

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*



**Кандалинцева Наталья Валерьевна**

**ГИДРОФИЛЬНЫЕ ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  
АЛКИЛИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА,  
АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора химических наук

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор

**Просенко Александр Евгеньевич**

Новосибирск-2020

## Оглавление

Введение.....	7
Глава 1. Алкилфенолы и их халькогенсодержащие производные как антиоксиданты (литературный обзор) .....	19
1.1. Фенольные антиоксиданты: механизм действия и факторы, влияющие на эффективность .....	19
1.2. Серосодержащие вторичные антиоксиданты. Синергизм .....	30
1.3. Серосодержащие производные алкилированных фенолов как полифункциональные антиоксиданты .....	36
1.4. Селен- и теллурсодержащие антиоксиданты .....	46
1.5. Водорастворимые биоантиоксиданты фенольного типа .....	57
1.6. Гидроксиарилалкановые кислоты и их производные как антиоксиданты.....	67
1.6.1. Природные кислоты и родственные им соединения .....	67
1.6.2. Фенозаны .....	75
1.7. Заключение .....	79
Глава 2. Галогениды S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония: синтез и свойства.....	81
2.1. Получение галогенидов S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония .....	81
2.1.1. Синтез исходных полупродуктов.....	81
2.1.2. Взаимодействие $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)галогеналканов с тиомочевинами ..	83
2.1.3. Взаимодействие $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и тиомочевинной .....	93
2.2. Химические свойства галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония ...	102
2.2.1. Де-трет-бутирование галогенидов S-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси- фенил)пропил)изотиурония под действием галогеноводородных кислот.....	102
2.2.2. Щелочной гидролиз галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)- изотиурония .....	106
2.2.3. Синтез производных сульфидного типа из галогенидов S-( $\omega$ -(4- гидроксиарил)алкил)изотиурония и тиолов на их основе .....	109
2.2.4. Обменные реакции галогенидов изотиурония с солями щелочных металлов .....	113

2.2.5. Окисление галогенидов S-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиурония гидропероксидами.....	116
2.3. Заключение .....	119
Глава 3. S-( $\omega$ -(Гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфаты и $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонаты натрия: синтез и свойства .....	121
3.1. Синтез и свойства S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия .....	121
3.1.1. Синтез S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия.....	121
3.1.2. Некоторые свойства S-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-тиосульфата натрия.....	125
3.2. Синтез Se-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селеносульфатов натрия и производных на их основе .....	128
3.3. Синтез $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонатов натрия .....	137
3.4. Заключение .....	140
Глава 4. Синтез и некоторые свойства $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллуру)алкановых кислот .....	143
4.1. Получение $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот по реакциям нуклеофильного замещения .....	143
4.2. Получение $\omega$ -(3-(4(2)-гидроксиарил)пропил)тиоалкановых кислот на основе аллилфенолов.....	147
4.3. Получение $\omega$ -(3,5-диалкил-4(2)-гидроксibenзилтио)алкановых кислот .....	149
4.4. Получение $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуру))алкановых кислот и их этиловых эфиров .....	155
4.5. Синтез солей $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот .....	158
4.6. Взаимодействие $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот с гидропероксидом кумола .....	159
4.7. Заключение .....	165
Глава 5. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений ..	168
5.1. Изучение антирадикальной активности синтезированных соединений .....	169
5.1.1. Модели окисления углеводородных субстратов в гомогенных системах ..	170
5.1.2. Модель инициированного окисления метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия.....	186
5.2. Изучение общей антиоксидантной активности синтезированных соединений ..	199

5.2.1. Модель $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде .....	200
5.2.2. Модель автоокисления этилолеата в водно-эмульсионной среде .....	206
5.2.3. Модель автоокисления метилолеата.....	209
5.2.4. Модель автоокисления сливочного масла.....	219
5.3. Заключение .....	221
Глава 6. О биологической активности синтезированных соединений.....	222
6.1. Исследование безопасности применения синтезированных соединений <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> .....	222
6.2. Исследование биоантиоксидантных свойств синтезированных соединений <i>in vitro</i> .....	231
6.3. Исследование биологической активности синтезированных соединений <i>in vivo</i> .....	236
6.4. Заключение .....	250
Глава 7. Экспериментальная часть.....	253
7.1. Материалы, оборудование, методы анализа и исследования .....	253
7.2. Синтез исходных соединений и полупродуктов.....	254
7.3. Получение галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония .....	257
7.3.1. Получение галогенидов изотиурония по реакции $\omega$ -(4-гидроксиарил)-галогеналканов с тиомочевинной в условиях открытой системы .....	257
7.3.2. Получение галогенидов изотиурония по реакции $\omega$ -(4-гидроксиарил)-галогеналканов с тиомочевинами в ампулах .....	261
7.3.3. Получение галогенидов изотиурония по реакции $\omega$ -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и мочевиной .....	264
7.4. Химические свойства галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония ...	265
7.4.1. Взаимодействие галогенидов S-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропил)изотиурония с галогеноводородными кислотами.....	265
7.4.2. Щелочной гидролиз .....	266
7.4.3. Взаимодействие галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония с галогеналканами в щелочной среде .....	268
7.4.4. Обменные реакции галогенидов изотиурония с солями щелочных металлов.....	275
7.4.5. Взаимодействие галогенидов изотиурония с гидропероксидами.....	276

7.5. Синтез и свойства S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфатов.....	278
7.5.1. Синтез и свойства S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия.....	278
7.5.2. Синтез Se-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селеносульфатов натрия и производных на их основе .....	283
7.6. Синтез $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонатов .....	289
7.7. Синтез $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллури)алкановых кислот и их производных .....	292
7.7.1. Получение $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот по реакциям нуклеофильного замещения.....	292
7.7.2. Получение $\omega$ -(3-(4(2)-гидроксиарил)пропилтио)алкановых кислот на основе аллилфенолов .....	298
7.7.3. Получение $\omega$ -(3,5-диалкил-4(2)-гидроксибензилтио)алкановых кислот ....	301
7.7.4. Получение $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллури))алкановых кислот и их этиловых эфиров.....	307
7.7.5. Синтез солей $\omega$ -((4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот	314
7.8. Исследование реакционной способности синтезированных соединений.....	317
7.8.1. Модель инициированного окисления кумола.....	317
7.8.2. Модель инициированного окисления стирола.....	319
7.8.3. Модель инициированного окисления метилолеата в хлорбензоле.....	319
7.8.4. Модель инициированного окисления метилолеата в водном растворе додecilсульфата натрия .....	320
7.8.5. Исследование противопероксидной активности .....	320
7.8.6. Модель $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде .....	321
7.8.7. Модель автоокисления метилолеата в водно-эмульсионной среде.....	321
7.8.8. Модель автоокисления метилолеата.....	322
7.8.9. Модель автоокисления сливочного масла.....	322
7.8.10. Исследование влияния гидрофильных алкилфенолов на биолюминесценцию <i>Ph. phosphoreum</i> .....	322
Заключение .....	324
Список сокращений и условных обозначений.....	327
Список литературы.....	330

Приложения.....381

## Введение

**Актуальность темы исследования.** К настоящему времени научно обоснована необходимость включения эндогенных антиоксидантов в комплексную терапию свободнорадикальных патологий – заболеваний, протекающих на фоне повышенной интенсивности образования продуктов неполного восстановления кислорода – активированных кислородных метаболитов (АКМ). В число таких патологий входят широко распространённые сердечно-сосудистые, воспалительные, онкологические, эндокринные и нейродегенеративные заболевания, что обуславливает актуальность поиска эффективных способов их лечения. Опыт применения для данных целей природных антиоксидантов-нутриентов ( $\beta$ -каротина, витаминов А, Е, С, коэнзима Q и др.) оказался не самым удачным: многочисленные рандомизированные клинические исследования не подтвердили эффективность использования таких препаратов и сформировали запрос на создание лекарственных средств на основе антиоксидантов абиогенного происхождения.

Среди синтетических ингибиторов свободнорадикального окисления наибольшую известность получили алкилированные фенолы, в течение многих десятилетий успешно используемые в качестве термостабилизаторов полимерных и иных органических материалов технического назначения, а также пищевых антиоксидантов. Отдельные представители таких ингибиторов (ионол, пробукол, дибуфелон) применяются в медицине; природные алкилфенолы (токоферолы, убихинолы и др.) играют важную роль в антиоксидантной защите живых организмов. Особый интерес в качестве биоантиоксидантов представляют серосодержащие производные алкилированных фенолов, превосходящие по эффективности *in vitro* и *in vivo* свои не содержащие серы аналоги, благодаря способности взаимодействовать с АКМ различной химической природы – как с активными радикалами, так и гидропероксидами. Ранее было показано, что алкилфенолы, содержащие в заместителях сульфидные группы (такие как 2,6-диметил-4-додецилтиометилфенол и бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфид, безопасны в применении, проявляют выраженную протекторную активность при различных свободнорадикальных патологиях и перспективны в качестве новых средств антиоксидантотерапии.

Ценными биоантиоксидантными свойствами, по всей видимости, обладают также селен- и теллурсодержащие алкилфенолы, однако такие соединения представлены отно-

сительно небольшим числом структур и как полифункциональные антиоксиданты пока малоизучены.

Названные алкилфенолы и их S (Se, Te)-содержащие производные являются липофильными соединениями, в то время как для медицинской практики более актуальны гидрофильные антиоксиданты, отличающиеся высокой биодоступностью, удобством способов введения и дозирования, пригодные для применения в инфузионной терапии острых состояний. В этой связи представляется актуальным создание гидрофильных биоантиоксидантов с бифункциональным механизмом противоокислительного действия.

**Степень разработанности темы.** В ряду известных фенольных антиоксидантов (ФАО) подавляющее большинство соединений обладает липофильными свойствами, число известных водорастворимых форм весьма ограничено. Гидрофильные ФАО построены по единому принципу и состоят из фенольного остова (как правило, структурно соответствующего эффективному липофильному антиоксиданту) и полярного (обычно ионогенного) фрагмента, придающего соединению способность растворяться в водных средах. Наиболее известными соединениями такого рода являются производные  $\alpha$ -токоферола, в структуре которых радикал  $C_{16}H_{33}$  замещен на карбоксильную группу (тролокс) или  $\alpha$ -D-глюкопиранозилметильный фрагмент (TMG), а также 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы, содержащие в положении 4 алкильный заместитель с карбоксилат-анионом (фенозаны) или катионом алкиламмония. В основе противоокислительного действия таких соединений лежит антирадикальная активность.

Гидрофильные серосодержащие ФАО, для которых по аналогии с липофильными антиоксидантами следует ожидать более высокой противоокислительной активности благодаря сочетанию антирадикальных и противопероксидных свойств, в литературе представлены единичными соединениями, включающими в свою структуру тиосульфатные, изотиурониевые или карбоксильные группы, при этом как полифункциональные антиоксиданты не охарактеризованы. Водорастворимые формы селен- и теллурсодержащих фенольных соединений в известной нам литературе не встречаются.

Направленный синтез гидрофильных ФАО, обладающих набором желательных качеств, невозможен без учета закономерностей «структура – свойство». Вместе с тем, такие зависимости до последнего времени изучены не были. В то же время немногочисленные сравнительные исследования противоокислительных свойств названных антиок-

сидантов свидетельствуют о том, что к ним малоприменимы закономерности «структура – антиокислительная активность», выявленные прежде для их липофильных аналогов.

Ранее нашими коллегами совместно с сотрудниками НИОХ СО РАН были разработаны эффективные способы функционализации 2,6-диалкилфенолов, основанные на введении в положение 4 гидроксильного заместителя и последующем превращении *para*-гидроксильных фенолов в галоидпроизводные с различным числом и строением *ortho*-заместителей. Это открыло перспективы синтеза на основе последних структурно-родственных рядов гидрофильных ФАО с последующей возможностью изучения на их примере закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения, которые могли послужить основой для молекулярного дизайна и направленного синтеза новых соединений с желательными свойствами.

**Целью настоящей работы** явилось создание нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие **задачи**:

1. Разработать способы синтеза, выделения и очистки гидрофильных алкилфенолов, содержащих в заместителях изотиурониевые, сульфатные, тио(селено)-сульфатные, карбоксильные, а также сульфидные, селенидные и теллуридные группы;
2. Осуществить синтез библиотек структурно-родственных гидрофильных S (Se, Te)-содержащих фенольных соединений;
3. Провести сравнительное исследование (био)антиоксидантной активности синтезированных соединений различных структур в различных модельных системах и выявить зависимости «структура – свойство», открывающие возможности для молекулярного дизайна и направленного синтеза полифункциональных гидрофильных биоантиоксидантов, обладающих набором ценных свойств;
4. Предложить новые эффективные гидрофильные антиоксиданты с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и выраженной протекторной активностью при свободнорадикальных патологиях для использования в биологии и медицине.

### Научная новизна.

Решена научная проблема разработки новых высокоэффективных и биодоступных агентов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов на основе направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов

Осуществлен синтез структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов – галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов,  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио-(селено,теллуридо)алкановых и их солей.

Изучено взаимодействие  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с концентрированными бром- и хлороводородными кислотами и тиомочевинной и солей S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония с конц. HBr и HCl. Установлено, что при взаимодействии названных алканолов с HNaI и SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> наряду с замещением алифатической OH-группы протекает де-*трет*-бутилирование, что приводит к соответствующим галогенидам S-( $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония. Показано, что галогениды S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония под действием конц. HBr претерпевают полное де-*трет*-бутилирование, а в случае HCl процесс останавливается на стадии образования моно-*трет*-бутилзамещенного производного.

Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> в водно-спиртовом растворе, на этой основе предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных Se-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов.

Осуществлен синтез ряда новых производных фенолов – бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфидов, 2-(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)этан-1,1-диил-*бис*-(диэтилфосфонатов), бутил-(3-(3-этокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенидов, бис-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов и -диселенидов, бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)теллурида и -дителлурида, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

Выявлено наличие у синтезированного бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)пропил)селенида выраженной гипогликемической активности и способности активизировать накопление гликогена в печени при отсутствии токсических свойств.

Впервые получен бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-дителлурид, и показаны возможности его использования в синтезах различных теллуруалкилфенолов.

Предложен метод получения  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуру)-алкановых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием тетрагидробората натрия и галогеналкановых кислот.

Впервые в различных модельных системах проведено системное сравнительное исследование противooksидлительных свойств структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов.

Созданы банки констант скоростей взаимодействия вновь синтезированных серо(селен)содержащих фенолов с пероксидными радикалами стирола, кумола и метилолеата, в том числе в водных средах.

Изучено влияние  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот на разложение гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты. Установлено, что для названных тиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от строения заместителя, содержащего атом серы.

Установлено влияние структурных факторов на способность гидрофильных тиоалкилфенолов ингибировать окисление липидных субстратов (в том числе выделенных липопротеинов) в различных условиях.

Выявлена взаимосвязь между структурой гидрофильных фенолов и их противовоспалительной активностью; структурой и токсическими свойствами.

Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой, хондропротекторной и геропротекторной активностью, кардио- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что для ряда синтезированных соединений фармакологически ценные свойства проявляются через влияние на геном клетки посредством активации системы Keap1/Nrf2/ARE.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Предложены эффективные методы получения галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-( $\omega$ -(4-

гидроксиарил)алкил)селеносульфатов,  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия,  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено,теллури)алкановых кислот и их солей, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ.

Впервые создана библиотека гидрофильных производных алкилированных фенолов, включающая десятки соединений, образующих структурно-родственные ряды с вариациями в строении отдельных фрагментов, что позволяет позиционировать их как удобные объекты для изучения закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения.

Предложены эффективные способы превращения  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов и солей S-( $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил)изотиурония соответственно в моно- и ди-*орто*-незамещенные галогениды S-( $\omega$ -гидроксифенил)алкил)изотиурония, что открывает удобные и эффективные пути синтеза ранее труднодоступных  $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкантиолов – тиоаналогов природных биологически активных веществ и  $\omega$ -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов – ключевых полупродуктов синтеза эффективных антиоксидантов.

Найдены условия щелочного гидролиза солей S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония, приводящие к соответствующим тиолам с высокими выходами, а также осуществлять на основе названных солей изотиурония одностадийные синтезы дисульфидов и сульфидов.

Расширен синтетический потенциал названных солей изотиурония и соответствующих им тиолов – на их основе получены производные тиаалкилфенолов, дополнительно функционализированные в алкильном заместителе атомами галогена, гидроксильными и метилен-*бис*-(диэтилфосфонат)ными группами, в ароматическом ядре – атомами брома, метокси- и гидроксизаместителями.

Изучена динамика изменения состава реакционных смесей при взаимодействии *пара*-галогенпропилзамещенных фенолов с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в 50%-ном водном этаноле и в условиях снижения в растворителе спиртовой компоненты. Предложены удобные и эффективные методы получения органических селеносульфатов и диселенидов, исходя из соответствующих галогеналканов с использованием сульфита натрия и элементарного селена. Показаны возможности использования бис-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)-диселенидов в качестве синтонов для получения селенидов различного строения.

Осуществлен синтез бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]-селенида, обладающего выраженной гипогликемической активностью и перспективного для дальнейших исследований в качестве антидиабетического средства.

Предложен метод синтеза бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-дителлурида – удобного синтона для получения различных теллууроалкилфенолов.

Изучена динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии 2,6-диметилфенола с формальдегидом и тиопропановой кислотой при различных мольных отношениях, на этой основе предложена эффективная, пригодная для масштабирования методика синтеза 3-(3,5-диметил-4-гидроксибензилтио)пропановой кислоты и ее калийной соли.

Предложен метод получения  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановых кислот из соответствующих диселенидов. Показана его эффективность для синтеза аналогичных теллуросодержащих соединений.

Изучено разложение гидропероксида кумола под действием  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот в среде уксусной кислоты. Показано, что в структурно-родственном ряду алкилтиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы.

Установлены закономерности влияния структуры гидрофильных тиоалкилфенолов на их антирадикальные свойства, способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и  $\text{Cu}^{2+}$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )-индуцированное окисление выделенных липопротеинов, а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo* и противовоспалительную активность *in vivo*. Показано, что найденные закономерности могут быть использованы для прогноза свойств вновь синтезированных соединений, а, соответственно, и в молекулярном дизайне и направленном синтезе новых соединений с определенной активностью.

В рядах синтезированных соединений выявлены агенты, обладающие выраженной противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой и геропротекторной активностью, кардиопротекторными и радиозащитными свойствами.

Предложен новый эффективный индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE.

Разработан способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием модели  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления выделенных липопротеинов низкой плотности.

**Методология и методы исследования.** Диссертационная работа базируется на актуальных достижениях химической науки и выполнена с привлечением комплекса современных методов синтеза и исследования строения и свойств органических соединений.

Выделение и очистка веществ осуществлялись методами экстракции, кристаллизации и хроматографии. Для анализа состава реакционных смесей и полученных продуктов привлекали ВЭЖХ и ГХ/МС. Состав и строение синтезированных соединений устанавливали методами элементного и рентгеноструктурного анализа, ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Свойства синтезированных соединений изучали с привлечением манометрического, титриметрического, спектрофотометрического и биолуминесцентного методов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- новые гидрофильные производные алкилированных фенолов, включающие с свою структуру изотиурониевые, сульфонатные, тио- и селеносульфатные группы, тио(селено, теллури)алкилкарбокисильные и тио(селено, теллури)алкилкарбокисилатные фрагменты;
- методы синтеза серо(селен, теллур)-содержащих производных алкилированных фенолов;
- характер и результаты взаимодействия  $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и тиомочевинной, галогенидов S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония с бром- и хлороводородными кислотами, 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галоген-пропанов с селеносульфатом натрия;
- закономерности влияния структуры синтезированных соединений на их антирадикальные свойства, способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и  $\text{Cu}^{2+}$ ( $\text{Fe}^{2+}$ )-индуцированное окисление выделенных липопротеинов, а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo*;
- наличие у синтезированных соединений полифункциональной противоокислительной активности;

– наличие у синтезированных соединений ценных фармакологических свойств, их перспективность практического использования в качестве биологически активных антиоксидантов.

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов синтеза, анализа и исследования свойств органических соединений; обеспечивалась тщательностью и повторностью проведения экспериментов, подтверждена соответствием экспериментальных данных теоретически ожидаемым.

**Личный вклад соискателя.** Направление диссертационного исследования было определено автором совместно с научным консультантом. На начальных этапах научного поиска совместно проводились работы по синтезу ряда S-замещенных фенолов и полупродуктов их синтеза, что нашло отражение в совместных публикациях, часть из которых была использована как в настоящей работе, так и в ранее защищенной докторской диссертации А. Е. Просенко «Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения». Указанные диссертационные работы отличаются целью и задачами исследования, полученными результатами и итоговыми выводами, их пересечение носит единичный, несистемный характер и связано с использованием единичных соединений в различных синтетических стратегиях и целях.

Результаты, представленные в работе, получены автором лично или при его непосредственном участии. Автор внес основной вклад в формирование общего направления исследования, постановку конкретных задач, планирование и проведение химических экспериментов, их описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов. В исследованиях биологической направленности автор принимал участие в постановке задач исследования, обсуждении дизайна экспериментов и полученных экспериментальных данных, публикации результатов.

В период работы над диссертацией осуществлялось руководство научно-исследовательской деятельностью студентов и аспирантов, под руководством автора была защищена кандидатская диссертация Олейник А. С. «Синтез, антиоксидантная и биологическая активность S-[ $\omega$ -(гидроксиарил)алкил]тиосульфатов и  $\omega$ -(гидроксиарил)-алкансульфонатов натрия».

**Апробация результатов.** Результаты диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях, включая, в частности: II и IV Национальные научно-практические конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека» (Смоленск, 2001, 2005), Международную конференцию «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), VI, VII, VIII и IX Международные конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2002, 2006, 2010, 2015), Четвертую и Седьмую Всероссийские научно-практические конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2009, 2015), 4-й Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002), XV Международную конференцию и дискуссионный научный клуб «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2007), Всероссийскую научную конференцию «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), V и VI Международные научно-практические конференции «Тяжёлые металлы и радионуклеиды в окружающей среде» (Семей, 2008, 2010), International Conference on Prevention of Age-Related Diseases (Shanghai, 2009), 17th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Orlando, 2010), Annual Meeting of Society for Free Radical Research (Oslo, 2010), VIII Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2012), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Международную научно-практическую конференцию «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (Новосибирск, 2013), 14th International Conference on Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants (Paris, 2014), Всероссийские конференции молодых ученых и VII – VIII школы им. академика Н. М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» (Москва, 2015, 2019; приглашенный лектор), XIV Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием им. А. Ю. Барышникова «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2017), II и III Международные конференции «Свободные радикалы в химии и жизни» (Минск, 2017, 2019), Всероссийскую научную конференцию с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), XV Всероссийскую научно-практическую конференцию им А. Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские

технологии: проблемы, достижения, перспективы» (Москва, 2018), 25th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Chicago, 2018), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), 26th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Las Vegas, 2019).

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 132 работы, в том числе 32 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и иных научных изданиях, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 2 патента, статьи в иных изданиях, тезисы докладов в сборниках конференций.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (№ гос. рег. 01.200.209186) и направления научных исследований «Полифункциональные фенольные антиоксиданты и биологически активные вещества» (рег. в РОСРИД: АААА-А18-118091390005-1 (2018 г.), АААА-А19-11911290030-8 (2019 г.)).

Исследования биологической активности новых соединений проводились при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: 01-04-49306-а «Исследование антиоксидантного действия парафункциональных производных фенолов», 03-04-06385-мас «Программа поддержки молодых ученых (для проекта 01-04-49306)», 05-04-48819 «Активация антиоксидант-отвечающего элемента новыми гидрофильными бифункциональными фенольными антиоксидантами», 09-04-00600-а «Регуляторная роль антиоксидант-респонсивного элемента при воспалении», 09-04-01376 «Метаболическая регуляция генерации активных форм кислорода и азота в митохондриях мозга, сердца и печени и защита от окислительного стресса», 11-04-00640 «Участие редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE в дифференцировке, активации и апоптозе различных субпопуляций Т-лимфоцитов», 14-04-00551 «Участие активированных кислородных метаболитов и редокс-чувствительных сигнальных систем в развитии и персистенции гранулематозного воспаления», 16-54-00050 «Исследование антиоксидантных и регуляторных свойств новых водорастворимых фенольных соединений в биологических системах».

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, семи глав основного содержания, заключения, списка литературы (495 наименований, включая публи-

кации автора по теме исследования) и приложений. Общий объем диссертации без приложений составляет 378 страниц, она содержит 131 схему, 35 рисунков и 63 таблицы.

Автор выражает искреннюю благодарность всем, кто был причастен к появлению данной работы, всем соавторам опубликованных работ, и лично акад. РАН Г. А. Толстикову, акад. РАН В. В. Ляховичу, акад. НАН Беларуси С. Н. Черенкевичу, чл.-корр. РАН В. А. Вавилину – за сотрудничество и соавторство, д-ру мед. наук Е. Б. Меньшиковой, д-ру биол. наук Н. К. Зенкову (ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины), д-ру мед. наук М. И. Душкину, д-ру мед. наук Колесниковой О. П. (НИИ фундаментальной и клинической иммунологии), д-ру биол. наук Г. Г. Мартиновичу (Белорусский государственный университет, г. Минск), д-ру биол. наук В. З. Ланкину (Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, г. Москва), канд. биол. наук Т. Н. Богатыренко (Институт проблем химической физики, г. Черноголовка) – за цикл исследований биологической активности синтезированных соединений.

Автор благодарен коллективу Новосибирского института органической химии и лично д-ру хим. наук И. А. Григорьеву и д-ру физ.-мат. наук Е. Г. Багрянской – за многолетнее плодотворное сотрудничество, д-ру биол. наук Т. Г. Толстиковой и д-ру биол. наук И. В. Сорокиной – за изучение биологической активности синтезированных соединений, М. М. Шакирову – за спектры ЯМР, д-ру хим. наук Ю. В. Гатилову, канд. хим. наук Л. М. Покровскому и д-ру хим. наук В. П. Фадеевой – за исследование строения и физико-химических свойств изотиуриониевых соединений.

Отдельное спасибо всему коллективу кафедры химии и института естественных и социально-экономических наук Новосибирского государственного педагогического университета – за дружбу, сотрудничество и помощь словом и делом, моим аспирантам Трубниковой Ю. Н., Хольшину С. В. и Ягунову С. Е. – за совместную работу по синтезу и исследованию свойств  $\omega$ -((4(2)-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот и их производных, а также селен- и теллурсодержащих соединений, и земной поклон Александру Евгеньевичу Просенко – за все годы нашей совместной работы, мудрое наставничество и мою профессиональную судьбу.

## **Глава 1. Алкилфенолы и их халькогенсодержащие производные как антиоксиданты (литературный обзор)**

Способность алкилированных фенолов и их производных ингибировать процессы свободнорадикального окисления углеводородов под действием молекулярного кислорода определяет практическую значимость данных соединений в качестве стабилизаторов полимерных, горючих и смазочных материалов [1, 2, 3, 4], пищевых добавок, повышающих сохранность продуктов и увеличивающих сроки их хранения [5, 6, 7, 8], а также средств профилактики и терапии заболеваний и патологических состояний, связанных с активизацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9, 10, 11].

Формирование представлений об окислительном стрессе как универсальном патогенетическом факторе (современная наука насчитывает более 200 патологий, возникновение и развитие которых сопряжено с окислительным стрессом) [12, 13] в последние десятилетия значительно актуализировало исследования в области изучения биоантиоксидантных и фармакологических свойств фенольных соединений, к числу которых относятся и важнейшие природные антиоксиданты (токоферолы, убихиноны, флавоноиды и др.) [14, 15].

### ***1.1. Фенольные антиоксиданты: механизм действия и факторы, влияющие на эффективность***

Окисление алифатических и алкилароматических углеводородов, полимеров, а также липидов молекулярным кислородом представляет собой радикальный цепной процесс и протекает по единому механизму, представленному на схеме 1-1 [16, 17, 18].

В естественных условиях зарождение цепей окисления может происходить разными путями: при взаимодействии  $O_2$  с молекулами основного вещества или более легко окисляемых примесей, при гомолитическом распаде примесей, в результате реакций с участием следовых количеств металлов переменной валентности, под воздействием

Зарождение цепей:	(0) Инициирование $\rightarrow R\cdot$	$W_0$	
Продолжение цепей:	(1) $R\cdot + O_2 \rightarrow RO_2\cdot$	$k_1$	
	(2) $RO_2\cdot + RH \rightarrow ROOH + R\cdot$	$k_2$	
Вырожденное разветвление цепей:	(3) $ROOH \rightarrow RO\cdot + \cdot OH$	$k_3$	
Обрыв цепей:	(4) $R\cdot + R\cdot \rightarrow$	} молекулярные продукты	$k_4$
	(5) $RO_2\cdot + R\cdot \rightarrow$		$k_5$
	(6) $RO_2\cdot + RO_2\cdot \rightarrow$		$k_6$

где  $RH$  – субстрат окисления,  $R\cdot$ ,  $RO\cdot$  и  $RO_2\cdot$  – алкильный, алкоксильный и алкилпероксидный радикалы, соответственно,  $W_0$  – скорость зарождения цепей,  $k_1$ - $k_6$  – константы скоростей соответствующих реакций.

освещения, ионизирующей радиации и пр. В кинетических исследованиях часто применяют искусственное инициирование, главным преимуществом которого является возможность изучать окисление при определенной и строго постоянной скорости генерации радикалов, которую можно варьировать в широких пределах.

Важной чертой рассматриваемого процесса является вырожденное разветвление цепей по реакции (3), которая со временем становится главным источником радикалообразования и обуславливает самоускоренное развитие процесса в естественных условиях (рисунок 1-1).

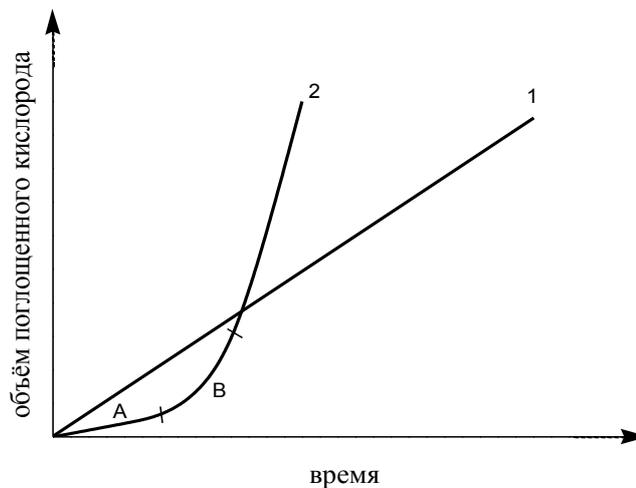


Рисунок 1-1. Кинетические кривые поглощения кислорода при неингибированном окислении в присутствии радикального инициатора (1) и при автоокислении (2)

При достаточно большой концентрации  $O_2$  в реакционной среде (уже на воздухе при атмосферном давлении) справедливо соотношение  $[RO_2\bullet] \gg [R\bullet]$ , вследствие чего основным путем обрыва цепей окисления в отсутствие ингибиторов является реакция (6) [16].

Из анализа схемы 1-1 следует, что существует два пути ингибирования процесса автоокисления: через инактивацию ведущей цепи окисления свободных радикалов и путем снижения концентрации и (или) предотвращения распада гидропероксидов. При всем структурном и функциональном многообразии известных антиоксидантов (АО) наиболее эффективными ингибиторами антирадикального действия являются на сегодняшний день производные алкилированных фенолов [19]. В присутствии последних представленная на схеме 1-1 последовательность реакций дополняется превращениями с участием молекул фенольного антиоксиданта (ФАО) и образующихся из них радикалов (схема 1-2).

Схема 1-2



где  $ArOH$  и  $ArO\bullet$  – соответственно молекула и радикал ФАО,  $k_7-k_9$  – константы скоростей соответствующих реакций.

В основе действия ФАО лежит способность взаимодействовать с пероксидными радикалами окисляющегося субстрата по реакции (7), при этом не наблюдается исчезновения свободной валентности и ингибирующий эффект достигается тем, что радикал  $ArO\bullet$  в отличие от  $RO_2\bullet$  не участвует в подолжении цепей окисления. Константа  $k_7$  является одной из главных характеристик эффективности ФАО, для используемых на практике ФАО она составляет от  $\sim 2 \times 10^4$  до  $\sim 3 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$  [16, 20]. Аналогичным образом  $ArOH$  реагирует с другими активными радикалами, в частности с  $RO\bullet$  и  $R\bullet$ .

Высокая стабильность  $ArO\bullet$  обусловлена совокупностью термодинамических и кинетических факторов [21]. Термодинамическая устойчивость подразумевает низкую энергию превращения  $ArOH$  в  $ArO\bullet$  и связана с делокализацией спиновой плотности неспаренного электрона на ароматическое кольцо. Согласно значениям спиновой плотности в  $ArO\bullet$  и радикале 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола, рассчитанным из экспериментально

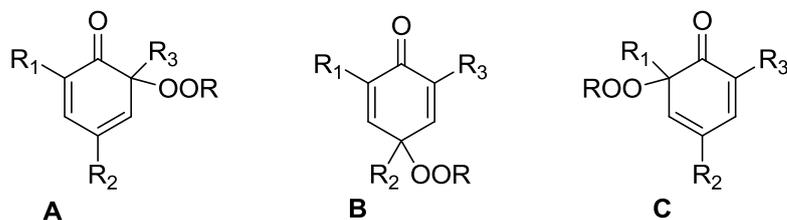
определённых констант сверхтонкого взаимодействия (ЭПР-спектры) плотность неспаренного электрона концентрируется главным образом в *para*-положении [16]:



При этом степень смещения спиновой плотности с атома кислорода на ароматическое кольцо выше в случае 2,4,6-три-*tert*-бутилфеноксильного радикала, что согласуется со значениями энергии гомолитической диссоциации связи ArO–H, которая в феноле составляет 370 кДж/моль, а в алкилированных фенолах на 20–40 кДж/моль меньше [16].

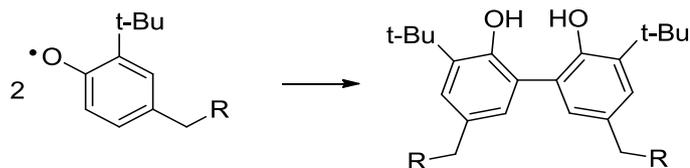
Кинетическая стабильность феноксильных радикалов возникает при наличии в ароматическом кольце заместителей, создающих стерические препятствия для протекания реакций по атомам углерода, концентрирующим плотность неспаренного электрона (положения 2, 4, 6). При этом с увеличением пространственного объема заместителей (особенно в *орто*-положениях) кинетическая устойчивость ArO• возрастает, что повышает и ингибирующую активность соответствующих им ArOH. Это объясняет тот факт, что среди промышленных стабилизаторов и синтетических биологически активных антиоксидантов наибольшее распространение получили 4-замещённые 2,6-ди-*tert*-бутилфенолы [22].

В условиях инициированного окисления главным путем гибели феноксильных радикалов является реакция (8), приводящая к образованию смеси несимметричных хинолидных пероксидов (QP):

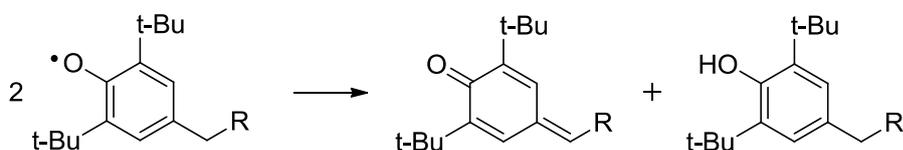


Соотношение изомеров А, В, С в смеси чувствительно к объёму заместителей R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>. Аналогичным образом к ArO• присоединяются и другие активные радикалы [16].

В отличие от реакции (8) бимолекулярная гибель ArO• (реакция (9)) может протекать по альтернативным путям. В случае феноксильных радикалов, имеющих незамещённые *орто*- и/или *para*-положения, реакция идет с образованием димерных фенольных соединений (схема 1-3).



2,4,6-Тризамещенные феноксила, как правило, не образуют устойчивых димеров. При наличии в радикалах бензильных атомов водорода протекает реакция диспропорционирования, приводящая к образованию метиленхинона и молекулы исходного фенола (схема 1-4).



Соотношение скоростей протекания реакций (7) – (9) определяет величину стехиометрического коэффициента ингибирования  $f$ , который численно равен среднему числу цепей, обрываемых в расчете на одну ингибирующую группу ArOH, и наряду с константой  $k_7$  является важнейшей количественной характеристикой антирадикальной активности ФАО. В зависимости от соотношения скоростей реакций (8) и (9) коэффициент  $f$  меняется от 1 до 2 [23], в условиях иницированного окисления, когда вклад реакции (9) в обрыв цепей окисления невелик, экспериментально определяемая величина  $f$  для большинства экранированных фенолов составляет  $2.0 \pm 0.2$  [24].

ФАО и продукты их превращений могут вступать в реакции (10) – (16), протекание которых снижает эффективность действия ФАО (схема 1-5) [16].

- (10)  $\text{ArO}\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{ArOH} + \text{R}\cdot$
- (11)  $\text{QP} + \text{O}_2 + \text{RH} \rightarrow 2 \text{RO}_2\cdot + \text{молекулярные продукты}$
- (12)  $\text{ArO}\cdot \rightarrow \text{R}\cdot + \text{молекулярные продукты}$
- (13)  $\text{ArOH} + \text{ROOH} \rightarrow \text{ArO}\cdot + \text{RO}\cdot + \text{H}_2\text{O}$
- (14)  $\text{ArOH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{ArO}\cdot + \text{HO}_2\cdot$
- (15)  $2 \text{ArO}\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{ArOOAr}$
- (16)  $\text{ArOH} + \text{Q} \rightarrow \text{ArO}\cdot + \text{HQ}\cdot,$

где Q – хинон

Для эффективных ФАО интенсивность протекания реакций (10) – (16) мала, и они не вносят значимого вклада в кинетику ингибированного окисления. В связи с чем, их протеканием обычно пренебрегают. Однако в некоторых случаях данные реакции могут существенно влиять на эффективность ФАО. Так, например,  $\alpha$ -токоферол, который принято считать одним из наиболее эффективных природных антиоксидантов, проявляет высокую антиокислительную активность только в низких концентрациях, в области высоких концентраций (по некоторым оценкам [25] при соотношениях  $\alpha$ -токоферол/жирная кислота больше 1/100), а так же в отсутствие коантиоксидантов, восстанавливающих токоферильные радикалы, проявляет прооксидантные свойства вследствие участия последних в реакции (10) [10]. Такая инверсия антиокислительного действия в прооксидантное характерна для многих природных антиоксидантов и с ней связывают неудачи в использовании витаминов-антиоксидантов для коррекции состояний, связанных с окислительным стрессом [10, 26].

К настоящему времени накоплен большой массив экспериментальных данных об антиоксидантной активности (АОА) фенолов различного строения, мы ограничимся весьма кратким обзором, дающим общие представления о влиянии заместителей и свойств окисляющегося субстрата на активность моноядерных ФАО.

В общем случае активность алкилированных фенолов в реакции (7) возрастает при увеличении индуктивного эффекта алкильных заместителей, что сопряжено со снижением энергии связи ArO–H (таблица 1-1).

Однако в случае 2,6-ди-*трет*-алкилфенолов эта зависимость нарушается. Так, в ряду фенолов, представленных в таблице 1-2, величина  $D_{OH}$  непрерывно снижает-

Таблица 1-1. Энергии ArO–H связи и константы скорости  $k_7$  взаимодействия метилфенолов [19] с вторичными пероксидными радикалами, 60 °С

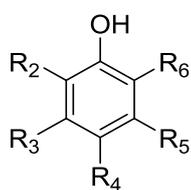
Фенол	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	$D_{O-H}$ , кДж · моль <sup>-1</sup>	$k_7 \cdot 10^{-4}$ , М <sup>-1</sup> · с <sup>-1</sup>
	H	H	H	H	H	369.0	0.37
	H	H	Me	H	H	362.2	1.3
	Me	H	H	H	H	359.9	1.9
	Me	H	Me	H	Me	347.5	16
	Me	Me	Me	Me	Me	340.5	47

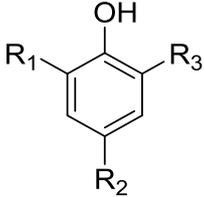
Таблица 1-2. Энергии ArO–H связи и константы скорости  $k_7$  для пара-незамещенных фенолов

<i>орто</i> -алкильные заместители	H; H	Me; Me	<i>n</i> -алкил; <i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu; <i>t</i> -Bu
D <sub>OH</sub> , ккал/моль	88,3	85,1	83-84	82,1
$k_7$ (60°C), отн. ед.	1	5-10	5-15	~ 1

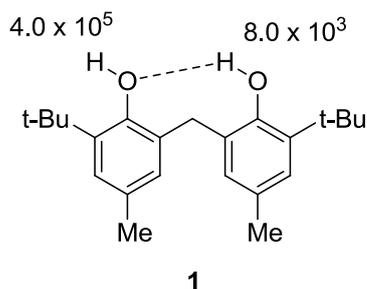
ся по мере увеличения эффективного объема *орто*-алкильных заместителей, а активность фенолов в реакции (7) достигает максимума при промежуточном *орто*-алкильном замещении. Аномально низкое значение величины  $k_7$  для 2,6-ди-*трет*-алкилфенолов может быть объяснено стерическими препятствиями для реакции с RO<sub>2</sub>•, создаваемыми *орто*-заместителями, при условии, что два фактора: энергия связи ArO–H и стерический фактор, – влияют на величину  $k_7$  независимо.

Аналогичная картина наблюдается и при ингибировании алкилированными фенолами процессов автоокисления углеводородных субстратов (таблица 1-3). Так, в частности, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ионол) значительно уступает по эффективности своему 2,4-ди-*трет*-бутилзамещенному изомеру.

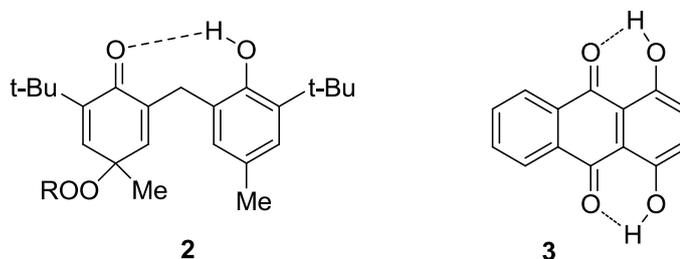
Таблица 1-3. Относительные значения периодов индукции ( $\tau$ ) при стабилизации нефтепродуктов 2,4,6-триалкилфенолами [16]

Общая формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	$\tau_{\text{инд}}$ , отн. ед.
	<i>t</i> -Bu	Me	<i>t</i> -Bu	1.00
	H	H	H	0.00
	H	Me	H	0.10
	Me	H	H	0.14
	Me	Me	H	0.51
	Me	H	Me	0.32
	Me	Me	Me	1.18
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	1.70
	<i>t</i> -Bu	Et	<i>t</i> -Bu	1.25
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	0.36

Определенное влияние на активность фенолов в реакции (7) оказывают водородные связи, образующиеся с участием фенольного гидроксила. При этом АОА фенолов, как правило, снижается, если образуется водородная связь с участием атома водорода атакуемой ОН-группы, и возрастает, если водородная связь образуется при участии атома кислорода той же группы. Так, 2,2'-метилен-бис-(4-метил-6-*трет*-бутилфенол) (**1**, он же стабилизатор 2246) вследствие образования внутримолекулярной водородной связи имеет две неэквивалентные ОН-группы: одна из них реагирует с константой скорости  $k_7$  ( $60^\circ\text{C}$ ) =  $4.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$ , вторая – с константой в 50 раз меньшей [24]:



Образованием внутримолекулярной водородной связи объясняют более высокое значение  $k_7$  ( $1.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$ ) для пирокатехина в сравнении с изомерным ему гидрохиноном ( $1.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$ ) и очень низкие значения  $k_7$  для соответствующего стабилизатору 2246 кетофенола **2** и 1,4-дигидроксиантрахинона **3** [16]:



Строение *пара*-алкильного заместителя слабо влияет на величину константы скорости  $k_7$ , поэтому все 2,6-ди-*трет*-бутилированные фенолы характеризуются близкими значениями  $k_7 \sim (3 \pm 1) \times 10^4 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$  (таблица 1-4). Энергия активации взаимодействия  $\text{ArO}\cdot$  с  $\text{RO}_2\cdot$  при окислении модельных алкилароматических углеводородов (реакция (8)), как правило, близка к нулю. В этой связи константы  $k_8$  для названных фенолов также изменяются в весьма узких пределах, они слабо зависят от природы  $\text{ArO}\cdot$  и  $\text{RO}_2\cdot$  и принимают обычно значения  $\sim 3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\cdot\text{c}^{-1}$  [16]. Таким образом, решающее значение для проявления различий в АОА 2,6-ди-*трет*-бутил-4-алкилфенолов имеет активность образуемых ими радикалов в реакции (9).

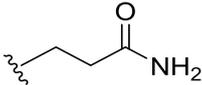
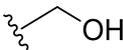
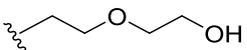
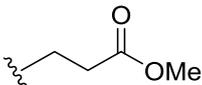
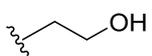
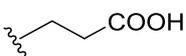
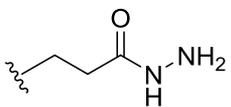
Таблица 1-4. Значения констант скорости  $k_7$  и  $k_9$  для 4-R-2,6-ди-*трет*-бутилфенолов  
[16, 19]

R	$k_7$ (M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup> )	$k_9$ (M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup> )
Me	$(2.8-3.7) \times 10^4$	$8.7 \times 10^3$
Et	...	$2.4 \times 10^3$
<i>i</i> -Pr	...	7.7
<i>t</i> -Bu	$3.3 \times 10^4$	$< 10^{-5}$
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOMe	$2.0 \times 10^4$	$7.4 \times 10^2$

Увеличение объема *пара*-заместителя и уменьшение числа  $\alpha$ -атомов водорода снижает вероятность протекания подобного рода взаимодействий, и это приводит к уменьшению величины константы скорости  $k_9$ . Так, при переходе от 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола к 2,4,6-три-*трет*-бутилфенолу величина  $k_9$  уменьшается в  $10^8$  раз (таблица 1-4), иными словами наличие метильного или *n*-алкильного *пара*-заместителя в структуре ФАО является наиболее предпочтительным.

Электроноакцепторные заместители, связанные непосредственно с фенольным кольцом, однозначно снижают АОА, поэтому такие фенолы практически не используют в качестве антиоксидантов [16]. Наличие гетерозаместителя, отделенного от ароматического ядра одной или несколькими метиленовыми группами, слабо влияет на АОА. Так, по данным [27], *пара*-алкоксилированные 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы в полипропилене при 120-140°C незначительно уступают по эффективности 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолу (таблица 1-5).

Таблица 1-5. Ингибирование 4-R-2,6-ди-*трет*-бутилфенолами окисления  
полибутадиена, 130 °C

R	$\tau$ , мин	R	$\tau$ , мин	R	$\tau$ , мин
Me	100		85		70
	70		79		77
	90		63		83

Хорошо известно, что ингибирующая эффективность ФАО зависит не только от его строения, но и от свойств субстрата окисления [7, 28, 29]. Классическим примером такого рода является ионол, который является одним из лучших ингибиторов окисления жиров, но малоэффективен для стабилизации  $\beta$ -каротина, особенно в травяной муке [7].

Данный феномен ставит вопрос о возможности объективной оценки эффективности биоантиоксидантов в условиях химической лаборатории. В этой связи исследования потенциальных биоантиоксидантов все чаще проводят при окислении эфиров ненасыщенных жирных кислот в водно-эмульсионных и микрогетерогенных системах, моделирующих, как полагают, процессы пероксидации липидов в биологических мембранах.

При окислении природных жиров и метилолеата [30, 31, 32], а также эфиров полиненасыщенных кислот [33, 34] в гомогенных растворах экспериментально измеряемая величина  $k_7$  для наиболее активных ФАО значительно снижается по сравнению с  $k_7$  при окислении модельных углеводов, происходит как бы нивелировка реакционной способности ингибиторов. Еще более серьезные изменения активности ФАО наблюдаются при окислении липидов в мицеллах и липосомах. Уже качественные эксперименты [35] показали, что АОА  $\alpha$ -токоферола в таких системах резко снижается. Это было подтверждено измерением величины  $k_7$  для  $\alpha$ -токоферола при окислении линолевой кислоты в водно-мицеллярных растворах [36, 37].

Сопоставляя абсолютные значения величин  $k_7$  для ряда ФАО при окислении этилбензола, метиллинолеата и метиллинолената в хлорбензоле, а также метиллинолеата в водно-мицеллярном растворе в присутствии додецилсульфата натрия в качестве поверхностно-активного вещества, В.А. Рогинский [33, 34] пришел к выводу, что для большинства АО эта величина в указанном ряду снижается (таблица 1-б). По мнению автора, снижение экспериментально определяемого значения  $k_7$  при переходе от этилбензола к метиллинолеату обусловлено не изменением собственно константы скорости элементарной реакции (7), а связыванием значительной части  $\text{ArOH}$  с эфиром жирной кислоты в нестабильные комплексы, неактивные в реакции (7):

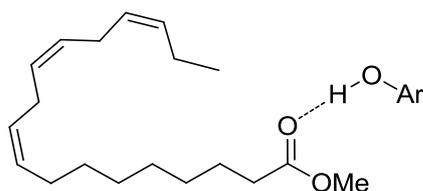
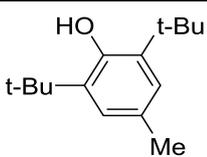
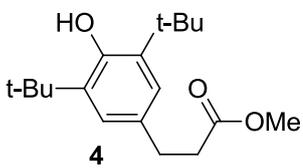
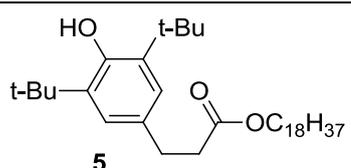
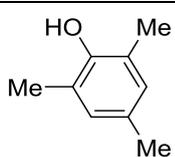
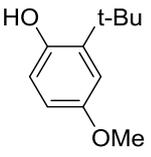
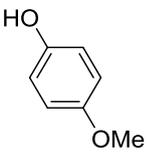
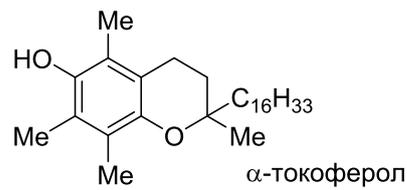


Таблица 1-6. Значения  $k_7$  при окислении этилбензола (ЭБ), метиллинолеата (МЛ) и метиллинолената (МЛН) в хлорбензоле и метиллинолеата в мицеллах додецилсульфата натрия

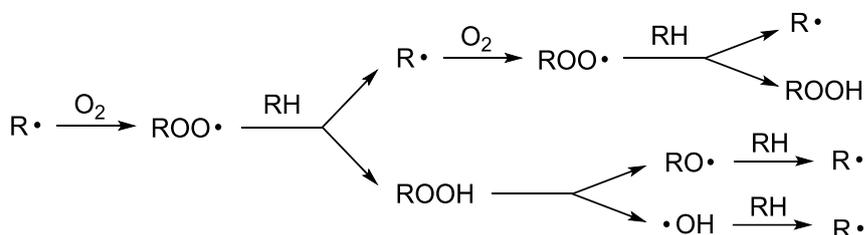
Антиоксидант	$k_7 \times 10^{-4} (\text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1})$			
	ЭБ, 60 °С	МЛН, 50 °С	МЛ, 50 °С	МЛ в мицеллах, 40 °С
	2.5	2.8	3.2	1.9
	2.0	2.0	1.7	1.8
	2.0	–	2.9	0.0007
	19	3.2	4.4	1.1
	79	13	13	2.1
	22	–	2.6	0.25
 $\alpha$ -токоферол	330	–	130	2.3

Последующее снижение экспериментально определяемых значений  $k_7$  при переходе к мицеллярным растворам обусловлено появлением новых физических факторов, отражающихся на активности ФАО в таких системах. Один из них – возможность образования водородных связей между фенольным гидроксилем и водой:  $\text{ArOH} \cdots \text{H}_2\text{O}$ . Значение данного фактора, безусловно, тем выше, чем меньше степень стерического экранирования фенольного гидроксила. Кроме того, непосредственная встреча  $\text{RO}_2\cdot$  и молекулы липофильного АО возможна только при их локализации на периферии мицеллы, что облегчается при снижении гидрофобного взаимодействия между окисляемым субстратом и молекулой ФАО. Влияние данного фактора, в частности, ярко отражается на величинах  $k_7$  для эфиров **4** и **5** (таблица 1-6). Вероятность образования контактной пары  $\text{RO}_2\cdot$  и ФАО с участием гидрофильного АО с заряженным фрагментом может варьировать в еще более широких пределах в зависимости от знаков заряда  $\text{ArOH}$  и мицеллы, пространственного взаиморасположения фенольного гидроксила и полярного фрагмента АО, конфигурации «дипольной шубы» [34].

### 1.2. Серосодержащие вторичные антиоксиданты. Синергизм

Для развития окислительного процесса в естественных условиях принципиальное значение имеет накопление в окисляющемся субстрате гидропероксидов, которые подвергаются гомолитическому распаду по реакции (3), что, в свою очередь, приводит к разветвлению цепей окисления (схема 1-6).

Схема 1-6

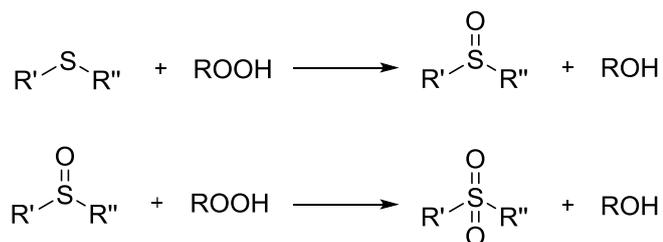


Накопление  $\text{ROOH}$  происходит как в отсутствие ингибиторов (реакция (2)), так и с участием ФАО (реакция (7)). Зарождение новых цепей окисления в результате распада пероксидов значительно ускоряет расход ФАО, и не удивительно, что эффективность ингибирования значительно увеличивается, если в системе наряду с фенольными соединениями присутствуют так называемые вторичные АО (они же синергисты) – соедине-

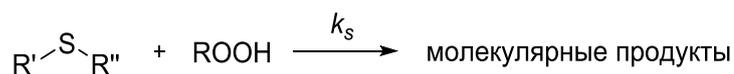
ния, обладающие противопероксидной активностью [7]. Взятые в отдельности вторичные АО почти не тормозят окисление, но в композиции с фенолами дают эффекты ингибирования, превышающие сумму эффектов индивидуальных компонентов композиции (синергизм).

Среди вторичных АО синтетического происхождения наибольшее значение имеют серосодержащие соединения: тиолы, сульфиды, дисульфиды и др., – они используются на практике как стабилизаторы полимерных материалов [1, 2], радиопротекторы [38, 39] и лекарственные препараты [40]. Их природные аналоги (цистеин, метионин, цистин, липоевая кислота и др.) играют важную роль в системе антиоксидантной защиты организма [14, 15]. В ряду серосодержащих синергистов первую скрипку играют, без сомнения, диалкилсульфиды, в основе противокислительного действия которых лежит способность восстанавливать пероксиды, окисляясь последовательно до сульфоксидов и сульфонов (схема 1-7) [41].

Схема 1-7



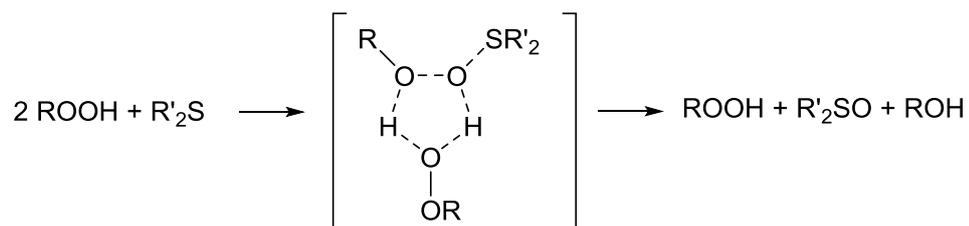
Суммарно:



где  $k_s$  – эффективная константа скорости взаимодействия диалкилсульфида с ROOH

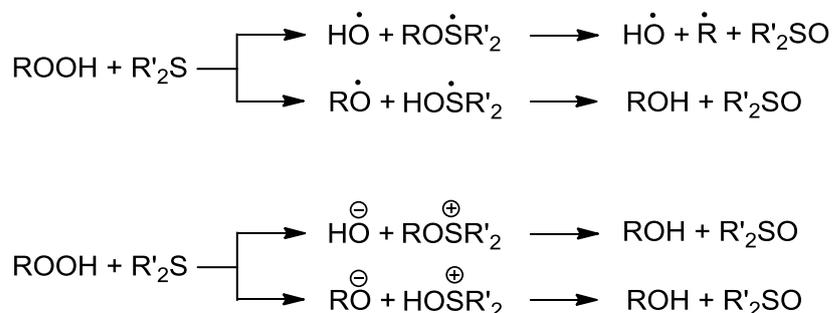
В настоящее время полагают, что распад ROOH под действием сульфидов может протекать по молекулярному, радикальному или ионному механизмам. Молекулярный механизм предполагает образование циклического активированного комплекса и представляется маловероятным как трехмолекулярный (схема 1-8) [3]:

Схема 1-8



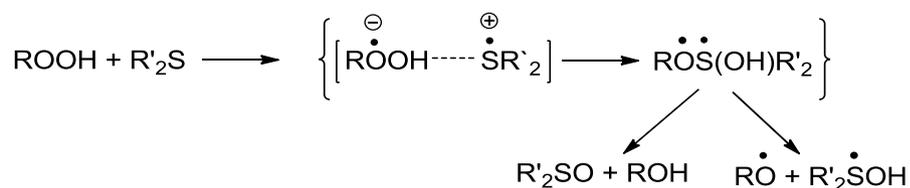
По данным [42], взаимодействие дилаурилтиодипропионата с гидропероксидом кумола протекает параллельно как по гомолитическому, так и по гетеролитическому механизмам (схема 1-9). Энергия активации по гомолитическому пути на 17 ккал/моль выше, чем по гетеролитическому.

Схема 1-9



Установлено, что при взаимодействии дилаурилтиодипропионата и дибензилсульфида с *t*-BuOOH образуются свободные радикалы [43, 44], авторами исследования предложен путь протекания данных реакций через первичный перенос электрона с сульфида на гидропероксид с образованием ион-радикального комплекса. Последний превращается в радикальную пару, исчезающую при диспропорционировании или диссоциации (схема 1-10).

Схема 1-10



Малый выход свободных радикалов ( $10^{-4}$  от числа прореагировавших молекул гидропероксида) вследствие высокой скорости их диспропорционирования определяет высокую эффективность сульфидов в подавлении разветвления цепей окисления.

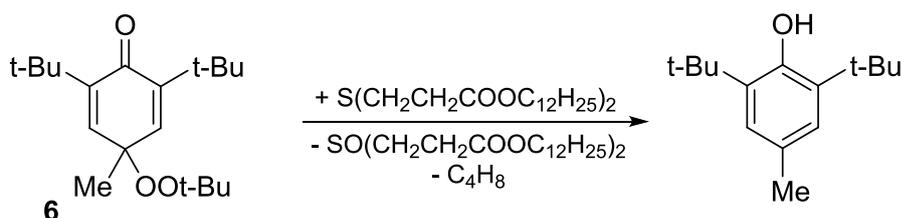
В ряде работ [7, 45] показано снижение АОА при переходе от диалкилсульфида к соответствующему сульфоксиду и далее к сульфону. Вместе с тем, известны и примеры повышения противопероксидной активности серосодержащих соединений после их предварительного окисления гидропероксидами [2, 3, 46, 47, 48, 49]. Так, окисление диэтил-, этилбензил-, дибензил- и некоторых других дисульфидов *t*-BuOOH приводит к образованию продуктов, которые во много раз активнее, чем исходные вещества [46]. На примере взаимодействия дибензилдисульфида с *t*-BuOOH установлено, что автока-

талитический характер протекания данной реакции обусловлен участием в ней дибензилтиосульфидата  $\text{Bn-S(O)-S-Bn}$ , а также кислот, образующихся при его последующем окислении [47].

Влияние строения *S*-заместителей на реакционную способность сульфидов изучено в работе [50] на примере их взаимодействия с надуксусной кислотой, при этом установлено, что стерические эффекты алкильных заместителей превалируют над электронными, как следствие *трет*-бутильная группа вызывает снижение скорости окисления сульфидов. Дифенилсульфид уступает по противопероксидной активности диалкилсульфидам в силу сопряжения электронов атома серы с ароматической  $\pi$ -системой.

Возникновение выраженных синергических эффектов в композициях ФАО и серосодержащих соединений обусловлено тем, что названные ингибиторы не только тормозят окисление основного вещества, но и предохраняют друг друга от быстрого расходования. Так, ФАО, обрывая цепи, тормозит образование гидропероксидов и, таким образом, предохраняет от быстрого расходования серосодержащий АО; последний, в свою очередь, разрушая гидропероксиды, уменьшает скорость зарождения цепей окисления и этим сохраняет первый ингибитор [7, 51, 52]. Показано так же, что серосодержащие синергисты способны вступать в реакции с продуктами окисления ФАО, что приводит к регенерации последних [1, 7, 53]. Так, в модельных экспериментах циклогексадиенон **6** при 150 °С в инертной среде восстанавливался бивалентной серой в соответствующий ему фенол (ионол) с выходом 41 % (схема 1-11) [1]:

Схема 1-11



Синергизм в композициях ФАО и серосодержащих АО проявляется не всегда, возможность его возникновения сильно зависит от кинетических характеристик окисляемого субстрата, а так же активности и количественного соотношения антиоксидантов в композиции [54]. Так, например, степень выраженности синергизма в композициях ФАО с диалкилсульфидами обычно возрастает с увеличением относительного содержания последнего (таблица 1-7).

Данный факт хорошо согласуется с различиями в скоростях расходования антиоксидантов антирадикального и противопероксидного действия в одной окисляющейся системе: в результате циклического повторения реакций (1) и (2) в цепи окисления один радикал дает жизнь значительному числу гидропероксидов, что приводит к ускоренному расходованию серосодержащего синергиста и сокращению времени его действия ( $\tau_S$ ) в сравнении с временем действия ФАО ( $\tau_{\text{ФАО}}$ ) [55]:

$$\tau_S = \frac{f_S [S]_0}{\nu W_0} \quad \tau_{\text{ФАО}} = \frac{n f [\text{ArOH}]_0}{W_0}$$

где  $f_S$  – число молекул гидропероксида, гибнущих на одной молекуле S;  $[S]_0$  – начальная концентрация S,  $\nu$  – длина цепей,  $W_0$  – скорость инициирования,  $f$  – коэффициент ингибирования,  $n$  – количество фенольных фрагментов в молекуле ФАО,  $[\text{ArOH}]_0$  – начальная концентрация ФАО

Таблица 1-7. Синергизм в композициях триалкилфенолов и дидодецилсульфида (DDS), по данным [45, 56]

Субстрат окисления	Антиоксидант (мкмоль/г)	Период индукции, мин.	$\Delta\tau^*$
Вазелиновое масло, 180 °С	–	5	–
	DDS (2.5)	5	–
	Ионол (2.5)	33	–
	Ионол (2.5) + DDS (1.25)	79	2.64
	Ионол (2.5) + DDS (2.5)	172	5.96
	2,4,6-Триметилфенол (2.5)	32	–
	2,4,6-Триметилфенол (2.5) + DDS (1.25)	168	6.04
	2,4,6-Триметилфенол (2.5) + DDS (2.5)	378	13.81
Этилолеат, 120 °С	–	0	–
	DDS (15)	0	–
	Ионол (3.45)	55	–
	Ионол (3.45) + DDS (3.45)	62	1.12
	Ионол (3.45) + DDS (13.80)	65	1.18
	Ионол (5.75)	91	–
	Ионол (5.75) + DDS (5.75)	112	1.23
	Ионол (5.75) + DDS (11.50)	130	1.43

$$* \Delta\tau = (\tau_{\text{ФАО} + \text{DDS}} - \tau_0) / ((\tau_{\text{DDS}} - \tau_0) + (\tau_{\text{ФАО}} - \tau_0)),$$

где  $\tau_0$  – период индукции неингибированного окисления,  $\tau_{\text{ФАО} + \text{DDS}}$  – период индукции в присутствии композиции ингибиторов,  $\tau_{\text{ФАО}}$  и  $\tau_{\text{DDS}}$  – периоды индукции в присутствии ФАО и DDS, соответственно

Г. В. Карпухина и Н. М. Эмануэль предложили использовать для оценки синергических эффектов в смесях ФАО с синергистами три параметра –  $\gamma$ ,  $\varphi$  и  $\psi$ . Параметр  $\gamma$  соответствует выходу радикалов при распаде пероксидов в реакции (3),  $\varphi$  и  $\psi$  определяются следующими соотношениями [54]:

$$\varphi = \frac{W_0 k_7}{k_2 k_3 [LH]} \quad \psi = \frac{W_0 k_S}{k_3^2}$$

где  $W_0$  – скорость иницирования,  $[LH]$  – концентрация окисляющегося субстрата,  $k_2, k_3, k_7, k_S$  – константы скорости соответствующих реакций

Расчет зависимости “период индукции – состав композиции” при постоянной суммарной концентрации ингибиторов,  $\gamma = 1$  и различных  $\varphi$  и  $\psi$  позволил выявить область значений параметров, в которой наблюдается проявление синергического эффекта, эта область приблизительно имеет границы:  $\varphi < 1$ ;  $\varphi / \psi < 1$  (рисунок 1-2). Внутри этой области синергизм имеет место, причем величина эффекта может достигать больших значений; вне этой области кинетический синергизм отсутствует при любых суммарных концентрациях антиоксидантов.

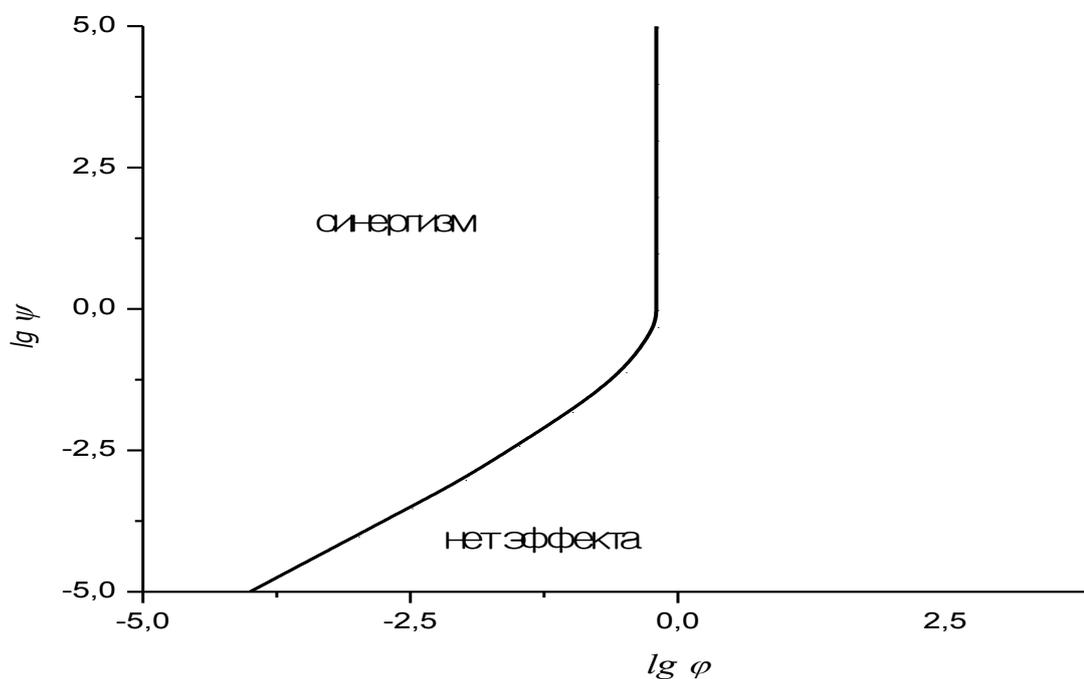


Рисунок 1-2. Область параметров  $\varphi$  и  $\psi$ , при которых существует синергизм [54].

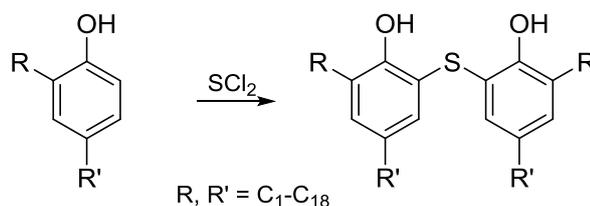
### 1.3. Серосодержащие производные алкилированных фенолов как полифункциональные антиоксиданты

Сочетание полезных свойств ингибиторов различного типа и возникновение синергических эффектов в их смесях привело к созданию полифункциональных АО, наиболее известными из которых являются производные алкилированных фенолов, имеющие в молекулах сульфидные группы. При всем многообразии подобных структур с учетом используемых для их синтеза подходов и проявляемых свойств представляется целесообразным выделять 3 группы таких соединений: с ароматическим атомом серы, с бензильным атомом серы и с атомом серы, отделенным от ароматической системы на 2 и более метиленовых звена.

Ароматические сульфиды на основе алкилфенолов, очевидно, являются исторически первыми серосодержащими АО, нашедшими применение в промышленном производстве. Так, 4,4'-тио-бис-(3-метил-6-*трет*-бутилфенол), известный под названием сантонокс, был запатентован в качестве стабилизатора полиэтилена ещё в 50-х гг. прошлого столетия [57].

Тио-бис-(алкилфенолы) обычно получают по реакциям диалкилфенолов с двухлористой серой. Так, 2,4-диалкилфенолы взаимодействуют с  $\text{SCl}_2$  с образованием соответствующих 2,2'-тиобисфенолов в качестве основного продукта (схема 1-12) [58-61].

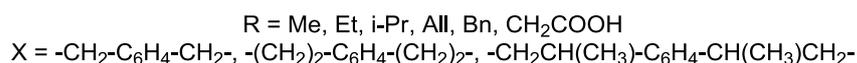
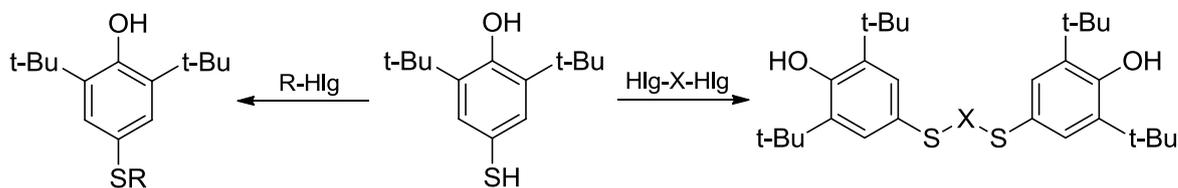
Схема 1-12



Реакция протекает с выделением хлористого водорода, который выполняет каталитическую функцию. Наряду с целевыми тиобисфенолами в качестве побочных продуктов образуется до 30 % ди- и тритиопроизводных. Аналогичным образом получают и 2,2'-тиобиспроизводные на основе 4-алкилфенолов [62, 63], для обеспечения селективности процесса используют кислоты Льюиса:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$  [64, 65].

Замена  $\text{SCl}_2$  на алкилпроизводные однохлористой серы позволяет перейти от тио-*бис*-(алкилфенолов) к алкил(гидроксиарил)сульфидам [66], последние образуются также при взаимодействии алкилгалогенидов с ароматическими тиолами (схема 1-13) [67, 68]:

Схема 1-13

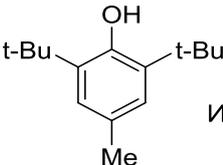
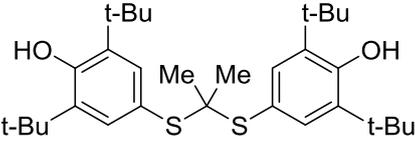
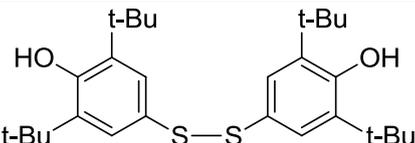
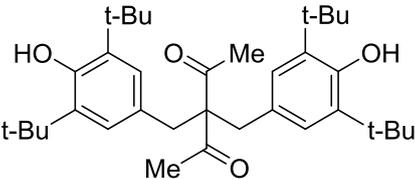
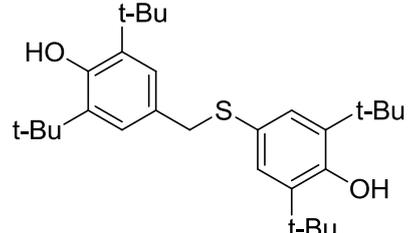
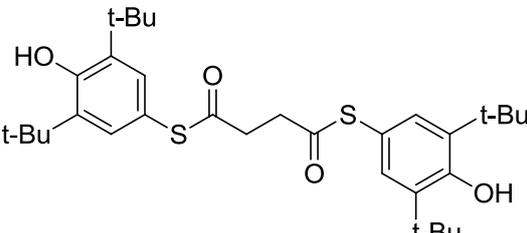
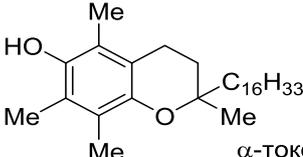


Тио-*бис*-(алкилфенолы) широко использовались в качестве термостабилизаторов резин на основе натурального и синтетического каучуков, полиолефинов и полиэфиров [57, 69], однако впоследствии они были в значительной степени вытеснены серосодержащими ФАО других типов.

В ряду гидроксиарилсульфидов особого внимания заслуживает, с нашей точки зрения, пробукол – 4,4'-(изопропилидендитио)-*бис*-(2,6-ди-*трет*-бутилфенол) – это единственный синтетический тиоалкилфенол, используемый в медицинской практике, в том числе в России, в качестве лекарственного средства [9]. Пробукол применяется как гипохолестеринемическое средство, но обладает и выраженными антиокислительными свойствами. По данным [70] по реакционной способности в отношении пероксорадикалов линолеата пробукол уступает  $\alpha$ -токоферолу, а в мицелярной системе – и ионулу, но эффективнее  $\alpha$ -токоферола ингибирует инициированное окисление липосом и NADPH-зависимое окисление липидов микросомальных мембран, причем в последнем случае превосходит по АОА и ионулу. Таким образом, пробукол в полной мере демонстрирует характерное для всех полифункциональных антиоксидантов различие между антирадикальной активностью и реальной АОА, проявляющейся в условиях свободно-радикального окисления ненасыщенных фосфолипидов искусственных и природных мембран. Экспериментальные данные, характеризующие АОА пробукола и ряда его структурных аналогов, представлены в таблице 1-8.

По результатам исследований *in vivo* [71] в условиях активизации пероксидации липидов, обусловленной экспериментально вызванным диабетом, пробукол по своим против-окислительным свойствам достоверно превосходит ионулу. По данным Тихазе А. К. [72], АОА пробукола *in vivo* обуславливается не только его способностью гасить

Таблица 1-8. Характеристика антиоксидантной активности пробукола и его аналогов

Антиоксидант	$k_7 \cdot 10^{-4}, M^{-1} \cdot c^{-1}$		Период индукции, отн.ед.	
	Система 1	Система 2	Окисление липосом из яичного лецитина	Окисление микросом печени крысы
 Ионол	3.2	1.9	2.1	0.86
 Пробукол	1.8	0.06	1.69	1.34
	2.7	0.07	1.69	2.03
	5.3	0.12	3.03	1.72
	3.0	0.06	2.93	3.24
	1.5	0.09	0.72	0.52
 $\alpha$ -токоферол	130.0	2.3	1	1

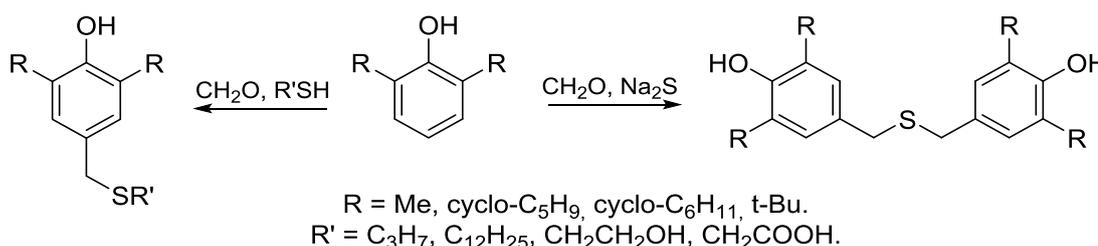
Примечание: Система 1 – гомогенный метиллинолеат, 50 °С; система 2 – метиллинолеат в мицеллах додецилсульфата натрия, 37 °С

активированные кислородные метаболиты, но и проявляется опосредованно, через влияние на активность антиоксидантных ферментов.

Удаление в молекуле пробукола двух метильных групп или атомов серы лишает препарат антиатерогенной активности [73].

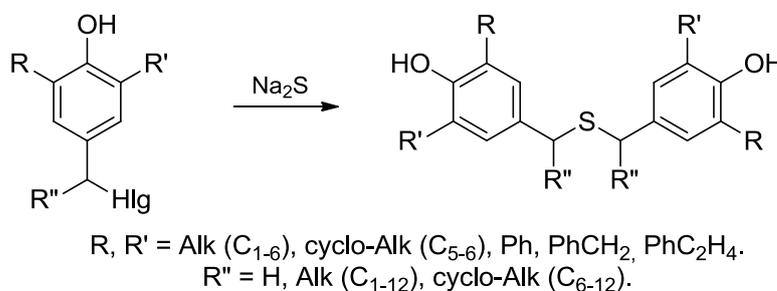
Симметричные и несимметричные гидроксibenзилсульфиды обычно получают непосредственно из диалкилфенолов, посредством их конденсации с формальдегидом и  $\text{Na}_2\text{S}$  [74] или органическими тиолами [75, 76, 77, 78, 79], соответственно (схема 1-14).

Схема 1-14



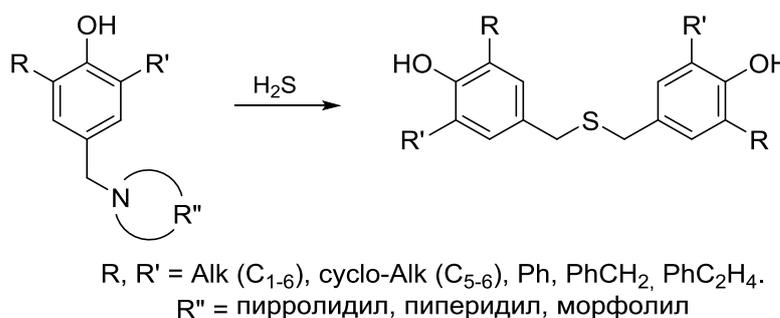
Широко используются и двухстадийные методы синтеза, по которым первоначально из 2,6-диалкилфенолов синтезируют соответствующие бензилгалогениды, бензиловые спирты и бензиламины (основания Манниха), а затем последние вводят в реакцию с  $\text{S}$ -нуклеофилами, в частности, с  $\text{Na}_2\text{S}$  (схема 1-15) [80, 81, 82]:

Схема 1-15



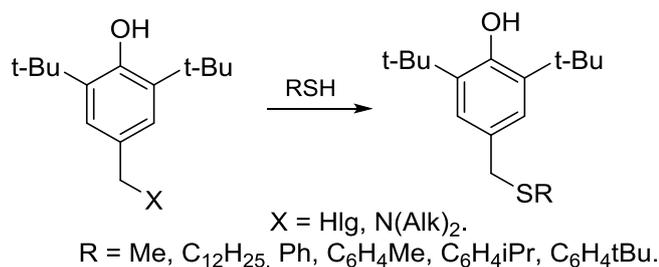
с сероводородом при повышенном давлении (схема 1-16) [83]:

Схема 1-16



с тиолами и тиофенолами в присутствии оснований (схема 1-17) [84 –90]

Схема 1-17



Как промышленные стабилизаторы гидроксibenзилсульфиды имеют ряд недостатков, в частности, недостаточную термостабильность и образование в процессе окислительных превращений продуктов, изменяющих естественную окраску полимерных материалов. Тем не менее, гидроксibenзилсульфиды на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (наиболее известный из них – бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)сульфид, он же стабилизатор ТБ-3) получили широкое распространение и используются по настоящее время в качестве стабилизаторов, благодаря низкой себестоимости производства и достаточно высокой эффективности [18].

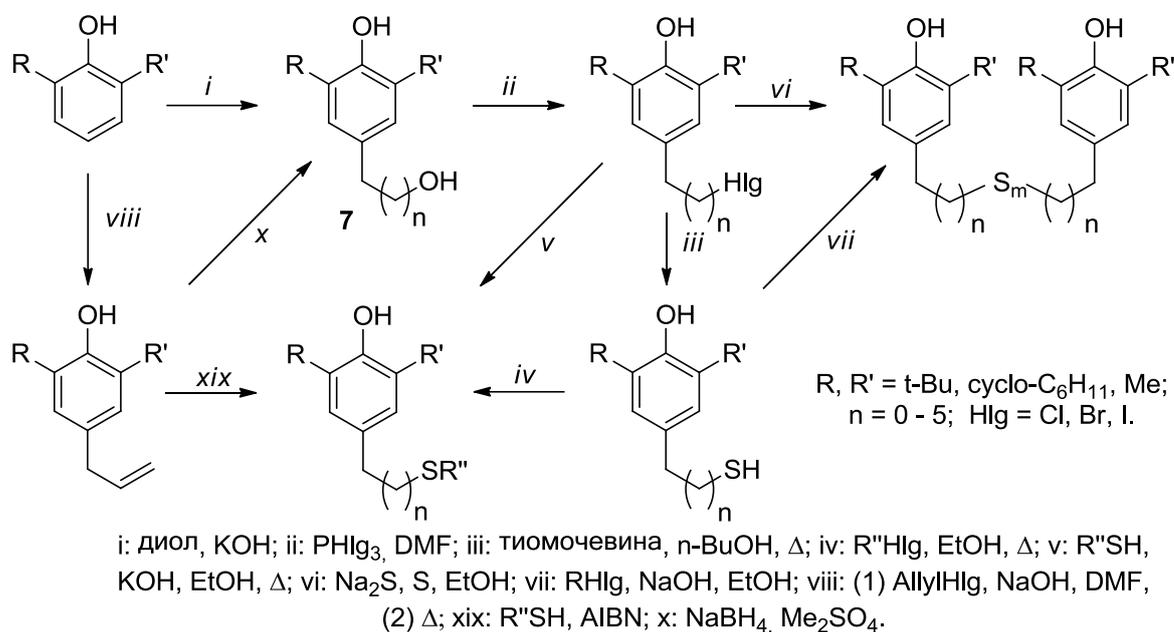
Серосодержащие ФАО третьей группы –  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилсульфиды – в полной мере обладают комплексом практически ценных для АО свойств: высокой противокислительной активностью, термостабильностью, отсутствием окрашивающих и токсических свойств. К сожалению, данные антиоксиданты в отличие от тио-*бис*-(алкилфенолов) и гидроксibenзилсульфидов не удается получать из коммерчески доступных синтонов в одну стадию, что обуславливает их более высокую себестоимость и отражается на областях и широте практического применения.

Поиском эффективных путей синтеза  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилсульфидов занимались многие исследователи, в результате к началу XXI в. было предложено довольно много двух- и трехстадийных способов получения названных сульфидов на основе коммерчески доступных диалкилфенолов. Следует заметить, что все они базируются на первоначальном алкилировании фенолов бифункциональными реагентами с последующим введением в полученные таким образом функционально-замещённые алкилфенолы S-функций. В качестве бифункциональных алкилирующих агентов чаще других используют диолы, аллиловые спирты и аллилгалогениды, а также метакрилат.

Взаимодействие  $\omega$ -диолов и аллиловых спиртов с 2,6-диалкилфенолами приводит 4-гидроксиалкилфенолам 7 [91, 92, 93]. На основе последних через соответствующие га-

лоидпроизводные [94] с хорошими выходами удается получать симметричные и несимметричные сульфиды (схема 1-18) [95\*, 96-99]:

Схема 1-18

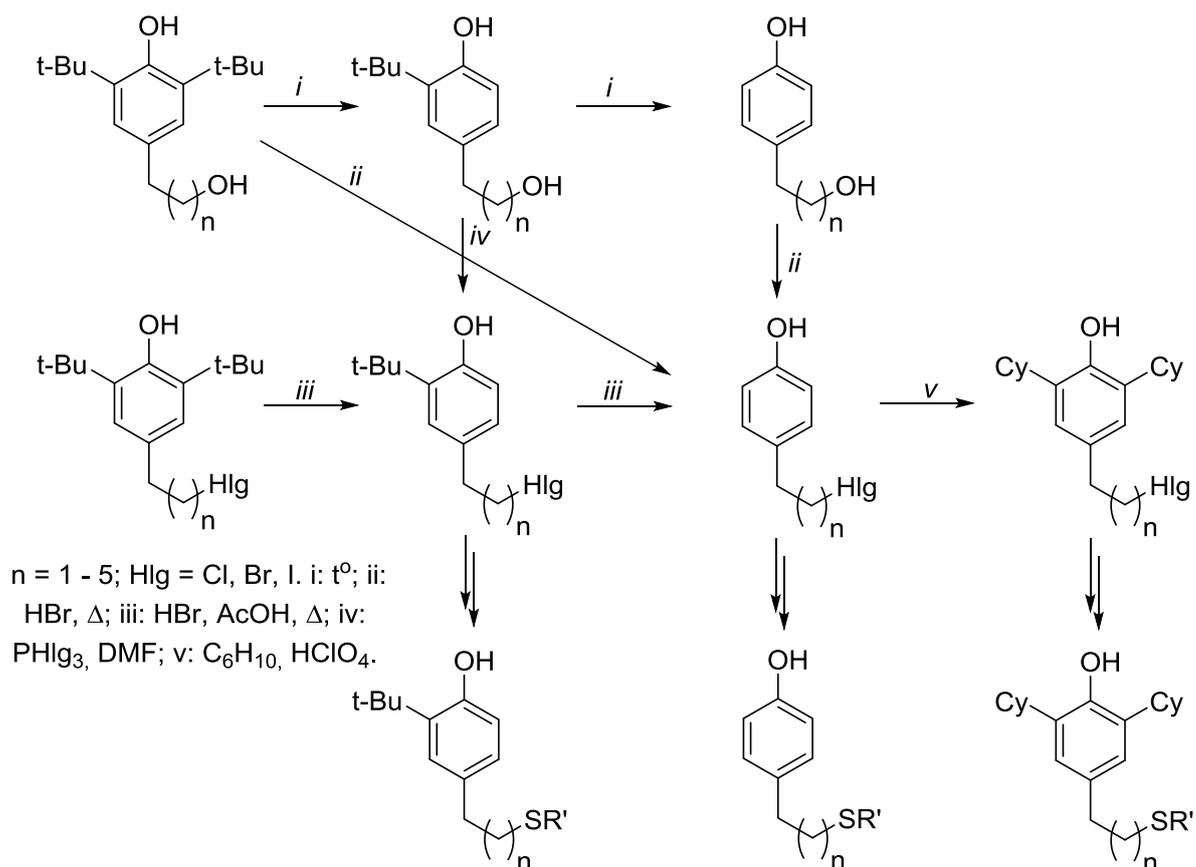


В реакциях аллилгалогенидов с фенолами первоначально образуются фенилаллиловые эфиры, из которых перегруппировкой по Кляйзену получают аллилфенолы. Реакция протекает гладко и с хорошими выходами. Присоединение алкантиолов к аллилфенолам приводит к несимметричным сульфидам [100], из аллилфенолов путем гидроборирования-окисления синтезировали 4-гидроксипропилфенолы (схема 1-18) [101].

Алканола 7, полученные на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, могут быть использованы в качестве синтонов для получения функционально-замещенных фенолов с иными вариантами *орто*-замещения. В частности, из таких алканола в нашем коллективе были получены *орто*-моно-*трет*-бутилзамещенные, *орто*-незамещенные и дициклогексилзамещенные галогениды и несимметричные сульфиды по путям превращений, представленным на схеме 1-19 [102, 103].

При алкилировании 2,6-ди-*трет*-бутилфенола метилакрилатом образуется метиловый эфир 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты (4, он же метилокс, фенозан-1), который широко используют в качестве самостоятельного антиоксиданта, а также как полупродукт синтеза различных стабилизаторов. Антиоксиданты фенозанового ряда более подробно будут рассмотрены ниже.

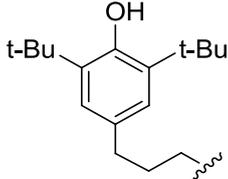
\* Здесь и далее полужирным курсивом выделены ссылки на работы автора, связанные с темой диссертации



$\omega$ -(Гидроксиарил)алкилсульфиды демонстрируют значительное структурное разнообразие и проявляют высокую АОА в отношении различных субстратов – от полимеров до биолипидов, превосходя при этом по эффективности как монофункциональные АО, так и их синергические композиции с диалкилсульфидами (таблица 1-9). Высокую АОА сульфидов на основе алкилфенолов обычно связывают с бифункциональным механизмом противоокислительного действия (фенольные фрагменты обеспечивают антирадикальную активность, серосодержащие – противопероксидную) и возникновением внутримолекулярных синергических отношений (внутренним синергизмом) между фенольными и сульфидными группами [58, 104, 105].

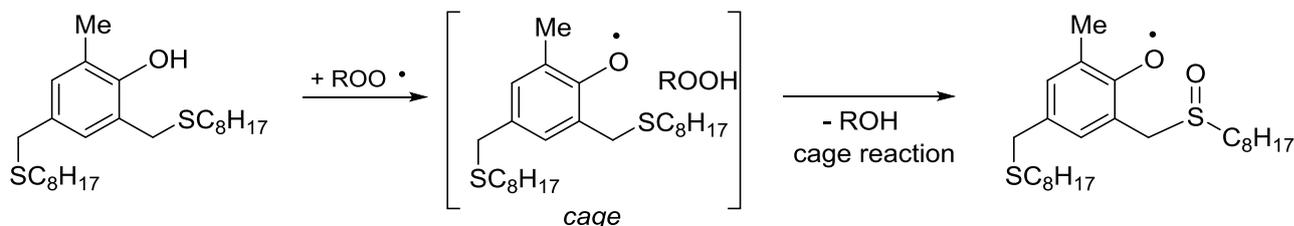
Полагают [106, 107], что проявление внутримолекулярного синергизма связано с клеточными эффектами. Так, в синергической композиции фенола и диалкилсульфида образовавшийся на молекуле ФАО гидропероксид мигрирует к серосодержащей компоненте через объем субстрата, этот путь не исключает распада  $\text{ROOH}$  на свободные радикалы, а, следовательно, и разветвления цепей окисления. В тоже время близкое расположение гидроксильного и сульфидного фрагментов в молекулах  $\omega$ -(гидроксиарил)-

Таблица 1-9. Синергизм в композициях ионола и дидодецилсульфида и у 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилсульфидов [56]

Субстрат окисления	Синергическая композиция		Полифункциональный антиоксидант			$\tau_2/\tau_1$
	АО (мкмоль/г)	$\tau_1$ , мин.	R	АО (мкмоль/г)	$\tau_2$ , мин.	
Полиэтилен, 192 °С	Ионол (4) + DDS (2)	158		RSR (2)	260	1.65
	Ионол (4) + DDS (4)	235		RSBu (4)	390	1.66
Вазелиновое масло, 180 °С	Ионол (2.5) + DDS (1.25)	79		RSR (1.25)	113	1.43
	Ионол (2.5) + DDS (2.5)	172		RSBu (2.5)	198	1.15
Лярд, 130 °С	Ионол (1.5) + DDS (0.75)	160		RSR (0.75)	278	1.74
	Ионол (1.5) + DDS (1.5)	160		RSBu (1.5)	277	1.73

алкилсульфидов способствует тому, что гидропероксид, образовавшийся из соответствующего радикала на фенольной ОН-группе, восстанавливается атомом серы без выхода в объем окисляющегося углеводорода (схема 1-20). Такая тандемная реакция предотвращает возможность распада ROOH на свободные радикалы.

Схема 1-20



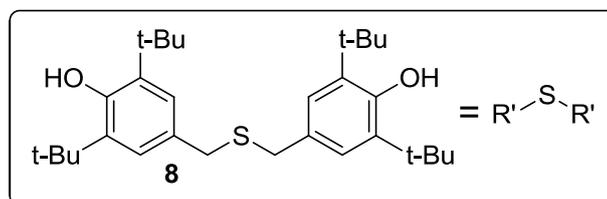
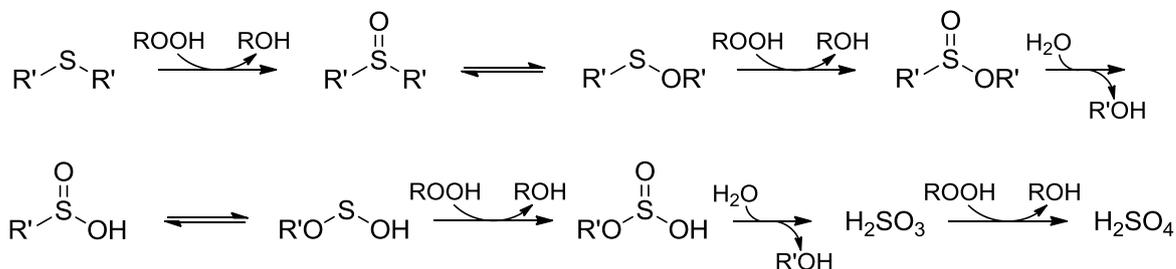
Сульфидные группы серосодержащих ФАО, безусловно, могут взаимодействовать и с гидропероксидами, образовавшимися иными путями, в частности по реакции (2). Подобная окислительная модификация обычно существенно снижает эффективность  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилсульфидов (таблица 1-10).

Некоторые серосодержащие ФАО обладают бóльшей противопероксидной «емкостью» – окисление их сульфидных групп не останавливается на стадии образования сульфона, а сопровождается окислительной деструкцией связи С–S. Так, гидроксибензилсульфид **8** (стабилизатор ТБ-3) способен восстанавливать до 4 молекул гидропероксидов согласно схеме 1-21 [58].

Таблица 1-10. Ингибирующая активность 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-пропилсульфидов и их сульфоксидов и сульфонов, по данным [56]

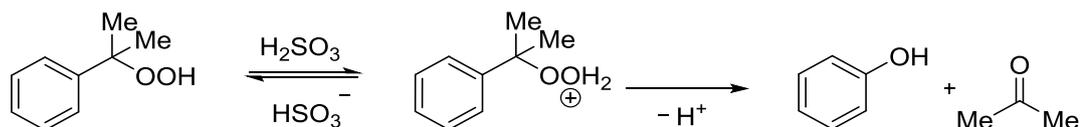
Субстрат окисления	R	Антиоксидант (мкмоль/г)	Период индукции, мин.
Полиэтилен, 192 °С		RSR (2)	75
		RS(O)R (2)	67
		RS(O) <sub>2</sub> R (2)	37
		Ионол (2)	45
Вазелиновое масло, 180 °С		RSR (2)	60
		RS(O)R (2)	46
		RS(O) <sub>2</sub> R (2)	30
		RSEt (2)	155
		RS(O)Et (2)	65
		RS(O) <sub>2</sub> Et (2)	21
		Ионол (2)	34

Схема 1-21



Эффективными катализаторами разложения гидропероксидов могут выступать также *орто*-гидроксибензилсульфиды [48, 49] и полифенолсульфиды [108], при этом распад гидропероксидов, вероятнее всего, также происходит на промежуточных продуктах превращения этих сульфидов.

Показано, что образующиеся при окислении бензилсульфидов кислоты способны каталитически разлагать гидропероксиды (схема 1-22) [109]:



Вместе с тем, окислительная деструкция бензилсульфидов может сопровождаться образованием продуктов радикальной природы [58]. Это, очевидно, объясняет тот факт, что стабилизатор ТБ-3, демонстрируя в модельных реакциях более высокую противопероксидную активность, нежели его структурные аналоги, содержащие атом серы на большем удалении от ароматического ядра [56], как правило, уступает последним в реальных условиях автоокисления [110].

Как отмечалось ранее,  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилсульфиды в значительной степени являются универсальными антиоксидантами и эффективно ингибируют окисление различных органических материалов, в частности полиолефинов [111, 112, 113, 114, 115], АБС-сополимеров [116, 117, 118], полимера и олигомеров бутадиена [119], полиизопрена [120], эластомеров и адгезивов [106, 107], синтетических каучуков [121], полиизоцианатов [122], олигодиеуретандиэпоксидов [123], смазочных масел и бензинов [124].

Бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфид (стабилизатор СО-3, он же тиофан) не проявляет токсических свойств и может быть использован в производстве полимеров для товаров бытового назначения [125, 126, 127, 128], а также в качестве АО для жиросодержащих пищевых продуктов [129, 130, 131]. В тесте Эймса СО-3 эффективно защищал бактериальные клетки от повреждающего действия  $\text{H}_2\text{O}_2$  [132] и *in vivo* оказывал выраженный протекторный эффект при глюкокортикоид-индуцированном окислительном стрессе [133, 134], токсическом и вирусном гепатите [135, 136, 137], ишемической болезни сердца [138], воздействии облучения [139] и цитостатиков [140], а также проявляет антиканцерогенные [141] и противоопухолевые [142, 143] свойства.

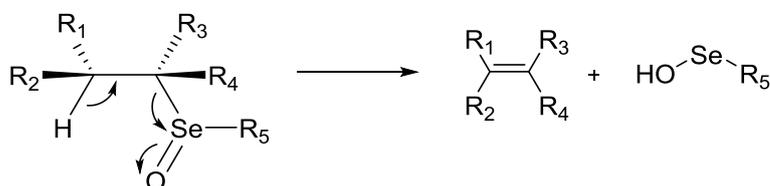
Додецил-(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфид в модельных условиях так же эффективно защищал клеточные культуры от повреждающего действия  $\text{H}_2\text{O}_2$  [144], *in vivo* проявлял гемореологическую, антиагрегационную и антитромбоцитарную активность [145], эффективно снижал накопление продуктов липопероксидации при экспериментальной ишемии головного мозга [146], обладал противоопухолевым, мембраностабилизирующим и цитопротекторным действием с возможностью использования для ку-

пирования цитотоксических эффектов в тканях при токсическом гепатите, противоопухолевой химиотерапии и на фоне паранеопластических процессов, вызванных злокачественным ростом [147].

#### 1.4. Селен- и теллурсодержащие антиоксиданты

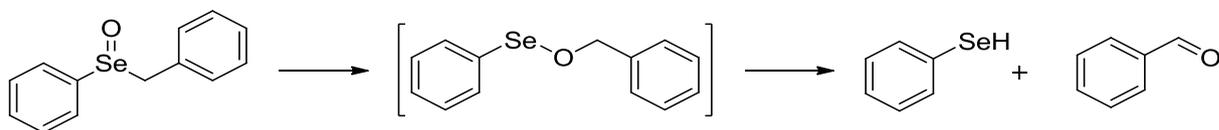
Как химические элементы селен и теллур являются ближайшими аналогами серы, однако органические производные бивалентных селена и теллура в отличие от своих тиоаналогов не нашли применения в качестве вторичных АО, что связано как с себестоимостью их производства, так и с особенностью окислительных превращений. Так, в то время как диалкилсульфиды в реакциях с гидропероксидами превращаются в сульфоксиды и далее в сульфоны, являющиеся стабильными продуктами окисления, селениды легко превращаясь в селеноксиды, далее окисляются до селенонов с трудом, но вместе с тем склонны к распаду. Селеноксиды, содержащие  $\beta$ -водородные атомы, например, способны претерпевать *син*-элиминирование с образованием алкенов (схема 1-23) [148]:

Схема 1-23



Бензилфенилселеноксиды при нагревании перегруппировываются в *О*-бензилфенилселеновые эфиры, которые претерпевают  $\alpha$ -элиминирование с образованием бензальдегида и бензолселенола (схема 1-14) [148]:

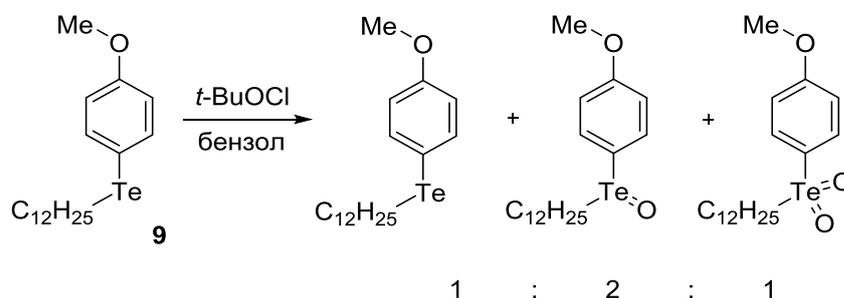
Схема 1-24



Диалкилтеллуриды способны окисляться до теллуридов кислородом воздуха, более легко окисление происходит под действием пероксида водорода и перйодата натрия. Дальнейшее окисление до теллуридов легко протекает уже на воздухе, по этой причине контакт теллуридов с кислородом воздуха должен быть сведен к минимуму [149]. В работе [150] было показано, что окисление арилалкилтеллурида **9** трет-

бутилгипохлоридом в среде бензола приводит к смеси исходного теллурида, соответствующих теллуоксида и теллуруна в соотношении 1:2:1 (схема 1-25).

Схема 1-25

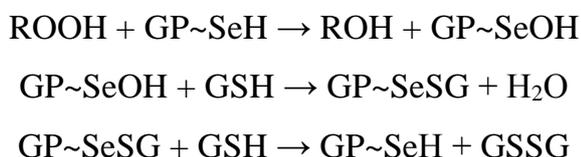


Для органических теллурунов была показана способность участвовать в различных реакциях в качестве мягкого окислителя [151].

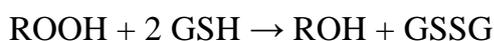
Современный интерес к антиоксидантным свойствам соединений селена связан с его биологической ролью. Во второй половине 20-го века было показано, что остатки селеноцистеина обеспечивают функциональную активность глутатионпероксидаз (GP) – ферментов, катализирующих восстановление органических пероксидов и пероксида водорода глутатионом. В организме животных и человека глутатионпероксидазы обнаруживаются повсеместно и играют важную роль в защите клеток от окислительного стресса [10, 152, 153].

Каталитический цикл GP включает в себя стадию восстановления гидропероксида селеноцистеиновым остатком фермента, приводящую к образованию селеноеновой кислоты и ее последующее восстановление двумя молекулами глутатиона (GSH) в исходную селеноловую форму через промежуточное образование селенилсульфида (схема 1-26).

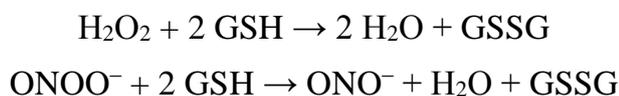
Схема 1-26



Суммарно:



Аналогично:

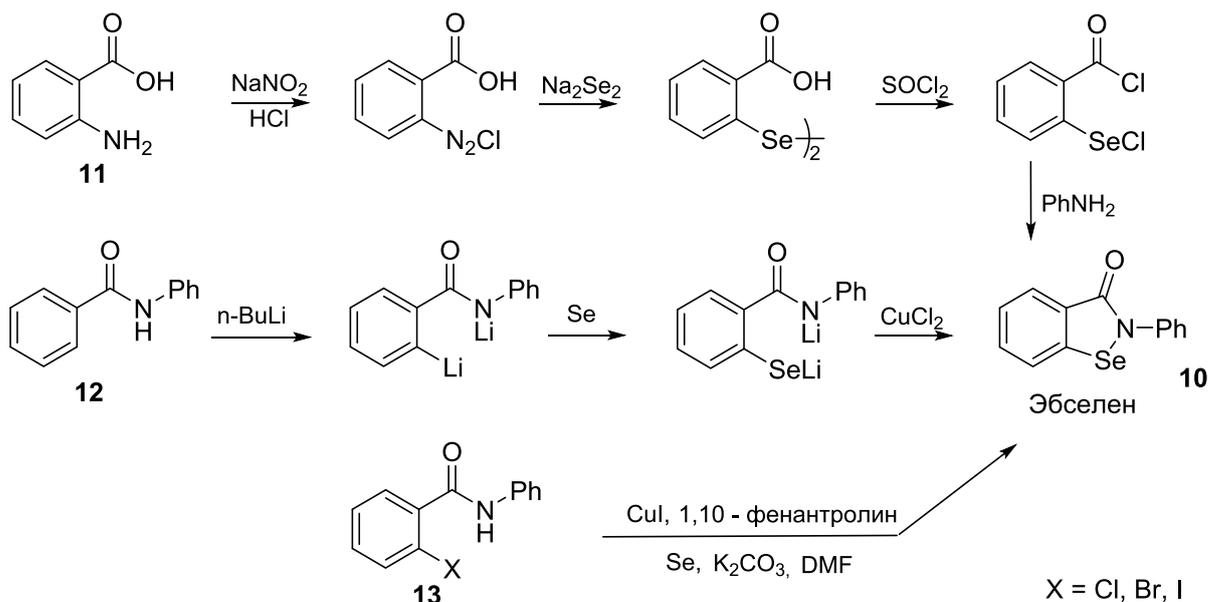


Снижение уровня GP при недостатке селена в рационе питания приводит к уменьшению устойчивости организмов к окислительному стрессу и развитию свободнорадикальной патологии, аналогичной авитаминозу E и проявляющейся в разрушении эритроцитов, некрозе и ожирении печени. Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии обратной корреляции между содержанием селена в питьевой воде и смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [10]. По данным Института питания РАН, в России не менее чем у 80% населения обеспеченность селеном ниже оптимальной [154], что свидетельствует об актуальности использования селеносодержащих пищевых добавок.

Теллур, в свою очередь не является микроэлементом, токсичен для человека и в природе не встречается ни в одной из известных биомолекул [155]. Тем не менее, органические соединения теллура проявляют широкий спектр биологических свойств, включая антиоксидантные [156].

Среди селеноорганических соединений небелковой природы, способных катализировать восстановление гидропероксидов глутатионом, наиболее известным, без сомнения, является эбселен – 2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3(2*H*)-он (**10**), который обычно получают из 2-аминобензойной кислоты (**11**) [157], бензанилида **12** [158] или его 2-галогидзамещенного производного **13** [159] (схема 1-27).

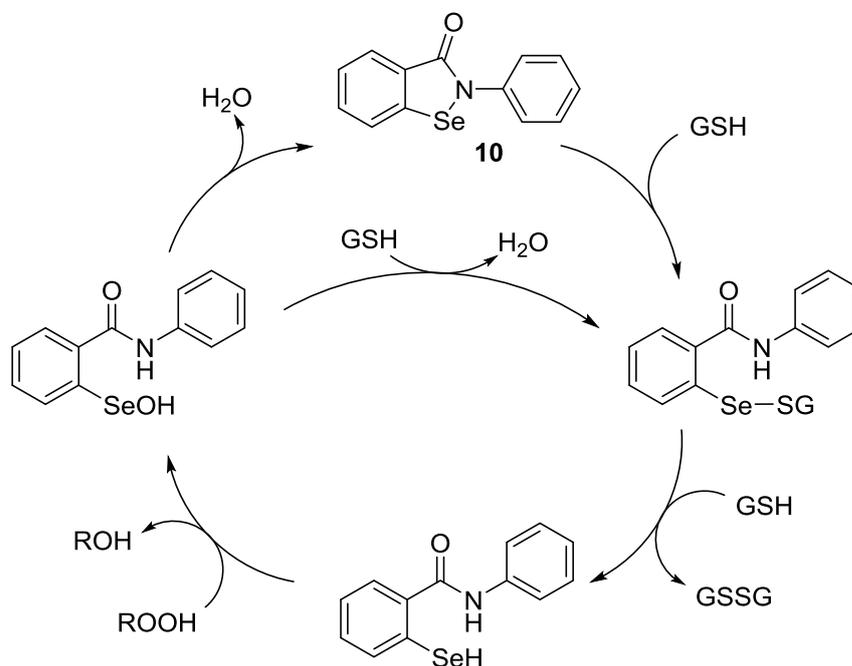
Схема 1-27



В отличие от GP, взаимодействующей с гидропероксидами в нативной форме, молекула эбселена непосредственно с пероксидами не взаимодействует – первоначально

под действием глутатиона она переходит в активную селеновую форму, а затем взаимодействует с гидропероксидом подобно GP (схема 1-28).

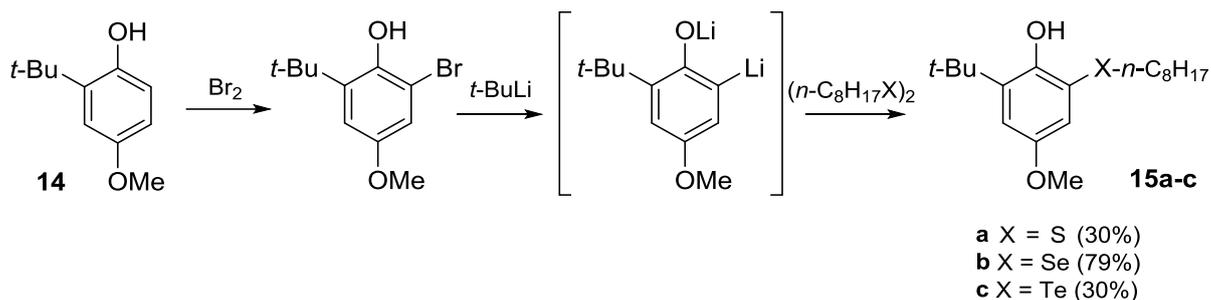
Схема 1-28



По каталитической активности (0,99 ЕД/мкмоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>) эбселен существенно уступает GP (5780 ЕД/мкмоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> для GP печени кролика), однако в многочисленных системах *in vitro* он эффективно ингибировал окислительные повреждения липосом, клеток и органов, *in vivo* ослаблял проявления окислительного стресса и демонстрировал выраженное противовоспалительное, кардио- и нейропротекторное действие без явных побочных эффектов [10, 160]. По данным [154] эбселен характеризуется крайне низкой токсичностью (6,81 г/кг, мыши, *per os*). В ряде стран, в частности в Японии [10] и Германии [154], он используется в терапевтической практике, в РФ как фармацевтический препарат не зарегистрирован.

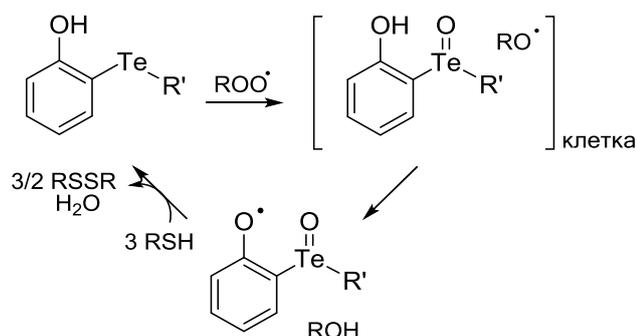
Число фенольных селен- и теллурсодержащих антиоксидантов, представленных в литературе, невелико и большинство из них являются представителями веществ, в которых атом халькогена связан непосредственно с ароматическим ядром. Так авторы работы [161] представили синтез серо-, селен- и теллурсодержащих аналогов 2-*tert*-бутил-4-метоксифенола (**14**, он же стабилизатор бутилоксианизол, БОА) – соединений **15a-c** по реакции металлированного фенола с диорганилдихалькогенидами (схема 1-29).

Схема 1-29



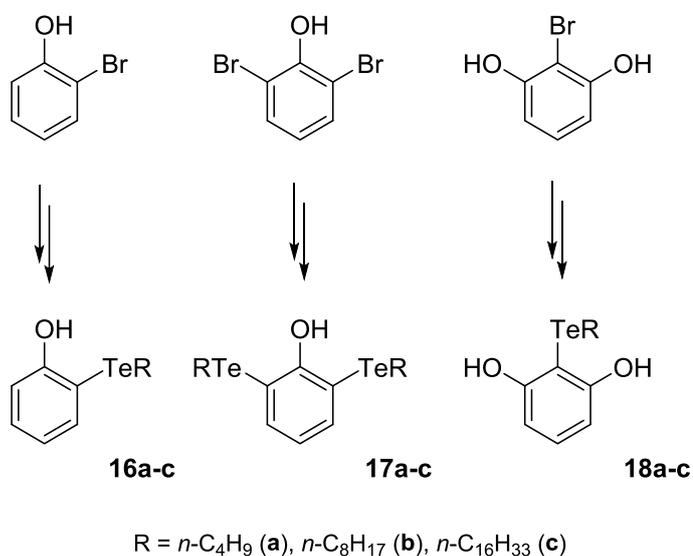
Для соединений **15a-c** были измерены величины константы  $k_7$ , которые составляли  $0.8$  и  $1.7 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$  для **15a** и **15b**, и  $1 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$  для **15c**, соответственно. Авторы исследования предполагают возможность протекания тандемной реакции теллуорофенолов с пероксидными радикалами в клетке, что приводит к регенерации исходной молекулы антиоксиданта (схема 1-30) [162].

Схема 1-30



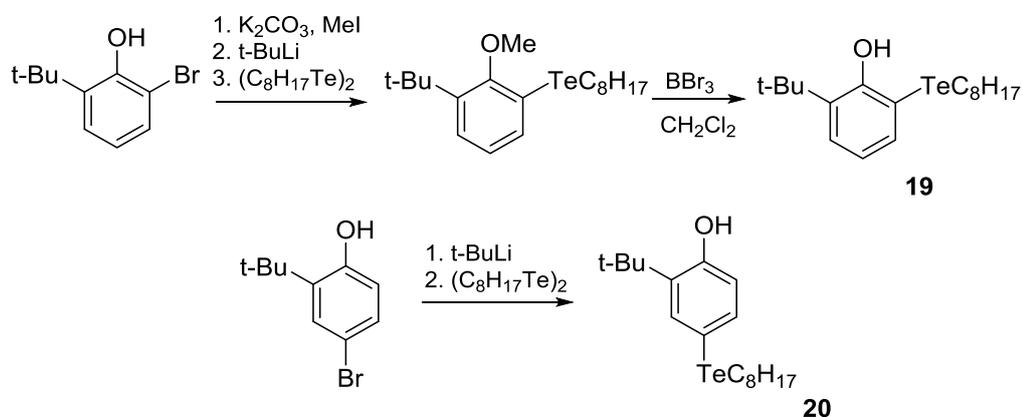
Используя аналогичный синтетический подход, авторы работы [163] получили ряд теллурсодержащих фенолов **16-18** (схема 1-31).

Схема 1-31



Ряд теллурсодержащих аналогов БОА был синтезирован на основе бромфенолов через промежуточное получение литийпроизводных (схема 1-32) [164].

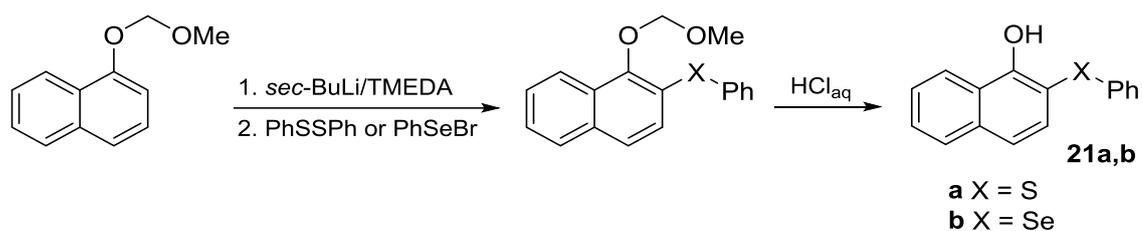
Схема 1-32



Теллурсодержащие фенолы **17b** и **19** показали наиболее высокую антиоксидантную активность. Оба соединения ингибировали окисление линолевой кислоты эффективнее  $\alpha$ -токоферола более чем 4 раза [163, 164].

При помощи реакций металлирования так же были получены сера-, селен- и теллурсодержащие производные 1-нафтола (схема 1-33). Для получения производных **21a,b** метоксиметилзамещенный 1-нафтол последовательно вводили в реакцию с *втор*-бутиллитием и дифенилсульфидом либо фенилселенилбромидом с последующим снятием защиты [165].

Схема 1-33



Теллурсодержащее производное **21c** получали на основе 2-бром-1-нафтола по схеме 1-34:

Схема 1-34

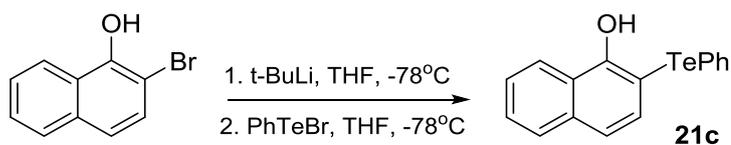
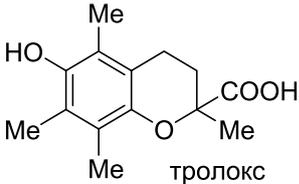


Таблица 1-11. Ингибирующая активность производных **21a-c** в реакции иницированного окисления линолевой кислоты в присутствии *N*-ацетилцистеина

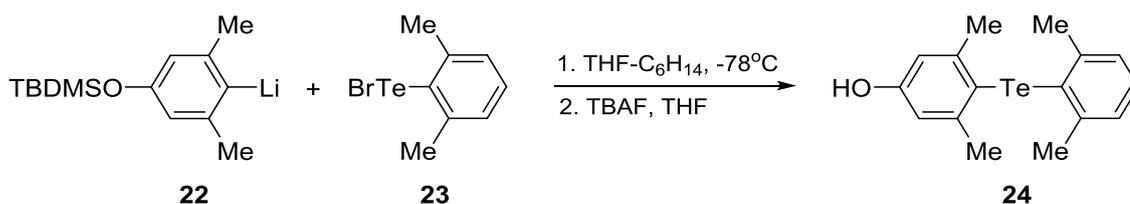
Соединение	$R_{inh}$ , $\mu\text{M} \cdot \text{ч}^{-1}$	Период индукции, ч
–	1800	–
<b>21a</b>	680	1.6
<b>21b</b>	484	1.5
<b>21c</b>	65	2.6
	67	1.5

Примечание:  $R_{inh}$  – скорость ингибированного окисления

Данные по антиоксидантной активности соединений **21a-c** приведены в таблице 1-11. Чрезвычайно высокую активность теллурсодержащего производного **21c** авторы исследования связывают с возможным каталитическим механизмом действия [165].

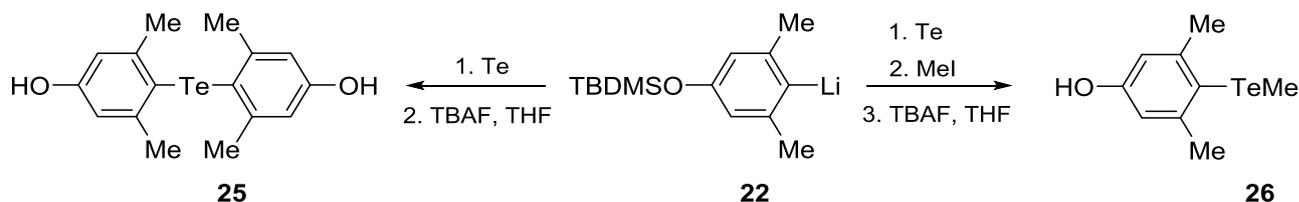
Авторы работы [166] осуществляли синтез селен- и теллуорофенолов так же использованием металлорганических полупродуктов. Так, по реакции литийпроизводного **22** и теллурил бромид **23**, после снятия TBDMS-защиты с выходом 42% ими был получен теллурамещенный фенол **24** (схема 1-35).

Схема 1-35



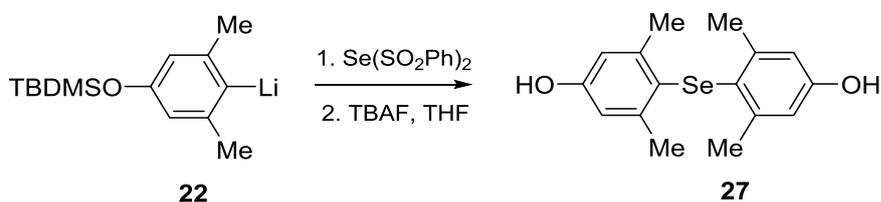
Так же на основе производного **22** и элементарного теллура были синтезированы теллуорофенолы **25** и **26** (схема 1-36).

Схема 1-36



Бис-(фенилсульфанил)селенид реагирует с литийпроизводным **22** образуя бис-селенофенол **27** (схема 1-37).

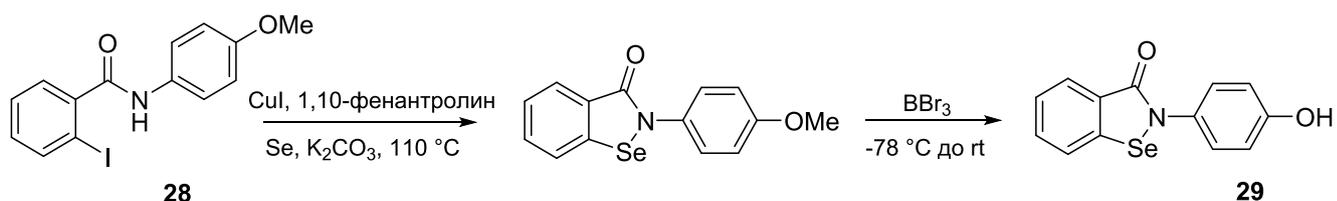
Схема 1-37



В ряду соединений **24-27** наибольшую противоокислительную активность продемонстрировал бис-(гидроксиарил)теллурид **25**: в условиях радикально-инициированного окисления линолевой кислоты он превосходил по эффективности ингибирующего действия  $\alpha$ -токоферол и сантонокс [166].

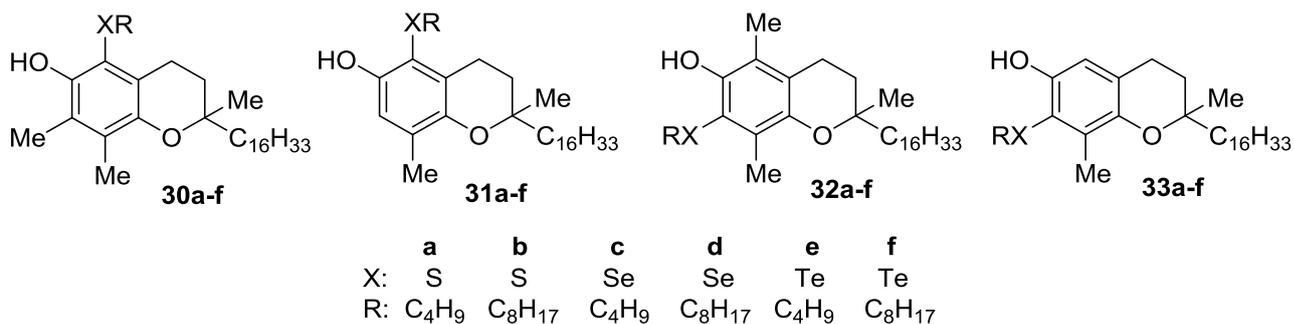
На основе 2-йодобензамида **28** согласно схемы 1-38 был осуществлен синтез фенолсодержащего аналога эбселена – эбселенола **29** [167]:

Схема 1-38



Эбселенол **29** в модели радикально-инициированного окисления линолевой кислоты в присутствии аскорбиновой кислоты продемонстрировал высокую ингибирующую активность: по сравнению с эбселеном скорость окисления линолевой кислоты снижалась в 12.7 раз, а продолжительность ингибирования была выше аналогичного показателя эбселена в 8.9 раз.

Группой Ларса Энгмана [162, 168] проведен большой объем исследований по получению сера-, селен- и теллурсодержащих аналогов токоферолов – соединений **30-33**:



и сравнительному изучению их антиоксидантных свойств (таблица 1-12).

Таблица 1-12. Ингибирующая активность производных **30-33** в реакции инициированного окисления линолевой кислоты

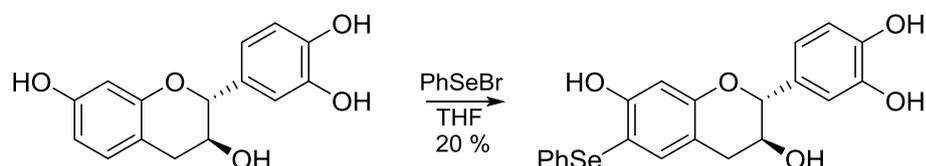
Соединение	В присутствии NAC		Без добавок NAC	
	$R_{inh}, \mu\text{M} \cdot \text{ч}^{-1}$	$\tau$ , мин	$R_{inh}, \mu\text{M} \cdot \text{ч}^{-1}$	$\tau$ , мин
-	425	-	425	-
<b>30a</b>	104 ± 6	53 ± 1	131	39
<b>30b</b>	82 ± 6	55 ± 2	109	47
<b>30c</b>	131 ± 4	41 ± 1	78	44
<b>30d</b>	59 ± 6	40 ± 7	69	29
<b>30e</b>	1 ± 0	435 ± 7	4.2	96
<b>30f</b>	2.2 ± 1	495 ± 6	4.0	116
<b>31a</b>	75 ± 3	59 ± 1	80	68
<b>31b</b>	68 ± 4	71 ± 4	82	74
<b>31c</b>	77 ± 1	54 ± 5	106	55
<b>31d</b>	53 ± 2	91 ± 2	62	74
<b>31e</b>	3 ± 1	342 ± 7	48	96
<b>31f</b>	1.3 ± 0	458 ± 6	34	135
<b>32a</b>	89 ± 3	35 ± 1	74	19
<b>32b</b>	94 ± 3	33 ± 1	93	33
<b>32c</b>	77 ± 5	67 ± 2	59	85
<b>32d</b>	104 ± 6	25 ± 1	80	19
<b>32e</b>	1.6 ± 0	504 ± 10	16	115
<b>32f</b>	5.0 ± 1	591 ± 10	39	175
<b>33a</b>	83 ± 2	45 ± 2	114	62
<b>33b</b>	93 ± 3	52 ± 2	66	47
<b>33c</b>	34 ± 3	85 ± 3	45	138
<b>33d</b>	111 ± 5	52 ± 3	37	122
<b>33e</b>	0.7 ± 0	509 ± 7	15	170
<b>33f</b>	1.4 ± 1	630 ± 8	24	174
$\alpha$ -токоферол	25 ± 1	97 ± 5	28 ± 2	109 ± 2
$\beta$ -токоферол	28 ± 1	105 ± 3	28 ± 1	119 ± 2
$\gamma$ -токоферол	31 ± 1	104 ± 3	27 ± 3	119 ± 3
$\delta$ -токоферол	30 ± 1	85 ± 3	33 ± 4	93 ± 3

Примечание:  $R_{inh}$  – скорость ингибированного окисления

При этом было установлено, что в рядах структурных аналогов **30a-f–33a-f** наиболее эффективно ингибируют инициированное окисление линолевой кислоты теллурсо-держащие производные **30e,f–33e,f**. В отличие от токоферолов, эффективность теллуридов **30e,f–33e,f** возрастала в присутствии добавок N-ацетил-L-цистеина (NAC), что авторы исследования связывают с возможностью регенерации активной формы ингибитора в соответствии с вышепредставленной схемой 1-30.

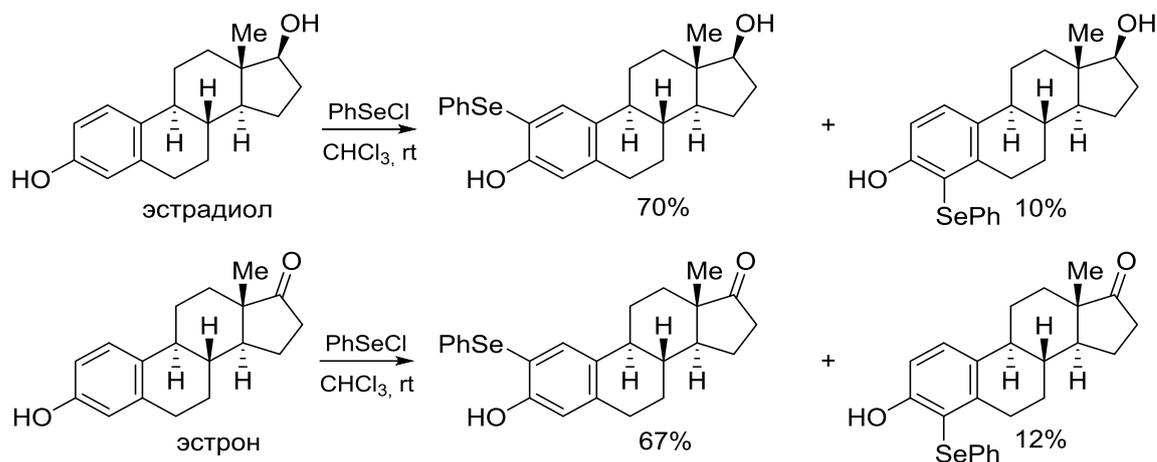
Несомненный интерес представляют исследования, посвященные модификации природных соединений селенсодержащими функциональными группами. Так, в [169] показана возможность Se-модификации флавоноидов на примере реакции физетинидола с фенилселенилбромидом (схема 1-39).

Схема 1-39



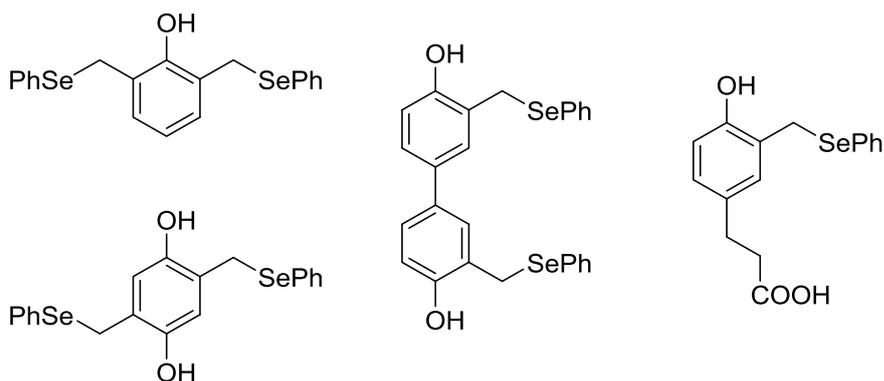
В другой работе [170] осуществлена аналогичная модификация гормонов человека по реакции с фенилселенилхлоридом (схема 1-40). При этом основными являются продукты замещения в положение 2.

Схема 1-40



Сведения о селен- и теллурсодержащих производных фенолов, в структуре которых атом халькогена отделен от ароматического ядра метиленовыми группами, в известной нам литературе единичны и весьма разрознены.

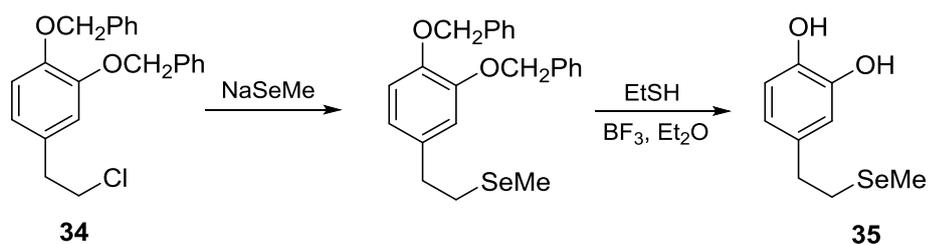
Авторы работ [171, 172] продемонстрировали возможность модификации фенольных соединений фенилселенилметильной группой:



Исходные фенолы последовательно вводили в реакции защиты фенольной OH-группы, бромметилирования, замещения по реакции с дифенилдиселенидом и снятия защитной группы.

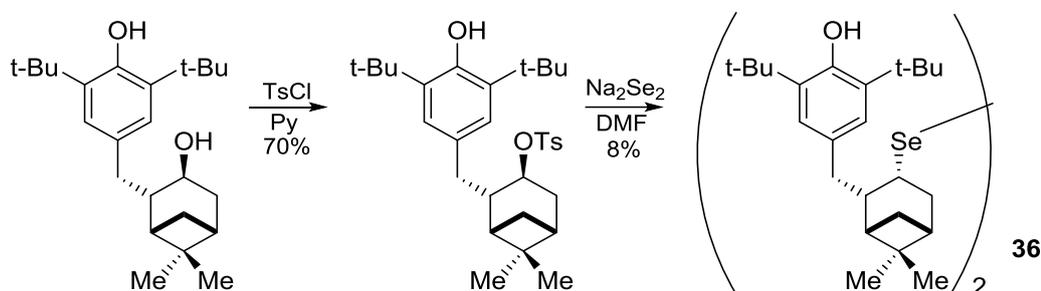
По реакции хлорида **34** с метилселенидом натрия с последующим снятием защитных групп авторы работы [173] синтезировали селенсодержащий пирокатехин **35** (схема 1-41).

Схема 1-41

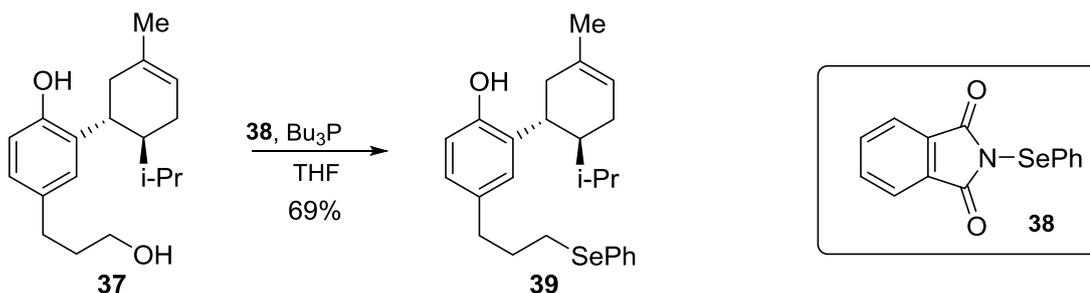


Интересными являются работы, в которых представлены Se-модифицированные терпенил-содержащие фенолы. В работе [174] осуществлен синтез (1S,1S')-(–)-бис-[10-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пинокамфеил]диселенида (**36**) по реакции соответствующего тозилата с  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  (схема 1-42).

Схема 1-42

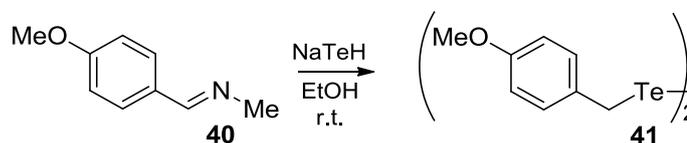


Ранее в [175] было описано взаимодействие гидроксипропилфенола **37** с N-(фенилселено)фталимидом **38**, приводящее к селенсодержащему терпенофенолу **39** (схема 1-43).



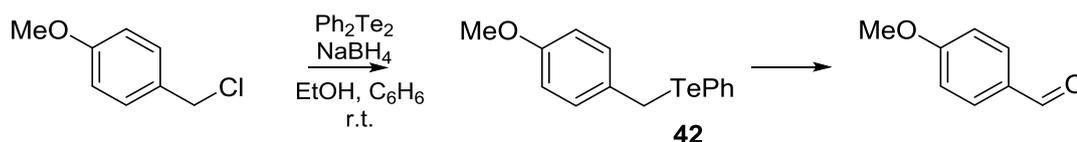
Упоминания о теллурсодержащих производных фенолов бензильного типа в литературе встретились нам лишь дважды. В работе [176] по реакции имина **40** с гидротеллуридом натрия в спиртовой среде был получен дителлурид **41** (схема 1-44).

Схема 1-44



Авторы другого исследования [177] представили синтез несимметричных теллуридов бензильного типа по реакции бензилгалогенидов с  $\text{PhTeNa}$ , получаемым *in situ* восстановлением дифенилтеллурида под действием  $\text{NaBH}_4$  (схема 1-45). Образующийся при этом продукт **42** чувствителен к кислороду воздуха и свету, что в конечном итоге приводит к образованию 4-метоксибензальдегида с выходом в 71 %.

Схема 1-45



### 1.5. Водорастворимые биоантиоксиданты фенольного типа

Традиционные области применения ФАО: стабилизация органических материалов технического назначения, а также липидсодержащих пищевых и косметических продуктов, – не предполагали наличия у этих соединений гидрофильных свойств, и на сегодняшний день подавляющее большинство описанных в литературе и используемых на практике ингибиторов представлено гидрофобными производными.

Интерес к водорастворимым АО проявился в тесной связи с успехами биологии и медицины в изучении феномена свободнорадикального окисления в живых системах и

раскрытии роли интенсификации таких процессов (окислительного стресса) как универсального патогенетического фактора возникновения и развития различных заболеваний и патологических состояний. Современная наука насчитывает более 200 таких патологий, в это число входят сердечнососудистые, воспалительные, онкологические, эндокринные и нейрогенеративные заболевания с высокой распространенностью [12], что обуславливает актуальность наличия соответствующего спектра антиоксидантных препаратов, включая быстродействующие и высокоэффективные инфузионные формы [178].

Вместе с тем, современный арсенал лекарственных препаратов с антиоксидантным действием весьма ограничен [9], а число гидрофильных ФАО, которые могут быть использованы в виде инъекционных форм, и того меньше: фактически такой перечень включает в себя лишь эмоксипин и мексидол (действующие начала – соответственно гидрохлорид и сукцинат 2-этил-3-гидрокси-6-метилпиридина), а так же олифен (поли-(2,5-дигидроксифенилен)-4-тиосульфат натрия).

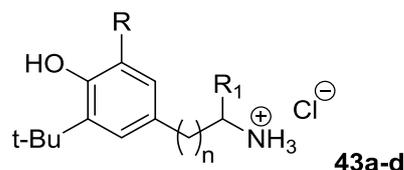
Эмоксипин и мексидол являются структурными аналогами пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) и обладают выраженной биоантиоксидантной активностью.



Для эмоксипина было показано наличие антигипоксических, ангиопротекторных и антиагрегационных свойств [179]. Рекомендованный для применения в офтальмологической практике он демонстрирует протекторную активность при многих свободнорадикальных патологиях, в частности, при инфаркте миокарда [180], опухолевом процессе и химиотерапии циклофосфаном [181], хронической обструктивной болезни легких [182], аллоксановом диабете [183], иммобилизационном стрессе [184]. Эмоксипин близок к мексидолу по фармакологической активности, но оказывает более выраженное антигипоксическое действие [10].

В ряду пространственно-затрудненных фенолов наиболее близкими к эмоксипину и мексидолу, очевидно, являются соли *para*-аминоалкилзамещенных фенолов. Биологическая активность таких соединений активно изучалась с 1960-х гг., уже в монографии

В. В. Ершова с соавт. (1972 г.) представлены данные об антиокислительных, радиопротекторных и противоопухолевых свойствах солей **43a-d** [185]:



	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
R:	t-Bu	t-Bu	t-Bu	H
R <sub>1</sub> :	H	Me	H	H
n:	0	0	2	1

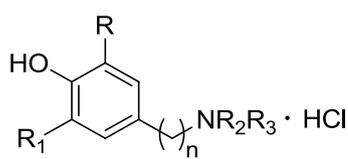
Авторы отмечают, что *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенные производные **43a-c** характеризуются значениями константы  $k_7$ , близкими к  $k_7$  для ионола, и в то же время превосходят последний по общей АОА. В ряду гидрохлоридов **43a-d** радиозащитные свойства прямо пропорциональны величине  $k_7$ , а противоопухолевая активность, напротив, тем больше, чем меньше величина  $k_7$  и больше АОА.

Наряду с противоопухолевыми и противолучевыми свойствами для солянокислых солей ω-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкиламинов выявлены также противовоспалительная активность [186, 187], способность повышать устойчивость организмов к действию гипоксии [188] и усиливать регенерационные процессы в печени [189].

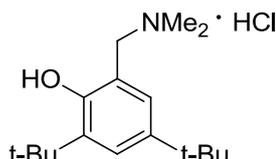
При экспериментальной ишемии головного мозга у крыс хлорид N-этил-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксипенил)аммония проявлял нейропротекторный эффект даже на стадии реперфузии после 0.5 ч ишемии, что особенно важно для терапии последствий инсультов [190, 191].

По нашим данным [192], солянокислые соли N,N-диметил-(4-гидроксиарил)-алкиламинов способны защищать клетки *Escherichia coli* от повреждающего действия H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, при этом гидрохлорид N,N-диметил-(3,5-диметил-4-гидроксипенил)амин превосходит по протекторному действию тролокс.

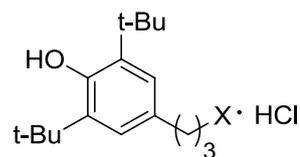
В работе [193] представлен синтез аммонийных производных **44-47**:



44a-k



45



46: X = S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>  
 47: X = N(O)Me<sub>2</sub>

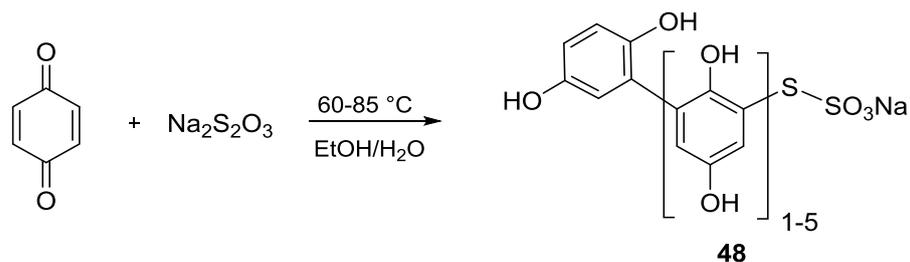
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
R:	t-Bu	t-Bu	Me	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	H	Cy	Me
R <sub>1</sub> :	t-Bu	Me	Me	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	H	Cy	Me
R <sub>2</sub> :	Me	Me	Me	H	Me	Me	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Me	Me	Me
R <sub>3</sub> :	Me	Me	Me	H	H	Me	Et	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Me	Me	Me
n:	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3

Показано, что соединения **44-47** проявляют выраженную гепатопротекторную активность и в условиях индуцированного введением CCl<sub>4</sub> токсического гепатита по способности нормализовать содержание аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в сыворотке крови и малонового диальдегида (МДА) в печени экспериментальных животных превосходят эмоксипин. Наиболее эффективным в данном исследовании оказался хлорид N,N-диметил-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]аммония (**44f**), который в дозе 8.2 мг/кг (1/10 от LD<sub>50</sub>) снижал активность АЛАТ на 58 %, а концентрацию МДА – почти в 2 раза, эмоксипин (40 мг/кг) демонстрировал вдвое худшие результаты [193].

Вместе с тем, соединения **44-47** проявляли и весьма ощутимую токсичность: средние летальные дозы LD<sub>50</sub> для них находились в пределах от 45 до 170 мг/кг [193]. По всей видимости, именно это обстоятельство не позволило аммонийным производным алкилированных фенолов найти практическое применение в качестве гидрофильных биоантиоксидантов.

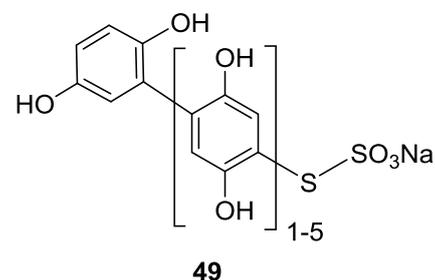
Интерес к органическим тиосульфатам (соли Бунте) связан с тем, что многие из них обладают разного рода биологической активностью, в частности, являются эффективными радиопротекторами, обладают антибактериальной и антиоксидантной активностью в сочетании низкой токсичностью. Соли Бунте используются в медицине в виде производных витаминов и гормонов.

Действующим началом лекарственного препарата олифен (он же гипоксен) является полифенилентиосульфат **48** [9] – продукт взаимодействия *пара*-бензохинона с тиосульфатом натрия при мольном отношении от 10 : 1 до 2 : 1, соответственно (схема 1-46) [194].



Олифен обладает выраженной антиоксидантной и антигипоксантаминой активностью, является универсальным адаптогеном – обладает способностью активизировать метаболизм клетки, повышать работоспособность и устойчивость к стрессовым и физическим нагрузкам [194, 195], улучшает физиологические показатели и общее состояние больных в постоперационном периоде [196], сокращает вероятность гнойных осложнений при остром деструктивном панкреатите [197], сокращает сроки и повышает эффективность лечения заболеваний органов дыхания [198], а также неспецифической терапии острых отравлений нейролептиками [199]. Согласно данным [200] по своим иммуномоделирующим свойствам олифен сопоставим с генноинженерным интерфероном.

Ю. В. Медведевым с соавт. установлено [201, 202], что при изменении условий взаимодействия *para*-бензохинона с тиосульфатом натрия – при проведении реакции в водной среде без добавок этанола, вместо тиосульфата **48** образуется изомерный ему продукт – поли(*para*-дигидрокси-*para*-фенилен)тиосульфат (**49**).

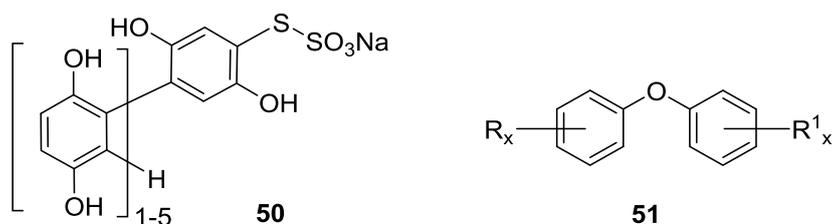


Показано [202], что продукт **49** обладает сходной с олифеном активностью – проявляет антиоксидантные и антигипоксантаминые свойства и регулирует клеточный и тканевый метаболизм, обладает выраженным антигипоксическим эффектом и может применяться в качестве антиоксиданта в биологии, микробиологии и медицине, косметологии и пищевой промышленности. Механизм действия тиосульфата **49** при действии экстремальных факторов заключается в оптимизации нейроэндокринной регуляции, усилении белкового синтеза, анаэробного окисления. По антигипоксантаминой активности тиосульфат **49** значительно превосходит убихинон Q<sub>10</sub> и незначительно – свой изомер **48**.

Средняя полулетальная доза образцов препарата **49** зависит от их молекулярной массы и составляет (мыши, внутрибрюшинное введение) 520 мг/кг для образца с Mr = 440, 810 мг/кг для образца с Mr = 650 и 920 мг/кг для образца с Mr = 750. Препарат не

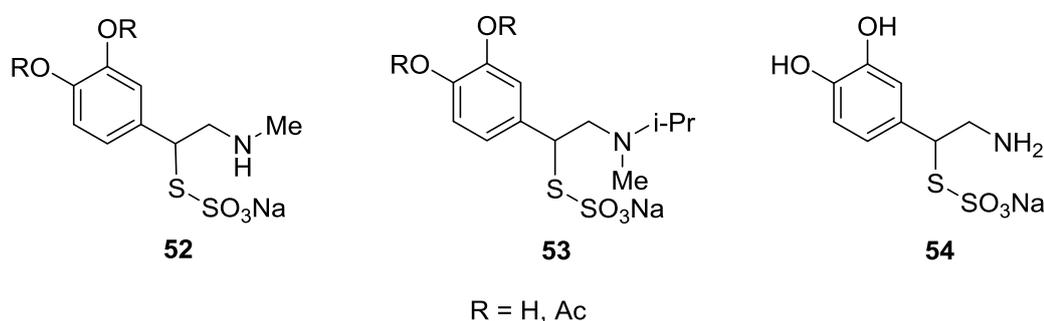
обладает хронической токсичностью, его ежедневное введение (образец с  $M_r = 650$ ) в дозе 20 мг/кг в течение года не отразилось на поведении экспериментальных животных и гистологии их внутренних органов [202].

Антигипоксическая и антиоксидантная активность также была обнаружена у препарата «Спирофен», представляющего собой смесь веществ общей формулы **50** [203], а так же полиоксифениленовых эфиров **51** [204]:



Показано, что соединения **50** и **51** оказались практически не токсичны в исследованиях на мышах.

Наличие биологической активности, сходной с активностью адреналина, выявлено для тиосульфатных производных **52-54**:



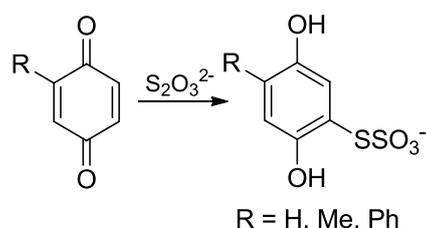
Так, соединения **52** в дозах 10 мг/кг оказывали сильное адреналиноподобное действие на кошек и собак, производные **53** в дозах 5 мг/кг вызывали повышение кровяного давления относительно нормы [205]. Серосодержащий аналог норадреналина **54** так же приводил к небольшому повышению кровяного давления и проявлял слабую противовоспалительную активность [206].

Тиосульфатные производные используются в тест-системах для определения антиоксидантной активности сыворотки крови. Так, в работе [207] Рус О. Б. и Метелицей Д. И. проведена оптимизация тест-системы « $\text{H}_2\text{O}$ -метилальбумин-ортофенилендиамин – (2,3-дигидрокси-4,6-ди-*трет*-бутилфенил)-S-тиосульфат натрия», используемой для определения общей антиоксидантной активности сыворотки крови. Индекс общей антиоксидантной активности сыворотки крови был определен у пяти групп

пациентов с различными патологиями, при этом низкий антиоксидантный статус выявлен у больных после инфаркта, кардиопациентов после реанимации и пациентов с заболеваниями желудка.

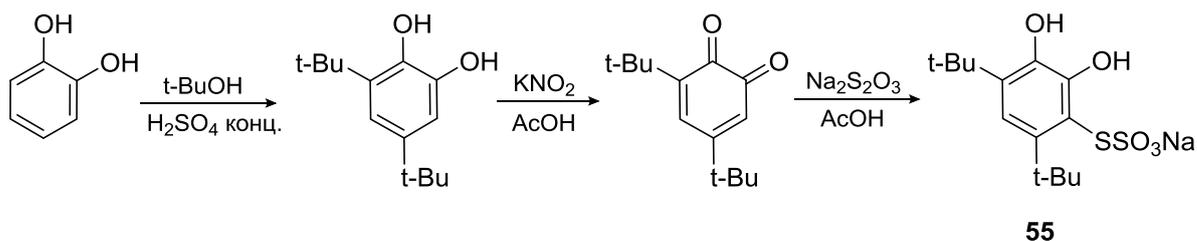
1,4-Дигидроксифенилтиосульфаты получают по реакциям соответствующих *пара*-бензохинонов с тиосульфатом натрия (схема 1-47) [208, 209].

Схема 1-47



В работах [210, 211] описан синтез тиосульфатного производного *трет*-бутилированного пирокатехина **55** по схеме 1-48.

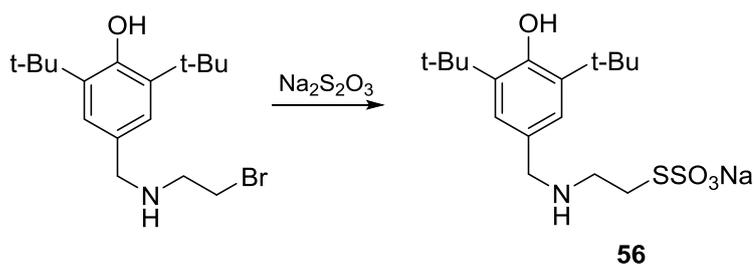
Схема 1-48



Тиосульфат **55** нашел практическое применение в создании вышеупомянутой тест-системы для определения общей антиоксидантной активности сыворотки крови [207].

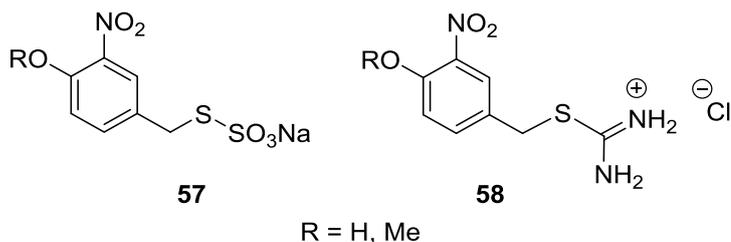
Брук Ю. А. с соавт. [212] получали соль Бунте **56** оригинального строения, содержащую в молекуле наряду с тиосульфатной группой и фенольным фрагментом диалкиламинную группу, при кипячении *N*-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензил)- $\beta$ -бромэтиламина с тиосульфатом натрия в спиртовом растворе в течение 4 часов с выходом 86 % (схема 1-49).

Схема 1-49



Известно, продукты окисления вторичных аминов способны восстанавливать молекулы ФАО из их феноксилов [213, 214], а введение в молекулу алкилированного фенола диалкиламинного фрагмента приводит к увеличению эффективности антиоксиданта [215].

По данным [216] бензилтиосульфаты **57** и соответствующие им изотиуруния хлориды **58** оказывают стимулирующее действие на рост и прорастание пшеницы и подсолнечника:



Физиологическая активность данных соединений изменялась в зависимости от концентрации (0.05 – 1.0 %), способа обработки и типа растения [216].

Широко известны радиопротекторные свойства органических тиосульфатов [212, 217, 218, 219]. Впервые соли Бунте в качестве радиопротекторов были исследованы Акерфельдом в 1959 г. [220].

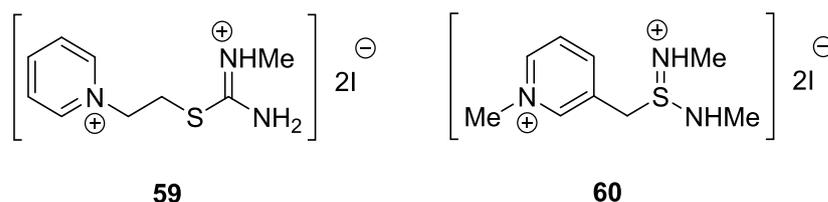
Защитные свойства органических тиосульфатов от повреждающего действия радиации используются в сельском хозяйстве для обработки ростков и семян растений. Так, при обработке ростков садовых бобов (*Vicia faba*) водными растворами (20-100 мг/л) тиосульфатов **57** за 3 часа до или после облучения или за 1,5 часа до и после облучения был выявлен защитный эффект данных соединений [221, 222]. Одновременно применение S-(3-нитро-4-метоксибензил)тиосульфата натрия повышало светочувствительность ростков [222].

Интересным примером водорастворимых соединений проявляющих антиоксидантные свойства наряду с биологической активностью являются соли алкилизотиуруния.

Широко известны радиозащитные свойства S-алкил- и S-(аминоалкил)-изотиуруниевых соединений, в частности бромидов S-этилизоуруния и S-(2-аминоэтил)изотиуруния (АЭТ) [39]. АЭТ считается одним из наиболее перспективных и доступных радиопротекторов, в отличие от многих других он эффективен при высоких дозах облучения [39, 223].

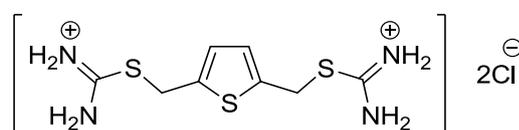
Исследования последних лет показали, что в модельных условиях АЭТ предохраняет альбумин от свободно-радикального окисления ( $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ ,  $\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$ ) [224], а S-алкил- и S-(аминоалкил)изотиомочевины обладают также способностью ингибировать активность NO-синтаз [15]. Кроме того, полученная на основе АЭТ гуанидиноэтилтиосульфоновая кислота является эффективным гепатопротектором [225].

По патентным данным [226, 227] высокой противолучевой активностью, превышающей таковую у АЭТ, обладают диiodиды S-(2-пиридинийэтил)-N-метилтиурония (**59**) и S-(1-метилпиридиний-3-метил)-N,N'-диметилтиурония (**60**):



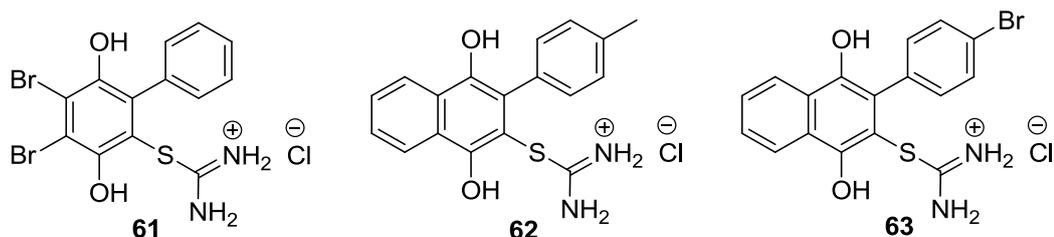
Данные соединения прошли исследования на животных, и могут рассматриваться как перспективные радиозащитные средства.

Имеются сведения [228] об антиканцерогенных свойствах тиофен-2,5-бисдиметиленилтиурония дихлорида, который оказался весьма эффективным для лечения животных с трансплантированной саркомой Yoshida:



Авторы данного сообщения предполагают также наличие противоопухолевой активности солей изотиурония, полученных на основе замещенных арилметилгалогенидов.

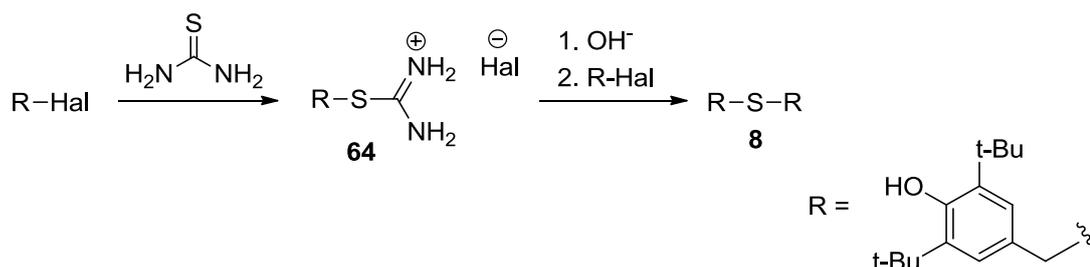
Для изотиурониевых производных **61-63**, содержащих в своей структуре гидрохиноновые фрагменты, выявлена выраженная способность ингибировать окисление гемоглобина нитритом натрия [229]:



По антиокислительной активности соединения **61–63** уступают своему прототипу – гидрохинону, что авторы исследования связывают со стерическим экранированием реакционных центров (Ar–OH).

В известной нам литературе соли *S*-(4-гидроксиарил)алкилизотиуриония как самостоятельные антиоксиданты не описаны. Однако известно использование бензильного производного такого рода **64** в качестве полупродукта синтеза сульфида **8** (стабилизатора ТБ-3, схема 1-50) [230, 231]:

Схема 1-50



В 2019 г. в РФ в качестве противоэпилептического средства был зарегистрирован новый лекарственный препарат дибуфелон (Рег. № ЛП-005332 от 31.01.2019), его действующим началом является 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропановая кислота (она же фенозановая кислота, фенозан-кислота, фенозан) – представитель большого семейства отечественных антиоксидантов. Сложные эфиры фенозана (метилокс, фенозан 23, фенозан 30, ирганокс 1010 и др.) являются весьма эффективными стабилизаторами полимерных материалов, ее калиевая соль (фенозан калия) – пожалуй, самый известный в нашей стране гидрофильный фенольный антиоксидант. Фенозан калия послужил прототипом для создания одного из классов полифункциональных гидрофильных антиоксидантов, синтезированных нами в рамках настоящей работы – солей  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилхалькогено)алкановых кислот. В этой связи следующий раздел этой главы посвящен антиоксидантным свойствам гидроксиарилалкановых кислот природного и синтетического происхождения.

## 1.6. Гидроксиарилалкановые кислоты и их производные как антиоксиданты

### 1.6.1. Природные кислоты и родственные им соединения

Гидроксифенилкарбоновые кислоты и их производные широко представлены в растительном мире, играют важную роль в обмене веществ и служат биогенетическими предшественниками подавляющего числа других природных фенольных соединений. Среди них наиболее известна своими антиоксидантными свойствами галловая (3,4,5-тригидроксибензойная) кислота, которая в виде сложных эфиров широко распространена в природе, и содержится, в частности, в таннинах чая, дубовой коре, соке граната. Эфиры галловой кислоты проявляют низкую токсичность (5–7 г/кг) и разрешены к применению в РФ и других странах в качестве антиоксидантов жиров, жирорастворимых витаминов, сухого молока [6, 7].

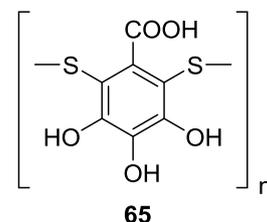
Согласно данным работы [232], галловая кислота ингибирует радикалы 1,1-дифенил-2-пикразила и  $\text{HO}\cdot$  эффективнее флавоноидов (катехина, кверцетина, генистеина). Вместе с тем, в модельной системе « $\text{Cu}^{2+}$ /этилендиамид –  $\text{H}_2\text{O}_2$ » антирадикальная активность галловой кислоты в отношении  $\text{HO}\cdot$  была ниже, чем у катехина, но выше, чем у тролокса, мочевого и аскорбиновой кислот (таблица 1-13).

Таблица 1-13. Концентрации полуингибирования ( $\text{ID}_{50}$ ) образования  $\text{OH}\cdot$ -радикалов в системе « $\text{Cu}^{2+}$  (этилендиамид) –  $\text{H}_2\text{O}_2$ » (определение методом ЭПР и по накоплению ТБК-реактивных продуктов) [233]

Антиоксидант	$\text{ID}_{50}$ (мМ)	
	ЭПР	ТБК
Катехин	0.16	0.03
Кофейная кислота	0.23	0.04
Галловая кислота	> 0.25	> 0.1
Мочевая кислота	0.04	> 0.1
Тролокс	> 5.0	0.22
Аскорбиновая кислота	> 5.0	> 2.0
Глутатион	0.09	0.12

Галловая кислота и её эфиры ингибировали окисление липопротеинов низкой плотности (ЛНП) при культивировании с макрофагами и эндотелиоцитами [234], в работе [235] показано, что супрессирующий эффект эфиров галловой кислоты в отношении Cu- и Fe-индуцированного окисления ЛНП определяется как их антирадикальным действием, так и способностью связывать ионы металлов переменной валентности. Эфиры галловой кислоты более эффективно, чем тролокс, защищали эритроциты человека от гемолиза под действием пероксильных радикалов [236] и эффективнее  $\alpha$ -токоферола защищали клетки китайского хомячка V79 от токсического действия  $H_2O_2$  [237]. Пропилгаллат проявлял протективный эффект при ишемии/реперфузии изолированной печени крыс [238], для солей галловой кислоты показано наличие радиопротекторных свойств [239].

На основе галловой кислоты группой белорусских учёных создан олигомерный полисульфид **65**, который проявляет высокую АОА в различных экспериментальных системах, существенно снижая концентрацию первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов [240, 241].



В окислительной системе «ферритин –  $H_2O_2$  – тетраметилбензидин» полисульфид **65** с  $n \approx 7,5$  по ингибирующей активности в 11 раз превосходил галловую кислоту, что превышает арифметическую сумму активностей отдельных звеньев [242]. В системах « $H_2O_2$  – метмиоглобин» или «метгемоглобин – 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиазолин-6-сульфо кислота)» полидисульфид **65** превосходил по эффективности антирадикального действия пропилгаллат и тролокс [243].

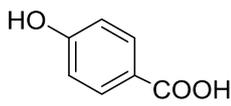
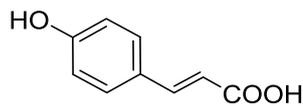
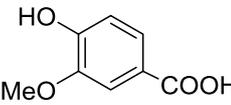
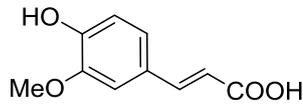
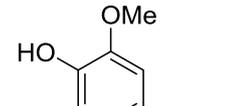
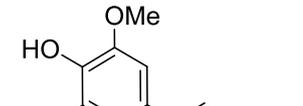
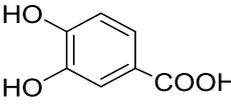
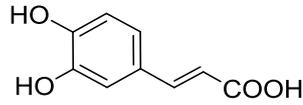
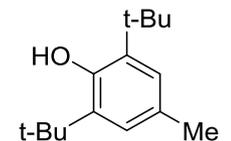
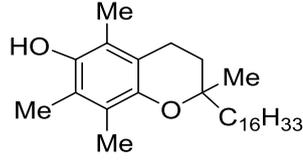
Помимо антиоксидантных свойств полидисульфиды **65** обладают мембраностабилизирующими свойствами и модулируют активность ряда ферментов, в том числе каталазы, супероксиддисмутазы, пероксидаз, снижая при этом инактивацию ферментов активными формами кислорода [244]. *In vivo* полидисульфиды галловой кислоты проявляли низкую токсичность, а по антиокислительной активности превосходили  $\alpha$ -токоферол, ионол и эмоксипин, что позволило успешно применять их в клинической практике при лечении черепно-мозговых травм и коррекции гипоксических повреждений нервной ткани [245].

Высокую противоокислительную активность *in vitro* и *in vivo* проявляют и окси-коричные кислоты, из них наиболее активными являются кофейная ( $\beta$ -(3,4-

гидроксифенил)пропеновая) кислота и её депсид с хинной кислотой – хлорогеновая (5'-кофеилхинная) кислота. В модельных системах названные кислоты эффективно перехватывают радикалы различного строения, а также синглетный кислород и пероксинитрит [14, 246].

По данным О. Т. Касаикиной с соавт. [247] производные оксикоричной кислоты, в которых карбоксильная группа отделена от ароматического кольца винильным мостиком, характеризуются более высокой АОА, чем соответствующие производные бензойной кислоты (таблица 1-14).

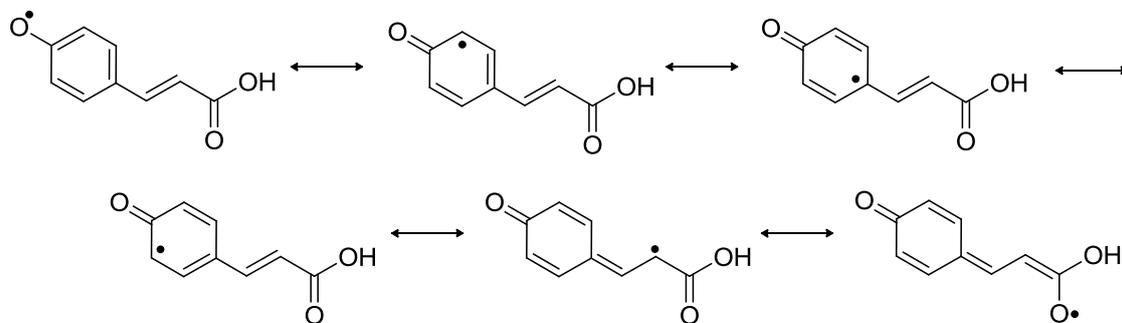
Таблица 1-14. Характеристики антиокислительной активности\* оксикоричной кислоты и её структурных аналогов

Антиоксидант	$k_7 \cdot 10^{-4}$ , $M^{-1} \cdot c^{-1}$	$\tau - \tau_0$ , час	Антиоксидант	$k_7 \cdot 10^{-4}$ , $M^{-1} \cdot c^{-1}$	$\tau - \tau_0$ , час
 p-Оксибензойная кислота	0.27	0	 п-Кумаровая кислота	0.8	0.5
 Ванилиновая кислота	1.05	0.1	 Феруловая кислота	0.9	2.1
 Сиреневая кислота	4.6	2.0	 Синаповая кислота	7.4	14.0
 Протокатеховая кислота	4.6	8.0	 Кофейная кислота	9.7	53.0
 Ионол	1.65	4.0	 $\alpha$ -Токоферол	450	6.0

Примечание: величина  $k_7$  определена в отношении кумилпероксидных радикалов, 60 °С;  $\tau - \tau_0$  – увеличение периода индукции окисления свиного жира относительно контроля в присутствии АО (1мМ), 100 °С

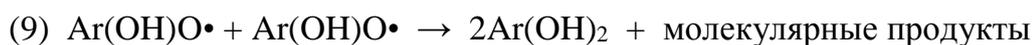
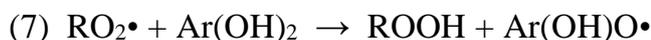
Данное различие объясняется удалением электроноакцепторной карбоксильной группы от ароматического ядра и дополнительной стабилизацией феноксилов, образованных оксикоричными кислотами, за счет делокализации неспаренного электрона на виниленовый фрагмент (схема 1-51).

Схема 1-51



В рядах исследованных соединений введение в *орто*-положения относительно фенольной группы метокси- и гидроксигрупп приводит к одновременному увеличению как величины  $k_7$  так и периода индукции  $\tau$ . Наиболее эффективными АО оказались протокатеховая и кофейная кислоты, высокую АОА которых авторы связывают с возможностью участия образуемых ими феноксилов  $Ar(OH)O\cdot$  в реакции диспропорционирования (9), сопровождающейся регенерацией исходного ингибитора  $Ar(OH)_2$  (схема 1-52).

Схема 1-52



По данным [248], способность оксикоричных кислот ингибировать индуцированное окисление ЛНП также возрастала в ряду кумаровая – феруловая – кофейная, при этом АОА кофейной кислоты была выше, чем у тролокса. В концентрации 5 мкМ кофейная кислота полностью устраняла клеточное окисление ЛНП в перитонеальных макрофагах мышей.

Интересно, что коричная кислота и её натриевая соль, не содержащие в ароматическом ядре гидроксильных заместителей, также проявляют противоокислительные свойства, хотя и уступают в этом плане соответствующим производным оксикоричной кислоты [249]. По мнению авторов исследования, коричная кислота проявляет АОА благодаря присутствию в её структуре виниленового фрагмента, который и является реакционным центром молекулы.

Как и другие природные фенолы, оксифенолкарбоновые кислоты могут проявлять и прооксидантные свойства [250]. Так, кофейная или хлорогеновая кислоты ингибировали  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированное окисление ЛНП при добавлении в среду одновременно с ионами меди и усиливали окисление в случае их введения в систему после 9 мин инкубации ЛНП с ионами меди [251].

Для прооксидантного действия галловой кислоты в присутствии ионов меди важно наличие трёх гидроксильных групп; если две ОН-группы метилируются, то прооксидантная активность резко снижается; декарбоксилирование молекул галловой кислоты усиливает прооксидантное действие [252]. В культуре промиелоцитов HL-60RG галловая кислота индуцировала апоптоз, как предполагается, в результате повышения внутриклеточной концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$  [253]; в человеческих фибробластах пропилгаллат совместно с ионами  $\text{Cu}^{2+}$  активировал процессы ПОЛ, индуцировал повреждение ДНК и проявлял выраженную цитотоксическую активность [254, 255]. Ряд исследователей связывают с прооксидантной активностью галловой и кофейной кислот их цитотоксические эффекты, поскольку последние нивелируются в присутствии цистеина, N-ацетилцистеина и глутатиона [256], аскорбата [257], а также прединкубацией клеток с  $\alpha$ -токоферолом [258].

В живых организмах основными липофильными АО являются токоферолы, в связи с чем их молекулы часто используются как базис для получения новых препаратов с заданными свойствами. Одним из первых таких антиоксидантных препаратов в 1974 г. был синтезирован водорастворимый аналог  $\alpha$ -токоферола – Trolox® **66** (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота), имеющий вместо боковой изопреноидной цепи карбоксильную группу [259]. Тролокс (**66**) и его ближайший гомолог **67** обычно получают из триметилгидрохинона и метилвинилкетона через промежуточное образование нитрилов (схема 1-53) [260].

К началу 21-го столетия существенно расширились знания о биотрансформации токоферолов, были обнаружены ранее неизвестные метаболиты  $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолов – хроманилпропионовые кислоты, являющиеся гомологами тролокса и хроманилуксусной кислоты **67** и известные в литературе как  $\alpha$ -СЕНС и  $\gamma$ -СЕНС, соответственно (схема 1-54). Предполагается, что образование данных метаболитов происходит в результате многоступенчатой окислительной деструкции фитильной цепи токоферолов [261].

Схема 1-53

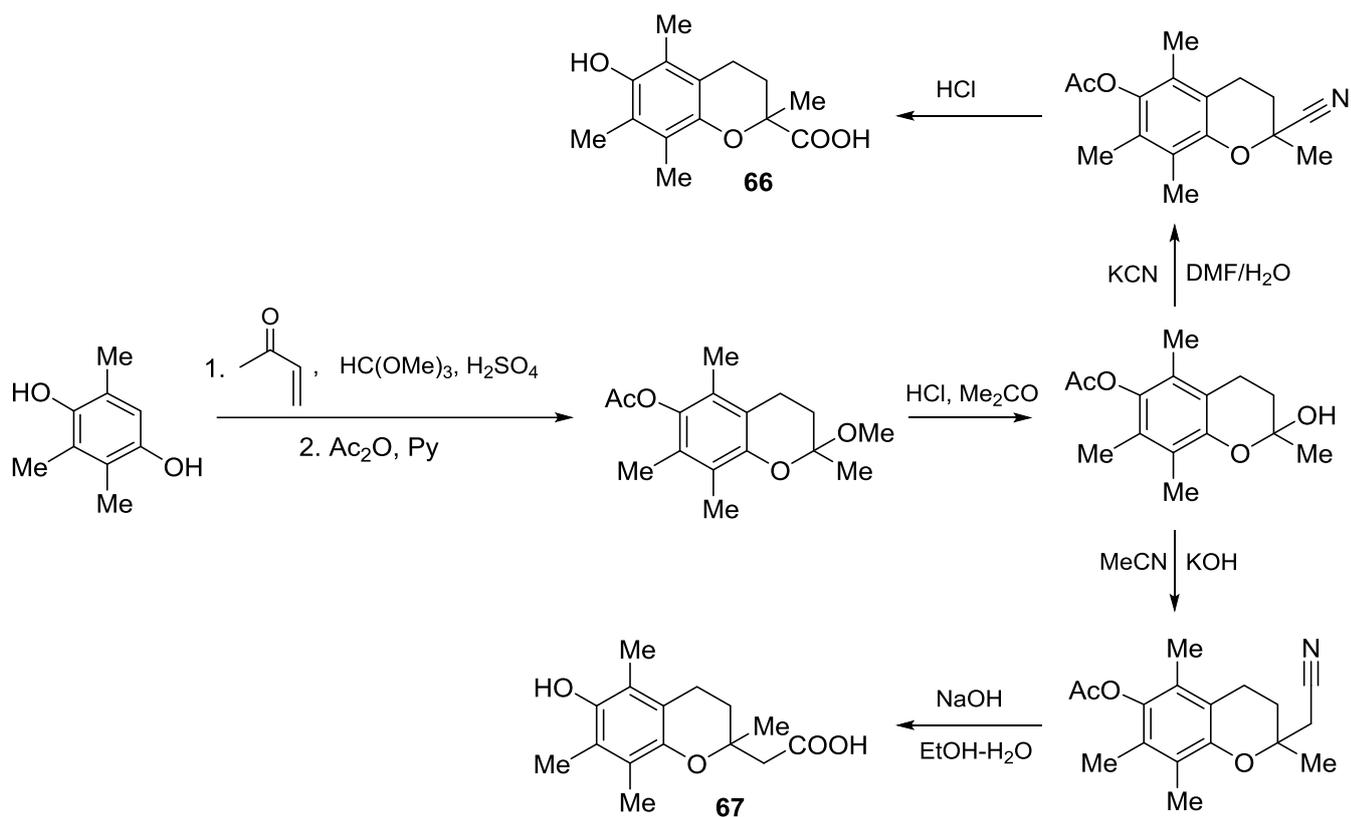
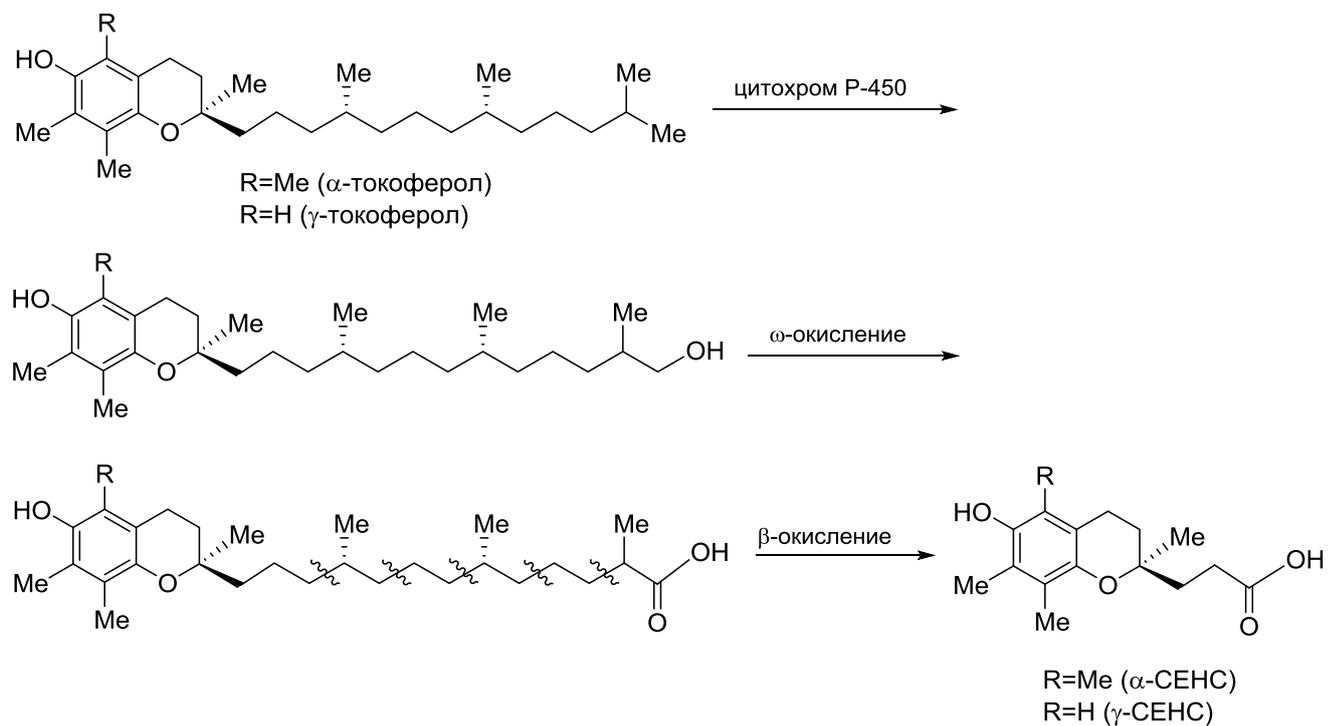


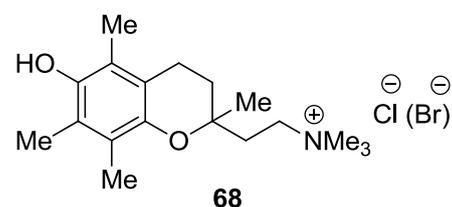
Схема 1-54



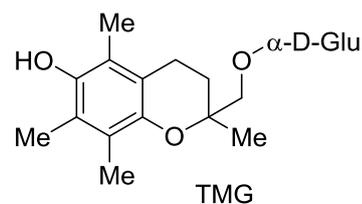
Установлено [14], что *in vivo*  $\alpha$ -СЕНС и  $\gamma$ -СЕНС оказывают противовоспалительное и натрийдиуретическое действие, что существенно отличает их по свойствам от исходных токоферолов. В различных модельных системах  $\alpha$ -СЕНС и  $\gamma$ -СЕНС проявляли антиоксидантную активность, сравнимую с активностью  $\alpha$ -токоферола и тролокса [260]. По данным [262], в условиях экспериментального токсического гепатита животных ацетатное производное  $\alpha$ -СЕНС по гепатопротекторной активности превосходит ацетат  $\alpha$ -токоферола и не уступает силибору.

В большинстве модельных систем Trolox не уступает  $\alpha$ -токоферолу по антирадикальным свойствам [15, 263, 264], и превосходит его по способности предохранять альбумин от окисления в водных растворах и подавлять окисление липидов в гомогенатах печени крыс [265]. В то же время в модельных системах *in vitro* по своей способности ингибировать пероксидацию липидов Trolox уступал ионолу и некоторым другим липофильным производным ПЗФ [266]. А в экспериментах *in vivo* тролокс проявлял выраженную гепатопротекторную активность при токсическом гепатите [267] и кардиопротекторную при ишемии/реперфузии миокарда [268].

Отличительной особенностью водорастворимых препаратов на основе  $\alpha$ -токоферола является наличие у них направленного антиоксидантного действия. Так, например, сочетанием хроманового фрагмента  $\alpha$ -токоферола и алкиламмонийной группы получены производные **68** с направленным кардиопротекторным действием. Связывание таких соединений с кардиомиоцитами происходит в 20-30 раз эффективнее чем с другими мышечными клетками, а также аналогичными препаратами без четвертичной аммонийной группы [269, 270], соли **68** значительно эффективнее  $\alpha$ -токоферола и тролокса ингибировали окислительные процессы *in vitro* [271].



Посредством трансгликозилирования с использованием  $\alpha$ -гликозидазы был получен аналог  $\alpha$ -токоферола – 2-( $\alpha$ -D-глюкопиранозил)метил-2,5,7,8-тетраметил-хроман-6-ол (TMG) – с высокой растворимостью в воде (более 1 г/мл) [272]. TMG

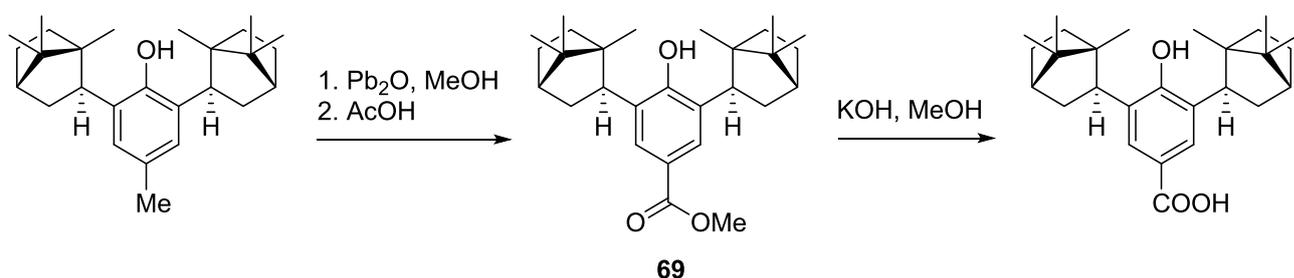


проявляет высокую антиоксидантную активность *in vitro* [273]: в реакции индуцированного окисления метиллинолеата ингибирующая активность TMG не отличалась от тако-

вой для  $\alpha$ -токоферола, кроме того TMG подавлял окисление липосом из яичного желтка более эффективно, чем аскорбиновая кислота.

Определенный интерес представляет класс терпенфенолов – борнилфенолы и изоборнилфенолы, полученные из природных терпеноидов [274]. Ранее было показано, что 2,6-диизоборнил-4-метилфенол обладает антиоксидантной, гемореологической, антиагрегантной, антитромбогенной активностью, а также увеличивает мозговой кровоток [275]; на его основе с целью улучшения растворимости в биологических средах через эфир **69** реализован синтез 4-гидрокси-3,5-диизоборнилбензойной кислоты (схема 1-55).

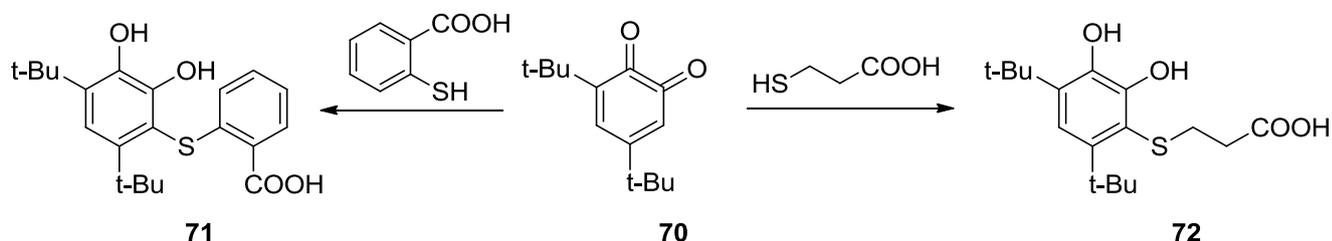
Схема 1-55



Установлено, что названная кислота обладает антиоксидантными свойствами, однако её цитотоксичность может ограничивать перспективы использования в фармакологии. Вместе с тем, её метиловый эфир **69** характеризуется низкой токсичностью, высокой антиоксидантной и мембранопротекторной активностью, сопоставимой с 2,6-диизоборнил-4-метилфенолом [274].

Интересным примером гидрофильных антиоксидантов являются получаемые на основе бензохинона **70** производные *трет*-бутилированного пирокатехина **71** и **72** (схема 1-56) [276]:

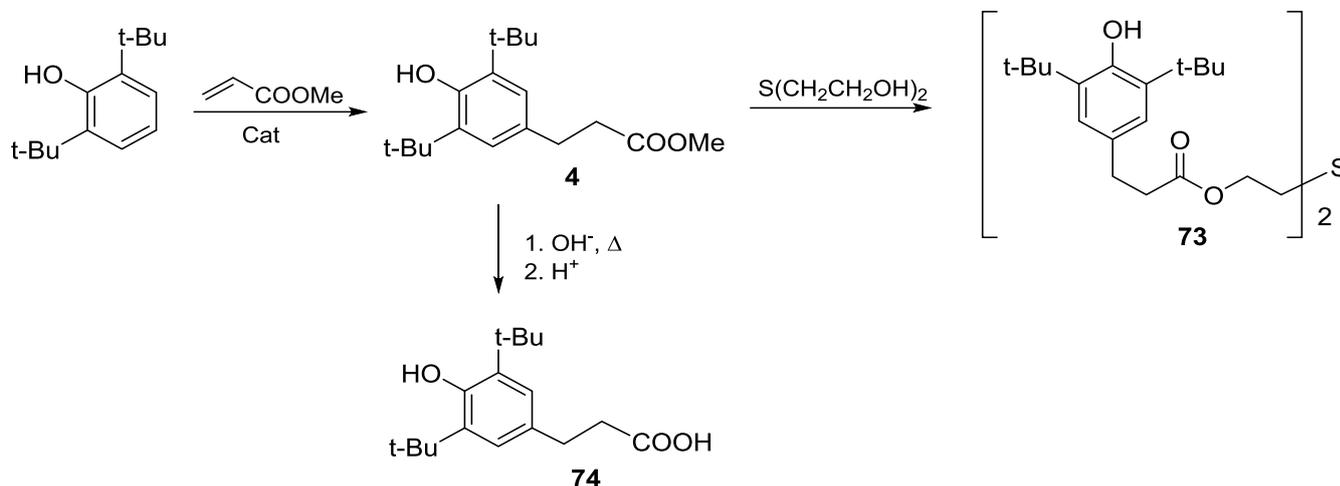
Схема 1-56



## 1.6.2. Фенозаны

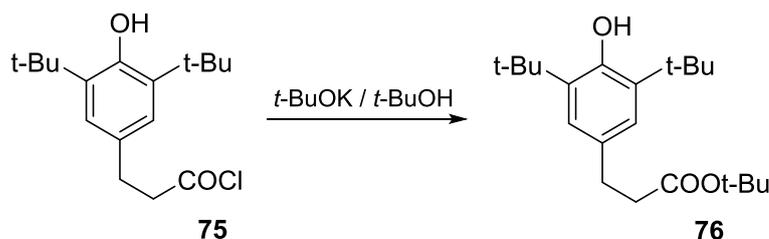
Родоначальником антиоксидантов семейства фенозанов является метиловый эфир фенозановой кислоты **4**, он же метилокс, который получают алкилированием 2,6-ди-*трет*-бутилфенола метилакрилатом в присутствии щелочных катализаторов [277] (схема 1-57). Метилокс используется в качестве самостоятельного антиоксиданта, а также в качестве полупродукта для получения других стабилизаторов. Так, по реакции переэтерификации метилокса с тиодиэтиленгликолем в присутствии гидроксида лития получают серосодержащий антиоксидант **73**, получивший известность как стабилизатор фенозан-30, а щелочным гидролизом – фенозановую кислоту **74** [278, 279].

Схема 1-57



В работе [280] по реакции хлорангидрида фенозан-кислоты **75** с *трет*-бутилатом калия получен соответствующий эфир **76** (схема 1-58). По данным авторов, последний обладает аномально высокой антирадикальной активностью и при окислении кумола характеризуется величинами  $k_7$  и  $f$  равными  $3 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  и 5, соответственно.

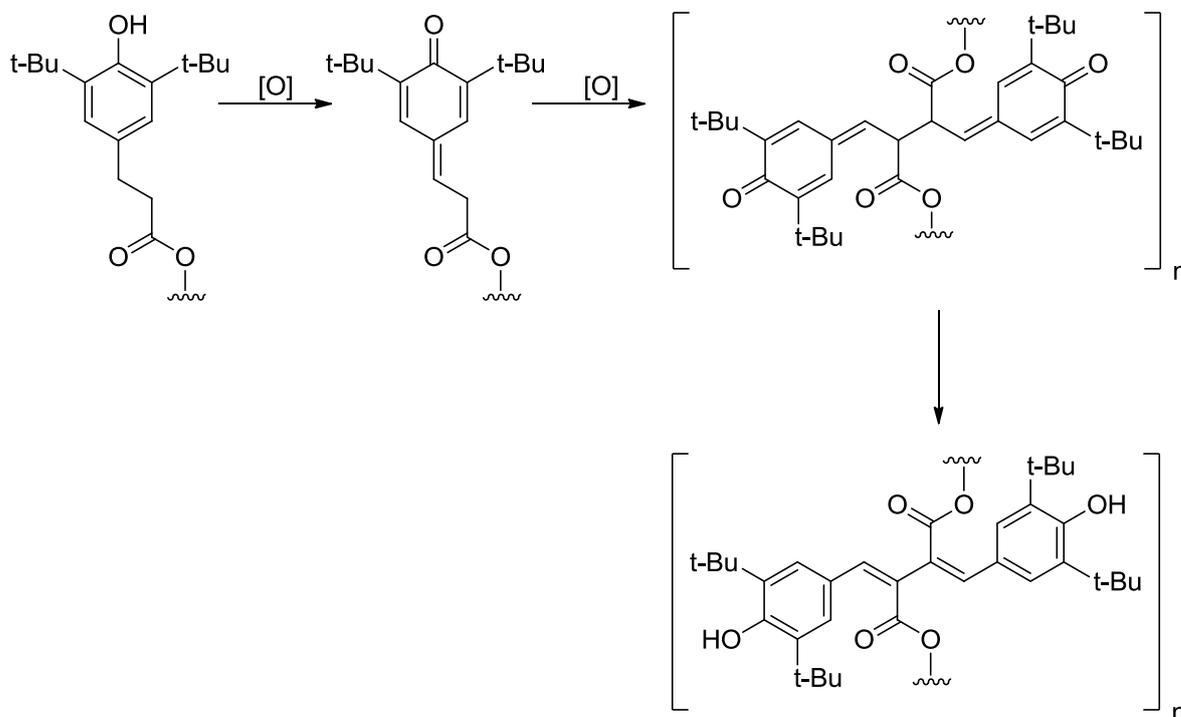
Схема 1-58



Серосодержащие производные на основе метилокса обладают довольно высокой стабилизирующей эффективностью, которую связывают с бифункциональным механиз-

мом их антиоксидантного действия, а также возможностью окисления С–Н-связи при  $\beta$ -атоме углерода *para*-заместителя. Так, в работе [281] показано, что окисление фенозана-30 гексацианоферратом (III) калия в присутствии щелочи в среде бензол-вода протекает с образованием димерных, а затем и олигомерных продуктов (схема 1-59).

Схема 1-59



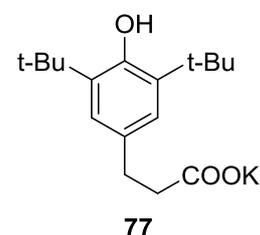
Конечный продукт окисления – олигомер с молекулярной массой 4100-4400, что соответствует сшивке шести-семи молекул исходного эфира. За счет указанной последовательности реакций каждый фенольный фрагмент в фенозанах может обрывать до 4-х цепей окисления в отличие от других 4-алкил-2,6-ди-*tert*-бутилфенолов, обрывающих не более 2-х цепей.

Как и другие производные 2,6-ди-*tert*-бутилфенола фенозан-кислота **74** обладает выраженной противокислительной активностью, однако по способности ингибировать термоокислительную деструкцию полимерных материалов он уступает как ионолу, так и метилоксу [27]. С другой стороны, кислота **74** проявляет выраженную биологическую активность и является перспективным биоантиоксидантом. Показано, что она обладает противоопухолевым и радиозащитным действием [282, 283, 284, 285, 286], существенно тормозит развитие лейкоза [287]; способна оказывать влияние на синтез белков и нуклеиновых кислот [288, 289], изменять активность ряда ферментов, и, в частности,

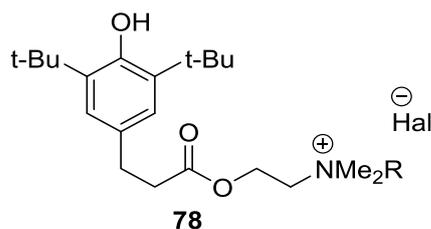
протеинкиназы С [290], альдолазы, лактатдегидрогеназы [291], усиливать ростовую активность растений [292].

Фенозан-кислота **74** оказывает позитивное влияние на процессы высшей нервной деятельности: улучшает память, обучение и рассудочную деятельность [293]. На её основе создан новый отечественный препарат «Дибуфелон» – противоэпилептическое средство с ноотропным действием [294]. Преимущества этого препарата перед имеющимися аналогами, в частности барбитуратами, заключаются в отсутствии седативного и транквилизирующего эффектов. Помимо этого фенозан-кислоту **74** используют в составе косметических кремов [295], ранозаживляющих мазей [296, 297, 298], кормовых добавок [299].

С целью создания водорастворимых антиоксидантов В. В. Ершовым с соавторами был осуществлен синтез солей фенозан-кислоты, среди которых наибольшую известность получила калиевая соль – фенозан калия (**77**) [300]. Это соединение обладает средней антирадикальной активностью, но широким спектром биологического действия в значительном диапазоне концентраций ( $10^{-4}$  –  $10^{-20}$  М) [301]. В биологических системах фенозан калия **77** выступает не только в качестве АО, регулирующего перекисное окисление липидов в различных органах и тканях [302, 303, 304, 305, 306], он также способен оказывать влияние на синтез белков [288], изменять активность ряда ферментов, в частности, ацетилхолинэстеразы [307] и протеинкиназы С [308], также способен изменять беспорядочность липидного бислоя [309, 310, 311]. Кроме того, фенозан калия **77** оказывает влияние на процессы высшей нервной деятельности [309], обладает кардиопротекторным действием [312], антимуtagenной [313, 314, 315] и антимикробной активностью [316].



На основе фенозан-кислоты синтезированы также гидрофильные производные **78**, получившие название ИХФАНЫ:

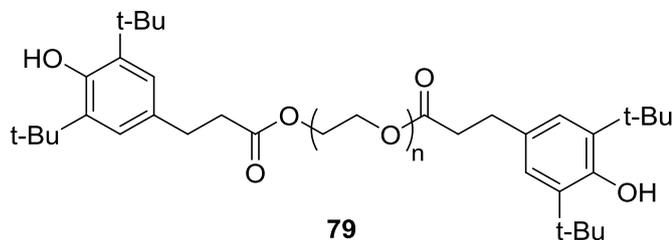


R = H, Me, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>; Hal = Br, I

В работах [317, 318, 319, 320] показано, что в гомогенных растворах ИХФАНЫ эффективно тормозят окисление метилолеата, превосходя в сравнимых концентрациях действие  $\alpha$ -токоферола, инола, фенозан кислоты и метилового эфира фенозана. Ингибирующее действие АО снижается с удлинением алкильной цепи, наибольшей эффективностью обладает ИХФАН-10, для которого  $R = Me$ . При окислении в водно-эмульсионной среде брутто-ингибирующее действие данных соединений ослабевает по сравнению с окислением в гомогенном растворе, при этом различия в эффективности АО различного строения нивелируются.

По данным [321] ИХФАНЫ не обладают местным и общетоксическим действием, не оказывают влияния на эмбриогенез и развитие потомства, проявляют антиацетилхолинэстеразную активность, а также регулируют рост клеток растений [322]. По мнению Сторожок Н.М. с соавт. [318, 319] относительно низкая токсичность и высокая эффективность ИХФАНов позволяет рассматривать их в качестве АО, перспективных для стабилизации гомогенатов и эмульсий пищевых и биологически активных липидов различного происхождения.

В качестве водорастворимых биоантиоксидантов предложены также гибридные макромолекулярные соединения, являющиеся конъюгатами гидрофильных био- и синтетических полимеров с пространственно-затрудненными фенолами (ПЗФ). Преимуществами гибридных структур являются повышение эффективности и пролонгированность действия, расширение диапазона растворимости, снижение уровня токсичности. В работах [323, 324] синтезирован ряд макромолекулярных конъюгатов на основе декстрана и полиэтиленгликоля. Было показано, что фенозан-кислота **74** на порядок уступает по антирадикальным свойствам своему конъюгату с полиэтиленгликолем **79**.



## 1.7. Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений, что использование эндогенных антиоксидантов для профилактики и терапии заболеваний, сопровождающихся развитием окислительного стресса, является патогенетически обоснованным решением. Применение для этих целей природных антиоксидантов (прежде всего витаминов А, Е, С, коэнзима Q и др.), вопреки ожиданиям, не привело к значительным успехам – многочисленные рандомизированные клинические исследования сформировали весьма противоречивую картину эффективности использования таких антиоксидантов. По результатам такие исследования разделились на три примерно равновеликие группы, из которых одна свидетельствует о благоприятном воздействии повышенных доз антиоксидантов-нутриентов, другая – об отсутствии эффективности, третья – о их негативном влиянии на здоровье [325]. Данная ситуация, обычно объясняемая свойственной природным соединениям концентрационнозависимой инверсией антиокислительного действия в прооксидантное [10], актуализирует интерес к синтетическим ингибиторам свободнорадикальных процессов как средствам антиоксидантной терапии.

В ряду абиогенных ингибиторов свободнорадикального окисления одними из наиболее эффективных являются алкилированные фенолы, содержащие в заместителях функциональные группы с бивалентной серой. Высокая эффективность таких тиоалкилфенолов обусловлена синергическим сочетанием антирадикальной активности их гидроксиарильных фрагментов с противопероксидной активностью серосодержащих групп. Представленные в литературе и используемые в качестве практических противокислителей липофильные формы серосодержащих ФАО отличаются значительным числом и структурным разнообразием. Ранее был проведен обширный цикл работ, посвященных изучению закономерностей изменения ингибирующей активности таких антиоксидантов в зависимости от структуры. Это позволило осуществить направленный синтез соединений с высокой антиоксидантной активностью и выраженными биоантиоксидантными свойствами: они эффективно ингибируют перекисное окисление липидов *in vitro*, *in vivo* блокируют развитие окислительного стресса, проявляют протекторную активность при различных свободнорадикальных патологиях и являются перспективными действующими началами для создания новых лекарственных препаратов антиоксидантного действия.

Ценными биоантиоксидантными свойствами, по всей видимости, обладают также

селен- и теллурсодержащие алкилфенолы, однако такие соединения изучены недостаточно и в известной нам литературе представлены относительно небольшим числом типов исключительно липофильных структур.

Вместе с тем, более привлекательными для использования в биологии, ветеринарии и медицине являются гидрофильные формы антиоксидантов, отличающиеся высокой биодоступностью и скоростью транспорта, удобством способов введения и дозирования, пригодные для применения в инфузионной терапии острых состояний.

Традиционные области использования ФАО не предполагали наличия гидрофильных свойств, напротив, липофильность была предпочтительна. В этой связи, неудивительно, что число известных водорастворимых форм ФАО весьма ограничено. Такие АО построены по единому принципу и состоят из алкилфенольного остова и полярного (как правило, ионогенного) фрагмента, сообщающего соединению способность растворяться в водных средах. Подавляющее число этих производных являются монофункциональными АО и ингибируют окислительный процесс только посредством взаимодействия с активными радикалами. Гидрофильные серосодержащие ФАО, для которых, по аналогии с липофильными антиоксидантами, следует ожидать более высокой противоокислительной активности, представлены единичными соединениями; они значительно различаются по своей структуре, и данные об их антиоксидантной активности носят несистемный характер. В то же время немногочисленные сравнительные исследования противоокислительных свойств гидрофильных АО различного строения свидетельствуют о том, что к ним малоприменимы закономерности “структура – антиокислительная активность”, выявленные ранее для их липофильных аналогов. Таким образом, возможность осуществлять направленный синтез новых гидрофильных антиоксидантов, способных ингибировать окислительные процессы в биологических системах более эффективно, чем существующие аналоги, до последнего времени отсутствовала.

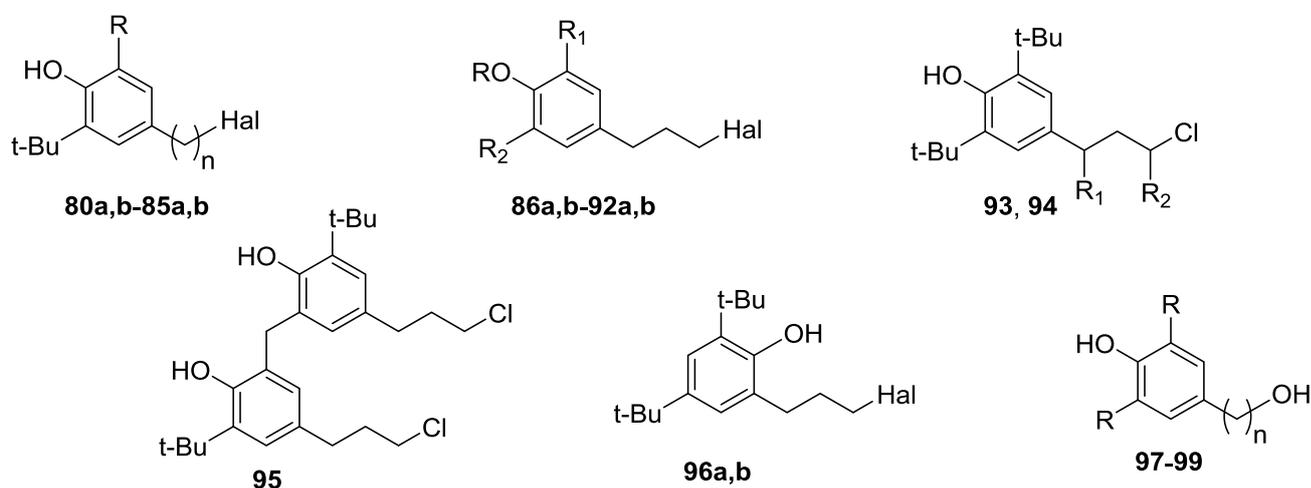
В свете вышесказанного представлялось актуальным существенное расширение списка гидрофильных ФАО за счет синтеза структурно-взаимосвязанных рядов соединений с полифункциональным механизмом антиокислительного действия, сравнительное изучение антиокислительных свойств которых позволило бы выявить закономерности влияния структуры на антиоксидантную и биоантиоксидантную активность таких соединений, и на этой основе создать поколение полифункциональных гидрофильных ФАО, обладающих желаемым набором свойств для использования в биологии и медицине.

## Глава 2. Галогениды S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония: синтез и свойства

### 2.1. Получение галогенидов S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония

#### 2.1.1. Синтез исходных полупродуктов

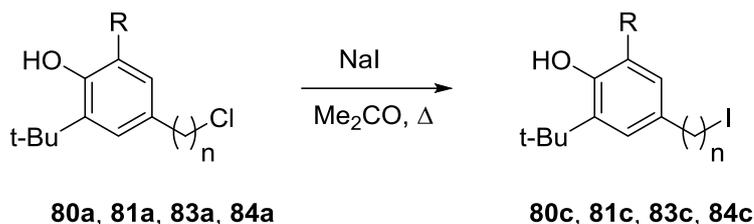
В качестве полупродуктов синтеза целевых галогенидов S-( $\omega$ -(гидроксиарил)-алкил)изотиурония использовали соответствующие  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)-галогеналканы (**80-96**) и  $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолы (**97-99**):



где R = t-Bu: n = 2 (**80**, **98**), 3 (**81**, **99**), 4 (**82**); R = H: n = 2 (**83**), 3 (**84**), 4 (**85**); R = H: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Cy (**86**), Me (**87**), H (**88**); R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cy (**89**); R = H, R<sub>1</sub> = Me: R<sub>2</sub> = t-Bu (**90**), Cy (**91**); R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H (**92**); R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = H (**93**); R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me (**94**); R = Me, n = 3 (**97**); R = t-Bu, n = 2 (**98**); R = t-Bu, n = 3 (**99**); Hal = Cl (**a**), Br (**b**)

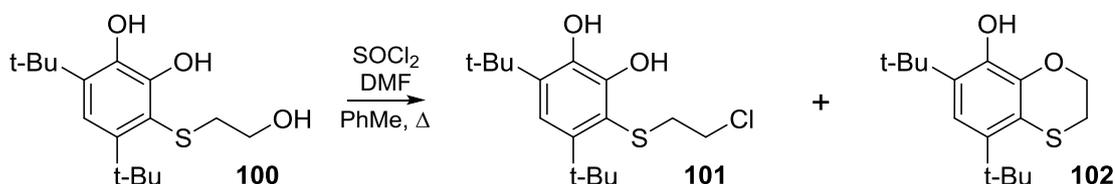
Галогенпроизводные **80-96**, а также алканол **97** синтезировали по методикам, описанным в работах А. Е. Просенко с соавт. [56, 94, 112, **101-103**, 326], алканолы **98**, **99** – в соответствии с подходами, предложенным ранее А. П. Крысиным с соавт. [91, 92].

Из хлоралканов **80a**, **81a**, **83a** и **84a** по реакции Финкельштейна [327] с хорошими выходами (85–91 %) получали соответствующие иодиды (схема 2-1).



где R = *t*-Bu: n = 2 (**80a,c**), 3 (**81a,c**); R = H: n = 2 (**83a,c**), 3 (**84a,c**)

На основе гидроксиэтилтиопирокатехина **100**, синтезированного нами из 1,2-дигидроксибензола по последовательности превращений, описанных ранее в работах [210, 211], получали соответствующий хлорид **101** (схема 2-2).



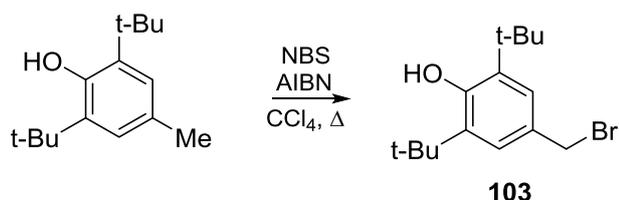
Селективное превращение алканола **100** в хлорпроизводное **101** являлось нетривиальной задачей ввиду наличия в структуре **100** *tert*-бутильных групп, чувствительных к кислотному катализу, и фенольных групп, склонных к образованию эфиров с галогенангидридами. Ранее, в частности, было показано, что при взаимодействии 3,6-ди-*tert*-бутилпирокатехина с  $\text{SOCl}_2$  протекают реакции окисления, этерификации и внедрения атомов хлора в ароматическое ядро [328].

Вместе с тем, ранее [56] было установлено, что превращение упомянутых выше  $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов **98**, **99**, равно как и их гомологов, в соответствующие галогениды протекает селективно при использовании галогенангидридов неорганических кислот ( $\text{COCl}_2$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ) в присутствии добавок диметилформамида (DMF). Взаимодействие алканола **100** с  $\text{SOCl}_2$  и DMF мы проводили с варьированием мольных отношений реагентов, температуры и длительности синтеза. Лучший результат был достигнут при мольном отношении **100** :  $\text{SOCl}_2$  : ДМФА равном 1 : 1.1 : 0.1 и постепенном повышении температуры в течении синтеза от 20 °С до 75–80 °С – в этом случае выход хлорида **101** составил 88 %. Наряду с целевым хлоридом в реакционной массе происходило образование побочного продукта, который был иден-

тифицирован как тиохроман **102** с использованием образца данного соединения, полученного встречным синтезом по реакции хлорида **101** с NaOH.

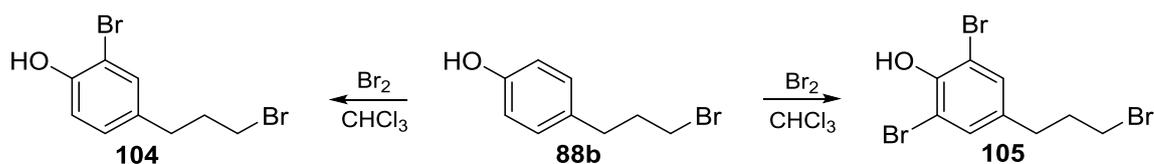
Бензилбромид **103** получали по реакции 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола с *N*-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии азо-*бис*-изобутиронитрила (AIBN) по методике [329] (схема 2-3).

Схема 2-3



Бромированием бромпропана **88b** при мольном отношении **88b** : Br<sub>2</sub> равном 1 : 1.05 получали бромид **104**, удвоение количества вводимого в реакцию брома привело к производному 2,6-дибромфенола **105** (схема 2-4).

Схема 2-4



Перечисленные выше галогеналканы использовались также как ключевые синтоны для получения производных, содержащих в структуре сульфонатные, тиосульфатные и карбоксильные группы, а также селен- и теллурсодержащих алкилфенолов, синтез которых представлен в последующих главах настоящей работы.

### 2.1.2. Взаимодействие ω-(4(2)-гидроксиарил)галогеналканов с тиомочевинами

Галогениды *S*-алкилизотиурония обычно получают по реакциям соответствующих галогенпроизводных с тиомочевинной. Данное взаимодействие протекает по механизму S<sub>N</sub>2 и, как правило, не осложняется побочными процессами, поскольку тиомочевина характеризуется высокой нуклеофильностью и низкой основностью, что обеспечивает высокие выходы целевых соединений. В качестве растворителей большинство исследователей использует алканола, хорошо растворяющие как исходные реагенты, так и продукты реакции, при этом температура и время синтеза варьируют в широких пределах в зависимости от подвижности атома галогена в исходном галогеналкане (таблица 2-1).

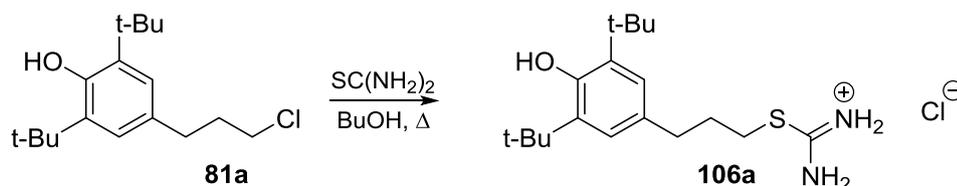
Таблица 2-1. Условия и результаты взаимодействия галогеналканов различного строения с тиомочевинами

№ п/п	Исходный галогеналкан	Тиомочевина	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход галогенида изотиуриония, %	Лит.
1.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	170-180 (автоклав)	3	64	[330]
2.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	20	97	[331]
3.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	17	90*	[331]
4.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	i-PrOH	40-45	3-3.5	85-95	[332]
5.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	5	90	[228]
6.	BnCl	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	5	84	[228]
7.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	5	84	[228]
8.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	5	84	[228]
9.		SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	5	73	[228]
10.		SC(NHMe) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	0.5	85	[227]
11.		SC(NHMe) <sub>2</sub>	EtOH	Кипячение	0.5	85	[226]
12.	TMS-CH <sub>2</sub> -Cl	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MeOH	Кипячение	10	90	[333]
13.	TMS-CH <sub>2</sub> -I	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	MeOH	Кипячение	4	96	[333]
14.	TMS-CH <sub>2</sub> -I	SC(NHMe) <sub>2</sub>	MeOH	Кипячение	6	95	[333]
15.	TMS-CH <sub>2</sub> -I	SC(NH <sub>2</sub> )NHPh	MeOH	Кипячение	8	94	[333]

\* Хлорид S-(2-хлорпроп-2-ен-1-ил)изотиуриония

Поиск методики получения целевых галогенидов S-(ω-(гидроксиарил)алкил)-изотиурония осуществляли на примере взаимодействия хлорпропана **81a** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ , первоначально в реакцию вводили эквимольные количества реагентов при кипячении в среде этанола и пропанола-2 в течение 5 ч, при этом целевую соль изотиурония **106a** получали с выходом не более 50 % (схема 2-5).

Схема 2-5



Повышение температуры синтеза посредством его проведения в *n*-бутаноле при температуре кипения реакционной смеси позволило за то же время получить соль **106a** с выходом 89 %, при этом не произошло полной конверсии реагентов, и целевой продукт приходилось очищать как от остатка хлорида **81a**, так и от непрореагировавшей тиомочевины.

Увеличение времени взаимодействия хлорпропана **81a** с эквимольным количеством тиомочевины до 8–12 ч не приводило к 100 % конверсии реагентов, в реакционной смеси сохранялись остаточные количества обоих реагентов. При проведении процесса с избытком тиомочевины (мольное соотношение **81a** :  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2 = 1 : 1.1\text{--}1.2$ ) наблюдалось количественное превращение хлоралкана **81a**, однако усложнилось удаление остатков тиомочевины из целевого продукта. Лучшим оказался следующий вариант его очистки: по окончании синтеза реакционную массу упаривали, остаток кристаллизовали из толуола (бензола), тщательно высушивали, затем перекристаллизовывали из воды. Следует заметить, что следовые количества органических растворителей (как  $\text{BuOH}$ , так и  $\text{PhMe}$ ) в продукте существенно усложняли процесс его перекристаллизации.

Вместе с тем, соль **106a** чрезвычайно легко отделялась от избытка хлоралкана **81a**, поскольку в отличие от последнего она мало растворима в бензоле и толуоле и практически нерастворима в предельных углеводородах и тетрахлорметане. Принимая во внимание доступность названного хлоралкана, мы сочли целесообразным в дальнейших синтезах использовать его избыток (~20%), обеспечивающий полное связывание тиомочевины. В этом случае очистка целевого продукта могла осуществляться просто путем его промывания подходящим растворителем. Такой подход позволял использовать в

синтезе и хлоралкан **81a**, загрязненный исходным алканолом **99**, – последний также «отмывался» растворителем.

С использованием данного подхода нами были получены с хорошими выходами соли изотиурония из различных 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенапропанов, а также додецилхлорида (таблица 2-2).

Неоспоримым преимуществом использования низкокипящих растворителей является легкость их удаления из реакционной массы, однако при атмосферном давлении в среде этанола и пропанола-2 с приемлемыми для нас выходами (88 % и 78 %, соответственно) были получены галогениды изотиурония лишь из бензилбромида **103** и хлорэтилтиопирокатехина **101**. Следует заметить, что хлорид **101**, как это будет показано ниже, демонстрировал более высокую реакционную способность в сравнении с  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)-1-хлоралканами и в реакциях с другими нуклеофилами. По всей видимости, это обусловлено анхимерным содействием атома серы.

В этой связи мы рассматривали возможность получения галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония в этаноле при повышенных температуре и давлении (в ампулах). Изучение влияния условий синтеза на выход целевого продукта проводили на примере взаимодействия хлоралкана **81a** с  $SC(NH_2)_2$  с изменением мольных отношений реагентов, температуры и времени синтеза (таблица 2-3).

Таблица 2-2. Получение галогенидов изотиурония в *n*-бутаноле

№ п/п	Исходный галогеналкан (RHal)	Мольное отношение RHal : $SC(NH_2)_2$	Время реакции, ч	Выход соли изотиурония, %
1.	<b>81a</b>	1 : 1	5	89
2.	<b>81a</b>	1.2 : 1	5	92
3.	<b>81b</b>	1.2 : 1	4	95
4.	<b>81c</b>	1.2 : 1	5	93
5.	<b>88a</b>	1.2 : 1	3	79
6.	<b>88b</b>	1.2 : 1	4	77
7.	<b>92a</b>	1.2 : 1	3	86
8.	<b>92b</b>	1.2 : 1	3	87
9.	<b>104</b>	1.2 : 1	7	81
10.	<b>105</b>	1.2 : 1	7	84
11.	$C_{12}H_{25}Cl$	1.2 : 1	4	82

Таблица 2-3. Получение галогенидов изотиурония в этаноле при повышенном давлении  
(ампулы)

№ п/п	Исходный галогенид (RHal)	Тиомочевина (TU)	Мольное отношение RHal : TU	Температура, °С	Время ре- акции, ч	Выход соли изотиурония, %
1.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1 : 1	120–125	7	74
2.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	4	88
3.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	5	91
4.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	95
5.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1 : 1	140	7	25
6.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	140	7	28
7.	<b>80a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	84
8.	<b>82a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	89
9.	<b>84a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	80
10.	<b>87a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	98
11.	<b>90b</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	95
12.	<b>93</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	82
13.	<b>94</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	69
14.	<b>95</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1*	120–125	7	86
15.	<b>96a</b>	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	85
16.	<b>81a</b>	SC(NHMe) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	79
17.	<b>81a</b>	SC(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	...
18.	<b>81c</b>	SC(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1 : 1	120–125	7	~100
19.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> )NHAc	1.2 : 1	120–125	7	37
20.	<b>81a</b>	SC(NH <sub>2</sub> )NHAc	1.2 : 1	120–125	14	42
21.	<b>81a</b>	SC(NPh) <sub>2</sub>	1.2 : 1	120–125	7	...

\* В расчете на один атом хлора

В результате было установлено, что при использовании эквимольных количеств реагентов и температуре синтеза 120–125°С, как и при кипячении в *n*-бутаноле при атмосферном давлении, не достигается полноты превращения исходных веществ в соль изотиурония. При введении в реакцию 20 % избытка хлоралкана **81a** после 5–7 ч нагре-

вания ампул при 120–125 °С выходы хлорида изотиурония **106a** (91–95 %) практически совпадали с выходом, полученным при проведении процесса в *n*-бутаноле (92 %).

Целесообразность дальнейшего повышения температуры проведения реакции вызвала вопросы: с одной стороны, известно, что тиомочевина при 130–200 °С медленно изомеризуется в роданид аммония [334], с другой стороны, по патентным данным, галогениды S-алкилизотиурония с приемлемыми выходами получали в этаноле в условиях автоклавирования при 170–180 °С [330]. Наши попытки получить хлорид изотиурония **106a** в ампулах при 140 °С не увенчались успехом – реакция масса приобретала окраску и выраженный неприятный запах, выделение из нее целевого продукта оказалось крайне затруднительным.

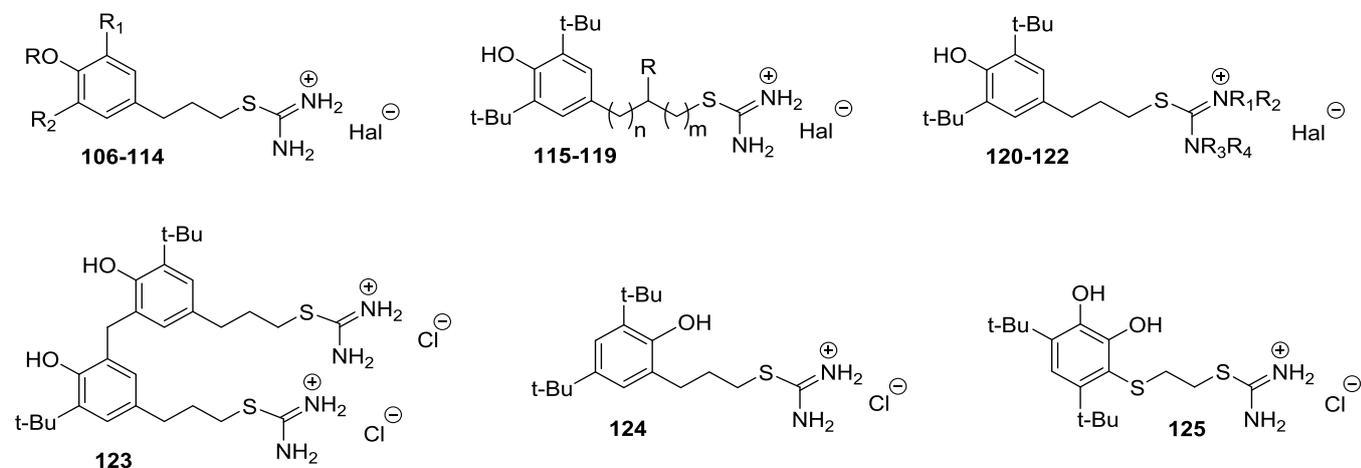
В ампульной серии в условиях, соответствующих лучшему выходу хлорида изотиурония **106a**, нами были получены и изотиурониевые производные и на основе прочих ω-(4(2)-гидроксиарил)галогеналканов, их выходы составили от 69 до 98 % (таблица 2-3).

В аналогичных условиях осуществляли и взаимодействие хлорпропана **81a** с N-замещёнными тиомочевинами: SC(NHMe)<sub>2</sub>, SC(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, SC(NH<sub>2</sub>)NHAc и SC(NPh)<sub>2</sub>. Выходы соответствующих солей свидетельствуют о более низкой реакционной способности данных соединений в отношении **81a** в сравнении с SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Так, после 7 ч нагревания N,N'-диметилтиомочевины с хлорпропаном **81a** выход ожидаемого хлорида изотиурония составил 79 % (для его N,N'-незамещенного аналога **106a** в тех же условиях – 95 %). Выделить продукт взаимодействия **81a** с SC(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> – тетраметилзамещенный аналог хлорида изотиурония **106a** – в чистом виде и вовсе не удалось вследствие его низкого содержания в реакционной массе. В то же время реакция иодсодержащего аналога хлорида **81a** – иодпропана **81c** с SC(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> прошла с количественным выходом. Не вызывает сомнений, что введение N-метильных заместителей в молекулу тиомочевины не может приводить к снижению нуклеофильности атома серы, соответственно, снижение реакционной способности в ряду SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> – SC(NHMe)<sub>2</sub> – SC(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> в отношении хлорпропана **81a** связано с иными факторами – стерическими и (или) кинетическими.

Неудивительно, что введение в молекулу тиомочевины ацильных и фенильных заместителей так же снижало результативность превращения хлорпропана **81a** в изотиурониевые производные: в реакции хлорпропана **81a** с N-ацилтиомочевинной после 7 ч

нагревания при 120–125 °С выход ожидаемой соли изотиурония составил лишь 37 %, увеличение продолжительности взаимодействия указанных реагентов до 14 ч привело к незначительному увеличению выхода целевого продукта – до 42 %. При этом нам не удалось зафиксировать образования в реакции побочных продуктов – непрореагировавший хлорпропан **81a** был практически полностью выделен нами из реакционной массы в неизменном виде. Аналогично, в неизменном виде был выделен хлорпропан **81a** и после его выдерживания в ампуле с N,N'-дифенилтиомочевинной.

В целом, в результате проведенных экспериментов нами были синтезированы галогениды S-(ω-(гидроксиарил)алкил)изотиурония, которые образуют структурно-связанные ряды соединений с различиями в степени экранированности фенольной группы OH, в длине и строении углеводородной цепи между ароматическим и изотиурониевым фрагментом, в строении изотиурониевого фрагмента и природе галогенид-иона, в положении заместителя, несущего изотиурониевую группу, относительно фенольной группы OH, а так же в числе фенольных групп OH [95, 103, 335–343]:



где R = H: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = *t*-Bu (**106**), Cy (**107**), Me (**108**), H (**109**), Br (**110**); R = R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = *t*-Bu (**111**), Br (**112**); R = H, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = *t*-Bu (**113**); R = Me, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H (**114**); R = H, n = 0: m = 0 (**115**), 1 (**116**), 3 (**117**); R = Me: n = 0, m = 2 (**118**), n = 2, m = 0 (**119**); R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = Me (**120**); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = Me (**121**); R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = Ac (**122**); Hal = Cl (**a**), Br (**b**), I (**c**)

Такое структурное разнообразие послужило основой для последующего изучения свойств и закономерностей изменения антиоксидантной активности синтезированных соединений в зависимости от структуры.

Состав и строение всех синтезированных галогенидов *S*-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония подтверждены элементным анализом и спектральными данными. По данным поиска в сети STN International данные соединения являются новыми, не описанными ранее в литературе.

Синтезированные галогениды изотиурония представляют собой бесцветные кристаллические вещества (иодиды **106c** и **121** имеют желто-кремовый оттенок), без запаха, горького вкуса. Они термически устойчивы и плавятся без разложения. Все соединения хорошо растворяются в спиртовых растворителях (метанол, этанол, пропанол, бутанол) и диметилформамиде, слабо растворимы в ацетоне и практически не растворимы в пентане, гексане, петролейном эфире и  $\text{CCl}_4$ . За исключением *орто*-незамещенных фенольных производных **109a,b** все соли изотиурония растворяются при нагревании в бензоле, толуоле, диоксане, хлороформе.

Все изотиурониевые соединения обладают водорастворимыми свойствами, причем галогениды *S*-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония **106a-c** и **121** характеризуются существенно меньшей растворимостью, чем их аналоги с незкранированной фенольной группой (таблица 2-4). Несмотря на то, что растворимость полученных изотиурониевых производных в воде варьирует в широких пределах, все они обладают достаточной растворимостью для исследования в качестве гидрофильных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*.

Таблица 2-4. Растворимость в воде некоторых галогенидов *S*-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония

№ п/п	Соединение	Растворимость, г / 100 г $\text{H}_2\text{O}$	
		20 °C	60 °C
1.	<b>106a</b>	0.52	2.75
2.	<b>106b</b>	0.28	1.67
3.	<b>106c</b>	0.43	1.86
4.	<b>108a</b>	5.0	...
5.	<b>109a</b>	2.8	...
6.	<b>109b</b>	2.5	...
7.	<b>109b</b>	1.65	...
8.	<b>121</b>	0.20	2.18

Соли *S*-(ω-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил)изотиурония обладают поверхностно-активными свойствами, которые наиболее выражены у бутильного производного **117a** и бисфенола **123**. Растворение этих соединений в воде сопровождается выраженным пенообразованием, а их растворы при охлаждении переходят в желеобразное состояние, что не позволяет проводить перекристаллизацию этих солей из воды.

Отличительной особенностью хлорида изотиурония **106a** является способность образовывать кристаллогидрат, который устойчив на воздухе и переходит в безводную соль только при сушке в пистолете Фишера или перекристаллизации из толуола. Гравиметрическим методом нами было определено содержание воды в данном кристаллогидрате –  $3.6 \pm 0.1$  %, что соответствует формуле  $C_{18}H_{31}ClN_2OS \cdot 0.75 H_2O$ .

Сопоставление кривой дифференциального термического анализа (DTA) с дифференциальной гравиметрической кривой (DTG) показывает, что образец указанного кристаллогидрата при 100–102 °С плавится с одновременной потерей массы ( $\Delta m = 3.5$  %). Температура плавления обезвоженного образца – 158 °С, граница термодинамической стабильности (за которую принимают температуру потери 5 % массы) – 210 °С. (рисунок 2-1).

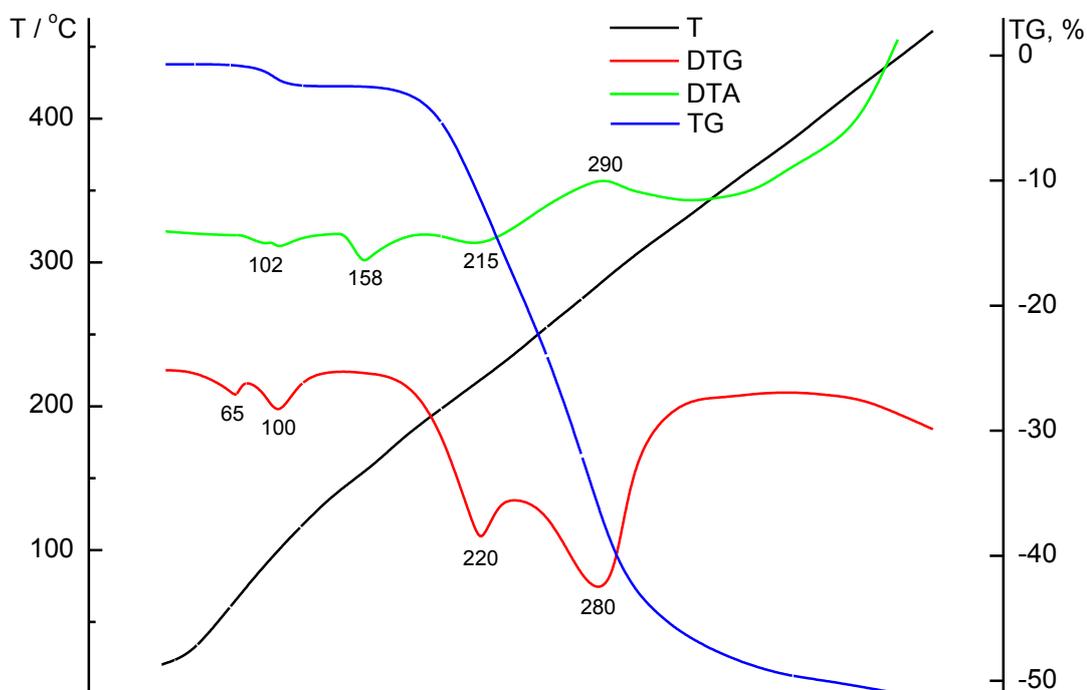


Рисунок 2-1. Дериватограмма кристаллогидрата хлорида *S*-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония (**106a**)

Рентгеноструктурный анализ кристаллов рассматриваемого кристаллогидрата показал, что кристаллы имеют слоистое строение (приложение 1). Связь между отдельными слоями осуществляется за счет слабых взаимодействий между пространственно-затрудненными фенольными фрагментами, а также за счет водородных связей, возникающих с участием изотиуриониевых групп, фенольные фрагменты в образовании водородных связей не задействованы. Среди пиков электронной плотности кроме пиков, отвечающих катионной части соли, имелись два пика с высотой заметно меньшей, чем пик, отвечающий атому серы. Наилучшее согласование с экспериментом дала интерпретация этих пиков как аниона хлора и молекулы воды, причем и атом хлора, и атом кислорода занимают обе позиции. Факторы занятости позиции атомов: C11A 0.47(1), C11B 0.53(1), O2A 0.30(3), O2B 0.43(2), это соответствует формуле кристаллогидрата  $C_{18}H_{31}ClN_2OS \cdot 0.73 \pm 0.3 H_2O$ . Строение молекулы последнего отражено на рисунке 2-2.

Кристаллографические данные названного кристаллогидрата, координаты его неводородных атомов и эквивалентные температурные параметры, длины связей и валентные углы представлены в приложениях 2-4.

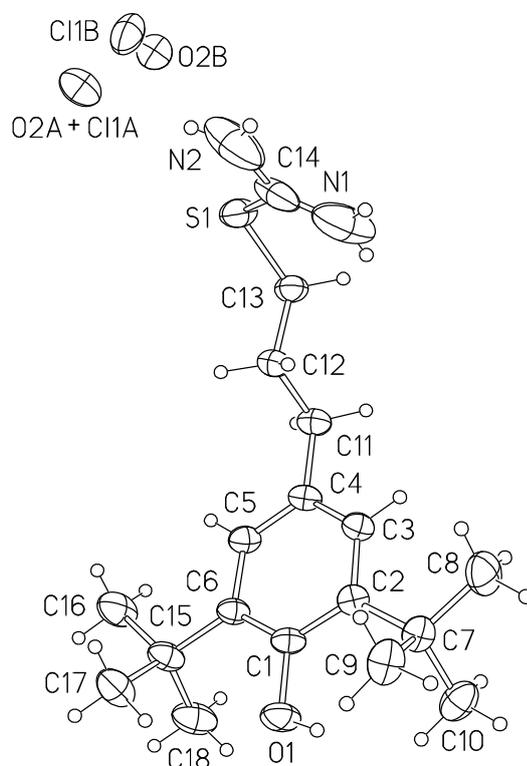
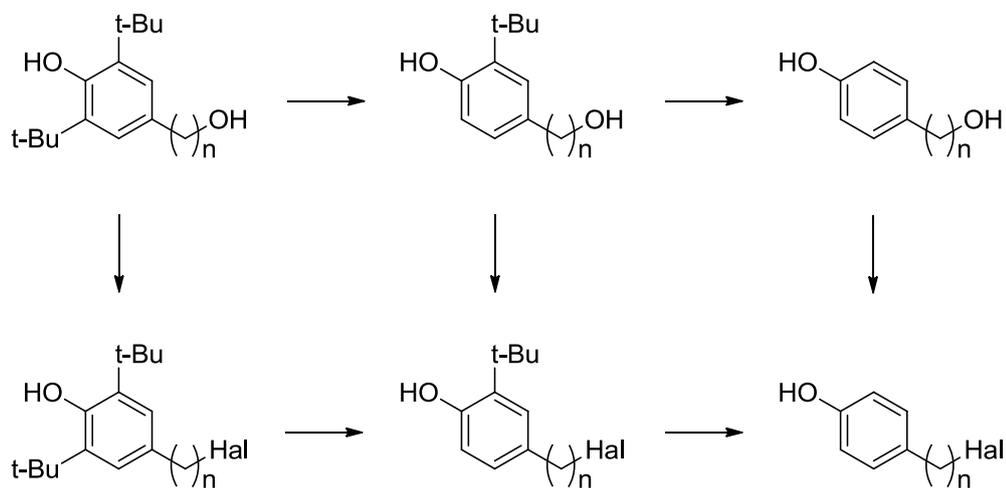


Рисунок 2-2. Строение молекулы кристаллогидрата хлорида *S*-(3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуриония (106a)

### 2.1.3. Взаимодействие $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и тиомочевинной

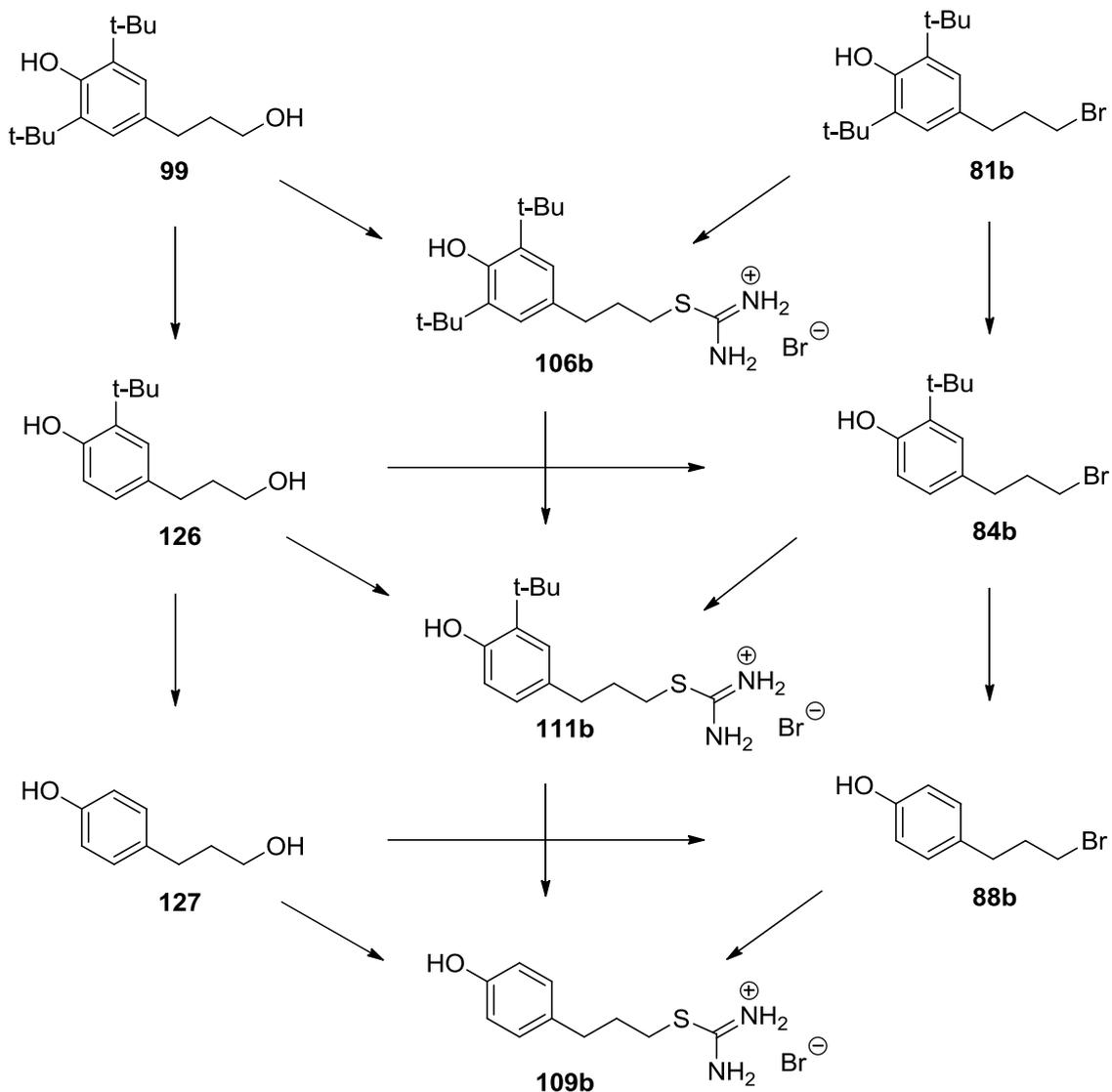
Вторым, реже используемым исследователями, способом получения галогенидов S-алкилизотиурония является взаимодействие соответствующих алканолов с тиомочевинной и HBr [344, с. 631] или HCl [334, с. 574-575]. Вместе с тем,  $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алканолы, являющиеся исходными полупродуктами для получения большинства использованных нами в синтезах солей изотиурония  $\omega$ -(4-гидроксиарил)галогеналканов, при нагревании с галогеноводородными кислотами подвергаются сложным превращениям, включающим как замещение алифатического гидроксильного атома на атом галогена, так и де-*tert*-бутилирование (схема 2-6) [102].

Схема 2-6

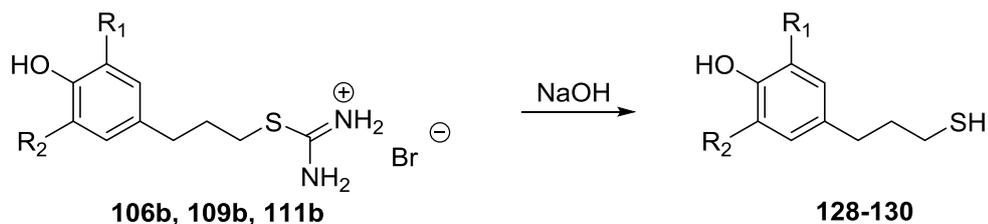


где  $n = 2-4$ , Hal = Cl, Br, I

Тиомочевина, как известно, способна связывать HBr в соответствующую бромоводородную соль  $SC(NH_2)NH_3^+ Br^-$  [334]. Однако, если проводить взаимодействие  $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с тиомочевинной и бромоводородной кислотой в условиях избытка последней, то следует ожидать, что присутствие тиомочевинны не отразится на возможности протекания реакции де-*tert*-бутилирования. При этом приведенная выше схема 2-6 будет усложняться вследствие протекания реакций замещения спиртовой OH-группы и (или) атома брома на изотиурониевый фрагмент. Для алканола **99**, в частности, можно ожидать превращений, представленных на схеме 2-7.



Изучение взаимодействия алканола **99** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и  $\text{HBr}$  осуществляли с использованием метода ГХ/МС. Реакционную смесь, состоящую из алканола **99**,  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и конц.  $\text{HBr}$  (мольное отношение реагентов 1 : 1.2 : 10, соответственно), кипятили с отгонным азеотропом в течение 0.5 ч и 2 ч, затем охлаждали, обрабатывали щелочью при нагревании для перевода образующихся изотиуриониевых соединений в тиолы (схема 2-8). Далее, после соответствующей пробоподготовки (нейтрализация, экстракция и т.д.), анализировали состав полученных смесей.



где  $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**106b, 128**),  $H$  (**109b, 129**);  $R_1 = H, R_2 = t\text{-Bu}$  (**111b, 130**)

Полученные данные (таблица 2-5) свидетельствуют о высокой скорости конверсии исходного алканола **99** в условиях реакции – уже через полчаса проведения реакции алканол **99** в реакционной массе не обнаруживался, вместе с тем, было установлено образование всех ожидаемых в соответствии со схемой 2-7 продуктов превращения алканола **99** за исключением его *орто*-незамещенного аналога **127**. Наряду с алканолом **126**, бромалканами **81b, 84b, 88b** и продуктами щелочного гидролиза солей **106b** и **111b** – тиолами **128** и **129**, в хроматографируемых смолах были зафиксированы и продукты реакций, протекающих в процессе щелочной обработки постреакционной массы – сульфиды **131-134** и эфиры **135, 136**.

Следует заметить, что происхождение эфиров **135, 136** не вызывает сомнений – очевидно они образовались из соответствующих бромидов. Несимметричные же сульфиды **132** и **134** могли образоваться из различных реагентов. Сульфид **132**, в частности, путями, представленными на схеме 2-9.

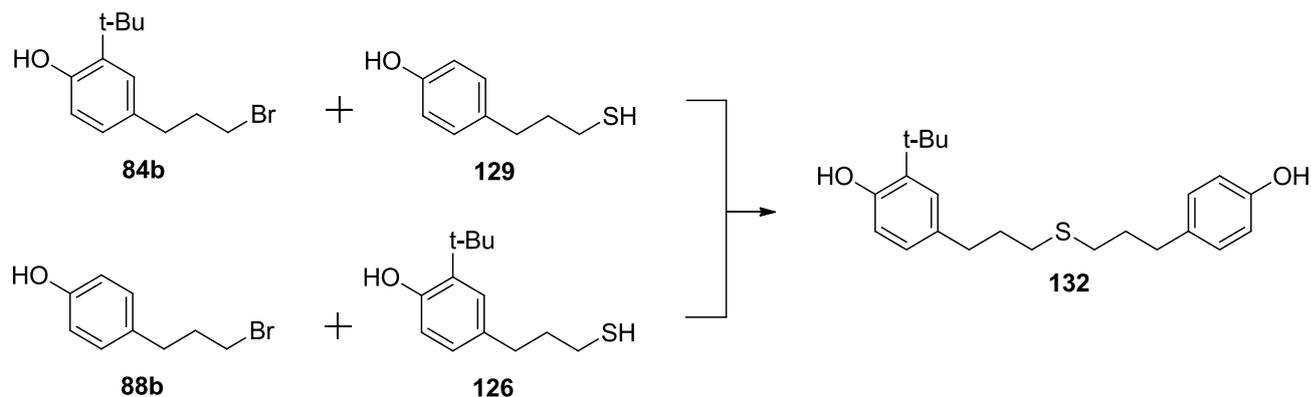


Таблица 2-5. Состав смеси, полученной после 0.5 ч взаимодействия 3-(3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 (20) с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$ , после обработки  $NaOH$  (по данным ГХ/МС)

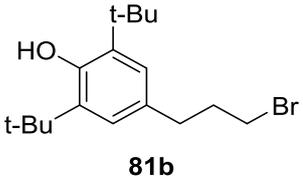
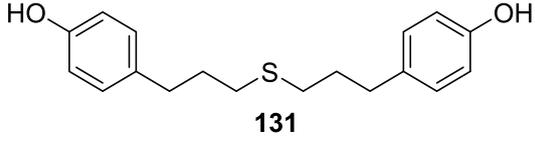
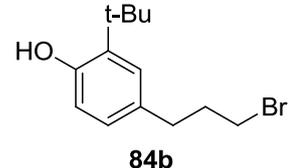
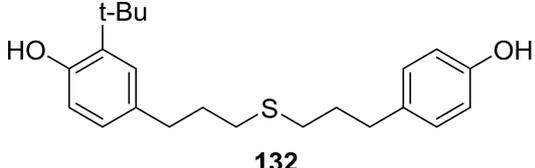
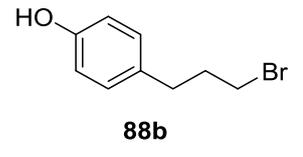
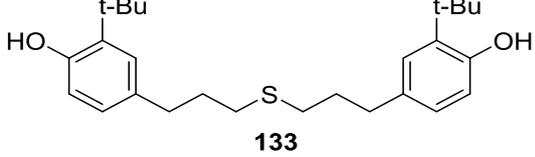
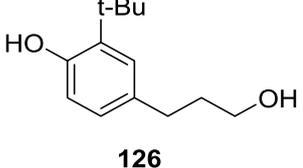
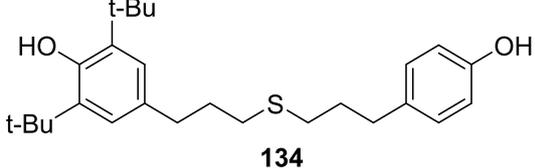
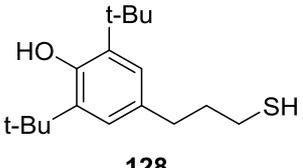
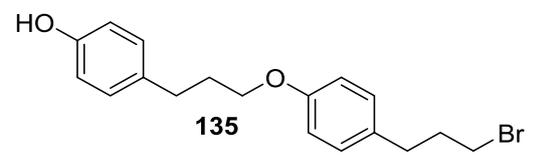
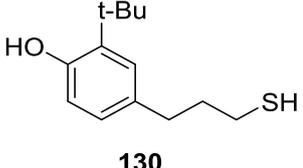
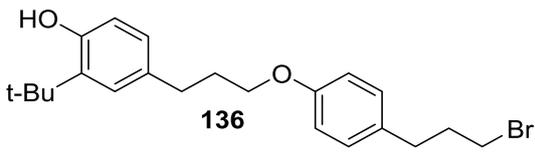
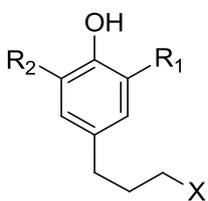
№ п/п	Соединение	Содержание, %	№ п/п	Соединение	Содержание, %
1.	 <b>81b</b>	0.3	7.	 <b>131</b>	40.4
2.	 <b>84b</b>	14.7	8.	 <b>132</b>	22.5
3.	 <b>88b</b>	6.0	9.	 <b>133</b>	3.4
4.	 <b>126</b>	2.3	10.	 <b>134</b>	1.1
5.	 <b>128</b>	0.7	11.	 <b>135</b>	2.2
6.	 <b>130</b>	4.3	12.	 <b>136</b>	2.1

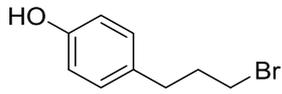
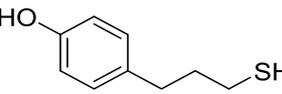
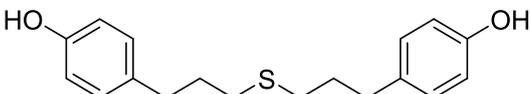
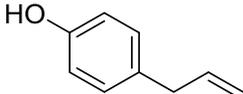
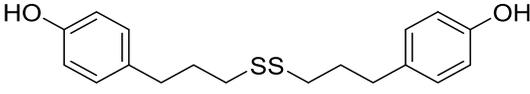
Таблица 2-6. Состав смесей, полученных при взаимодействии  
3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 (**99**) с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$ ,  
до обработки  $NaOH$

Общая формула	Соединение			Номер	Состав, %		
	Заместители				0 ч	0.5 ч	2 ч
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X				
	t-Bu	t-Bu	OH	<b>99</b>	100	–	–
	t-Bu	t-Bu	Br	<b>81b</b>	–	0.4±0.2	–
	t-Bu	t-Bu	$SC(NH_2)_2Br$	<b>106b</b>	–	0.7±0.2	–
	t-Bu	H	OH	<b>126</b>	–	2.0	–
	t-Bu	H	Br	<b>84b</b>	–	18.0±6.0	–
	t-Bu	H	$SC(NH_2)_2Br$	<b>111b</b>	–	11.0±6.0	–
	H	H	OH	<b>127</b>	–	–	–
	H	H	Br	<b>88b</b>	–	38.0±6.0	47.0
	H	H	$SC(NH_2)_2Br$	<b>109b</b>	–	30.0±6.0	53.0

Данное обстоятельство не позволяло абсолютно точно определить состав реакционной массы до ее щелочной обработки, тем не менее, по полученным данным можно в целом оценить характер протекания взаимодействия алканола **99** с тиомочевинной и конц.  $HBr$  (таблица 2-6). Так, не вызывает сомнений, что процессы *де-tert*-бутирования и замещения алифатической группы  $OH$  протекают параллельно и независимо друг от друга. При этом процессы нуклеофильного замещения идут несколько быстрее полного *де-tert*-бутирования: через 0.5 ч реакции мольная доля алканола **126** в реакционной смеси составляет 2 % (другие алканола **99** и **127** – отсутствуют вообще), в то же время остаточное содержание *ди-tert*-бутилзамещенных соединений составляло ~1.2 %, а моно-*tert*-бутилзамещенных – 32 %. Скорость замещения спиртовой группы на бром оказалась выше скорости образования изотиуруниевых соединений: через 0.5 ч реакции суммарное количество последних составляет 41.7 %, что достоверно меньше общего количества бромалканов (56.4 %).

Через 2 часа протекания рассматриваемого взаимодействия в реакционной массе не остается *орто*-алкилированных соединений (таблицы 2-6 и 2-7). В ней присутствуют лишь бромид **88b** и соответствующая ему соль изотиуруния **109b**. Основным компонен-

Таблица 2-7. Состав смеси, полученной после 2 ч взаимодействия 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 (**99**) с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$ , после обработки  $NaOH$  (по данным ГХ/МС)

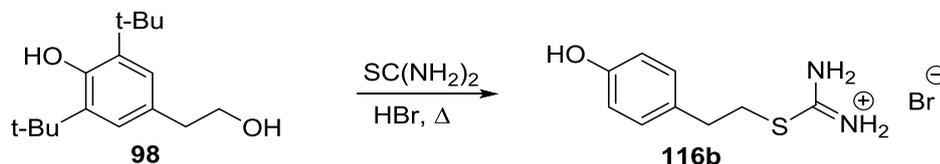
№ п/п	Соединение	Содержание, %
1.	 <b>88b</b>	26.2
2.	 <b>129</b>	3.8
3.	 <b>131</b>	63.3
4.	 <b>137</b>	0.7
5.	 <b>138</b>	6.0

том реакционной массы, полученной после щелочного гидролиза является продукт взаимодействия бромида **88b** и тиола **129** – сульфид **131**. Кроме того, в ней содержались незначительные количества 3-(4-гидроксифенил)пропена-1 (**137**), образовавшегося в результате реакции отщепления  $HBr$  от соответствующего бромпропана **88b**, а так же продукт окисления тиола **129** – дисульфид **138**.

Основным продуктом взаимодействия алканола **99** с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$  является *орто*-незамещенный бромид изотиуриона **109b**, мольная доля которого в реакционной массе через 2 ч реакции составляет 53 %. После 6 ч кипячения алканола **99** с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$  (мольное отношение 1 : 1.2 : 10, соответственно) бромид **109b** был получен с выходом 87 %, а при введении в реакцию эквимольных количеств алканола **99** и тиомочевинны (мольное отношение **99** :  $SC(NH_2)_2$  :  $HBr$  – 1 : 1 : 10) бромид изотиуриона **109b** был получен с несколько меньшим выходом – 77%.

Взаимодействие алканола **98** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и конц.  $\text{HBr}$  проводили при использовании меньшего избытка кислоты (мольное отношение **98** :  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  :  $\text{HBr}$  составляло 1 : 1 : 6.5), в результате был получен ожидаемый бромид изотиуруния **116b** с выходом 75 % (схема 2-10).

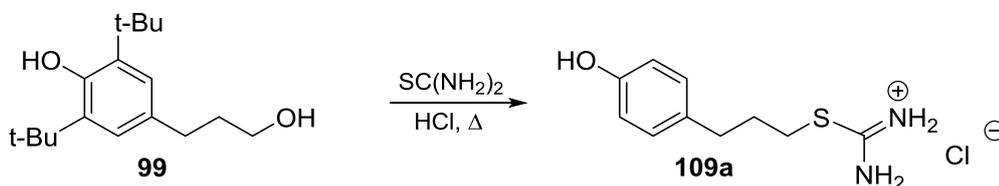
Схема 2-10



При замене бромоводородной кислоты на соляную учитывали различия в составе образуемых ими с водой азеотропных смесей. Так, азеотропная смесь  $\text{HBr} - \text{H}_2\text{O}$  содержит 47,63 масс.% бромоводорода и кипит при 124.3 °C (1 атм), в то время как азеотропная смесь  $\text{HCl} - \text{H}_2\text{O}$  содержит существенно меньше галогеноводорода – 20.22 масс.% и кипит при более низкой температуре – 108.58°C [345]. При этом бромоводородная кислота поступает в продажу с концентрацией 48 % и, соответственно, ее концентрация в процессе кипячения изменяется незначительно. Вместе с тем, конц.  $\text{HCl}$  имеет концентрацию 35–38 % и при кипении теряет значительное количество хлороводорода.

Нагревание алканола **99** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и конц.  $\text{HCl}$  начинали при мольном отношении реагентов 1 : 1.2 : 6.3, соответственно. Смесью кипятили в течение 13 ч, при этом по мере отгона азеотропа в реакционную массу добавляли новые порции кислоты. Таким образом в процессе синтеза был израсходован ~ 60-кратный по отношению к **99** избыток  $\text{HCl}$ . В результате был получен хлорид изотиуруния **109a** с выходом 49 % (схема 2-11).

Схема 2-11

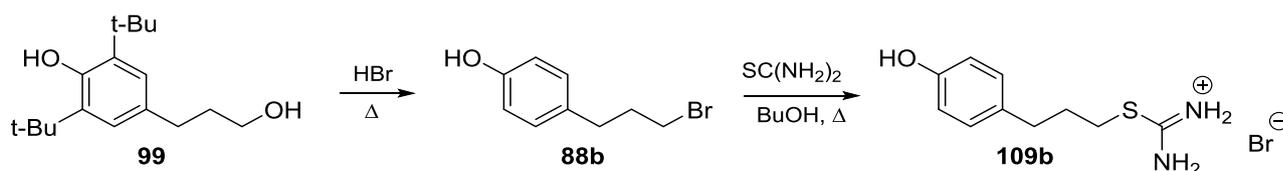


Осуществляли так же взаимодействие алканола **99** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и конц.  $\text{HClO}_4$ . После 6 ч синтеза при 120°C в реакционной массе содержались преимущественно моно- и ди- *де-tert*-бутилированные гомологи алканола **99** – пропанола **126** и **127**, солей изотиуруния образовалось не более 3.5 %. Перхлорат-ион, как известно, в отличие от галогенид-ионов, не проявляет нуклеофильных свойств; результат данного эксперимента подтверждает, что замещение алифатической группы  $\text{OH}$  на изотиуруниевый фрагмент

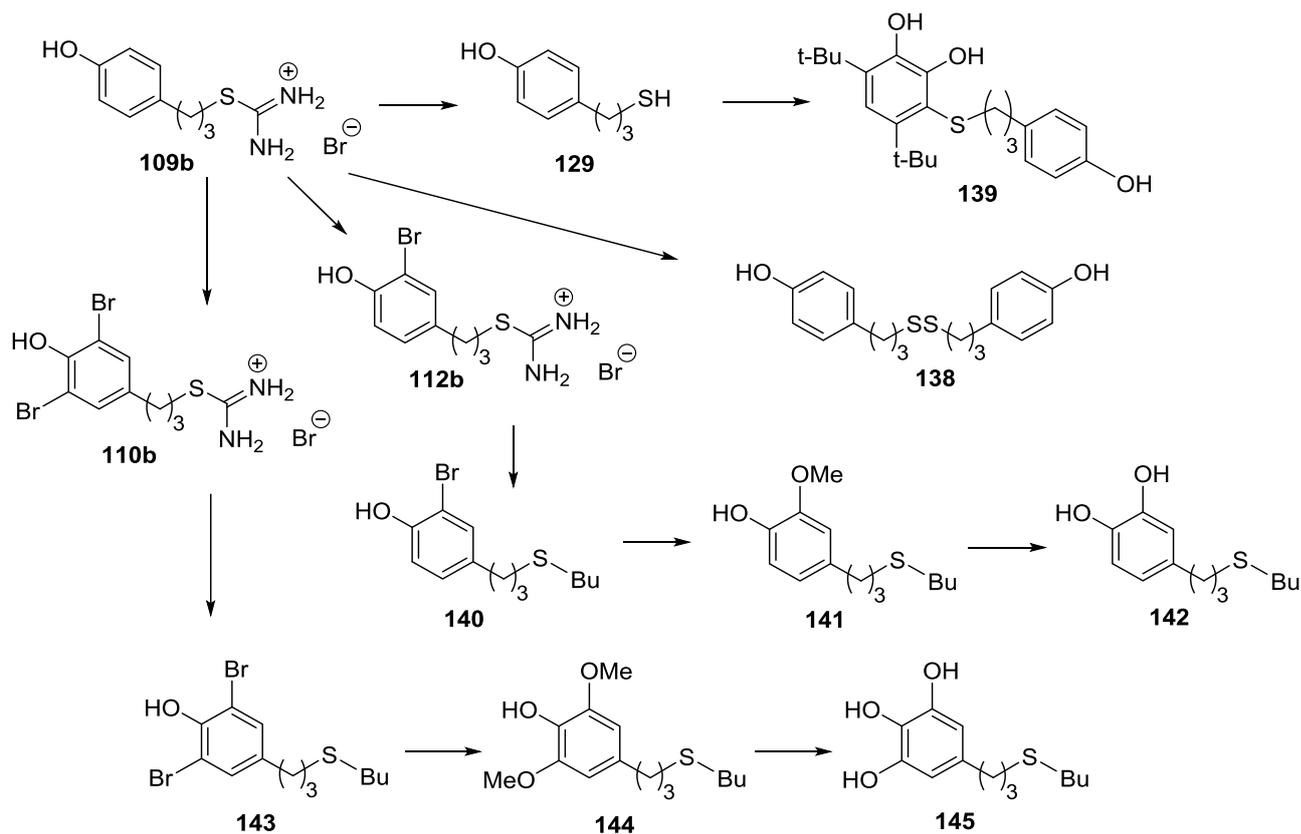
при взаимодействии алканолов **98** и **99**, с тиомочевинной и галогеноводородными кислотами протекает как двустадийный процесс, через промежуточное образование 4-галогеналкилфенолов. Прямого замещения ОН группы на  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  практически не происходит, что, очевидно, связано с тем, что в условиях реакции протонированию подвергается как группа ОН, так и молекулы тиомочевины.

Способ синтеза бромидов *S*-( $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония, основанный на взаимодействии  $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с тиомочевинной и бромоводородной кислотой [346], является несомненно привлекательным с точки зрения выходов и трудоемкости получения целевых соединений. Так, первоначально изотиурония бромид **109b** был получен нами двустадийным способом (схема 2-12), при этом общее время синтеза составило 16 ч, а выход **109b** в пересчете на алканол **99** – 71%. Непосредственным же взаимодействием алканола **99** с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и  $\text{HBr}$  бромид **109b** получили с выходом 87 % при продолжительности синтеза 6 ч.

Схема 2-12

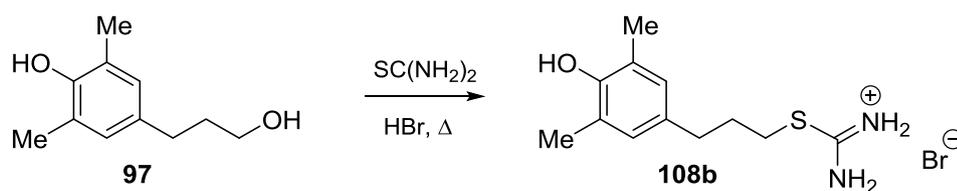


Синтезированные галогениды *S*-( $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония **109a,b** и **116b** представляют интерес не только как гидрофильные фенольные соединения обладающие антиоксидантной активностью, но и как полупродукты синтеза различных серосодержащих фенольных соединений [347]. В рамках настоящей работы нами был осуществлен синтез ряда производных на основе бромида изотиурония **109b** в соответствии со схемой 2-13, отдельные стадии данных превращений описаны ниже.



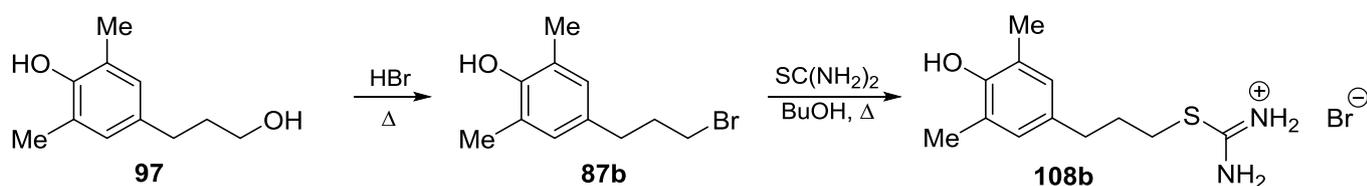
В отличие от *tert*-бутилированных фенолов *орто*-диметилзамещённый алканол **97** не подвергался дезалкилированию при нагревании с HBr, введение его в реакцию с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$  и HBr позволило получить соответствующую соль изотиурония **108b** с выходом 92 % (схема 2-14).

Схема 2-14



Для сравнения: в работе [79] нашими коллегами описано двухстадийное получение бромида изотиурония **108b** из алканола **97** (схема 2-15), выход по двум стадиям составил 81 %, при суммарном времени синтеза 22 ч.

Схема 2-15



## 2.2. Химические свойства галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)-изотиурония

Синтезированные галогениды S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония представляют интерес не только как гидрофильные антиоксиданты, но и как полупродукты для синтеза различных тиопроизводных. Ниже рассматриваются некоторые аспекты реакционной способности названных соединений – де-*трет*-бутилирование под действием галогеноводородных кислот, реакции щелочного гидролиза, нуклеофильного замещения, ионного обмена и окисления.

### 2.2.1. Де-*трет*-бутилирование галогенидов S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония под действием галогеноводородных кислот

Изменение состава реакционной смеси при взаимодействии 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 (**99**) с тиомочевинной и бромоводородной кислотой позволяет считать, что галогениды S-( $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония могут быть получены и в реакциях кислотно-катализируемого де-*трет*-бутилирования соответствующих солей S-( $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил)изотиурония.

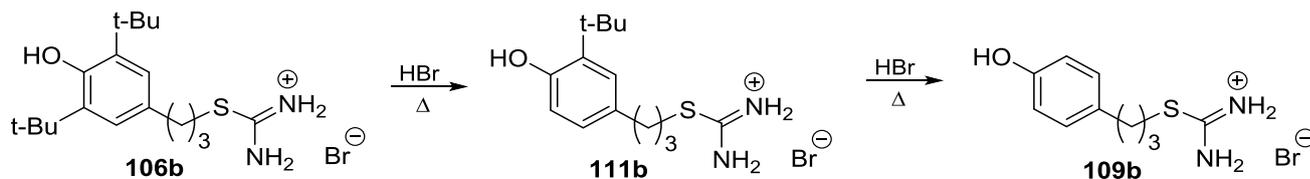
Взаимодействие галогенидов изотиурония **106a,b** с бромоводородной и хлороводородной кислотами изучали с использованием ГХ/МС. Бромид изотиурония **106b** вводили в реакцию с концентрированной бромоводородной кислотой, как и алканол **99** в вышеописанном превращении, при кипячении с отгоном азеотропа. В процессе протекания реакции из реакционной массы отбирали пробы и подвергали их щелочному гидролизу, полученные в результате смеси анализировали. По соотношению в хроматографируемых смесях тиолов с различным числом *трет*-бутильных *орто*-заместителей судили о содержании соответствующих галогенидов изотиурония в отбираемых пробах.

Следует заметить, что с точки зрения изучения реакции дезалкилирования галогенидов изотиурония **106a,b** под действием галогеноводородных кислот выгодно отличаются от рассмотренного выше процесса взаимодействия алканола **99** с  $SC(NH_2)_2$  и  $HBr$ : во-первых, – гомогенностью реакционной массы, во-вторых, – тем, что при щелочной обработке проб образуются только тиолы, и не протекают побочные реакции, вслед-

ствие чего в анализируемых смесях содержится существенно меньшее число компонентов.

Изменение состава реакционной смеси при кипячении бромида изотиуруния **106b** с конц. HBr свидетельствует (рисунок 2-3), что образование конечного продукта реакции – *орто*-незамещенного бромида изотиуруния **109b** – протекает как последовательный двустадийный процесс (схема 2-16).

Схема 2-16



Скорость превращения **106b** в **111b** выше скорости превращения **111b** в **109b**, вследствие чего в первоначальный момент времени в реакционной массе наблюдается накопление моно-*орто*-замещенного продукта **111b**. Однако в целом процесс протекает довольно быстро: уже через четверть часа в реакционной массе содержится остаточное количество исходного бромида **106b** – 2.2 %, а через 1–1.5 ч достигается практически количественное его превращение (96–98 %) в конечный продукт реакции – бромид изотиуруния **109b**.

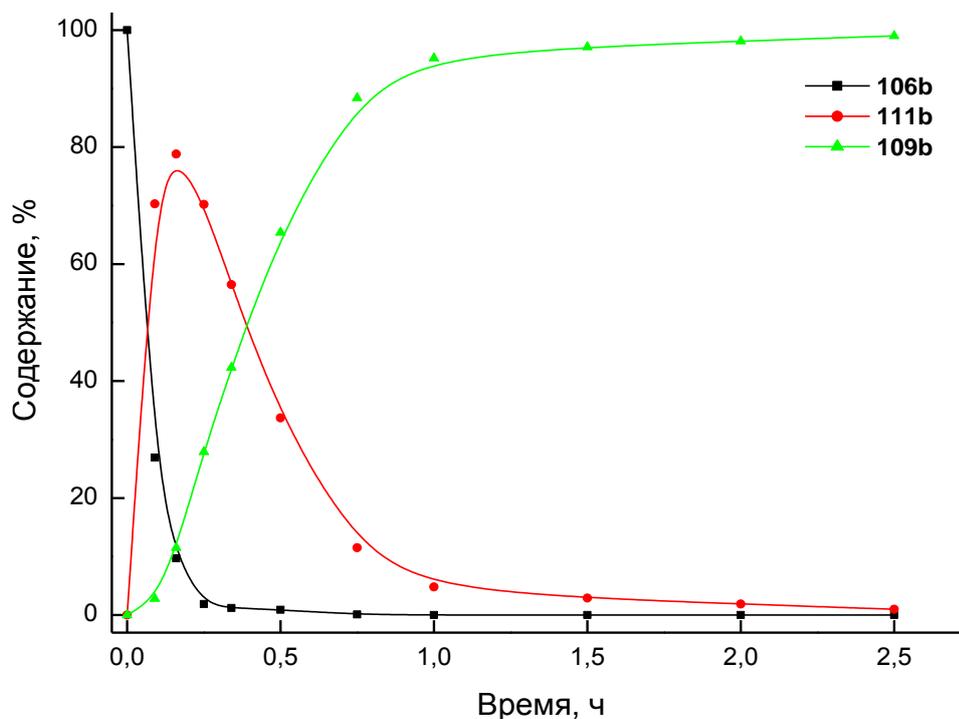


Рисунок 2-3. Изменение состава реакционной смеси при взаимодействии бромида *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (**106b**) с HBr

Наряду с бромидом изотиуруния **106b** в реакцию с бромоводородной кислотой может быть взят и соответствующий хлорид **106a**, при этом продуктом реакции также является дважды де-*трет*-бутилированное бромпроизводное **109b**, т.е. наряду с процессом де-*трет*-бутилирования в этом случае происходит реакция ионного обмена. Замещение хлорид-иона обуславливается, очевидно, ионным характером связи между катионом изотиуруния и галогенид-анионом, а также использованием в синтезе значительного (12–13-кратного) избытка бромоводородной кислоты. Более подробно реакции ионного обмена с участием изотиуруниевого соединений будут рассмотрены ниже.

К иным результатам приводит взаимодействие хлорида изотиуруния **106a** с концентрированной хлороводородной кислотой. В этом случае процесс протекает преимущественно с образованием моно-*трет*-бутилированного хлорида **111a**, содержание которого в реакционной смеси через 1–1.5 ч составляет 89–92 % (рисунок 2-4). *Орто*-незамещённого продукта **109a** при этом образуется около 5 %, причем увеличение времени синтеза до 5 ч не приводит к его накоплению.

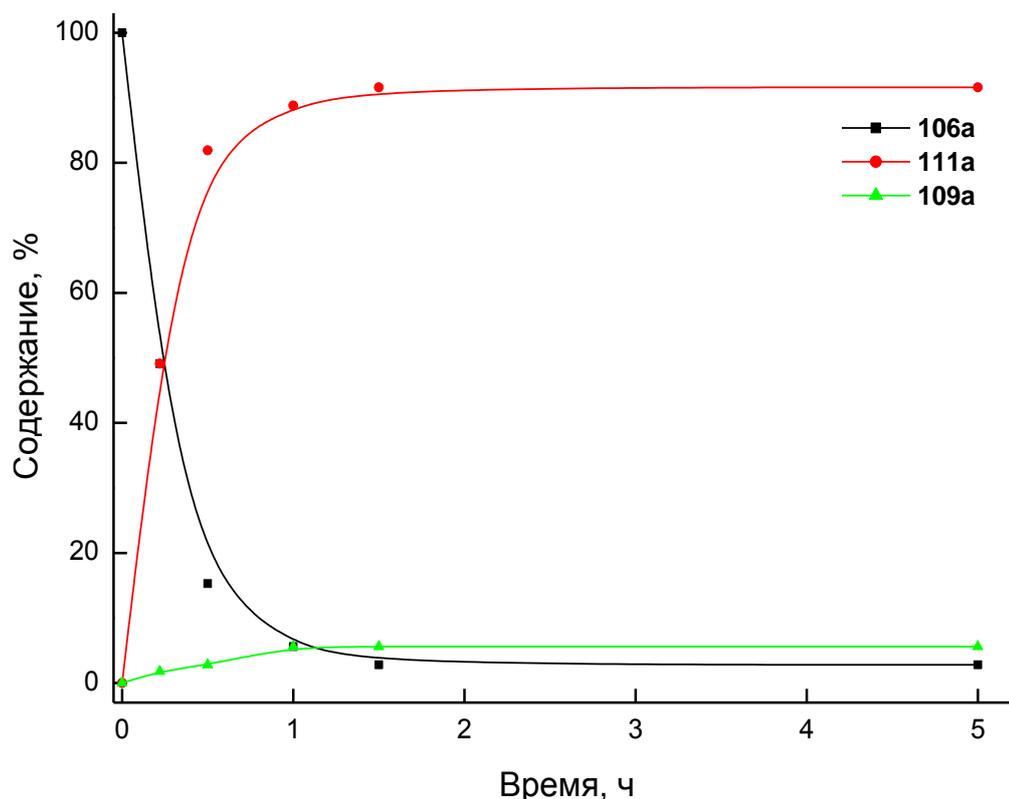
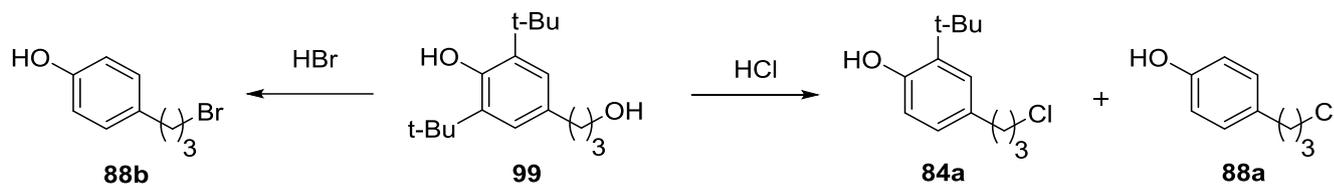


Рисунок 2-4. Изменение состава реакционной смеси при взаимодействии хлорида *S*-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (**106a**) с HCl

Столь различные результаты взаимодействия галогенидов изотиурония **106a,b** с конц. HBr и хлорида изотиурония **106a** с конц. HCl, очевидно, связаны с различиями в концентрации и температуре кипения азеотропных смесей HBr – H<sub>2</sub>O и HCl – H<sub>2</sub>O, о которых говорилось выше.

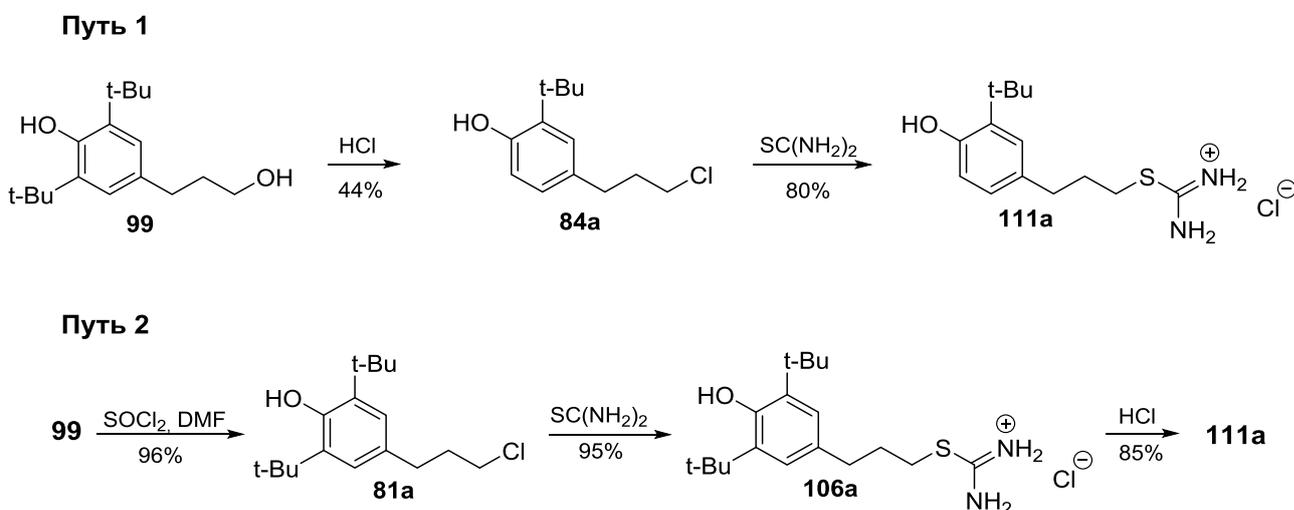
Следует заметить, что ранее концентрированные HBr и HCl применяли для проведения де-*tert*-бутилирования функционально-замещенных производных 2,6-ди-*tert*-бутил-4-алкилфенолов, при этом их использование также приводило к различным результатам [102]. В частности, после 12 ч кипячения алканола **99** с конц. HBr с выходом 91 % получали *ortho*-незамещенный бромид **88b**; кипячение же алканола **99** с конц. HCl проводили в течение 20 ч, при этом был получен *ortho*-незамещенный хлорид **88a** с выходом менее 50 %. Взаимодействие алканола **99** с конц. HCl осуществляли так же при повышенных температуре и давлении (ампулы, 180 °C), что приводило к образованию практически эквимольной смеси моно- и ди-де-*tert*-бутилированных хлоридов **84a** и **88a**, их выходы после разделения составили 44 и 45 %, соответственно (схема 2-17).

Схема 2-17



Фактически нами было пройдено два пути синтеза хлорида изотиурония **111a** из алканола **99** (схема 2-18).

Схема 2-18



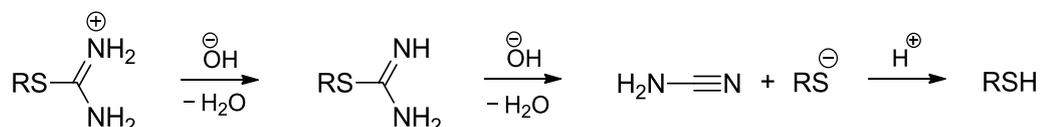
Очевидно, что с точки зрения выхода целевого продукта **111a** в расчете на исходный алканол **99** (77.5 %) второй путь является более предпочтительным, чем первый (соответствующий выход 35.2 %), несмотря на большее количество стадий.

Таким образом, выявленная в настоящем исследовании возможность быстрого и селективного протекания моно-де-*трет*-бутилирования галогенида изотиуруния **106a** под действием HCl может быть использована в препаративных целях, особенно принимая во внимание, что галогениды S-( $\omega$ -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил)изотиуруния могут быть использованы в качестве полупродуктов синтеза различных тиопроизводных – тиолов, сульфидов и дисульфидов.

### 2.2.2. Щелочной гидролиз галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиуруния

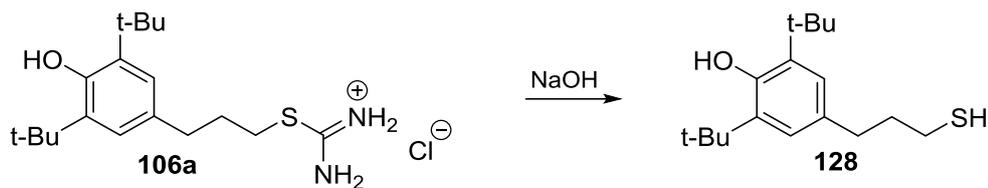
Способность солей S-алкилизотиуруния подвергаться щелочному гидролизу с образованием тиолов (схема 2-19 [348]), является, пожалуй, наиболее известным и практически значимым свойством изотиуруниевых соединений.

Схема 2-19



$\omega$ -(4-Гидроксиарил)алкантиолы находят применение в синтезе различных производных, проявляющих высокую ингибирующую активность в качестве стабилизаторов полимерных материалов и животных жиров – несимметричных сульфидов [115, 117, 349], дисульфидов [99, 350], сложных тиоэфиров [351] и тиофосфитов [352]. Поскольку нами была предложена эффективная методика синтеза галогенидов S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиуруния, позволяющая получать эти соединения с хорошими выходами и высокой степени чистоты, мы, естественно, рассматривали и возможность использования синтезированных солей изотиуруния в качестве синтонов для соответствующих тиолов.

Поиск условий гидролиза синтезированных галогенидов изотиуруния проводили с учетом известных методик получения тиолов из солей S-алкилизотиуруния [41, 344] на примере взаимодействия хлорида изотиуруния **106a** с NaOH с вариацией температуры, молярных отношений реагентов и длительности протекания процесса (схема 2-20).

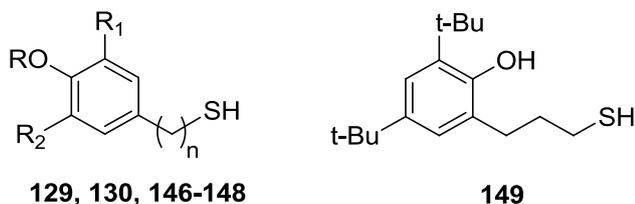


Первоначально гидролиз **106a** проводили в бутаноле с добавкой небольшого количества воды, что позволяло варьировать температуру в достаточно широком диапазоне. При этом лучший выход целевого тиола **128** (82 %) был достигнут при проведении реакции **106a** с 2.2-кратным избытком NaOH в течение 2 ч при 50 – 65 °С (таблица 2-8). Поскольку повышение температуры выше 65 °С оказалось нецелесообразным, в дальнейшем мы отказались от использования бутанола в качестве растворителя и перешли к более удобному в использовании этанолу. Увеличение объёмной доли воды в водно-этанольном растворе позволило получить целевой тиол **128** с практически количественным выходом (98 %).

Таблица 2-8. Условия и результаты взаимодействия хлорида *S*-(3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуриония (**106a**) с гидроксидом натрия

№ п/п	Мольное отношение <b>106a</b> : NaOH	Растворитель (объемные доли)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход тиола <b>128</b> , %
1.	1 : 2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	95 – 100	2	40
2.	1 : 2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	80	2	57
3.	1 : 2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	2	79
4.	1 : 2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	40	2	75
5.	1 : 1.5	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	2	32
6.	1 : 2.2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	2	82
7.	1 : 3	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	2	80
8.	1 : 2.2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	4	81
9.	1 : 2.2	BuOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	1	77
10.	1 : 2.2	EtOH – H <sub>2</sub> O (5 : 1)	50 – 65	2	81
11.	1 : 2.2	EtOH – H <sub>2</sub> O (1.25 : 1)	50 – 65	2	90
12.	1 : 2.2	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 15)	50 – 65	2	98

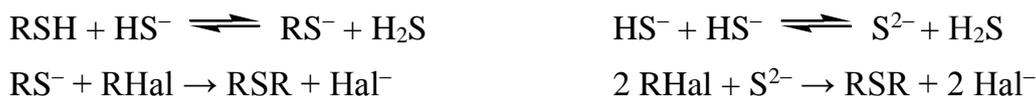
Аналогичным образом из соответствующих солей изотиурония были получены тиолы **129**, **130**, **146-149** с выходами 64 – 95 %.



где  $n = 3$  :  $R = R_1 = R_2 = H$  (**129**),  $R = R_1 = H$ ,  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**130**),  
 $R = H$ ,  $R_1 = R_2 = Cy$  (**146**),  $R = Me$ ,  $R_1 = R_2 = H$  (**147**);  $n = 2$ ,  $R = R_1 = R_2 = H$  (**148**)

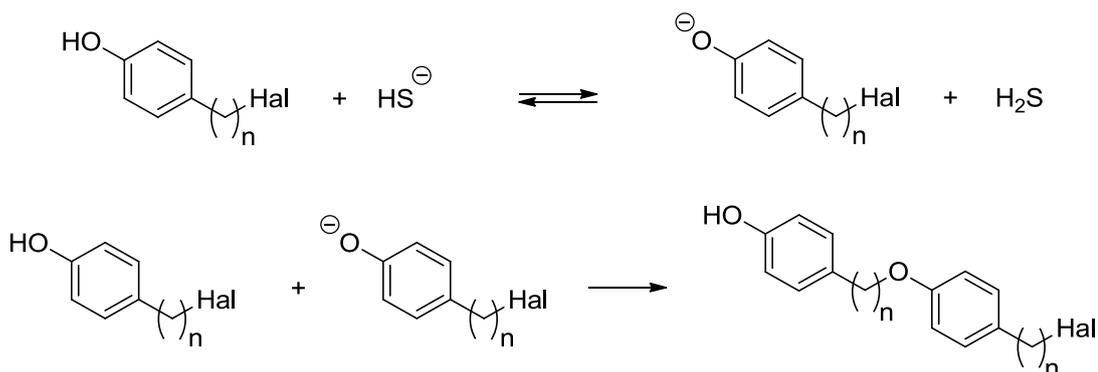
Предлагаемый способ синтеза  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкантиолов через промежуточное получение изотиурониевых производных [**95**, **353**, **354**], несмотря на свою двухстадийность, имеет определенные преимущества перед предложенными ранее одностадийными способами их получения по реакциям соответствующих галогеналканов с  $\text{NaHS}$  или  $\text{NH}_4\text{HS}$  [56, 355]. Во-первых, он прост в технологическом оформлении, не требует ни использования газообразного сероводорода и металлического натрия, ни повышенного давления. Во-вторых, при получении тиолов из  $\omega$ -(гидроксиарил)-галогеналканов и гидросульфидов неизбежно протекание побочных процессов образования сульфидов вследствие основного характера  $\text{HS}^-$  или кислотно-основного взаимодействия  $\text{HS}^-$  (схема 2-21) [356].

Схема 2-21



В этой связи, для очистки тиолов, полученных названными способами, используют вакуумные перегонки. В то же время получение тиолов через соли изотиурония позволяет избежать проведения вакуумных перегонки: галогениды изотиурония легко очищаются от исходных галогеналканов и содержащихся в них примесей посредством перекристаллизации.

В-третьих, при взаимодействии гидросульфидов с *орто*-незамещенными  $\omega$ -(4-гидроксифенил)галогеналканами наряду с выше упомянутой реакцией образования сульфидов, протекают реакции конденсации с участием фенольных  $\text{OH}$ -групп (схема 2-22); как следствие, целевые  $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкантиолы получают с низкими выходами (~20-40 %) [56].

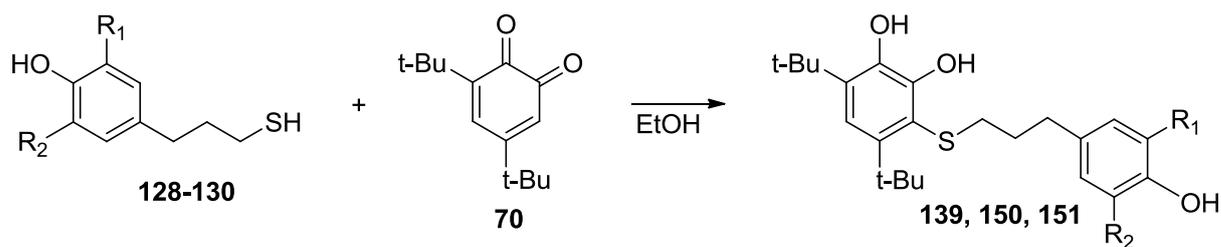


Посредством же гидролиза солей изотиурония мы получали *орто*-незамещенные тиолы **129**, **148** с выходами 80-85 %. Последнее обстоятельство представляется важным, поскольку тиолы **129**, **148** являются тиоаналогами известных природных биологически активных веществ: *n*-дигидрокумарового спирта (3-(4-гидроксифенил)пропанола-1) и тирозола (2-(4-гидроксифенил)этанола-1), соответственно, – и перспективны для исследований на биологическую активность. Кроме того, эти тиолы представляют собой полифункциональные соединения и могут служить удобными полупродуктами для синтеза различных производных.

### 2.2.3. Синтез производных сульфидного типа из галогенидов S-(ω-(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония и тиолов на их основе

На основе галогенидов S-(ω-(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония и тиолов, полученных их щелочным гидролизом, нами был осуществлен синтез ряда тиаалкилзамещенных фенолов.

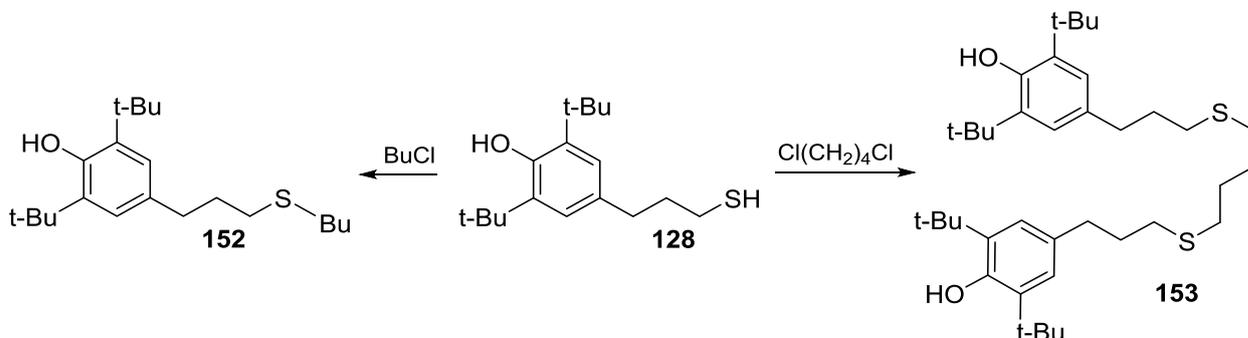
Так, по реакции биполярного присоединения тиолов **128-130** к бензохинону **70**, полученному из пирокатехина с выходом 85 % по [210, 211], были синтезированы несимметричные сульфиды **139**, **150**, **151** (схема 2-23).



где R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = *t*-Bu (**128**, **150**), H (**129**, **139**); R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = *t*-Bu (**130**, **151**)

Взаимодействием тиола **128** с 1-хлорбутаном и 1,4-дихлорбутаном в щелочной среде с выходами 78 и 72 %, соответственно, получали сульфиды **152** и **153** (схема 2-24) [95].

Схема 2-24

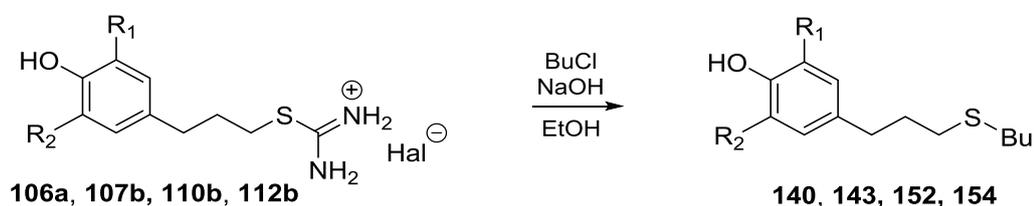


Сходным образом из дициклогексилзамещенного аналога соединения **128** – тиола **146** с выходом 72 % был получен бутил-(3-(3,5-дициклогексил-4-гидроксифенил)-пропил)сульфид (**154**).

Принимая во внимание, что и взаимодействие тиолов с галогеналканами и гидролиз галогенидов S-алкилизотиурония хорошо протекают в щелочной среде и идут через образование тиолят-ионов, представлялось целесообразным совместить эти процессы «в одном сосуде» и получать производные сульфидного типа непосредственно из синтезированных солей изотиурония.

Реакцию 1-хлорбутана с галогенидами S-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиурония с различным *орто*-замещением проводили как и с тиолами **128**, **146**, но с добавлением щелочи в количестве, необходимом для эффективного протекания их гидролиза соли, в результате получили целевые бутилсульфиды **140**, **143**, **152**, **154** (схема 2-25).

Схема 2-25



где  $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**106**, **152**), Cy (**107**, **154**), Br (**110**, **143**);  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Br}$  (**112**, **140**);  
Hal = Cl (**a**), Br (**b**)

Аналогично из хлорида изотиурония **106a** и тиола **128** получены этил-, 2-хлорэтил- и 2-гидроксиэтил-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфиды (**155**, **156a** и **157**, соответственно) [95, 103, 337, 357].

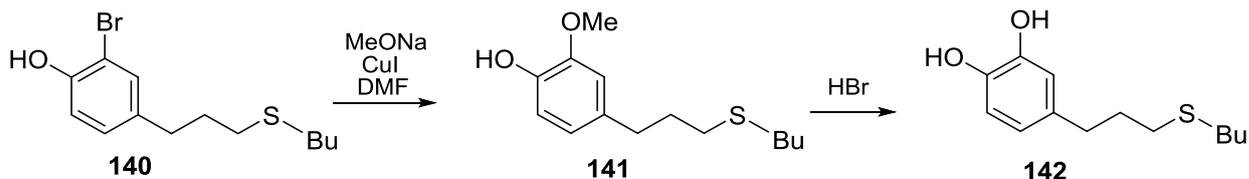
Реакции солей изотиурония и соответствующих им тиолов с галогенидами различного строения проводили сходным образом: первоначально при комнатной температуре обрабатывали тиопроизводные щелочью, затем прибавляли галогенид и нагревали реакционную смесь до 50-60 °С. По окончании синтеза реакционную массу нейтрализовывали соляной кислотой, продукт реакции извлекали толуолом (бензолом) и очищали вакуумной перегонкой. Несмотря на то, что мы не проводили оптимизации условий проведения реакций, во всех случаях целевые сульфиды были получены с приемлемыми выходами (таблица 2-9).

На основе сульфидов **140**, **143**, **156a** и **157**, содержащих в структуре дополнительные функциональные группы, нами были получены новые производные. Так, замещение атома брома в структуре сульфида **140** на метоксигруппу приводило к производному гваякола **141**, кипячением которого с HBr получали тиопроизводное пирокатехина **142** (схема 2-26).

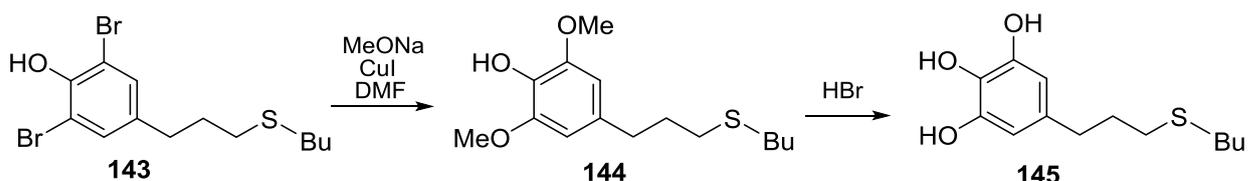
Таблица 2-9. Условия и результаты взаимодействия галогенидов

*S*-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиурония и 3-(4-гидроксиарил)пропантиолов-1  
с галогенпроизводными

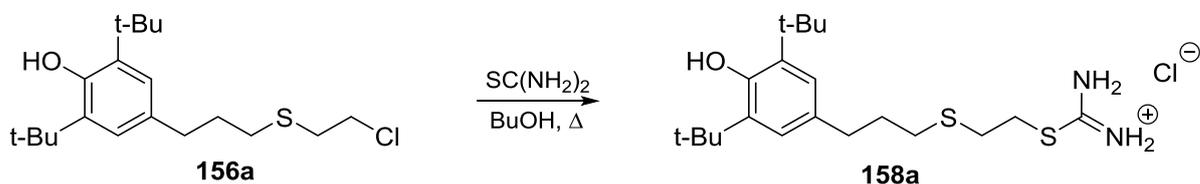
№ п/п	Тиопроизводное (RX)	Галогенид (R'Hal)	Мольное отношение RX : NaOH : R'Hal	Время реакции, ч.	Продукт реакции	Выход, %
1.	<b>106a</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 2.2 : 1.5	3	<b>152</b>	70
2.	<b>107b</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 2.2 : 1.2	1	<b>154</b>	70
3.	<b>110b</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 2.2 : 1.2	3	<b>143</b>	86
4.	<b>112b</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 2.2 : 1.2	3	<b>140</b>	85
5.	<b>128</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 1.05 : 1.3	4	<b>152</b>	77
6.	<b>146</b>	<i>n</i> -BuCl	1 : 1.05 : 1.2	1.5	<b>154</b>	72
7.	<b>106a</b>	EtI	1 : 2.2 : 1.1	3	<b>155</b>	75
8.	<b>128</b>	EtI	1 : 1.05 : 1.05	2	<b>155</b>	73
9.	<b>106a</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	1 : 2.2 : 5	4	<b>156a</b>	74
10.	<b>128</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	1 : 1.05 : 5	3	<b>156a</b>	78
11.	<b>106a</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1 : 2.3 : 1.2	4	<b>157</b>	85
12.	<b>128</b>	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	1 : 1.2 : 1.2	2.5	<b>157</b>	86



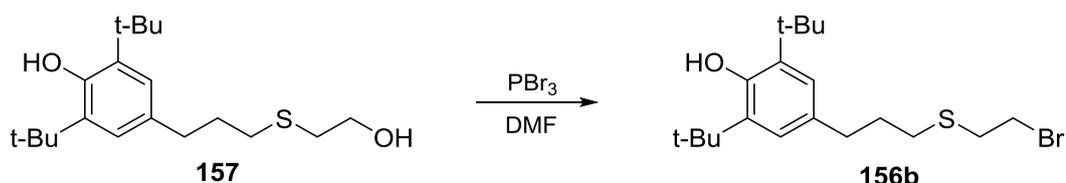
Аналогичным образом на основе производного 2,6-дибромфенола **143** был осуществлен синтез бутилтиопропилзамещенного пирогаллола **145** (схема 2-27).



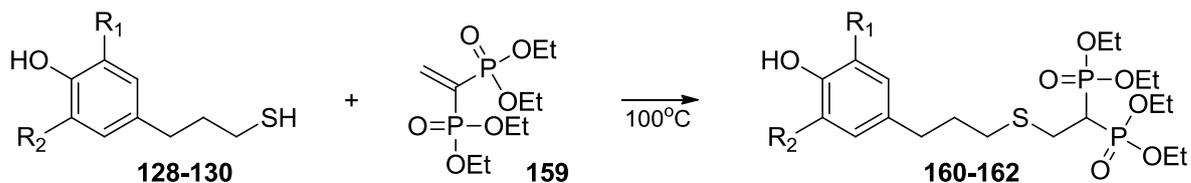
Так, взаимодействием хлорэтилтиопропилфенола **156a** с тиомочевинной синтезировали хлорид изотиурония **158a** (схема 2-28). Данное соединение выгодно отличается от описанных выше галогенидов изотиурония наличием в структуре сульфидной группы, обладающей выраженной противопероксидной активностью [358].



Гидроксиэтилсульфид **157** превращали в соответствующий бромид **156b** по реакции с бромидом фосфора (III) в среде диметилформаида (схема 2-29), далее из бромида **156b** получали структурные аналоги хлорида изотиурония **158a** с сульфатными и тиосульфатными группами (см. главу 3)[337]:



Присоединением тиолов **128–130** к этен-1,1-диилбисфосфонату (**159**) были получены бисфосфонаты **160–162** (схема 2-30) [359]. Взаимодействие проводили нагреванием эквимольных количеств реагентов без использования растворителя. Реакция протекала гладко, выход целевых соединений достигал 93 %.



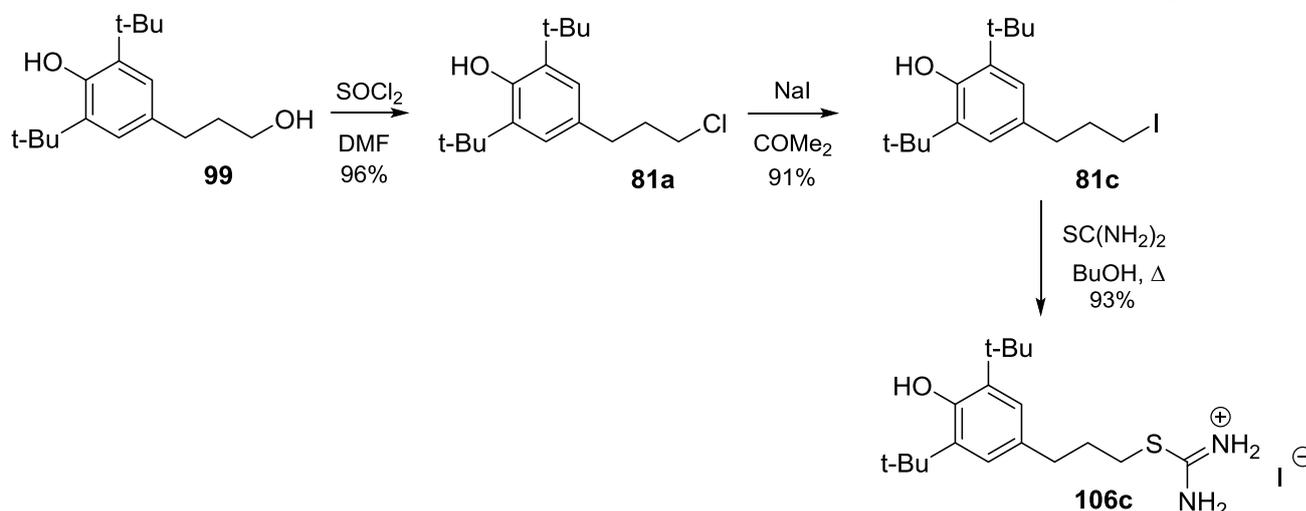
где  $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**128**, **160**),  $H$  (**129**, **161**);  $R_1 = H$ ,  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**130**, **162**)

#### 2.2.4. Обменные реакции галогенидов изотиуриония с солями щелочных металлов

Галогенид-ионы ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  и  $\text{I}^-$ ), как известно, обладают различными физиологическими эффектами. В этой связи при проведении исследований синтезированных галогенидов изотиуриония *in vivo* закономерным образом возникал вопрос о предпочтительности использования в эксперименте соли изотиуриония с определенным галогенид-ионом в структуре. Кроме того, с точки зрения противоокислительной активности солей  $S$ -( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуриония наибольшей эффективности следовало ожидать от соединений, содержащих в качестве анионов частицы, проявляющие самостоятельную противоокислительную активность. Такими свойствами обладает, в частности, иодид-ион – по данным [360] иодид калия проявляет выраженную антиоксидантную активность *in vivo*.

Вместе с тем, в ряду  $\omega$ -(4-гидроксиарил)галогеналканов, послуживших в рамках настоящей работы ключевыми промежуточными продуктами синтеза соответствующих солей изотиуриония, иодиды являются наименее доступными соединениями. Так, иодид изотиуриония **106c** впервые был получен нами из алканола **99** по схеме 2-31.

Схема 2-31

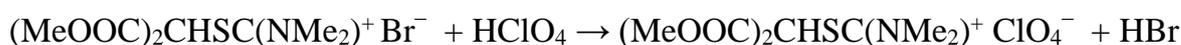


Общие временные затраты на синтез **106c** из **99** составили 16 ч, из которых 7 ч – на превращение хлорида **81a** в иодид **81c**.

В этой связи представлялось весьма привлекательным получать иодиды изотиурония по реакциям ионного обмена из соответствующих хлоридов и (или) бромидов. В структуре солей изотиурония связь между галогеном и изотиурониевым фрагментом сильно ионизирована и, следовательно, допускает принципиальную возможность протекания реакций ионного обмена.

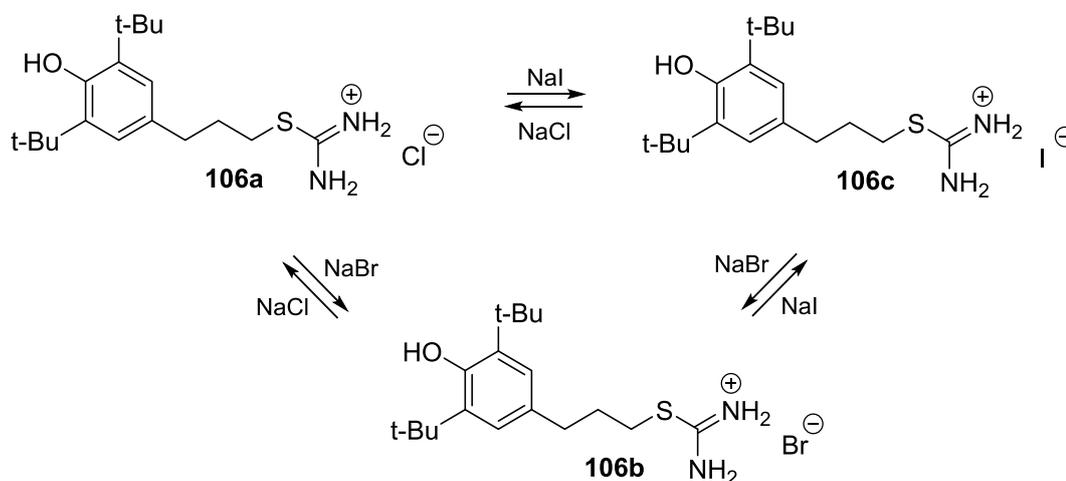
В литературе нам встретилось лишь одно упоминание о реакциях такого типа [361] – получение перхлората S-(бис(метоксикарбонил)метил)тетраметилизотиурония по реакции 70% хлорной кислоты с соответствующим бромидом изотиурония (схема 2-32).

Схема 2-32



Проведение реакций ионного обмена с участием синтезированных галогенидов изотиурония мы начали с получения иодида изотиурония **106c** по реакции хлорида изотиурония **106a** с иодидом натрия. При смешивании горячих концентрированных водных растворов **106a** и NaI (7-кратный избыток NaI) наблюдали выпадение осадка, который после охлаждения реакционной массы отфильтровывали, тщательно промывали холодной водой и высушивали. Продукт реакции по температуре плавления и данным элементного анализа соответствовал ожидаемому иодиду изотиурония **106c**. Аналогичным образом получили иодид **106c** из соответствующего бромида изотиурония **106b**, а так же осуществили обратные превращения **106c** в **106a** и **106b** (схема 2-33) [335]:

Схема 2-33



Все реакции протекали с хорошими выходами и могут быть использованы в препаративных целях. Обратимость рассматриваемых превращений, очевидно, связана с близкой растворимостью соединений **106a–106c** в воде (таблица 2-4).

Аналогичным образом из хлорида *S*-додецилизотиурония был получен соответствующий иодид (таблица 2-10), а из хлорида изотиурония **158a** – соответствующие бромид **158b** и иодид **158c** (схема 2-34). Установлено, что соединения **158a–158c** так же обладают близкой растворимостью в воде (таблица 2-11).

Таблица 2-10. Результаты взаимодействия галогенидов изотиурония с солями щелочных металлов

№ п/п	Исходное соединение	Реагент	Продукт реакции	Выход, %
1.	<b>106a</b>	NaI	<b>106c</b>	96
2.	<b>106b</b>	NaI	<b>106c</b>	93
3.	<b>106a</b>	KBr	<b>106b</b>	93
4.	<b>106c</b>	KBr	<b>106b</b>	95
5.	<b>106b</b>	NaCl	<b>106a</b>	92
6.	<b>106c</b>	NaCl	<b>106a</b>	93
7.	<b>158a</b>	NaI	<b>158c</b>	95
8.	<b>158a</b>	KBr	<b>158b</b>	94
9.	$C_{12}H_{25}SC(NH_2)_2Cl$	NaI	$C_{12}H_{25}SC(NH_2)_2I$	96

Схема 2-34

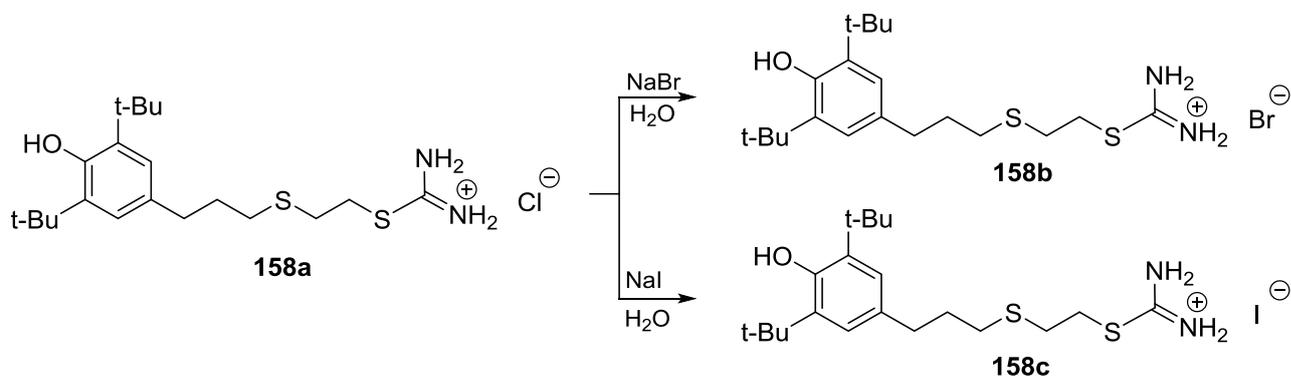


Таблица 2-11. Растворимость в воде галогенидов

*S*-(2-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио)этил)изотиуруния

№ п/п	Соединение	Растворимость, г / 100 г Н <sub>2</sub> О	
		20 °С	60 °С
1.	<b>158a</b>	0.23	2.85
2.	<b>158b</b>	0.25	3.47
3.	<b>158c</b>	0.19	2.18

Вместе с тем, осуществить замену иодид-иона на хлорид-ион в аналоге соединения **106c** на основе тетраметилзамещенной тиомочевины – иодиде **121c** не удалось, даже при использовании 20-кратного избытка хлорида натрия из раствора осаждался исходный иодид **121c**. Возможно, это свидетельствует о существенно меньшей растворимости иодида **121c** в сравнении с соответствующим ему хлоридом.

#### 2.2.5. Окисление галогенидов *S*-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиуруния гидропероксидами

Как указывалось ранее, в настоящей работе мы решали задачу создания полифункциональных гидрофильных антиоксидантов, обладающих одновременно и антирадикальной и противопероксидной активностью; при этом предполагалось, что антирадикальную активность синтезированным соединениям обеспечат фенольные фрагменты, а противопероксидную – халькогенсодержащие функциональные группы.

Не вызывало сомнений, что все синтезированные галогениды изотиуруния, за исключением метоксизамещенных производных **114a,b**, обладают антирадикальными свойствами. Вместе с тем, прогноз относительно способности изотиуруниевого фрагмента активно восстанавливать гидропероксиды представлялся не столь однозначным. Так, длины связей S–C в молекуле хлорида изотиуруния **106a** по данным РСА (приложение 4), составили 1.786 Å для связи S–CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> и 1.797 Å для связи S–C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, в то же время по данным [41] в N-незамещенной тиомочевине длина связи S–C составляет 1.71 Å, в насыщенных алифатических сульфидах – около 1.80 Å, в диарилсульфидах – около 1.75 Å. Соответственно, при описании строения изотиуруниевого фрагмента структурой III (рисунок 2-5) можно пренебречь, и считать, что сера находится в бивалентном состо-

янии, а для  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов показано наличие выраженной пероксидной активности [362].

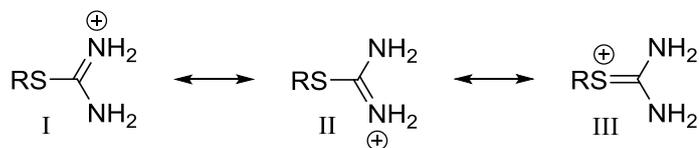


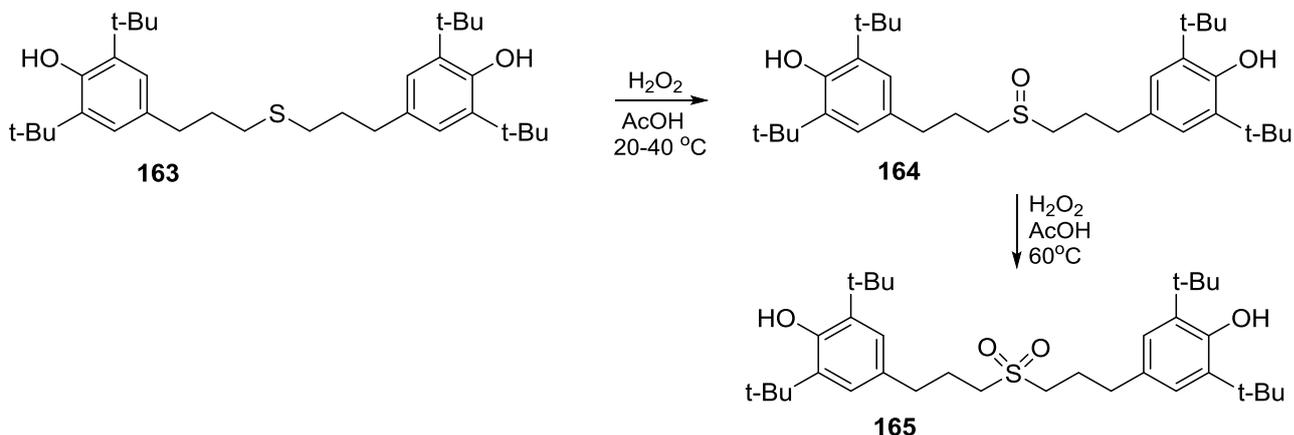
Рисунок 2-5. Канонические структуры для изотиуруниевого фрагмента

С другой стороны, по литературным данным взаимодействие сульфидов с гидропероксидами протекает через образование интермедиатов с локализацией положительного заряда на атоме серы (см. главу 1, схемы 1-9 и 1-10). Наличие положительного заряда на изотиуруниевоом фрагмента, очевидно, будет затруднять образование таких интермедиатов.

Оценку реакционной способности синтезированных галогенидов изотиуруния в отношении пероксидов проводили на примере взаимодействия хлорида **106a** с пероксидом водорода с варьированием мольного отношения реагентов, растворителей, температуры и длительности взаимодействия. В результате было установлено, что в нейтральной и кислой средах хлорид изотиуруния **106a** устойчив к окислению: после его выдерживания с 1.2–5.0-кратным избытком  $H_2O_2$  в водном, водно-спиртовом растворе или в среде уксусной кислоты при 20–65°C в течении 2–4 ч хлорид **106a** был практически количественно выделен из реакционных смесей в неизменном виде.

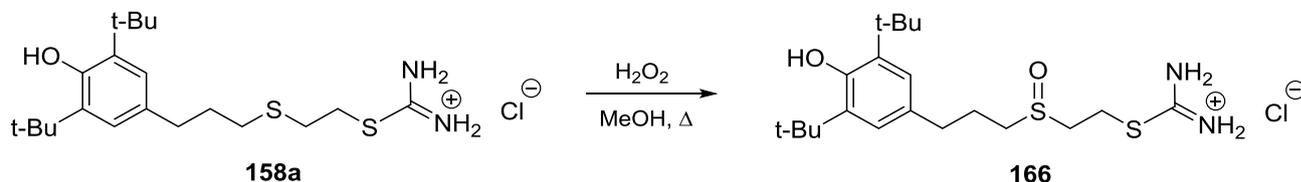
Следует заметить, что по данным [56] в аналогичных условиях сульфид **163** под действием  $H_2O_2$  с хорошими выходами окислялся до соответствующего сульфоксида **164** и далее до сульфона **165** (схема 2-35).

Схема 2-35



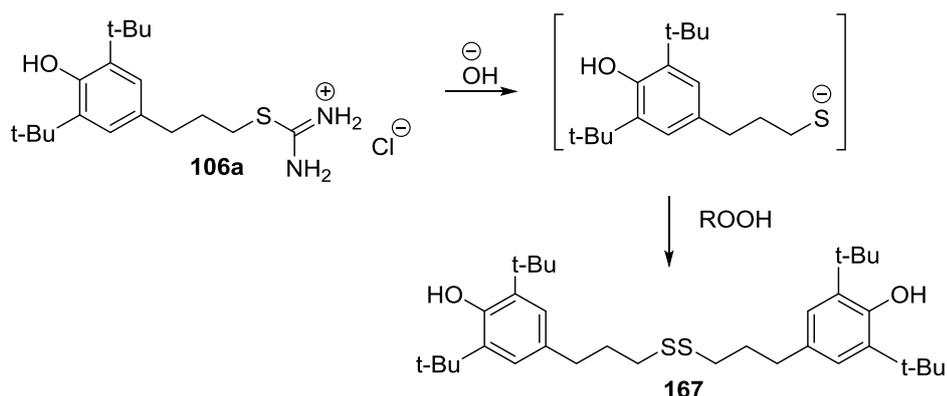
Большая устойчивость к окислению изотиуруниевого фрагмента по сравнению с сульфидной группой проявилась и при окислении хлорида изотиуруния **158a**: его кипячение с 5-кратным избытком  $\text{H}_2\text{O}_2$  привело к получению соответствующего сульфинил-этилизоуруния **166** [358] (схема 2-36).

Схема 2-36



Устойчивый к действию  $\text{H}_2\text{O}_2$  в нейтральной и кислой средах хлорид изотиуруния **106a** в щелочном растворе окислялся пероксидом водорода и гидропероксидом кумола до соответствующего дисульфида **167** (схема 2-37), что, очевидно, связано с образованием тиолят-аниона в процессе гидролиза изотиуруниевого фрагмента.

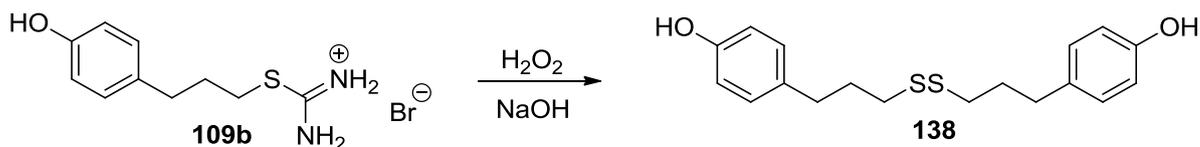
Схема 2-37



где  $\text{R} = \text{H}$  или  $\text{PhCMe}_2$

Аналогичным образом, окисление бромиды изотиуруния **109b** пероксидом водорода в щелочной среде с хорошим выходом (84%) приводило к соответствующему ему дисульфиду **138** (схема 2-38).

Схема 2-38



### 2.3. Заключение

В рамках настоящей работы галогениды S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония явились исторически первой группой синтезированных нами гидрофильных фенольных соединений, содержащих атомы серы непосредственно в структуре ионогенного фрагмента. Исследования антиокислительных свойств данных соединений и отдельных аспектов биологической активности *in vivo* во многом определили дальнейшую логику развития этой работы. Подводя итоги исследованиям, направленным на синтез и изучение некоторых аспектов реакционной способности названных солей изотиурония отметим следующие:

Найдены условия взаимодействия галоидалкилзамещенных фенолов с тиомочевинной, позволяющие с высокими выходами получать целевые галогениды изотиурония при атмосферном давлении в среде бутанола и в этаноле при повышенном давлении. На этой основе предложены методики синтеза галогенидов S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиурония, с использованием которых получены ряды структурно-связанных соединений с различиями в степени экранированности фенольной группы OH, в длине и строении углеводородной цепи между ароматическим и изотиурониевым фрагментом, в числе и строении N-заместителей и природе галогенид-иона, в положении заместителя, несущего изотиурониевую группу, относительно фенольной группы OH, а так же в числе фенольных групп OH.

Установлено, что при кипячении  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алканолов с конц. HBr (HCl) и тиомочевинной параллельно протекают процессы нуклеофильного замещения алифатической группы OH и де-*трет*-бутилирования, приводящие в итоге к соответствующим галогенидам S-( $\omega$ -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония. Замена галогеноводородных кислот на хлорную, для аниона которой не характерна нуклеофильная активность, минимизирует скорость образования изотиурониевых соединений, но не отменяет протекания реакций де-*трет*-бутилирования. В аналогичных условиях взаимодействие 3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропанола-1 HBr и SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> с практически количественным выходом приводило к бромиду S-(3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония.

Сняты кинетические кривые взаимодействия галогенидов S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония с концентрированными бром- и хлоро-

дородными кислотами. Показано, что названные соединения под действием  $\text{HBr}$  подвергаются полному *де-трет*-бутилированию, что приводит с хорошими выходами к *орто*-незамещенному бромиду  $\text{S}$ -(3-(4-гидроксифенил)пропил)изотиуруния, в случае  $\text{HCl}$  процесс останавливается на стадии образования *моно-орто*-замещенного хлорида  $\text{S}$ -(3-(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуруния.

Проведена оптимизация условий щелочного гидролиза хлорида  $\text{S}$ -(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуруния, и на этой основе предложена эффективная методика получения  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкантиолов, из соответствующих солей изотиуруния. Показано, что в щелочной среде названные галогениды  $\text{S}$ -(3-(4-гидроксифенил)пропил)изотиуруния подобно тиолам вступают в реакции с галогеналканами, в том числе функционально-замещенными, с образованием соответствующих алкил-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)сульфидов.

Осуществлены реакции ионного обмена между галогенидами  $\text{S}$ -( $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил)изотиуруния и галогенидами щелочных металлов, показано, что данные превращения могут быть использованы в препаративных целях.

Установлено, что фенольные и изотиуруниевые фрагменты  $\text{S}$ -( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуруния при 20-65°C и  $\text{pH} \leq 7$  устойчивы к действию гидропероксидов, как следствие при взаимодействии  $\text{S}$ -(2-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио)этил)изотиуруния с  $\text{H}_2\text{O}_2$  в нейтральной среде происходит селективное окисление сульфидной группы. В щелочной среде соли  $\text{S}$ -( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуруния окисляются гидропероксидами до соответствующих бис-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)дисульфидов.

Показаны возможности использования галогенидов  $\text{S}$ -( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)изотиуруния для получения спектра различных тиопроизводных. Так, на основе  $\text{S}$ -(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиуруния непосредственно или через ряд промежуточных стадий были получены производные, содержащие в *орто*-положениях относительно фенольного гидроксила различное число *трет*-бутильных, гидроксильных, метоксильных групп и атомов брома, в *пара*-пропильном заместителе – тиольные, сульфидные и дисульфидные группы, в том числе сульфиды, имеющие в структуре дополнительно алифатические атомы галогенов или функциональные группы:  $\text{OH}$ ,  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$ ,  $\text{PO}(\text{OEt})_2$ .

### Глава 3. S-(ω-(Гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфаты и ω-(гидроксиарил)алкансульфонаты натрия: синтез и свойства

Настоящая глава посвящена синтезу S-(ω-(гидроксиарил)алкил)тио(селено)-сульфатов и ω-(гидроксиарил)алкансульфонатов, которые в отличие от рассмотренных выше изотиурониевых производных, являются соединениями анионного типа.

#### 3.1. Синтез и свойства S-(ω-(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия

##### 3.1.1. Синтез S-(ω-(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия

S-Алкил(арил)тиосульфаты (солей Бунте) получают из соответствующих галоид-производных, как правило, посредством кипячения последних с эквимольным количеством тиосульфата натрия в 50 %-ном водном этаноле [41]. При этом было показано, что реакционная способность алкилгалогенидов уменьшается при увеличении длины и степени разветвленности алкильного радикала, и чем больше недостаток электронной плотности на α-углеродном атоме, тем выше скорость образования соли Бунте [41].

В ряду галогенидов **80-96** для большинства структур наиболее доступными являются хлорпроизводные, поэтому первоначально мы предприняли попытки получить соли Бунте именно из хлоридов. Однако выделить целевой тиосульфат **168** из реакционной массы, полученной после 5 ч кипячения хлорида **81a** с эквимольным количеством  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  в водном этаноле (EtOH :  $\text{H}_2\text{O}$  – 1 : 1, по объему), нам не удалось ввиду крайне низкой конверсии исходного галогенида (схема 3-1). Немногим лучше оказался и опыт использования бромида **81b** в аналогичных условиях (таблица 3-1).

Схема 3-1

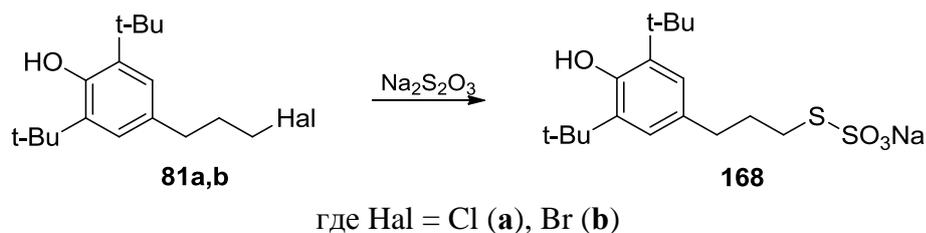


Таблица 3-1. Условия и результаты взаимодействия галогенидов **81a,b**  
с тиосульфатом натрия

№ п/п	Исходный галогеналкан (RHal)	Мольное отношение RHal : Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Растворитель (объемные доли)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход тиосульфата <b>168</b> , %
	<b>81a</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	80 – 85	5	...
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	80 – 85	7	6
	<b>81a</b>	1 : 1	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	110 – 115	7	90
	<b>81b</b>	1 : 1	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	110 – 115	7	95
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (2 : 1)	80 – 85	7	7
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	20
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	100*	7	18
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH	80	7	...
	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH	100*	7	...
	<b>81b</b>	1 : 1.2	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	47
	<b>81b</b>	1 : 1.3	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	61
	<b>81b</b>	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	89
	<b>81a</b>	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	10
	<b>81a</b>	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	110*	10	15

Примечание: \* – синтез проводили при повышенном давлении (в ампулах)

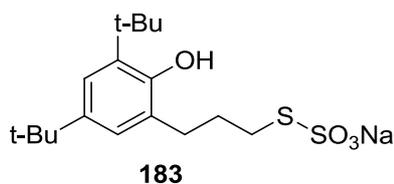
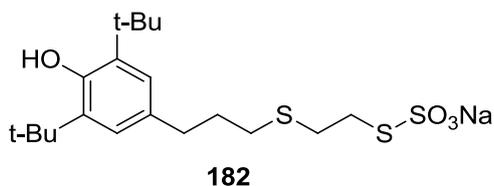
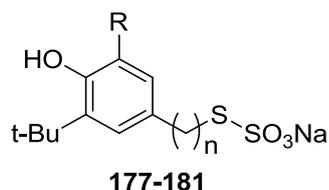
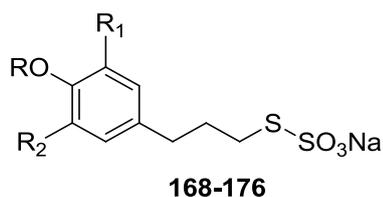
Следует отметить, что галогениды **81a** и **81b** хорошо растворяются в этаноле, особенно при нагревании, и практически не растворимы в воде, тиосульфат натрия, напротив, хорошо растворяется в воде и практически не растворяется в спирте (растворимость использованного нами Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> • 5 H<sub>2</sub>O при 20 °С составляет 70.1 г на 100 г воды [363] и 3.4 мг на 100 г этанола [364]). Соответственно, полученный результат мог быть связан с недостаточной растворимостью **81a,b** и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> в водном этаноле, равно как и с малой реакционной способностью связей C–Hal в исходных галогеналканах и/или низкой нуклеофильностью атома серы в тиосульфат-анионе.

Проведение рассматриваемых реакций при более высокой температуре (110 °С) в среде этиленгликоля, хорошо растворяющего как исходные галогеналканы **81a** и **81b**, так и тиосульфат натрия, привело к получению целевого продукта **168** с хорошими выходами (90 % из **81a** и 95 % из **81b**). При этом выделение и очистка тиосульфата **168** не вызывали затруднений: продукт кристаллизовался из реакционной массы при ее охлаждении, кристаллы отфильтровывали, промывали горячим гексаном для удаления

остатков **81a,b**, затем остаток обрабатывали серным эфиром (в нем хорошо растворяется тиосульфат **168**, но не  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), далее из экстракта извлекали чистый продукт **168**.

Вместе с тем, получать аналогичным образом соли Бунте из  $\omega$ -(гидроксиарил)-1-галогеналканов с иным *орто*-замещением фенольной группы OH оказалось малоудобным, поскольку, несмотря на высокую степень конверсии исходных галогенидов, соответствующие им тиосульфаты не кристаллизовались из реакционной массы, а их выделение и очистка (особенно от остатков этиленгликоля) требовали значительных временных затрат и сопровождались потерями целевого вещества. В этой связи мы вернулись к использованию в синтезах водного этанола и провели оптимизацию условий получения **168** из бромида **81b**. При этом, принимая во внимание высокую растворимость тиосульфата натрия в воде, первоначально пошли по пути уменьшения объемной доли воды в растворителе – это позитивно отразилось на выходе целевого продукта (таблица 3-1). Еще более результативным оказалось использование избытка  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  – при мольном отношении **81b** :  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  равном 1 : 1.4 целевой тиосульфат **168** был получен с выходом 88 %.

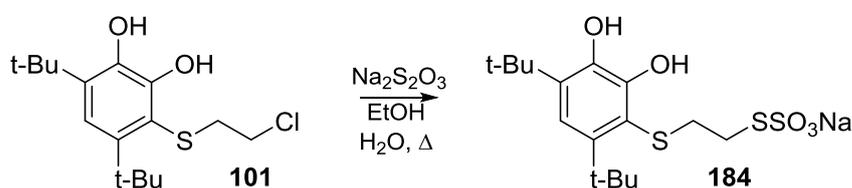
Сходным образом из соответствующих  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)-1-бромалканов с выходами 72–96 % нами были получены тиосульфаты **168–183** с различиями в степени экранированности фенольной группы OH, в длине и строении линкера, разделяющего ароматический и тиосульфатный фрагменты, а так же в положении заместителя, несущего ионогенную группу, относительно фенольной группы OH [**101**, **337–340**, **365–370**]:



где R = H: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = t-Bu (**168**), Cy (**169**), Me (**170**), H (**171**); R = H, R<sub>1</sub> = Me: R<sub>2</sub> = t-Bu (**172**), Cy (**173**); R = R<sub>1</sub> = H: R<sub>2</sub> = t-Bu (**174**), Cy (**175**); R = Me: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H (**176**); R = t-Bu: n = 1 (**177**), 2 (**178**), 4 (**179**); R = H: n = 2 (**180**), 4 (**181**)

На примере превращения иодпропана **81c** в соответствующую соль Бунте **168** было показано, что выбранные условия позволяют наряду с бромпроизводными использовать для получения тиосульфатов **168–183** и соответствующие иодиды без потери в выходе и качестве целевого продукта. Вместе с тем,  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)-1-хлоралканы демонстрировали невысокую реакционную способность в водном этаноле и в реакции с избытком  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Так, степень конверсии **81a** существенно не возростала даже при увеличении температуры до  $110^\circ\text{C}$  (в условиях повышенного давления в ампуле). Единственным хлоридом, из которого нам удалось получить соль Бунте с высоким выходом (93 %) оказался хлорэтилтиопирокатехин **101** (схема 3-2).

Схема 3-2



Следует признать, что при проведении синтеза тиосульфатов **168–184** сложности возникли не столько с поиском приемлемых условий взаимодействия  $\omega$ -(гидроксиарил)-галогеналканов с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , сколько с выбором подходов к выделению и очистке продуктов этой реакции. Так, удаление растворителя из реакционной массы по окончании синтеза методом упаривания оказалось проблематичным в силу большого сродства тиосульфатов к воде, а также их недостаточной устойчивости. С другой стороны, как оказалось, тиосульфаты **168–184** малорастворимы в ароматических углеводородах (бензол, толуол), практически нерастворимы в предельных углеводородах (пентане, гексане, петролейном эфире), чрезвычайно хорошо растворимы в протонных растворителях (спирты, вода) и только некоторые соли **168–184** достаточно хорошо растворяются в диэтиловом эфире – это ограничивало возможности извлечения целевых соединений из реакционной массы посредством экстракции. Кроме того, многие из синтезированных тиосульфатов гигроскопичны и довольно быстро расплываются на воздухе, что так же создавало сложности в работе с ними.

Из всех апробированных нами способов выделения и очистки синтезированных тиосульфатов лучшими оказались следующие:

1. По окончании синтеза реакционную массу охлаждали, прибавляли насыщенный раствор  $\text{NaCl}$  и обрабатывали диэтиловым эфиром. При упаривании экстракта по-

лучали кристаллический продукт, который тщательно промывали горячим петролейным эфиром (для удаления остаточных количеств исходного бромалкана), затем высушивали.

2. По окончании синтеза из реакционной массы отгоняли растворитель (остаточную воду – в виде азеотропной смеси с толуолом), твердый остаток промывали горячим петролейным эфиром и высушивали. Далее продукт обрабатывали безводным изопропиловым спиртом, неорганический остаток отфильтровывали, при упаривании фильтрата получали целевой продукт в кристаллическом виде.

В обоих случаях, как правило, получали соединения высокой степени чистоты, не требующие дополнительной перекристаллизации. При необходимости дополнительную очистку проводили перекристаллизацией из ацетона, этанола или изопропанола (растворители предварительно осушали).

Состав и строение всех синтезированных тиосульфатов **168–184** подтверждены элементным анализом и спектральными данными. Данные соединения представляют собой бесцветные кристаллические вещества с температурами плавления от 130 °С (моно-*трет*-бутилированный этилтиосульфат **180**) до 252 °С (*орто*-незамещенный **171**). Все они хорошо растворяются в воде (от 7.7 г/100 г H<sub>2</sub>O для тиосульфата **171** до ~25 г на 100 г H<sub>2</sub>O для **170**) и этаноле (6.5–13 г/100 г EtOH), растворимы в диэтиловом эфире (4.5–7.5 г/100 г Et<sub>2</sub>O), малорастворимы в бензоле, толуоле и хлороформе (0.9–1.1 г/100 г C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) и практически нерастворимы в предельных углеводородах (пентане, гексане, петролейном эфире). Интересно, что *орто*-дизамещенные тиосульфаты **168** и **170** растворяются в воде существенно лучше (15 г и 25 г на 100 г H<sub>2</sub>O, соответственно), чем их *орто*-незамещенный аналог **171**. По всей видимости, это связано с бифильным строением этих соединений и, как следствие, их склонностью к мицеллообразованию в водных растворах.

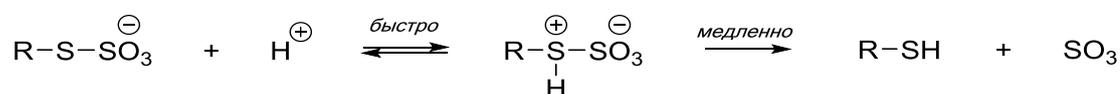
### 3.1.2. Некоторые свойства *S*-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)- тиосульфата натрия

В соответствии с основными задачами настоящего диссертационного исследования тиосульфаты **168–184** были синтезированы нами с целью последующего изучения их антиоксидантных и биоантиоксидантных свойств в зависимости от строения. Детально

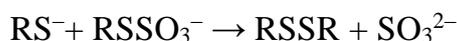
исследовать их иные свойства мы не планировали. Однако, при выделении и очистке названных соединений мы столкнулись с проблемами, которые свидетельствовали о их невысокой устойчивости. Разложение полученных нами солей Бунте могло быть связано с процессами гидролиза, окисления или термического распада. На примере тиосульфата **168** мы провели оценку данных аспектов реакционной способности синтезированных солей.

Как известно, S-алкилтиосульфаты подвергаются гидролизу как в кислой, так и в щелочной среде. Гидролиз солей Бунте, катализируемый кислотами, представляет собой удобный метод синтеза тиолов [371]; это редкий случай реакции, при которой разрыв связи S–S протекает по механизму A1 (схема 3-3) [41].

Схема 3-3

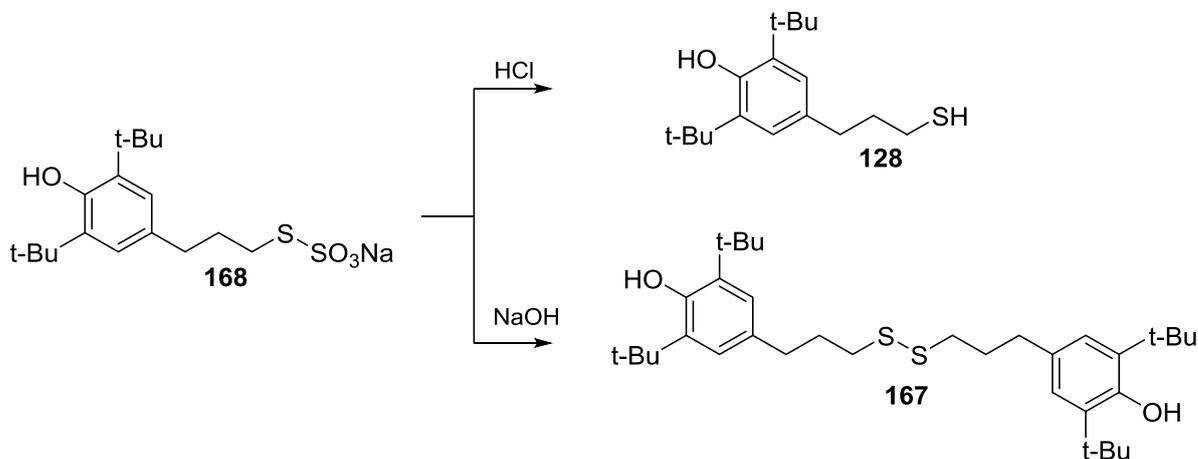


Щелочной гидролиз органических тиосульфатов протекает сложным образом, основными продуктами реакции являются симметричные дисульфиды, образование которых связано с взаимодействием образующихся тиолят-ионов с исходной солью [41].



Выдерживание тиосульфата **168** в водном растворе с добавками соляной кислоты (мольное отношение **168** : HCl – 1 : 1.2–1.5) при 40°C в течении 2 ч приводило к образованию соответствующего тиола **128** с выходами до 85 %. При замене соляной кислоты на гидроксид натрия в тех же условиях был получен дисульфид **167** с выходом 72% (схема 3-4).

Схема 3-4

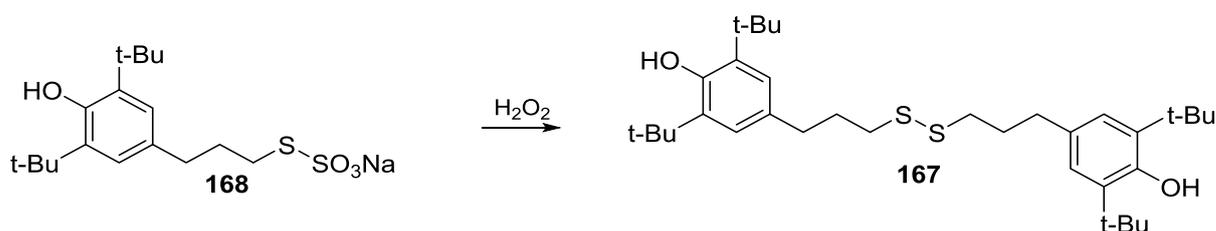


Принимая во внимание, что гидролиз тиосульфата **168** достаточно эффективно

протекает как при  $\text{pH} < 7$ , так и при  $\text{pH} > 7$ , логично предположить, что гидролиз **168** возможен и в нейтральной среде. И действительно, кипячение водного раствора указанного тиосульфата в инертной атмосфере в течение 3 ч привело к образованию тиола **128**, который был выделен нами с выходом 87 %:

Окисление тиосульфата **168** осуществляли под действием гидропероксида водорода при мольном отношении реагентов 1 : 2, соответственно. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 40 °С, в результате с выходом 80 % был получен дисульфид **167** (схема 3-5):

Схема 3-5



Результаты данного эксперимента свидетельствуют о высокой реакционной способности тиосульфата **168** в отношении гидропероксидов. Очевидно, что по противопероксидной активности S-[ω-(гидроксиарил)алкил]тиосульфаты значительно превосходят свои изотиурониевые аналоги (см. главу 2).

Для оценки термической устойчивости тиосульфата **168** нагревали его образец в ампуле при 130 °С в течении 1 ч. При вскрытии ампулы явственно ощущался запах сернистого газа, а из твердого остатка был выделен дисульфид **167**. Это позволяет полагать, что термолиз тиосульфата **168** протекает в соответствии со следующим уравнением:



Таким образом, было показано, что в структуре синтезированных солей Бунте связь S–S подвержена распаду под действием воды, окислителей и температуры. Эти свойства следует учитывать при работе с соединениями **168–184**. Вместе с тем, они могут быть практически полезны с точки зрения антиоксидантной и биоантиоксидантной активности данных производных. Так, высокая реакционная способность S-[ω-(гидроксиарил)алкил]тиосульфатов в отношении H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> позволяет считать, что и в биосистемах эти соединения будут проявлять восстановительную активность в отношении липогидропероксидов и иных перекисных соединений биогенного происхождения. Следует заметить, что образующиеся при окислении тиосульфатов **168–184** дисульфиды являются, в свою очередь, эффективными полифункциональными липофильными антиок-

сидантами [56].

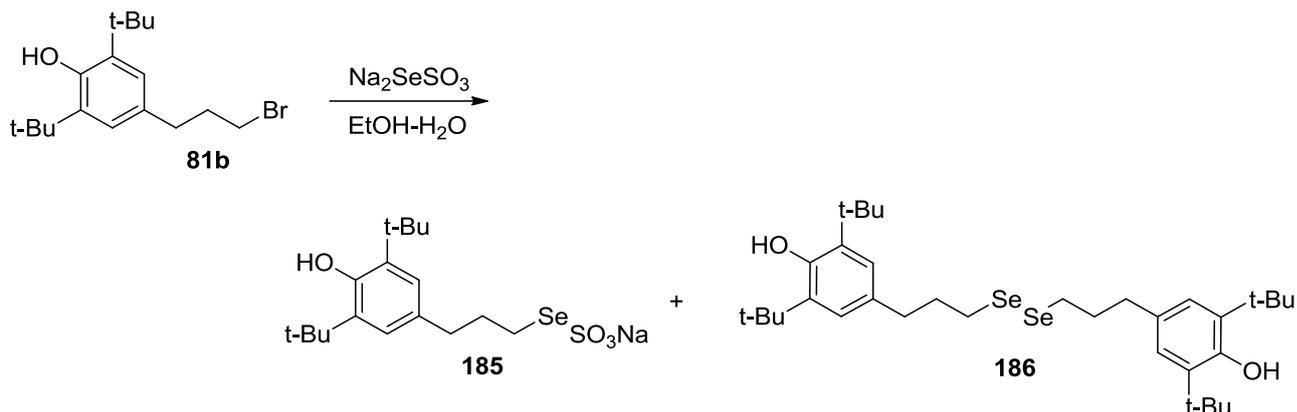
### **3.2. Синтез Se-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селеносульфатов натрия и производных на их основе**

Синтез заглавных селеносульфатов осуществляли по аналогии с солями Бунте через взаимодействие бромалканов с селеносульфатом натрия. В отличие от тиосульфатов щелочных металлов соответствующие селеносульфаты неустойчивы, поэтому  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  получали непосредственно перед синтезом целевых производных растворением металлического селена в водном растворе сульфита натрия [372, 373] :

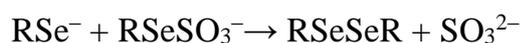


Положение равновесия в реакции (3-1) зависит от температуры – ее повышение способствует образованию селеносульфата, а при охлаждении последний частично диссоциирует на исходные вещества [374]. Для увеличения выхода  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в синтезах использовали 4-кратный избыток сульфита натрия, однако и в этом случае реакция (3-1) протекала крайне медленно: полное растворение 0.5 г тщательно растертого селена в 20 мл 1.2 М  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  происходило только после 24-36 ч кипячения. Литературные данные свидетельствуют о бесперспективности выделения  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в чистом виде, поэтому в дальнейшей работе мы использовали непосредственно полученный раствор  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в водном  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ . Присутствие избытка сульфита натрия не приводило к образованию побочных продуктов в виду существенных различий в нуклеофильности  $\text{SeSO}_3^{2-}$  и  $\text{SO}_3^{2-}$ .

Первоначально в реакцию с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  вводили эквимолярное количество бромалкана **81b** в минимальном объеме этанола. После 6 ч выдерживания реакционной смеси при 70 °С наряду с целевым селеносульфатом **185** из нее был выделен соответствующий диселенид **186** (схема 3-6), причем последний оказался основным продуктом реакции (таблица 3-2).



Очевидно, что появление диселенида **186** в реакционной массе возможно вследствие гидролиза селеносульфата **185** в условиях реакции: органические селеносульфаты, как известно, при  $\text{pH} \geq 7$  гидролизуются аналогично своим тиоаналогам через образование селенолят-иона, который в реакции с исходной солью дает диселенид [148]:

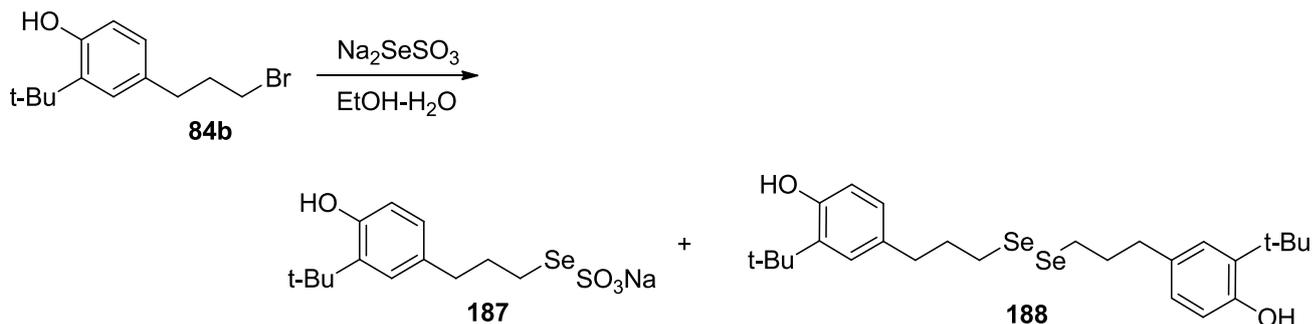


Снижение объемной доли воды в растворителе с 80 % до 50 % закономерно способствовало повышению выхода селеносульфата **185**, введение же в реакцию иодида **81c** с 10 %-ным избытком  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  привело к получению диселенида **186** в качестве единственного продукта реакции. Использование 10 %-ного избытка  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  при одновременном уменьшении времени его взаимодействия с бромидом **81b** до 2.5 ч способствовали повышению выхода селеносульфата **185**, однако он был далек от количественного.

К аналогичному результату привело и введение в реакцию с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  бромида **84b** – соответствующие ему селеносульфат **187** и диселенид **188** (схема 3-7) были получены с близкими выходами – 47 и 49%, соответственно.

Таблица 3-2. Условия и результаты взаимодействия галогенпропанов **81b,c** с селеносульфатом натрия

№	Галогенид (RHal)	Мольное отношение RHal : $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$	Растворитель (объемные доли)	Время, ч	Выход, %	
					<b>185</b>	<b>186</b>
1.	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 4)	6	14	85
2.	<b>81b</b>	1 : 1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	6	26	73
3.	<b>81b</b>	1 : 1.1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	2.5	49	48
4.	<b>81c</b>	1 : 1.1	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	6	–	98



В этой связи представлялось целесообразным изучить кинетику рассматриваемого процесса. С этой целью осуществляли взаимодействие галогенидов **81a-c** с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  с добавкой 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенола в качестве внутреннего стандарта (в количестве 10 моль% относительно **81a-c**). Реакцию проводили в условиях, соответствующих лучшим выходам селеносульфата **185** из **81b**: при мольном отношении **81a-c** :  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  равном 1 : 1.1, в 50 %-ном этаноле. С течением времени из реакционной массы отбирали пробы, обрабатывали их петролейным эфиром, в экстракте методом ВЭЖХ определяли содержание галогенидов **81a-c** и диселенида **186**, концентрацию селеносульфата **185** оценивали, исходя из материального баланса.

В результате проведенного исследования было показано, что скорость конверсии исходных галогеналканов закономерным образом возрастает в ряду хлорид **81a** – бромид **81b** – иодид **81c**, при этом максимальное содержание целевого селеносульфата **185** в реакционной массе в случае хлорида **81a** наблюдается через 12 ч –  $C/C_{\text{СТ}}$  равно 4.5, что соответствует ~55 мол% (рисунок 3-1); в случае бромида **81b** и иодида **81c** – через 1 ч, при этом  $C/C_{\text{СТ}} = 8.7$ , что соответствует 90 – 92 мол% (рисунки 3-2 и 3-3).

Во всех рассматриваемых превращениях диселенид **186** появлялся в реакционной массе фактически одновременно с селеносульфатом **185** и в последующем довольно медленно накапливался, даже после 20 ч синтеза в реакционных массах сохранялось то или иное количество селеносульфата **185**.

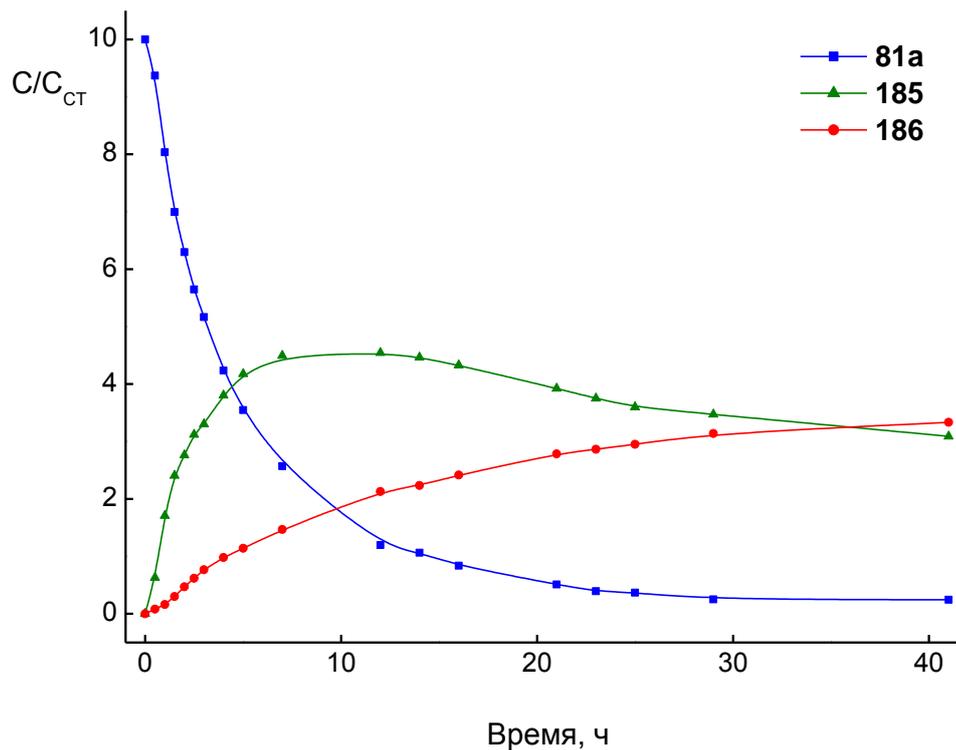


Рисунок 3-1. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии хлорпропана **81a** с  $Na_2SeSO_3$  в 50%-ом водном этаноле

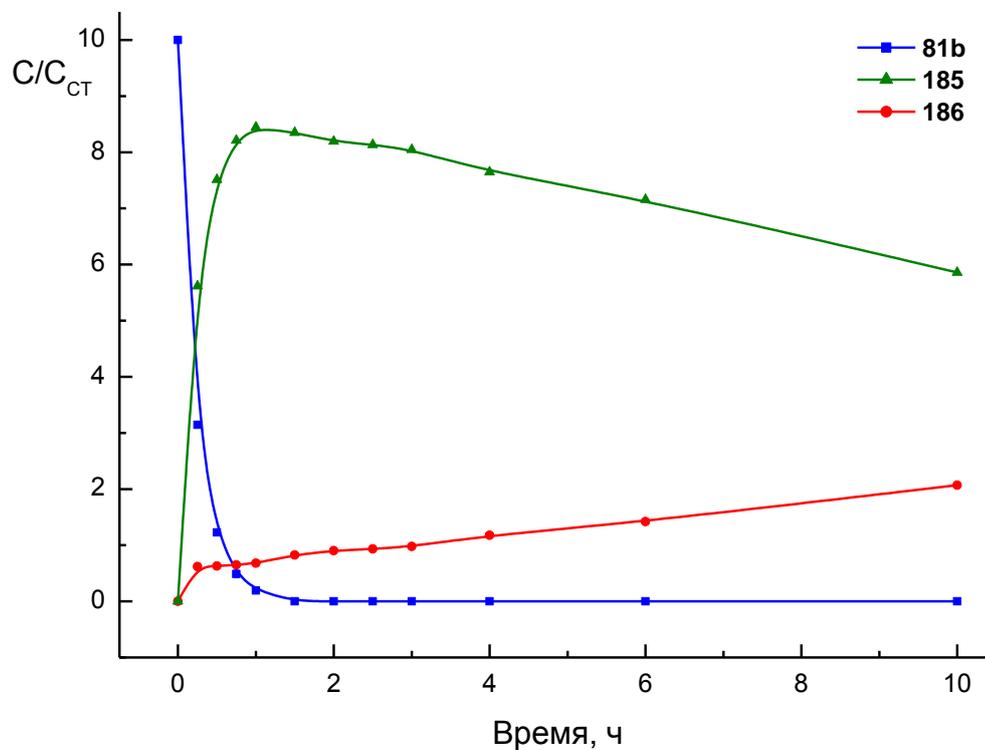


Рисунок 3-2. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии бромпропана **81b** с  $Na_2SeSO_3$  в 50%-ном водном этаноле

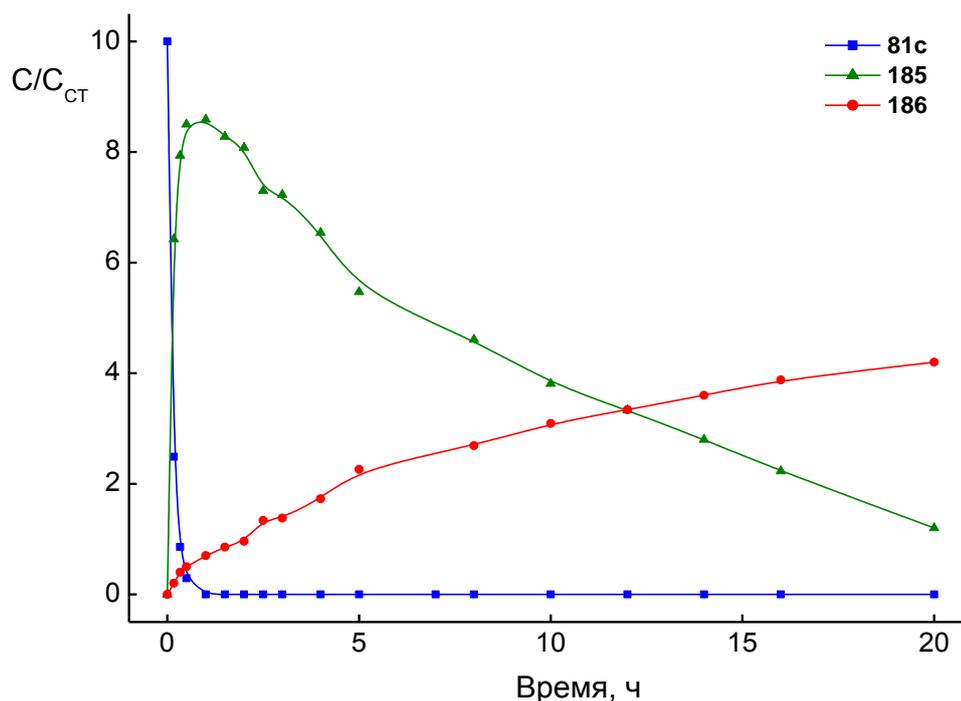


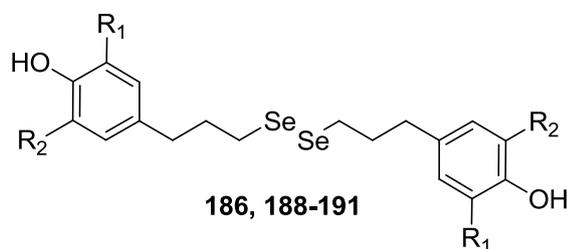
Рисунок 3-3. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии иодпропана **81c** с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в 50%-ном водном этаноле

Вместе с тем, из реакционной массы, полученной после 1 ч взаимодействия бромида **81b** с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  и содержащей по данным ВЭЖХ ~90 % селеносульфата **185**, последний был выделен с практическим выходом 49 %. Таким образом, невысокие выходы полученных нами селеносульфатов **185** и **187**, очевидно были связаны не столько с невысоким содержанием этих соединений в реакционной массе, сколько с их низкой стабильностью в условиях выделения и очистки.

Следует признать, что Se-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфаты интересовали нас не только как полифункциональные гидрофильные антиоксиданты, но и как полупродукты синтеза различных селеносодержащих производных, в частности симметричных и несимметричных селенидов – структурных аналогов серосодержащих соединений, продемонстрировавших ранее высокую антиоксидантную и биологическую активность [56]. Принимая во внимание недостаточную устойчивость синтезированных селеносульфатов, мы сочли более перспективным в последующем осуществлять синтезы  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилселенидов из соответствующих диселенидов. При этом не вызывало сомнений, что для получения последних можно использовать реакции  $\omega$ -(гидроксиарил)галогеналканов с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$ .

Оптимизацию методики получения диселенидов проводили на примере превращения **81b** → **185** → **186**. Основной задачей являлось увеличение скорости гидролиза селеносульфата **185**, которого можно было достичь путем увеличения концентрации **185** и/или содержания воды в реакционной массе, а так же при повышении температуры. Для достижения таких эффектов после 1 ч кипячения бромида **81b** с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  (что соответствует практически полной конверсии **81b** в **185**) проводили азеотропную отгонку этанола из реакционной массы. По данным ВЭЖХ спустя 3 ч от начала азеотропной отгонки содержание диселенида **186** в реакционной массе достигло 100 % (рисунок 3-4), после выделения и очистки выход **186** составил 83 %.

В найденных условиях с выходами 73–91% были получены также диселениды **186**, **188–191** [375–380]:



где  $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**186**),  $\text{Me}$  (**189**),  $\text{H}$  (**190**);  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**188**),  $\text{Br}$  (**191**)

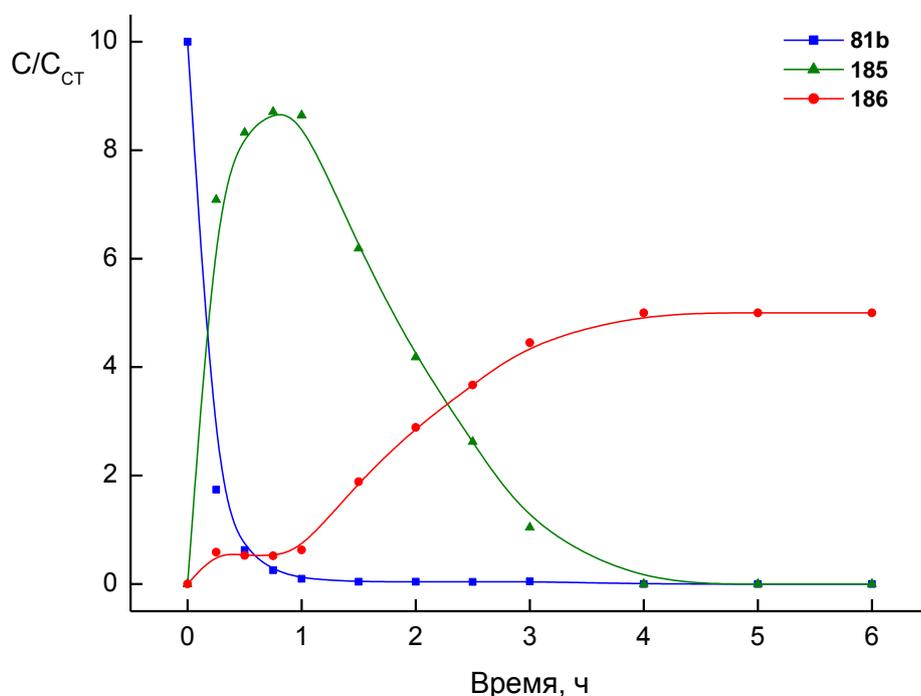
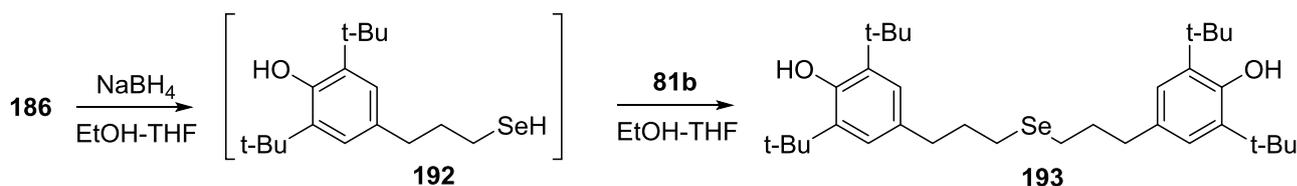


Рисунок 3-4. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии бромпропана **81b** с  $\text{Na}_2\text{SeSO}_3$  в 50%-ном водном этаноле с азеотропной отгонкой EtOH через 1 ч после начала реакции

Использование диселенидов в качестве реагентов для введения селенсодержащих функций обусловлено легкостью их восстановления до селенолов и высокой реакционной способностью последних [380]. Превращение диселенида **186** в соответствующий селенол **192** осуществляли под действием  $\text{NaBH}_4$  в среде абсолютного этанола с добавкой тетрагидрофурана по [381] и с использованием количеств  $\text{NaBH}_4$ , превышающих рекомендованные в виду наличия в структуре **186** фенольных групп, склонных к образованию борфениловых эфиров. По данным ВЭЖХ реакция протекала гладко и приводила к образованию единственного продукта, характеризующегося меньшим временем удержания на колонке, чем диселенид **186**. Однако в виду чрезвычайно высокой чувствительности селенолов к кислороду мы не предпринимали попыток выделения данного продукта из реакционной массы и использовали его для дальнейших превращений *in situ*.

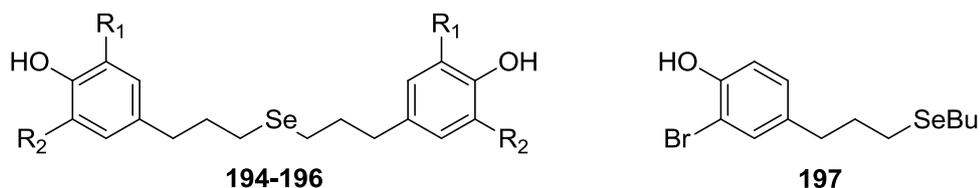
Первоначально реакцию диселенида **186** с  $\text{NaBH}_4$  и бромидом **81b** (схема 3-8) проводили при мольном отношении реагентов, соответствующем расчетному – **186** :  $\text{NaBH}_4$  : **81b** как 1 : 4 : 2. После 3 ч кипячения реакционная смесь по данным ВЭЖХ содержала 86 % целевого селенида **193**, 4 % диселенида **186** и 10 % бромида **81b**. Вместе с тем, получение чистого образца селенида **193** вызвало значительные трудности – продукт не удалось закристаллизовать, а отделение примеси диселенида **186** методом колоночной хроматографии сопровождалось значительными потерями целевого вещества. В конечном итоге выход чистого селенида **193** не превысил 30 %.

Схема 3-8



В дальнейшем использование незначительного избытка бромида **81b** (**186** : **81b** как 1 : 2.1) привело к получению продукта легко кристаллизующегося при обработке гексаном. После перекристаллизации из этанола выход целевого селенида **193** составил 91 % при СОВ 99.9% по данным ВЭЖХ.

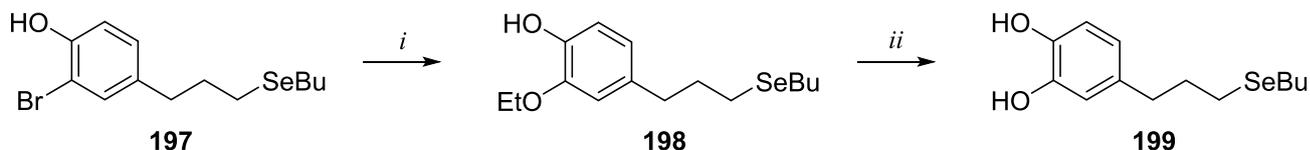
Аналогичным образом из диселенидов **188** – **190** с выходами 90–94 % нами были получены симметричные селениды **194** – **196**, соответственно, а из диселенида **191** – с выходом 75 % несимметричный селенид **197**:



где  $R_1 = H$ ;  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**194**);  $R_1 = R_2 = \text{Me}$  (**195**),  $H$  (**196**)

На примере соединения **197** была показана возможность дополнительной функционализации фенолов, содержащих в структуре алкилселенидные фрагменты: по реакции **197** с этилатом натрия в присутствии  $\text{CuI}$  получали этоксифенол **198** (схема 3-9). Данное превращение проводили в среде этанола с добавками диметилформаида и тетраметилэтилендиамина для увеличения растворимости соединений  $\text{Cu}$  (I), что позволило смягчить условия реакции и увеличить селективность ее протекания. Этот подход успешно был использован нами также в работах [382, 383]. Дезалкилирование метоксипроизводного **198** под действием конц.  $\text{HBr}$  в среде уксусной кислоты привело к селенсодержащему пирокатехину **199**:

Схема 3-9



Реагенты и условия: i.  $\text{EtONa}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{TMEDA}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $80^\circ\text{C}$ ;  
ii.  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\Delta$ .

Состав и строение синтезированных селенсодержащих производных подтверждали элементным анализом и спектральными данными, а также данными масс-спектрометрии, если позволяли свойства соединений.

В целом спектры ЯМР  $^1\text{H}$  селеносульфатов, диселенидов и селенидов практически повторяют спектры соответствующих им бромалканов, однако замещение атома брома на атом селена сопровождается четким смещением сигналов метиленовых групп, связанных с гетероатомом, в сильное поле – от  $\sim 3.3$  м.д. для  $\text{CH}_2\text{Br}$  до  $\sim 2.9$  м.д. для  $\text{CH}_2\text{Se}$ . В условиях ионизации электронным ударом происходил распад диселенидов **186**, **188–191** по связи  $\text{Se–Se}$ , и в полученных масс-спектрах отсутствовали пики, соответствующие молекулярным ионам, а детектировались только осколки  $[\text{M}/2]^+$ . Вместе с тем, селениды **193–199** демонстрировали бóльшую стабильность – в масс-спектрах всех этих соединений присутствовали пики  $[\text{M}]^+$  (см. главу 7).

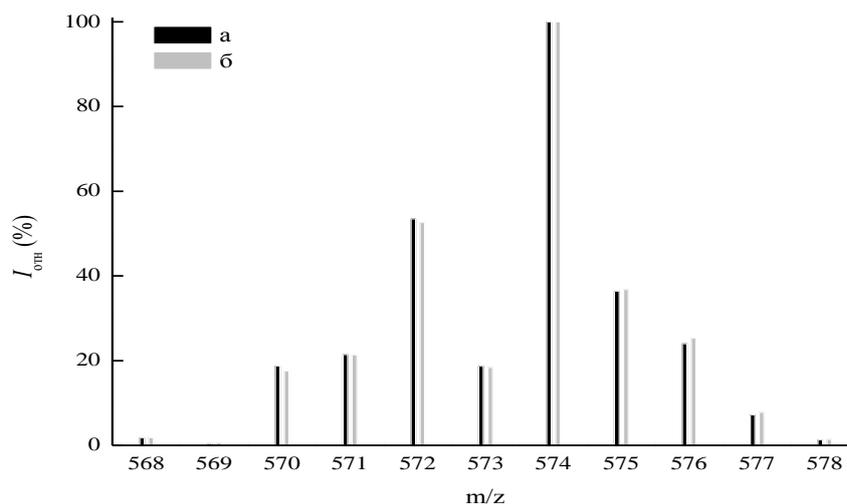


Рисунок 3-5. Масс-спектр селенида **193** в области пика молекулярного иона: экспериментальный (а) и расчетный (б).

Наличие атома селена в молекулах синтезированных селенидов обуславливает характерную структуру изотопных линий в пиках их молекулярных ионов, экспериментальные масс-спектры последних хорошо согласуются с симуляциями, полученными с использованием программы “Isotope Distribution Calculator” (рисунок 3-5).

В ряду синтезированных нами диселенидов и селенидов изначально особый интерес представлял селенид **193**, тиоаналог которого – бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (**163**, тиофан) – является известным биоантиоксидантом, обладающим широким спектром фармакологической активности [14, 15, 56].

Пилотные исследования антиоксидантной и биологической активности селенида **193** показали, что он существенно превосходит важнейший природный антиоксидант  $\alpha$ -токоферол по способности ингибировать автоокисление эфиров жирных кислот; относится к малоопасным соединениям (в дозе 5000 мг/кг не вызывает гибели экспериментальных животных, IV класс токсичности по ГОСТ 12.1.007-76); в условиях экспериментального сахарного диабета у лабораторных животных обладает выраженной гипогликемической активностью и способностью активизировать накопление гликогена в печени, что может способствовать сохранению углеводного баланса при сахарном диабете. Соответственно, селенид **193** может найти применение в комплексной терапии названного заболевания [375, 384].

Следует заметить, что по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространённость сахарного диабета в современном мире неуклонно растет, число

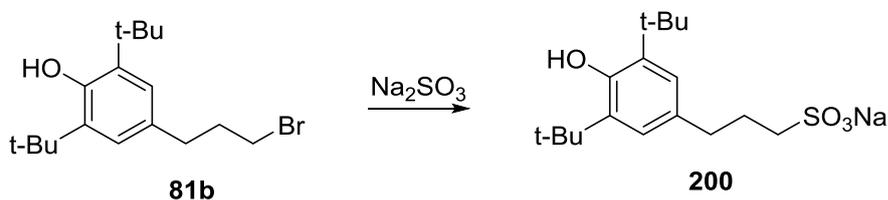
больных диабетом увеличилось со 108 млн в 1980 г. до 422 млн в 2014 г. По оценкам ВОЗ в 2016 г. диабет занимал седьмое место среди причин смертности в мире – 1.6 млн случаев смерти были напрямую вызваны диабетом [385]. К настоящему времени надежно установлено, что развитие сахарного диабета ассоциировано с окислительным стрессом [12], что обуславливает необходимость использования антиоксидантов в профилактике и терапии данного заболевания и актуальность создания новых антидиабетических агентов с выраженным антиоксидантным действием.

### 3.3. Синтез $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонатов натрия

Тио- и селеносульфаты на основе  $\omega$ -(гидроксиарил)галогеналканов потенциально рассматривались нами как полифункциональные гидрофильные антиоксиданты, обладающие как антирадикальной, так и противопероксидной активностью в силу одновременного присутствия в их молекулах фенольных и тио(селено)сульфатных групп, соответственно. Для корректной оценки вклада последних в общую антиоксидантную активность названных соединений были необходимы их аналоги, не содержащие в структуре атомов бивалентной серы/селена –  $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонаты, которые мы получали по реакциям соответствующих бромалканов с сульфитом натрия.

Первоначально бромид **81b** вводили в реакцию с  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  в условиях, выбранных нами для взаимодействия **81b** с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , при этом удалось получить целевой сульфонат **200** с выходом 20 % (схема 3-10).

Схема 3-10



Одновременно из реакционной массы был извлечен и непрореагировавший бромид **81b** (~ 80 %).

Низкая степень конверсии **81b** очевидно связана меньшей нуклеофильностью сульфит-аниона в сравнении с  $S_2O_3^{2-}$ . В этой связи следующий синтез сульфоната **200** проводили при 120–125 °С в этиленгликоле с добавкой 20 % воды. Необходимость добавления воды была обусловлена малой растворимостью сульфита натрия в безводном этиленгликоле. В этом случае сульфонат **200** был получен с более высоким выходом (54 %), однако мы отказались в последующих экспериментах от использования этиленгликоля в качестве растворителя в связи со значительными трудностями, возникшими при выделении и очистке целевого продукта.

Оптимизацию условий получения сульфоната **200** в водном этаноле проводили в направлении увеличения мольного избытка  $Na_2SO_3$  и доли воды в растворителе (с учетом различий в растворимости сульфита и тиосульфата натрия – при 100 °С растворимость  $Na_2S_2O_3 \cdot 5 H_2O$  составляет 245 г на 100 г воды,  $Na_2SO_3$  – 26.6 г / 100 г  $H_2O$  [363]). Все синтезы осуществляли при 120 °С (в условиях повышенного давления, в ампулах). Положительное влияние на выход целевого продукта оказала так же замена этанола на изопропанол – лучших выходов сульфоната **200** (до 90 %) достигали при проведении реакции в среде водного изопропанола (50 % воды по объему) при использовании 60 %-ного избытка сульфита натрия (таблица 3-3).

Дальнейшее увеличение избытка  $Na_2SO_3$  и температуры, равно как и уменьшение содержания воды в растворителе способствовали накоплению в реакционной массе побочных продуктов – алканола **99** и эфира **201**. Образование данных соединений, очевидно, обусловлено гидролизом сульфита:



а также большей растворимостью  $NaOH$  по сравнению с  $Na_2SO_3$  в изопропаноле.

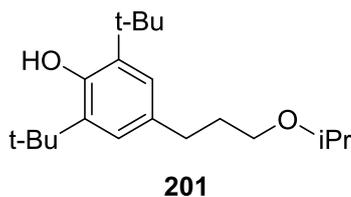
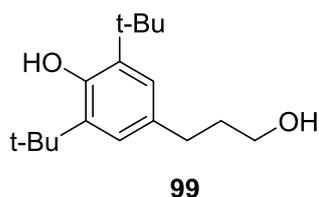


Таблица 3-3. Условия и результаты взаимодействия

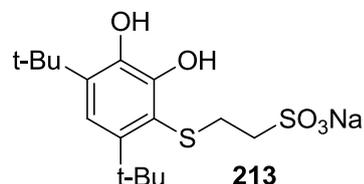
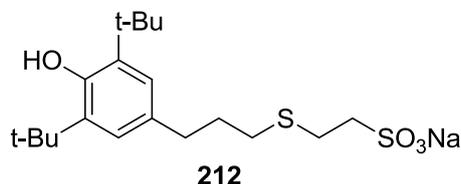
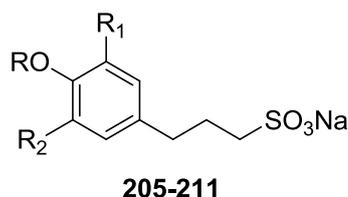
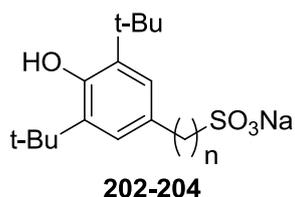
3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-1-бромпропана (**81b**) с сульфитом натрия

№ п/п	Мольное отношение <b>81b</b> : Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	Растворитель (объемные доли)	Температура, °С	Время реакции, ч	Выход сульфоната <b>200</b> , %
1.	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	80 – 85	7	20
2.	1 : 1	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH – H <sub>2</sub> O (4 : 1)	120 – 125	7	54
3.	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (3 : 1)	120*	5	35
4.	1 : 1.4	EtOH – H <sub>2</sub> O (3 : 2)	120*	5	49
5.	1 : 1.6	EtOH – H <sub>2</sub> O (3 : 2)	120*	5	54
6.	1 : 1.6	EtOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	120*	5	62
7.	1 : 1.6	<i>i</i> -PrOH – H <sub>2</sub> O (3 : 2)	120*	5	69
8.	1 : 1.6	<i>i</i> -PrOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	120*	5	90
9.	1 : 1.7	<i>i</i> -PrOH – H <sub>2</sub> O (1 : 1)	120*	5	83

Примечание. \* синтез проводили при повышенном давлении (в ампулах)

Выделение и очистку сульфоната **200** осуществляли с использованием подхода, показавшего свою эффективность при получении S-( $\omega$ -(гидроксиарил)-алкил)тиосульфатов: по окончании синтеза реакцию массу упаривали досуха (остатки воды удаляли в виде азеотропной смеси с толуолом), твердый остаток промывали горячим петролейным эфиром и высушивали, затем прибавляли безводный изопропанол. Не растворившийся неорганический остаток отфильтровывали, из фильтрата отгоняли растворитель и получали целевой продукт в кристаллическом виде. При необходимости проводили перекристаллизацию из ацетона или этанола.

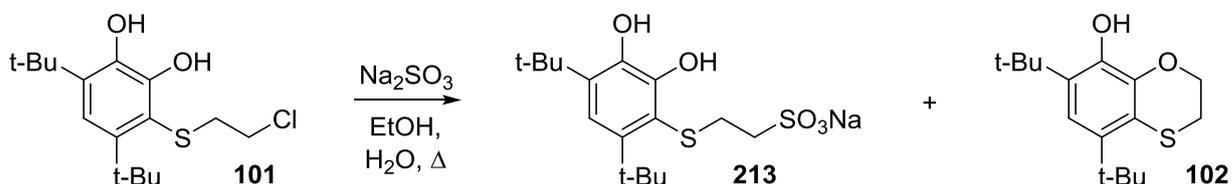
Аналогичным образом из соответствующих  $\omega$ -(4-гидроксиарил)бромалканов нами были получены сульфонаты **202–213**, различающиеся числом и строением *орто*-заместителей относительно фенольного гидроксила, длиной и строением цепи, отделяющей сульфонатную группу от ароматического кольца, а так же числом фенольных групп OH [**101**, **365–370**]:



где  $n = 1$  (**202**),  $2$  (**203**),  $4$  (**204**);  $R = H$ :  $R_1 = R_2 = Cy$  (**205**),  $Me$  (**206**),  $H$  (**207**);  
 $R_1 = H$ ,  $R_2 = t-Bu$  (**208**),  $Cy$  (**209**);  $R_1 = Me$ ,  $R_2 = t-Bu$  (**210**);  $R = Me$ ,  $R_1 = R_2 = H$  (**211**)

Как и тиосульфат натрия,  $Na_2SO_3$  взаимодействовал с хлорэтилтиопирокатехином **101** в более мягких условиях, чем с бромпропилфенолами – уже при кипячении реагентов в водном этаноле (50 %  $H_2O$  по объему) при атмосферном давлении. Однако в этом случае наблюдалось образование практически эквивалентных количеств двух продуктов – целевого сульфоната **213** и тиохромана **102** (схема 3-11).

Схема 3-11



Образование тиохромана **102**, очевидно, связано с невысокой нуклеофильностью  $SO_3^{2-}$ , позволяющей протекать конкурентной внутримолекулярной циклизации, а так же со щелочностью среды, создаваемой гидролизом сульфит-аниона. Напомним, что количественное превращение хлорида **101** в тиохроман **102** осуществлялось при нагревании **101** с  $NaOH$  (см. главу 2).

### 3.4. Заключение

Как отмечалось ранее, в настоящей работе мы ставили перед собой задачу синтеза гидрофильных антиоксидантов, обладающих, в отличие от предложенных ранее, полифункциональным механизмом антиокислительного действия, т.е. способностью ингиби-

ровать окислительные процессы в биосистемах как по реакциям с активными радикалами, так и с гидропероксидами. Выбирая в качестве гидрофильных фрагментов изотиурониевые, тиосульфатные и селеносульфатные группы, мы полагали, что атомы серы и селена, входящие в структуру этих групп, будут проявлять противопероксидную активность. От соответствующих алкансульфонатов такой активности не ожидали, эти соединения были синтезированы в качестве реперных антиоксидантов, позволяющих объективно оценить вклад серы и селена в противоокислительную активность S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфатов.

В процессе реализации поставленных задач была проведена модификация литературной методики получения солей Бунте, и на этой основе предложен эффективный способ синтеза тиосульфатных производных из соответствующих бром(иод)алкилзамещенных фенолов. Отработаны так же методы выделения и очистки целевых соединений, что позволило создать библиотеку новых гидрофильных производных фенольного типа – S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов, образующих ряды соединений с вариативностью в степени экранированности фенольной группы OH, в длине и строении линкера, разделяющего ароматический и тиосульфатный фрагменты, в положении заместителя, несущего ионогенную группу, относительно фенольной группы OH, а так же числе фенольных OH групп.

На примере S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тиосульфата натрия (**168**) установлено, что синтезированные тиосульфаты легко подвергаются гидролизу при различных pH, при этом в нейтральной и щелочной среде основным продуктом превращений являются соответствующие дисульфиды, а в кислой среде гидролиз протекает с образованием тиола. Показано также, что дисульфиды образуются в результате термического разложения названных тиосульфатов и при их окислении пероксидом водорода.

С целью поиска оптимальных условий получения S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)-селеносульфатов была изучена динамика изменения состава реакционных смесей при взаимодействии 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> в 50%-ном водном этаноле. В результате было выявлено, что наряду с целевым селеносульфатом практически с первых минут синтеза начинается образование соответствующего диселенида, накоплению которого способствует снижение спиртовой компоненты в растворителе. Найдены условия, позволяющие в названном взаимодействии с прием-

лемыми выходами получать S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)-селеносульфаты и соответствующие им диселениды.

Установлено, что селениды S-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкильного ряда обладают существенно большей устойчивостью, чем тиосульфаты и диселениды соответствующего строения, что позволяет осуществлять модификацию арильных заместителей в молекулах алкилселеноалкилзамещенных фенолов. Таким образом, в частности из бутил-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил)селенида нами были последовательно получены его 3-этокси-4-гидрокси- и 3,4-дигидроксизамещенные аналоги.

Осуществлен синтез селенсодержащего аналога известного биоантиоксиданта тиофана – бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]селенида, обладающего выраженной гипогликемической активностью.

Показано, что взаимодействие  $\omega$ -(гидроксиарил)бромалканов с  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  протекает в более жестких условиях, нежели с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Предложена эффективная методика получения  $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонатов на основе указанного взаимодействия в водном изопропанол в условиях повышенного давления (в ампулах). С ее использованием осуществлен синтез целевых сульфонов, различающихся числом и строением *орто*-заместителей относительно фенольного гидроксильного, длиной и строением цепи, отделяющей сульфонатную группу от ароматического кольца, а так же числом фенольных групп OH.

Показано, что 3-(2-хлорэтилтио)-4,6-ди-*трет*-бутилпирокатехин (**101**) в реакциях нуклеофильного замещения с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , как и при взаимодействии с  $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ , превосходит по реакционной способности 3-(4-гидроксиарил)-1-хлор(бром)пропаны. При этом взаимодействие хлорэтилтиопирокатехина **101** с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  протекает селективно и с практически количественным выходом приводит к соответствующему тиосульфату, а в его реакции с  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  наряду с целевым сульфоновым в сопоставимом количестве образуется 5,7-ди-*трет*-бутил-8-гидрокси-4-тиохроман (**102**).

## Глава 4. Синтез и некоторые свойства

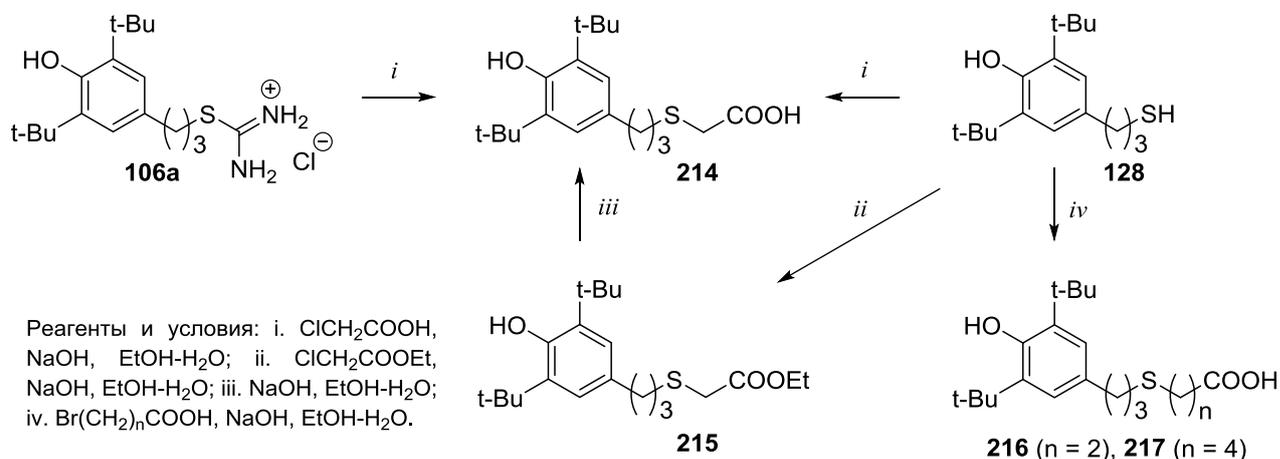
### $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллури)алкановых кислот

Среди ранее известных гидрофильных производных алкилированных фенолов, без сомнения, наиболее известным соединением является фенозан калия **77**. Настоящая глава посвящена синтезу S-, Se- и Te-содержащих аналогов фенозана калия –  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)-алкилтио(селено, теллури)алкановых кислот и их солей [338, 368, 370, 378, 386 – 394].

#### 4.1. Получение $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот по реакциям нуклеофильного замещения

Первоначально  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтиоалкановые кислоты планировали получать по реакциям соответствующих солей изотиурония и галогензамещенных карбоновых кислот, как это было описано выше в п. 2.2.3. Хлорид изотиурония **106a** вводили в реакцию с хлоруксусной кислотой в щелочной среде при мольном отношении реагентов **106a** : ClCH<sub>2</sub>COOH : NaOH равном 1 : 1.5 : 3.7, соответственно. Количество щелочи рассчитывали исходя из того, что для эффективного гидролиза соли изотиурония необходимо 2.2 эквивалента щелочи, для нейтрализации кислоты – 1 эквивалент. После 3.5 ч синтеза при 50–60 °С получили продукт, содержащий по данным ВЭЖХ ~60 % целевой тиоэтановой кислоты **214** и ~40 % тиола **128**. После выделения и очистки кислота **214** была получена с выходом 53 % (схема 4-1).

Схема 4-1



Добиться количественного превращения соли изотиурония **106a** в кислоту **214** не удалось и при использовании 2.5-кратного избытка хлоруксусной кислоты и увеличении времени реакции до 6.5 ч (таблица 4-1). Аналогичным образом в реакции  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$  с тиолом **128** не наблюдалось полной конверсии последнего. Вместе с тем, тиол **128** полностью расходовался при взаимодействии с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, а так же с 3-бромпропановой и 5-бромпентановой кислотами.

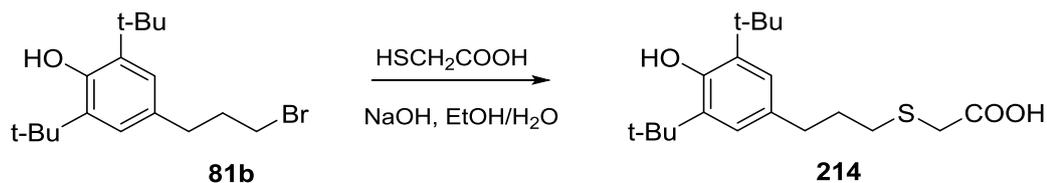
Неполная конверсия хлорида изотиурония **106a** и тиола **128** в реакции с хлоруксусной кислотой, по всей видимости, обусловлена тем, что в её основной форме  $\text{ClCH}_2\text{COO}^-$  отрицательно заряженная карбоксилатная группа непосредственно связана с атомом углерода, являющемся центром атаки для тиолят-аниона. Такое соседство, безусловно, не способствует эффективному протеканию реакции нуклеофильного замещения.

В последующих превращениях  $\beta$ -( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)этановые кислоты получали «зеркальным» образом – по реакциям  $\omega$ -(4-гидроксиарил)галогеналканов с тиогликолевой кислотой, анионная форма которой  $^-S\text{CH}_2\text{COO}^-$  не имеет структурных особенностей, препятствующих протеканию реакции  $\text{S}_\text{N}2$ .

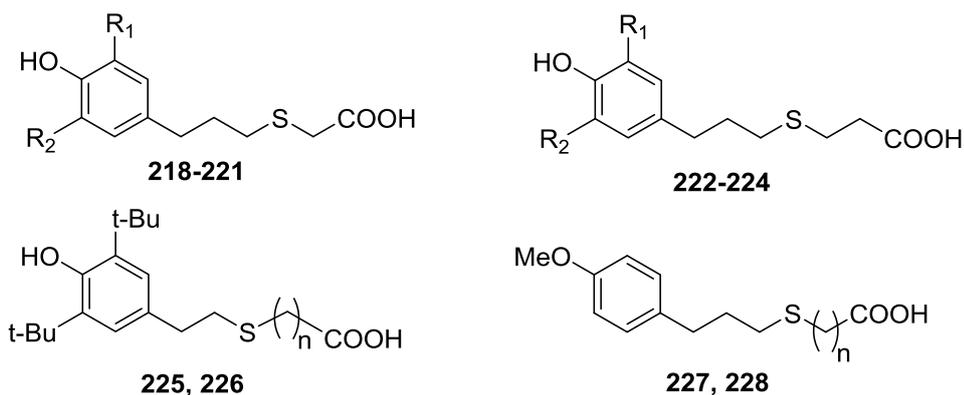
Взаимодействие бромалкана **81b** с тиогликолевой кислотой осуществляли в присутствии NaOH (1 : 1.5 : 3.3, по молям соответственно), после 4 ч синтеза целевую кислоту **214** получили с выходом 87 %, что, несомненно, больше, чем в лучших опытах с использованием  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$  (схема 4-2).

Таблица 4-1. Условия и результаты взаимодействия хлорида изотиурония **106a** и тиола **128** с галогеналкановыми кислотами и этил-2-хлорэтаноем

Тиопроизводное (X)	Галогенид (RHal)	Мольное отношение X : RHal : NaOH	Время реакции, ч	Продукт реакции	Выход, %
<b>106a</b>	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	1 : 1.5 : 3.7	3.5	<b>214</b>	53
<b>106a</b>	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	1 : 2.5 : 4.7	6.5	<b>214</b>	68
<b>128</b>	$\text{ClCH}_2\text{COOH}$	1 : 2.5 : 3.7	4	<b>214</b>	68
<b>128</b>	$\text{ClCH}_2\text{COOEt}$	1 : 1.2 : 1.2	3	<b>215</b>	86
<b>128</b>	$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	1 : 1.2 : 2.3	4	<b>216</b>	92
<b>128</b>	$\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	1 : 1.2 : 2.3	4	<b>217</b>	98



Аналогичным образом по реакциям соответствующих бром(хлор)алканов с 2-тиоэтановой и 3-тиопропановой кислотами с выходами 70–94 % получили производные **218–228**:

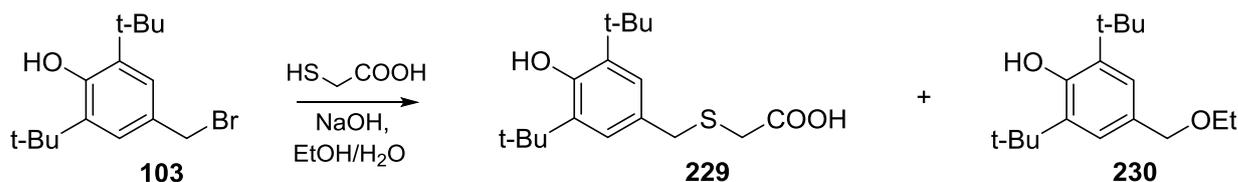


где  $R_1 = R_2 = \text{Me}$  (**218**, **222**),  $\text{H}$  (**219**, **223**);  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{t-Bu}$  (**220**, **224**),  $\text{Cy}$  (**221**);

$n = 1$  (**225**, **227**),  $2$  (**226**, **228**)

Следует отметить, что в случаях *para*-галоидалкилфенолов с *ortho*-замещением отличным от ди-*tert*-бутильного реакции проводили в присутствии бóльшего избытка щелочи, поскольку такие фенолы не уступают по кислотности тиольной группе тиогликолевой кислоты. Так,  $pK_a$  тиогликолевой кислоты составляют 3.68 (COOH) и 10.4 (SH) [394], в то время как  $pK_a$  2,4,6-триметилфенола – 10.8, 4-метилфенола – 10.26, а 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилфенола – 12.23 [185].

Реакция бензилбромида **103** с тиогликолевой кислотой в аналогичных условиях протекала менее селективно, и наряду с целевой кислотой **229** происходило образование этоксиметилфенола **230** (схема 4-3).

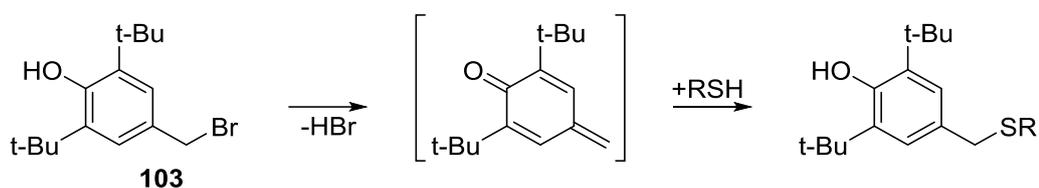


Продукты реакции разделяли хроматографией на колонке  $\text{SiO}_2$ , в результате соединения **229** и **230** получили с выходами 10 % и 55 %, соответственно.

Образование эфира **230** можно связать с низкой энергией бензильной связи C–Br, при этом на соотношение продуктов **229** и **230**, очевидно, оказывает влияние концентрационный фактор (мольное отношение EtOH : HSCH<sub>2</sub>COOH в реакционной смеси составляло ~ 12 : 1).

Вместе тем, по данным работ [215, 395] взаимодействие бензилбромида **103** с серосодержащими нуклеофильными агентами в присутствии оснований протекает по отличному от прочих галоидалкилфенолов механизму – через первоначальное отщепление бромоводорода с образованием 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метиленихиона (схема 4-4).

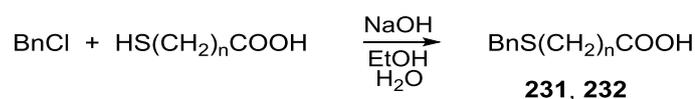
Схема 4-4



Авторы указанных работ получали тиопроизводные из бензилбромида **103** в среде спиртовых растворителей так же с невысокими выходами, однако о побочных продуктах данного взаимодействия они не упоминают.

Показательно, что реакции незамещенного бензилхлорида с 2-тиоэтановой и 3-тиопропановой кислотами протекали гладко и приводили к соответствующим тиоалкановым кислотам **231** и **232** с высокими выходами – 94 и 90 %, соответственно (схема 4-5).

Схема 4-5



где n = 1 (**231**), 2 (**232**)

Состав и строение соединений **214–232** были подтверждены элементным анализом и спектральными данными.

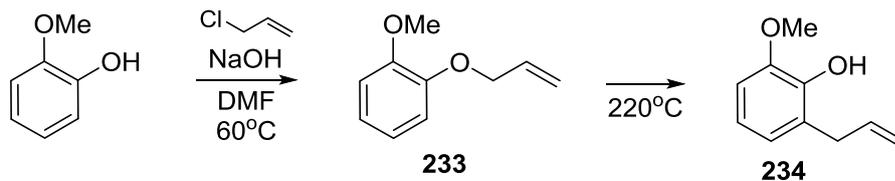
Большинство ω-(4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот, синтез которых описан в данном разделе, являются кристаллическими веществами, что позволяло проводить их очистку перекристаллизацией из подходящих растворителей (толуол, бензол, гексан или их смесь). Соединения **214**, **220**, **221** и **224** получали в смолообразном виде, их очистку осуществляли методом колоночной хроматографии или основываясь на их способности образовывать соли. В последнем случае продукт реакции обрабатывали

раствором NaOH (5 %-ный недостаток относительно целевой кислоты; необходимое количество щелочи рассчитывали по данным ВЭЖХ), полученную соль тщательно промывали толуолом (для удаления остатка исходного галогеналкана), высушивали и далее под действием HCl вновь переводили в целевую тиаалкановую кислоту. Очистку названных кислот можно осуществлять и методом вакуумной перегонки, однако перегоняются они с трудом, так, в частности, т. кип. кислоты **214** составляет 205–206 °С / 0.12 мм рт.ст. [396].

#### ***4.2. Получение ω-(3-(4(2)-гидроксиарил)пропил)тиоалкановых кислот на основе аллилфенолов***

Способ получения ω-(4-гидроксиарил)алкилтиоалкановых кислот, основанный на использовании в качестве исходных синтонов соответствующих ω-(4-гидроксиарил)галогеналканов, является в значительной степени универсальным, поскольку позволяет получать целевые кислоты с различной удаленностью атома серы от ароматического ядра. Нами, в частности был осуществлен синтез соединений, в структуре которых ароматическое ядро и атом серы разделяют одно, два или три метиленовых звена. Вместе с тем, многие моно- и диалкилзамещенные аллилфенолы оказываются более доступными соединениями, нежели соответствующие им галоидпропилзамещенные фенолы. В этой связи синтез ряда ω-(3-(4(2)-гидроксиарил)пропил)тиоалкановых кислот осуществляли посредством присоединения тиаалкановых кислот к замещенным аллилфенолам.

Исходные аллилфенолы получали классическим двустадийным методом: первоначально взаимодействием фенолов с аллилгалогенидами в присутствии гидроксида натрия получали аллилоксибензолы, которые затем вводили в перегруппировку Кляйзена. Так, по реакции 2-метоксифенола с аллилхлоридом и NaOH (мольное отношение 1 : 1.5 : 2, соответственно) с выходом 92 % был получен аллилоксибензол **233**, его выдерживание при 220 °С в течение 2.5 ч привело к целевому аллилфенолу **234**, выход которого после вакуумной перегонки составил 84 % (схема 4-6).

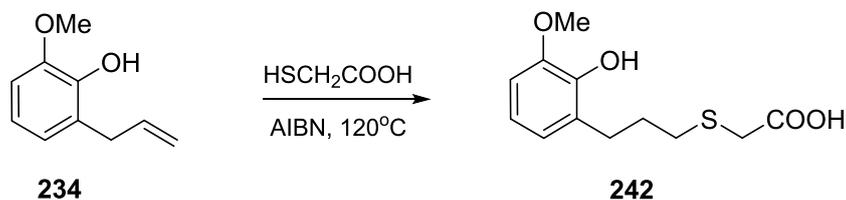


Аналогичным образом на основе соответствующих 2,6- и 2,4-диалкилфенолов был осуществлен синтез аллилфенолов **235–241** [101, 397]:



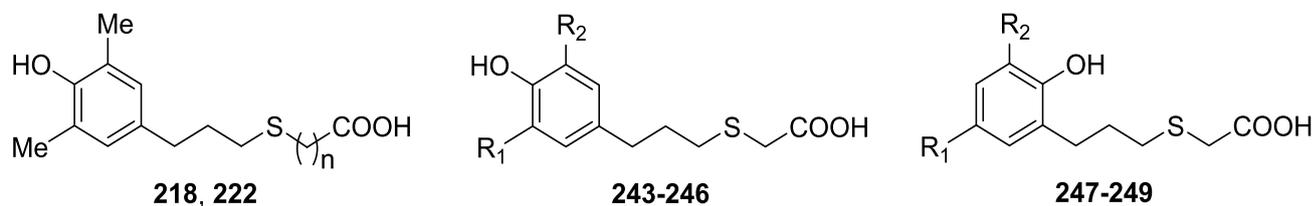
где  $R_1 = R_2 = \text{Cy}$  (**235**),  $\text{Me}$  (**236**, **239**),  $t\text{-Bu}$  (**240**);  $R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**237**, **241**),  $\text{Cy}$  (**238**)

Присоединение тиогликолевой кислоты к аллилфенолу **234** первоначально осуществляли в присутствии азо-бис-изобутиронитрила (AIBN) по [396], реакция протекала гладко и приводила к целевому продукту **242** с выходом 73 % (схема 4-7).



Впоследствии AIBN заменили на другой азо-инициатор – 4,4'-азо-бис-(4-циановалериановую кислоту) (ACVA), при прочих равных условиях это привело к увеличению выхода кислоты **242** до 94 %.

Аналогичным образом на основе аллилфенолов **235–241** и эвгенола (Sigma-Aldrich) были получены соответствующие тиоалкановые кислоты **218**, **222** и **243–249**:



где  $n = 1$  (**218**),  $2$  (**222**);  $R_1 = R_2 = \text{Cy}$  (**243**),  $\text{Me}$  (**247**),  $t\text{-Bu}$  (**248**);

$R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**244**, **249**),  $\text{Cy}$  (**245**);  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{OMe}$  (**246**)

Следует отметить, что в ряду синтезированных нами  $\omega$ -((4-гидроксиарил)-этилтио)- и  $\omega$ -((4(2)-гидроксиарил)пропилтио)алкановых кислот **214**, **216–228**, **242–249**

только 3 соединения – **214**, **216** и **228** были описаны ранее [396], прочие же, согласно результатам поиска в базе данных Reaxus синтезированы нами впервые.

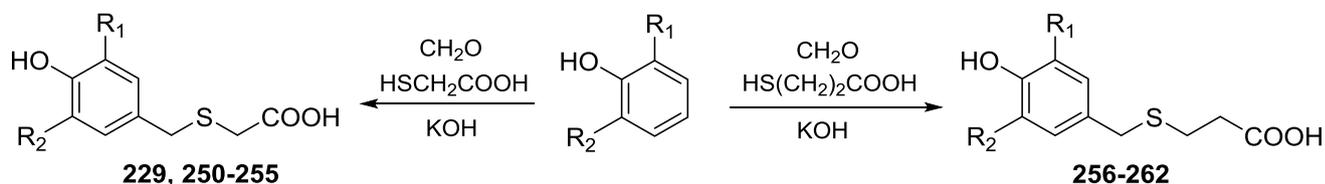
### 4.3. Получение $\omega$ -(3,5-диалкил-4(2)-гидроксibenзилтио)алкановых кислот

Среди серосодержащих производных алкилированных фенолов наиболее доступными, без сомнения, являются соединения бензильного типа, что обусловлено возможностью одностадийного получения посредством конденсации фенолов с формальдегидом и S-нуклеофилами (сульфидами и гидросульфидами щелочных металлов, сероводородом, алкантиолами). Кроме того, бензилсульфиды могут быть получены двустадийными путями через промежуточный синтез бензиловых спиртов, галогенидов, аминов или дитиокарбаматов.

С использованием известных подходов на основе диалкилзамещенных фенолов нами был осуществлен синтез соответствующих 2-(4(2)-гидроксibenзилтио)этановых и 3-(4-гидроксibenзилтио)пропановых кислот. В работе использовали продажные фенолы с ди-*трет*-бутильным, диметильным и метил-*трет*-бутильным замещением, а также 2,6-дициклогексил-, 2,6-диизопропил-, 2-метил-6-циклогексил- и 2-метил-6-изопропилфенолы, полученные алкилированием фенола и *орто*-крезола циклогексенном и пропиленом по методу Колка [398, 399].

Взаимодействием 2,6-диалкилфенолов с тиоалкановыми кислотами и формальдегидом в щелочной среде нами были получены соответствующие 2-(4-гидроксibenзилтио)этановые **229**, **250** – **255** и 3-(4-гидроксibenзилтио)пропановые кислоты **256** – **262** (схема 4-8).

Схема 4-8



где  $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**229**, **256**),  $\text{Cy}$  (**250**, **257**),  $i\text{-Pr}$  (**251**, **258**),  $\text{Me}$  (**252**, **259**);

$R_1 = \text{Me}$ ;  $R_2 = t\text{-Bu}$  (**253**, **260**),  $\text{Cy}$  (**254**),  $i\text{-Pr}$  (**255**)

Во всех случаях  $\text{HS(CH}_2)_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{KOH}$  вводили в реакцию в избытке относительно фенола, выходы соединений **229**, **250** – **260** варьировали в широких пределах

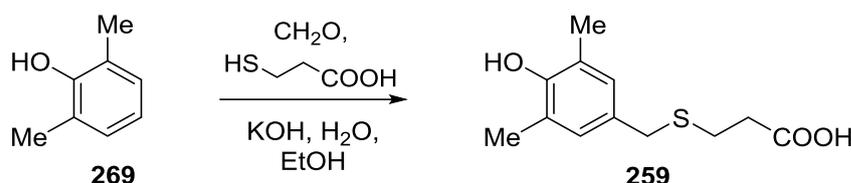


По результатам поиска в базе данных Reaxys в линейке синтезированных нами гидроксibenзилтиоалкановых кислот ранее были описаны только кислоты с ди-*трет*-бутильным и диметильным замещением [76, 402], при этом тиоэтановая кислота **229** была ранее получена P. Liu et al. [76] в виде желтоватого масла, нам же удалось выделить её в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 112–114 °С.

Следует признать, что очистка синтезированных кислот в целом вызывала ощутимые трудности, поскольку остатки даже следовых количеств исходных тиоалкановых кислот придавали целевым продуктам неприятный запах. Кроме того, кислоты  $\text{HS}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{COOH}$  обладают выраженной токсичностью, для тиогликолевой кислоты, в частности, полулетальные дозы  $\text{LD}_{50}$  составляют при пероральном введении 250-300 мг/кг для мышей и 120-150 мг/кг для крыс [334]. В этой связи для получения образцов, пригодных для исследования на антиоксидантную и биологическую активность, синтезированные кислоты приходилось тщательно очищать, что приводило к дополнительным временным и материальным затратам и снижало практические выходы. Сходные проблемы возникали и у других исследователей, работавших с этими веществами. Так, например, в [402] кислоту **260** получали по реакции 3,5-диметил-4-гидроксibenзильного спирта с 3-тиопропановой кислотой в виде порошка с выходом 78 %, последующей перекристаллизацией из водного спирта получали кристаллы с т. пл. 72.5–73.5 °С, при этом выход снизился до 40 %.

В ряду синтезированных бензилтиоалкановых кислот и их производных наибольший интерес наших коллег, проводивших исследования биологической активности названных соединений, вызвала калиевая соль кислоты **259**. В этой связи нами была проведена оптимизация условий получения последней из диметилфенола **269** (схема 4-10).

Схема 4-10



Как отмечалось выше, конденсацию диалкилфенолов с тиоалкановыми кислотами мы проводили с использованием избытка последних. Первоначально 2,6-диметилфенол (**269**) вводили в реакцию с 2-тиопропановой кислотой, формальдегидом и KOH при мольном отношении 1 : 1.5 : 2 : 1.84 при кипячении в среде водного этанола. С примене-

нием ВЭЖХ было установлено, что в этом случае даже после 44 ч не достигается полной конверсии исходного фенола (рисунок 4-1).

Наряду с исходным фенолом **269** и целевой кислотой **259** в реакционной массе фиксировали образование бензилового спирта **270** и бисфенола **271** (идентификацию последних осуществили с привлечением ГХ/МС). Характер накопления и расходования спирта **270** позволяет считать, что он является интермедиатом превращения 2,6-диметилфенола в целевую кислоту **259** (схема 4-11).

Схема 4-11

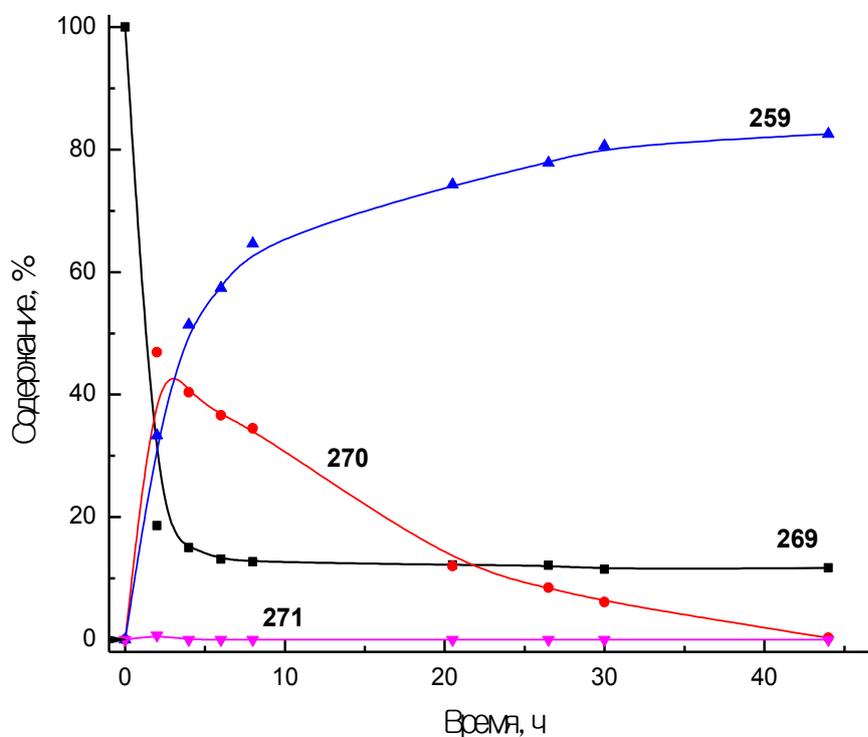
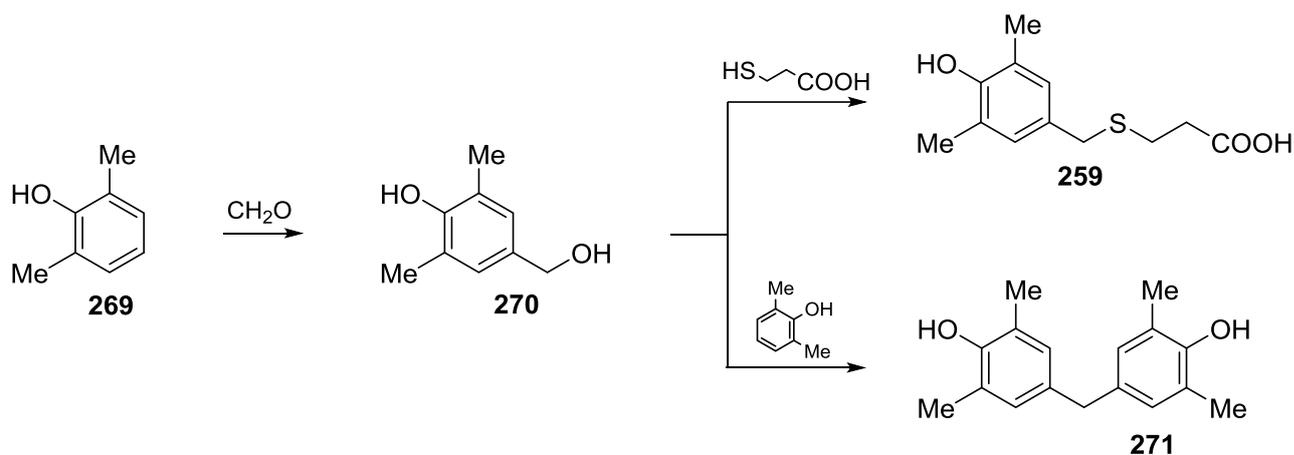


Рисунок 4-1. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии 2,6-диметилфенола с 2-тиопропановой кислотой, формальдегидом и КОН, мольное отношение 1 : 1.5 : 2 : 1.84

Добиться полноты конверсии фенола **269** удалось увеличив избыток  $\text{CH}_2\text{O}$  до 3-кратного: при мольном отношении реагентов **269** :  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  :  $\text{CH}_2\text{O}$  :  $\text{KOH}$  равном 1 : 1.5 : 3 : 2 уже через 2 ч кипячения реакционной массы содержание кислоты **259** в ней достигло 98.5 %. Таким образом, было достигнуто повышение «сырого» выхода целевого продукта **259**; однако, сохранялась проблема его очистки от остатков тиопропионовой кислоты. Вместе с тем, отделение кислоты **259** от фенола **269** и бисфенола **271** не вызывало затруднений. В этой связи, в последующих синтезах фенол **269** и тиопропановую кислоту вводили во взаимодействие при мольном отношении 1 : 0.95, одновременно пропорционально снижению количества  $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$  уменьшили и количество щелочи. Полученные результаты отражены на рисунке 4-2.

В указанных условиях исходный фенол **269** полностью расходовался уже через 15 мин от начала реакции, через 1 ч в реакционной смеси не оставалось и бензилового спирта **270**, а содержание целевого продукта **259** достигало 92.3 %. Кроме того, в ней содержалось 6.4 % бисфенола **271** и 1.3 % еще одного побочного продукта – бензилэтилового эфира **272** (схема 4-12).

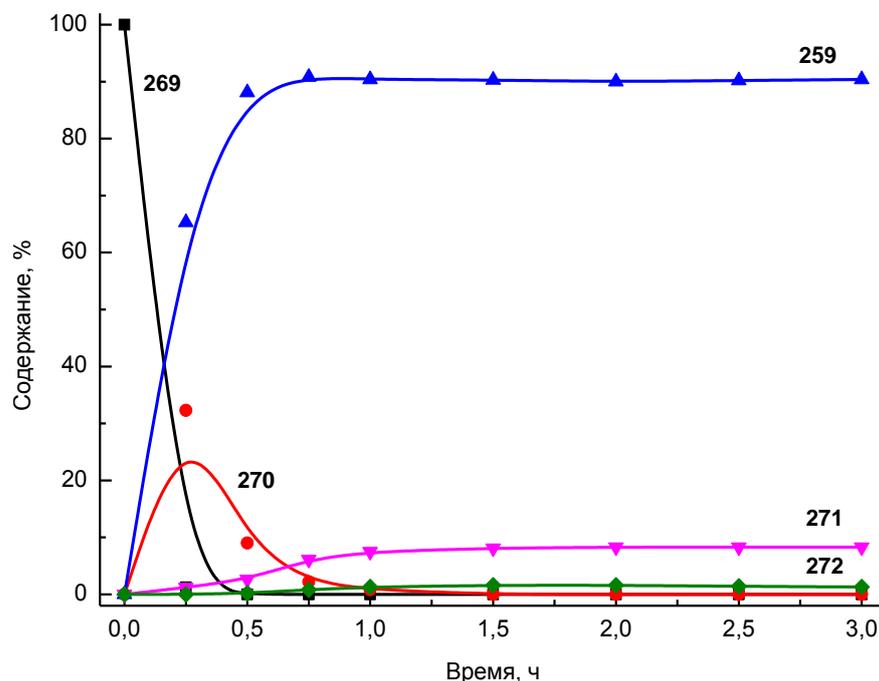
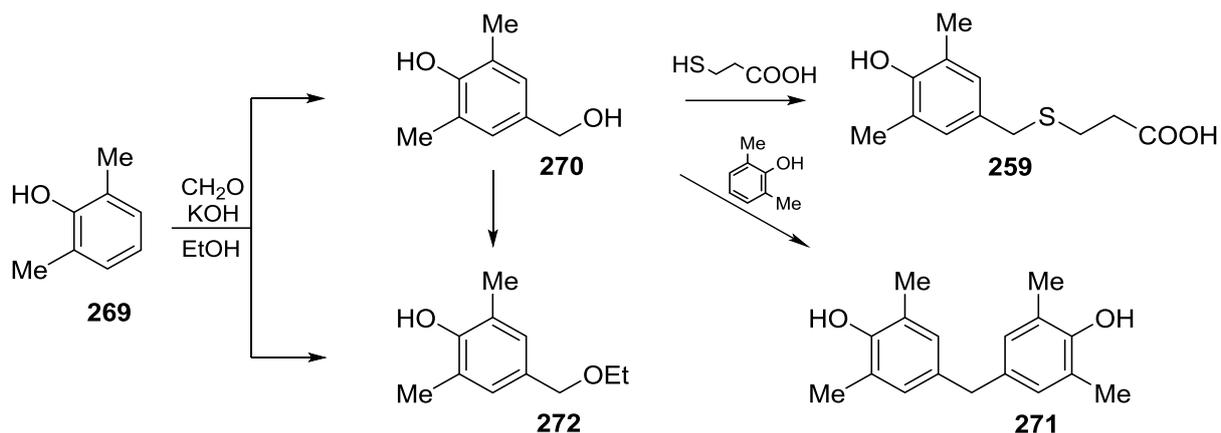


Рисунок 4-2. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии 2,6-диметилфенола с 2-тиопропановой кислотой, формальдегидом и  $\text{KOH}$ , мольное отношение 1 : 0.95 : 3 : 1.45



Выделение кислоты **259** проводили, основываясь на ее способности переходить в водорастворимую натриевую соль: по окончании синтеза реакцию массу переносили в делительную воронку, прибавляли толуол и насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу отделяли, извлечение из нее целевого продукта осуществляли одним из следующих вариантов:

1. Водную фазу подкисляли  $\text{HCl}$  и обрабатывали толуолом, экстракт осушали, упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси толуол-петролейный эфир. Получали целевую кислоту **259** с выходом 88–90 %, СОВ по ВЭЖХ 100 %.

2. Водную фазу охлаждали водой со льдом, подкисляли конц.  $\text{HCl}$  при интенсивном перемешивании, при этом происходила кристаллизация целевого продукта. Кристаллы отфильтровывали, промывали водой до нейтральной среды. Получали целевую кислоту **259** с выходом 90–92 %, СОВ по ВЭЖХ 100 %.

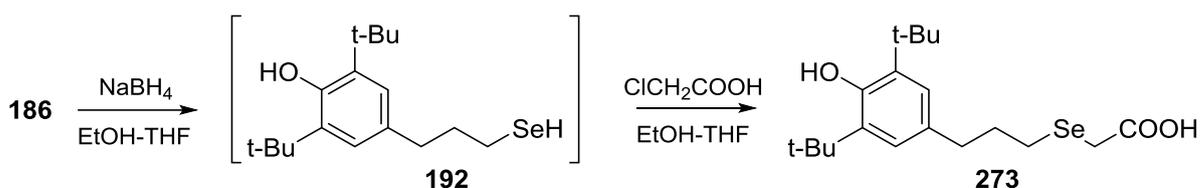
Предложенный метод получения кислоты **259** показал хорошую воспроизводимость при масштабировании: с его использованием при загрузке в синтез 200 г фенола **269** целевая кислота была получена с выходом 88 % (после перекристаллизации из толуола и петролейного эфира).

#### 4.4. Получение $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллури))алкановых кислот и их этиловых эфиров

Селенсодержащие аналоги  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)алкановых кислот были синтезированы на основе соответствующих диселенидов, получение которых по реакциям 3-(4-гидроксиарил)-1-бромпропанов с селеносульфатом натрия описано в предыдущей главе.

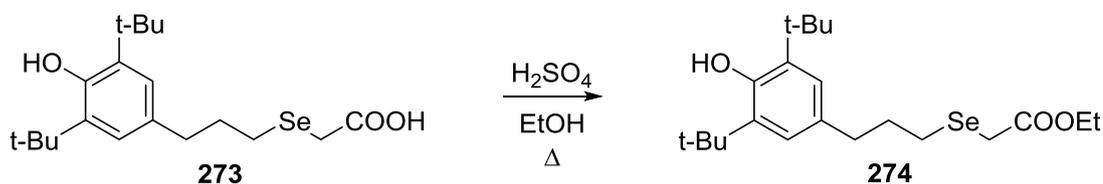
Синтез селеноэтановой кислоты **273** осуществляли в соответствии с подходами, использованными ранее при получении селенидов **193–197**: первоначально диселенид **186** восстанавливали тетрагидроборатом натрия, далее образовавшийся селенол **192** *in situ* вводили в реакцию с хлоруксусной кислотой (схема 4-13). После очистки на силикагеле целевая кислота **273** была получена с выходом 78 %:

Схема 4-13



Непосредственно после выделения из реакционной массы продукт реакции по данным ВЭЖХ наряду с целевым соединением содержал около 7 % побочного продукта, который был идентифицирован нами как этиловый эфир целевой кислоты с помощью образца, полученного встречным синтезом (схема 4-14). Состав и строение соединений **273** и **274** были подтверждены данными элементного анализа, ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии, для соединения **274** – также данными масс-спектрометрии.

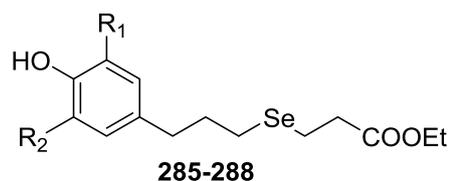
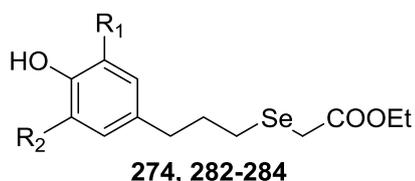
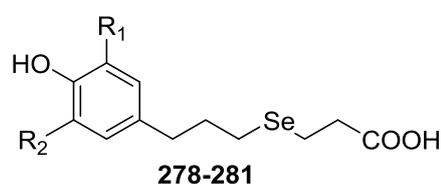
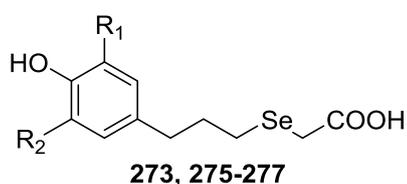
Схема 4-14



Протекание этерификации кислоты **273** в условиях её получения, очевидно, связано с присутствием в реакционной массе соединений бора (борной кислоты и её эфиров), которые по данным работ [403, 404] способны катализировать подобные превращения.

Содержание эфира **274** в реакционной массе увеличивалось с течением времени, и мы предположили, что снизить его содержание в продукте реакции можно сократив время кипячения смеси реагентов после прибавления хлоруксусной кислоты. И действительно, по данным ВЭЖХ уже через 0.5 ч реакции содержание кислоты **273** в реакционной массе достигло 98.5 % при содержании эфира **274** 0.5 %. Выход кислоты в этом эксперименте составил 88 %.

Аналогичным образом по реакциям диселенидов **186**, **188–190** с хлоруксусной и 3-бромпропановой кислотами были получены соответствующие селеноалкановые кислоты **273**, **275–281**, а этерификацией последних – их этиловые эфиры **274**, **282–288**:

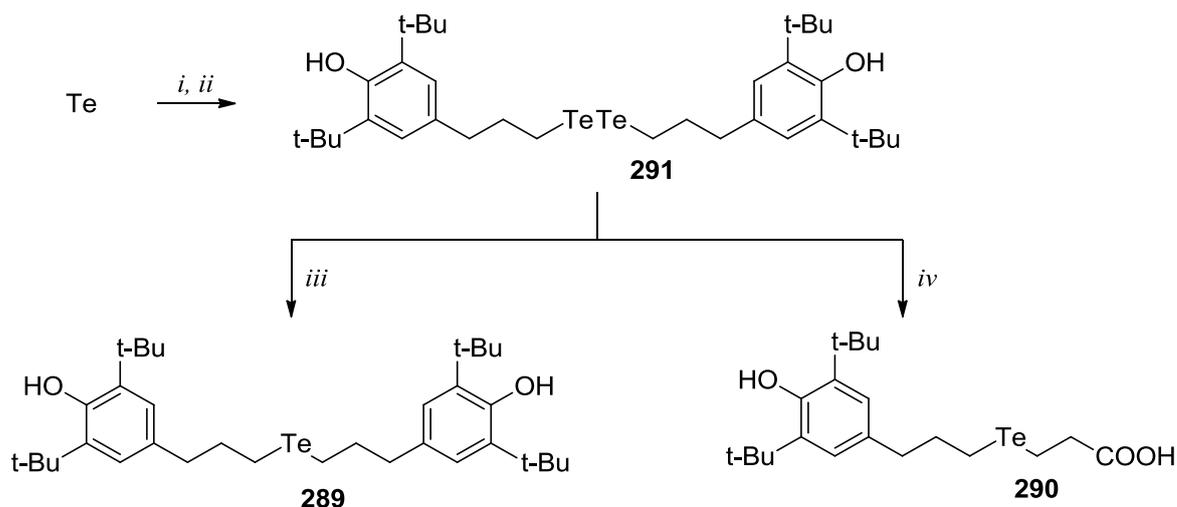


$R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$  (**273**, **274**, **278**, **285**),  $\text{Me}$  (**275**, **279**, **282**, **286**),  $\text{H}$  (**276**, **280**, **283**, **287**);  
 $R_1 = t\text{-Bu}$ ,  $R_2 = \text{H}$  (**277**, **281**, **284**, **288**)

Простота получения сложных эфиров на основе кислот **274**, **282–288** позволяет использовать данное превращение как способ дериватизации для анализа с помощью ГХ/МС.

Теллурсодержащие аналоги сульфида **163**, селенида **193** и кислот **216**, **278** – соединения **289** и **290** получали по аналогии со способом, использованным для получения селенидов **193** и **278**, на основе соответствующего дителлурида **291**, который синтезировали из хлорида **81a** и элементарного теллура с использованием известных подходов (схема 4-15) [405].

Теллуруорганические соединения (дителлуриды и теллулолы) отличаются высокой чувствительностью к воздействию света, кислорода и влаги воздуха, в этой связи все работы проводили в красном свете, в изолированной системе в инертной атмосфере, реагенты вводили в реакционную смесь с помощью шприцов через резиновые септы.



Реагенты и условия: i.  $\text{NaBH}_4$ , DMF,  $90^\circ\text{C}$ ; ii. хлорид **81a**, DMF,  $100^\circ\text{C}$ ;  
 iii.  $\text{NaBH}_4$ , хлорид **81a**, EtOH,  $\Delta$ ; iv.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ , EtOH,  $\Delta$ .

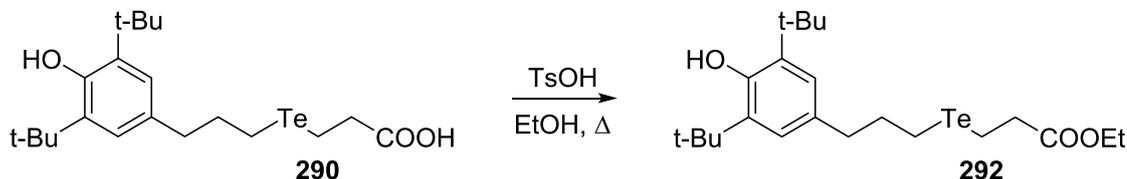
Сначала теллур вводили в реакцию с  $\text{NaBH}_4$  в среде диметилформамида, при этом реакционная масса приобретала характерную темно-фиолетовую окраску. К полученному таким образом раствору дителлурида натрия прибавляли хлорид **81a**, реакционную массу выдерживали 2 ч при  $100^\circ\text{C}$ , наблюдая изменение окраски на бурю. Выделенный из реакционной массы продукт по данным ВЭЖХ, наряду с целевым соединением **290**, содержал 13 % исходного хлорида **81a**. После хроматографической очистки и последующей кристаллизации из гексана дителлурид **291** получили с выходом 65 %. Восстановление дителлурида **291** под действием тетрагидробората натрия приводит к соответствующему теллурулу, последний, как и в случае селенсодержащих соединений, без выделения *in situ* вводили в реакцию хлоридом **81a** и 3-бромпропановой кислотой, в результате получали целевые производные **289** и **290**.

В процессе очистки кислоты **290** методом колоночной хроматографии было выделено небольшое количество побочного продукта, в масс-спектре которого присутствовал пик  $m/z = 478 [\text{M}]^+$ , что соответствует этиловому эфиру кислоты **290**. Поскольку выделенного количества оказалось недостаточно для определения характеристик данного вещества, был осуществлен его встречный синтез.

Первоначально этил пропионат **292** пытались получить тем же способом, что и его селенсодержащие аналоги – этерификацией кислоты **290** в присутствии каталитических количеств конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , однако, получить таким образом целевой эфир достаточной чистоты нам не удалось. По всей видимости, образование побочных продуктов в этом

случае было связано с проявлением окислительной активности  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , замена которой на *para*-толуолсульфоновую кислоту позволила получить целевой эфир **292** с хорошим (80 %) выходом (схема 4-16).

Схема 4-16



#### 4.5. Синтез солей $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот

В отличие от галогенидов изотиурония, тио(селено)сульфатов и сульфонов  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкильного ряда соответствующие им тио(селено)алкановые кислоты не проявляют выраженной гидрофильности: среди синтезированных нами  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилхалькогено)алкановых кислот лишь *орто*-незамещенная пропилтиоэтановая кислота **219** относительно хорошо растворяется в воде – около 2 г на 100 г  $\text{H}_2\text{O}$  при 20 °С. Вместе с тем, натриевые и калиевые соли названных кислот обладают хорошей растворимостью, и именно их мы рассматривали как перспективные биоантиоксиданты.

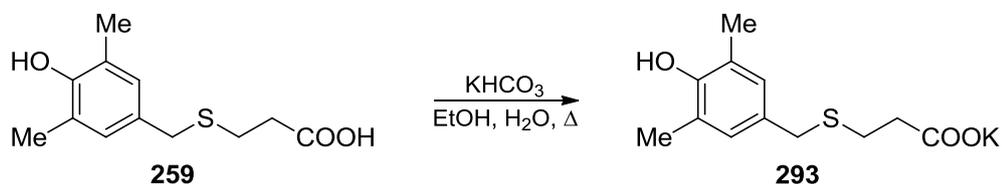
Синтез целевых солей осуществляли по реакциям соответствующих кислот с гидроксидами и гидрокарбонатами натрия и калия.

Несмотря на значительные различия в кислотности карбоксильной и фенольной групп (напомним, что для группы  $\text{COOH}$  в тиогликолевой кислоте  $pK_a$  3.68, для  $\text{OH}$  в алкилированных фенолах – 10–12 в зависимости от числа и строения заместителей),  $\text{NaOH}$  и  $\text{KOH}$  способны реагировать с обеими. В этой связи взаимодействие синтезированных тиоалкановых кислот с  $\text{NaOH}$  ( $\text{KOH}$ ) осуществляли при мольном отношении 1 : 0.9–0.95, соответственно. Использование избытка кислоты предотвращало образование фенолятов, с одной стороны, и упрощало очистку целевых солей, с другой, поскольку избыток кислоты легко удалялся при промывании соли подходящим растворителем (гексан, толуол и т.п.).

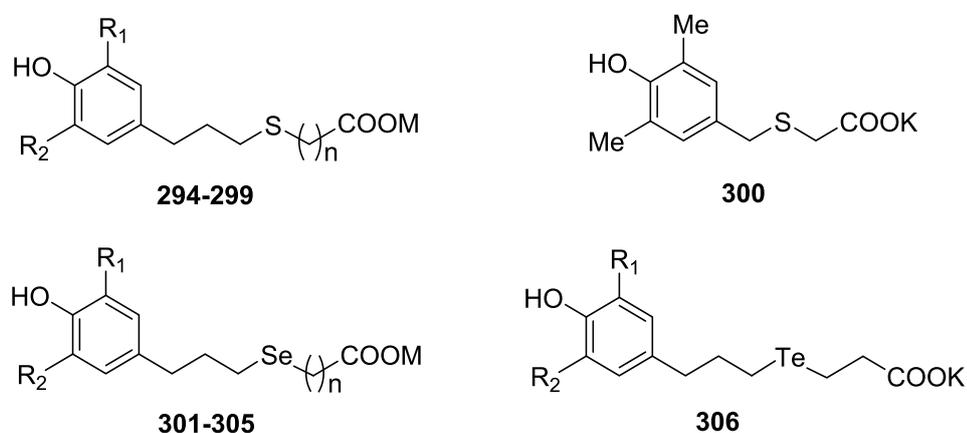
Гидрокарбонаты натрия и калия, в отличие от гидроксидов названных металлов, не вступают в обменные реакции с фенолами ( $pK_a$  угольной кислоты по первой ступени

3.60, по второй – 10.32 [406]), что позволяло сократить избыток кислоты. Так, например, взаимодействие бензилтиопропановой кислоты **259** с гидрокарбонатом калия осуществляли при мольном отношении 1 : 0.99, в результате была получена соответствующая соль **293** с выходом 99 % (схема 4-17).

Схема 4-17



Аналогичным образом были получены натриевые и калиевые соли **294–306** на основе  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилтио(селено, теллуру) алкановых кислот:



$R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$ :  $n = 1$ :  $M = \text{Na}$  (**294**),  $\text{K}$  (**301**),  $n = 2$ :  $M = \text{Na}$  (**295**, **302**),  $\text{K}$  (**303**),  
 $n = 4$ ,  $M = \text{Na}$  (**296**);  $n = 1$ ,  $M = \text{Na}$ :  $R_1 = R_2 = \text{Me}$  (**297**, **304**),  $\text{H}$  (**298**);  
 $n = 1$ ,  $R_1 = \text{H}$ :  $R_2 = t\text{-Bu}$ ,  $M = \text{Na}$  (**299**, **305**)

Состав и строение синтезированных солей **293–305** подтверждены элементным анализом и спектральными данными. Все соединения хорошо растворяются в воде: для *ди-трет*-бутилзамещенных солей растворимость при комнатной температуре составляет 5 – 10 г на 100 г  $\text{H}_2\text{O}$ , для *орто*-незамещенных соединений – > 20 г/100 г  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### 4.6. Взаимодействие $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот с гидропероксидом кумола

В настоящей работе мы ставили перед собой задачу получения гидрофильных антиоксидантов, способных ингибировать окислительные процессы как по реакциям с активными радикалами, так и их предшественниками – гидропероксидами. Потенциальное

наличие противопероксидной активности у синтезированных солей изотиурония и тиосульфатов подтверждали посредством получения продуктов взаимодействия этих соединений с пероксидом водорода (гидропероксидом кумола). В случае тио(селено)алкановых кислот применили иной подход – в модельных условиях определяли стехиометрию их взаимодействия с гидропероксидом кумола (СНР). Исследование проводили с привлечением методики, успешно использованной нами ранее для сравнительного изучения противопероксидных свойств липофильных производных 3-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)пропильного ряда, содержащих атомы серы в составе различных функциональных групп – тиольной, сульфидной, дисульфидной, тиоэфирной [362].

Взаимодействие тио(селено)алкановых кислот с гидропероксидом кумола (СНР) осуществляли при мольном отношении реагентов 1 : 10 или 1 : 6, соответственно, в среде уксусной кислоты при 60 °С в течение 120-250 мин. В ходе эксперимента контролировали остаточную концентрацию СНР спектрофотометрически железороданидным методом [407]. По полученным данным строили кинетические кривые и вычисляли стехиометрический коэффициент  $\nu$ , численно равный среднему количеству молекул СНР, прореагировавших с одной молекулой исследуемого соединения. Для расчета величин  $\nu$  использовали следующую формулу [362]:

$$\nu = [\text{СНР}]_0 - [\text{СНР}]_\infty / [\text{In}]_0$$

где  $[\text{СНР}]_0$  и  $[\text{СНР}]_\infty$  – исходная и конечная концентрация СНР,

$[\text{In}]_0$  – исходная концентрация исследуемого соединения

В контрольном эксперименте было показано, что при 60 °С гидропероксид кумола устойчив и не подвергается разложению в течение всего эксперимента (рисунок 4-3). Соответственно, изменение концентрации СНР в присутствии исследуемых соединений связано исключительно с активностью последних.

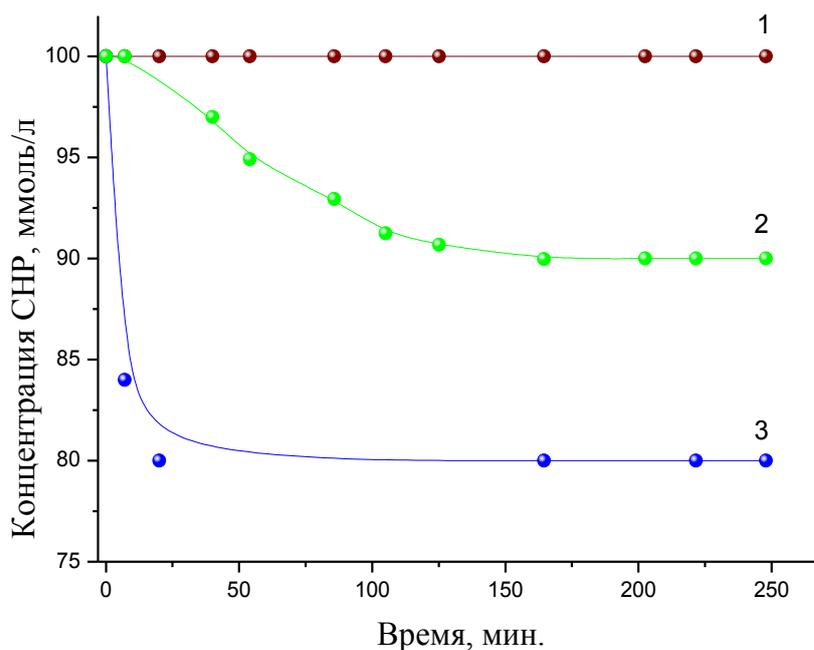
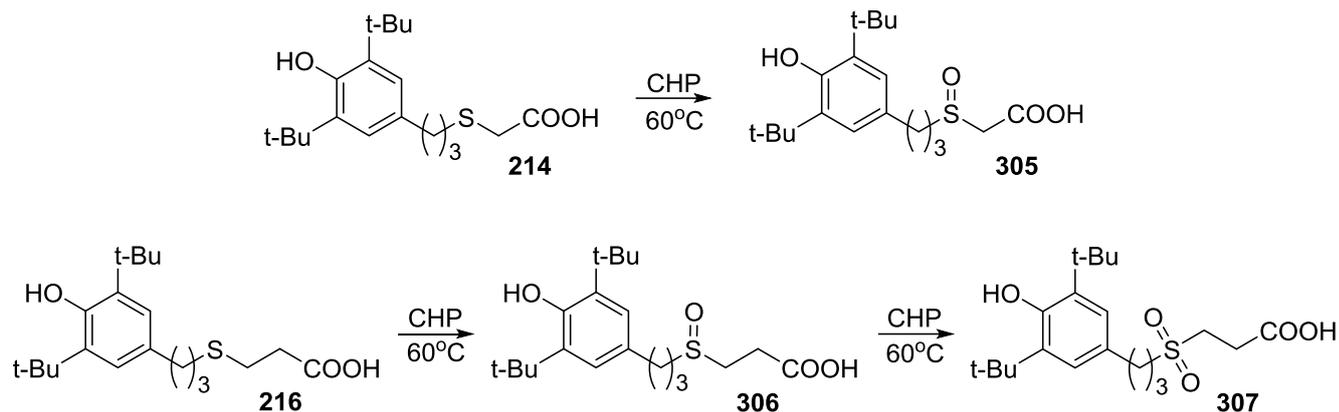


Рисунок 4-3. Кинетические кривые изменения концентрации СНР при 60 °С:  
 1 – индивидуальный СНР, 2 – в присутствии 10 мМ пропиштиоэтановой кислоты **214**, 3 – в присутствии 10 мМ пропиштиопропановой кислоты **216**

Кинетические кривые разложения СНР в присутствии пропиштиоалкановых кислот **214** и **216** (рисунок 4-3) свидетельствуют о различной реакционной способности данных соединений: начальная скорость и глубина окислительных превращений **216** была, несомненно, выше. Уже через 20 мин от начала реакции на 1 моль **216** разлагалось 2 моль СНР, снижение же концентрации СНР в присутствии **214** продолжалось в течение 165 мин, коэффициент  $\nu$  при этом не превышал 1.

Экспериментально измеренные нами величины  $\nu$  для тиоалкановых кислот **214** и **216** хорошо согласуются с классической последовательностью окисления диалкилсульфидов до сульфоксидов и сульфонов [41]. Это позволило предположить для окислительных превращений рассматриваемых тиоалкановых кислот под действием СНР схему 4-18.

При этом в условиях эксперимента окисление кислоты **214** останавливалось на стадии образования сульфоксида **305**, а тиопропановая кислота **216** быстро окислялась до **306** и далее до соответствующего сульфона **307**. Данные различия, очевидно, связаны с электроно-акцепторным влиянием карбоксильной группы, которое уменьшается при переходе от **214** к **216**.



Дальнейшее увеличение числа метиленовых звеньев между атомом серы и карбоксильной группой при переходе от тиопропановой кислоты **216** к тиопентановой **217** не приводило к изменениям в реакционной способности: для кислоты **217**, как и для **216**, коэффициент  $\nu$  оказался равным двум (таблица 4-2).

Таблица 4-2. *Стехиометрический коэффициент  $\nu$  для реакций разложения гидропероксида кумола под действием серо-, селеносодержащих соединений, 60 °С*

Исследуемое соединение							$\nu$
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	X	m	номер	
	t-Bu	t-Bu	3	S	1	<b>214</b>	1
	t-Bu	t-Bu	3	S	2	<b>216</b>	2
	t-Bu	t-Bu	3	S	4	<b>217</b>	2
	t-Bu	t-Bu	1	S	1	<b>229</b>	$\geq 10$
	Me	Me	1	S	1	<b>252</b>	$\geq 10$
	Me	Me	1	S	2	<b>260</b>	2
	t-Bu	t-Bu	3	Se	2	<b>278</b>	$\geq 10$
	t-Bu	H	3	Se	2	<b>281</b>	$\geq 10$
	t-Bu	t-Bu	2	–	0	<b>153</b>	0
						<b>264</b>	$\geq 10$
			2			<b>186</b>	$\geq 6$
			1			<b>193</b>	$\geq 6$

Вместе с тем, замена атома серы на селен сопровождалась увеличением противопероксидной «емкости» исследуемых кислот: **278** и **281** разлагали весь содержащийся в системе гидропероксид (рисунок 4-4). Аналогичную способность демонстрировали селенид **193** и диселенид **186** (рисунок 4-5).

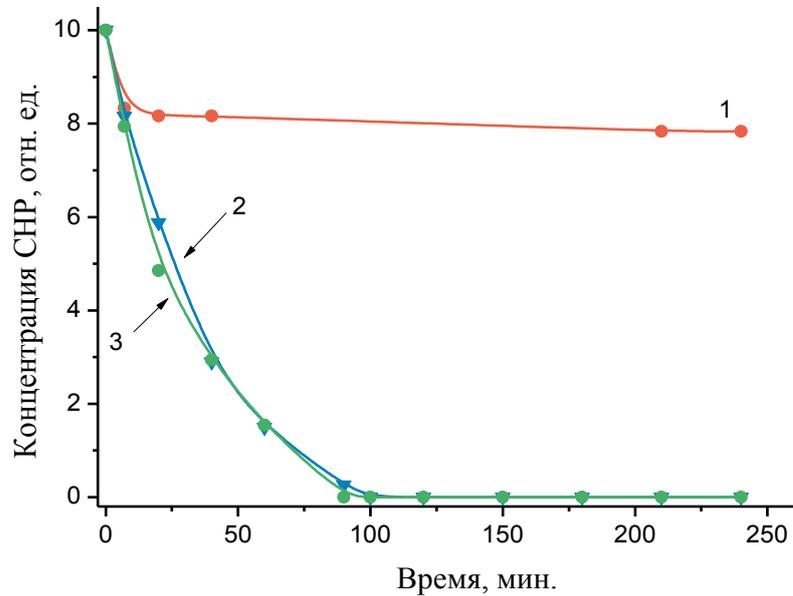


Рисунок 4-4. Кинетические кривые изменения концентрации СНР в присутствии 10 мМ: 1- пропилтиопентановой кислоты **217**, 2, 3 – пропилселенопропановых кислот **278** и **281**, соответственно;  $[СНР] = 0.1 \text{ М}$ ,  $60 \text{ }^\circ\text{С}$

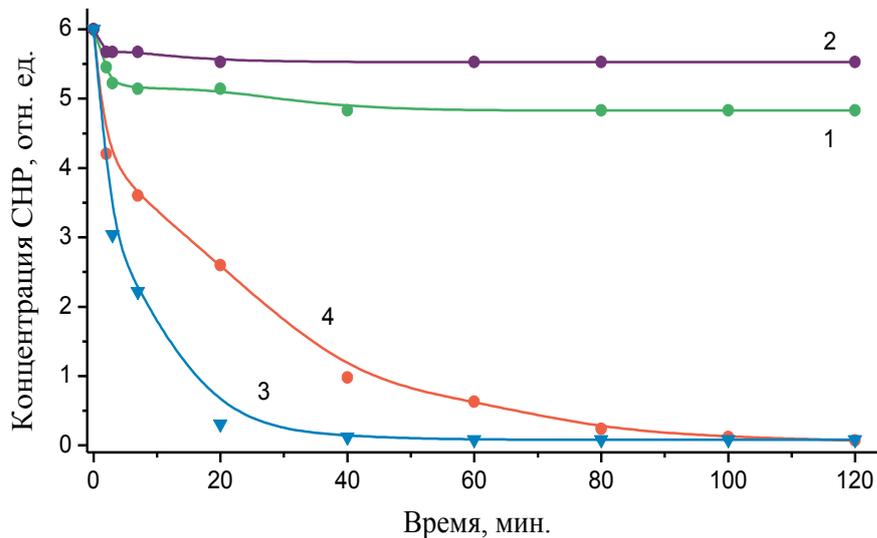


Рисунок 4-5. Кинетические кривые изменения концентрации СНР в присутствии 10 мМ: 1 – сульфида **163**, 2– дисульфида **167**, 3 – диселенида **186**, 4 – селенида **193**;  $[СНР] = 60 \text{ мМ}$ ,  $60 \text{ }^\circ\text{С}$

По всей видимости, в данном случае мы имеем дело со способностью синтезированных нами селенсодержащих производных (или образующихся при их окислении продуктов) каталитически разрушать СНР. Ранее аналогичные эффекты были обнаружены у бензилсульфидов, и их связывают с образованием в процессе окисления последних кислот, способных катализировать распад гидропероксидов (см. главу 1).

Введение дополнительного метиленового звена при переходе от **252** к **260** меняло характер взаимодействия с СНР: **260** разлагала только два эквивалента СНР, подобно кислотам **216** и **217**, что соответствует ее окислению до соответствующего сульфона.

Фенозан-кислота **74**, не содержащая в структуре халькогенидных групп, как и ожидалось, не оказывала влияния на устойчивость СНР в рассматриваемых условиях (рисунок 4-6).

В целом полученные результаты подтверждают, что все синтезированные  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановые кислоты взаимодействуют с гидропероксидами вследствие наличия в их структуре сульфидных (селенидных) групп. При этом стехиометрия реакций названных тиоалкановых кислот с ROOH меняется в зависимости от числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы.

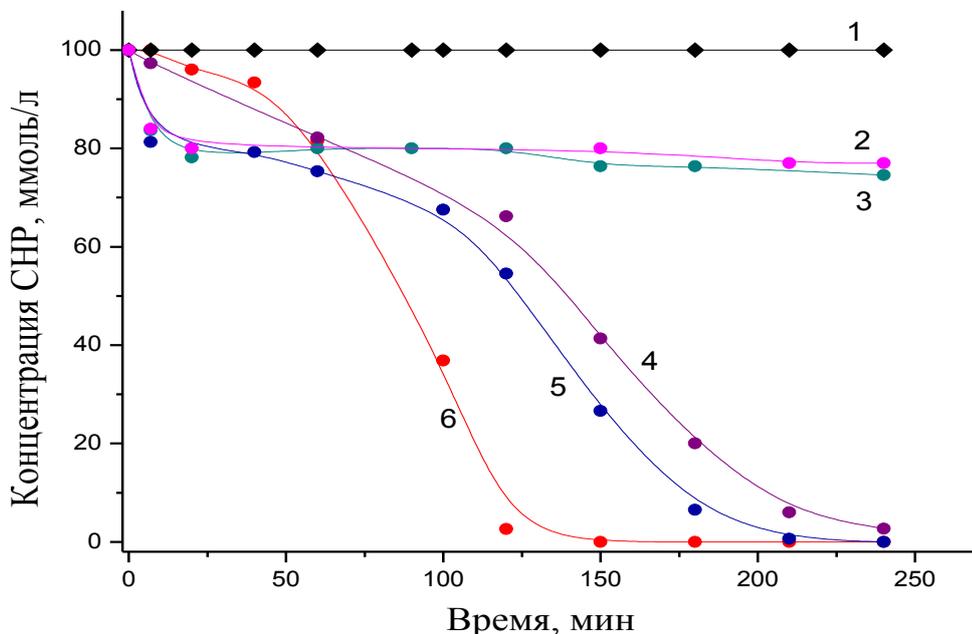


Рисунок 4-6. Кинетические кривые разложения СНР при 60 °С в присутствии 10 мМ: 1 – фенозан-кислоты, 2,3 – тиопропановых кислот **224** и **260**, 4-6 – бензилтиоэтановых кислот **264**, **229** и **252**, соответственно

#### 4.7. Заключение

Карбоксизамещенные фенолы – тролокс и фенозан калия – на сегодняшний день являются, без сомнения, наиболее известными гидрофильными антиоксидантами. В ряду синтезированных нами соединений  $\omega$ -((гидроксиарил)алкилхалькогено)алкановые кислоты, которым посвящена настоящая глава, являются прямыми структурными аналогами фенозана. Следует отметить, что ряд полученных нами серосодержащих кислот и их солей были описаны ранее, и все же их большая часть, и так же все представленные селено- и теллуросодержащие кислоты и их производные получены нами впервые.

Синтез названных соединений осуществляли с использованием различных подходов, в частности  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановые кислоты получали по реакциям меркаптоалкилзамещенных фенолов с галогеналкановыми кислотами и галоидалкилфенолов с меркаптоалкановыми кислотами. При этом (гидроксиарил)алкилтиопропановые и тиопентановые кислоты в обоих случаях получали с близкими выходами, а для (3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио)этановой кислоты второй путь был предпочтительнее.

Установлено, что при взаимодействии 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилбромид с тиогликолевой кислотой в щелочном водно-спиртовом растворе в значительных количествах образуется соответствующий бензилэтиловый эфир, вместе с тем, в аналогичных условиях галоидалкилфенолы небензильного типа и бензилхлорид реагируют с тиогликолевой кислотой селективно и с высокими выходами превращаются в ожидаемые алкилтиоалкановые кислоты.

Следует отметить, что в ряду галоидалкилзамещенных фенолов высокодоступными являются лишь производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, для прочих вариантов замещения аллилфенолы получают, как правило, проще и легче, чем соответствующие им галоидпропилзамещенные производные. Использование аллилфенолов в синтезах  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)алкановых кислот позволило нам расширить библиотеку целевых соединений за счет включения в нее производных с дициклогексильным, метил-*трет*-бутильным, метил-циклогексильным и метоксильным *орто*-замещением, а также получить ряд изомерных производных 3-(2-гидроксиарил)пропильного ряда. 2(4)-Аллилфенолы вводили в реакцию с тиоалкановыми кислотами в присутствии азо-

инициаторов, присоединение протекало гладко, целевые кислоты получали с выходами до 94 %.

Учитывая низкую результативность взаимодействия 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилбромида с тиогликолевой кислотой, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилтиоэтановую кислоту и её структурные аналоги с иным *орто*-замещением и с двумя метиленовыми звеньями между атомом серы и карбоксильным углеродом получали путем конденсации 2,6-диалкилфенолов с формальдегидом и соответствующими тиоалкановыми кислотами.

Аналогичный подход для 2,4-диалкифенолов оказался малоэффективным и 3,5-диалкил-2-гидроксибензилтиоэтановые кислоты получали через промежуточный синтез оснований Манниха. Показано, что в реакции 2,4-диалкил-4-(N,N-диметиламинометил)фенолов с тиогликолевой кислотой в качестве побочных продуктов образуются амиды целевых кислот.

Ввиду необходимости наработки мультиграммовых количеств калийной соли 3-(3,5-диметил-4-гидроксибензилтио)пропановой кислоты для проведения биологических испытаний нами была изучена динамика протекания взаимодействия между 2,6-диметилфенолом, формальдегидом и 2-тиопропановой кислотой в присутствии КОН при различных отношениях реагентов. На этой основе предложены удобные и эффективные методики получения, выделения и очистки названной кислоты.

Предложен метод получения  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуру)-алкановых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием тетрагидробората натрия и галогеналкановых кислот в среде этанола с добавкой тетрагидрофурана. С использованием встречных синтезов идентифицированы побочные продукты превращений – этиловые эфиры целевых кислот.

Большинство синтезированных нами  $\omega$ -((гидроксиарил)алкилтио(селено)-алкановых кислот не обладают выраженной гидрофильностью, в этой связи по их реакциям с гидроксидами и гидрокарбонатами натрия и калия были получены соответствующие соли; наличие карбоксилатного аниона в структуре последних обеспечивает им хорошую растворимость в водных средах – сопоставимую с таковой для аналогичных тиосульфатов и сульфонов и более высокую, чем у соответствующих галогенидов изотиурония.

Синтез  $\omega$ -((гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот и их солей осуществляли с целью получения структурных аналогов фенозана калия, выгодно отличающихся от него способностью ингибировать окислительные процессы не только по реакциям с активными радикалами, но и с гидропероксидами. Противопероксидную активность синтезированных кислот оценивали по их способности влиять на устойчивость гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты. В результате было установлено, что все исследованные кислоты снижают концентрацию СНР, однако тиоалкановые кислоты с различным строением серосодержащего заместителя взаимодействуют с СНР с разной стехиометрией.

В условиях эксперимента бензилтиоэтановые кислоты разлагали весь содержащийся в системе гидропероксид, при этом кинетические кривые разложения СНР носили S-образный характер, что свидетельствует о протекании автокаталитической реакции. Тиоалкановые кислоты с иным числом метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы, реагировали с СНР в стехиометрических количествах, разлагая один или два эквивалента СНР. Весь содержащийся в системе СНР (6 или 10-кратный избыток) разлагали также пропилселенопропановые кислоты **278** и **281**, а так же диселенид **186** и селенид **193**.

## Глава 5. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений

Эффективность ингибитора свободнорадикального окисления представляет собой комплексную величину, в которой находят отражение реакционная способность его молекул, окисляемого субстрата и продуктов их превращений, а также особенности условий окисления. В настоящей работе нами были направлены синтезированы гидрофильные антиоксиданты, для которых прогнозировалась полифункциональная противooksидлительная активность в силу одновременного наличия в их структуре фенольных и халькогенсодержащих групп, обладающих антирадикальной и противопероксидной активностью, соответственно. Кроме того, предполагалось, что антиоксидантная активность (АОА) синтезированных соединений может быть усилена синергическими эффектами, поскольку ранее для их липофильных структурных аналогов –  $\omega$ -(гидроксиарил)алкилсульфидов – было показано наличие выраженного внутреннего синергизма.

В этой связи при изучении противooksидлительных свойств синтезированных соединений были использованы различные модельные системы, позволяющие изучать антирадикальную и общую антиooksидлительную активность. В предыдущих главах было показано, что в определенных условиях синтезированные галогениды изотиурония, тиосульфаты и тио(селено)карбоновые кислоты активно вступают в реакции с гидропероксидами. В настоящей главе будут рассмотрены антирадикальные и бруттоингибирующие свойства этих соединений. С учетом того, что основной потенциальной областью применения синтезированных соединений является ингибирование процессов перекисного окисления в биологических системах, в проведенных исследованиях акцент был сделан на экспериментальных системах, основанных на окислении метил(этил)олеатов как модельных липидных субстратов.

Результаты экспериментальных исследований, представленных в настоящей главе ранее нашли отражение в следующих работах [14, 15, 101, 336, 338, 368, 370, 386, 387, 390, 397, 408–471]:

### 5.1. Изучение антирадикальной активности синтезированных соединений

Под антирадикальной активностью (АРА) ингибиторов принято понимать их способность инактивировать свободные радикалы, ее основными количественными характеристиками являются величины  $k_7$  и  $f$ .

Реакция фенолов с пероксидными радикалами (7) – ключевая в ингибированном окислении, и первоначально полагали, что константа скорости этой реакции ( $k_7$ ) является главным фактором, определяющим эффективность ингибитора в реальных условиях автоокисления. Неудивительно, что изучению кинетики этой реакции в литературе уделено внимание, вероятно большее, чем изучению кинетики остальных элементарных реакций вместе взятых [16, 19]. Впоследствии стало очевидным, что  $k_7$  характеризует лишь антирадикальные свойства соединений, в то время как АОА – комплексная характеристика и включает в себя как АРА, так и иные параметры. Тем не менее, знание величины  $k_7$  совершенно необходимо для анализа процесса ингибированного окисления и характеристики реакционной способности антиоксиданта (АО).

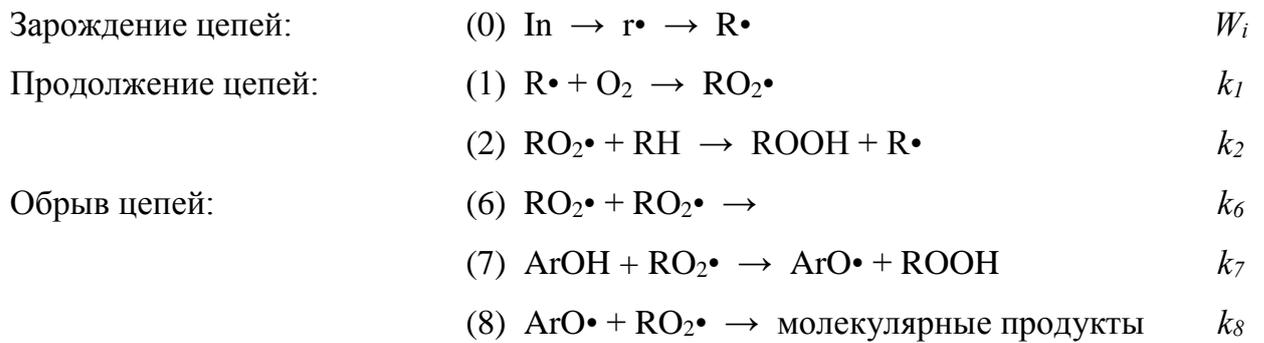
В отличие от величины  $k_7$ , изменяющейся для алкилированных фенолов в достаточно широких пределах в зависимости от числа и строения заместителей, а так же свойств субстрата и условий окисления, стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  в большинстве случаев принимает значения от 1 до 2 [20], однако именно этот параметр определяет антирадикальную «емкость» ингибитора и продолжительность его действия (период индукции)  $\tau$ .

Величины  $k_7$  и  $f$  для синтезированных соединений измеряли в четырех модельных системах: инициированного 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрилом) (AIBN) окисления стирола при 50 °С, кумола и метилолеата в хлорбензоле (1:1 по объему) при 60 °С, а также окисления метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия (SDS) с водорастворимым инициатором 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионамидина) дигидрохлоридом (АРН) при 60 °С. Последняя представляет собой частный случай реакций окисления эфиров ненасыщенных жирных кислот в водных растворах поверхностно-активных веществ, формирующих мицеллы и мицеллоподобные структуры, что удовлетворительно моделирует окисление липидов в биологических мембранах [34].

### 5.1.1. Модели окисления углеводородных субстратов в гомогенных системах

Полный механизм ингибированного окисления был представлен выше в главе 1 (схемы 1-1, 1-2, 1-5), он весьма сложен и варьирует с изменением структуры АО и условий окисления, поэтому в кинетических исследованиях принято рассматривать более простой случай, который реализуется при использовании искусственного инициирования и относительно высоких парциальных давлений кислорода [16]. Считается, что в этом случае хорошо выполняются следующие условия: скорость генерации активных радикалов сохраняется постоянной; алкильные радикалы принимают участие только в реакции (1); ArOH расходуется только в реакции (7) и ArO• реагируют только с RO<sub>2</sub>• (схема 5-1).

Схема 5-1



где In и r• – инициатор и образующийся из него радикал, RH – субстрат окисления, R•, RO• и RO<sub>2</sub>• – алкильный, алкоксильный и алкилпероксидный радикалы, соответственно, ArOH и ArO• – молекула и радикал фенольного антиоксиданта,  $W_i$  – скорость зарождения цепей,  $k_1$ – $k_8$  – константы скоростей соответствующих реакций.

Квадратичным обрывом цепей по реакции (6) можно пренебречь, если ингибитор существенно снижает скорость окислительного процесса и скорость реакции (7) существенно превышает скорость реакции (6). В этом случае в квазистационарном приближении по радикалам и при условии длинных цепей для скорости  $W$  реакции верно следующее выражение:

$$W = \frac{W_i k_2 [\text{RH}]}{f k_7 [\text{ArOH}]} \quad (\text{I})$$

где  $W_i$  – скорость инициирования, [RH] и [ArOH] – концентрации окисляющегося субстрата и АО,  $f$  – стехиометрический коэффициент ингибирования,  $n$  – число феноксильных групп в молекуле ингибитора,  $k_2$ ,  $k_7$  – константы скоростей соответствующих реакций.

При условии, что ингибитор расходуется только в реакциях обрыва цепей, при постоянной скорости инициирования  $W_i$  время его действия  $\tau$  определяется соотношением:

$$\tau = fn [\text{ArOH}]_0 / W_i \quad (\text{II})$$

где  $[\text{ArOH}]_0$  – начальная концентрация ингибитора.

Из уравнения (II) по экспериментально измеренной величине периода индукции находили коэффициент  $f$ , а так же скорость инициирования  $W_i$ .

В течение периода индукции  $\tau$  остаточное количество антиоксиданта для любого момента времени  $t$  ( $t < \tau$ ) можно вычислить из уравнения (III):

$$W_i t = fn ([\text{ArOH}]_0 - [\text{ArOH}]) \quad (\text{III})$$

Из выражений (I) – (III) для малых степеней превращения ( $[\text{RH}] \cong [\text{RH}]_0$ ) имеем следующее соотношение:

$$\frac{\Delta[\text{O}_2]}{[\text{RH}]} = -\frac{k_2}{k_7} \ln\left(1 - \frac{t}{\tau}\right) \quad (\text{IV})$$

где  $\Delta[\text{O}_2]$  - количество поглощенного кислорода, отнесенное к объему пробы.

По экспериментально измеряемым величинам  $\tau$  и  $[\text{O}_2]$  из уравнения (IV) находят отношение  $k_2/k_7$ , а если известна константа  $k_2$ , то можно определить и константу скорости ингибирования  $k_7$ . При этом рассчитывается значение  $k_7$  на одну ингибирующую феноксильную группу АО.

Кинетику поглощения кислорода окисляющейся пробой измеряли с использованием манометрической установки типа Варбург. Период индукции  $\tau$  определяли графически по [418] как точку пересечения двух касательных к кинетической кривой, тангенсы углов наклона которых составляют 0.5 и 0.75 от тангенса угла наклона прямой неингибированной реакции (рисунок 5-1).

Начальные участки кинетических кривых поглощения кислорода для всех исследованных ингибиторов при окислении ароматических углеводородов и метилолеата в хлорбензоле хорошо спрямлялись в координатах уравнения (IV) (рисунки 5-1 – 5-3). Это свидетельствовало о том, что ингибирование реакций окисления протекало в соответствии с рассмотренной выше схемой и величины  $k_7$  и  $f$  могли быть определены при помощи уравнений (II) и (IV). По тангенсам угла наклона анаморфоз ( $\text{tg } \beta$ ) определяли отношение  $k_2/k_7$ .

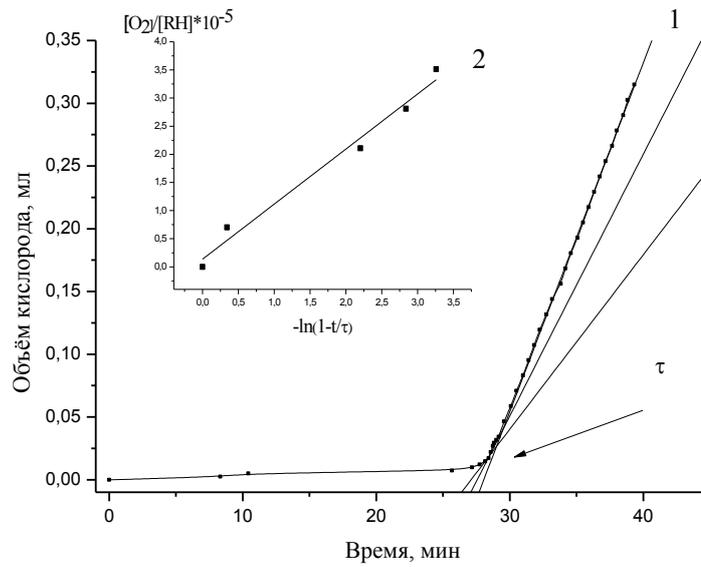


Рисунок 5-1. Кинетическая кривая поглощения кислорода в присутствии 0,05 мМ (3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил)тиоэтановой кислоты (218) (1) и её анаморфоза (2), кумол, 60 °С

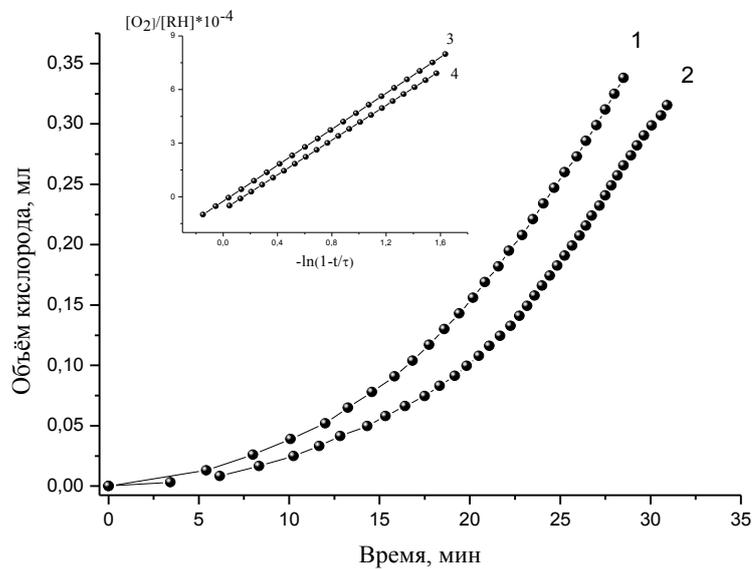


Рисунок 5-2. Кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии 0,14 мМ (3,5-диметил-4-гидроксибензил)тиоэтановой кислоты (252) (1) и 3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропилтиоэтановой кислоты (218) (2) и их анаморфозы (3 и 4, соответственно), стирол, 50 °С

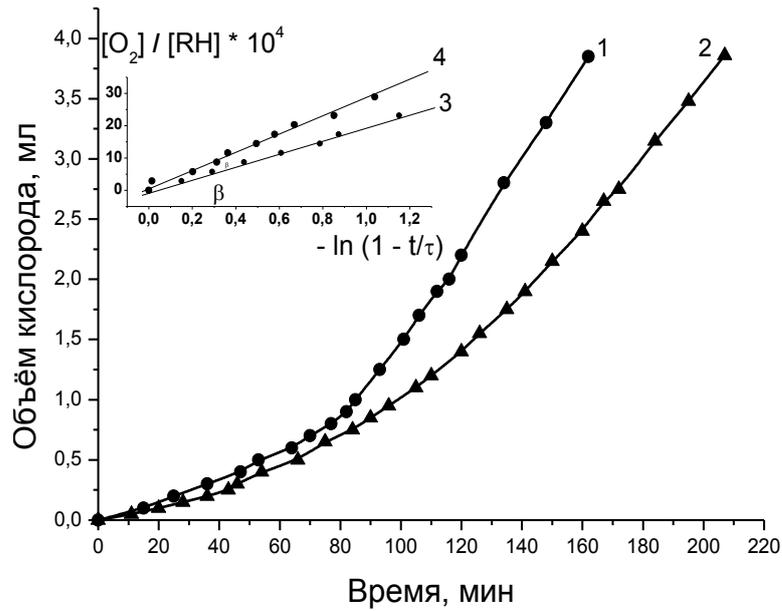


Рисунок 5-3. Кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии 0.3 мМ ионола (1) и 0.5 мМ хлорида *S*-(3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-изотиуруния (106a) (2) и их анаморфозы (3 и 4, соответственно), метилолеат в хлорбензоле, 60 °С

При расчёте константы скорости  $k_7$  использовали литературные значения  $k_2$  для кумола и стирола – 1.75 и 107.7  $\text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ , соответственно [19]. В случае метилолеата<sup>†</sup> величину константы  $k_2$  (70  $\text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ ) вычислили, исходя из известной величины  $k_7$  для ионола –  $(2.6 \pm 0.4) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  по [419].

Корректность постановки экспериментов подтверждается совпадением экспериментально измеренных нами величин  $k_7$  для известных АО с литературными данными. Так, значение константы  $k_7$ , определенное нами для ионола при окислении кумола составило  $(2.2 \pm 0.3) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ , по данным [23] –  $(2.2 \pm 0.1) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ , соответственно. Аналогично, измеренная нами величина  $k_7$  для 2-*tert*-бутил-4-метоксифенола (БОА) при окислении стирола при 50 °С –  $7.5 \pm 0.5) \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  соответствовала литературной  $7.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  [420].

Следует отметить, что синтезированные галогениды изотиуруния плохо растворялись в хлорбензоле при температуре приготовления проб (20°C), потребовалось вве-

<sup>†</sup> По данным ГХ/МС содержание основного вещества в стироле и кумоле составляло 100 %, метилолеат содержал 75.7% основного вещества, а также 9.4% метиллинолеата и 14.9% эфиров насыщенных жирных кислот.

дение в реакционную смесь дополнительного растворителя. Этот растворитель должен был удовлетворять следующим требованиям:

- хорошо растворять как гидро-, так и липофильные производные  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкильного типа;
- смешиваться с хлорбензолом и метилолеатом;
- не создавать давления паров над пробой при температуре окисления;
- не влиять на кинетику окисления.

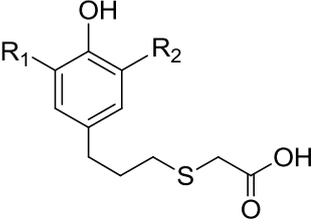
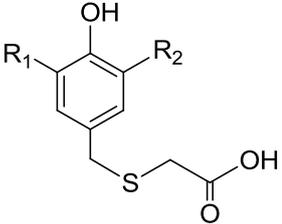
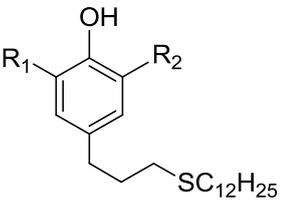
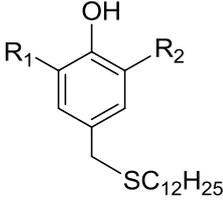
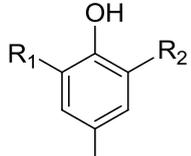
Мы сочли возможным использовать в качестве такого растворителя DMF, поскольку в проведенных нами экспериментах по ингибированному ионолом окислению метилолеата (МО) в хлорбензоле (PhCl) при объемном соотношении МО : PhCl = 1 : 1 и в хлорбензоле с добавкой ДМФА (МО : PhCl : ДМФА = 1 : 0.8 : 0.2) характер и количественные характеристики кинетических кривых – периоды индукции и тангенсы угла наклона анаморфоз в координатах зависимости  $[O_2]/[RH]$  от  $-\ln(1 - t/\tau)$  не имели значимых различий:  $\tau = 83 \pm 3$  и  $81 \pm 2$ ,  $\text{tg } \beta = (2.34 \pm 0.21) \times 10^{-3}$  и  $(2.30 \pm 0.19) \times 10^{-3}$ , соответственно.

Приведенные ниже значения  $k_7$  и  $f$  для исследованных соединений представляют собой среднее из нескольких измерений (3-8), средняя квадратичная ошибка во всех случаях не превышала 20 %.

Согласно полученным данным все синтезированные *орто*-замещенные ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)этановые кислоты обладали выраженным ингибирующим действием на процессы инициированного окисления стирола, кумола и метилолеата в хлорбензоле, при этом константы скорости  $k_7$  закономерным образом изменялись в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей у фенольного гидроксильного заместителя, а также окисляемого субстрата (таблица 5-1).

Активность названных соединений в отношении кумилпероксидных радикалов и пероксордикалов метилолеата увеличивалась при замене *трет*-бутильных заместителей на метильные и циклогексильные группы, т.е. при снижении стерических затруднений для протекания реакции фенольной группы ОН с активным радикалом. При окислении стирола частично-экранированные кислоты также характеризовались высокими значениями величины  $k_7$  – от  $1.82 \times 10^5$  до  $2.23 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ .

Таблица 5-1. Значения константы скорости  $k_7$  для ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот и их структурных аналогов

Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$		
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Номер	Стирол, 50°C	Кумол, 60°C	МО в PhCl, 60°C
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>214</b>		1.9	3.0
	<i>t</i> -Bu	Me	<b>244</b>	19.2	9.6	6.9
	Cy	Cy	<b>243</b>	19.8	8.2	4.1
	Me	Me	<b>218</b>	22.3	10.8	4.2
	<i>t</i> -Bu	H	<b>220</b>	18.2	8.0	2.3
	H	H	<b>219</b>		2.2	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>229</b>		1.3	2.0
	Me	Me	<b>252</b>	19.8	7.5	2.8
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>309</b>	2.2	2.2	1.8
	<i>t</i> -Bu	Me	<b>310</b>	13.5		
	Cy	Cy	<b>311</b>	15.2		3.8
	Me	Me	<b>312</b>	13.7		3.3
	H	H	<b>313</b>		1.7	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>314</b>	2.1	2.0	
	Me	Me	<b>315</b>	12.5		
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Ионол	2.8	2.2	2.6
	Cy	Cy	ЦМФ	17.0		4.7
	Me	Me	ТМФ	15.5	10.4	3.6

Примечание. Здесь и далее значения  $k_7$  для додецил-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)сульфидов приводятся по данным [56] и [397].

При переходе от стирола к кумолу и далее к МО в PhCl для исследованных соединений наблюдалось снижение величины  $k_7$ , причем в последнем случае оно было более выражено для производных с меньшей степенью пространственной экранированно-

сти фенольного гидроксила. Как следствие, при окислении ароматических углеводов и метилолеата наблюдались различные закономерности изменения величины  $k_7$  в структурно-связанных рядах исследованных кислот. Так, при окислении кумола в ряду **214 – 244 – 218** при последовательной замене *трет*-бутильных заместителей на метильные наблюдалось увеличение значений  $k_7$ , аналогично **252** превосходила по реакционной способности **229**. При окислении стирола **244** так же характеризовалась меньшим значением величины  $k_7$ , чем **218**. Следует заметить, что при окислении стирола нами не были определены значения  $k_7$  для ди-*трет*-бутилзамещенных кислот **214** и **229**, а так же для *орто*-незамещенной **219** ввиду отсутствия выраженного периода индукции на кинетических кривых окисления стирола в присутствии добавок данных кислот. Однако такая особенность кинетических кривых однозначно свидетельствует о более низкой ингибирующей активности данных соединений в сравнении с теми, для которых величины  $k_7$  были определены, и это позволяет считать, что изменение значений величины  $k_7$  в ряду **214 – 244 – 218** при окислении стирола, соответствует таковому при окислении кумола. В то же время при окислении МО в ряду **214 – 244 – 218** наибольшим значением величины  $k_7$  характеризовалась кислота **244** с «промежуточным» метил-*трет*-бутильным вариантом *орто*-замещения.

Аналогичным образом, при окислении кумола (и, очевидно, стирола) при последовательном удалении *трет*-бутильных заместителей в ряду соединений **214 – 220 – 219** наблюдалось немонотонное изменение величины  $k_7$ : соединения **214** и **219** характеризовались близкими значениями константы  $k_7$ , а для **220** последняя была значимо выше. Данный факт хорошо коррелирует с известными представлениями о двойственном характере влияния *трет*-алкильных заместителей на реакционную способность фенолов в реакции с  $\text{RO}_2\cdot$ : с одной стороны, такие *орто*-заместители снижают энергию разрываемой связи  $\text{ArO-H}$ , с другой, – создают стерические препятствия для реакций с участием фенольной  $\text{OH}$ -группы. Как, следствие, 2,6-ди-*трет*-бутилзамещенные и *орто*-незамещенные фенолы характеризуются близкими значениями  $k_7$  (см. главу 1).

Вместе с тем, при окислении МО величина  $k_7$  снижалась при переходе от **214** к **220**, а **219** и вовсе не проявляла ингибирующих свойств в данной модельной системе. Снижение значений  $k_7$  для частично-экранированных и неэкранированных фенолов при окислении эфиров жирных кислот обычно связывают с возможностью образования водородных связей по типу  $\text{ArOH}\cdots\text{OC}(\text{OMe})\text{R}$ . Не вызывает сомнений, что изменение величины  $k_7$  в ряду **214 – 220 – 219** так же связано с участием **220** и **219** в образовании такого рода водо-

родных связей. Кроме того, отсутствие ингибирующего влияния на окисление МО у **219** может быть дополнительно обусловлено малой стабильностью соответствующих ей феноксильных радикалов и их участием в реакции продолжения цепи:



По литературным данным [16] при 60°C и прочих равных условиях *орто*-незамещенные феноксила активнее 2,6-ди-*трет*-бутилзамещенных в  $10^3$ – $10^4$  раз.

В целом, различия в значениях величин  $k_7$  для исследованных ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот при окислении стирола и кумола были выражены в большей степени, чем при окислении МО в PhCl. Так, в условиях инициированного окисления кумола наибольшую эффективность демонстрировала *орто*-диметилзамещенная кислота **218**, которая превосходила по реакционной способности свой *трет*-бутилированный аналог **214** в ~5.7 раза, при окислении же МО величины констант  $k_7$  для **214** и наиболее эффективной в этой системе **244** различались лишь в 2.3 раза, а **218** превосходила по величине  $k_7$  **214** только в ~ 1.4 раза. Таким образом, при переходе от окисления модельных ароматических углеводородов к окислению МО в PhCl наблюдалось нивелирование различий в реакционной способности ( $\omega$ -4-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот с различным *орто*-замещением в отношении пероксидных радикалов, причем это происходило за счет снижения активности наиболее эффективных из них.

В качестве реперных антиоксидантов в данном исследовании использовали соответствующие синтезированным кислотам додецил-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил))сульфиды **309–315** и 2,6-диалкил-4-метилфенолы (таблица 5-1). Величины  $k_7$  в рядах названных соединений изменялись в зависимости от *орто*-замещения и при переходе между модельными системами сходно с наблюдаемым для названных кислот. Для всех представленных в таблице 5-1 соединений коэффициенты ингибирования  $f$  принимали значения  $2.0 \pm 0.1$ .

Антирадикальную активность синтезированных селенсодержащих производных изучали в модельной реакции окисления кумола. При этом было установлено, что в рядах диселенидов, селенидов и селенопропановых кислот величины  $k_7$  изменяются сходным образом и определяются числом и строением *орто*-заместителей (таблица 5-2). Так, во всех исследованных рядах снижение пространственной затрудненности фенольного гидроксила при переходе от ди-*трет*-бутильного *орто*-замещения к диметильному или

моно-*трет*-бутильному сопровождалось существенным (в 3.2–5.3 раза) увеличением значений константы  $k_7$ . Вместе с тем, все орто-ди-*трет*-бутилзамещенные и незамещенные соединения характеризовались одинаковой реакционной способностью в отношении кумилпероксидных радикалов.

Из сопоставления данных, представленных в таблицах 5-1 и 5-2, очевидно, что серо- и селенсодержащие производные 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда с одинаковым орто-замещением обладают сходной антирадикальной активностью.

В отличие от ( $\omega$ -4-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот галогениды S-[ $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил]изотиурония на холоду практически не растворялись в кумоле и стироле и плохо – в хлорбензоле, что ставило под сомнение возможность оценки их АРА в рассматриваемых модельных системах. В этой связи потребовалось использование дополнительного растворителя, и в качестве такового выбрали DMF, поскольку его добавки, как указывалось выше, не оказывали влияния на кинетику окисления МО в PhCl в отсутствие ингибитора, а так же в присутствии ионола.

Таблица 5-2. Значения константы скорости  $k_7$  для селенсодержащих производных 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда, кумол, 60 °С

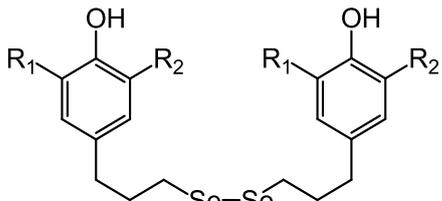
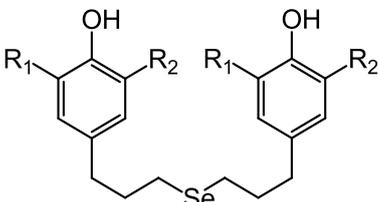
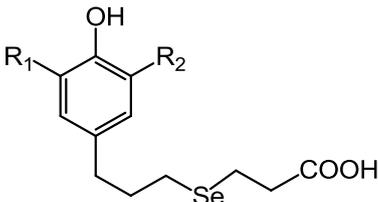
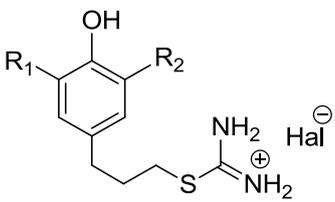
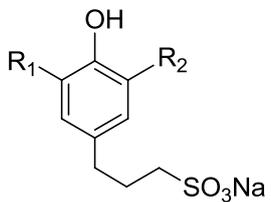
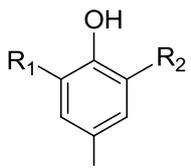
Формула	Антиоксидант			$k_7 \times 10^{-4}$ , M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Номер	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>186</b>	2.7
	Me	Me	<b>189</b>	14.3
	<i>t</i> -Bu	H	<b>188</b>	11.0
	H	H	<b>190</b>	2.7
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>193</b>	2.7
	Me	Me	<b>195</b>	13.4
	<i>t</i> -Bu	H	<b>194</b>	8.7
	H	H	<b>196</b>	2.6
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>278</b>	2.6
	Me	Me	<b>279</b>	12.6
	<i>t</i> -Bu	H	<b>281</b>	8.8
	H	H	<b>280</b>	2.6

Таблица 5-3. Значения константы скорости  $k_7$  и коэффициента ингибирования  $f$  для галогенидов изотиурония и сульфонов 3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)пропильного ряда, метилолеат в хлорбензоле, 60 °С

Антиоксидант					$k_7 \times 10^{-4}$ , М <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	$f$	
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hal	Номер			
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Cl	<b>106a</b>	2.7	1.2	
	<i>t</i> -Bu	Me	Br	<b>113b</b>	2.3	1.7	
	Me	Me	Cl	<b>108a</b>	2.9	1.1	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu		<b>200</b>	2.3	1.1	
	<i>t</i> -Bu	Me		<b>210</b>	2.0	1.7	
	Me	Me		<b>206</b>	3.0	1.1	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu		Ионол	2.6*	2.0*	
						2.6	2.0
	Me	Me		ТМФ	3.6*	2.0*	
					3.3	1.3	

Примечание: \* при окислении МО в PhCl, в прочих случаях – в PhCl с добавкой DMF

В таблице 5-3 представлены значения констант  $k_7$  и коэффициентов  $f$  для галогенидов S-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония, соответствующих им пропансульфонатов и реперных триалкилфенолов, измеренные при окислении МО в PhCl в присутствии DMF (1 : 0.8 : 0.2 по объему, соответственно).

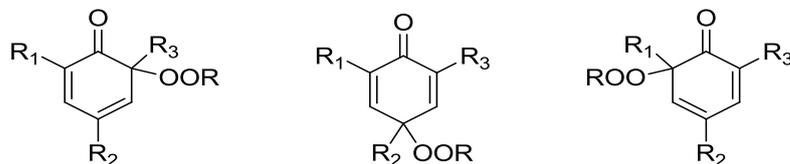
Показано, что величины констант  $k_7$  и коэффициентов  $f$  для ионола, вычисленные из параметров кинетических кривых окисления МО в PhCl с добавкой DMF и без нее идентичны. В тоже время для 2,4,6-триметилфенола (ТМФ) указанные параметры разнились: добавки DMF приводили к незначительному снижению константы  $k_7$  и существенно уменьшали экспериментально определяемую величину  $f$ .

Как известно, экспериментально определяемое значение константы скорости  $k_7$  не зависит от концентрации ФАО в окисляемой пробе и ее снижение может быть обусловлено образованием водородных связей с участием атома Н феноксильного гидроксила. Вместе с тем, активная концентрация ФАО определяет продолжительность периода индукции  $\tau$ , а, соответственно, и рассчитываемый из  $\tau$  коэффициент ингибирования  $f$ . При

этом  $f$  принимает значение, равное 2, при условии, что к моменту выхода из периода индукции  $\text{ArOH}$  количественно расходуется в реакции (7), а образующейся в ней радикал  $\text{ArO}\cdot$  – в реакции (8) (схема 5-1).

Маловероятно, что присутствие в системе DMF приводит к снижению реакционной способности триметилфеноксильного радикала в реакции (8). Скорее снижение экспериментально определяемой величины  $f$  для ТМФ в присутствии DMF обусловлено тем, что вследствие малой экранированности фенольной  $\text{OH}$ -группы часть молекул ТМФ образует достаточно прочные водородные связи с молекулами DMF. Это приводит к образованию малоактивных в реакции (7) комплексов, и, по сути, эквивалентно снижению концентрации «активных» молекул ТМФ в окисляющейся пробе. Аналогичные эффекты, очевидно, проявляются и в случае диметилзамещенных гидрофильных производных **108a** и **206**.

В таблице 5-3 обращают на себя внимание и малые значения коэффициентов  $f$  для ди-*трет*-бутилзамещенных производных **106a** и **200** в сравнении с ионолом, что можно объяснить низкой скоростью протекания реакции (8) с участием феноксильных радикалов, образующихся из **106a** и **200**. В общем случае из феноксидов 2,4,6-триалкилфенолов в реакции (8) образуется смесь *орто*- и *пара*-изомеров хинолидных пероксидов:



Однако феноксильные радикалы 2,6-ди-*трет*-бутил-4-алкилфенолов в силу пространственной затрудненности *орто*-положений фенольного кольца присоединяют  $\text{RO}_2\cdot$  с образованием преимущественно *пара*-изомеров названных пероксидов. По всей видимости, значительный объем и полярность изотиурониевого и сульфонатного фрагментов создают препятствия для подхода радикалов в *пара*-положение фенольного кольца, и это приводит к снижению величины  $f$  для *орто*-ди-*трет*-замещенных соединений **106a** и **200**. Вполне закономерно, что при переходе от указанных соединений к их метил-*трет*-бутилзамещенным аналогам **113b** и **210** происходит существенное увеличение коэффициента ингибирования  $f$ , поскольку *орто*-положение с метильным заместителем оказывается достаточно «открытым» для атаки  $\text{RO}_2\cdot$ .

В обсуждаемой модельной системе в рядах галогенидов изотиурония **106a** – **113b** – **108a** и пропансульфонатов **200** – **210** – **206** при замене *трет*-бутильных заместителей на метильные группы наблюдалось незначительное возрастание константы  $k_7$ , при этом ди-*трет*-бутилзамещённые соединения **106a** и **200** по величинам  $k_7$  соответствовали тиоэтановой кислоте **214** и бутилсульфиду **309** с таким же *орто*-замещением (таблица 5-1). Одновременно для менее экранированных производных **113b**, **108a** и **210**, **206** измеренные значения  $k_7$  оказались ниже, чем для соответствующих кислот **244**, **218** и сульфида **312**.

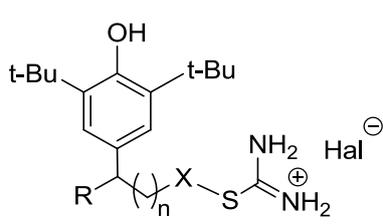
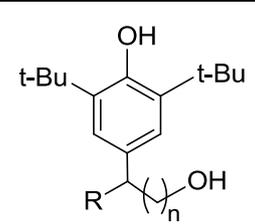
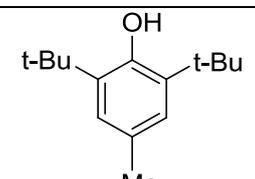
В целом, результаты исследований, представленные в таблице 5-2, привели нас к выводу, что использование добавок DMF для увеличения растворимости синтезированных соединений с ионными фрагментами в системе MO / PhCl приемлемо только для пространственно-затрудненных фенолов. В случаях же частично-экранированных фенолов добавки DMF в той или иной степени снижают экспериментально измеряемые значения  $k_7$  и  $f$ .

На примере ди-*трет*-бутилзамещённых галогенидов изотиурония рассматривали влияние строения *пара*-заместителя на величины  $k_7$  и  $f$  (таблица 5-4). В ряду исследованных соединений наименьшее значение константы  $k_7$  было определено для бензильного производного **115b**. Введение в *пара*-заместитель дополнительной метиленовой группы при переходе от **115b** к **116a** сопровождалось увеличением константы  $k_7$  в 1.6 раза (от  $1.5 \times 10^4$  до  $2.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ). При последующем удалении изотиурониевой группы от ароматического ядра в ряду соединений **116a** – **106a** – **117a** величина  $k_7$  изменялась не столь значительно.

Аналогично в ряду липофильных аналогов синтезированных изотиурониевых соединений, содержащих в *пара*-заместителе полярную ОН группу – алканолов **98** – **99** – **316** наблюдалось незначительное возрастание константы  $k_7$ .

Данный результат полностью соответствует классическим представлением о влиянии электроно-акцепторных заместителей на величину  $k_7$ : введение таких заместителей непосредственно в ароматическое ядро или в бензильное положение снижает реакционную способность фенолов в реакции (7), удаление электроно-акцепторных групп от ароматической системы на  $\geq 2$  метиленовых звеньев нивелирует их влияние [16].

Таблица 5-4. Значения константы скорости  $k_7$  и коэффициента ингибирования  $f$  для галогенидов изотиурония и алканолов  $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алкильного ряда, метилолеат в хлорбензоле, 60 °С

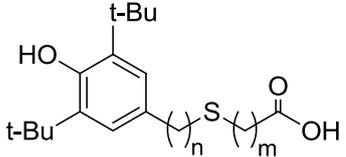
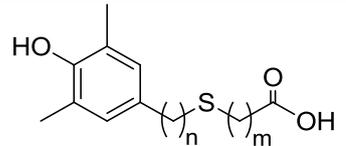
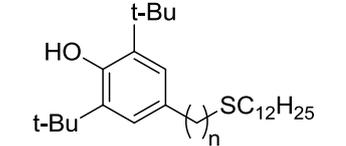
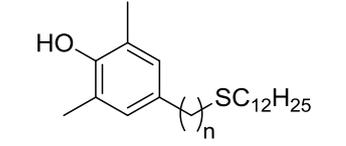
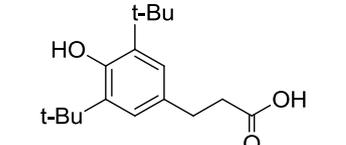
Антиоксидант						$k_7 \times 10^{-4}$ , M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	$f$
Формула	R	n	X	Hal	Номер		
	H	0	—	<b>Br</b>	<b>115b</b>	1.5	1.0
	H	1	—	<b>Cl</b>	<b>116a</b>	2.4	1.0
	H	2	—	<b>Cl</b>	<b>106a</b>	2.7	1.2
	H	3	—	<b>Cl</b>	<b>117a</b>	2.8	1.3
	Me	2	—	<b>Cl</b>	<b>118a</b>	2.6	1.2
	H	2	-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<b>Cl</b>	<b>158a</b>	2.6	2.0
	H	1	—	—	<b>98</b>	2.3	1.8
	H	2	—	—	<b>99</b>	2.4	1.8
	H	3	—	—	<b>316</b>	2.8	1.9
	Me	2	—	—	<b>317</b>	2.5	1.4
	—	—	—	—	Ионол	2.6	2.0

Все исследованные алканолаы с неразветвленной *para*-алкильной цепью, характеризовались коэффициентами ингибирования  $f$  близкими к 2. Это означает, что к моменту выхода окисления из периода индукции феноксила, образуемые этими соединениями в реакции (7), практически количественно вступали в реакцию (8). Для галогенидов изотиурония коэффициент  $f$  принимал меньшие значения, при этом в ряду **115b** – **116a** – **106a** – **117a** – **158a** наблюдалось увеличение значения коэффициента  $f$  в соответствии с удлинением алкильной цепи, отделяющей группу  $SC(NH_2)_2^+$  от ароматического ядра, и уменьшением стерических препятствий, создаваемой этой группой для протекания реакции (8). Появление метильной группы у  $\alpha$ -атома углерода *para*-заместителя приводит к существенному снижению величины  $f$  в случае алканолола **317** и практически не отражается на эффективности соответствующего изотиурониевого производного **118a**. Очевидно, что в этом случае пространственные затруднения, создаваемые  $\alpha$ -метильным за-

местителем, нивелировались по сравнению с экранированием, создаваемым более объемной изотиуриновой группировкой.

В ряду  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкилтио)этановых кислот при окислении кумола, как и для соответствующих им галогенидов изотиуриония при окислении МО в PhCl, наблюдалось возрастание константы  $k_7$  при увеличении числа метиленовых звеньев, разделяющий ароматическое ядро и атом серы (таблица 5-5). Аналогичным образом пропилтиоэтановая кислота **218** превосходила по величине  $k_7$  свой бензильный аналог **252** во всех модельных системах. Введение дополнительного метиленового звена между атомом серы и карбоксильной группой при переходе от тиоэтановых кислот **225** и **214** к тиопропановым **226** и **216** не сопровождалось значимым изменением

Таблица 5-5. Значения константы скорости  $k_7$  для ( $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)алкановых кислот и их структурных аналогов

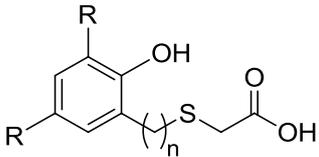
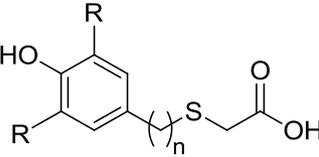
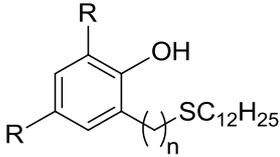
Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$		
Формула	n	m	Номер	Кумол, 60°C	Стирол, 50°C	МО в PhCl, 60°C
	1	1	<b>229</b>	1.3		2.0
	2	1	<b>225</b>	1.7		
	2	2	<b>226</b>	1.6		
	3	1	<b>214</b>	1.9		3.0
	3	2	<b>216</b>	1.8		
	1	1	<b>252</b>	7.5	19.8	2.8
	1	2	<b>259</b>	10.1		
	3	1	<b>218</b>	10.8	22.3	4.2
	1		<b>314</b>	2.0	2.1	
	3		<b>309</b>	2.2	2.2	1.8
	1		<b>315</b>		12.5	
	3		<b>312</b>		13.7	3.3
			<b>74</b>	1.6		2.8

величин  $k_7$ , в то время как в случае бензильных соединений способствовало увеличению  $k_7$  при переходе от **252** и **259**. Значение константы  $k_7$  для реперного ФАО – фенозан-кислоты **74** – совпало с таковым для этилтиопропановой кислоты **226**.

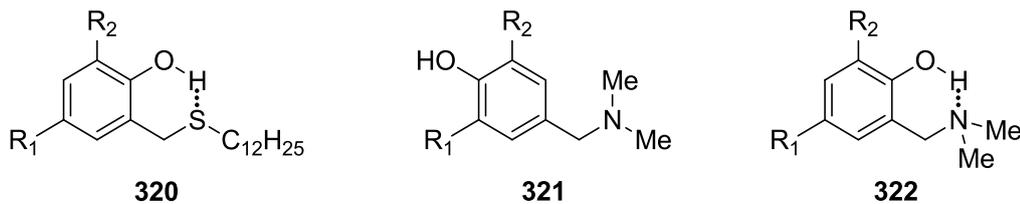
В случае ( $\omega$ -(2-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот наблюдалась та же закономерность изменения величины  $k_7$  в зависимости от числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра: бензильная кислота **265** характеризовалось меньшей реакционной способностью, чем ее пропильный гомолог **247** как при окислении стирола, так и метилолеата (таблица 5-6).

Следует заметить, что различия в величинах  $k_7$  для соединений **265** и **247** оказались значимо больше, чем для изомерных им соединений **252** и **218** с карбоксилсодержащим заместителем в *пара*-положении. При этом, если (3-(2-гидроксиарил)пропил)тиоэтановая кислота **247** уступала по величине  $k_7$  своему 4-гидроксизамещенному изомеру **218** в 1.04–1.23 раза (в зависимости от субстрата окисления), то в случае бензильных соединений **265** и **252** аналогичные значения различались в 1.75–2.42 раза.

Таблица 5-6. Значения константы скорости  $k_7$  для ( $\omega$ -(3,5-диалкил-2(4)-гидроксифенил)алкилтио)этановых кислот и их структурных аналогов

Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$		
Формула	R	n	Номер	Кумол, 60°C	Стирол, 50°C	МО в PhCl, 60°C
	<i>t</i> -Bu	1	<b>264</b>	1.4		0.9
	Me	1	<b>265</b>	3.1		1.6
	Me	3	<b>247</b>	8.8	21.5	3.7
	<i>t</i> -Bu	1	<b>229</b>	1.3		2.0
	Me	1	<b>252</b>	7.5	19.8	2.8
	Me	3	<b>218</b>	10.8	22.3	4.2
	Me	1	<b>318</b>	2.8		
	Me	3	<b>319</b>	8.7		

В работе [56] было показано, что в молекулах *орто*-бензилсульфидов **320** происходит образование внутримолекулярной водородной связи с участием сульфидной группы и атома водорода фенольного гидроксила. Ранее также было установлено [400], что в то время как 4-гидроксибензиламинаы **321** эффективно ингибируют инициированное окисление кумола и МО в PhCl, их *орто*-изомеры **322** в этих модельных системах практически не проявляют ингибирующих свойств вследствие образования прочной внутримолекулярной связи  $\text{OH}\cdots\text{N}$ :

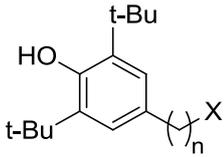


где  $R_1, R_2 = \text{Me}, t\text{-Bu}$

По всей видимости, снижение величины  $k_7$  для *орто*-бензильной кислоты **265** также связано с образованием внутримолекулярной водородной связи с участием атома водорода фенольного гидроксила, что подтверждается спектральными характеристиками этого соединения (см. главы 4, 6). При переходе от **229** к **264** два фактора разнонаправленно действуют на величину  $k_7$ : снижение стерических затруднений у фенольной группы и образование водородной связи с ее участием, – как следствие соединения **229** и **264** практически не различаются по реакционной способности в отношении кумилпероксидных радикалов.

В таблице 5-7 приведены величины  $k_7$  и  $f$  для структурных аналогов соединений **106a** и **200**, различающихся природой полярного фрагмента. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в АРА соединений с различными ионогенными фрагментами в условиях инициированного окисления МО в хлорбензоле. Следует отметить лишь, что тиосульфат **168** характеризовался несколько более высоким значением коэффициента ингибирования  $f$ , что вполне согласуется с представленными выше рассуждениями о влиянии строения *пара*-заместителя на экспериментально определяемое значение  $f$ .

Таблица 5-7. Значения константы скорости  $k_7$  и коэффициента ингибирования  $f$  для гидрофильных производных 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропильного ряда, метилолеат в хлорбензоле, 60 °С

Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-4}$ , М <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	$f$
Формула	n	X	Номер		
	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>106a</b>	2.7	1.2
	3	NEt <sub>2</sub> × HCl	<b>44g</b>	2.9	1.3
	3	SSO <sub>3</sub> Na	<b>168</b>	2.8	1.6
	3	SO <sub>3</sub> Na	<b>200</b>	2.3	1.1
	2	COOK	<b>77</b>	2.5	1.3

### 5.1.2. Модель инициированного окисления метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия

Классическая схема окисления углеводородов в отсутствие ингибитора (схема 1-1) предполагает квадратичный обрыв цепей окисления по реакции (6). Скорость неингибированного окисления  $W_0$  в этом случае пропорциональна  $\sqrt{W_i}$ :

$$W_0 = k_2 [RH] \sqrt{\frac{W_i}{2k_6}} \quad (\text{V})$$

где [RH] – концентрация субстрата в пробе,  $W_i$  – скорость инициирования,  $k_2$  и  $k_6$  – константы скоростей соответствующих реакций

С учетом отношения (VI) аналогичным образом зависит и от концентрации инициатора и скорость неингибированного окисления:  $W_0 \sim \sqrt{C_i}$ :

$$W_i = ekC_i \quad (\text{VI})$$

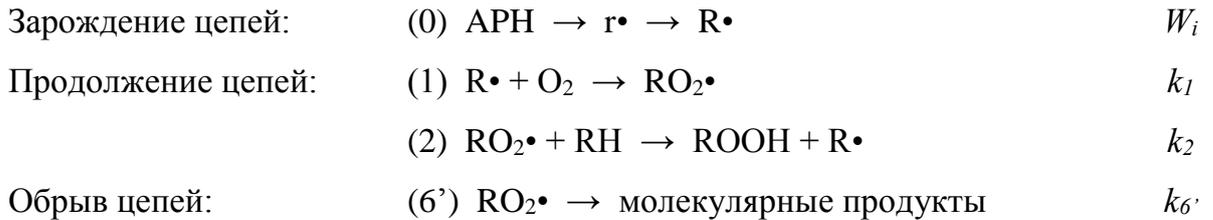
где  $e$  – выход радикалов на одну распавшуюся молекулу инициатора,  $k$  – константа скорости распада инициатора;  $C_i$  – концентрация инициатора

Ранее В. А. Рогинским было установлено [16, 34], что при окислении метиллинолеата в хлорбензоле (гомогенный раствор), как и в большинстве других модельных систем, соблюдается зависимость  $W_0 \sim \sqrt{W_i}$ , а при окислении метиллинолеата в водно-

мицеллярном растворе SDS скорость окисления  $W_0$  прямо пропорциональна скорости инициирования. Аналогичная особенность была выявлена нами и при окислении метилолеата в водном растворе SDS (рисунок 5-4).

Таким образом, окисление метилолеата в водном растворе SDS в присутствии АРН протекает как свободнорадикальный цепной процесс, который следует описывать последовательностью превращений, представленной на схеме 5-2.

Схема 5-2



где  $r\cdot$  – образующийся из АРН радикал

Кинетический анализ данной схемы в квазистационарном приближении по  $R\cdot$  и  $RO_2\cdot$  приводит к следующему выражению для скорости расходования кислорода:

$$W_0 = -\frac{d[O_2]}{dt} = k_2[RO_2\cdot][RH] = \frac{k_2}{k_6'} W_i [RH] \quad (VII)$$

где  $d[O_2]$  – количество кислорода, поглощенное за время  $dt$  и отнесенное к объему пробы

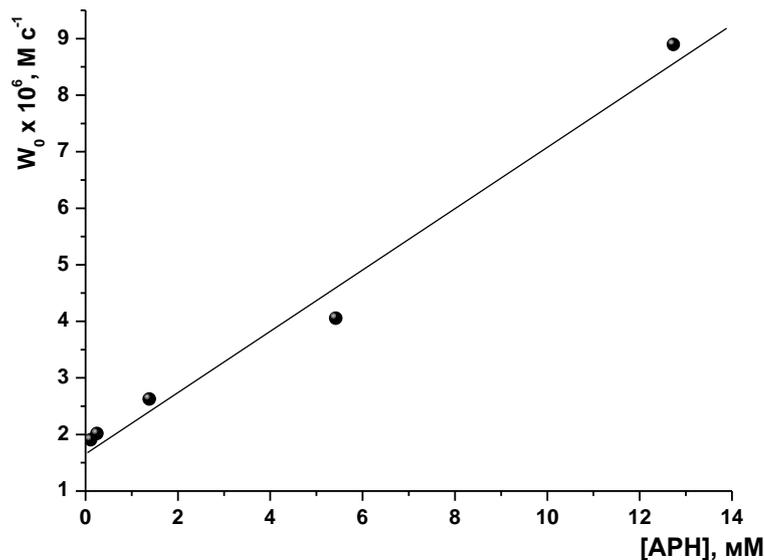
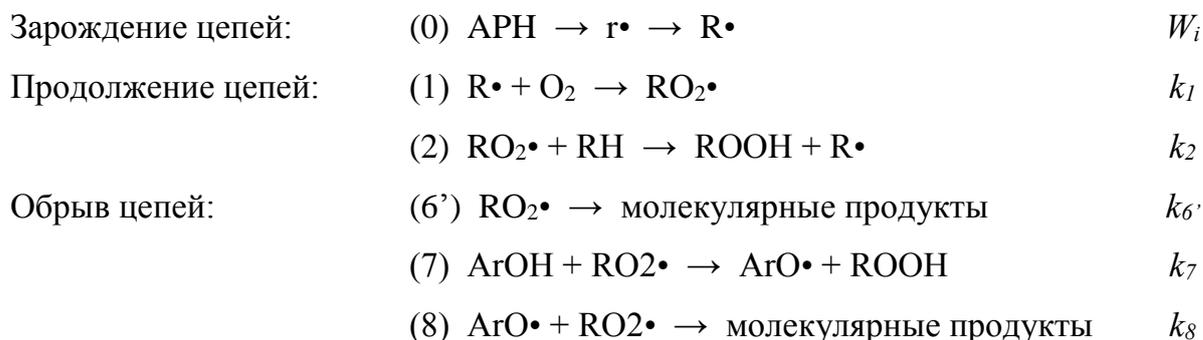


Рисунок 5-4. Зависимость скорости неингибированного окисления  $W_0$  метилолеата в водном растворе SDS при  $60^\circ\text{C}$  от концентрации инициатора

При введении в систему фенольного ингибитора (ArOH) схема 5-2 трансформируется в схему 5-3:

Схема 5-3



Решение соответствующей системы уравнений с учётом того, что ингибитор расходуется только в реакции (7), приводит к следующему уравнению для скорости ингибированного окисления:

$$W = -\frac{d[O_2]}{dt} = \frac{k_2}{2k_7} \frac{[RH]W_i}{[ArOH] + k_6} \quad (\text{VIII})$$

Используя отношения (VII) и (VIII), получаем следующее выражение:

$$\frac{W_0}{W} = 1 + \frac{2k_7}{k_2} \frac{W_0 [ArOH]}{W_i [RH]} \quad (\text{IX})$$

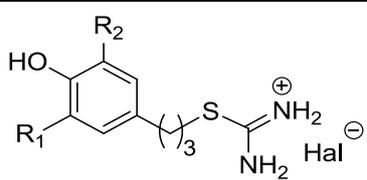
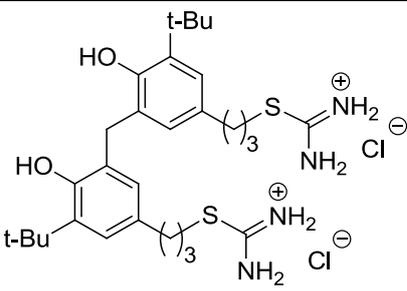
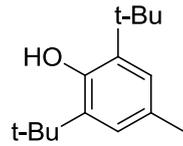
Из уравнения (IX) с использованием экспериментально определённых значений  $W_0$  и  $W$  находили отношение  $k_7/k_2$ , характеризующее реакционную способность исследованных соединений в отношении пероксорадикалов метилолеата в водном растворе SDS.

Необходимая для расчёта абсолютных значений  $k_7$  величина  $k_2$  при окислении метилолеата в водном растворе SDS при 60 °C в литературе не приводится. Вместе с тем, известно [16], что величина  $k_7$  слабо зависит от природы  $RO_2\cdot$ . Это позволило нам оценить значение  $k_2$  с использованием величины  $k_7$ , определённой для ионола при окислении метиллинолеата в водном растворе SDS ( $1.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  при 40 °C) [34]. Согласно данным [16] энергия активации для реакции ионола с пероксидными радикалами составляет  $\sim 4.5$  ккал/моль, из уравнения Аррениуса находим, что в этом случае при 60 °C  $k_7 = 2.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ . В используемой нами модельной системе параметр  $k_7/k_2$  для ионола составляет 1400, соответственно  $k_2 = 20.7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ . С использованием этого значения были вычислены представленные ниже величины  $k_7$ . Все измерения проводились в 4-7 кратной повторности, средняя квадратичная ошибка во всех случаях не превышала 25 %

В таблице 5-8 представлены величины  $k_7$  и  $f$ , измеренные для ряда галогенидов изотиурония при окислении МО в мицеллярном растворе SDS в сравнении с аналогичными параметрами, полученными при окислении МО в хлорбензоле. Для всех исследованных изотиурониевых солей при переходе от гомогенного раствора МО в PhCl к микрогетерогенной системе МО в H<sub>2</sub>O/SDS наблюдалось снижение значений  $k_7$  и  $f$ , причем в наибольшей степени константа  $k_7$  уменьшилась для наименее экранированного соединения **108a** с диметильным *орто*-замещением. Вместе с тем, для ионола при таком переходе параметры АРА по существу не изменились.

Основными факторами, определяющими значение константы скорости  $k_7$ , являются, как известно, природа реагирующих частиц ArOH и RO<sub>2</sub>• и температура. В рассматриваемых модельных системах в реакцию вступали одни и те же фенолы с одними и теми же липопероксидными радикалами при одинаковой температуре; это позволяет

Таблица 5-8. Значения константы скорости  $k_7$  для галогенидов *S*-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиурония при окислении метилолеата в различных системах, 60 °C

Антиоксидант					МО в H <sub>2</sub> O/SDS		МО в PhCl	
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hal	Номер	$k_7 \times 10^{-4}$ , M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	$f$	$k_7 \times 10^{-4}$ , M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	$f$
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Cl	<b>106a</b>	1.6	0.4	2.7	1.2
	<i>t</i> -Bu	Me	Br	<b>113b</b>	1.9	0.5	2.3	1.7
	Me	Me	Cl	<b>108a</b>	1.0	0.7	2.9	1.1
				<b>123</b>	2.4	0.4*		
				Ионол	2.9	2.0	2.6	2.0

Примечание: \* приведен параметр  $fn$

считать, что наблюдаемые различия между экспериментально определяемыми величинами  $k_7$  в этих модельных системах связаны не с собственно изменением константы скорости элементарной реакции (7), а с чисто физическими причинами, изменяющими вероятность встречи  $\text{ArOH}$  с  $\text{RO}_2\bullet$ , в частности, с характером распределения молекул ФАО в микрогетерогенной системе.

В отличие от ионола синтезированные нами галогениды изотиурония являются гидрофильными соединениями: для **106a**, например, коэффициент распределения метилолеат : вода составляет  $\sim 0.04$ , а для ионола, исходя из данных работы [34], близок к 8000). Соответственно, при окислении МО в водном растворе SDS ионол локализуется практически нацело внутри мицелл, и вероятность встречи его молекул с радикалами МО фактически не меняется, как следствие, не меняются и количественные параметры его АРА ( $k_7$  и  $f$ ). Галогениды же изотиурония должны находиться преимущественно в водной фазе, что отражается на их активности в отношении радикалов МО внутри мицелл.

Следует отметить, что в серии экспериментов, результаты которых отражены в таблице 5-8, антиоксиданты добавляли в пробу в момент ее приготовления. Экранированные галогениды изотиурония обладают поверхностно-активными свойствами, и можно предположить, что часть их молекул встраивалась в мицеллы вместе с SDS, так что фенольный фрагмент оказывался обращенным внутрь мицеллы, что облегчало его взаимодействие с активными радикалами. Во всяком случае величины констант  $k_7$  отличались от таковых, измеренных при окислении метилолеата в хлорбензоле, не столь значительно. В последующих же экспериментах (таблицы 5-9 – 5-13) гидрофильные антиоксиданты добавляли по классической схеме – в готовую пробу после начала ее окисления, экспериментально измеряемая при этом величина  $k_7$  для галогенида изотиурония **106a** оказалась ниже в  $\sim 4$  раза (таблица 5-9).

В ряду галогенидов изотиурония **106a** – **113b** – **108a** последовательная замена *трет*-бутильных заместителей на метильные приводила к немонотонному изменению величины  $k_7$ , **113b** превосходил по активности свой ди-*трет*-бутилзамещенный аналог **106a**, что следует связывать со снижением стерических препятствий для протекания реакции (7). Диметилзамещенный хлорид **108a**, напротив, характеризовался низкой величиной  $k_7$ , что, по всей видимости, обусловлено снижением его способности встраиваться в мицеллы.

У 2,2'-метилен-*бис*-фенолов, как известно, фенольные гидроксилы обладают различной реакционной способностью в реакции (7), что связано с образованием внутримолекулярной водородной связи [24]. По всей видимости, по этой же причине хлорид изотиуруния **123** в рассматриваемой модельной системе превосходил по эффективности свои мооядерные аналоги **106a** и **113b**.

При анализе данных таблицы 5-8 обращает на себя внимание и тот факт, что при окислении МО в H<sub>2</sub>O/SDS все соли изотиуруния характеризуются очень низким коэффициентом ингибирования  $f$ , который принимает значения от 0.4 до 0.7. Это означает, что к моменту выхода окисления из периода индукции не более 40-70 % всех молекул данных соединений успевает прореагировать с радикалами МО.

Для *бис*-фенола **123** представленное в таблице 5-8 значение коэффициента ингибирования относится к молекуле в целом, т.е. представляет собой комплексный параметр  $f \cdot n$  (где  $n$  – число фрагментов ArOH в молекуле ФАО, для **123** равно 2). Однако реально данная величина, по всей видимости, характеризует активность лишь одного из фенольных фрагментов. К такому заключению мы приходим, исходя из возможности образования в молекуле **123** внутримолекулярной водородной связи. Если такая водородная связь имеет место, то превращения **123** в реакциях (7) и (8) должны быть аналогичны таковым для 2,2'-метилен-*бис*-(4-метил-6-*трет*-бутилфенола) (**1**) (схема 5-4) [23]. Поскольку  $k_8' > k_7''$ , то образование дикетона **323** возможно только после количественного превращения исходного *бис*-фенола **1** в кетофенол **324** и в этом случае должно выполняться условие  $2 < f \cdot n \leq 4$ . Экспериментально определяемая нами величина  $f \cdot n = 0.4 \pm 0.1$  позволяет утверждать, что в рассматриваемых модельных условиях к моменту выхода окисления из периода индукции окислительные превращения затрагивают лишь один фенольный фрагмент антиоксиданта **123** и идут только до образования соответствующего ему кетофенола **324**.

В таблице 5-9 представлены значения констант  $k_7$  для тиосульфатов и сульфонов натрия, тиоэтановых кислот, а также бутилсульфидов  $\omega$ -(4-гидроксиарил)-алкильного ряда с различным *орто*-замещением. Исследованные соединения существенно различались по реакционной способности в отношении активных радикалов в микрогетерогенной системе МО – H<sub>2</sub>O/SDS, при этом синтезированные нами гидрофильные производные демонстрировали бóльшую вариабильность в антирадикальных свойствах, чем липофильные бутилфенолы.

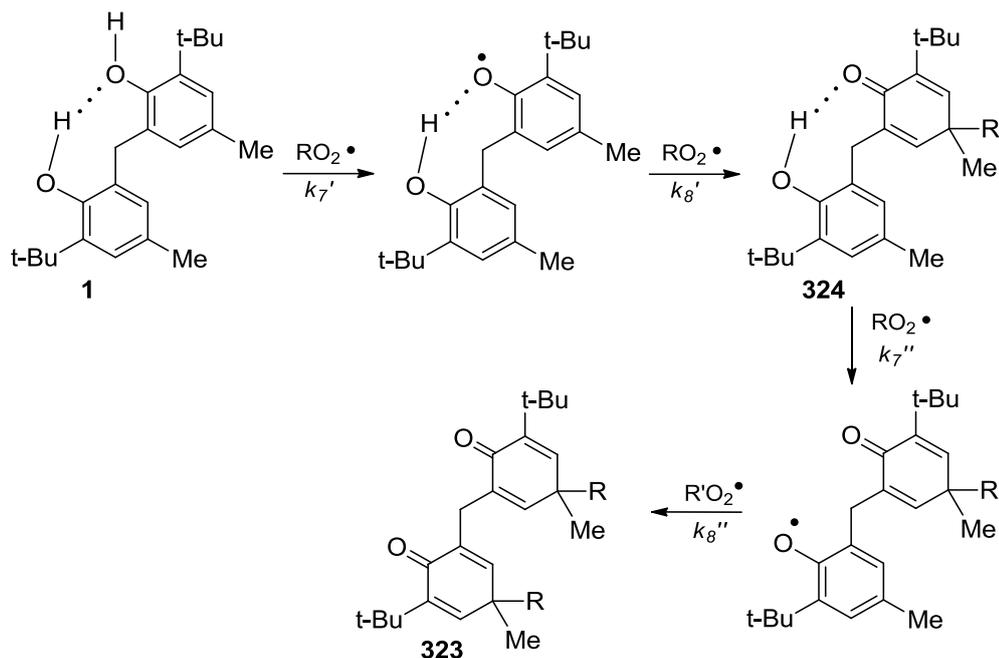
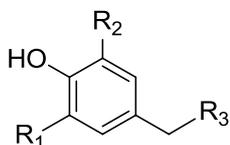


Таблица 5-9. Значения константы скорости  $k_7$  при окислении метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия ( $60\text{ }^\circ\text{C}$ ) для фенольных соединений общей формулы:



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>							
		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na		SCH <sub>2</sub> COOH		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SBu	
		ΦАО	$k_7 \times 10^{-3},$ M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	ΦАО	$k_7 \times 10^{-3},$ M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	ΦАО	$k_7 \times 10^{-3},$ M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>	ΦАО	$k_7 \times 10^{-3},$ M <sup>-1</sup> c <sup>-1</sup>
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>168</b>	5.6	<b>200</b>	3.5	<b>229</b>	2.2	<b>152</b>	2.9
Me	Me	<b>170</b>	0.9	<b>206</b>	1.1	<b>252</b>	0.4	<b>325</b>	3.3
<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr					<b>251</b>	3.2		
Cy	Cy	<b>169</b>	12.6	<b>205</b>	13.1	<b>250</b>	4.2	<b>154</b>	1.9
H	H	<b>171</b>	0.2	<b>207</b>	0.4			<b>326</b>	0.4
Me	<i>t</i> -Bu	<b>172</b>	10.2	<b>210</b>	9.1	<b>253</b>	3.1	<b>327</b>	2.5
Me	<i>i</i> -Pr					<b>255</b>	1.1		
Me	Cy	<b>173</b>	15.2			<b>254</b>	3.7	<b>328</b>	2.3
H	<i>t</i> -Bu	<b>174</b>	1.7	<b>208</b>	1.8			<b>329</b>	1.6
H	Cy	<b>175</b>	2.0	<b>209</b>	1.8			<b>330</b>	2.6

В частности, величины  $k_7$  для *орто*-дизамещенных тиосульфатов различались в 16.9 раза (от 900 до 15200 М<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>), для тиоэтановых кислот – в 10.5 раза (от 400 до 4200 М<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>), для бутилсульфидов – только в 1.7 раза (от 1900 до 3300 М<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>).

Во всех структурно-связанных рядах гидрофильных производных проявлялись единые закономерности изменения величины  $k_7$  в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей. Так, независимо от природы полярного фрагмента в *пара*-заместителе *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенные соединения **168**, **200** и **229** уступали по величине  $k_7$  своим дициклогексилзамещенным аналогам **169**, **205** и **250**, соответственно. Замена же двух *трет*-бутильных заместителей на метильные группы при переходе от **168** к **170**, от **200** к **206** и от **229** к **252** сопровождалась снижением константы  $k_7$ . При этом для диметил- и дициклогексилзамещенных соединений значения  $k_7$  различались в 10.5 – 14 раз.

Вместе с тем, ранее на примере (3-(4-гидроксиарил)пропил)тиоэтановых кислот нами было показано, что в гомогенных системах независимо от окисляемого субстрата *орто*-диметил- и дициклогексилзамещенные производные характеризуются близкими величинами  $k_7$  и превосходят по этому параметру свои ди-*трет*-бутилированные аналоги (таблица 5-1).

Увеличение реакционной способности фенолов в реакции (7) при замене *трет*-бутильных *орто*-заместителей на циклогексильные и метильные обычно связывают со снижением стерических затруднений для протекания реакций с участием AgOH. Не вызывает сомнений, что в микрогетерогенных водно-липидных системах значение имеет и способность гидрофильного антиоксиданта проникать/встраиваться в мицеллы. Очевидно, что циклогексильные заместители в сравнении с метильными существенно облегчают эту задачу.

Исследованные тиосульфаты, сульфонаты и тиоэтановые кислоты с несимметричным метил-*трет*-бутильным и метил-циклогексильным замещением также характеризовались высокими значениями констант  $k_7$ , и по их величине приближались к соответствующим дициклогексилзамещенным соединениям. Вместе с тем, моно-*орто*-замещенные тиосульфаты и сульфонаты характеризовались невысокой реакционной способностью в отношении RO<sub>2</sub>•, соответствующие значения  $k_7$  составляли (1.7–2.0) × 10<sup>3</sup> М<sup>-1</sup> с<sup>-1</sup>. Полное удаление *орто*-заместителей сопровождалось дальнейшим снижением константы  $k_7$ .

Таким образом, наибольшими значениями константы скорости  $k_7$  в рассматриваемой серии экспериментов характеризовались гидрофильные соединения с дициклогексильным и метил-циклогексильным замещением – тиосульфаты **169** и **173** и сульфонат **205**. По значениям  $k_7$  ( $(1.26 - 1.52) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ) эти соединения превосходили фенозан калия **77**, для которого в данной модельной системе величина  $k_7$  составила  $5.8 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ , и приближались к тролоксу с  $k_7$  равной  $3.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ .

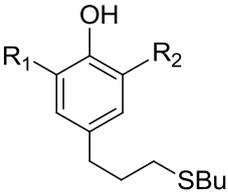
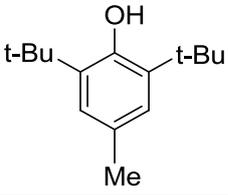
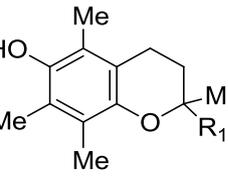
Последнее обстоятельство представляется важным, поскольку тролокс является гидрофильным аналогом  $\alpha$ -токоферола и практически эквивалентен ему по АРА [**14**, **16**].  $\alpha$ -Токоферол, в свою очередь, является одним из наиболее эффективных природных антиоксидантов, и, принято считать [**16**], что характеризующие его значения  $k_7$  приближаются к максимально возможным для ФАО.

В отличие от своих гидрофильных аналогов бутилсульфиды с метил-циклогексильным и дициклогексильным *орто*-замещением (**328** и **154**, соответственно) в рассматриваемой модельной системе не проявляли высокой АРА и по величинам  $k_7$  уступали как соответствующим тиосульфатам **173**, **169**, сульфонату **205** и тиоэтановым кислотам **254**, **250**, так и своему ди-*трет*-бутилзамещенному аналогу **152**. При этом, значения  $k_7$ , характеризующие ионол ( $2.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ) и **152** ( $2.9 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ) различались на порядок. Таким образом, в микрогетерогенной системе для бутил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов наблюдалось, с одной стороны, снижение абсолютных значений величин  $k_7$ , с другой стороны, – нивелирование различий в АРА сульфидов с различным *орто*-замещением (таблица 5-10).

С нашей точки зрения, существенные различия в величинах  $k_7$  для двух липофильных пространственно-затрудненных фенолов – ионола и бутилсульфида **152** в рассматриваемой модельной системе связаны с различной локализацией этих соединений в мицеллах MO/SDS вследствие наличия у **152** черт строения, характерных для “якорных” антиоксидантов.

Классическими “якорными” антиоксидантами являются токоферолы. Благодаря наличию фитильного радикала в своей структуре молекула токоферола закрепляется в мембране строго определенным образом с ориентацией фенольной группы в сторону гидрофильной среды [**421**], протекание реакции (7) при этом становится возможным только при условии перемещения липопероксидного радикала к поверхности мембраны (рисунок 5-5).

Таблица 5-10. Значения константы скорости  $k_7$  для бутил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов

Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$			
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Номер	Стирол, 50 °C	Кумол, 60 °C	МО в PhCl, 60 °C	МО в H <sub>2</sub> O/SDS, 60 °C
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>152</b>	2.5	2.5	2.3	0.29
	Me	Me	<b>325</b>	15.0	18.8	4.0	0.33
	Cy	Cy	<b>154</b>	19.1	15.0	4.0	0.19
	Me	Cy	<b>328</b>	19.4	16.0	2.9	0.23
	H	<i>t</i> -Bu	<b>329</b>	7.6	6.3	2.0	0.16
			ионол	2.8	2.4	2.6	2.9
	COOH		тролокс	110 [34]			3.7
	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>		$\alpha$ -токоферол	350			1.3

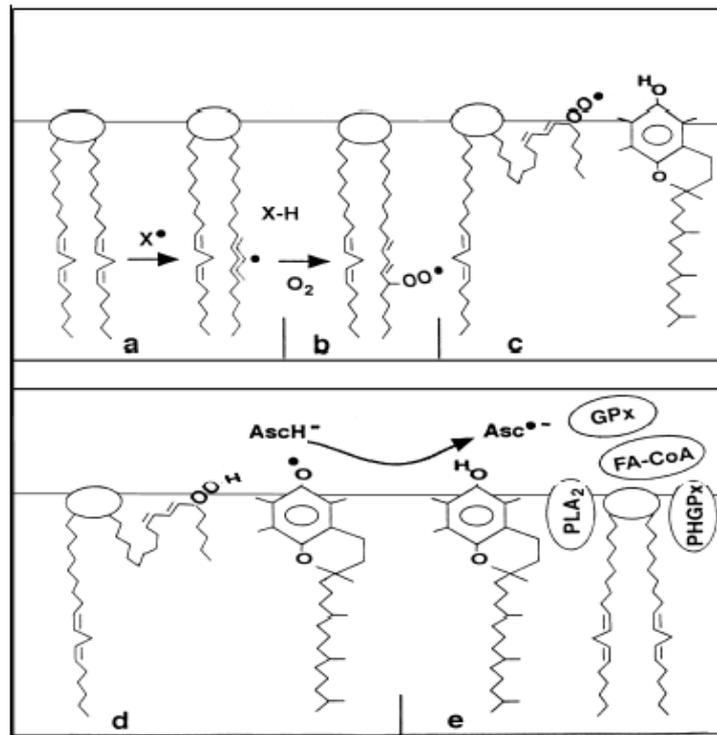


Рисунок 5-5. Расположение липопероксидов и  $\alpha$ -токоферола в биомембране [421].

Неудивительно, что в модельных гетерогенных средах липид/вода/ПАВ экспериментально определяемые значения константы  $k_7$  для  $\alpha$ -токоферола оказываются на два порядка ниже, чем при окислении модельных ароматических углеводов (таблицы 1-6 и 5-10).

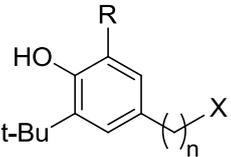
Показательно в этом отношении сопоставление АРА метилокса **4** и его “якорного” октадецилового аналога **5**: при окислении этилбензола оба соединения характеризуются одинаковыми значениями  $k_7$  ( $20000 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ ), а при окислении метиллинолеата в мицеллах SDS константа  $k_7$  для метилокса **4** составляет  $18000 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ , для эфира **5** –  $7 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$  (таблица 1-6).

Представляется вероятным, что компактная молекула ионола проникает внутрь мицелл и вступает в реакцию (7) фактически в гомогенном микрореакторе, в то же время сульфид **152** ориентируется в мицелле подобно  $\alpha$ -токоферолу: бутилтиопропильный заместитель располагается параллельно алкильным радикалам SDS, а фенольный фрагмент оказывается обращенным в сторону водной фазы. Как следствие, появляются и различия в экспериментально определяемых величинах  $k_7$  для названных соединений.

Различия в строении цепи, разделяющей арильный фрагмент и ионогенную группу, так же отражались на значениях константы  $k_7$ : увеличение числа метиленовых звеньев в ряду тиосульфатов **180** – **174** – **181** и для солей изотиурония при переходе от **115b** к **106a** сопровождалось закономерным возрастанием величины  $k_7$ . Еще большее увеличение константы  $k_7$  происходило при включении в *para*-заместитель тиоэтиленового мостика при переходе от **168** к **182** и от **200** к **212** (таблица 5-11).

Как отмечалось ранее, функциональные группы, удаленные от ароматического ядра на два и более метиленовых звена, практически не оказывают влияния на энергию связи  $\text{AgO-H}$ , а, соответственно, различия в величинах  $k_7$  для указанных соединений, связаны с иными факторами. В частности, удаление ионизированной группы от *tert*-бутилзамещенной ароматической системы приводит к увеличению степени выраженности поверхностно-активных свойств молекулы и, соответственно, облегчает её встраивание в мицеллу.

Таблица 5-11. Значения константы скорости  $k_7$  для гидрофильных производных  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкильного ряда при окислении МО в  $H_2O/SDS$ , 60 °С

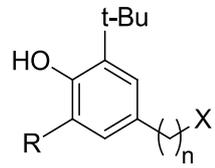
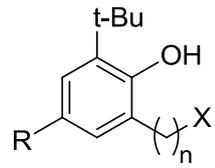
Формула	Антиоксидант				$k_7 \times 10^{-3}$ , $M^{-1} c^{-1}$
	R	n	X	Номер	
	H	2	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>180</b>	1.3
	H	3	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>174</b>	1.7
	H	4	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>181</b>	2.4
	H	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>111a</b>	1.5
	<i>t</i> -Bu	1	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br	<b>115b</b>	3.6
	<i>t</i> -Bu	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>106a</b>	4.2
	<i>t</i> -Bu	3	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>168</b>	5.6
	<i>t</i> -Bu	3	SO <sub>3</sub> Na	<b>200</b>	3.5
	<i>t</i> -Bu	3	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>182</b>	10.2
	<i>t</i> -Bu	3	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na	<b>212</b>	10.0
	<i>t</i> -Bu	3	SC(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I	<b>121c</b>	3.4
	<i>t</i> -Bu	3	NHMe <sub>2</sub> Cl	<b>44f</b>	4.7
	<i>t</i> -Bu	2	COOK	<b>77</b>	5.8

Производные 4-пропил-2,6-ди-*трет*-бутилфенола с различными ионогенными фрагментами в *пара*-заместителе несколько различались по значениям константы  $k_7$ , однако резких различий между гидрофильными соединениями катионного типа (с группами SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl, SC(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>I, NHMe<sub>2</sub>Cl) и анионного (с группами S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na, SO<sub>3</sub>Na, COOK) не наблюдалось. Так, величины  $k_7$  варьировали для них в диапазоне  $(3.4 - 4.7) \times 10^3$  и  $(3.5 - 5.8) \times 10^3 M^{-1} c^{-1}$ , соответственно.

Для всех соединений, представленных в таблице 5-11, коэффициент ингибирования  $f$  принимал значения  $0.4 \pm 0.1$  или  $0.5 \pm 0.1$ .

Изомеры, содержащие гидрофильные группы в *орто*- и *пара*-заместителях, также различались по активности участия в реакции (7). Перенос *трет*-бутильной группы из *орто*- в *пара*-положение при переходе от **168** к **183** сопровождался увеличением константы  $k_7$  (таблица 5-12), что, без сомнения, связано со снижением стерических препятствий для взаимодействия фенольного гидроксила с радикалом метилолеата.

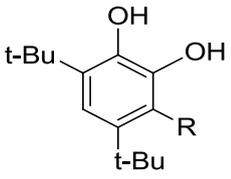
Таблица 5-12. Значения константы скорости  $k_7$  для гидрофильных производных  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкильного ряда при окислении МО в  $H_2O/SDS$ , 60 °С

Формула	Антиоксидант			Номер	$k_7 \times 10^{-3}$ , М <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
	R	n	X		
	<i>t</i> -Bu	3	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>168</b>	5.6
	<i>t</i> -Bu	1	SCH <sub>2</sub> COOH	<b>229</b>	2.2
	Me	1	SCH <sub>2</sub> COOH	<b>253</b>	3.1
	<i>t</i> -Bu	3	S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>183</b>	7.2
	<i>t</i> -Bu	1	SCH <sub>2</sub> COOH	<b>264</b>	1.3
	Me	1	SCH <sub>2</sub> COOH	<b>265</b>	1.3

В случае бензилтиозановых кислот, напротив, замена как *трет*-бутильного, так и метильного заместителя в *орто*-положении на карбоксилсодержащий радикал при переходе от **229** и **253** к **264** и **265**, соответственно, приводила к снижению константы  $k_7$ . При этом соединения **264** и **265** не отличались по реакционной способности в отношении RO<sub>2</sub>•. Напомним, что спектральные характеристики соединений **264** и **265** свидетельствуют о наличии в их молекулах внутримолекулярной водородной связи с участием атома водорода фенольного гидроксила. Образование таких связей всегда сопровождается снижением величины  $k_7$ .

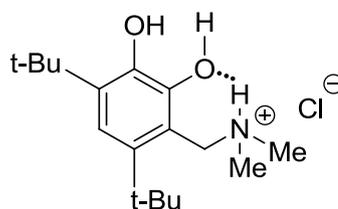
В таблице 5-13 представлены значения констант скорости взаимодействия с пероксидными радикалами 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина и его производных. Показано, что, как и в случае одноатомных частично экранированных фенолов, для 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина (**332**) при переходе от окисления кумола к окислению метилолеата в растворе SDS происходит значимое (в 29.7 раза) снижение величины  $k_7$ . Пирокатехин **332** ~7 раз превосходит ионол по реакционной способности в отношении кумилпероксидных радикалов, и ~5 раз менее эффективно, чем ионол ингибирует окисление МО в водно-мицеллярном растворе. Довольно высокие значения константы  $k_7$ , определяемые для пирокатехинов в модельных углеводородах, принято связывать с образованием водородной связи между соседними ОН-группами, что повышает реакционную способность гидроксила, атом водорода которого не задействован в образовании водородной связи. В рассматриваемой модельной системе активность пирокатехина **332** резко

Таблица 5-13. Значения констант скорости  $k_7$  для производных  
3,5-ди-*tert*-бутилпирокатехина

Антиоксидант			$k_7 \times 10^{-3}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$	
Формула	R	Номер	МО в H <sub>2</sub> O/SDS, 60 °C	Кумол, 60 °C
	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Na	<b>184</b>	9.4	
	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na	<b>213</b>	3.4	
	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>125</b>	3.1	
	CH <sub>2</sub> NHMe <sub>2</sub> Cl	<b>331</b>	23.4	
	H	<b>332</b>	5.9	175
Ионол			29	24

снижается, поскольку его OH группы мало экранированы и образуют водородные связи с молекулами окисляющегося субстрата  $\text{ArOH} \cdots \text{OC}(\text{OMe})\text{C}_{17}\text{H}_{33}$  и/или воды  $\text{ArOH} \cdots \text{H}_2\text{O}$ .

В ряду гидрофильных производных пирокатехина **332** обращает на себя внимание высокая реакционная способность аммонийного производного **331**, которая, очевидно, так же связана с образованием водородной связи:



## 5.2. Изучение общей антиоксидантной активности синтезированных соединений

Использование радикальных инициаторов при экспериментальном исследовании влияния различных соединений, в том числе фенольных, на свободнорадикальное окисление органических субстратов является широко распространенной практикой и имеет несомненные преимущества. В частности, такой подход позволяет существенно сократить длительность проведения эксперимента, упрощает кинетическую схему окисления, что обеспечивает возможность ее точного математического описания, кроме того, он от-

личается хорошей воспроизводимостью и, результаты, полученные в различных лабораториях на разном оборудовании, не имеют значимых различий.

Вместе с тем, в условиях инициированного окисления невозможно объективно оценить эффективность полифункциональных ФАО, поскольку процессы образования и распада гидропероксидов не отражаются на кинетике окисления, в то время как именно сочетание АРА с противопероксидной обеспечивает высокую ингибирующую эффективность полифункциональных ФАО в реальных условиях их применения.

Для оценки общей АОА (называемой также суммарной, общей или брутто-ингибирующей активностью) полифункциональных ингибиторов подходящими являются модели термического автоокисления различных органических субстратов, в качестве которых обычно используют гексадекан, минеральные масла, полимеры, растительные масла, свиной жир, эфиры ненасыщенных жирных кислот.

Основной проблемой изучения гидрофильных ФАО в таких системах является их малая растворимость в безводных средах. В этой связи в модельной системе автоокисления метилолеата основными объектами наших исследований явились  $\omega$ -((гидроксиарил)алкилтио)алкановые кислоты, а не их соли. Кроме того, отдельный цикл исследований был выполнен на модели  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в водной эмульсии. В отличие от радикальных инициаторов, добавки которых обеспечивают постоянную скорость неингибированного окисления (рисунок 1-1), как будет показано ниже, в присутствии ионов меди (II) процесс окисления развивается автоускоренно, демонстрируя тем самым зависимость от накопления перекисных соединений в системе.

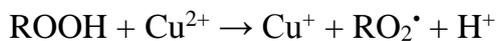
### *5.2.1. Модель $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде*

При выборе модели исследования общей антиоксидантной активности синтезированных соединений в гидрофильных средах мы первоначально остановились на методике, разработанной и апробированной В. Н. Ушкаловой с соавт. для исследования фенольных и серосодержащих соединений в качестве средств антиоксидантотерапии [422–425].

Данная методика основана на изучении кинетики поглощения кислорода в процессе окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде в присутствии каталитических

добавок хлорида меди (II) и цетилтриметиламмоний бромид в качестве эмульгатора и привлекла нас тем, что в условиях  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления свободные радикалы генерируются в процессе каталитического разложения гидропероксидов (схема 5-5).

Схема 5-5



Суммарно:



Соответственно, скорость инициирования должна зависеть от концентрации  $\text{ROOH}$ , и на кинетику окисления этилолеата должны оказывать влияние как АО антирадикального действия, так и восстанавливающие гидропероксиды. Это позволило нам полагать, что модель  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата принципиально подходит для исследования синтезированных нами полифункциональных гидрофильных производных, поскольку позволяет интегрировано оценивать их совокупную антирадикальную и противопероксидную активность.

В следствие нами было показано, что результаты, полученные с использованием данной методики, хорошо коррелируют с результатами, полученными с использованием тест-системы оценки антиокислительной и антиатерогенной активности препаратов, основанной на  $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$  – индуцированном окислении выделенных липопротеинов низкой плотности [336, 365].

Окисление этилолеата в водно-эмульсионной среде проводили по [422] при 60 °С и в присутствии 3 М  $\text{CuCl}_2$ , концентрация этилолеата в пробе составляла 0.67 М, исследуемых соединений – 0.2–2.0 мМ. В работе использовали этилолеат, полученный этерификацией олеиновой кислоты, с исходным содержанием гидропероксидов 0.51 мМ (определено иодометрическим методом по [426]). Об АОА соединений судили по величине периода индукции окисления  $\tau$ , величину которого определяли графически описанным выше способом (п 5.1.1). Все измерения проводились в 3–5-кратной повторности, ниже представлены усредненные результаты, отклонения от которых не превышали 5%.

По результатам проведенных исследований все синтезированные соли S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония, за исключением анизольных производных **114a** и

**114b** обладали способностью ингибировать  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированное окисление этилолеата. При этом, как и в рассматриваемых выше модельных системах, в ряду хлоридов изотиурония **109a** – **111a** – **106a** с увеличением числа *трет*-бутильных *орто*-заместителей наблюдалось усиление противooksидительных свойств (рисунок 5-6). Между концентрацией исследуемых соединений и величиной периода индукции окисления этилолеата имела место линейная зависимость. Для метоксипроизводных **114a** и **114b** был выявлен слабый прооксидантный эффект, который не усиливался с увеличением концентрации (рисунок 5-7).

Значения периодов индукции окисления этилолеата, ингибированного *орто*-замещенными галогенидами изотиурония, а также их аналогами с различными полярными фрагментами представлены в таблице 5-14. Показано, что в ряду галогенидов изотиурония **106a** – **113b** – **108a** при замене *трет*-бутильных *орто*-заместителей на метильные происходит некоторое снижение противooksидительных свойств.

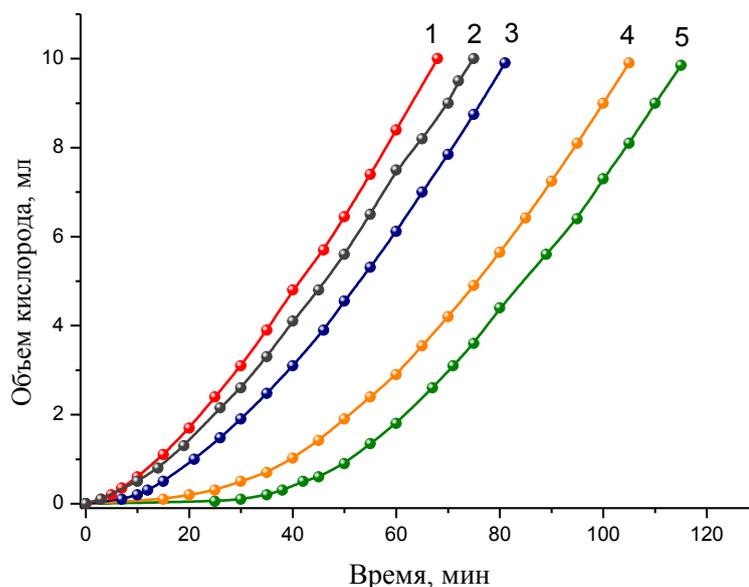


Рисунок 5-6. Кинетические кривые  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в присутствии 0.8 мМ: 1 – **114a**, 2 – без ингибитора, 3 – **109a**, 4 – **111a**, 5 – **106a**

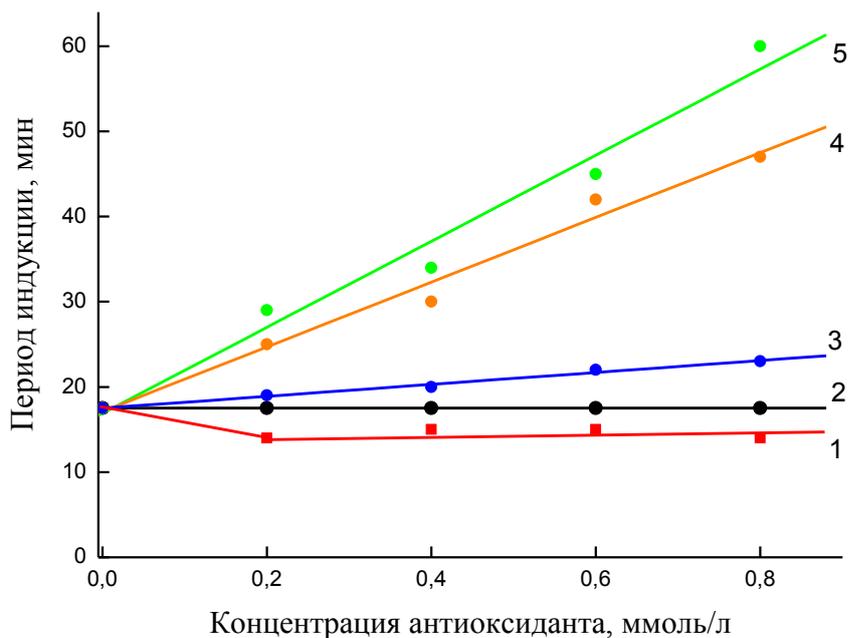


Рисунок 5-7. Кинетические кривые  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата в присутствии: 1 – **114a**, 2 – без ингибитора, 3 – **109a**, 4 – **111a**, 5 – **106a**

Таблица 5-14. Периоды индукции  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата, ингибированного галогенидами *S*-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуриона и их структурными аналогами,  $[\text{ArOH}] = 0,3 \text{ мМ}$

Формула	Антиоксидант					Период индукции $\tau$ , мин
	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	$n$	X	Номер	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>106a</b>	75
	<i>t</i> -Bu	Me	3	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Br}$	<b>113b</b>	70
	Me	Me	3	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>108a</b>	63
	<i>t</i> -Bu	H	3	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>111a</b>	60
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	2	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>116a</b>	67
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4	$\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>117a</b>	65
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{Cl}$	<b>158a</b>	75
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SC}(\text{NHMe})_2\text{Cl}$	<b>120a</b>	80
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SC}(\text{NHAc})\text{NH}_2\text{Cl}$	<b>122a</b>	70
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SCH}_2\text{COONa}$	<b>294</b>	58
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	2	COOK	<b>77</b>	58
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SSO}_3\text{Na}$	<b>168</b>	70
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{SO}_3\text{Na}$	<b>200</b>	60
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	$\text{NEt}_2 \times \text{HCl}$	<b>44g</b>	73

В ряду соединений **116a** – **106a** – **117a** – **158a** с удалением изотиурониевого фрагмента от ароматического ядра способность ингибировать окисление метилолеата изменялась не монотонно, более эффективными оказались производные **106a** и **158a**. Присутствие N-заместителей также отражалось на АОА изотиурониевых соединений, при этом N-метилированное производное **120a** превосходило, а N-ацилзамещенное **122a** уступало по эффективности своему N-незамещенному аналогу **106a**.

Как отмечалось ранее, наш интерес к модельной реакции  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления метилолеата был обусловлен потенциальной возможностью ее использования для оценки общей АОА бифункциональных гидрофильных антиоксидантов. Однако, вопреки нашим ожиданиям, в этой модельной системе хлориды изотиурония **106a** и **158a** не различались по своей эффективности, в то время как сопоставление реакционной способности этих соединений в отношении  $\text{H}_2\text{O}_2$  свидетельствовало, что в отличие от **106a** его аналог с сульфидной группой **158a** при  $\text{pH} \sim 7$  проявляет выраженную противопероксидную активность. Аналогичным образом и тиозанат натрия **294** не превосходил по ингибирующему действию фенозан калия **77**.

Данный результат, по всей видимости, связан с тем, что в используемых модельных условиях скорость  $\text{Cu}^{2+}$ -катализируемого разложения гидропероксидов превышала скорость взаимодействия гидропероксидов с диалкилсульфидными фрагментами соединений **158a** и **294**. Этому во многом способствовал и концентрационный фактор: концентрация исследуемых соединений в этой серии экспериментов уступала концентрации ионов  $\text{Cu}^{2+}$  в 10 раз.

Вместе с тем, в условиях данного эксперимента тиосульфат **168** превосходил по ингибирующему действию сульфонат **200**. В этой связи в следующей серии экспериментов мы провели сравнение противокислительной активности тиосульфатов и сульфонатов различного строения, полученные результаты представлены в таблице 5-15. В рядах названных соединений наблюдалось закономерное изменение АОА в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей и удаленности функциональной группы *пара*-заместителя от ароматического ядра, при этом характер таких изменений в целом соответствовал тому, что наблюдали в случае солей изотиурония. Так, в рядах тиосульфатов **168** – **174** – **171** и сульфонатов **200** – **208** – **207** при последовательном удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей способность соединений ингибировать  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированное окисление этилолеата существенно снижалась. Менее выраженное

уменьшение АОА происходило при последовательной замене *трет*-бутильных заместителей на метильные группы.

Изменение числа метиленовых звеньев, разделяющих ароматическое ядро и тиосульфатную (сульфонатную) группу, сопровождалось немонотонным изменением длительности ингибирования окисления. В ряду сульфонов **202 – 203 – 200 – 204** наибольшим значением периода индукции характеризовался пропансульфонат **200**; в аналогичном ряду тиосульфатов **177 – 178 – 168 – 179** пропиловое производное **168** также превосходило по АОА свои этильный **178** и бутильный **179** гомологи, однако наиболее эффективным оказался бензильный тиосульфат **177**.

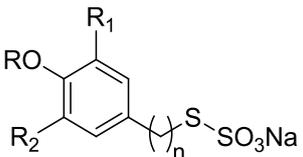
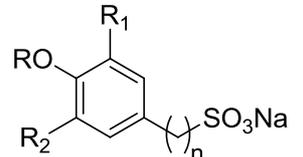
Вместе с тем, независимо от числа и строения *орто*-заместителей, а также числа метиленовых звеньев в *пара*-заместителе все представленные в таблице 5-15 тиосульфаты превосходили по эффективности соответствующие сульфонаты. Это позволяет полагать, что в рассматриваемой модельной системе проявлялся полифункциональный характер противокислительного действия названных тиосульфатов, а их высокая АОА была обусловлена проявлением совместного действия фенольной и тиосульфатной групп. Показательно в этом отношении, что сульфонат **211** с метилированной фенольной группой, не проявляющей антирадикальной активности, не оказывал влияния на кинетику  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата, а соответствующий ему тиосульфат **176** очень слабо, но все же ингибировал окислительный процесс.

В условиях  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления нам не удалось корректно оценить АОА синтезированных иодидов изотиурония, т.к. уже в момент приготовления пробы в ней протекала реакция, приводящая к образованию  $\text{CuI}$ . При окислении таких проб иодид изотиурония **106с** уступал по эффективности соответствующему хлориду **106а**.

По всей видимости, такой результат связан с повышением окислительного потенциала ионов меди, который для системы  $\text{Cu}^{2+}, \text{I}^- / \text{CuI}$  составляет 0.86 В против 0.153 В, 0.538 В и 0.64 В для систем  $\text{Cu}^{2+} / \text{Cu}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}, \text{Cl}^- / \text{CuCl}$  и  $\text{Cu}^{2+}, \text{Br}^- / \text{CuBr}$ , соответственно [427].

В этой связи мы решили отказаться от использования ионов меди в качестве катализаторов окисления и провести сравнительное исследование АОА галогенидов изотиурония **106а**, **106с** и **158а** в условиях автоокисления метилолеата.

Таблица 5-15. Периоды индукции  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления этилолеата, ингибированного *S*-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфатами и соответствующими сульфонатами натрия,  $[\text{ArOH}] = 2 \text{ мМ}$

Антиоксидант						Период индукции $\tau$ , мин*
Формула	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	Номер	
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	<b>168</b>	258
	H	<i>t</i> -Bu	H	3	<b>174</b>	64
	H	H	H	3	<b>171</b>	53
	H	<i>t</i> -Bu	Me	3	<b>172</b>	245
	H	Me	Me	3	<b>170</b>	189
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	<b>177</b>	277
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	2	<b>178</b>	201
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4	<b>179</b>	220
	Me	H	H	3	<b>176</b>	13
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	<b>200</b>	200
	H	<i>t</i> -Bu	H	3	<b>208</b>	59
	H	H	H	3	<b>207</b>	38
	H	<i>t</i> -Bu	Me	3	<b>210</b>	192
	H	Me	Me	3	<b>206</b>	147
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	<b>202</b>	191
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	2	<b>203</b>	193
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4	<b>204</b>	196
	Me	H	H	3	<b>211</b>	10
—						10

### 5.2.2. Модель автоокисления этилолеата в водно-эмульсионной среде

Самоокисление метилолеата в водно-эмульсионной среде проводили в условиях, аналогичных условиям  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления, но без добавок  $\text{CuCl}_2$ . Кинетические кривые неингибированного и ингибированного окисления метилолеата в водно-эмульсионной среде в отсутствие ионов меди в диапазоне температур 60-80°C и концентраций антиоксидантов 0.7-10 мМ имели линейный характер (рисунок 5-8.).

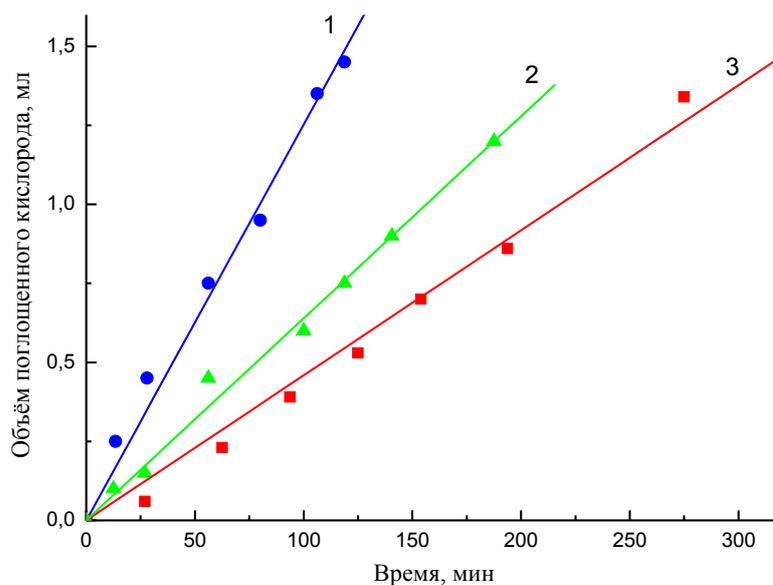


Рисунок 5-8. Кинетические кривые автоокисления этилолеата в водно-эмульсионной среде: 1 – в отсутствие антиоксиданта, 2, 3 – в присутствии фенозана калия **77** и натриевой соли **294**, соответственно  $[ArOH]=10\text{мМ}$ ,  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$

Это позволило характеризовать эффективность АО по средней скорости поглощения кислорода. Результаты измерений представлены в таблице 5-16.

В соответствии с полученными данными в условиях автоокисления этилолеата хлорид изотиурония **106a** уступал по АОА своему сульфидному аналогу **158a**, и различие между ними увеличивалось с ростом температуры. Так, при  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  соединение **158a** в диапазоне концентраций  $0,7\text{--}10\text{ мМ}$  превосходило по ингибирующей активности свой аналог **106a** в 1,1–1,2 раза, а при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  – в 1,5 раза. Более высокую АОА тиоэтилизоуриония **158a** следует связывать с проявлением его бифункциональной активности, поскольку в этих условиях противоокислительные свойства проявляли как фенольные соединения, так и бутилтиоэтанат калия, который в случае  $\text{Cu}^{2+}$ -индуцированного окисления не выказывал противоокислительной активности.

В присутствии хлорида S-додецилизоуриония окисление этилолеата несколько ускорялось. С проявлением прооксидантных свойств изотиурониевого фрагмента в рассматриваемых модельных условиях, по всей видимости, связана и несколько меньшая эффективность соединений **106a** и **158a** по сравнению с их карбоксильными аналогами – фенозаном калия **77** и солью тиоэтановой кислоты **294**.

Таблица 5-16. Влияние синтезированных соединений на скорость автоокисления метилолеата в водно-эмульсионной среде

Антиоксидант	Концентрация, мМ	Температура, °С	Скорость поглощения O <sub>2</sub>	
			мкМ · с <sup>-1</sup>	отн. ед.
Контроль	–	60	1.56	1.00
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	6	60	1.86	1.19
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I	6	60	1.38	0.89
Контроль	–	70	5.51	1.00
<b>106a</b>	0.7	70	4.41	0.80
<b>158a</b>	0.7	70	4.00	0.73
<b>168</b>	10	70	3.24	0.59
<b>158a</b>	10	70	2.66	0.48
<b>106c</b>	10	70	2.53	0.46
<b>77</b>	10	70	3.05	0.55
<b>294</b>	10	70	2.87	0.52
Ионол	10	70	2.69	0.49
C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	10	70	7.93	1.44
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> SCH <sub>2</sub> COOK	10	70	4.35	0.79
Контроль	–	80	7.44	1.00
<b>106a</b>	0.7	80	5.95	0.80
<b>158a</b>	0.7	80	3.97	0.53

В то же время иодид S-додецилизотиурония, в отличие от соответствующего ему хлорида, ингибировал окисление метилолеата. Аналогичным образом иодид изотиурония **106c** превосходил по АОА свой хлоридный аналог **106a**. При этом иодид **106c** и сульфид **158a** практически с равной эффективностью ингибировали окисление метилолеата.

В целом исследования, проведенные на модельной реакции самоокисления метилолеата в водно-эмульсионной среде, подтверждают наличие бифункциональной АОА у иодида изотиурония **106c** и хлорида тиоэтилизоуриония **158a**.

### 5.2.3. Модель автоокисления метилолеата

Автоокисление метилолеата проводили при 60 °С на воздухе при атмосферном давлении. За скоростью окисления следили по накоплению перекисных продуктов, концентрацию которых определяли железороданидным методом [407]. Об эффективности ингибиторов судили по величине периода индукции ингибированного окисления ( $\tau$ ) как времени достижения перекисного числа 0.05 %  $I_2$  (рисунок 5-9).

В таблице 5-17 представлены значения периодов индукции автоокисления метилолеата, ингибированного тиоэтановыми кислотами с различным *орто*-замещением. В данной модельной системе исследованные соединения значительно различались по брутто-ингибирующему действию, причем характер и степень выраженности этих различий отличалась от наблюдаемых в условиях инициированного окисления метилолеата в хлорбензоле при той же температуре (таблица 5-1).

Наиболее эффективно автоокисление метилолеата ингибировали ди-*трет*-бутилзамещенные кислоты **214** и **229**, при этом по АООА они несколько превосходили фенозан-кислоту **74**, что, очевидно, связано с совместным противоокислительным действием их фенольных и сульфидных групп.

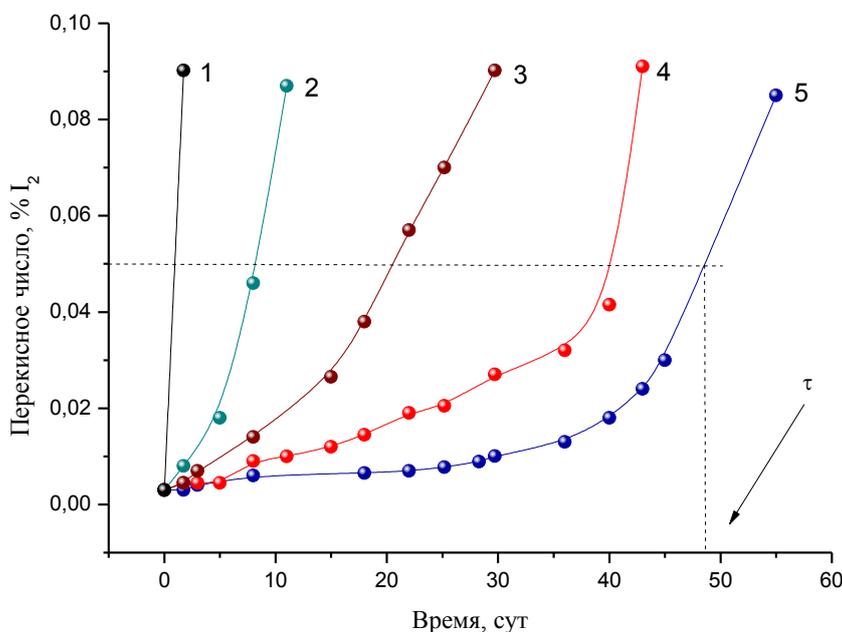
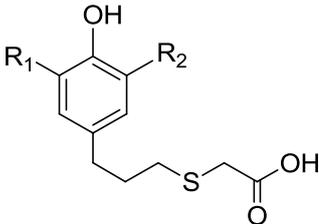
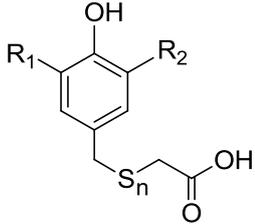
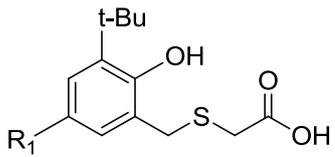


Рисунок 5-9. Кинетические кривые автоокисления метилолеата в присутствии 1 мкмоль/г гидроксиарилтиоалкановых кислот: 1 – без ингибитора, 2 – **218**, 3 – **244**, 4 – **214**, 5 – **216**; 60 °С.

Таблица 5-17. Влияние ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)этановых кислот на автоокисление метилолеата (1 мкмоль/г, 60 °С)

Антиоксидант					Период индукции $\tau$ , суток
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	Номер	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	–	<b>214</b>	43
	Me	Me	–	<b>218</b>	9
	<i>t</i> -Bu	Me	–	<b>244</b>	21
	Cy	Me	–	<b>245</b>	9
	<i>t</i> -Bu	H	–	<b>220</b>	7
	Cy	H	–	<b>221</b>	5
	OMe	H	–	<b>227</b>	5
	H	H	–	<b>219</b>	1
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	<b>229</b>	37
	Cy	Cy	1	<b>250</b>	24
	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	1	<b>251</b>	22
	Me	Me	1	<b>252</b>	21
	<i>t</i> -Bu	Me	1	<b>253</b>	26
	Cy	Me	1	<b>254</b>	22
	<i>i</i> -Pr	Me	1	<b>255</b>	16
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	0	<b>74</b>	34
	<i>t</i> -Bu	–	–	<b>264</b>	4
	Me	–	–	<b>265</b>	8
–					1

Снижение пространственной затрудненности фенольного гидроксила при замене *tert*-бутильных *ortho*-заместителей на циклогексильные и метильные сопровождалось снижением эффективности ингибирующего действия, которое в ряду кислот 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда было выражено более ярко, чем у их бензильных аналогов. Так, например, длительность периода индукции автоокисления МО при последовательной замене *tert*-бутильных заместителей на метильные в ряду пропилтиоэтановых кислот **214** – **244** – **218** сократилась в ~ 4.8 раза, в соответствующем ряду кислот бензильного типа **229** – **253** – **252** – только в ~ 1.8 раза.

Невысокую ингибирующую активность частично-экранированных фенолов в отношении липидных субстратов связывают, в первую очередь, с образованием водородных связей  $\text{ArOH} \cdots \text{OC}(\text{OR})\text{R}'$ . Вместе с тем, такие связи, безусловно, возникали и при окислении МО в хлорбензоле, однако в последнем случае тиоэтановые кислоты, имеющие метильные и циклогексильные заместители, превосходили по величине  $k_7$  свои *ди-трет*-бутилзамещенные аналоги **214** и **229** (таблица 5-1).

Это позволяет считать, что обсуждаемое снижение эффективности ингибирующего действия в ряду тиоэтановых кислот обусловлено, главным образом, уменьшением устойчивости соответствующих фенокисильных радикалов.

Поскольку в реакции (7) не наблюдается исчезновения свободной валентности эффективность ингибитора в значительной степени зависит от инертности  $\text{ArO}\cdot$  в реакции продолжения цепи (10):

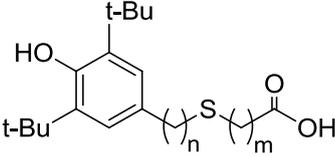
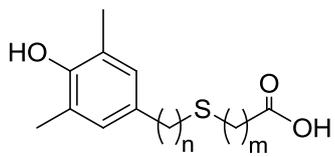


Эффективными АО являются только соединения, для которых  $k_{10} \ll k_2$  [28]. Вполне естественно, что наличие в *орто*-положениях фенольного кольца объемных *трет*-бутильных заместителей, создающих стерические препятствия для протекания реакции (10), является одним из основных факторов, обеспечивающих отличные ингибирующие свойства пространственно-затрудненных фенолов.

При анализе данных таблицы 5-17 обращает на себя внимание и тот факт, что *ди-трет*-бутилзамещенная бензилтиоэтановая кислота **229** несколько уступала по эффективности своему пропильному аналогу **214**, а менее экранированные бензилтиоэтановые кислоты **252**, **253** и **254** превосходили по противоокислительному действию свои гомологи – пропильтиоэтановые кислоты **252**, **253** и **254**, соответственно.

Зависимость АОА синтезированных тиоалкановых кислот от особенностей строения *пара*-заместителя – удаленности сульфидной группы от ароматического ядра и карбоксильной группы – рассматривали в рядах *орто*-*ди-трет*-бутил- и диметилзамещенных соединений (таблица 5-18). В результате было установлено, что изменение числа метиленовых звеньев, разделяющих ароматическое ядро и атом серы и атом серы и карбоксильную группу, отражается на АОА соединений с различным *орто*-замещением не идентичным образом.

Таблица 5-18. Влияние ( $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)алкановых кислот на автоокисление метилолеата (1 мкмоль/г, 60 °С)

Антиоксидант				Период индукции $\tau$ , суток
Формула	n	m	Номер	
	1	1	<b>229</b>	37
	1	2	<b>256</b>	41
	3	1	<b>214</b>	43
	3	2	<b>216</b>	79
	1	1	<b>252</b>	20
	1	2	<b>259</b>	61
	3	1	<b>218</b>	9
	3	2	<b>222</b>	67
—				1

Так, например, в случае ди-*трет*-бутилзамещенных тиоэтановых кислот введение двух дополнительных метиленовых звеньев между ароматическим углеродом и атомом серы при переходе от **229** к **214** сопровождалось небольшим увеличением АОА. Вместе с тем, в случае диметилзамещенных соединений аналогичный переход от **252** к **218** сопровождался существенным снижением АОА. Наблюдаемые различия в АОА указанных соединений в чистом виде не коррелируют ни с их антирадикальной активностью (п. 5.1.1 настоящей главы), ни с противопероксидной (глава 4, п. 4.6.) и могут быть связаны только с проявлением различных синергических эффектов.

Для оценки синергических эффектов у исследуемых соединений в данной модельной системе их ингибирующее действие сравнивали с эффективностью бинарных композиций триалкилфенолов (ТМФ и ионола) с синергистами – 3-(4-метоксифенил)-пропилтио- и бензилтиоалкановыми кислотами. Количественно эффекты синергизма в смесевых композициях характеризовали величиной  $\Delta\tau$ :

$$\Delta\tau = (\tau_{\text{ArOH+S}} - \tau_0) / ((\tau_{\text{ArOH}} - \tau_0) + (\tau_{\text{S}} - \tau_0))$$

а в молекулах ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот – величиной  $\Delta\tau'$ :

$$\Delta\tau' = (\tau_{\text{ГТК}} - \tau_0) / ((\tau_{\text{ArOH}} - \tau_0) + (\tau_{\text{S}} - \tau_0))$$

где  $\tau_0$  – период индукции неингибированного окисления;  $\tau_{\text{ArOH+S}}$  – период индукции окисления в присутствии бинарной композиции из триалкилфенола и синергиста;  $\tau_{\text{S}}$  и  $\tau_{\text{ArOH}}$  – периоды индукции окисления в присутствии синергиста и триалкилфенола, соответственно;  $\tau_{\text{ГТК}}$  –

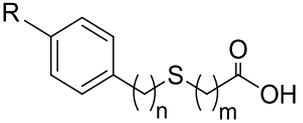
период индукции окисления в присутствии ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)алкановой кислоты

Добавки 1 мкмоль/г индивидуальных синергистов в метилолеат не оказывали противоокислительного действия, величина периода индукции для этих случаев ( $\tau_s$ ) не отличалась от контрольного значения ( $\tau_0$ ) и составляла 1 мин. Вместе с тем, смесевые композиции синергистов с триалкилфенолами оказывались в ряде случаев эффективнее индивидуальных антиоксидантов, что свидетельствует о возникновении синергических эффектов (таблица 5-19).

Следует отметить, что в данной модельной системе используемый нами в качестве реперного антиоксиданта ионол характеризовался крайне высокой АОА. По способности ингибировать автоокисление метилолеата ТМФ значительно уступал ионолу, несмотря на более высокую скорость взаимодействия с пероксорадикалами окисляемого субстрата (таблица 5-1), что, как и в рассмотренном выше случае тиоэтановых кислот, связано с высокой активностью *орто*-метилированных феноксильных радикалов в реакции (10). По эффективности ингибирующего действия ионол превосходил и фенозан-кислоту **74**. Принимая во внимание, что фенозан-кислота **74** не уступает ионолу по величине  $k_7$  при окислении МО в PhCl (см. таблицы 5-1 и 5-5), различия в АОА этих экранированных фенолов следует связывать с различиями в активности образуемых или феноксилов.

Таблица 5-19

Влияние бинарных композиций на автоокисление метилолеата,  $[ArOH]=[S] = 1$  мкмоль/г, 60 °С

Синергист (S)					ArOH			
					ТМФ		Ионол	
Формула	R	n	m	Номер	$\tau_{ArOH+S}$ , сут.	$\Delta\tau$	$\tau_{ArOH+S}$ , сут.	$\Delta\tau$
	H	1	1	<b>333</b>	14	1.08	53	1.00
	H	1	2	<b>334</b>	34	2.75	77	1.46
	MeO	3	1	<b>227</b>	13	1.00	53	1.00
	MeO	3	2	<b>228</b>	46	3.75	74	1.40
—					13		53	

Основным путем гибели феноксильных радикалов в условиях автоокисления, как известно, является реакция (9), которая для 2,6-ди-*трет*-замещенных феноксилов протекает по пути диспропорционирования (глава 1, схема 1-4). Значения константы скорости данной реакции  $k_9$  для ионола и метилокса **4** (метилового эфира фенозан-кислоты) различаются на порядок: 8700 и 740  $\text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$ , что связано с меньшим числом бензильных атомов водорода в молекуле эфира **4** и стерическими затруднениями, создаваемыми группой  $\text{COOMe}$  для подхода ди-*трет*-бутилзамещенного феноксила [16].

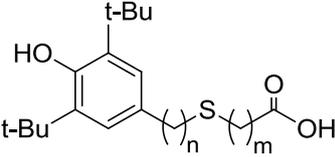
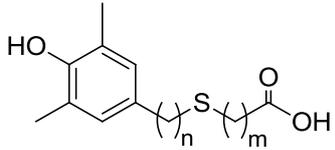
Очевидно, что в случае фенозан-кислоты **74** последний фактор будет возрастать в силу образования водородных связей  $\text{COOH} \cdots \text{OC}(\text{OR})\text{R}'$ . Таким образом, следует ожидать, что в рассматриваемой модельной системе ионол будет обрывать больше цепей окисления, чем фенозан-кислота **74** той же концентрации, что обеспечивает большую длительность периода индукции автоокисления  $\text{MO}$ , ингибированного ионолом.

По результатам проведенных исследований бинарные композиции ионола и ТМФ с 3-(4-метоксифенил)пропилтио- и бензилтиоэтановыми кислотами фактически не отличались по АОА от индивидуальных фенолов. Вместе с тем, аналогичные композиции с тиопропановыми кислотами демонстрировали четкие синергические эффекты, степень выраженности которых была выше для композиций на основе ТМФ.

Среди ( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот с различным строением *пара*-заместителя наибольшей АОА характеризовались тиопропановые кислоты, обладающие синергизмом ( $\Delta\tau' > 1$ ) и соответствующие бинарным композициям с выраженным синергическим эффектом ( $\Delta\tau > 1$ ): ди-*трет*-бутилзамещенная **216** и диметилзамещенные **259** и **222** (таблица 5-20). При этом степень выраженности синергизма у указанных кислот оказалась выше, чем у соответствующих им бинарных композиций ( $\Delta\tau' / \Delta\tau > 1$ ).

При анализе данных таблицы 5-20 обращает на себя внимание, что смесь ионола и **334** так же обладала выраженным синергическим эффектом  $\Delta\tau = 1.46$ , однако соответствующая ей тиопропановая кислота **256** высокой АОА не отличалась. Мы полагаем, что данный результат связан с тем, что **256**, подобно фенозан-кислоте **74** и по тем же причинам, не эквивалентна ионолу по антирадикальной активности в условиях автоокисления метилолеата.

Таблица 5-20. Синергические эффекты ( $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)-алкановых кислот при окислении метилолеата, 1 мкмоль/г, 60 °С

(ω-(4-гидроксиарил)алкилтио)алкановая кислота						Бинарная композиция		$\Delta\tau'/\Delta\tau$
Формула	n	m	Номер	$\tau_{ГТК}$ , сут.	$\Delta\tau'$	Состав	$\Delta\tau$	
	1	1	<b>229</b>	37	0.69	Ионол + <b>333</b>	1.00	0.69
	1	2	<b>256</b>	41	0.77	Ионол + <b>334</b>	1.46	0.53
	3	1	<b>214</b>	43	0.81	Ионол + <b>227</b>	1.00	0.81
	3	2	<b>216</b>	79	1.50	Ионол + <b>228</b>	1.40	1.07
	1	1	<b>252</b>	20	1.58	ТМФ + <b>333</b>	1.08	1.46
	1	2	<b>259</b>	61	5.00	ТМФ + <b>334</b>	2.75	1.82
	3	1	<b>218</b>	9	0.67	ТМФ + <b>227</b>	1.00	0.67
	3	2	<b>222</b>	67	5.50	ТМФ + <b>228</b>	3.75	1.47

В целом полученные результаты позволяют считать, что высокая АОА ряда исследованных тиоалкановых кислот обусловлена полифункциональным механизмом их противоокислительного действия и наличием внутреннего синергизма. С этими представлениями хорошо согласуется факт изменения продолжительности периода индукции окисления МО в присутствии названных кислот неаdditивного изменению их концентрации.

На рисунке 5-10 представлена диаграмма периодов индукции автоокисления метилолеата, ингибированного добавками антиоксидантов, содержащих в качестве гидрофильного фрагмента карбоксильную группу. Согласно представленным данным, во всём диапазоне исследованных концентраций от 0.25 до 2.5 мкмоль/г фенозан-кислота **74** уступала по антиоксидантной активности своему серосодержащему аналогу **214**.

В области низких концентраций водорастворимый аналог  $\alpha$ -токоферола – тролокс превосходил по эффективности как фенозан **74**, так и его серосодержащие аналоги, однако при переходе концентраций от 1.0 до 2.5 мкмоль/г для тролокса не наблюдалось усиления ингибирующего действия, а противоокислительная активность прочих исследованных соединений существенно возрастала. При этом различия в значениях периодов индукции  $\tau$  при концентрациях ингибиторов в 1.0 и 2.5 мкмоль/г увеличивались в ряду **74** – **214** – **259**.

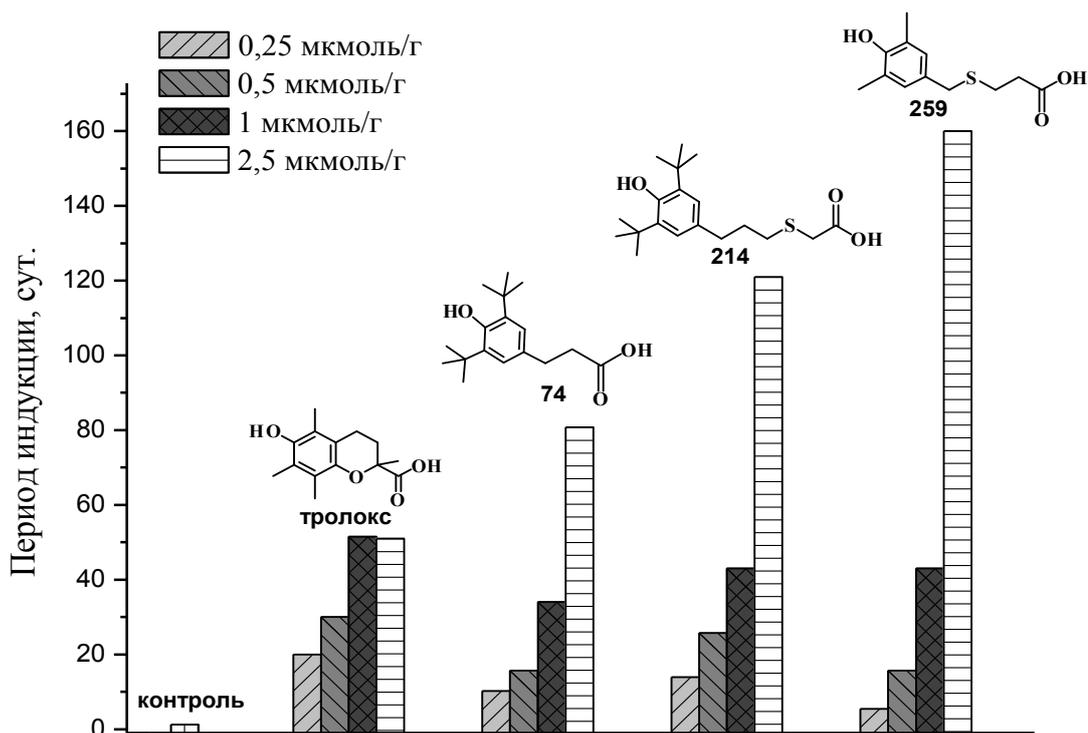


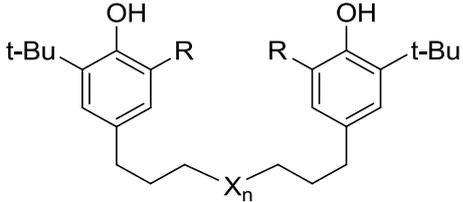
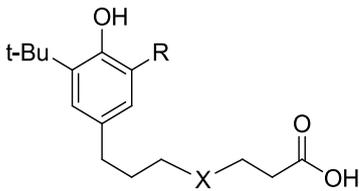
Рисунок 5-10. Диаграмма периодов индукции окисления метилолеата (60 °С), ингибированного гидроксиарил(тиа)алкановыми кислотами

Феномен снижения эффективности противоокислительного действия при увеличении концентрации описан для  $\alpha$ -токоферола и ряда других природных антиоксидантов, относящихся к *орто*-незамещенным и частично-экранированным фенолам; он обусловлен участием соответствующих феноксилов в реакции (10), и с ним связывают неудачи в клиническом использовании таких антиоксидантов для лечения свободно-радикальных патологий [12].

Выявленные различия в зависимости эффективности противоокислительного действия от концентрации для тролокса и тиоалкановых кислот **214** и **259** (особенно и *орто*-диметилзамещенной **259**) позволяют считать, что дозозависимая инверсия антиокислительного действия, являющаяся существенным недостатком природных антиоксидантов, и в частности  $\alpha$ -токоферола и его гидрофильных производных, для синтезированных нами соединений не характерна.

В таблице 5-21 представлены значения периодов индукции автоокисления МО, ингибированного рядом синтезированных Se-содержащих соединений и их тиоаналогов.

Таблица 5-21. Влияние селен- и серо-содержащих производных (3-(4-гидроксиарил)-алкильного ряда на автоокисление метилолеата (1 мкмоль/г, 60 °С)

Антиоксидант					Период индукции $\tau$ , суток
Формула	R	X	n	Номер	
	<i>t</i> -Bu	S	1	<b>163</b>	100
	<i>t</i> -Bu	S	2	<b>167</b>	46
	<i>t</i> -Bu	Se	1	<b>193</b>	89
	<i>t</i> -Bu	Se	2	<b>186</b>	41
	H	S	1	<b>335</b>	9
	H	Se	1	<b>194</b>	45
	H	Se	2	<b>188</b>	17
	<i>t</i> -Bu	S	–	<b>216</b>	79
	<i>t</i> -Bu	Se	–	<b>278</b>	46
	H	S	–	<b>224</b>	26
	H	Se	–	<b>281</b>	45
Ионол					53

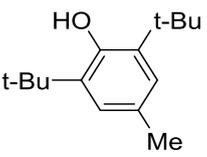
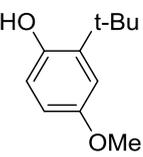
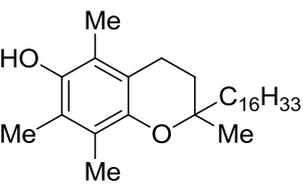
Показано, что в рядах липофильных и гидрофильных производных наиболее высокой АОА, превышающей АОА ионола, обладают *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенные соединения с сульфидной группой – сульфид **163** и тиопропановая кислота **216**. Замена сульфидной группы на дисульфидную, а так же удаление одной *трет*-бутильной группы во всех случаях приводили к снижению противокислительной активности. Вместе с тем, замена серы на селен различным образом отражалась на ингибирующих свойствах ди- и моно-*трет*-бутилированных соединений: снижалась в первом случае и увеличивалась во втором.

Данный результат оказался весьма неожиданным, и мы сочли возможным связать его с различным вкладом синергической составляющей в АОА серо- и селенсодержащих ФАО с различным *орто*-замещением. В этой связи провели сравнительное исследование синергических эффектов в бинарных композициях фенолов с различным *орто*-замещением с дидодецилсульфидом и дидодецилселенидом. В качестве реперных выбрали антиоксиданты, традиционно используемые на практике в качестве ингибиторов

окисления липидсодержащих продуктов: ионол, 2-*трет*-бутил-4-метоксифенол (БОА) и  $\alpha$ -токоферол. Данные соединения различались как степенью пространственного экранирования фенольной группы, так и значениями константы скорости  $k_7$  (таблица 5-22).

Согласно полученным данным, эквимольные добавки дидодецилсульфида приводили к заметному увеличению периода индукции только в случае ди-*трет*-бутилзамещенного ионола. В то же время аналогичная добавка дидодецилселенида слабо влияла на АОА ионола, но давала высокие синергические эффекты с БОА и  $\alpha$ -токоферолом. Такой результат полностью согласуется с представлениями классической работы Г. В. Карпухиной и Н. М. Эмануэля [54] о наличии оптимального отношения констант скоростей взаимодействия компонентов синергической композиции с активными радикалами и гидропероксидами  $k_7/k_S$ , при котором синергизм достигает максимальных значений.

Таблица 5-22. Синергизм в композициях фенольных соединений с дидодецилсульфидом (DDS) и дидодецилселенидом (DDSe), автоокисление метилолеата, ( $[FAO]=[DDS]=[DDSe]=1$  мкмоль/г, 60 °С)

ФАО				Бинарная композиция			
				с DDS		с DDSe	
Формула	Наименование	$k_7 \times 10^{-4}$ , М <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	$\tau_{ArOH}$ , сут.	$\tau_{ArOH+DDS}$ , сут.	$\Delta\tau$	$\tau_{ArOH+DDSe}$ , сут.	$\Delta\tau$
	ионол	3.2	53	66	1.25	61	1.13
	БОА	13	49	50	1.02	224	4.55
	$\alpha$ -токоферол	130	17	17	1.00	68	3.94
—	—	—	—	1		2	—

Примечание. Значения  $k_7$  измерены при окислении метиллинолеата, 50 °С по [33]

#### 5.2.4. Модель автоокисления сливочного масла

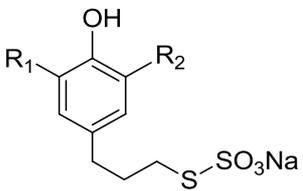
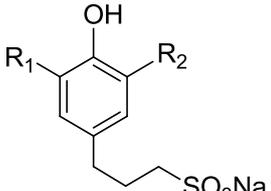
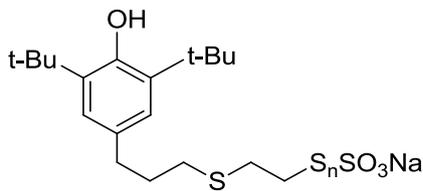
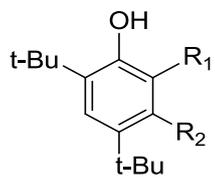
Сливочное масло в отличие от других жиров, используемых в пищевой и косметической отраслях, содержит довольно много влаги: по ГОСТ 32261-2013 – до 25 % при жирности  $\geq 72.5$  %. В этой связи для предотвращения окислительной порчи сливочного масла подходят как гидро-, так и липофильные антиоксиданты, в то время как в прочие пищевые жиры удается вводить только липофильные соединения [428]. Соответственно, мы рассматривали сливочное масло как весьма перспективный субстрат для исследования брутто-ингибирующей активности синтезированных гидрофильных соединений.

Принимая во внимание, что при производстве сливочных масел допускается использование добавок эндогенных антиоксидантов (пропилгаллат, бутоксилолуол, бутоксианизол и др.) [428], а при одновременном присутствии в окисляющемся субстрате нескольких антиоксидантов между ними могут возникать синергические или антагонистические отношения, в качестве субстрата для исследования АОО синтезированных соединений мы выбрали сливочное масло домашнего изготовления.

Автоокисление сливочного масла с добавками исследуемых соединений (1 мкмоль/г) проводили в процессе его хранения на воздухе в тонком (2-3 мм) слое при 27 °С (т. пл. сливочных масел составляет 28-37 °С) в течение 3 и 6 месяцев. Согласно полученным данным (таблица 5-23), в рядах исследованных соединений наилучшую сохранность масла обеспечивали *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенные тиосульфаты **168** и **182**, а также тиосульфат **184** на основе 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина. Снижение степени пространственного экранирования фенольной группы при замене *трет*-бутильных заместителей на метильные или циклогексильные группы, как и удаление одного из *орто*-заместителей приводило существенному снижению противоокислительной активности.

Независимо от характера *орто*-замещения и срока хранения масла сульфонатные производные ингибировали окисление менее эффективно, чем их тиосульфатные аналоги, что свидетельствует о проявлении последними в данной модельной системе полифункционального механизма противоокислительного действия.

Таблица 5-23. Влияние тиосульфатных и сульфонатных производных алкилированных фенолов на хранение сливочного масла, 1 мкмоль/г, 27 °С

Антиоксидант					[ROOH], отн.ед.	
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	Номер	3 мес.	6 мес.
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	–	<b>168</b>	1	1
	Cy	Cy	–	<b>169</b>		16
	<i>t</i> -Bu	H	–	<b>174</b>	7	18
	Cy	H	–	<b>178</b>		26
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	–	<b>200</b>	8.5	9
	Cy	Cy	–	<b>205</b>		20
	<i>t</i> -Bu	H	–	<b>208</b>	11	21
	<i>t</i> -Bu	Me	–	<b>210</b>		17
	–	–	1	<b>182</b>		1
	–	–	0	<b>212</b>		7
	OH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SSO <sub>3</sub> Na	–	<b>184</b>	1	
	OH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> Na	–	<b>213</b>	2,5	
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	H	–	<b>183</b>		6
Фенозан калия <b>77</b>					2.5	2
–					17	

Сопоставление ингибирующей активности тиосульфатов **168** и **182** и сульфонатов **200** и **212** позволяет считать, что бивалентная сера тиосульфатного фрагмента вносит больший вклад в ингибирующую активность соединений, чем сульфидная группа.

Следует заметить, что фенозан калия **77** в данной модельной системе закономерным образом уступал по АОА тиосульфату **168**, однако превосходил по эффективности сульфонат **200**. Большая АОА фенозана калия **77** в сравнении с **200** может быть связана с возможностью регенерации активной формы ингибитора за счет окисления С–Н-связи при β-атоме углерода *para*-заместителя (схема 1-59).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что модель автоокисления сливочного масла в процессе его хранения подходит для изучения брутто-

ингибирующих эффектов полифункциональных гидрофильных антиоксидантов, однако имеет существенный недостаток – значительную длительность проведения эксперимента.

### 5.3. Заключение

Результаты исследований, представленных в настоящей главе, свидетельствуют, что синтезированные соединения обладают способностью ингибировать окисление различных субстратов и в различных условиях окисления.

В модельных реакциях инициированного окисления стирола, кумола, метилолеата в хлорбензоле и метилолеата в водном растворе SDS измерены константы скорости  $k_7$  взаимодействия синтезированных соединений и их липофильных аналогов с пероксидными радикалами, а так же стехиометрические коэффициенты ингибирования  $f$ . Впервые создан банк величин  $k_7$  и  $f$  для широкого круга структурно-связанных гидрофильных производных алкилфенолов.

На примере  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот установлено, что наибольшие различия в величинах  $k_7$  для фенолов с полярными группами в *пара*-заместителе и с различным числом и строением *орто*-заместителей наблюдаются при окислении модельных ароматических углеводородов (стирола, кумола), при окислении метилолеата в хлорбензоле данные различия нивелируются в силу снижения величины  $k_7$  для частично-экранированных фенолов. При переходе к окислению метилолеата в водном растворе SDS наблюдается значительное снижение величины  $k_7$  для всех исследованных соединений. Показано, что величины  $k_7$  и  $f$ , характеризующие антирадикальную активность гидрофильных ФАО, возрастают при удлинении углеводородной цепи, разделяющей ионогенную группу и ароматическое ядро.

В модельных системах окисления липидных субстратов в отсутствие радикального инициатора S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфаты и соответствующие им тиоалкановые кислоты превосходят по эффективности ингибирующего действия свои аналоги, не содержащие в структуре атомов бивалентной серы, что подтверждает принадлежность названных соединений к полифункциональным антиоксидантам. Показано, что АОА ряда  $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот усилена эффектами внутреннего синергизма.

## Глава 6. О биологической активности синтезированных соединений

В настоящей главе представлены результаты исследований биологической активности синтезированных соединений. Данные исследования были проведены в институтах СО РАН Новосибирского научного центра, в Новосибирском государственном аграрном университете, Новосибирском государственном педагогическом университете (на профильных кафедрах и в НИИ химии антиоксидантов), в Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка), в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России (г. Москва), в Белорусском государственном университете (г. Минск), а так же в ОАО «Волгореченскрибхоз».

### *6.1. Исследование безопасности применения синтезированных соединений *in vitro* и *in vivo**

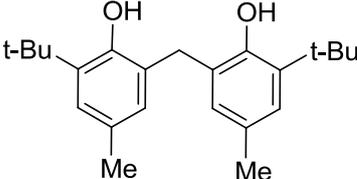
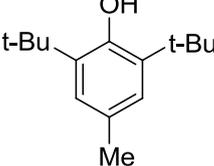
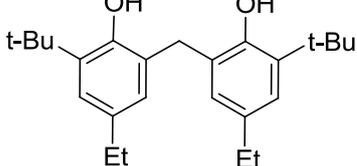
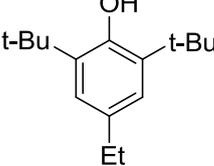
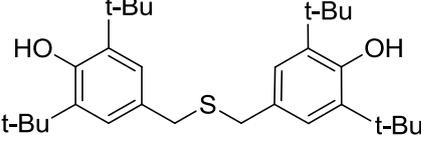
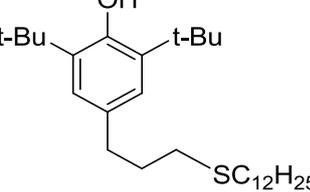
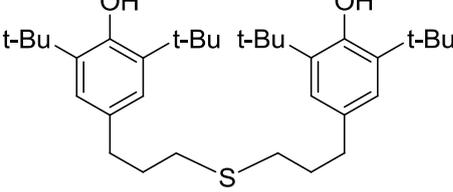
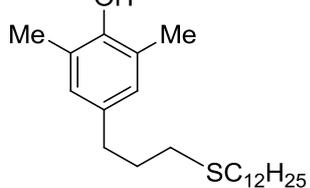
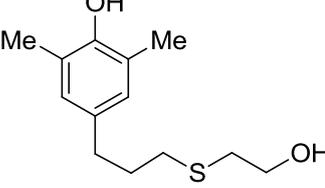
В рамках настоящей работы мы ставили перед собой задачу создания полифункциональных гидрофильных антиоксидантов для практического использования в качестве ингибиторов свободнорадикального окисления в живых системах. В этой связи, выбирая структурные блоки для своих антиоксидантов, мы изначально учитывали потенциальную возможность проявления синтезируемыми соединениями токсических свойств и стремились минимизировать таковые. Так, свои исследования мы начали с пространственно-затрудненных фенолов, поскольку было известно, что они, в отличие от неэкранированных аналогов, фактически не проявляют токсических свойств (таблица 6-1); в качестве гидрофильных фрагментов так же использовали группы ( $-\text{SC}(\text{NH}_2)_2\text{NaI}$ ,  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{SSO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{COOH}$ ), встречающиеся в структурах фармакологических препаратов [429]. Несмотря на это, в процессе выполнения работы возникла необходимость в изучении влияния структурных факторов на токсичность синтезированных соединений [430, 337].

Основным подходом к первичной оценке безопасности применения новых соединений является определение средней летальной дозы  $\text{LD}_{50}$  на лабораторных животных. Определение острой токсичности для десятков вновь синтезированных соединений требует вовлечения в острый эксперимент значительного числа лабораторных животных,

что сопряжено с финансовыми затратами и проблемами этического плана. В этой связи мы сочли целесообразным провести предварительную оценку токсичности синтезированных соединений *in vitro*.

Исследования проводили на культурах светящихся бактерий *Photobacterium phosphoreum* (Микробиосенсор В17-677F) из коллекции Института биофизики СО РАН, которые ранее были успешно использованы для определения токсичности соединений различной химической природы и экологического мониторинга [431-434]. О токсичности синтезированных соединений судили по величине  $ID_{50}$ , численно равной концентрации, снижающей интенсивность биолюминесценции на 50%.

Таблица 6-1. Острая токсичность некоторых фенольных соединений (*per os*)  
[14, 56, 125, 126, 435,]

Соединение	LD <sub>50</sub> (мг/кг)		Соединение	LD <sub>50</sub> (мг/кг)	
	мыши	крысы		мыши	крысы
	1460	344		7000	10250
	2000	5800		10000	15000
	>7000	>10000		>10000	>5000
	> 10000	...		>15000	>15000
	3500	...		1100	...

Все исследованные соединения дозозависимо снижали интенсивность биолюминесценции *Ph. Phosphoreum*, причем данная зависимость носила линейный характер и позволяла определять величину  $ID_{50}$  графическим способом (рисунок 6-1).

Согласно полученным результатам (таблица 6-2), влияние синтезированных соединений на бактериальную биолюминесценцию изменялось в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей, а так же природы ионогенной группы.

Значения  $ID_{50}$  в зависимости от строения фенольного фрагмента в рядах тиосульфатов и сульфонов изменялись в близких пределах – от 0.37 до 5.87 мМ и от 0.21 до 5.90 мМ, соответственно; а для соответствующих хлоридов изотиурония варьировали значительно шире – от 20 мкМ до 670 мМ.

В рядах солей изотиурония и тиосульфатов изменение числа и строения *орто*-алкильных заместителей сходным образом отражалось на величинах  $ID_{50}$ . Так, при переходе от ди-*трет*-бутилзамещенных соединений к *орто*-незамещенным производным в рядах **106a – 111a – 109a** и **168 – 174 – 171** происходило увеличение значений  $ID_{50}$ , что свидетельствовало об уменьшении токсического эффекта соединений на *Ph. Phosphoreum*. Аналогичным образом величина  $ID_{50}$  изменялась в ряду тиосульфатов **168 – 172 – 170** при последовательной замене *трет*-бутильных *орто*-заместителей на метильные

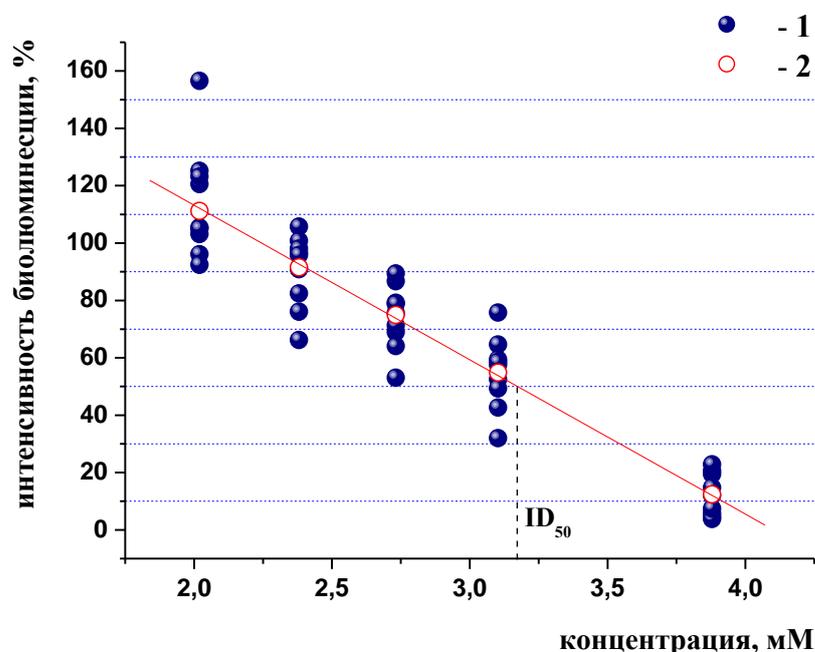
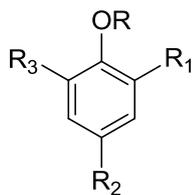


Рисунок 6-1. Зависимость интенсивности биолюминесценции *Ph. phosphoreum* от концентрации *S*-[3-(4-гидроксифенил)пропил]тиосульфата натрия (171):

1 – для отдельной пробы, 2 – среднее для данной концентрации.

Таблица 6-2. Значения  $ID_{50}$  для исследованных гидрофильных производных алкилфенолов

общей формулы:



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Номер	ID <sub>50</sub> , мМ
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>168</b>	0.65
H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Me	<b>170</b>	4.68
H	Cy	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>169</b>	0.37
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	H	<b>171</b>	3.14
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>174</b>	1.84
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>178</b>	0.96
H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>172</b>	1.38
Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	H	<b>176</b>	5.87
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>182</b>	0.45
H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<b>183</b>	1.07
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>200</b>	1.34
H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Me	<b>206</b>	5.41
H	Cy	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>169</b>	1.96
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	H	<b>207</b>	0.21
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>208</b>	0.51
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>209</b>	1.00
H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>210</b>	5.90
Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	H	<b>176</b>	2.38
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>106a</b>	0.02
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>111a</b>	46.4
H	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	Me	<b>108a</b>	208
H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	H	<b>109a</b>	235
Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	H	<b>114a</b>	670
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NHMe) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>120a</b>	38.1
H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>158a</b>	0.02

группы, диметилзамещенный хлорид изотиурония **108a** также оказывал существенно меньшее влияние на биолюминисценцию, чем его пространственно-экранированный аналог **106a**.

Вместе с тем, снижение степени пространственного экранирования фенольной группы при замене *трет*-бутильных заместителей на циклогексильные приводило к увеличению токсического воздействия тиосульфатов на *Ph. phosphoreum*, среди исследованных тиосульфатов наименьшее значение ID<sub>50</sub> было зафиксировано для производного **169** с дицилогексильным *орто*-замещением.

В случае 3-(4-гидроксиарил)пропансульфонатов изменения в строении фенольного фрагмента отражались на степени токсического влияния соединений на бактериальные культуры иным образом. Так, при последовательном удалении *трет*-бутильных групп при переходе от **200** к **208** и далее к **207** значения ID<sub>50</sub> снижались, а не увеличивались; а сульфонат **210** с метил-*трет*-бутильным замещением оказывал меньший токсический эффект, чем его диметильный аналог **170**. Аналогично и циклогексилзамещенные соединения **205** и **203** оказались менее токсичны, чем их *трет*-бутилзамещенные производные **200** и **208**, соответственно.

Между тем, метилирование фенольной ОН-группы приводило к увеличению значений ID<sub>50</sub> независимо от природы ионогенного фрагмента: и хлорид изотиурония **114a** и тиосульфат **176** и сульфонат **211** характеризовались существенно большими значениями ID<sub>50</sub>, чем их фенольные гомологи **109a**, **171** и **207**.

Введение в структуру хлорида изотиурония **106a** N-метильных заместителей при переходе к **120a** сопровождалось снижением способности ингибировать свечение бактерий, а введение тиометиленового фрагмента в *пара*-заместитель при переходе от **106a** к **158a** не оказывало влияния величину ID<sub>50</sub>. Тиосульфаты **168** и **182**, различающиеся на тиометиленовый фрагмент, незначительно разнились по значениям обсуждаемого параметра.

С другой стороны, в рядах соединений с одинаковой структурой гидроксиарильного фрагмента замена ионогенной группы неоднозначно отражалась на изменении значений ID<sub>50</sub>. Так, для *орто*-незамещенных производных величина ID<sub>50</sub> возрастала в ряду сульфонат **207** < тиосульфат **171** << хлорид изотиурония **109a**, при появлении в молекулах двух *трет*-бутильных заместителей картина менялась кардинально – наибольшую токсичность в отношении *Ph. phosphoreum* демонстрировал хлорид изотиурония **106a**,

наименьшую – сульфонат **200**. Следует заметить, что хлорид изотиурония **106a** проявлял большую токсичность, чем сульфонат **200** и тиосульфат **168** и в отношении *Escherichia coli* [192].

В целом, полученные результаты свидетельствовали о структурно-зависимом влиянии исследованных соединений на биолюминесценцию *Ph. phosphoreum*. Однако принципиальное значение имел вопрос о возможности экстраполяции этих данных на токсичность синтезированных производных в отношении животных организмов.

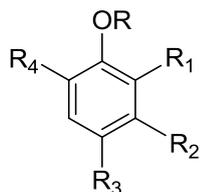
Острую токсичность синтезированных соединений изучали в НИИ фундаментальной и клинической иммунологии и в лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН. Средние летальные дозы LD<sub>50</sub> определяли на мышах-самцах линии C57B1/6 при однократном внутривенном введении по [436].

Согласно полученным результатам (таблица 6-3) синтезированные нами тиосульфаты и сульфонаты характеризовались величинами LD<sub>50</sub> в диапазоне от 150 до 1000 и от 275 до 3000 мг/кг, соответственно; в ряду исследованных натриевых солей тиоэтановых кислот LD<sub>50</sub> изменялась от 200 до 950 мг/кг, а для солей изотиурония данный показатель принимал более низкие значения – от 30 до 600 мг/кг. Большая часть синтезированных соединений по классификации К. К. Сидорова [437] относится к 4 классу токсичности («малотоксично») и только пространственно-экранированные соли изотиурония **106a**, **120a** и **158a** классу («умеренно токсично»), а *орто*-незамещенный и диметилзамещенный сульфонаты (**207** и **206**, соответственно) – к 5 классу («практически нетоксично»).

Следует отметить, что описанные ранее гидрофильные производные 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда, содержащие в качестве полярных фрагментов алкиламмонийные группы, характеризуются величинами LD<sub>50</sub> от 45 до 125 мг/кг [193]. Таким образом, в настоящей работе нами были синтезированы гидрофильные антиоксиданты, которые выгодно отличаются от предложенных ранее сниженным токсическим влиянием на живые организмы.

Анализ данных таблицы 6-3 позволяет заключить, что токсическое воздействие синтезированных соединений на лабораторных животных, как и на *Ph. phosphoreum*, носило структурно-зависимый характер. При этом вариации в строении синтезированных соединений отражались на степени их токсического воздействия на бактериальные

Таблица 6-3. Острая токсичность гидрофильных производных алкилфенолов  
общей формулы:



R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Но- мер	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Класс токсичности
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>168</b>	175	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Me	<b>170</b>	1000	4
H	Cy	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>169</b>	320	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	H	<b>171</b>	800	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>174</b>	450	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>178</b>	300	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>172</b>	288	4
Me	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	H	<b>176</b>	975	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>182</b>	280	4
H	<i>t</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<b>183</b>	150	4
H	OH	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SSO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>184</b>	180	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>200</b>	275	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Me	<b>206</b>	3000	5
H	Cy	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>169</b>	425	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	H	<b>207</b>	1800	5
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>208</b>	860	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	Cy	<b>209</b>	365	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	<i>t</i> -Bu	<b>210</b>	750	4
Me	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> Na	H	<b>176</b>	1225	5
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>106a</b>	30	3
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>111a</b>	112	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	Me	<b>108a</b>	110	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	H	<b>109a</b>	175	4
Me	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	H	<b>114a</b>	600	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SC(NHMe) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>120a</b>	50	3
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<i>t</i> -Bu	<b>158a</b>	30	3
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> COONa	<i>t</i> -Bu	<b>294</b>	200	4
H	Me	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> COONa	Me	<b>297</b>	950	4
H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> COONa	H	<b>298</b>	900	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Se(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COONa	<i>t</i> -Bu	<b>302</b>	500	4

культуры и лабораторных грызунов сходным, но не вполне идентичным образом. Так, для всех изученных вариантов *орто*-замещения в ряду 4-пропилфенолов с различными ионогенными фрагментами значения LD<sub>50</sub> изменялись единообразно: хлорид изотиурония << тиосульфат ≈ тиоэтаноат < сульфонат. Независимо от природы ионогенного фрагмента в *пара*-заместителе снижение пространственной затрудненности фенольного гидроксила при удалении *трет*-бутильных заместителей или их последовательном замещении на метильные группы или при переходе от ди-*трет*-бутильного замещения к дициклогексильному неизменно сопровождалось снижением токсических свойств.

Данный результат входит в определенное противоречие с известными представлениями о большей безопасности пространственно-затрудненных фенолов в сравнении с менее экранированными аналогами [185]. Так, по данным [14] LD<sub>50</sub> для незамещенного фенола составляет 436 мг/кг, для изомерных диметилфенолов – 809-1140 мг/кг, для 2,6-ди-*трет*-бутил-4-алкилфенолов – 5800-10000 мг/кг. Однако все эти алкилфенолы являются гидрофобными соединениями, и потому их низкая токсичность может быть связана с их малой растворимостью в биосредах живых организмов. В подтверждение этому токсичность алкилированных фенолов обычно снижается при увеличении их массы и липофильности. В частности, установлено, что величины LD<sub>50</sub> возрастают при переходе от ионола к его 4-этилзамещенному гомологу, а так же при переходе от одноядерных фенолов к *бис*-фенолам (таблица 6-1).

Синтезированные нами ФАО гидрофильны и обладают достаточно высокой растворимостью в биосредах независимо от степени пространственной экранированности фенольной группы. Этот фактор, очевидно, является решающим для изменения характера зависимости степени выраженности их токсических свойств от числа и объема алкильных заместителей в сравнении с липофильными аналогами.

Наименьшей токсичностью в ряду *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенных соединений характеризовался селенотиопропионат **302** с LD<sub>50</sub> равной 500 мг/кг. Ди-*трет*-бутилзамещенные тиосульфаты – изомеры **168** и **183** и их пирокатехиновый аналог **184**, несмотря на различия в строении, характеризовались близкими величинами LD<sub>50</sub> (150–180 мг/кг).

Введение тиометиленовой вставки в *пара*-заместитель при переходах от **168** к **182** и от **106a** к **158a** отражалось на острой токсичности соединений, точно таким же образом, как и на их способности тушить биолюминисценцию *Ph. Phosphoreum*, – несколько

снижало токсичность тиосульфата **182** и не влияло на токсические свойства хлорида изотиурония **158а**.

В результате соотнесения значений  $LD_{50}$  и  $ID_{50}$  для исследованных тиосульфатов и хлоридов изотиурония нами были выявлены две реакционные серии, в пределах которых указанные величины надежно коррелируют друг с другом (рисунки 6-2 и 6-3).

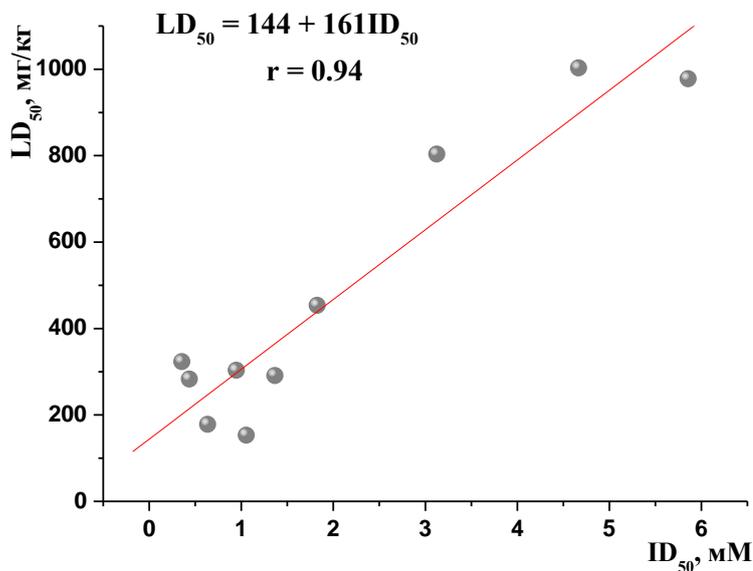


Рисунок 6-2. Зависимость между величинами  $LD_{50}$  и  $ID_{50}$  для *S*-[ $\omega$ -(гидроксиарил)-алкил]тиосульфатов натрия

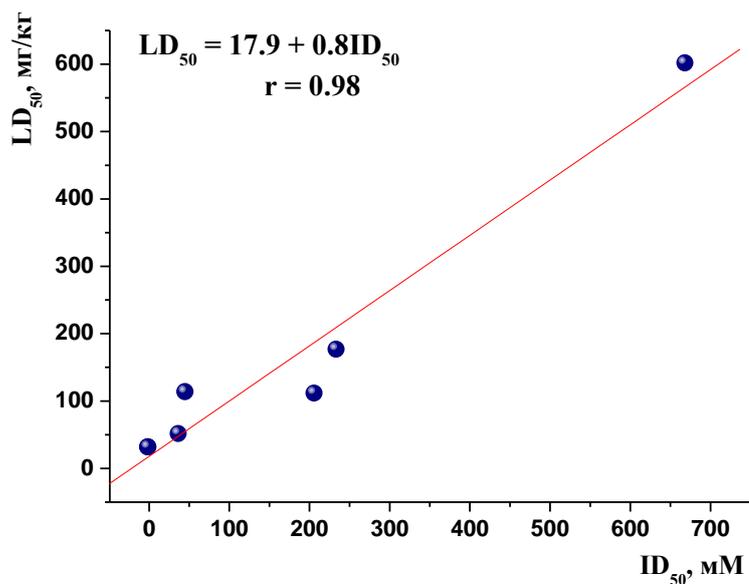


Рисунок 6-3. Зависимость между величинами  $LD_{50}$  и  $ID_{50}$  для хлоридов *S*-[ $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил]изотиурония

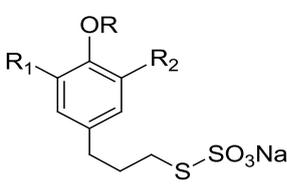
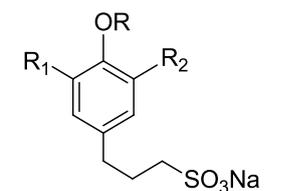
С использованием корреляционного уравнения, выведенного по экспериментально измеренным величинам LD<sub>50</sub> и ID<sub>50</sub> для тиосульфатов **168, 170, 169, 174, 172, 176, 182** и **183**, рассчитывали значения LD<sub>50</sub> для соединений **171** и **178** по известным ID<sub>50</sub>. Вычисленные значения LD<sub>50</sub> составили 627 и 286 мг/кг, соответственно, что удовлетворительно совпало со значениями, определёнными впоследствии экспериментальным путём – 800 и 300 мг/кг. Следует отметить, что данный подход позволил уменьшить число лабораторных животных, вовлеченных в эксперимент по определению LD<sub>50</sub> для тиосульфатов **171** и **178**.

## ***6.2. Исследование биоантиоксидантных свойств синтезированных соединений in vitro***

Способность синтезированных соединений ингибировать развитие окислительного стресса в живых организмах первоначально изучали в различных модельных системах *in vitro*, где интенсивность свободнорадикального окисления индуцировали под действием химических агентов (солей металлов переменной валентности, добавок пероксида водорода) или ферментативных реакций.

В таблице 6-4 представлены результаты сравнительного исследования биоантиоксидантных свойств тиосульфатов **168, 174, 171** и **176** и соответствующих сульфонов **200, 208, 207** и **211** с различным числом *трет*-бутильных заместителей [365, 413, 438, 439]. В экспериментах оценивали влияние указанных соединений на окисление выделенных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) под действием солей металлов переменной валентности (5 мкМ CuSO<sub>4</sub>, 25 мкМ FeSO<sub>4</sub>; система 1) и на генерацию активированных кислородных метаболитов (АКМ), стимулированными нейтрофилами крови (“дыхательный взрыв”), включая изменение активности гранулоцитов в образцах цельной крови при стимуляции зимозаном (система 2), образование пероксинитрит-аниона (ONOO<sup>-</sup>) при разложении морфолиносиднонимина (система 3) и ингибирование супероксидного ион-радикала в системе “люцегинин – ксантинооксидаза – ксантин” (система 4). За интенсивностью окисления следили по накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), флуоресцентным методом (система 1) или по уровню люминол/люцигенин/-зависимой хемилюминесценции (системы 2-4).

Таблица 6-4. Антиокислительная активность некоторых тиосульфатов и сульфонов 3-(4-оксиарил)пропильного ряда ( $ID_{50}$ , мкМ)

Антиоксидант					Система 1		Система 2	Система 3	Система 4
Формула	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	номер	Cu <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>			
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>168</b>	10	1.5	123	10.7	1044
	H	<i>t</i> -Bu	H	<b>174</b>	30	18	525	9.7	1214
	H	H	H	<b>171</b>	400	380	27	2.9	577
	Me	H	H	<b>176</b>	11800	>1×10 <sup>6</sup>	74	16.5	1285
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>200</b>	15	3.6	631	24.7	207
	H	<i>t</i> -Bu	H	<b>208</b>	43	32	1170	10.1	1064
	H	H	H	<b>207</b>	2770	2650	214	5.9	2878
	Me	H	H	<b>211</b>	Дозозависимое стимулирование				
Фенозан калия <b>77</b>					13	1.8	800	21.3	1170

Об эффективности исследованных антиоксидантов судили по концентрации, обеспечивающей 50 %-ное ингибирование окислительных процессов ( $ID_{50}$ ).

Согласно полученным данным, все исследованные соединения, за исключением анизольного сульфоната **211**, в той или иной степени подавляли интенсивность окислительных процессов во всех рассматриваемых системах. При этом способность соединений ингибировать окислительную модификацию ЛНП при последовательном удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей как в ряду тиосульфатов **168** – **174** – **171**, так и сульфонов **200** – **208** – **207** существенно снижалась. В системах 2-4 столь же явно выраженной зависимости между ингибирующим действием исследованных соединений и степенью пространственного экранирования фенольной ОН-группы не наблюдалось. Вместе с тем, в модельных системах 1-3 исследованные сульфонаты демонстрировали более низкую АОА, чем соответствующие им тиосульфаты, что, по всей видимости, связано с противопероксидной активностью тиосульфатных групп, поскольку свечение люминола, как известно, инициируется пероксидом водорода и пероксинитритом [15]. Во всех случаях для достижения полуингибирования окисления требовались бóльшие концентрации фенозана калия, нежели тиосульфата **168**, что так подтверждает наличие интеграции противоокислительного действия фенольного и тиосульфатного фрагментов данного соединения.

Биоантиоксидантные свойства тиосульфата **168** и сульфонов с ди-*трет*-бутильным, дициклогексильным и диметильным *орто*-замещением (**200**, **205** и **206**, соответственно) оценивали и по их влиянию на выживаемость штаммов *E. coli* дикого типа (AV1157) и дефектного по генам ферментов репарации окислительных повреждений (VN910) при обработке  $H_2O_2$ . В линейке исследованных соединений, наиболее эффективным оказался диметилфенол **206**, который в отношении обоих штаммов существенно превосходил тролокс по защитному действию (в 1.2 раза в отношении AV1157 и в 5.2 раза в отношении VN910). Тиосульфат **168** не уступал тролоксу по защитному эффекту только в случае штамма дикого типа, но на обоих штаммах демонстрировал лучшие результаты, чем соответствующий ему по строению сульфонат **200** [192].

Влияние галогенидов изотиурония различного строения на окисление выделенных ЛНП проводили в различных концентрациях в сравнении с гидро- и липофильными аналогами. В результате было установлено, что все исследованные соединения проявляют выраженную АОА уже в концентрации 1-5 мкМ (таблица 6-5), при этом во всем диапазоне исследованных концентраций (1-100 мкМ) для липо- и гидрофильных соединений наблюдалась сходная, отличная от линейной, зависимость ингибирующего эффекта от концентрации (рисунок 6-4).

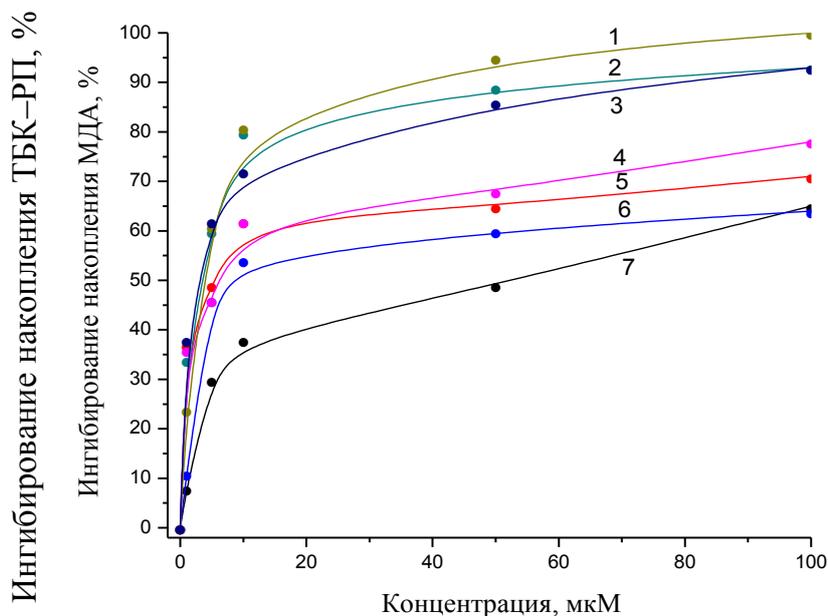
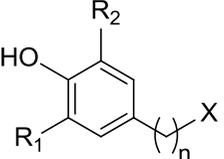
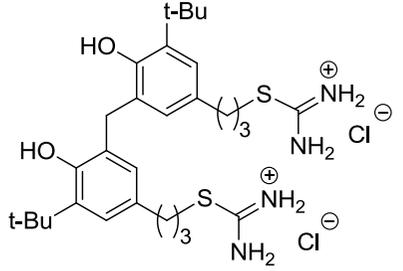
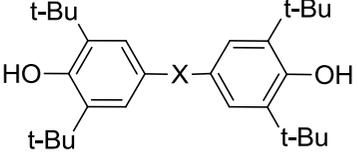


Рисунок 6-4. Зависимость степени накопления ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) при окислении ЛНП от концентрации антиоксидантов:

1 – **294**, 2 – **ионол**, 3 – **106а**, 4 – **163**, 5 – **пробукол**, 6 – **фенозан калия 77**, 7- **108а**

Таблица 6-5

Влияние антиоксидантов на накопление ТБК-реактивных продуктов в ЛНП (5 мкМ CuSO<sub>4</sub>, 37 °С)

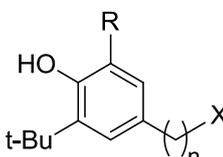
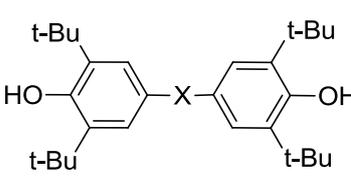
Формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	X	Шифр	Степень ингибирования накопления ТБК-ПП, %					ID <sub>50</sub> , мкМ
						1 мкМ	5 мкМ	10 мкМ	50 мкМ	100 мкМ	
	t-Bu	t-Bu	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>106a</b>	38	62	72	86	93	3.0
	t-Bu	Me	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br	<b>113b</b>	31	47	68	67	73	5.5
	Me	Me	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>108a</b>	8	30	38	49	65	51.8
	t-Bu	t-Bu	1	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Br	<b>115b</b>	6	26	34	63	79	33.0
	t-Bu	t-Bu	3	SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I	<b>106c</b>	31	53	64	69	72	4.7
	t-Bu	t-Bu	3	S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> SC(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl	<b>158a</b>	28	50	60	68	72	5.7
	t-Bu	t-Bu	3	SC(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> I	<b>121c</b>	0	42	57	63	68	9.1
	t-Bu	t-Bu	3	SCH <sub>2</sub> COONa	<b>294</b>	24	61	81	95	100	3.6
	t-Bu	t-Bu	2	COOK	<b>77</b>	11	46	54	60	64	7.5
	t-Bu	t-Bu	1	H	ионол	34	60	80	89	93	3.4
				–	<b>123</b>	3	36	50	56	65	12.5
				SC(Me <sub>2</sub> )S	пробукол	37	49	62	65	71	5.5
				(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>163</b>	36	46	62	68	78	6.1

На всех взятых для исследования концентрациях наиболее эффективно накопление ТБК-реактивных продуктов окисления ингибировали хлорид изотиурония **106a** и тиоэтанонат натрия **294**, которые по АОА не уступали ионолу и превосходили все прочие реперные антиоксиданты – пробукол, **163** и фенозан калия **77**. В ряду галогенидов изотиурония **106a** – **113b** – **108a** при снижении степени пространственного экранирования фенольного гидроксила в результате замены *трет*-бутильных *орто*-заместителей на метильные происходило снижение ингибирующей активности. В то же время введение в молекулу **106a** сульфидной группы при переходе к **158a**, N-метильных заместителей и/или замена хлорид-иона на иодид при переходе к **121c** и **106c** не способствовало увеличению способности изотиурониевых соединений ингибировать окисление ЛНП.

Медь-стимулированное окисление ЛНП широко используется в медико-биологических исследованиях для тестирования препаратов на биоантиоксидантные свойства, а так же антиатерогенную активность, поскольку эффективное ингибирование свободнорадикального окисления ЛНП в организме является важным механизмом подавления атерогенеза [12]. Вместе с тем, данный метод в классической постановке имеет существенные недостатки: во-первых, ЛНП, полученные от разных групп здоровых доноров, отличаются по составу и окисляемости, и как следствие параметры ID<sub>50</sub>, полученные на разных партиях ЛНП для одних и тех же соединений, существенно разнятся по своим значениям; во-вторых, – для определения ID<sub>50</sub> традиционно проводят окисление ЛНП в присутствии трех различных концентраций исследуемого вещества (обычно 1, 10 и 100 мкМ), а затем аппроксимацией к линейной функции находят значение IC<sub>50</sub>. Между тем, зависимость эффективности ингибирования окисления ЛНП от концентрации АО не носит строго линейного характера (рисунок 6-4) и, как следствие, значения IC<sub>50</sub> определяются со значительной ошибкой.

Нами был запатентован [440] усовершенствованный вариант данного метода, позволяющий сократить трудоемкость и повысить воспроизводимость получаемых результатов: предложено оценивать АОА не по величине ID<sub>50</sub>, а по длительности лаг-фазы (периода индукции) окисления ЛНП на заданной концентрации (1 мкМ) в единицах активности ионола. Результаты оценки АОА ряда синтезированных нами соединений и реперных биоантиоксидантов с использованием такого подхода представлены в таблице 6-6.

Таблица 6-6. Влияние некоторых фенольных антиоксидантов на период индукции окисления ЛНП (5 мкМ CuSO<sub>4</sub>, 1 мкМ ArOH, 37 °С)

Антиоксидант					Период индукции	
Формула	R	n	X	Шифр	Минут	Отн. ед.
	t-Bu	1	H	ионол	68.3	1.00
	t-Bu	3	SSO <sub>3</sub> Na	<b>168</b>	65.5	0.96
	H	3	SSO <sub>3</sub> Na	<b>174</b>	14.1	0.21
	t-Bu	2	COOK	<b>77</b>	5.0	0.07
			SC(Me <sub>2</sub> )S	пробукол	31.4	0.46
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> S(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>163</b>	47.7	0.70
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Se(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>193</b>	75.0	1.10
			(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Te(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	<b>289</b>	157.0	2.30

Полученные данные подтверждают, что пространственно-экранированный тиосульфат **168** является эффективным ингибитором Cu<sup>2+</sup>-зависимого окисления ЛНП: по противоокислительному действию он практически не отличался от ионола и существенно превосходил фенозан калия **77**. Снижение экранированности фенольной группы при переходе от **168** к его моно-*трет*-бутил-замещенному аналогу **174** сопровождалось резким снижением АОА.

В рассматриваемой модельной системе известный гипополипидемический препарат пробукол уступал по эффективности тиофану, замена атома серы в структуре последнего на селен и теллур приводила к росту АОА. В ряду исследованных антиоксидантов только селенид **193** и теллурид **289** превосходили по эффективности ионол. Способность синтезированных соединений защищать ЛНП от окисления свидетельствует о потенциальном наличии у них антиатерогенной активности [12].

### 6.3. Исследование биологической активности синтезированных соединений *in vivo*

К настоящему времени известно более 200 заболеваний и патологических состояний, протекающих на фоне активации в живом организме процессов неферментативного окисления. Это так называемые свободнорадикальные патологии, в число которых вхо-

дят распространенные сердечнососудистые, воспалительные, нейродегенеративные, онкологические и эндокринные заболевания, в том числе внесенные ВОЗ в перечень ведущих причин смерти в мире. Не удивительно, что биологическую активность синтезированных соединений изучали на моделях именно таких патологий.

Одной из классических моделей свободнорадикальных патологий у животных является токсический гепатит, вызываемый введением тетрахлорметана:  $CCl_4$  метаболизируется в микросомах печени с образованием трихлорметильных радикалов, последние индуцируют процессы перекисного окисления липидов в мембранах и вызывают гибель гепатоцитов, что приводит к появлению в крови экспериментальных животных гепатоцеллюлярных ферментов, в частности, аланин- и аспартатаминотрансфераз (АЛАТ и АСАТ, соответственно) [14]. Синтезированные гидрофильные производные  $\omega$ -(4-гидроксиарил)пропильного ряда с различными ионогенными фрагментами и разной степенью пространственного экранирования фенольной группы в условиях  $CCl_4$ -индуцированного токсического гепатита проявляли выраженную протекторную активность, что выражалось в достоверном снижении активности АЛАТ в сыворотке крови экспериментальных животных [411, 441]. При этом гидрофильные производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола тиосульфат **168** и хлорид изотиурония **106a** превосходили по эффективности свои *орто*-незамещенные аналоги **171** и **109a**, что соответствует различиям в противоокислительной активности данных соединений. Лучшие из исследованных ингибиторов (**168** и **106a**) так же превосходили по гепатозащитным свойствам фенозан калия и реперный препарат глутоксим (рисунок 6-5).

На модели  $CCl_4$ -индуцированного гепатита выявлено наличие биоантиоксидантной активности и у бензилтиоэтановой кислоты **252**. В таблице 6-7 представлены результаты сравнительного исследования гепатопротекторных свойств ряда тиопроизводных на основе 2,6-диметилфенола, а также реперных соединений с *трет*-бутильным *орто*-замещением. В линейке исследованных соединений тиоэтановая кислота **252** демонстрировала лучший протекторный эффект, её введение в организм экспериментальных животных достоверно снижало выход из гепатоцитов АЛАТ и АСАТ, а также нормализовало показатели интенсивности окислительных процессов в гомогенате печени – снижало активность глутатионредуктазы и уровень ТБК-реактивных продуктов окисления и увеличивало содержание восстановленного глутатиона.

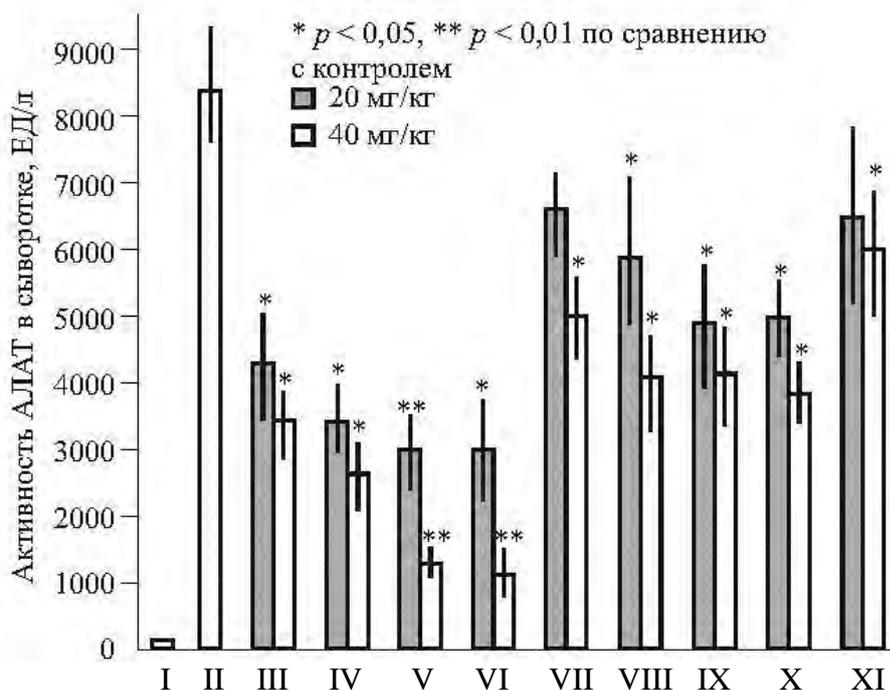
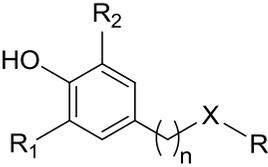


Рисунок 6-5. Активность АЛП в сыворотке крови мышей в норме (I), при  $CCl_4$ -индуцированном гепатите без антиоксидантной защиты (II) и на фоне протекторного действия сульфоната **200** (III), тиосульфата **168** (IV), хлорида изотиурония **106a** (V), хлорида диэтиламмония **44g** (VI), тиосульфата **171** (VII), хлорида изотиурония **109a** (VIII), хлорида диэтиламмония **44i** (IX), фенозана калия **77** (X) и глутоксима (XI).

3-(4-Гидрокси-3,5-диметилбензилтио)пропионат калия (**293**, он же антиоксидант ТФ-7) проявлял выраженную протекторную активность при токсических гепатитах, вызванных у мышей введением  $\alpha$ -нафтилизотиоцианата и тетрациклина. Данные формы гепатита, в отличие от  $CCl_4$ -индуцированного, не вызывают выраженного цитолиза гепатоцитов, а проявляются в большей степени в метаболических нарушениях. Протекторный эффект пропионата **293** проявлялся в снижении уровня накопления ТБК-реактивных продуктов, нормализации активности щелочной фосфатазы и каталазы в сыворотке крови экспериментальных животных (приложение 5).

В условиях рыбоводческого хозяйства обработка икры осетровых пропионатом **293** обеспечила повышение темпов развития и снижение гибели эмбрионов, повышение выживаемости личинок осетровых на стадии перехода к активному питанию (приложение 6).

Таблица 6-7. Влияние фенольных соединений (80 мг/кг, per os) на развитие CCl<sub>4</sub>-индуцированного гепатита мышей линии C57B1/6

Соединение							АЛАТ, ЕД/л	АСАТ, ЕД/л	GR, нмоль/мин мг белка	GSH, мг/г белка	ТБК-РП, нмоль/10 мг белка
Общая формула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	n	X	R	Номер					
	Me	Me	1	S	CH <sub>2</sub> COOH	<b>252</b>	2379 ± 284*	2496 ± 267*	24.9 ± 3.0*	8.83 ± 0.53*	8.54 ± 4.52*
	Me	Me	1	S	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	<b>315</b>	4564 ± 520*	4690 ± 586*	37.3 ± 2.4	6.94 ± 0.62	12.4 ± 4.64
	Me	Me	1	S(O)	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	<b>336</b>	5853 ± 432*	5208 ± 606*	27.2 ± 3.2	6.93 ± 0.57	8.47 ± 3.24*
	Me	Me	1	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	<b>337</b>	7924 ± 816	7795 ± 712	21.3 ± 1.9*	9.92 ± 0.57*	6.44 ± 0.93*
	t-Bu	t-Bu	3	S	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	<b>309</b>	6147 ± 778	6295 ± 743	24.5 ± 3.0*	7.42 ± 0.64	9.85 ± 3.53*
	t-Bu	H	0	O	Me	<b>БОА</b>	2925 ± 381*	3507 ± 413*	29.5 ± 2.5	6.65±0.44	10.38 ± 3.31*
Интактные животные							90 ± 2.4	117.2 ± 20.4	18.5 ± 1.3	10.7 ± 0.89	7.76 ± 0.83
Введение CCl <sub>4</sub>							7463 ± 923	8030 ± 994	33.0 ± 2.8	6.31 ± 0.52	17.9 ± 3.12

Примечания: АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, GR – глутатионредуктаза,

GSH –восстановленный глутатион, ТБК-РП – продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой;

\* – P < 0.05 относительно контрольной группы с введением CCl<sub>4</sub>

По данным [442], производные 2,6-диметилфенола, содержащие в *пара*-алкильном заместителе ионогенные группы  $-\text{SSO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{COOK}$  проявляли фунгистатическую активность в отношении микроскопических грибов, продуцирующих микотоксины в комбикормах, используемых при выращивании цыплят-бройлеров. Введение тех же антиоксидантов в рацион цыплят-бройлеров, подвергающихся интоксикации соединениями свинца и кадмия, препятствовало накоплению тяжёлых металлов в органах и тканях [443] и оказывало положительное влияние на рост и развитие цыплят [444].

Пространственно-экранированный тиосульфат **168** восстанавливал работу изолированного сердца крысы после получасовой ишемии миокарда до исходных значений [445] и способствовал восстановлению иммунной системы мышей, подвергшихся облучению или введению циклофосфана [446].

Радиопротекторными свойствами наряду с тиосульфатом **168** обладает и его диметилзамещенный аналог **170** [447], оба соединения дозозависимо (в концентрациях 20–200 мкг/мл) подавляли пролиферацию иммунокомпетентных клеток, что может быть ценно для подавления реакций отторжения трансплантатов и при аллергических заболеваниях, а так же уменьшали воспаление в почечной ткани мышей при иммунокомплексном гломерулонефрите [447, 448].

Вместе с тем, тиосульфат **168** (200 мкг/мл) усиливал пролиферативную активность в культуре мононуклеарных клеток крови больных хроническим вирусным гепатитом С, что свидетельствует о возможном наличии у данного соединения противовирусной активности [137].

На модели каррагинан-индуцированного отёка (крысы) показано, что тиосульфаты **168**, **174**, **171** и сульфонаты **200**, **208**, **207** с различным числом *трет*-бутильных заместителей обладают противовоспалительной активностью, однако между степенью выраженности последней и противоокислительными свойствами исследованных соединений прямой корреляции не наблюдалось [413]. В ряду исследованных соединений лучшим противовоспалительным агентом оказался тиосульфат **174** с одним *трет*-бутильным *орто*-заместителем, получивший впоследствии известность под названием «ТС-13», – он превзошел по эффективности действия, как свои структурные аналоги, так и реперные препараты – фенозан калия и аспирин (рисунок 6-6).

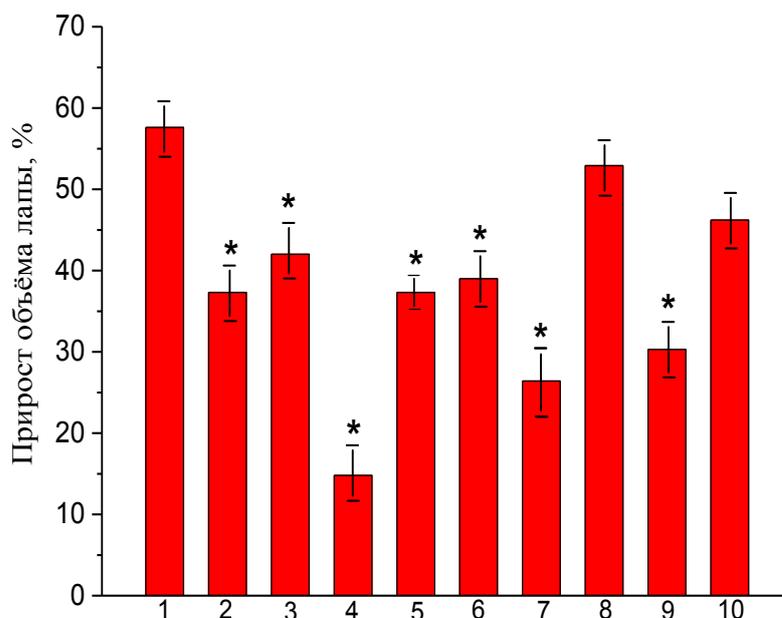


Рисунок 6-6. Влияние фенольных соединений на выраженность воспалительной реакции: 1 – контроль, 2 – 168, 3 – 171, 4 – 174, 5 – 200, 6 – 207, 7 – 208, 8 – 211, 9 – фенозан калия 77, 10 – аспирин (\* достоверное отличие от контроля,  $P < 0.05$ )

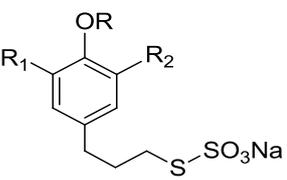
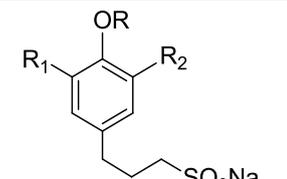
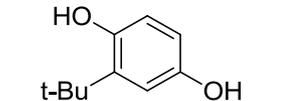
Высокая противовоспалительная активность тиосульфата **174** была подтверждена в условиях острого асептического и хронического воспаления [449, 450, 451, 452]. Обнаружено, что внутрижелудочное введение крысам раствора соединения **174** (100 мг/кг массы тела) приводит к существенному снижению выраженности острого асептического воспаления, индуцированного внутривенной инъекцией суспензии частиц зимозана – уменьшению содержания гранулоцитов в крови и генерации ими АКМ, а также объемной плотности инфильтратов в печени. Однократное назначение раствора тиосульфата **174** (200 мг/кг массы тела) способствовало увеличению выживаемости мышей, у которых моделировали эндотоксиновый шок путем внутрибрюшинного введения раствора липополисахарида *E. coli*. При ревматоидно-подобном полиартрите, индуцированным гетерологичным коллагеном, тиосульфат **174** уменьшал выраженность клинических признаков воспаления лишь на ранних стадиях, но ингибировал генерацию  $H_2O_2$  моноцитами и, отчасти, нейтрофилами крови.

Тиосульфат **174** и мексидол с одинаковой эффективностью ингибировали развитие окислительного стресса, обусловленного повреждением суставного хряща у экспериментальных животных. При этом тиосульфат **174** проявлял выраженное хондропротекторное действие: его применение обеспечивало формирование полноценного органа-

типического регенерата в процессе посттравматической регенерации хрящевой ткани. Для мексидола аналогичной активности не выявлено [453].

В дополнительных исследованиях было установлено, что в рядах структурно-родственных тиосульфатов **168**, **174**, **171**, **176** и сульфонатов **200**, **208**, **207**, **211** противовоспалительная активность тесно связана с их способностью усиливать транскрипцию GSTP1 – гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу P1. При этом тиосульфат **174** оказался единственным соединением, которое на различных концентрациях превосходило по эффективности классический индуктор ARE *трет*-бутилгидрохинон (таблица 6-8). Так было продемонстрировано, что противовоспалительная активность тиосульфата **174**, основана на его способности индуцировать экспрессию генов, контролируемых антиоксидант-респонсивным элементом (ARE), кодирующим белки, участвующие в воспалительном процессе [453, 454, 455, 456]. Следует заметить, что биологические эффекты фенольных соединений в организме довольно часто определяются их регуляторным действием, а не антиокислительными свойствами, это справедливо даже для такого классического АО, как  $\alpha$ -токоферол [457, 458], при этом редоксчувствительные транскрипционные факторы, включая ARE, являются важной мишенью действия экзогенных фенольных антиоксидантов [459].

Таблица 6-8. Уровень экспрессии гена GSTP1 в клетках HepG2, обработанных исследуемыми фенольными антиоксидантами

Антиоксидант					Концентрация, мкМ			
Формула	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	шифр	10	20	50	100
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>168</b>	57.4*	33.7*	88.4*	0
	H	<i>t</i> -Bu	H	<b>171</b>	4.1	124.5*	3.3	6.9
	H	H	H	<b>174</b>	12.8*	186.2*	151.7*	165.6*
	Me	H	H	<b>176</b>	3.7	161.9*	97.8*	33.6*
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>200</b>	2.3	151.1*	0	50.3*
	H	<i>t</i> -Bu	H	<b>207</b>	28.0*	106.6*	84.9*	5.2
	H	H	H	<b>208</b>	0	128.9*	3.1	15.4*
	Me	H	H	<b>211</b>	14.8*	138.8*	101.8*	13.0*
				<b>ТВНҚ</b>	16.7*	<b>100.0*</b>	53.4*	192.6*

Примечания: результаты выражены в % от значения, полученного при использовании 20 мкМ ТВНҚ; \* – достоверно значимое отличие от контроля, P < 0.05.

На модели гранулематозного воспаления вызываемого микобактериями БЦЖ *in vitro* обнаружено, что активация системы Keap1/Nrf2/ARE под действием тиосульфата **174** приводит к ускорению процессов образования гранулём, которые затем сменяются процессами их диссоциации [**460**]. При моделировании у мышей BALB/C туберкулезного гранулематоза, вызванного внутривенным введением вирулентного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, на 36 сутки эксперимента смертность была значимо меньше в группе животных, получавших с питьевой водой тиосульфат **174** (выжило 44 % мышей против 15 % в контроле). В то же время по количеству и диаметру гранулём в печени эти две группы не различались [**461**]. Эти результаты позволяют рассматривать систему Keap1/Nrf2/ARE как новую терапевтическую мишень в терапии туберкулеза, а ее индуктор **174** – как потенциальный противотуберкулезный агент.

Исходя из выявленной активности тиосульфата **174** и с целью поиска производных с оптимальной структурой нами были синтезированы его структурные аналоги с различным числом метиленовых звеньев *para*-заместителе (**178** и **179**) и с заменой атома бивалентной серы на селен (**187**); в ряде экспериментальных моделей *in vitro* и *in vivo* выполнен QSAR-анализ антиоксидантных и биологических свойств этих соединений.

При тестировании противовоспалительной активности структурных аналогов **174** с вариациями в структуре *para*-заместителя было установлено, что его бутильный гомолог **179** обладает близкой эффективностью, а укорочение цепи, разделяющей тиосульфатную группу и ароматическое ядро, при переходе к этилтиосульфату **178** и замена бивалентной серы на селен при переходе к селеносульфату **187** приводят к потере способности соединений ингибировать развитие отёка лапы (рисунок 6-7) [**462**, **463**].

На клеточных линиях карциномы молочной железы человека MCF-7 и гистиоцитарной лимфомы человека U937 исследовали антипролиферативную активность (цитотоксичность) тиосульфата **174** и ряда его структурных аналогов [**464**]. В результате было обнаружено (таблица 6-9), что использованная в данном исследовании линейка тиосульфатов схожим образом угнетает пролиферативную активность опухолевых клеток разного происхождения, миелоидного (U937) и эпителиального (MCF-7), и типа роста (соответственно неприкрепленных и прикрепленных). Наименьшую токсичность проявлял частично экранированный тиосульфат **174**, причем в концентрациях 100 и 200 мкМ он достоверно повышал жизнеспособность клеток.

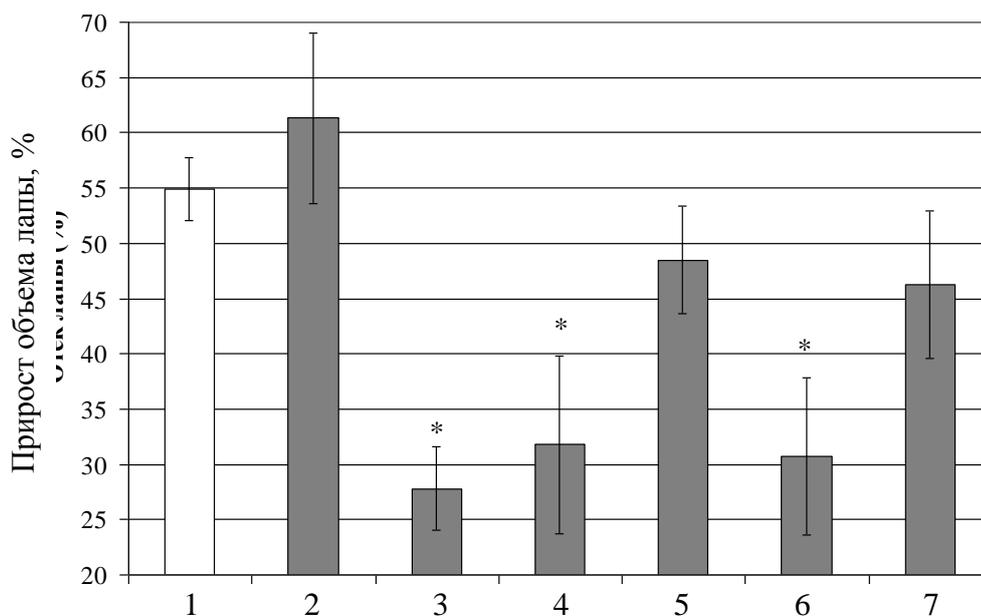


Рисунок 6-7. Влияние структурных аналогов **174** на выраженность воспалительной реакции: 1 – контроль, 2 – **178**, 3 – **174**, 4 – **179**, 5 – **187**, 6 – фенозан калия (**77**), 7 – аспирин (\* достоверное отличие от контроля,  $P < 0.05$ )

Укорочение *para*-алкильного заместителя при переходе от **174** к **178**, полное экранирование OH-группы *tert*-бутильными заместителям в случае тиосульфата **168** и замена тиосульфатной группы на селеносульфатную при переходе к **187** последовательно увеличивало цитотоксичность соединений. Интересно, что между величинами ID<sub>50</sub> в отношении линий опухолевых клеток U937 и MCF-7 для названных тио(селено)сульфатов наблюдалась прямая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0.99$ ,  $p = 0.007$ ).

Таблица 6-9. Антипролиферативная активность тиосульфата **174** и его структурных аналогов

Соединение					Цитотоксичность, ID <sub>50</sub> , мкМ	
Общая формула	R	n	X	Шифр	U937	MCF-7
	<i>t</i> -Bu	3	S	<b>168</b>	302	53
	H	3	S	<b>174</b>	658*	131
	H	2	S	<b>178</b>	438	87
	H	3	Se	<b>187</b>	80	24
	H	3	–	<b>208</b>	291	> 10 мМ

Примечание: \* – данные приведены без учета стимулирующих концентраций

Вместе с тем сульфонат **208** демонстрировал избирательную активность – довольно эффективно ингибировал деление клеток U937 и слабо влиял на жизнеспособность опухолевых клеток MCF-7.

Тиосульфат **174** в концентрации 60 мкМ подавлял пролиферативную активность и культуре клеток карциномы гортани человека линии HEP-2, одновременно снижая химиорезистентность опухолевых клеток к действию доксорубина. Эти эффекты были сопряжены с усилением внутриклеточных окислительных процессов, уменьшением величины буферной редокс-емкости и повышением значения эффективного редокс-потенциала [465].

С применением конфокальной микроскопии на клетках линии MCF-7 изучали также влияние структурно-родственных соединений на активность двух важнейших механизмов поддержания внутриклеточного гомеостаза – аутофагии и редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/Nrf2/ARE [466, 467].

После 24 ч инкубирования клеток MCF-7 с тиосульфатами **168**, **178** и сульфонатом **208** в концентрации 5 мкМ наблюдали снижение скорости формирования новых и темпов удаления образовавшихся аутофагосом, тиосульфат **174** в данной концентрации не оказывал достоверного воздействия. При концентрации 20 мкМ все исследованные соединения, включая **174**, усиливали подавление образования аутофагосом; одновременно частично-экранированные соединения **168**, **174** и **178** стимулировали и сокращение их числа. Под действием же селеносульфата **187** клетки MCF-7 утрачивали морфологические признаки адгезионных клеток, что не позволило провести анализ внутриклеточной экспрессии и распределения в них аутофагосом.

Следует заметить, что роль аутофагии в канцерогенезе и терапии рака сложна и зависит от стадии процесса, условий микроокружения опухолевых клеток, сценария лечения. С одной стороны, необратимое саморазрушение, вызванное массивной аутофагией, приводит к гибели клеток злокачественного новообразования [468]. С другой стороны, ингибирование аутофагии как предохранительного механизма позволяет преодолеть химиорезистентность опухолевых клеток [469]. В этом плане показательно, что пространственно-экранированный тиосульфат **168**, наиболее эффективно в ряду тиопроизводных подавлявший пролиферативную активность клеток MCF-7, угнетал как скорость образования, так и темпы удаления аутофагосом, а в концентрации 20 мкМ в ряду со-

единений **168 – 178 – 174 – 208** возрастала способность стимулировать удаление аутофагосом при одновременном снижении антипролиферативной активности. В этой связи можно предположить, что чем сильнее в клетках в ответ на соединение индуцируется аутофагия как механизм их самозащиты, тем менее выраженным противоопухолевым эффектом оно обладает [470].

Для селеносульфата **187** и тиосульфата **174** – соединений, характеризующихся в линейке исследуемых соответственно наибольшей и наименьшей цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток MCF-7, определяли способность активировать редокс-чувствительную сигнальную систему Keap1/Nrf2/ARE по их влиянию на транслокацию транскрипционного фактора Nrf2 в ядро. Обнаружено, что через 4 ч инкубирования селеносульфат **187** способствовал выраженному дозозависимому увеличению содержания Nrf2 в ядре клеток MCF-7, однако, как указывалось выше, через 24 ч инкубирования с данным соединением клетки MCF-7 утрачивали морфологические признаки адгезионных клеток, делая невозможным анализ внутриклеточной экспрессии и распределения в них Nrf2. При культивировании же клеток в присутствии тиосульфата **174** вначале (через 4 ч) происходило уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения Nrf2 без изменения его концентрации в ядре, а затем (24 ч) увеличивалось как содержание Nrf2 в ядре, так и его ядерно-цитоплазматическое соотношение.

Сети транскрипционных программ, управляемых фактором Nrf2 (главным образом антиоксидантных и детоксикационных), позволяют клетке адаптироваться и выживать в различных стрессовых условиях, что, наряду с его противовоспалительным действием и влиянием на функционирование митохондрий и промежуточный метаболизм, лежит в основе химиопрофилактических эффектов Nrf2, способности подавлять канцерогенез на стадии промоции. В то же время клетки уже сформировавшейся опухоли способны эффективно использовать Nrf2, справедливо называемый двуликим, для собственной защиты, и его высокая активность в разных образцах злокачественных новообразований дает плохой прогноз терапии, коррелируя со снижением продолжительности жизни больных [471]. Мы склонны предполагать, что обнаруженная нами индукция системы Keap1/Nrf2/ARE в клетках MCF-7 в ответ на протестированные фенолы **174** и **187** обусловлена не столько их непосредственной способностью увеличивать стабильность транскрипционного фактора Nrf2, сколько служит проявлением самозащиты опу-

холевых клеток в ответ на уменьшение редокс-буферной емкости и сопряжена с усилением по типу положительной обратной связи со стимуляцией аутофагии [465, 466].

Кроме того, выявленный на культурах клеток противоопухолевый эффект соединений может быть связан с действием на митохондрии и активацией апоптоз-индуцирующих механизмов [472]. Так, угнетение роста опухолевых клеток под действием тиосульфата **174** сопровождалось кратковременным увеличением внутриклеточной продукции активных форм кислорода и ростом внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , а так же блокировалось циклоспорином А, это позволило предположить, что **174** запускает митохондриально-опосредованный апоптоз опухолевых клеток через открытие пор высокой проводимости.

С целью подтверждения противоопухолевого эффекта *in vivo* было изучено влияние тиосульфата **174** на рост перевиваемой карциномы легких Льюис у мышей линии C57Bl/6 [473, 474, 475]. В эксперименте использовали противоопухолевый препарат сравнения доксорубицин («Pfizer») в курсовой дозе 8 мг/кг. Тиосульфат **174** (100 мг/кг массы тела) начинали давать мышам с питьевой водой за 14 дней до инокуляции клеток и продолжали до конца эксперимента. Дизайн приема **174** определили с учетом ранее изученной временной динамики влияния данного соединения на экспрессию генов ферментов антиоксидантной защиты GSTP1 и NQO1. Так, было показано [476, 477], что при введении мышам линии BALB/C водного раствора **174** в суточной дозе 100 мг/кг на 4 и 7 день происходит достоверное снижение экспрессии гена GSTP1, а на 14 день его повышение, статистически значимое повышение экспрессии гена NQO1 происходит через 7 и 14 дней.

В результате проведенного исследования было установлено, что тиосульфат **174** существенно тормозит рост опухоли, что проявлялось в снижении абсолютной и относительной её массы, а также объёма. Тиосульфат **174** не только сам по себе угнетал опухолевый рост, но и усиливал действие доксорубицина (таблица 6-10). При микроскопическом исследовании первичных опухолевых узлов у животных, получавших соединение **174** как в виде монотерапии, так и в сочетании с доксорубицином, отмечался значительный онкостатический эффект, что проявлялось в уменьшении объема зон деструктивных изменений (некроз, отек и кровоизлияния), меньшим полиморфизмом

Таблица 6-10. Влияние доксорубицина (Dox) и тиосульфата **174** на развитие карциномы легких Льюис (LLC) у мышей, Me [25%; 75%]

Группа	ΔМ, г	Масса опухоли, г	Относительная масса опухоли, %	Объем опухоли, мм <sup>3</sup>	Торможение роста опухоли, %		Продукция NO•, усл. ед.
					По массе	По объему	
Контроль	22.80 [22.10; 24.00]	–	–	–	–	–	1.00 [0.81; 1.03]
LLC	19.98 [19.45; 22.18]	4.01 [3.94; 4.15]	16.94 [14.86; 17.14]	4786 [4005; 5027]	–	–	1.27* [1.26; 1.35]
LLC + Dox	18.99 <sup>#</sup> [18.24; 19.17]	2.03 <sup>#</sup> [1.83; 2.35]	9.59 <sup>#</sup> [8.72; 11.33]	2214 <sup>#</sup> [2066; 2530]	49.5	54.9	1.39* [1.22; 1.77]
LLC + <b>174</b>	20.55 [19.53; 21.27]	2.71 <sup>◇</sup> [2.17; 3.03]	11.90 <sup>◇</sup> [9.69; 12.55]	3071 <sup>◇</sup> [2654; 3681]	32.3	35.8	1.08 <sup>◇</sup> [0.97; 1.27]
LLC + Dox + <b>174</b>	19.68 <sup>◇</sup> [19.48; 20.18]	1.79 <sup>#</sup> [1.55; 1.91]	8.32 <sup>#</sup> [7.14; 9.45]	1937 <sup>#</sup> [1606; 2287]	55.4	59.5	1.28 [1.06; 1.74]

Примечание. ΔМ – масса тела за вычетом массы опухоли; \* p<0.05 по сравнению с контролем; # p<0.05 по сравнению с животными, не получавшими доксорубицин; <sup>◇</sup> p<0.05 по сравнению с животными, не получавшими **174**

клеточного состава и отсутствием воспалительной инфильтрации в подлежащих мышечных тканях.

Назначение фенола **174** существенным образом влияло и на генерацию оксида азота перитонеальными макрофагами: если у не получавших лечения животных она была значимо повышена относительно контроля, и введение доксорубицина не отменяло данный эффект, то способность макрофагов мышей на монотерапии **174** синтезировать NO• была такой же, как клеток группы контроля.

При сравнительном анализе количества макрофагов, активированных по классическому или альтернативному (M2) пути (позитивная окраска на iNOS и аргиназу 1, соответственно), выявлено преобладание последних в группах получавших тиосульфат **174**. Данный факт был достаточно неожиданным: на моделях воспаления *in vitro* и *in vivo* тиосульфат **174** усиливал генерацию NO•, повышая экспрессию iNOS и подавляя активность аргиназы 1 [478, 479, 480].

Полученные результаты хорошо согласуются с полученными нами данными об усилении соединением **174** действия цитостатиков при лимфолейкозе P-388. Так, моно-

терапия тиосульфатом **174** не увеличивала выживаемости мышей с лейкемией P-388, вместе с тем **174** усиливал химиотерапевтическую эффективность циклофосфана, взятого в субтерапевтической дозе, увеличивая индекс средней продолжительности жизни мышей от 196 до 283%. Кроме того, при комбинированном введении циклофосфана с **174** и  $\text{NaNO}_2$  (в качестве донора оксида азота) индекс средней продолжительности жизни возрастал от 196 до 413 % при 50 % вылеченных животных [481, 482]. При названной онкопатологии **174** так же усиливал противоопухолевую активность цисплатина и снижал его токсичность, что приводило к увеличению средней продолжительности жизни и доли выживших животных; вместе с тем комбинации **174** с адриамицином усиливали токсическое действие последнего [483].

Значимую противоопухолевую активность демонстрировал и пропионат **293**: в качестве препарата монотерапии он снижал рост опухолевого узла мышинной лимфомы RLS и увеличивал выживаемость экспериментальных животных, а при введении в комбинации с полихимиотерапией (доксорубин, циклофосфан, винкристин и преднизолон) пролонгировал ее терапевтический эффект (приложение 5).

Связь возрастных патологий (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда, диабет типа II, остеоартриты и ревматоидные артриты) с окислительным стрессом определяет все возрастающий интерес к возможностям использования антиоксидантов в качестве геропротекторов. Установлено, что тиосульфат **174** продлевает жизнь различных линий *Drosophila melanogaster*, а также увеличивает их выживаемость в условиях окислительного стресса, индуцированного  $\text{H}_2\text{O}_2$  и паракватом [484, 485, 486, 487, 488]. Введение в диету 1% тиосульфата **174** повышало продолжительность жизни самок и самцов долгоживущей линии Canton S *D. melanogaster*, не влияло на продолжительность жизни короткоживущей линии Oregon R и снижало среднюю продолжительность жизни самцов *D. melanogaster* линии *lgl<sup>558</sup>OR/Cy*, содержащей в гетерозиготном состоянии рецессивную летальную мутацию опухолевого супрессора. В условиях окислительного стресса, индуцированного перекисью водорода, тиосульфат **174** повышал выживаемость самцов Canton S и самок Oregon R; при действии параквата защитный эффект антиоксиданта проявлялся в отношении самок Canton S и мух обоих полов линии Oregon R. Таким образом, несмотря на то, что геропротекторные и защитные свойства частично экранированного тиосульфата **174** существенно зависят от генотипа и пола, в экстремальных условиях окислительного стресса его позитивное действие ярко вы-

ражено. Принимая во внимание, что в клетках паракват участвует в циклических редокс-реакциях с участием NAD(P)H и образованием супероксидного анион-радикала, приводящих к повреждению клеток головного мозга (*substantia nigra*) и развитию процессов, характерных для болезни Паркинсона [489, 490], выявленный защитный эффект **174** в условиях воздействия параквата свидетельствует о перспективности его дальнейших исследований в качестве препарата для лечения возрастных нейродегенеративных заболеваний.

Для моделирования болезни Паркинсона *in vivo* использовали хорошо изученную модель с введением МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрапиридин), который в организме окисляется до иона 1-метил-4-фенилпиридиiniumа, вызывающего избирательную дегенерацию дофаминергических нейронов. Мышам-гибридам (C57Bl6 × CBA)F1 вводили подкожно раствор МФТП однократно либо по одной инъекции в течение 5 дней. Животным опытной группы (n = 10) в течение 45 дней до этого давали раствор **174** в питьевой воде из расчёта 100 мг/кг, мышам контрольной группы (n = 10) давали воду без добавок. Обнаружено, что хроническое и в особенности острое введение МФТП вызывает существенное нарушение двигательной и поведенческой активности: уменьшается общая подвижность, число вставаний на задние лапы в тесте «открытое поле», повышается тревожность. Длительное введение тиосульфата **174** существенно улучшало локомоторную активность по всем анализируемым параметрам теста «открытое поле» при остром введении нейротоксина и повышало вертикальную активность мышей после хронического введения. В отношении тестов на тревожность результат был парадоксальным: **174** увеличивал время пассивного дрейфа до  $75,4 \pm 18,2$  с и отчасти снижал время нахождения в центре лабиринта (до  $4,4 \pm 2,2$  с). Таким образом, показано, что синтетический водорастворимый фенол **174** может служить профилактическим геропротекторным средством, в комплексе с антидепрессивными препаратами предотвращающим развитие нейродегенеративных патологий [491].

#### 6.4. Заключение

Исследования биологической активности синтезированных производных были направлены, с одной стороны, на выявление в рядах родственных по строению соединений закономерностей изменения тех или иных свойств, с другой, – на поиск структур,

обладающих ценными видами биологической активности, перспективных для изучения в качестве фармакологических агентов.

На большом спектре соединений впервые было проведено системное исследование влияния строения гидрофильных алкилфенолов на проявление ими токсических свойств в отношении бактериальных культур *Ph. phosphoreum* (ID<sub>50</sub>) и лабораторных мышей (LD<sub>50</sub>). Установлено, что независимо от природы ионогенного фрагмента в рядах исследованных соединений наиболее токсичными для животных являются производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. При снижении степени пространственного экранирования фенольной ОН-группы (последовательном удалении *трет*-бутильных заместителей или их замене на метильные группы) острая токсичность снижается. В то же время в рядах производных с одинаковым *орто*-замещением острая токсичность снижалась при замене изотиурониевой группировки на тиосульфатную или тиоацетатную и далее на сульфонатную. Влияние структурных факторов на токсичность синтезированных соединений в отношении *Ph. phosphoreum* оказалось менее строгим, однако и в этом случае на величину ID<sub>50</sub> оказывали влияния природа ионогенного фрагмента в *пара*-заместителе, а так же число и строение *орто*-заместителей в ароматическом ядре. В отдельных реакционных сериях величины LD<sub>50</sub> и ID<sub>50</sub> коррелируют друг с другом, что может быть использовано в практических целях.

Исследованные в модельных системах *in vitro* соединения, за исключением не содержащего антиоксидантно-активных групп 3-(4-метоксифенил)пропан-1-сульфоната натрия (176), демонстрировали ожидаемую активность и ингибировали образование ТБК-реактивных продуктов при индуцированном металлами переменной валентности окислении выделенных ЛНП, снижали интенсивность хемилюминесценции вызываемую активированными кислородными метаболитами и защищали клетки *E. coli* от повреждающего действия пероксида водорода. Независимо от природы ионогенного фрагмента способность гидрофильных производных ω-(4-гидроксиарил)алкильного ряда ингибировать окислительную модификацию ЛНП снижалась при переходе от ди-*трет*-бутилзамещенных фенолов к менее экранированным аналогам. Тиосульфатные соединения в разных модельных системах демонстрировали бóльшую эффективность, чем соответствующие им сульфонаты, что свидетельствует о вкладе бивалентной серы тиосульфатных групп в противоокислительную активность таких соединений и позволяет позиционировать их как полифункциональные антиоксиданты.

Показано также, что замена атома серы в структуре бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида (тиофана) на атом селена и теллура приводит к существенному увеличению способности соединений ингибировать окисление ЛНП и определяет перспективность исследования соответствующего селенида и теллурида в качестве антиатерогенных препаратов.

В модельных условиях *in vivo* и *ex vivo* для ряда синтезированных соединений показано наличие гепато-, кардио-и хондропротекторной активности, радиозащитных, гипогликемических, противовоспалительных и противоопухолевых свойств, а также потенциальной противовирусной и противотуберкулезной активности, деинтоксикационных и геропротекторных свойств.

Установлено, что протекторные свойства S-(3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тиосульфата натрия (**174**) при свободнорадикальных патологиях реализуются преимущественно не через его антиоксидантную активность, а опосредованно, через влияние на геном клетки посредством активации системы Keap1/Nrf2/ARE. Сравнительное исследование способности структурных аналогов тиосульфата **174** активировать систему антиоксидант-респонсивного элемента позволяет считать структуру **174** как индуктора системы Keap1/Nrf2/ARE близкой к оптимальной – показано, что для проявления указанной способности важно наличие в структуре соединения моно-трет-бутилзамещенного фенольного фрагмента и тиосульфатной группы, удаленной от ароматического ядра на 3-4 метиленовых звена.

В целом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований синтезированных соединений в качестве действующих начал препаратов для терапии свободнорадикальных патологий.

## Глава 7. Экспериментальная часть

### 7.1. Материалы, оборудование, методы анализа и исследования

В экспериментах использовались продажные реактивы марок «ч.», «х.ч.» или «ч.д.а.». Исходные соединения и реперные антиоксиданты были приобретены у Acros Organics, Sigma-Aldrich, Merck и предприятий химпрома России, либо синтезированы непосредственно в лаборатории с использованием литературных методик. Растворители перед использованием очищали и высушивали по стандартным методикам.

Спектры синтезированных соединений записывались в Химическом исследовательском ЦКП СО РАН (НИОХ СО РАН). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{125}\text{Te}$  записывали на спектрометрах «Bruker Avance 400», «Bruker DRX500» и «Bruker Avance 600» с рабочими частотами ( $^1\text{H}$ ): 400.12, 500.13 и 600.13 МГц, соответственно. В подходящих растворителях ( $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ), с использованием внешнего ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ ) и/или внутреннего (пики растворителей) стандартов. ИК-спектры записывали на Фурье-спектрометре Vektor 22 в  $\text{KBr}$  (150:1), а также в НГПУ на приборе «Agilent Cary 600 Series FTIR» для растворов в  $\text{CCl}_4$  или  $\text{CHCl}_3$  ( $(2.0 \pm 0.5) \cdot 10^{-2}$  М в 0.5 мм кюветах  $\text{KBr}$ ). УФ-спектры – на спектрофотометре HP-8453 и в НГПУ на спектрометре «Shimadzu UV-1800» для растворов с концентрацией  $(3.5 - 4.5) \cdot 10^{-5}$  М в  $\text{EtOH}$  или  $\text{H}_2\text{O}$ .

Рентгеноструктурное исследование кристаллов кристаллогидрата хлорида изотиируния **106a** выполнено в НИОХ СО РАН на дифрактометре Syntex P2<sub>1</sub> (Cu  $\text{K}\alpha$ -излучение с графитовым монохроматором). Структуру расшифровывали прямым методом по программе SHELXS-97.

ГХ анализ проводили на хроматографе «Agilent 7820A» (HP-5, 30 м  $\times$  0.25 мм; газ-носитель – азот) в программируемом режиме: 5 мин изотерма 45°C, далее нагрев 20°C/мин до 280°C и изотерма 280°C 5–20 мин. Скорость газа-носителя ( $\text{N}_2$ ) 1 мл/мин, температура испарителя 260°C, детектор – пламенно-ионизационный.

ГХ/МС анализ осуществляли на хроматографе «Agilent 7890B» (HP-5MS UI, 30 м  $\times$  0.25 мм, газ-носитель – гелий) с масс-детектором «Agilent 5977A» (ЭУ, 70 эВ). Метод ГХ анализа аналогичен описанному выше. В описании масс-спектров приведены пики ионов с интенсивностью  $\geq 20\%$ , включающих наиболее распространенные изотопы.

ВЭЖХ анализ проводили жидкостном хроматографе «Милихром-4», детектор – двухлучевой УФ-спектрофотометр, в градиентном и изократическом режимах, спек-

тральный диапазон 210–280 нм; колонка –  $2 \times 62$  мм, Octodecyl=Si100Polyol, 5 мкм; рабочая скорость элюирования 100 мкл/мин. А также на приборе «Agilent Infinity 1220» (ZORBAX SB-C18, 5 мкм,  $150 \times 4.6$  мм), детектор – однолучевой УФ-спектрофотометр. В качестве элюента использовали ацетонитрил и его смеси с водой или 0.5%-ым водным раствором  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Элюирование проводили в градиентном и/или изократическом режимах, рабочая скорость элюирования 2 мл/мин.

Элементный анализ проводился в НИОХ СО РАН и в Аналитическом центре НГПУ.

Температуры плавления (скорость нагрева  $1.0^\circ\text{C}/\text{мин}$ ) определяли на приборе ПТП и на приборе «MP50 Mettler Toledo».

Термический анализ соединения **106a** проводили в НИОХ СО РАН на дериватографе фирмы MOM (Венгрия) в интервале температур 20–500  $^\circ\text{C}$  со скоростью нагрева 5  $^\circ\text{C}/\text{мин}$  на воздухе; масса навески – 49 мг; эталон сравнения –  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; чувствительность кривой дифференциального термического анализа (DTA) – 1/5, термогравиметрической кривой (TG) – 100 мг, дифференциальной термогравиметрической кривой (DTG) – 1/5; платиновые тигли чашечного типа.

В кинетических исследованиях использовали волюмометрическую установку, описанную ранее В.Ф. Цепаловым [418], а также высокочувствительный капиллярный волюмометр типа Варбург, любезно предоставленный нам Рогинским В.А. Минимальное количество кислорода, регистрируемое установкой –  $9.7 \cdot 10^{-8}$  моль.

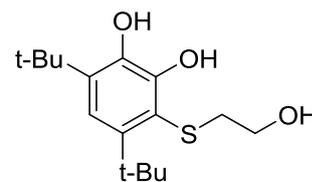
Построение и математическую обработку кинетических и корреляционных кривых проводили с использованием программы Origin 6.0.

## 7.2. Синтез исходных соединений и полупродуктов

Все реакции проводили в инертной атмосфере и абсолютированных растворителях. Синтез, выделение и очистку теллурсодержащих производных проводили в красном свете. По описанным в литературе способам были получены: 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинон (**70**) [211], бензилбромид **103** [329], этил 2-хлорацетат [492], аллилфенолы **235–241** [56].

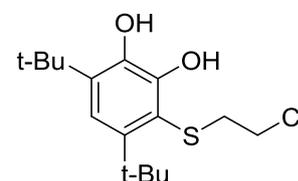
### 3-(2-Гидроксиэтилтио)-4,6-ди-*tert*-бутилпирокатехин (100).

К раствору 10 г (45 ммоль) бензохинона **70** в 87.5 мл этанола прибавляли 3.55 г (45 ммоль) 2-меркаптоэтанола, перемешивали при 20°C в течение 1.5 ч. Затем выливали в 500 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили, перекристаллизовывали из гексана. Получали 9.26 г (69 %) целевого продукта, т. пл. 115–117°C, лит. [211] – 121°C. Найдено, %: С 64.47, Н 8.85, S 10.66. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 64.39, Н 8.78, S 10.74. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.38 с (9H, *t*-Bu), 1.46 с (9H, *t*-Bu), 2.13 уш с (1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.86 т (2H, SCH<sub>2</sub>, J = 6), 3.84 т (2H, CH<sub>2</sub>OH, J = 6), 5.74 с (1H, OH), 6.90 с (1H, H(5)), 7.93 с (1H, OH).



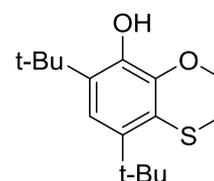
### 3-(2-Хлорэтилтио)-4,6-ди-*tert*-бутилпирокатехин (101).

К раствору 10 г (33.5 ммоль) соединения **100** и 0.3 мл DMF в 36 мл толуола при 20°C прибавляли по каплям 2.7 мл (37 ммоль) SOCl<sub>2</sub> в 11 мл толуола, после чего нагревали со скоростью 4-5°C /мин до 75°C, смесь перемешивали 3 часа при этой температуре, а после медленно поднимают до 80°C и перемешивали еще час, затем охлаждали и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель, получали 10.6 (88%) целевого продукта. Перекристаллизовывали из гексана, т.пл. 100–101°C. Найдено, %: С 60.71, Н 7.92, Cl 11.24, S 10.03. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 60.65, Н 7.95, Cl 11.19, S 10.12. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.39 с (9H, *t*-Bu), 1.47 с (9H, *t*-Bu), 3.01 т (2H, SCH<sub>2</sub>, J = 6), 3.69 т (2H, CH<sub>2</sub>Cl, J = 6), 5.60 с (1H, OH), 6.90 с (1H, H(5)), 7.09 с (1H, OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>(%)): 316 [M]<sup>+</sup> (40), 301 (100), 238 (14), 223 (25), 57 (40).



### 5,7-Ди-*tert*-бутил-8-гидрокси-4-тиохроман (102).

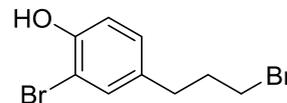
К раствору 5 г (15.8 ммоль) **101** в 40 мл этанола прибавляли 1.39 г (34.7 ммоль) NaOH, перемешивали в течение 4 ч. при 35-40°C в атмосфере аргона. Затем реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали HCl и обрабатывали толуолом. Экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли толуол, смолу кристаллизовали из гексана. Получали 2.3 г (52 %) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 98–99°C. Найдено, %: С 68.45, Н 8.58, S 11.38. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 68.53, Н 8.63, S 11.43. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.37 с (9H,



*t*-Bu), 1.44 с (9H, *t*-Bu), 3.07 т (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* = 5), 4.48 т (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* = 5), 5.90 с (1H, OH), 6.87 с (1H, H(5)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>(%)): 280 [M]<sup>+</sup> (36), 266 (17), 265 (100), 57 (33).

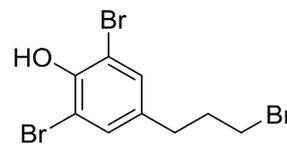
### 2-Бром-4-(3-бромпропил)фенол (104).

К раствору **88b** (18.08 г, 84.1 ммоль) в 50 мл CHCl<sub>3</sub> при комнатной температуре по каплям прибавляли раствор Br<sub>2</sub> (4.6 мл, 88.3 ммоль) в 20 мл CHCl<sub>3</sub> (весь объем за 1 ч). Затем к смеси прибавляли 40 мл 10%-ного водного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали CHCl<sub>3</sub> (3×15 мл), органические фазы объединяли, промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток 25 г (содержание основного вещества (COB) 91% по ГХ) перегоняли в вакууме. Получали 17.0 г (69%) соединения **104** в виде подвижной жидкости (COB > 98% по ГХ), т. кип. 116–120°C (1 торр). Найдено, %: С, 35.92; Н, 3.31; Br, 54.54. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С, 36.77; Н, 3.43; Br, 54.36. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 283 (3.57). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3531 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.11 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.69 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J*=7.8), 3.32 т (2H, CH<sub>2</sub>Br, *J*=7.8), 5.26 с (1H, ArOH), 6.89 д (1H, H(6), *J*=7.8), 7.01 дд (1H, H(5), *J*=7.8, *J*=2.4), 7.25 д (1H, H(3), *J*=2.4). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>(%)): 294 [M]<sup>+</sup> (31), 185 (100), 77 (27).



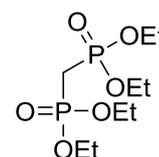
### 2,6-Дибром-4-(3-бромпропил)фенол (105).

Аналогично 25 из **88b** (16.13 г, 75.0 ммоль), Br<sub>2</sub> (7.8 мл, 150.0 ммоль) получали 21.0 г (75%) соединения **105** (COB > 99% по ГХ/МС). Т. кип. 198–202°C (1 торр). Найдено, %: С, 29.08; Н, 2.41; Br, 64.37. C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С, 28.99; Н, 2.43; Br, 64.29. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.11 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J*=7.8), 3.33 т (2H, CH<sub>2</sub>Br, *J*=7.8), 5.63 с (1H, ArOH), 7.25 с (2H, H(3), H(5)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>(%)): 372 [M]<sup>+</sup> (24), 265 (100), 75 (10).



### Тетраэтил метиленбис(фосфонат).

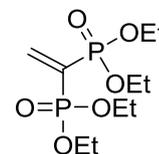
К раствору EtONa в EtOH, полученному растворением 16.65 г (0.724 моль) Na в 250 мл EtOH добавляли 100 г (0.724 моль) диэтил фосфоната, смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Далее этанол отгоняли на испарителе, остаток растворяли в 75 мл DMF, к полученному раствору добавляли 45 мл (0.681 моль) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, перемешивали 12 ч при 40 °С. Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, обрабатывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×100 мл), экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток перегоняли, собирали фракцию с



т. кип 183–185 °С (6 торр) получали 57.08 г (55%) продукта (СОВ 99% по ГХ). Найдено, %: С 37.44, Н 7.73, Р 21.56.  $C_9H_{22}O_6P_2$ . Вычислено, %: С 37.51, Н 7.69, Р 21.49. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.24 т (12Н,  $OCH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$ ), 2.21 т (2Н,  $PCl_2P$ ,  $J = 21.6$ ), 4.03 м (8Н,  $OCH_2CH_3$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$   $\{-^1H\}$  ( $\delta$ , м.д.): 19.59.

### ***Тетраэтил этен-1,1-диилбис(фосфонат) (159).***

К раствору 37.54 г (1.25 моль) параформа и 25.9 мл (0.25 моль) диэтиламина в 725 мл MeOH при комнатной температуре добавляли 72.08 г (0.25 моль) тетраэтил метиленбис(фосфонат), кипятили 24 ч. Далее охлаждали до комнатной температуры, растворитель отгоняли, получали 86.1 г тетраэтил (2-метоксиэтан-1,1-диил)бис(фосфонат). Полученный полупродукт растворяли в 360 мл сухого толуола добавляли моногидрат толуолсульфокислоты (0.12 г, 0.65 ммоль) и кипятили 12 ч с аппаратом Сокслета, наполненном молекулярными ситами NaA (4 Å). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель отгоняли, остаток разбавляли водой, обрабатывали  $CH_2Cl_2$  (3×80 мл), экстракт промывали водой, сушили  $MgSO_4$ , растворитель отгоняли, остаток перегоняли, собирали фракцию с т. кип. 136–145 °С (1 торр), получали 61.9 г (82%) соединения **159** с СОВ 98% по ГХ. Найдено, %: С 39.92, Н 7.43, Р 20.71.  $C_{10}H_{22}O_6P_2$ . Вычислено, %: С 40.01, Н 7.39, Р 20.63. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.23 т (12Н,  $OCH_2CH_3$ ,  $J=7.2$ ), 3.99 м (8Н,  $OCH_2CH_3$ ), 6.80 м (2Н,  $C=CH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{31}P$   $\{-^1H\}$  ( $\delta$ , м.д.): 13.16.



## ***7.3. Получение галогенидов S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония***

### ***7.3.1. Получение галогенидов изотиурония по реакции $\omega$ -(4-гидроксиарил)галогеналканов с тиомочевинной в условиях открытой системы***

#### **Общий метод (I).**

К раствору галогеналкана (15 ммоль) в 30 мл BuOH прибавляли тиомочевину (12.5 ммоль) и кипятили с обратным холодильником 3–7 часов (см. табл 2-2). Далее отгоняли растворитель, остаток обрабатывали теплым гексаном. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, трижды промывали на фильтре теплым гексаном, высушивали.

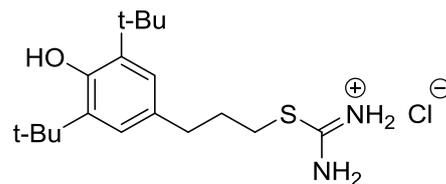
**Хлорид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106a).**

Получали 4.13 г (92%). Т. пл. 165°C. Найдено, %: С 59.89, Н 8.92, Cl 9.74, N 7.52, S 8.71. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>OS.

Вычислено, %: С 60.22, Н 8.70, Cl 9.88, N 7.80, S 8.93.

УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 206 (2.54), 277 (0.19). ИК-

спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3644 (ОН), 3263 и 3062 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1650 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 2.05 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.73 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.12 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 7.15 с (2H, H(2), H(6)).

**Бромид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106b).**

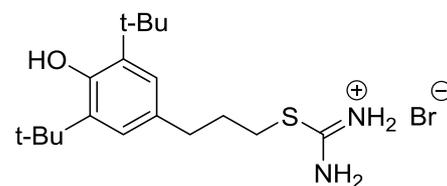
Получали 4.79 г (95 %). Т. пл. 211°C. Найдено, %: С

53.68, Н 7.82, Br 19.81, N 6.76, S 8.01. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>OS.

Вычислено, %: С 53.59, Н 7.75, Br 19.81, N 6.94, S 7.95.

УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 203 (4.30), 225 (4.16), 279

(3.25). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3607 (ОН), 3294 и 3032 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1648 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 2.01 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.70 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.15 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 7.01 с (2H, H(2), H(6)).

**Иодид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106c).**

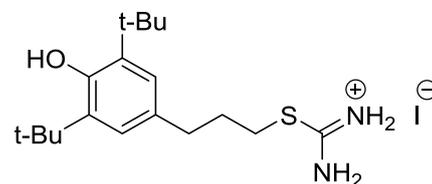
Получали 5.23 г (93 %). Т. пл. 220°C. Найдено, %: С

47.69, Н 7.14, I 28.35, N 5.93, S 7.29. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>2</sub>OS. Вычис-

лено, %: С 48.00, Н 6.94, I 28.17, N 6.22, S 7.12. УФ-

спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 207 (4.43), 277 (3.30). ИК-спектр,

ν/см<sup>-1</sup>: 3611 (ОН), 3204 и 3094 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1641 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 2.05 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.74 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.12 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 7.17 с (2H, H(2), H(6)).

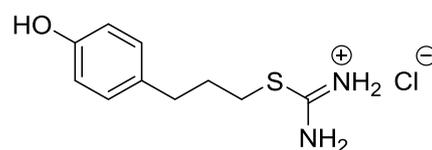
**Хлорид *S*-[3-(4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (109a).**

Получали 2.44 г (79%). Т. пл. 235°C. Найдено, %: С 48.78,

Н 6.21, Cl 15.06, N 11.57, S 12.78. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычис-

лено, %: С 48.67, Н 6.13, Cl 14.37, N 11.35, S 12.99. УФ-

спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 202 (4.28), 225 (4.17), 279 (3.30). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3334 и 3125 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1650 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 2.03 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.73 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.11 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 6.90 м (2H, H(3), H(5)), 7.20 м (2H, H(2), H(6)).

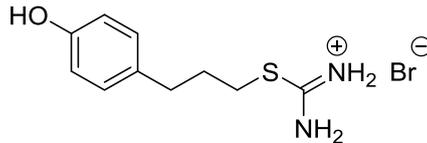


**Бромид *S*-[3-(4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (109b).**

Получали 2.80 г (77 %). Т. пл. 205–206°C. Найдено, %: С 41.79, Н 5.09, Вr 27.42, N 9.47, S 11.40. C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>OS.

Вычислено, %: С 41.25, Н 5.19, Вr 27.44, N 9.62, S 11.01.

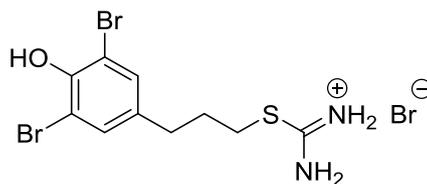
ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3228 и 3129 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1646 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 1.99 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.70 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.15 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 6.75 м (2H, H(3), H(5)), 7.05 м (2H, H(2), H(6)).

**Бромид *S*-[3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (110b).**

Получали 4.55 г (81 %). Т. пл. 143–145°C. Найдено, %: С 26.82, Н 3.01, Вr 53.46, N 6.11, S 7.03. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Br<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS. Вы-

числено, %: С 26.75, Н 2.92, Вr 53.39, N 6.24, S 7.14.

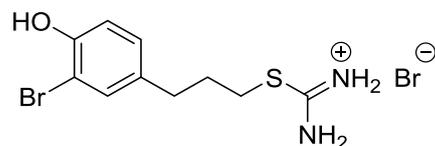
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 2.01 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.71 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.16 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 7.39 с (2H, H(2), H(6)).

**Бромид *S*-[3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (112b).**

Получали 3.88 г (84 %). Т. пл. 225–227°C. Найдено, %: С 32.34, Н 3.88, Вr 43.08, N 7.65, S 8.58. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS.

Вычислено, %: С 32.45, Н 3.81, Вr 43.18, N 7.57, S 8.66.

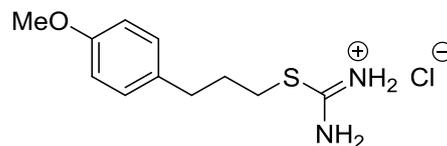
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 1.84 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.57 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.12 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 6.88 д (1H, H(5), *J* = 8.0), 7.00 дд (1H, H(6), *J* = 8.0, *J* = 2.0), 7.31 д (1H, H(2), *J* = 2.0), 9.1 уш (4H, NH<sub>2</sub>).

**Хлорид *S*-[3-(4-метоксифенил)пропил]изотиуруния (114a).**

Получали 2.80 г (86%). Т. пл. 141–142°C. Найдено, %: С 50.33, Н 6.43, Cl 13.46, N 10.92, S 12.71. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>OS.

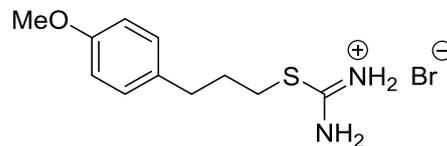
Вычислено, %: С 50.66, Н 6.57, Cl 13.59, N 10.74, S 12.29.

ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3208 и 3083 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1650 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д., *J*/Гц): 2.03 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.74 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.11 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 3.85 с (3H, Me), 6.99 м (2H, H(3), H(5)), 7.25 м (2H, H(2), H(6)).

**Бромид *S*-[3-(4-метоксифенил)пропил]изотиуруния (114b).**

Получали 3.32 г (87 %). Т. пл. 113°C. Найдено, %: С 42.94, Н 5.60, Вr 26.59, N 8.87, S 10.43. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OS.

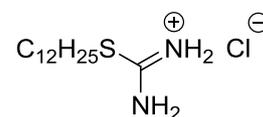
Вычислено, %: С 43.29, Н 5.61, Вr 26.18, N 9.18, S 10.50.



УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 203 (1.99), 225 (1.57), 278 (0.18), 284 (0.15). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3212 и 3073 ( $\text{NH}_2^+$ ), 1647 ( $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.03 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.74 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.11 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.85 с (3H, Me), 6.99 м (2H, H(3), H(5)), 7.25 м (2H, H(2), H(6)).

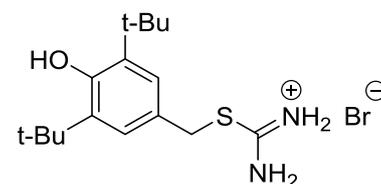
**Хлорид *S*-додецилизотиурония.**

Получали 3.51 г (82 %). Т. пл. 126 °С. Найдено, %: С 55.72, Н 10.63, Cl 12.38, N 9.62, S 11.83.  $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.59, Н 10.41, Cl 12.62, N 9.97, S 11.41.



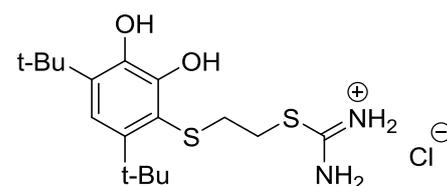
**Бромид *S*-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензил)изотиурония (115).**

К 2.64 г (8.8 ммоль) 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилбромметана (**103**) прибавляли 0.67 г (8.8 ммоль) тиомочевини и 15 мл этанола, смесь кипятили 5 ч в атмосфере аргона. Затем отгоняли растворитель, остаток обрабатывали теплым гексаном. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, высушивали. Получали 2.91 г (88%) целевого бромида изотиурония **115**, т. пл. 163–165°С. Найдено, %: С 51.54, Н 7.03, Br 20.87, N 7.19, S 8.31.  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С 51.20, Н 7.25, Br 21.29, N 7.46, S 8.54. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.42 с (18H, *t*-Bu), 4.38 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.36 с (2H, H(2), H(6)). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.45 с (18H, *t*-Bu), 4.39 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.22 с (2H, H(2), H(6)).



**Хлорид *S*-[2-(2,3-дигидрокси-4,6-ди-*tert*-бутилфенилтио)этил]изотиурония (125).**

Раствор 8.0 г (25 ммоль) хлорэтилтиопирокатехина **101** и 1.92 г (25 ммоль) тиомочевини в 50 мл изопропанола кипятили 5 ч в атмосфере аргона. Далее растворитель отгоняли, остаток промывали гексаном, перекристаллизовывали из смеси толуола и этанола (1:1). Получали 7.71 г (78%) целевого продукта. Т. пл. 212–213°С. Найдено, %: С 52.01, Н 7.41, Cl 8.90, N 7.17, S 16.21.  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 51.95, Н 7.44, Cl 9.02, N 7.13, S 16.32. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3368.5 (OH,  $\text{NH}^+$ ), 2950.5 (CH), 1649.9 ( $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.39 с (9H, *t*-Bu); 1.49 с (9H, *t*-Bu); 3.12 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.3$ ); 3.38 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ ,  $J = 7.3$ ); 7.09 с (1H, H(5)).



**Хлорид *S*-[β-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этил)изотиу-  
рония (158).** Получали 4.92 г (94 %). Т. пл. 148–

151°C. Найдено, %: С 57.20, Н 8.72, Cl 8.30, N 6.47, S

15.35. C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57.32, Н 8.42,

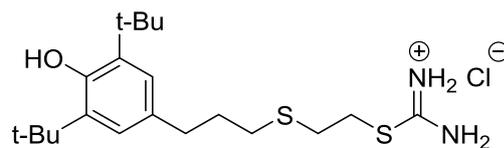
Cl 8.46, N 6.68, S 15.30. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 207 (4.42), 277 (3.26). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>:

3642 (ОН), 3182 и 3006 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1644 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц):

1.44 с (18H, *t*-Bu), 1.89 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.62 т (2H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5),

2.65 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.89 т (2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>, J = 7.3), 3.41 т (2H, CH<sub>2</sub>SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>, J =

7.3), 6.99 с (2H, H(2), H(6)).



### 7.3.2. Получение галогенидов изотиурония по реакции ω-(4-гидроксиарил)галогеналканов с тиомочевинами в ампулах

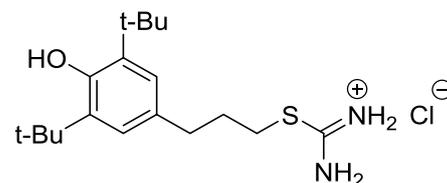
#### Общий метод (II)

В ампулу из термостойкого стекла помещали галогеналкан (15 ммоль) и тиомочевину (12.5 ммоль), приливали 6 мл этанола. Ампулу запаивали, помещали в термостат со встряхивающим устройством и выдерживали 7 ч при 120–125°C. После охлаждения ампулу вскрывали, отгоняли растворитель, остаток обрабатывали теплым гексаном. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, трижды промывали на фильтре теплым гексаном, высушивали.

#### Хлорид *S*-[β-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (106a).

Получали 4.49 г (95 %) хлорида изотиурония **106a**, т. пл.

165°C.



#### Хлорид *S*-[β-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (108a).

Получали 3.37 г (98 %) хлорида изотиурония **108a**, т. пл. 175–178°C. Найдено, %: С

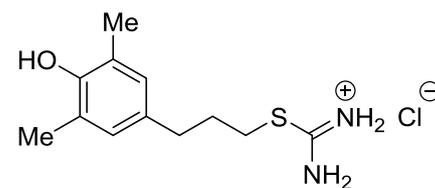
52.81, Н 7.03, Cl 13.04, N 10.00, S 11.90. C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>OS.

Вычислено, %: С 52.45, Н 6.97, Cl 12.9, N 10.19, S 11.67.

ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3274 и 3009 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1653 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

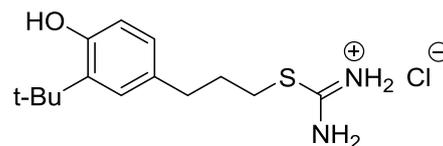
Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 1.98 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.21 с (6H,

Me), 2.64 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.13 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 6.79 с (2H, H(2), H(6)).



**Хлорид *S*-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (111a).**

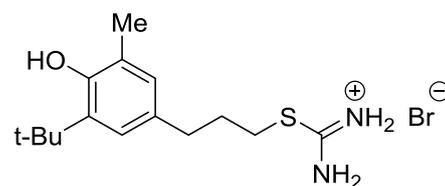
Получали 3.03 г (80 %), т. пл. 206°C. Найдено, %: C 55.53, H 7.47, Cl 12.28, N 8.99, S 10.32. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 55.52, H 7.65, Cl 11.71, N 9.25, S 10.59.



ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3281 и 3082 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1651 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.43 с (9H, *t*-Bu), 2.04 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.73 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 3.13 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 6.89 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 7.04 дд (1H, H(6),  $J = 8.0, J = 2.0$ ), 7.25 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

**Бромид *S*-[3-(3-метил-5-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (113a).** Получали 4.29 г (95 %). Т. пл. 153°C. Найдено, %:

C 49.90, H 6.98, Br 22.07, N 7.81, S 8.63. C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 49.85, H 6.97, Br 22.11, N 7.75, S 8.87.



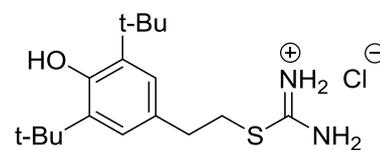
ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3286 и 3100 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1650 и 1626 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.42 с (9H, *t*-Bu), 2.00 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.29 с (3H, Me), 2.67 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 3.14 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 6.83 д (1H, H(6),  $J = 2$ ), 6.93 с (1H, H(2),  $J = 2$ ).

**Хлорид *S*-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)этил]изотиуруния (116a).**

Получали 3.62 г (84 %). Т. пл. 193 °C. Найдено, %: C 58.93, H 8.62, Cl 10.04, N 8.36, S 9.57. C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %:

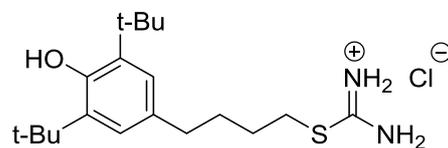
C 59.19, H 8.47, Cl 10.28, N 8.12, S 9.30. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ :



3628 (OH), 3287 и 3095 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1640 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.45 с (18H, *t*-Bu), 2.95 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.3$ ), 3.40 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.3$ ), 7.06 с (2H, H(2), H(6)).

**Хлорид *S*-[4-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутил]изотиуруния (117a).**

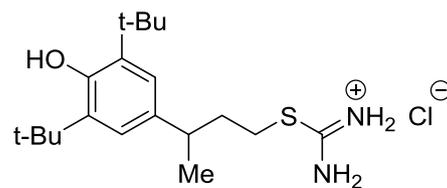
Получали 4.15 г (89 %). Т. пл. 151°C. Найдено, %: C 61.47, H 8.58, Cl 9.41, N 7.32, S 8.83. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 61.18, H 8.92, Cl 9.50, N 7.51, S 8.60. ИК-



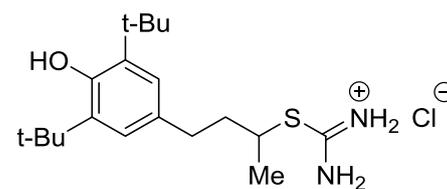
спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3630 (OH), 3269 и 3050 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1653 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 1.78 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.58 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 3.22 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 7.06 с (2H, H(2), H(6)).

**Хлорид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гідроксифеніл)бутил]ізотиурунія (118).**

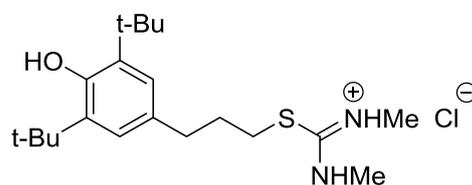
Получали 3.82 г (82 %). Т. пл. 165°C. Найдено, %: С 61.24, Н 8.67, Cl 9.26, N 7.32, S 8.93. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 61.18, Н 8.92, Cl 9.50, N 7.51, S 8.60. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.27 д (3H, Me), 1.43 с (18H, *t*-Bu), 1.98 м (2H, CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.88 м (1H, ArCH), 3.12 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 7.12 с (2H, H(2), H(6)).



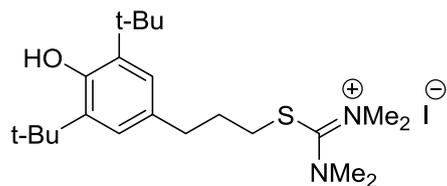
**Хлорид *S*-[4-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гідроксифеніл)-бутан-2-іл]ізотиурунія (119).** Получали 3.22 г (69 %). Т. пл. 185–187°C. Найдено, %: С 60.88, Н 8.67, Cl 9.36, N 7.26, S 8.43. C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 61.18, Н 8.92, Cl 9.50, N 7.51, S 8.60. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 1.49 д (3H, Me, *J* = 7), 1.97 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.71 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 8), 3.65 м (1H, CHMe), 7.01 с (2H, H(2), H(6)). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.37 м (18H, *t*-Bu), 1.38 д (3H, Me, *J* = 7), 1.84 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 2.57 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 8), 3.87 м (1H, CHMe), 6.7 уш. с (1H, OH), 6.90 с (2H, H(2), H(6)), 9.1 уш. с (4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>).



**Хлорид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіл]-*N,N*-диметилізотиурунія (120a).** Получали 3.82 г (79%). Т. пл. 101–103°C. Найдено, %: С 61.80, Н 9.02, Cl 9.25, N 7.48, S 8.35. C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 62.07, Н 9.11, Cl 9.16, N 7.24, S 8.28. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 207 (2.29), 277 (0.19). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3639 (OH), 3119 и 2295 (NH<sup>+</sup>), 1639 (NH<sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 2.04 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.72 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.03 уш. с (3H, NMe), 3.07 уш. с (3H, NMe), 3.17 т (2H, CH<sub>2</sub>S, *J* = 7.5), 7.01 с (2H, H(2), H(6)).



**Йодид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гідроксифеніл)пропіл]-*N,N,N',N'*-тетраметилізотиурунія (121c).** Получали 6.33 г (100%). Т. пл. 185–187°C. Найдено, %: С 52.41, Н 7.63, I 24.62, N 5.27, S 6.59. C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>IN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 52.17, Н 7.76, I 25.05, N 5.53, S 6.33. ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3636 (OH).



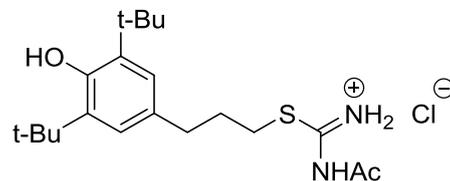
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 с (18H, t-Bu), 1.98 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.70 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.03 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.29 с (12H, NMe), 7.02 с (2H, H(2), H(6)).

**Хлорид *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]-*N*-ацетилизотиурония (122a).** Получали 2.11 г (42 %). Т. пл. 122–125°C.

Найдено, %: С 60.34, Н 8.47, Cl 8.81, N 6.82, S 7.78.

$\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.90, Н 8.29, Cl 8.84, N 6.99, S 8.00. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.44 с

(18H, t-Bu), 2.01 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7$ ), 2.13 с (3H, Me), 2.70 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7$ ), 3.15 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7$ ), 7.00 с (2H, H(2), H(6)).



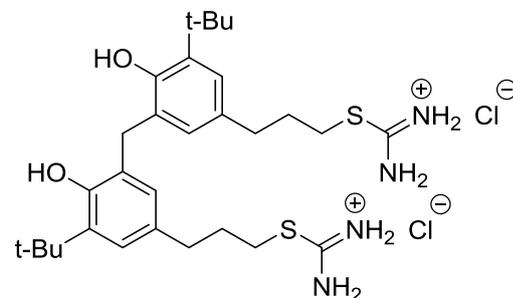
**Дихлорид 3,3'-метилен-бис-(*S*-[3-(5-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]-изотиурония (123).** Получали 6.64 г (86 %). Т. пл.

120–123°C. Найдено, %: С 55.98, Н 7.34, Cl 11.17, N 9.12, S 10.19.

$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 56.39, Н 7.51, Cl 11.48, N 9.07, S 10.38. УФ-спектр,

$\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.43), 281 (3.45). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3104 ( $\text{NH}_2^+$ ), 1648 ( $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ ,

м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.42 с (18H, t-Bu), 1.98 пент (4H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.66 т (4H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.12 т (4H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.92 с (2H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 6.85 с (2H, H(6)), 6.99 с (2H, H(2)).



### 7.3.3. Получение галогенидов изотиурония по реакции $\omega$ -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и мочевиной

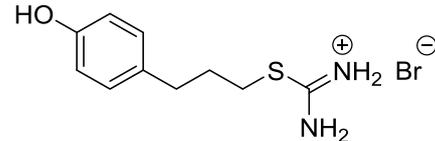
**Взаимодействие 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропанола-1 (20) с тиомочевиной и бромоводородной кислотой.**

а) Смесь 5.03 г (19 ммоль) алканола **99**, 1.74 г (22.9 ммоль) тиомочевины и 25.4 мл (0.19 моль) бромоводородной кислоты кипятили с насадкой Дина–Старка в токе аргона 0.5 ч. После охлаждения реакцию смесь фильтровали, остаток растворяли в 10 мл этанола, добавляли 4.0 г (0.10 моль) NaOH в 10 мл воды и нагревали 3 ч в атмосфере аргона при 40°C. Реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали HCl, экстрагировали толуолом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель, остаток анализировали с помощью ГХ/МС.

б) Аналогично предыдущему с длительностью синтеза 2 ч.

**Бромид *S*-[3-(4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (109b).**

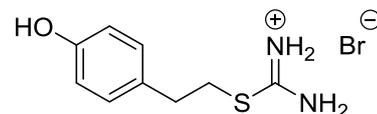
Смесь 22.45 г (0.085 моль) алканола **99**, 7.74 г (0.1 моль) тиомочевины и 120 мл (0.9 моль) бромоводородной кислоты кипятили с насадкой Дина–Старка в токе аргона



6 ч. Реакционную массу охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали гексаном, перекристаллизовывали из воды. Получали 21.45 г (87%) бромида изотиурония **30b**, т. пл. 205–207°C.

**Бромид *S*-[2-(4-гидроксифенил)этил]изотиурония (116b).**

Получали аналогично предыдущему из 5.0 г (20 ммоль) 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)этанол-1 (**98**), 1.83 г (24 ммоль) тиомочевины и 17 мл (0.13 моль) бромоводородной



кислоты. Выход составил 4.16 г (75%), т. пл. 165–167°C. Найдено, %: С 39.41, Н 4.97, Вr 29.12, N 9.90, S 11.22. C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 39.00, Н 4.73, Вr 28.83, N 10.11, S 11.57. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 2.98 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7), 3.37 т (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7), 6.87 м (2H, H(3), H(5)), 7.20 м (2H, H(2), H(6)).

#### 7.4. Химические свойства галогенидов *S*-(ω-(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония

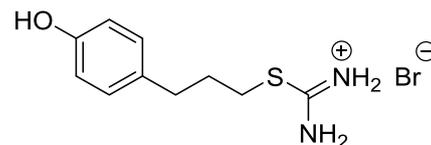
##### 7.4.1. Взаимодействие галогенидов *S*-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропил)изотиурония с галогеноводородными кислотами

##### **Взаимодействие бромида *S*-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (106b) с бромоводородной кислотой.**

Смесь 20 г (49.6 ммоль) бромида изотиурония **106b** и 100 мл (0.7 моль) бромоводородной кислоты кипятили с насадкой Дина–Старка в токе аргона, по ходу реакции отбирали пробы по 1 мл. В пробу добавляли 0.56 г (14 ммоль) NaOH в 3 мл воды и нагревали в атмосфере аргона 0.5 ч, затем нейтрализовывали HBr и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, анализировали с помощью ГХ.

**Бромид *S*-[3-(4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (109b).**

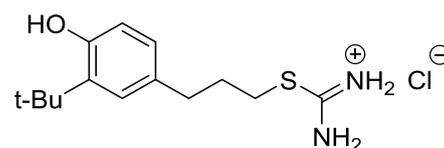
Смесь 20.0 г (49.6 ммоль) бромид изотиурония **106b** и 100 мл (0.7 моль) бромоводородной кислоты кипятили с насадкой Дина-Старка в токе аргона 2.5 ч. Далее реакционную массу охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Получали 13.1 г (91%) бромид изотиурония **109b**, т.пл. 205–207°C.



**Взаимодействие хлорида *S*-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (106a) с хлороводородной кислотой).** Смесь 20 г (55.7 ммоль) хлорида изотиурония **106a** и 80 мл (0.93 моль) хлороводородной кислоты кипятили с насадкой Дина–Старка в токе аргона, по ходу реакции из реакционной массы отбирали пробы по 1 мл. В пробу добавляли 0.4 г (10 ммоль) NaOH в 3 мл воды и нагревали в атмосфере аргона 0.5 ч, затем нейтрализовывали HCl и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, анализировали с помощью ГХ.

**Хлорид *S*-[3-(3-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония (111a).**

Смесь 20 г (55.7 ммоль) хлорида изотиурония **106a** и 80 мл (0.93 моль) хлороводородной кислоты кипятили с насадкой Дина–Старка в токе аргона 5 ч. По окончании синтеза реакционную массу охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из воды. Получали 14.3 г (85%) хлорида изотиурония **111a**, т.пл. 205–207°C.



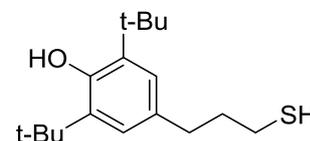
#### 7.4.2. Щелочной гидролиз

##### Общий метод (III)

Раствор галогенида изотиурония (20.0 ммоль) и NaOH (44.0 ммоль) в 30 мл смеси этанол–вода (1 : 15) перемешивали в течение 2 ч при 50–65°C в атмосфере аргона. Далее реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали HCl и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли толуол, остаток перегоняли в вакууме.

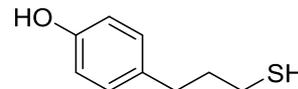
##### **3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиол-1 (128).**

Получали 5.50 г (98%). Т. кип. 138–145°C (1–2 торр). Т. пл. 48°C, лит.: 48°C [330].

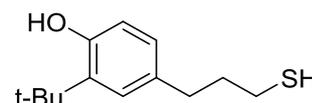


**3-(4-Гидроксифенил)пропантиол-1 (129).**

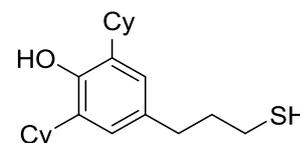
Получали 3.10 г (92%). Т. кип. 117–118°C (1 торр). Найдено, %: C 65.09, H 7.52, S 19.01. C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>OS. Вычислено, %: C 64.25, H 7.19, S 19.06. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.37 т (1H, SH, J = 7.5), 1.87 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.50 кв (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 2.63 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 4.95 уш. с (1H, OH), 6.75 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 м (2H, H(2), H(6)).

**3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропантиол-1 (130).**

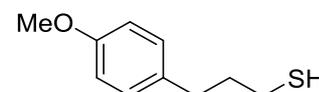
Получали 4.30 г (96%) целевого тиола **130**, т. кип. 142–146 °С (3 торр). Найдено, %: C 69.43, H 9.07, S 14.01. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>OS. Вычислено, %: C 69.59, H 8.98, S 14.29. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 280 (3.71). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3610 (OH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.13 с (1H, SH, J = 7.5), 1.40 с (9H, *t*-Bu), 1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.58 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.68 с (1H, OH), 6.54 д (1H, H(5), J = 8.0), 6.86 дд (1H, H(6), J = 8.0, J = 2.0), 7.04 д (1H, H(2), J = 2.0).

**3-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксифенил)пропантиол-1 (146).**

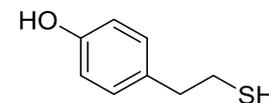
Получали 4.26 г (64%). Т. кип. 220–225 °С (1–2 торр). Найдено, %: C 75.76, H 9.55, S 9.95. C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>OS. Вычислено, %: C 75.85, H 9.70, S 9.64. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.24–1.31 м (2H, Cy), 1.34 т (1 H, SH, J 7), 1.38–1.45 м (8H, Cy), 1.74–1.79 м (2H, Cy), 1.83–1.87 м (8H, Cy), 1.89 м (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.53 кв (2H, CH<sub>2</sub>S, J 7), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J 7), 2.67–2.74 м (2H, Cy), 4.50–4.70 уш. с (1H, OH), 6.81 с (2H, H(2), H(6)).

**3-(4-Метоксифенил)пропантиол-1 (147).**

Получали 3.54 г (97%). Т.кип. 121°C (4 торр). Найдено, %: C 65.96, H 7.76, S 17.72. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>OS. Вычислено, %: C 65.89, H 7.74, S 17.59. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.23 т (1H, SH, J = 7.5), 1.86 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.47 кв (2H, CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 2.63 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.74 с (3H, OMe), 6.75 м (2H, H(3), H(5)), 7.03 м (2H, H(2), H(6)).

**2-(4-Гидроксифенил)этаннтиол-1 (148).**

Получали 2.78 г (90%). Т. кип. 120°C (1 торр). Найдено, %: C 62.44, H 6.38, S 20.71. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS. Вычислено, %: C 62.30, H 6.54, S 20.79. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CCl<sub>4</sub>-CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.26 т (1H, SH, J = 7.5), 2.70 кв (2H, CH<sub>2</sub>S, J =

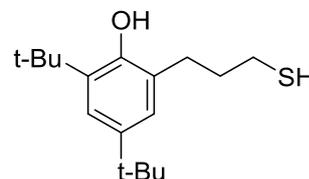


7.5), 2.81 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 5.00–6.10 уш. с (1H, OH), 6.71 м (2H, H(3), H(5)), 6.99 м (2H, H(2), H(6)).

**3-(3,5-Ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)пропантиол-1 (149).**

Получали 5.50 г (98%). Т. кип. 138–145°C (1–2 торр).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 1.35 с (9H, t-Bu), 1.45 т (1H, SH,  $J = 7.5$ ), 1.49 с (9H, t-Bu), 1.99 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.65 кв (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 2.78 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 5.00 уш. с (1H, OH), 7.01 д (1H, ArH,  $J = 2.5$ ), 7.21 д (1H, ArH,  $J = 2.5$ ).



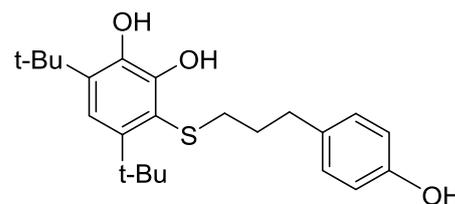
**7.4.3. Взаимодействие галогенидов S-(ω-(4-гидроксиарил)алкил)изотиуруния с галогеналканами в щелочной среде**

**4,6-Ди-трет-бутил-3-[(3-(4-гидроксифенил)пропил)тио]пирокатехин (139).**

К раствору 2.20 г бензохинона **70** (10.0 ммоль) в 50 мл этанола прибавляли 1.85 г (11.0 ммоль) тиола **129**.

Смесь перемешивали при 60°C в инертной атмосфере до обесцвечивания реакционной массы. Далее раство-

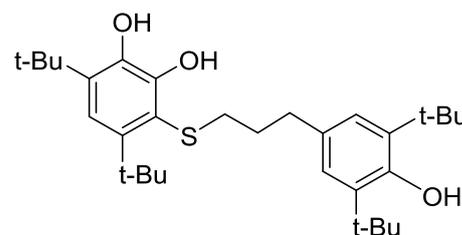
ритель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub>. Получали 3.49 г (90%) целевого сульфида. Т. пл. 119–120°C. Найдено, %: С 70.99, Н 8.26, S 8.34. C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 71.10, Н 8.30, S 8.25. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 1.38 с (9H, t-Bu), 1.46 с (9H, t-Bu), 1.96 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.64 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.66 т (2H, SCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 4.70 уш. с (1H, OH), 5.49 с (1H, OH), 6.67 м (2H, H(3) и H(5)), 6.82 с (1H, H(5)), 6.99 м (2H, H(2), H(6)), 7.12 с (1H, OH).



**4,6-Ди-трет-бутил-3-[(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тио]пирокатехин (150).** Аналогично сульфиду **139** из

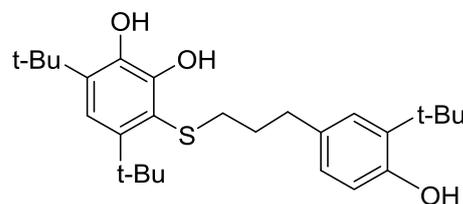
2.20 г бензохинона **70** (10.0 ммоль) и 3.09 г (11.0 ммоль) тиола **128** получали 6.96 г (86%) целевого сульфида. Т. пл. 119–120°C. Найдено, %: С 74.46, Н 9.75, S 6.29. C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 74.35, Н 9.66,

S 6.40. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.,  $J/\Gamma\text{ц}$ ): 1.38 с (9H, t-Bu), 1.44 с (18H, t-Bu), 1.47 с (9H, t-Bu), 1.99 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.65 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.67 т (2H,



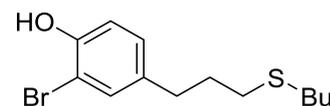
SCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 4.96 с (1H, OH), 5.46 с (1H, OH), 6.82 с (1H, H(5)), 6.90 с (2H, H(2), H(6)), 7.17 с (1H, OH).

**4,6-Ди-трет-бутил-3-[(3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тио]пиро-катехин (151).** Аналогично сульфиду **139** из 2.20 г бензохинона **70** (10.0 ммоль) и 2.47 г (11.0 ммоль) тиола **130** получали 3.91 г (88%) целевого сульфида. Найдено, %: C 73.05, H 9.14, S 7.15. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: C 72.93, H 9.07, S 7.21. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.40 с (9H, t-Bu), 1.42 с (9H, t-Bu), 1.47 с (9H, t-Bu), 1.97 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.65 м (2H, ArCH<sub>2</sub> и 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.74 уш. с (1H, OH), 5.56 с (1H, OH), 6.58 д (1H, H(5),  $J = 7.5$ ), 6.87 дд (1H, H(6),  $J = 7.5, J = 2.0$ ), 6.90 с (1H, H(5)), 7.07 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ), 7.22 с (1H, OH).



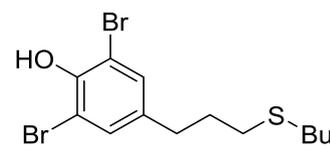
**Бутил-[3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (140).**

К раствору 5.55 г (15.0 ммоль) бромида изотиурония **112b** в 30 мл этанола прибавляли 1.32 г (33.0 ммоль) NaOH в 10 мл воды, затем перемешивали до полного растворения щелочи, затем прибавляли 1.67 г (18.0 ммоль) BuCl. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 50–60°C, охлаждали, нейтрализовывали HCl, обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли толуол, остаток перегоняли в вакууме. Получали 3.86 г (85%) сульфида **140**. Т. кип. 155°C (1 торр). Найдено, %: C 51.57, H 6.26, Br 26.42, S 10.69. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrOS. Вычислено, %: C 51.49, H 6.32, Br 26.35, S 10.57. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.89 т (3H, CH<sub>2</sub>Me,  $J = 7.3$ ), 1.38 м (2H, CH<sub>2</sub>Me), 1.53 м (2H, CH<sub>2</sub>Et), 1.83 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.48 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.60 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 5.53 с (1H, OH), 6.90 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.99 дд (1H, H(6),  $J = 8.0, J = 2.0$ ), 7.26 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).



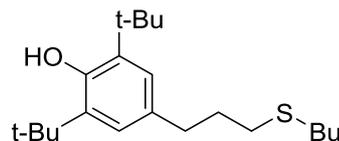
**Бутил-[3-(3,5-дибром-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (143).**

Аналогично сульфиду **140** из 11.09 г (15.0 ммоль) бромида изотиурония **110b**, 1.32 г (33.0 ммоль) NaOH и 1.67 г (18.0 ммоль) BuCl получали 4.93 г (86%) сульфида **143**. Найдено, %: C 40.93, H 4.71, Br 41.89, S 8.44. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 40.86, H 4.75, Br 41.82, S 8.39. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.87 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.5$ ), 1.35 м (2H, CH<sub>2</sub>Me), 1.51 м (2H, CH<sub>2</sub>Et), 1.80 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.45 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.57 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 5.70 уш. с (1H, OH), 7.22 с (2H, H(2), H(6)).



**Бутил-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (152).**

Способ 1: Аналогично сульфиду **140**. Получали 3.53 г (70%) сульфида **152**.



Способ 2: К раствору 5 г (17.8 ммоль) тиола **128** в 25 мл этанола при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли 0.75 г (18.7 ммоль) NaOH, перемешивали до полного растворения щелочи, затем прибавляли 2.4 мл (23.1 ммоль) 1-хлорбутана. Реакционную смесь кипятили 4 ч, охлаждали и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли толуол, остаток перегоняли в вакууме. Получали 4.60 г (77%) сульфида **152**.

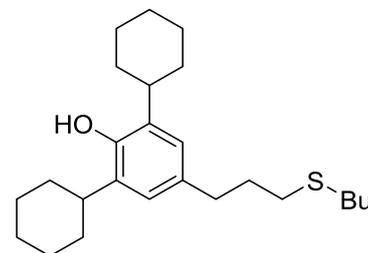
Т. кип. 165°C (1 торр). Найдено, %: С 75.08, Н 10.85, S 9.69. С<sub>21</sub>Н<sub>36</sub>OS. Вычислено, %: С 74.94, Н 10.78, S 9.53. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3646 (ОН). УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 208 (4.19), 277 (3.28). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.89 т (3Н, СН<sub>3</sub>, J = 7.5), 1.40 м (2Н, СН<sub>2</sub>Me), 1.43 с (18Н, *t*-Bu), 1.56 м (2Н, СН<sub>2</sub>Et), 1.87 пент (2Н, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.51 т (2Н, SCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.54 т (2Н, CH<sub>2</sub>SBu, J = 7.5), 2.62 т (2Н, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 5.03 с (1Н, ОН), 6.98 с (2Н, Н(2), Н(6)).

**Бутил-[3-(3,5-дициклогексил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (154).**

Способ 1: Аналогично сульфиду **140**. Получали 4.08 г (70 %) сульфида **154**.

Способ 2: Аналогично сульфиду **152** (Способ 2). Выход 72%.

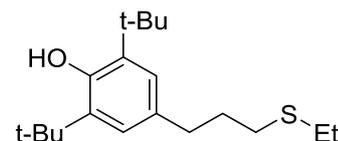
Т. кип. 229–232 °С (1–2 торр). Найдено, %: С 77.13, Н 10.33, S 8.33. С<sub>25</sub>Н<sub>40</sub>OS. Вычислено, %: С 77.26, Н 10.37, S 8,25.



Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.02 т (3Н, СН<sub>3</sub>, J = 7.5), 1.37 м (2Н, Cy), 1.51 м (8Н, Cy; 2Н, СН<sub>2</sub>Me), 1.65 м (2Н, СН<sub>2</sub>Et), 1.86 м (2Н, Cy), 1.94 м (8Н, Cy; 2Н, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.56 м (4Н, СН<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.68 т (2Н, ArCH<sub>2</sub>), 2.80 м (2Н, Cy), 4.79 с (1Н, ОН), 6.85 с (2Н, Н(2), Н(6)).

**Этил-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (155).**

Способ 1: Аналогично сульфиду **140** из 5.38 г (15.0 ммоль) хлорида изотиурония **106a**, 2.57 г (16.5 ммоль) EtI и 1.32 г (33.0 ммоль) NaOH получали 3.47 г (75%) сульфида **155**.

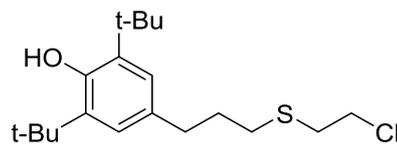


Способ 2: Аналогично сульфиду **152** (способ 2) из 4.21 г (15.0 ммоль) тиола **128**, 0.63 г (15.75 ммоль) NaOH и 2.46 г (15.75 ммоль) EtI получали 3.38 г (73%) сульфида **155**.

Т. кип. 150–151°C (1–2 торр). Найдено, %: С 74.06, Н 10.38, S 10.47. C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>OS. Вычислено, %: С 73.97, Н 10.45, S 10.39. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 206 (4.31), 277 (3.27). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3645 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.25 т (3H, CH<sub>3</sub>, J = 7.0), 1.43 с (18H, *t*-Bu), 1.88 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.51 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 5.03 с (1H, OH), 6.98 с (2H, H(2), H(6)).

**2-Хлорэтил-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (156a).**

Способ 1: Аналогично сульфиду **140** из 5.38 г (15.0 ммоль) хлорида изотиурония **106a**, 7.42 г (75.0 ммоль) 1,2-дихлорэтана и 1.32 г (33.0 ммоль) NaOH получали 3.81 г (74%) сульфида **156a**.

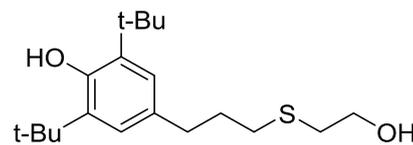


Способ 2: Аналогично сульфиду **152** (способ 2) из 4.21 г (15.0 ммоль) тиола **128**, 0.63 г (15.75 ммоль) NaOH и 1.56 г (15.75 ммоль) 1,2-дихлорэтана получали 4.01 г (78%) сульфида **156a**.

Т. кип. 183–184°C (1–2 торр). Найдено, %: С 66.21, Н 9.22, Cl 10.18, S 9.09. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>ClOS. Вычислено, %: С 66.54, Н 9.11, Cl 10.34, S 9.35. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 1.87 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.50–2.58 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.67 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.56 т (2H, CH<sub>2</sub>Cl, J = 6.0), 4.95 с (1H, OH), 6.89 с (2H, H(2), H(6)).

**2-Гидроксиэтил-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (157).**

Способ 1: Аналогично сульфиду **140** из 5.38 г (15.0 ммоль) хлорида изотиурония **106a**, 1.45 г (18.0 ммоль) 2-дихлорэтанола и 1.38 г (34.5 ммоль) NaOH получали 4.14 г (85%) сульфида **157**.

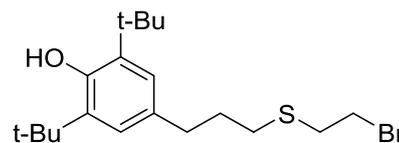


Способ 2: Аналогично сульфиду **152** (способ 2) из 4.21 г (35.7 ммоль) тиола **128**, 1.71 г (43.0 ммоль) NaOH и 3.44 г (43.0 ммоль) 2-хлорэтанола получали 10.3 г (86%) сульфида **157**.

Т. кип. 184–186°C (1–2 торр). Найдено, %: С 70.24, Н 9.86, S 10.02. C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 70.32, Н 9.94, S 9.88. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.45 с (18H, *t*-Bu), 1.87 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.30 с (1H, OH), 2.53 т (2H, SCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.69 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, J = 6.0), 3.66 т (2H, CH<sub>2</sub>OH, J = 6.0), 4.97 с (1H, OH), 6.91 с (2H, H(2), H(6)).

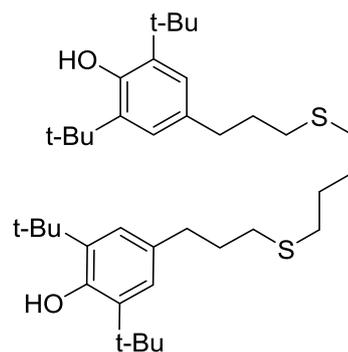
**2-Бромэтил-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (156b).**

К нагретому до 50°C раствору 10.3 г (31.7 ммоль) алканола **157** в смеси 40 мл толуола и 2.4 мл DMF по каплям прибавляли 1.65 мл (17.5 ммоль) PBr<sub>3</sub>, после чего перемешивали 2.5 ч при 80°C, охлаждали до 60°C прибавляли 10 мл воды и перемешивали еще 0.5 ч. Затем охлаждали, переносили в делительную воронку, экстрагировали толуолом, экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – гексан : Et<sub>2</sub>O (5 : 1)), получали 6.4 г (52 %) бромида **156b**. Найдено, %: C 58.82, H 8.13, Br 20.57, S 8.34. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>BrOS. Вычислено, %: C 58.90, H 8.07, Br 20.62, S 8.28. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 1.87 м (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.68 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.37 т (2H, CH<sub>2</sub>Br, J = 7.0), 5.00 с (1H, OH), 6.90 с (2H, H(2), H(6)).



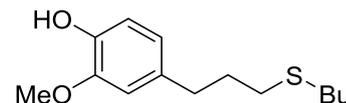
**1,4-Бис-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]бутан (153).**

К раствору 5.05 г (18.0 ммоль) тиола **128** в 30 мл этанола при комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляли 1.3 г (19.7 ммоль) KOH, перемешивали до полного растворения щелочи, затем прибавляли 1.14 г (9.0 ммоль) 1,4-дихлорбутана. Реакционную смесь кипятили 2.5 часа, охлаждали, обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли толуол, остаток перекристаллизовывали из толуола. Получали 4.0 г (72 %) сульфида **153**. Т. пл. 64–65°C. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 210 (4.27), 277 (3.55). Найдено, %: C 74.47, H 10.31, S 10.65. C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 74.21, H 10.16, S 10.43. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.43 с (36H, *t*-Bu), 1.69 м (4H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 м (4H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54 м (8H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.62 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 5.03 с (2H, OH), 6.97 с (4H, H(2), H(6)).



**Бутил-[3-(3-метокси-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (141).**

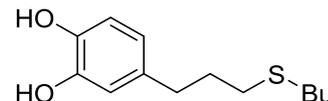
Металлический натрий 0.46 г (20.0 ммоль) растворяли в 7 мл абсолютного MeOH, затем прибавляли раствор 1.52 г (5.0 ммоль) соединения **140**, 0.20 г (1.05 ммоль) CuI и 0.20 г (1.75 ммоль) TMEDA в 1 мл DMF. Смесь перемешивали 6 часов при 80°C. Далее смесь охлаждали, прибавляли 10 мл 2 М раствора NH<sub>4</sub>Cl, обрабатывали толуолом (3×15 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, оста-



ток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – 10% этилацетата в гексане), получали 1.12 г (88%) соединения **141** в виде светло-желтой смолы с СОВ по ГХ > 99.5%. Найдено, %: С, 66.19; Н, 8.64, S 12.52. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 66.10; Н, 8.72, S 12.60. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.90 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.0), 1.38 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.54 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SBu, J = 7.5), 2.49 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.63 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.5), 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 5.64 с (1H, OH), 6.66 дд (1H, H(6), J = 8.0, J = 2.0), 6.68 д (1H, H(2), J = 2.0), 6.68 д (1H, H(5), J=8.0).

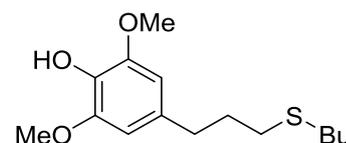
**Бутил-[3-(3,4-дигидроксифенил)пропил]сульфид (142).**

К раствору 0.61 г (2.4 ммоль) соединения **141** в 15 мл AcOH, прибавляли 3.0 мл 45% HBr (24 ммоль) и кипятили с обратным холодильником 7 часов. Далее реакционную смесь охлаждали, выливали в 50 мл насыщенного раствора NaCl, обрабатывали этилацетатом (3×15 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент 20% этилацетата в гексане), получали 0.41 г (71%) продукта с СОВ > 99.9% по ГХ в виде бесцветной смолы. Найдено, %: С, 65.05; Н, 8.43, S 13.28. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С, 64.96; Н, 8.39, S 13.34. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 0.89 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.2), 1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.53 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.82 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SBu), 2.48 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.56 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.2), 5.60 уш. с (1H, OH), 6.57 дд (1H, H(6), J=8.0, J=1.5), 6.67 д (1H, H(2), J=1.5), 6.74 д (1H, H(5), J=8.0).



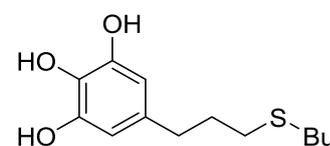
**Бутил-[3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)пропил]сульфид (144).**

Получали аналогично **141**. Выход 81%. Найдено, %: С, 63.41; Н, 8.44, S 11.36. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 63.35; Н, 8.51, S 11.27. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.88 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.2), 1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.85 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SBu), 2.48 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.61 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.2), 3.84 с (6H, OMe), 5.37 уш. с (1 H, OH), 6.37 с (1 H, H(2), H(5)).



**Бутил-[3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил]сульфид (145).**

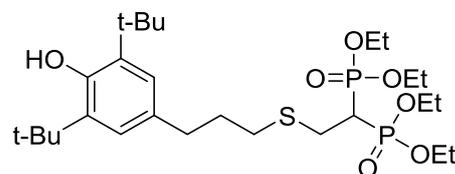
Получали аналогично **142**. Выход 61%. Найдено, %: С, 60.86; Н, 7.81, S 12.44. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 60.91; Н, 7.86, S 12.51. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.88 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.2), 1.37 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84



м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SBu}$ ), 2.47 м (4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), 2.60 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J=7.2$ ), 5.13 уш. с (3H, OH), 6.32 с (1H, H(2), H(5)).

**Тетраэтил-[2-((3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тио)этан-1,1-диил]-бис-(фосфонат) (160).** Смесь 1.4 г (5.0 ммоль)

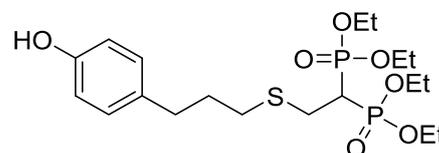
тиола **128** и 1.5 г (5 ммоль) бисфосфоната **159** перемешивали 4 ч в атмосфере аргона при 100 °С. Далее реакционную массу охлаждали, обрабатывали гексаном



(3×10 мл) при -20°C, остаток высушивали в вакууме (1 торр), получали 2.35 г (93%) продукта в виде бесцветной смолы (СОВ 99% ВЭЖХ). Найдено, %: С 55.93, Н 8.74, Р 10.72, S 5.49.  $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.85, Н 8.68, Р 10.67, S 5.52. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.32 тд (12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ,  $J=2.4$ ), 1.40 с (18H, *t*-Bu), 1.84 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=7.5$ ), 2.45 тт (1 H,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ,  $J=24.3$ ,  $J=6.2$ ), 2.55 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.96 тд (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}$ ,  $J=16.6$ ,  $J=6.2$ ), 4.14 м (8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.92 с (1H, OH), 6.85 с (2H, H(2), H(6)). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$   $\{-^1\text{H}\}$  ( $\delta$ , м.д.): 22.01. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 581  $[\text{M}+1]^+$  (100).

**Тетраэтил-[2-((3-(4-гидроксифенил)пропил)тио)этан-1,1-диил]-бис-(фосфонат) (161).** Аналогично **160** из тиола **129** получали 1.54

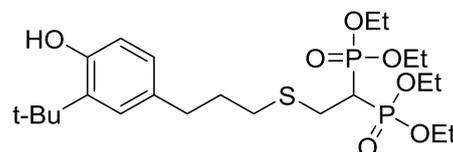
г (82%) соединения **161** (СОВ 99% по ВЭЖХ). Найдено, %: С 48.76, Н 7.28, Р 13.17, S 6.89.  $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}$ . Вычис-



лено, %: С 48.71, Н 7.32, Р 13.22, S 6.84. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.29 тд (12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=6.6$ ,  $J=1.2$ ), 1.80 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.40–2.58 м (4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  + 1H,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ), 2.93 тд (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}$ ,  $J=16.2$ ,  $J=5.4$ ), 4.13 м (8H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.66 м (2H, H(3), H(5)), 6.86 м (2H, H(2), H(6)). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$   $\{-^1\text{H}\}$  ( $\delta$ , м.д.): 22.10.

**Тетраэтил-[2-((3-(3-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тио)этан-1,1-диил]-бис-(фосфонат) (162).** Аналогично **160** из тиола

**130** получали 1.92 г (91%) соединения **162** (СОВ 99% по ВЭЖХ). Найдено, %: С 52.78, Н 8.12, Р 11.75, S 6.04.



$\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{P}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 52.66, Н 8.07, Р 11.81, S 6.11. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.32–1.37 м (12H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  + 9H, *t*-Bu), 1.82 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.48 тт (1H,  $\text{PCH}_2\text{P}$ ,  $J=24.8$ ,  $J=6.2$ ), 2.51 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J=7.2$ ), 2.55 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.97 тд (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}$ ,  $J=16.2$ ,  $J=6.2$ ), 4.16 м (9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.62 (д, 1H, H(5),  $J=7.8$ ), 6.71 дд (1H, H(6),  $J=7.8$ ,  $J=1.8$ ), 6.90 д (1H, H(2),  $J=7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$   $\{-^1\text{H}\}$  ( $\delta$ , м.д.): 22.12.

#### 7.4.4. Обменные реакции галогенидов изотиуруния с солями щелочных металлов

##### Общий метод IV

К горячему раствору исходного галогенида изотиуруния (10 ммоль) в 60 мл воды при интенсивном перемешивании прибавляли горячий раствор галогенида натрия/калия (70 ммоль) в 15 мл воды. Раствор охлаждали, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой, перекристаллизовывали из воды, высушивали.

##### *Иодид S-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106с).*

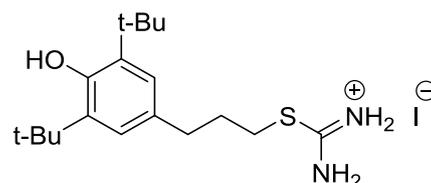
Способ 1: По общему методу IV из хлорида изотиуруния

**106а.** Выход 96 %. Т. пл. 220°C.

Способ 2: По общему методу IV из бромиды изотиуруния

**106б.** Выход 93 %. Т. пл. 220°C.

Найдено, %: С 47.75, Н 7.16, I 28.51, N 5.98, S 7.32. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 48.00, Н 6.94, I 28.17, N 6.22, S 7.12.



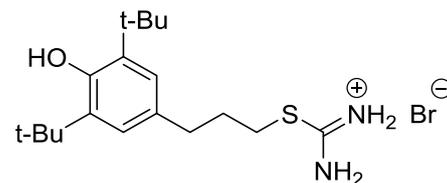
##### *Бромид S-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106б).*

Способ 1: По общему методу IV из хлорида изотиуруния

**106а.** Выход 93%. Т. пл. 211°C.

Способ 2: По общему методу IV из иодида изотиуруния

**106с.** Выход 95 %. Т. пл. 211°C.



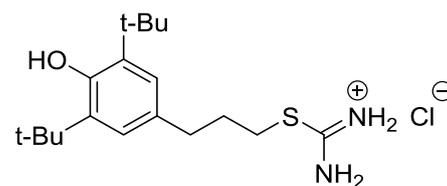
##### *Хлорид S-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния (106а).*

Способ 1: По общему методу IV из бромиды изотиуруния

**106б.** Выход 92%. Т. пл. 165°C.

Способ 2: По общему методу IV из иодида изотиуруния

**106с.** Выход 93 %. Т. пл. 165°C.

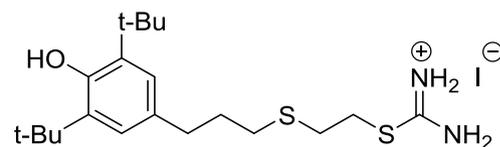


*Иодид S-(β-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этил)изотиуруния (158с).* По общему методу IV из хлорида изотиуруния

**158а.** Выход 95%. Т. пл. 139°C. Найдено,

%: С 47.08, Н 7.12, I 25.50, N 5.24, S 12.15.

C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>IN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.05, Н 6.91, I 24.86, N 5.49, S 12.56. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 208 (4.43), 277 (3.28). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3644 (ОН), 3198 и 3125 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1653 (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 1.88 пент (2H,



$\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.62 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.65 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.90 т (2H,  $(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2$ ,  $J = 7.3$ ), 3.42 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SC}(\text{NH}_2)_2^+$ ,  $J = 7.3$ ), 6.99 с (2H, H(2), H(6)).

**Бромид** *S*-( $\beta$ -[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этил)-изотиуруния (**158b**). По общему методу IV из хло-

рида изотиуруния **158a**. Выход 94%. Т. пл. 146°C.

Найдено, %: С 51.90, Н 7.42, Br 17.30, N 6.24, S

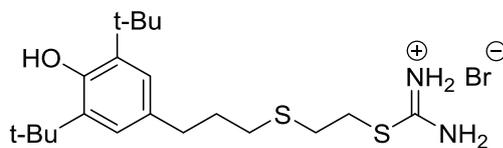
14.15.  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{OS}_2$ . Вычислено, %: С 51.82, Н 7.61, Br 17.24, N 6.04, S 13.83. УФ-

спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 206 (4.43), 276 (3.11). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3641 (ОН), 3170 и 3086

( $\text{NH}_2^+$ ), 1642 ( $\text{NH}_2^+$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.44 с (18H, *t*-Bu), 1.88 пент

(2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.63 т (2H,  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.65 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.90

т (2H,  $(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2$ ,  $J = 7$ ), 3.42 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SC}(\text{NH}_2)_2^+$ ,  $J = 7$ ), 6.99 с (2H, H(2), H(6)).

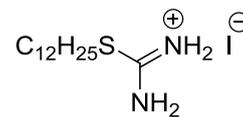


#### **Иодид** *S*-додэцилизотиуруния.

По общему методу IV из хлорида *S*-додэцилизотиуруния. Выход 96%.

Т. пл. 73–74°C. Найдено, %: С 50.02, Н 7.78, I 34.15, N 7.44, S 8.67.

$\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 49.93, Н 7.85, I 34.08, N 7.52, S 8.61.



### 7 4.5. Взаимодействие галогенидов изотиуруния с гидропероксидами

#### **Окисление хлорида изотиуруния 158a пероксидом водорода.**

Смесь 5 г (11.9 ммоль) хлорида изотиуруния **158a** в

15 мл метанола и 5.1 мл (59.6 ммоль) 35%-ного рас-

твора  $\text{H}_2\text{O}_2$  кипятили в течении 3 ч, затем охлаждали

и отгоняли растворитель. Остаток обрабатывали 50 мл бензола, не растворившиеся кри-

сталлы (1.5 г) отфильтровывали и дважды перекристаллизовывали из пропанола-2. По-

лучали 1.04 г (20%) хлорида *S*-( $\beta$ -[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил-

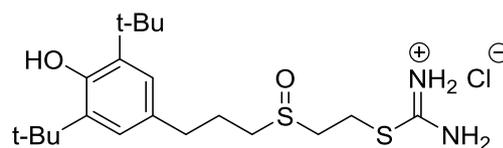
сульфинил)этил]изотиуруния (**166**). Т. пл. 176–178°C. Найдено, %: С 54.96, Н 8.32, Cl

8.25, N 6.71, S 14.39.  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 55.21, Н 8.11, Cl 8.15, N 6.44, S

14.74. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 2.07 м (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.71 м

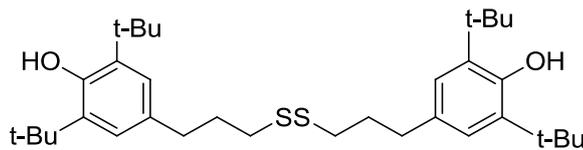
(2 H,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.91 м (2H,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{SO}$ ), 3.15 м (1H,  $(\text{CH}_2)_3\text{SOCH}_2$ ), 3.23 м (1H,

$(\text{CH}_2)_3\text{SOCH}_2$ ), 3.60 м (2H,  $\text{CH}_2\text{SC}(\text{NH}_2)_2^+$ ), 7.02 с (2H, H(2), H(6)).



**Окисление хлорида изотиуруния 106a пероксидом водорода.**

К раствору 5 г (13.9 ммоль) хлорида изотиуруния **106a** в 15 мл этанола прибавляли 1.39 г (34.8 ммоль) NaOH в 15 мл воды, затем прика-



пывали 3 мл (34.8 ммоль) водного раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем 1 ч при 50–60°C, охлаждали, нейтрализовали HCl, обрабатывали бензолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из этанола. Получали 2.49 г (64%)

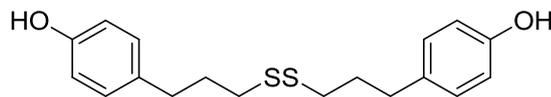
бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]дисульфида (**167**), т.пл. 102–103°C, лит.: 102–103°C [56].

**Окисление хлорида изотиуруния 106a гидропероксидом кумола.**

К раствору 5 г (13.9 ммоль) хлорида изотиуруния **106a** в 15 мл этанола прибавляли 1.39 г (34.8 ммоль) NaOH в 15 мл воды и 6.4 мл 80% раствора гидропероксида кумола в кумоле (соответствует 34.8 ммоль указанного гидропероксида). Реакционную смесь перемешивали 3.5 ч при 50°C, затем охлаждали, нейтрализовывали HCl, обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из этанола. Получали 0.66 г (17%) дисульфида **167**, т.пл. 102–103°C.

**Окисление бромида изотиуруния 109b пероксидом водорода.**

К раствору 4.05 г (13.9 ммоль) бромида изотиуруния **109b** в 15 мл этанола прибавляли 1.67 г



(41.7 ммоль) NaOH затем прикапывали 2.3 мл (34.8 ммоль) водного раствора H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, затем 2.5 ч при 55–60°C, охлаждали, нейтрализовали HCl, обрабатывали бензолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получали 1.95 г (84%) дисульфида **138**, т.пл. 76–77°C. Найдено, %: С 64.55, Н 6.68, S 19.04. С<sub>18</sub>Н<sub>22</sub>О<sub>2</sub>С<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.63, Н 6.63, S 19.17. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.92 пент (4H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.60 м (8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.48 с (2H, OH), 6.65 м (4H, H(3), H(5)), 6.97 м (4H, H(2), H(6)).

## 7.5. Синтез и свойства *S*-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфатов

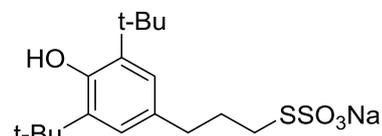
### 7.5.1. Синтез и свойства *S*-( $\omega$ -(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия

#### Общий метод V

К раствору 15.0 ммоль галогенпроизводного в 32 мл этанола прибавляли 5.58 г (22.5 ммоль)  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в 8 мл воды. Смесь кипятили в атмосфере инертного газа в течение 6 часов. Далее реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали серным эфиром, экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли. Остаток многократно промывали горячим петролейным эфиром (80°C).

#### *S*-[3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (168).

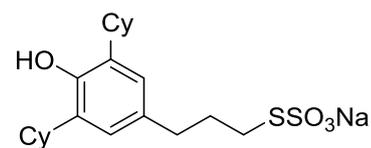
По общему методу V. Выход 88%. Т. пл. 153–155°C. Найдено, %: С 53.12, Н 6.99, S 16.90.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %:



С 53.38, Н 7.12, S 16.76. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 200 (4.46), 275 (3.06). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3640 (ОН), 1215 и 1043 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 2.12 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.71 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.22 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 7.11 с (2H, H(2), H(6)).

#### *S*-[3-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (169).

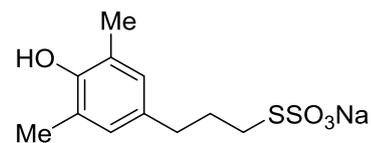
По общему методу V. Выход 82 %. Т. пл. 210°C. Найдено, %: С 57.88, Н 7.12, S 14.63.  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 58.04, Н 7.19, S 14.75. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.05 м (2H,



Cy), 1.20 м (8H, Cy), 1.52 м (2H, Cy), 1.63 м (8H, Cy), 1.93 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.51 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.67 м (2H, Cy), 3.03 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 6.78 с (2H, H(2), H(6)).

#### *S*-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (170).

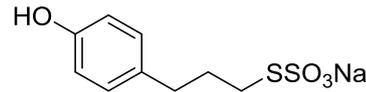
По общему методу V. Выход 89 %. Т. пл. 175°C. Найдено, %: С 44.35, Н 5.11, S 21.55.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 44.28, Н 5.07, S 21.49. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3483 (ОН $\cdots$ О), 1214 и 1043



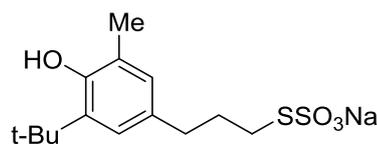
( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.92 м (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.12 с (6H, Me), 2.52 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.98 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7$ ), 6.84 с (2H, H(2), H(6)).

***S*-[3-(4-Гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (171).**

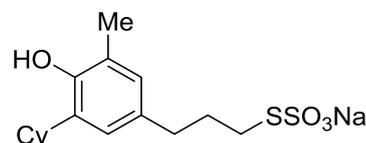
По общему методу V. Выход 83%. Т. пл. 252°C. Найдено, %: C 40.18, H 4.30, S 24.00.  $C_9H_{11}NaO_4S_2$ . Вычислено, %: C 39.99, H 4.10, S 23.72. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 198 (4.44), 277 (3.15). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3529 (OH), 2933 (CH), 1182 и 1031 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.03 м (2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.67 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.08 т (2H,  $CH_2S$ ,  $J = 7.0$ ), 6.86 м (2H, H(3), H(5)), 7.07 м (2H, H(2), H(6)).



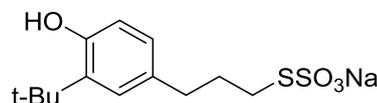
***S*-[3-(3-Метил-5-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (172).** По общему методу V. Выход 76%. Т. пл. 170°C. Найдено, %: C 49.24, H 6.13, S 18.73.  $C_{14}H_{21}NaO_4S_2$ . Вычислено, %: C 49.39, H 6.22, S 18.84. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 206 (4.29), 278 (3.23). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3608 (OH), 3455 (OH...O), 2957 (CH), 1199 и 1035 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.31 с (9H, *t*-Bu), 1.94 м (2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.17 с (3H, Me), 2.53 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.02 т (2H,  $CH_2S$ ,  $J = 7.0$ ), 6.88 с (1H,  $ArH$ ,  $J = 1.5$ ), 6.98 с (1H,  $ArH$ ,  $J = 1.5$ ).



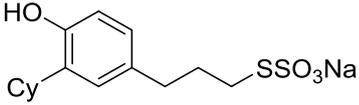
***S*-[3-(3-Метил-5-циклогексил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (173).** По общему методу V. Выход 89%. Т. пл. 150°C. Найдено, %: C 52.33, H 6.25, S 17.43.  $C_{16}H_{23}NaO_4S_2$ . Вычислено, %: C 52.44, H 6.33, S 17.50. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.28 м (1H, Cy), 1.41 м (4H, Cy), 1.75 м (5H, Cy + 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.21 с (3H, Me), 2.58 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.0$ ), 2.74 м (1H, Cy), 3.13 т (2H,  $CH_2S$ ,  $J = 7.0$ ), 6.78 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ), 6.84 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ).

***S*-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (174).**

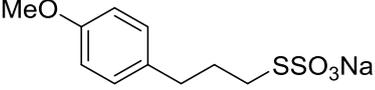
По общему методу V. Выход 91%. Т. пл. 206–207 °C. Найдено, %: C 47.80, H 5.60, S 19.71.  $C_{13}H_{19}NaO_4S_2$ . Вычислено, %: C 47.84, H 5.88, S 19.65. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 203 (4.52), 278 (3.45). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3513 (OH), 2957 (CH), 1196 и 1056 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.43 с (9H, *t*-Bu), 1.91 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.48 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.80 т (2H,  $CH_2S$ ,  $J = 7.5$ ), 6.74 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.88 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.00 д (1H, H(2),  $J = 7.2$ ).



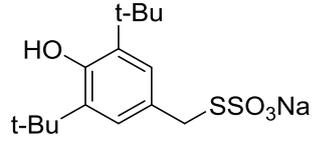
***S*-[3-(3-Циклогексил-4-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (175).**

По общему методу V. Выход 80%. Т. пл. 153 °С. Найдено, %:  С 51.00, Н 5.93, S 18.08. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 51.12, Н 6.01, S 18.20. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.15 м (1Н, Cy), 1.30 м (4Н, Cy), 1.66 м (5Н, Cy), 1.92 м (2Н, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.44 т (2Н, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.73 м (1Н, Cy), 2.74 т (2Н, CH<sub>2</sub>S, J = 7.0), 6.79 д (1Н, H(5), J = 8.0), 6.89 дд (1Н, H(6), J = 8, J = 2.0), 7.00 д (1Н, H(2), J = 2.0).

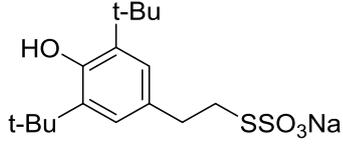
***S*-[3-(4-Метоксифенил)пропил]тиосульфат натрия (176).**

По общему методу V. Выход 89%. Т. пл. 232°С. Найдено, %:  С 42.50, Н 4.59, S 22.47. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 42.24, Н 4.60, S 22.55. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 202 (4.63). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 2957 (CH), 1179 и 1060 (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 2.03 – 2.09 м (2Н, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.71 т (2Н, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 3.11 т (2Н, CH<sub>2</sub>S, J = 7.0), 3.84 с (3Н, Me), 6.98 м (2Н, H(3), H(5)), 7.25 д (2Н, H(2), H(6)).

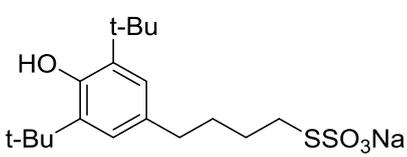
***S*-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)тиосульфат натрия (177).**

По общему методу V. Выход 86%. Т. пл. 167–169°С. Найдено, %:  С 50.77, Н 6.62, S 18.21. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50.83, Н 6.54, S 18.09. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 200 (4.46), 275 (3.08). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3640 (ОН), 2958 (CH), 1215.2 и 1043.2 (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.41 с (18Н, t-Bu), 4.30 с (2Н, CH<sub>2</sub>S), 7.36 с (2Н, H(2), H(6)).

***S*-[2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)этил]тиосульфат натрия (178).**

По общему методу V. Выход 90%. Т. пл. 145–147°С. Найдено, %:  С 52.06, Н 6.93, S 17.47. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 52.15, Н 6.84, S 17.40. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 200 (4.46), 275 (3.08). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3640 (ОН), 2957 (CH), 1215.2 и 1043.2 (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.39 с (18Н, t-Bu), 3.00 т (2Н, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.0), 3.21 т (2Н, CH<sub>2</sub>S, J = 7.0), 7.11 с (2Н, H(2), H(6)).

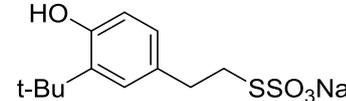
***S*-[4-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутил]тиосульфат натрия (179).**

По общему методу V. Выход 82%. Т. пл. 135–137°С. Найдено, %:  С 54.62, Н 7.29, S 16.10. C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.52, Н 7.37, S 16.17. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 200 (4.46), 275 (3.08). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3640 (ОН), 2957 (CH), 1215.2 и 1043.2 (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.41 с (18H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.76 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.0$ ), 1.89 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.0$ ), 2.58 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.0$ ), 3.25 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.0$ ), 7.11 с (2H, H(2), H(6)).

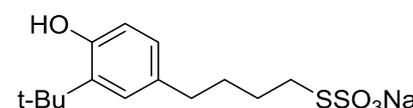
***S*-[2-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)этил]тиосульфат натрия (180).**

По общему методу V. Выход 90 %. Т. пл.  $130^\circ\text{C}$ . Найдено, %: C 46.01, H 5.40, S 20.28.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 46.14, H 5.49, S 20.53. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.30 с (9H,  $t\text{-Bu}$ ), 2.94 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.24 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 6.77 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.99 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.19 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).



***S*-[4-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)бутил]тиосульфат натрия (181).**

По общему методу V. Выход 96%. Найдено, %: C 49.19, H 6.28, S 19.05.  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 49.39, H 6.22, S 18.84. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.29 с (9H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.59 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 1.69 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.48 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.03 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 6.74 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.92 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.12 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

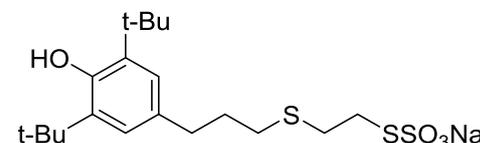


***S*-(2-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этил)тиосульфат натрия (182).** По общему методу V. Выход 86%, Т. пл.

$162\text{--}164^\circ\text{C}$ . Найдено, %: C 51.49, H 7.00, S 21.84.

$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NaO}_4\text{S}_3$ . Вычислено, %: C 51.56, H 7.06, S 21.73.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 с (18H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.88 м (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.59 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.0$ ), 2.66 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.97 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$ ), 3.25 м (2H,  $\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{Na}$ ), 6.99 с (2H, H(2), H(6)).



***S*-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)пропил]тиосульфат натрия (183).**

По общему методу V. Выход 72%. Т. пл.  $245^\circ\text{C}$ . Найдено, %:

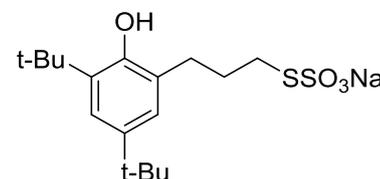
C 53.30, H 7.05, S 16.59.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NaO}_4\text{S}_2$ . Вычислено, %: C

53.38, H 7.11, S 16.77. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ):

1.28 с (9H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.40 с (9H,  $t\text{-Bu}$ ), 2.09 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J$

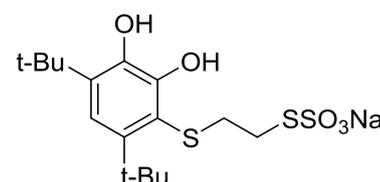
$= 7.5$ ), 2.78 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.21 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 7.11 д (1H, ArH,  $J = 2.0$ ), 7.23

д (1H, ArH,  $J = 2.0$ ).



***S*-[2-(2,3-Дигидрокси-4,6-ди-трет-бутилфенилтио)этил]тиосульфат натрия**

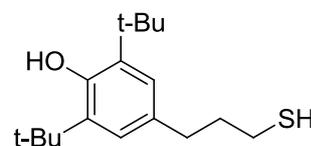
**(184).** К раствору 6.0 г (18.9 ммоль) хлорэтилтиопирокатехина **22** в 24 мл этанола прибавляли раствор 5.87 г (23.7 ммоль)



$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  12 мл воды, кипятили 4.5 ч в инертной атмосфере, реакционную массу охлаждали, прибавляли насыщенный раствор  $\text{NaCl}$  и обрабатывали диэтиловым эфиром. Экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель. Остаток промывали гексаном, затем перекристаллизовывали из безводного ацетона. Получали 7.33 г (93 %) целевого продукта. Т. пл. 182–184°C. Найдено, %: С 46.21, Н 5.98, S 23.17.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NaO}_5\text{S}_3$ . Вычислено, %: С 46.14, Н 6.05, S 23.09. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3474 (ОН), 2908 (СН), 1292 и 1237 ( $\text{SO}_2$ ), 1197 и 1033.2 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.12 с (9H, t-Bu), 1.22 с (9H, t-Bu), 2.90 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.11 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{Na}$ ,  $J = 7.5$ ), 6.94 с (1H, H(5)).

#### *Гидролиз тиосульфата 168 в кислой среде.*

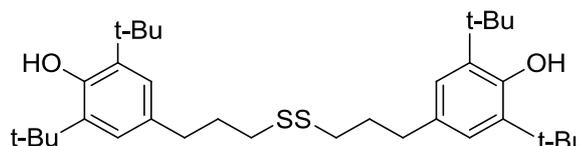
К раствору 1.91 г (5.0 ммоль) тиосульфата натрия **168** в 15 мл воды прибавляли 0.64 мл (7.5 ммоль)  $\text{HCl}$  ( $\rho = 1.18$  г/мл;  $\omega = 36.2$  %), перемешивали 2 ч при 40°C. Далее реакционную массу охлаждали,



обрабатывали бензолом, экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли бензол. Получали 1.23 г (88 %) тиола **128** (СОВ >99 % по ВЭЖХ), т. пл. 48°C.

#### *Гидролиз тиосульфата 168 щелочной среде.*

К раствору 1.91 г (5.0 ммоль) тиосульфата натрия **168** в 10 мл воды прибавляли раствор 0.30 г (7.5 ммоль)  $\text{NaOH}$  в 5 мл воды, переме-



шивали 2 ч при 40°C. Далее реакционную массу охлаждали, обрабатывали бензолом, экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли бензол. Получали 1.01 г (72 %) дисульфида **167** (СОВ >99 % по ВЭЖХ), т. пл. 102–103°C.

#### *Гидролиз тиосульфата 168 в нейтральной среде.*

Раствор 1.91 г (5.0 ммоль) тиосульфата натрия **168** в 15 мл воды кипятили с обратным холодильником 3 ч. Далее реакционную массу охлаждали, обрабатывали бензолом, экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли бензол. Получали 1.22 г (87 %) тиола **128** (СОВ >99 % по ВЭЖХ), т. пл. 48°C.

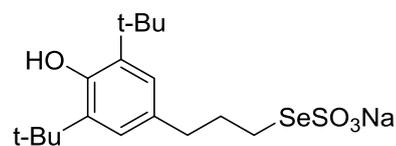
#### *Окисление тиосульфата 168 пероксидом водорода.*

К раствору 2 г (5.2 ммоль) тиосульфата **168** в 15 мл этанола прибавляли 1 мл (10.9 ммоль) водного раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Смесь нагревали и перемешивали 1 ч при 40°C, затем охлаждали и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель. Получали 1.16 г (80 %) дисульфида **167**, т. пл. 102–103°C (из толуола).

7.5.2. Синтез *Se*-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селеносульфатов натрия и производных на их основе

***Se*-[3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфоселеноат натрия (185) и бис-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (186).**

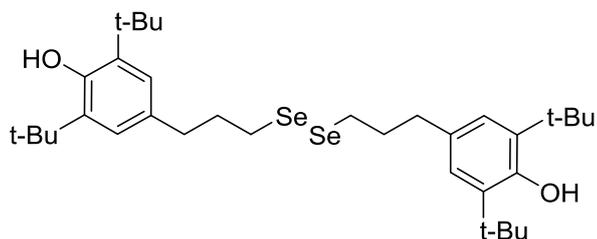
Суспензию 0.47 г (5.95 ммоль) селена в растворе 3.02 г (23.95 ммоль) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> в 20 мл воды кипятили при перемешивании до полного растворения селена. К полученному раствору при 70°C по каплям прибавляли раствор 1.75 г (5.36 ммоль) бромида **81b** в 20 мл EtOH. Смесь перемешивали 1 час при 70°C, охлаждали, обрабатывали Et<sub>2</sub>O (3×10 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали. Остаток обрабатывали горячим гексаном (3×70 мл), растворитель декантировали, полученные кристаллы вывешивали в вакууме (1 торр), получали 1.13 г (49%) селеносульфата **185**. Гексановые растворы объединяли, растворитель отгоняли, получали 0.84 г (48%) соединения **186** в виде желтого кристаллического вещества (СОВ 99.9% по ВЭЖХ).



**Соединение 185.** Т. пл. 278–280°C (разл.). Найдено, %: С, 46.87; Н, 6.01. С<sub>17</sub>Н<sub>27</sub>NaO<sub>4</sub>SSe. Вычислено, %: С, 47.55; Н, 6.34; Na, 5.35. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 275 (3.48). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3641 (ОН), 1186 (S=O), 1029 (S=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.40 с (18H, *t*-Bu), 2.01 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7.8), 2.67 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.8), 2.91 т (2H, CH<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub>Na, J=7.8), 7.19 с (2H, H(2), H(6)).

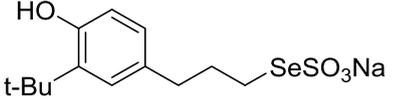
**Соединение 186.** Т. пл. 79.5–81°C. Найдено, %:

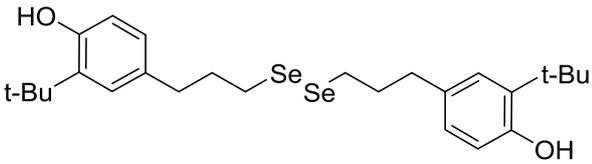
С 62.64, Н 8.26. С<sub>34</sub>Н<sub>54</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 62.56, Н 8.34. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 274 (3.93). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3646 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.42 с (36H, *t*-Bu), 2.02 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7.8), 2.60 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.8), 2.91 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J=7.8), 4.90 с (2H, ОН), 6.87 с (4H, H(2), H(6)).



***Se*-[3-(3-*tert*-Бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфоселеноат натрия (187) и бис-[3-(3-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (188)**

Синтез проводили аналогично описанному выше для **185** и **186**.

**Соединение 187.** Выход 47%, т. пл. 276–278 °С (с разложением). Найдено, %: С 42.06, Н 5.28.   $C_{13}H_{19}NaO_4SSe$ . Вычислено, %: С 41.83, Н 5.13. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 228 (3.83), 280 (3.32). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3532 (ОН), 1199 (S=O), 1038 (S=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.39 с (9H, *t*-Bu), 2.03 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 2.70 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.8$ ), 2.93 т (2H,  $CH_2SeSO_3Na$ ,  $J=7.8$ ), 6.87 д (1H, H(5),  $J=7.8$ ), 7.05 дд (1H, H(6),  $J=7.8$ ,  $J=2.4$ ), 7.26 д (1H, H(2),  $J=2.4$ ).

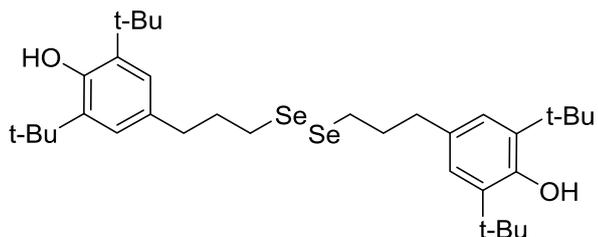
**Соединение 188.** Выход 49%. Найдено, %: С 57.84, Н 7.13.  $C_{26}H_{38}O_2Se_2$  Вычислено, %: С 57.78, Н 7.09. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.38 с (18H, *t*-Bu), 2.00 пент (4H,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.61 т (4H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.87 т (4H,  $CH_2Se$ ,  $J=7.2$ ), 4.57 с (2H, ОН), 6.47 д (2H, H(5),  $J=8.4$ ), 6.79 дд (2H, H(6),  $J=8.4$ ,  $J=1.8$ ), 6.89 д (2H, H(2),  $J=1.8$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 272 [ $M/2$ ] $^+$  (26), 257 (21), 216 (21), 163 (100), 147 (67), 133 (39), 121 (20), 107 (32), 91 (21), 57 (92), 41 (22). 

### Общий метод VI

Суспензию 15.8 г селена (0.2 моль) в растворе 100.8 г  $Na_2SO_3$  (0.8 моль) в 500 мл дистиллированной воды нагревали до кипения и перемешивали до полного растворения селена. К полученному раствору при 70 °С по каплям прибавляли раствор алкилгалогенида (0.18 моль) в 500 мл EtOH, смесь перемешивали при температуре кипения в течение 1 часа. Далее, из реакционной массы отгоняли EtOH и перемешивали при температуре кипения еще 3 часа. Реакционную массу охлаждали, обрабатывали толуолом (3×200 мл), органические фазы объединяли, промывали дистиллированной водой (2×200мл), насыщенным раствором NaCl (2×200 мл), сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли, остаток очищали.

### Бис-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (186).

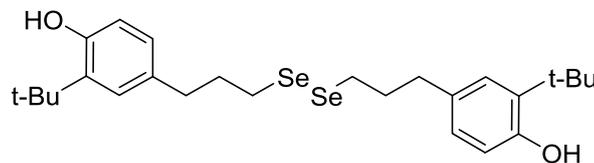
По общему методу VI. «Сырой» продукт (58.7 г) дважды кристаллизовали из этанола (150 мл), получали 48.9 г (83%) диселенида **186** в виде светло-желтых игольчатых кристаллов с т. пл. 79.5–81 °С. Спектральные и хроматогра-



фические характеристики соединения **186** полученного различными способами совпадают.

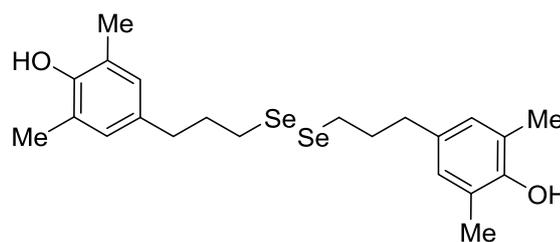
**Бис-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (188).**

По общему методу VI. Очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – толуол). Выход 91%. Спектральные и хроматографические характеристики соединения **188** полученного различными способами совпадают.



**Бис-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (189).**

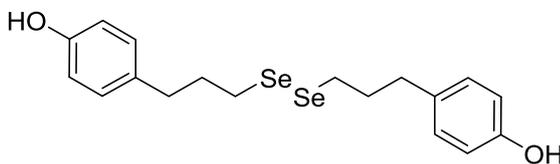
По общему методу VI. Кристаллизовали из смеси гексан – толуол. Выход 73%. Т. пл. 87.5–89.5°C. Найдено, %: С 54.62, Н 6.19. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 54.55, Н 6.24. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 278 (3.60). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3620 (ОН).



Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.97 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.18 с (12H, ArCH<sub>3</sub>), 2.54 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.83 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J = 7.2), 4.23 с (2H, ОН), 6.68 с (4H, H(2), H(6)).

**Бис-[3-(4-гидроксифенил)пропил]диселенид (190).**

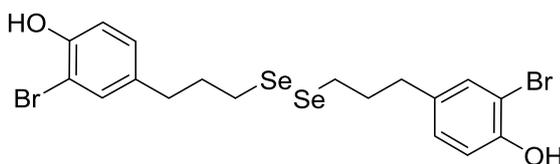
По общему методу VI. Выход 86%, т.пл. 85.5–87°C (из толуола). Найдено, %: С, 50.37; Н, 5.03. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>. Вычислено, %: С, 50.48; Н, 5.18.



УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 223 (4.41), 277 (3.86). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3598 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.98 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.61 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.82 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J = 7.2), 4.38 уш. с (2H, ОН), 6.63 м (4H, H(2), H(6)), 6.95 м (4H, H(3), H(5)).

**Бис-[3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил]диселенид (191).**

По общему методу VI. Очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – толуол). Выход 79%. Найдено, %: С, 36.65, Н, 3.36, Br, 28.08. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>. Вычис-



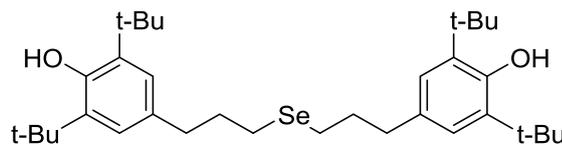
лено, %: С, 36.89, Н, 3.44, Br, 27.27. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 284 (3.79). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3532 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.99 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.62 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.82 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J = 7.2), 5.22 с (2H, ОН), 6.87 д (2H, H(5), J=8.4), 6.97 дд (2H, H(6), J=8.4, J=1.8), 7.22 д (2H, H(2), J=1.8).

### Общий метод VII

К раствору диселенида (65.0 ммоль) и алкилгалогенида (136.5 ммоль) в смеси 450 мл EtOH и 50 мл THF, при комнатной температуре, в токе инертного газа, порциями прибавляли NaBH<sub>4</sub> (0.26 моль). После полного обесцвечивания кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, подкисляли раствором HCl, обрабатывали толуолом (3×250 мл), органические фазы объединяли, промывали дистиллированной водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток очищали.

#### *Бис-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]селенид (193).*

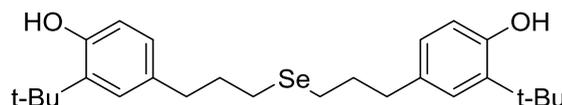
По общему методу VII. «Сырой» продукт кристаллизовали из 180 мл гексана, перекристаллизовывали из 550 мл EtOH, получали 67.6 г (91%)



продукта в виде бесцветных кристаллов с COB > 99.9% по ВЭЖХ. Т. пл. 78.5–80°C. Найдено, %: С 71.31, Н 9.32. C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 71.17, Н 9.49. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 275 (3.71). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3647 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.43 с (36H, *t*-Bu), 1.93 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.56 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J = 7.2), 2.60 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 4.91 уш. с (2H, OH), 6.89 с (4 H, H(2), H(6)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 574 [M]<sup>+</sup> (22), 246 [M – C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>OSeH]<sup>+</sup> (59), 231 (48), 219 [M – C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>OSe]<sup>+</sup> (37), 215 (20), 189 [M – C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>OSeH – *t*-Bu]<sup>+</sup> (67), 57 [*t*-Bu]<sup>+</sup> (100).

#### *Бис-[3-(3-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]селенид (194).*

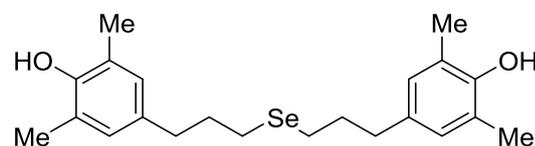
По общему методу VII. Очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – толуол). Выход 94%. Найдено, %:



С 68.03, Н 8.22. C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 67.66, Н 8.30. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 227 (4.21), 279 (3.70). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3608 (ОН). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.39 с (18H, *t*-Bu), 1.92 пент (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.54 т (4H, CH<sub>2</sub>Se, J = 7.2), 2.62 т (4H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 4.80 с (2H, OH), 6.51 д (2H, H(5), J = 7.8), 6.81 дд (2H, H(6), J = 7.8, J = 1.2), 7.01 д (2H, H(2), J = 1.2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I<sub>отн</sub> (%)): 462 [M]<sup>+</sup> (32), 215 [M – C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O – *t*-Bu]<sup>+</sup> (47), 190 [M – C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>OSeH]<sup>+</sup> (100), 175 (87), 163 [M – C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>OSe]<sup>+</sup> (37), 147 [M – C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>OSe – CH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (40), 133 [M – C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>OSeH – *t*-Bu]<sup>+</sup> (82), 57 [*t*-Bu]<sup>+</sup> (49).

#### *Бис-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропил]селенид (195).*

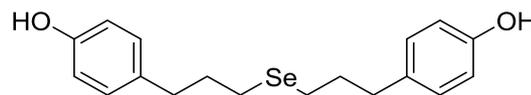
По общему методу VII. Очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 90%. Т. пл. 68.5–70.5°C.



Найдено, %: С 64.98, Н 7.55.  $C_{22}H_{30}O_2Se$ . Вычислено, %: С 65.17, Н 7.46. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 277 (3.62). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3620 (ОН). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.87 пент (4Н,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.18 с (12Н,  $ArCH_3$ ), 2.48 т (4Н,  $CH_2Se$ ,  $J = 7.2$ ), 2.53 т (4Н,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 4.26 с (2Н, ОН), 6.69 с (4Н, Н(2), Н(6)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 406  $[M]^+$  (18), 162  $[M - C_{11}H_{15}OSeH]^+$  (100), 147 (41), 135  $[M - C_{13}H_{19}OSe]^+$  (87), 91 (20).

**Бис-[3-(4-гидроксифенил)пропил]селенид (196).**

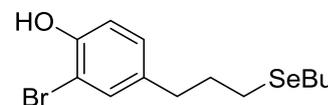
По общему методу VII. Очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 93%. Т. пл. 63–65°C.



Найдено, %: С, 62.06, Н, 6.25.  $C_{18}H_{22}O_2Se$ . Вычислено, %: С, 61.89, Н, 6.35. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 224 (4.30), 279 (3.62). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3598 (ОН). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.87 пент (4Н,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.44 т (4Н,  $CH_2Se$ ,  $J = 7.2$ ), 2.60 т (4Н,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 4.61 с (2Н, ОН), 6.64 м (4Н, Н(2), Н(6)), 6.94 м (4Н, Н(3), Н(5)). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 350  $[M]^+$  (17), 134  $[M - C_9H_{11}OSeH]^+$  (100), 107  $[M - C_{11}H_{15}OSe]^+$  (76), 77 (20).

**Бутил-[3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил]селенид (197).**

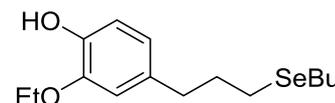
По общему методу VII. Очищали вакуумной перегонкой. Выход 75%. Т. кип. 167–172°C (1 торр). Найдено, %: С 44.93, Н 5.35, Br



22.74.  $C_{13}H_{19}BrOSe$ . Вычислено, %: С 44.59, Н 5.47, Br 22.82. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 283 (3.47). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3532 (ОН). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.93 т (3Н,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$ ), 1.39 м (2Н,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.60 пент (2Н,  $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $J = 7.2$ ), 1.90 пент (2Н,  $CH_2CH_2CH_2SeBu$ ), 2.48 м (4Н,  $CH_2SeCH_2$ ), 2.61 т (2Н,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 5.30 с (1Н, ОН), 6.87 д (1Н, Н(5),  $J = 7.8$ ), 6.81 дд (1Н, Н(6),  $J = 7.8$ ,  $J = 2.4$ ), 7.22 д (1Н, Н(2),  $J = 2.4$ ). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 350  $[M]^+$  (37), 214  $[M - C_4H_9SeH]^+$  (100), 185  $[M - C_6H_{13}Se]^+$  (43), 165  $[M - C_7H_6BrO]^+$  (34), 133  $[M - C_4H_9SeH - Br]^+$  (99), 105  $[M - C_6H_{13}Se - Br]^+$  (28), 77 (38).

**Бутил-[3-(3-этокси-4-гидроксифенил)пропил]селенид (198).**

К раствору этилата натрия в этаноле, полученному растворением 0.46 г (20.0 ммоль) Na в 7 мл абсолютного EtOH, прибавляли

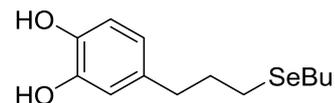


раствор 1.75 г (5.0 ммоль) **197**, 0.20 г (1.05 ммоль) CuI и 0.20 г (1.75 ммоль) TMEDA в 1 мл DMF. Смесь перемешивали 6 часов при 80°C. Далее охлаждали, прибавляли 10 мл 2 М раствора  $NH_4Cl$ , обрабатывали толуолом (3×15 мл), органические фазы объединяли,

промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток, 1.45 г (92% с СОВ по ГХ/МС 97%) очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – 10% этилацетата в гексане), получали 1.38 г (87%) продукта в виде светло-желтой смолы с СОВ > 99.5%. по ГХ/МС. Найдено, %: С 57.07, Н 7.74. C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 57.14, Н 7.67. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 281 (3.55). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3557 (ОН⋯О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.92 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2), 1.40 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2), 1.61 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2), 1.90 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SeBu, J = 7.2), 2.49 м (4H, CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>), 2.60 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2), 4.07 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2), 5.37 с (1H, OH), 6.60 м (2H, H(2), H(6)), 6.74 д (1H, H(5), J = 7.8). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 316 [M]<sup>+</sup> (51), 178 [M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SeH]<sup>+</sup> (100), 165 [M – C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>Se]<sup>+</sup> (31), 150 [M – C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>Se]<sup>+</sup> (50), 132 [M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SeH – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH]<sup>+</sup> (37), 123 [M – C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>Se – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (71), 77 (31).

**Бутил-[3-(3,4-дигидроксифенил)пропил]селенид (199).**

К раствору 0.38 г (1.2 ммоль) соединения **198** в 7.5 мл AcOH, прибавляли 1.5 мл 45% HBr (12 ммоль), кипятили с обратным холодильником 7 ч, охлаждали, выливали в 50 мл насыщенного раствора NaCl, обрабатывали этилацетатом (3×15 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли. Остаток, 0.35 г (СОВ по ГХ/МС 96%) очищали на пластине SiO<sub>2</sub> (элюент – 20% этилацетата в гексане), получали 0.23 г (67%) продукта с СОВ > 99.9% по ГХ/МС в виде бесцветной смолы. Найдено, %: С 54.10; Н 6.85. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>Se. Вычислено, %: С 54.36; Н 7.02. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 283 (3.47). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3614 (ОН), 3568 (ОН⋯О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.91 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2); 1.39 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.60 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.2); 1.90 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SeBu, J = 7.2); 2.49 м (4H, CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>); 2.57 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.2); 4.87 с (1H, OH); 5.01 с (1H, OH); 6.55 дд (1H, H(6), J = 7.2, J = 1.2); 6.63 д (1H, H(2), J = 1.2); 6.69 д (1H, H(5), J = 7.2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 288 [M]<sup>+</sup> (31), 150 [M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SeH]<sup>+</sup> (100), 132 [M – C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>SeH – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (21), 123 [M – C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>Se]<sup>+</sup> (74), 77 (28).



## 7.6. Синтез $\omega$ -(гидроксиарил)алкансульфонатов

### Общий метод VIII

В ампулу из термостойкого стекла ёмкостью 50 мл загружали 15.0 ммоль бромида, 22.5 ммоль  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , прибавляли 15 мл изопропанола и 15 мл воды. Ампулу запаивали и выдерживали в термостате со встряхивающим устройством 1.5 ч при  $130^\circ\text{C}$ . Затем ампулу охлаждали, вскрывали, содержимое упаривали досуха (остатки воды удаляли в виде азеотропной смеси с толуолом). Остаток обрабатывали горячим петролейным эфиром, экстракт отбрасывали, остаток высушивали и обрабатывали безводным изопропанолом. Не растворившийся в пропаноле неорганический остаток отфильтровывали, из фильтрата отгоняли растворитель и получали целевое соединение.

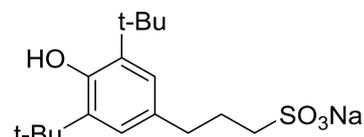
### 3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (200).

По общему методу VIII. Выход 81%. Т. пл.  $273^\circ\text{C}$  (с разл.).

Найдено, %: С 58.12, Н 7.50, S 9.00.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NaO}_4\text{S}$ . Вычислено,

%: С 58.26, Н 7.77, S 9.15. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 200 (4.46),

275 (3.15). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3644 (ОН), 2875 (СН), 1185 и 1056 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.43 с (18Н, t-Bu), 2.13 м (2Н,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.73 т (2Н,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.00 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $J = 8.0$ ), 7.18 с (2Н, H(2), H(6)).



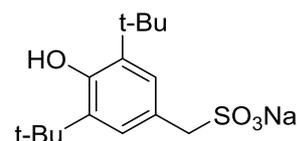
### (3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)метансульфонат натрия (202).

По общему методу VIII. Выход 82%. Т. пл.  $238\text{--}240^\circ\text{C}$ . Найдено, %:

С 55.95, Н 7.24, S 9.85.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NaO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.88, Н

7.19, S 9.94. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 275 (3.17). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ :

3643 (ОН), 2875 (СН), 1186 и 1056 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.45 с (18Н, t-Bu), 4.01 с (2Н,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 с (2Н, H(2), H(6)).



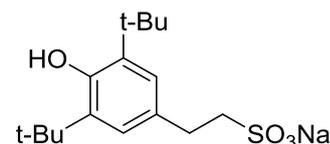
### 2-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)этан-1-сульфонат натрия (203).

По общему методу VIII. Выход 87%. Т. пл.  $260\text{--}262^\circ\text{C}$ . Найдено,

%: С 57.21, Н 7.56, S 9.47.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.12,

Н 7.49, S 9.53. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 202 (4.45) 275 (3.13).

ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3644 (ОН), 2875 (СН), 1185 и 1056 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.42 с (18Н, t-Bu), 3.01 т (2Н,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.03 т (2Н,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $J = 7.5$ ), 7.24 с (2Н, H(2), H(6)).



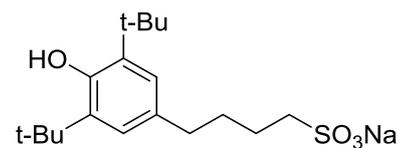
**4-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)бутан-1-сульфонат натрия (204).**

По общему методу VIII. Выход 91%. Т. пл. 255–257°C.

Найдено, %: С 59.25, Н 8.11, S 8.69.  $C_{18}H_{29}NaO_4S$ . Вычислено,

%, С 59.32, Н 8.02, S 8.80. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 205

(4.44) 275 (3.16). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3646 (ОН), 2875 (СН), 1185 и 1056 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.41 с (18H, t-Bu), 1.73 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 1.94 пент (2H,  $CH_2CH_2SO_3Na$ ,  $J = 7.5$ ), 2.59 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.02 т (2H,  $CH_2SO_3Na$ ,  $J = 7.5$ ), 7.06 с (2H, H(2), H(6)).

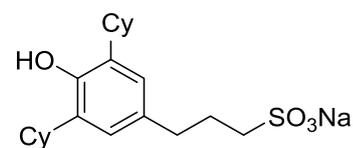
**3-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (205).**

По общему методу VIII. Выход 51 %, Т. пл. 290°C. Найдено, %:

С 62.49, Н 7.60, S 7.90.  $C_{21}H_{31}NaO_4S$ . Вычислено, %: С 62.66, Н

7.76, S 7.96. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.05 м (2H, Cy),

1.20 м (8H, Cy), 1.52 м (2H, Cy), 1.58 м (8H, Cy), 1.87 м (2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.44 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.67 м (2H, Cy), 2.74 т (2H,  $CH_2S$ ,  $J = 8.0$ ), 6.78 с (2H, H(2), H(6)).

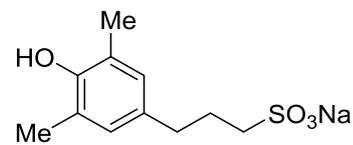
**3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (206).**

По общему методу VIII. Выход 80 %. Т. пл. 222°C. Найдено, %:

С 49.50, Н 6.55, S 11.87.  $C_{11}H_{15}NaO_4S$ . Вычислено, %: С 49.62,

Н 5.68, S 12.04. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.90 пент

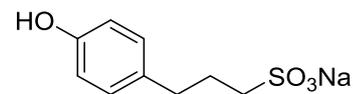
(2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.10 с (6H, Me), 2.48 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.78 т (2H,  $CH_2SO_3Na$ ,  $J = 7.5$ ), 6.80 с (2H, H(2), H(6)).

**3-(4-Гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (207).**

По общему методу VIII. Выход 70 %. Т. пл. 262–264 °C. Найдено,

%, С 45.60, Н 4.96, S 13.70.  $C_9H_{11}NaO_4S$ . Вычислено, %: С

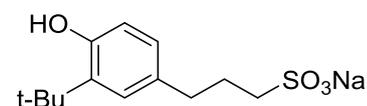
45.38, Н 4.65, S 13.46. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 221 (3.65), 276 (3.01). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3588 (ОН), 2966 (СН), 1192 и 1054 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 2.05 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.72 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.92 т (2H,  $CH_2SO_3Na$ ,  $J = 7.5$ ), 6.91 м (2H, H(3), H(5)), 7.22 м (2H, H(2), H(6)).

**3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (208).**

По общему методу VIII. Выход 78 %. Т. пл. 235 °C. Найдено,

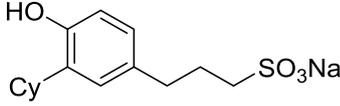
%, С 53.00, Н 6.40, S 10.50.  $C_{13}H_{19}NaO_4S$ . Вычислено, %: С

53.05, Н 6.51, S 10.89. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 198 (4.45), 277 (3.20). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3512 (ОН), 2958 (СН), 1196 и 1056 ( $SO_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.43 с (9H,



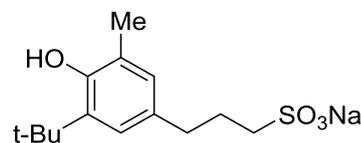
*t*-Bu), 2.10 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.66 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.98 т (2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na,  $J = 7.5$ ), 6.92 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 7.06 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.18 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

**3-(3-Циклогексил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (209).**

По общему методу VIII. Выход 82 %. Т. пл. 231 °С. Найдено,  %: С 56.17, Н 6.56, S 9.94. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 56.23, Н 6.61, S 10.01. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 1.11 м (1H, Cy), 1.28 м (4H, Cy), 1.66 м (5H, Cy), 1.91 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.44 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.73 м (1H, Cy), 2.74 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 6.79 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.89 дд (1H, (6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.00 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

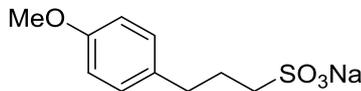
**3-(3-Метил-5-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (210).**

По общему методу VIII. Выход 85 %. Т. пл. ~300 °С (с разл.). Найдено, %: С 54.38, Н 6.68, S 10.27. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 54.53, Н 6.86, S 10.40. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 1.45 с (9H, *t*-Bu), 2.10 м (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 с (3H, Me), 2.72 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.97 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 8.0$ ), 7.06 д (1H, ArH,  $J = 1.5$ ), 7.17 д (1H, ArH,  $J = 1.5$ ).



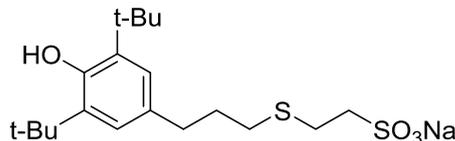
**3-(4-Метоксифенил)пропан-1-сульфонат натрия (211).**

По общему методу VIII. Выход 81 %. Т. пл. ~300 °С (с разл.). Найдено, %: С 48.54, Н 5.26, S 12.59. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 47.61, Н 5.19, S 12.71. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 191 (4.43), 222 (3.97), 275 (3.23). ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3595 (OH), 2937 (CH), 1155 и 1034 (-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 2.05 м (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.72 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.93 т (2H, CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 3.87 с (3H, OMe), 7.01 м (2H, H(3), H(5)), 7.29 м (2H, H(2), H(6)).



**2-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этан-1-сульфонат натрия (212).**

По общему методу VIII. Выход 83 %. Т. пл. 276 °С. Найдено, %: С 55.49, Н 7.53, S 15.47. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 55.58, Н 7.61, S 15.62. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 1.45 с (18H, *t*-Bu), 1.87 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.58 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.65 т (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S,  $J = 7.5$ ), 2.93 м (2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SSO<sub>3</sub>Na), 3.03 м (2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na), 6.99 с (2H, H(2), H(6)).



**5,7-Ди-трет-бутил-8-гидрокси-4-тиохроман (102) и 2-(2,3-дигидрокси-4,6-ди-трет-бутилфенилтио)этан-1-сульфонат натрия (213).** Раствор 7.25 г (22.9 ммоль)

хлорэтилтиопирокатехина **101** и 4.33 г (34.3 ммоль) сульфита натрия в смеси 20 мл этанола и 20 мл воды кипятили 4 ч, затем охлаждали и обрабатывали толуолом. Толуольный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали, получали 3.01 г (47%) тиохромана **102**. Водную фазу насыщали  $\text{NaCl}$ , обрабатывали диэтиловым эфиром. Эфирный экстракт сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли эфир, остаток перекристаллизовывали из абсолютного изопропанола, получали 4.30 г (49 %) сульфоната **213**.

Соединение **102**. Т. пл. 98–99 °С. Спектральные характеристики идентичны описанному выше.

Соединение **213**. Т. пл. 276 °С (с разл.). Найдено, %: С 49.83,

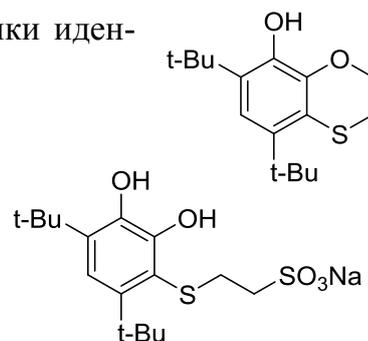
Н 6.61, S 16.54.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ . Вычислено, %: С 49.98, Н 6.55,

S 16.68. ИК-спектр,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3424 (ОН), 2909 (СН), 1239 и 1202

( $\text{SO}_2$ ), 1050 ( $\text{SO}_3^-$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.12 с

(9H, t-Bu), 1.22 с (9H, t-Bu), 2.90 т (2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 8.0$ ), 3.11 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ,  $J = 8.0$ ),

6.73 с (1H, H(5)).



## 7.7. Синтез $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллури)алкановых кислот и их производных

### 7.7.1. Получение $\omega$ -((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот по реакциям нуклеофильного замещения

#### 2-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (**214**)

Способ 1. К раствору 5.0 г (13.9 ммоль) хлорида изоти-

урония **106a** в 15 мл этанола прибавляли 1.97 г (20.9

ммоль) хлорэтановой кислоты и раствор 2.06 г (51.4

ммоль) гидроксида натрия в 20 мл воды, перемешивали 4 ч при 70–80 °С в атмосфере

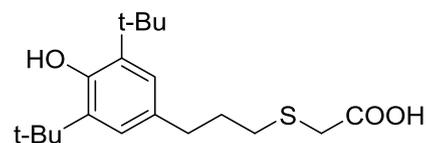
аргона. Затем охлаждали, нейтрализовывали  $\text{HCl}$ , экстрагировали толуолом, экстракт

промывали водой до  $\text{pH} \approx 7$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли, получали 4.41 г

«сырого» продукта, содержащего по ВЭЖХ ~60% кислоты **214** и ~40% тиола **128**. После

очистки на колонке  $\text{SiO}_2$  (элюент – 20 %  $\text{EtOAc}$  в гексане) получали 2.50 г (53 %) кисло-

ты **214**.



**Способ 2.** К раствору 5.0 г (17.8 ммоль) тиола **128** в 25 мл этанола прибавляли 4.20 г (44.5 ммоль) хлорэтановой кислоты и раствор 2.64 г (65.9 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл воды, перемешивали 4 ч при 70–80 °С в атмосфере аргона. Затем охлаждали, нейтрализовывали HCl, экстрагировали толуолом, экстракт промывали водой до pH ≈ 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, получали 5.8 г «сырого» продукта. После очистки на колонке SiO<sub>2</sub> получали 4.10 г (68 %) кислоты **214**.

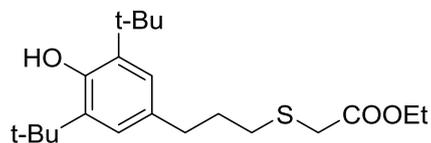
**Способ 3.** Раствор 3.66 г (10.0 ммоль) эфира **215** в 10 мл этанола прибавляли к 20 мл 5М раствора гидроксида натрия, перемешивали 4 ч при 40 °С. Выделение и очистка аналогичны описанным в способе 2. Получали 3.22 г (95 %) кислоты **214**.

**Способ 4.** К раствору 4.91 г (15.0 ммоль) бромпропана **81b** в 25 мл этанола прибавляли 1.98 г (49.5 ммоль) NaOH в 15 мл воды и 2.07 г (22.5 ммоль) тиогликолевой кислоты, перемешивали 4 ч при 60 °С. Выделение и очистка аналогичны описанным в способе 2. Получали 4.42 г (87 %) кислоты **214**.

Т. пл. 62–64 °С. Найдено, %: С 67.62, Н 9.00, S 9.54. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 67.42, Н 8.93, S 9.47. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.46 с (18H, *t*-Bu), 1.92 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.64 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.71 т (2H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.21 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 4.95 уш. с (1H, OH), 6.92 с (2H, H(2), H(6)), 11.86 уш. с (1H, COOH).

**Этил-2-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]ацетат (215).**

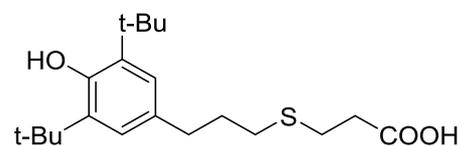
К раствору 5.0 г (17.8 ммоль) тиола **128** в 25 мл этанола прибавляли 0.86 г (21.4 ммоль) NaOH в 15 мл воды и 2.62



г (21.4 ммоль) этил 2-хлорацетата, перемешивали 3 ч при

60 °С. Затем охлаждали, прибавляли 100 мл воды, экстрагировали толуолом, экстракт промывали водой до pH ≈ 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – 10 % EtOAc в гексане), получали 3.19 г (87 %) эфира **215**. Найдено, %: С 68.76, Н 9.42, S 8.66. C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68.81, Н 9.35, S 8.75. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.27 т (3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0), 1.45 с (18H, *t*-Bu), 1.92 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.71 т (2H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 3.21 с (2H, CH<sub>2</sub>COOEt), 4.18 кв (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.0), 5.06 с (1H, OH), 6.91 с (2H, H(2), H(6)).

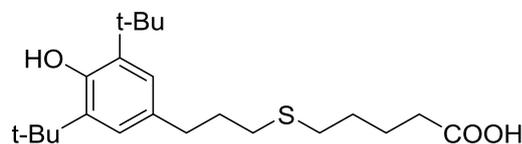
**3-[3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]пропановая кислота (216).** К раствору 5.0 г (17.8 ммоль) тиола **128** в 20 мл этанола прибавляли 3.27 г (21.4 ммоль) 3-бром-



пропановой кислоты и раствор 1.64 г (40.9 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл дистиллированной воды, перемешивали в атмосфере аргона 4 ч при 60 °С. Затем охлаждали, нейтрализовывали HCl, экстрагировали толуолом, экстракт промывали водой до pH ≈ 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали из петролейного эфира, получали 5.77 г (92 %) кислоты **216** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 93–95 °С, лит.: 94–95 °С [100]. Найдено, %: С 68.01, Н 9.27, S 9.02. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 68.14, Н 9.15, S 9.10. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.42 с (18H, *t*-Bu), 1.87 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.56 т (2H, Ar(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.60 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.64 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.5), 2.77 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.5), 5.04 (с, 1H, OH), 6.96 (2H, H(2), H(6)).

**5-[3-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]пентановая кислота (217).** Аналогично **216** из 5.0 г (17.8 ммоль) тиола

**128**, 3.87 г (21.4 ммоль) 5-бромпентановой кислоты и 1.64 г (40.9 ммоль) гидроксида натрия. Получали 6.64 г (98 %) кислоты **217**. Т. пл. 51–52 °С. Найдено, %: С 69.38, Н 9.45, S 8.55. C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 69.43, Н 9.53, S 8.43. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.43 с (18H, *t*-Bu), 1.64 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.5), 1.75 пент (2H, CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.5), 1.87 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 2.38 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.5), 2.54 м (4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, *J* = 7.5), 5.06 (с, 1H, OH), 6.98 с (2H, H(2), H(6)).

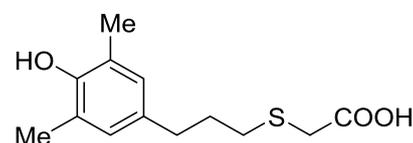


### Общий метод IX

К охлажденному (5–10 °С) раствору 2.07 г (22.5 ммоль) тиогликолевой кислоты в 10 мл этанола прибавляли раствор 2.58 г (64.5 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл воды, затем раствор 15.0 ммоль галогеналкана в 15 мл этанола, перемешивали 4 ч при 60 °С. Далее охлаждали, прибавляли 100 мл воды, обрабатывали толуолом (50 мл), органический слой промывали (3 × 20 мл) насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные водные фазы нейтрализовали HCl, экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), экстракт промывали водой до pH ≈ 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали или очищали на колонке SiO<sub>2</sub>.

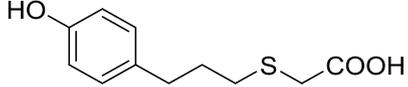
### **2-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (218).**

По общему методу IX. Т. пл. 67–69 °С. Найдено, %: С 61.24, Н 7.21, S 12.77. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 61.39, Н



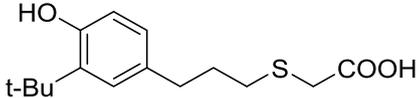
7.13, S 12.60. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3621 (OH), 2924 (CH), 1711 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.85 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.20 с (6H, Me), 2.54 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.62 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.15 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.95 уш. с (1H, ArOH), 6.68 с (2H, H(2), H(6)), 10.9 уш. с (1H, COOH).

**2-[3-(4-Гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (219).**

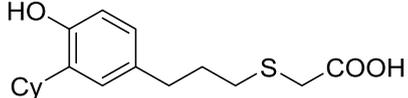
По общему методу IX. Выход 77 %. Т. пл. 85–86 °С (из бензола). Найдено, %: С 58.15, Н 6.07, S 14.36.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ . 

Вычислено, %: С 58.39, Н 6.24, S 14.17. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.16 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.93 м (4H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.65 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 7.15 м (2H, H(3), H(5)), 7.44 м (2H, H(2), H(6)).

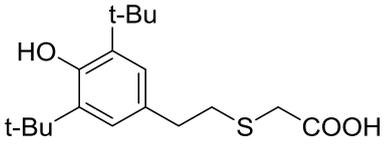
**2-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (220).**

По общему методу IX. Выход 75 %. Найдено, %: С 63.68, Н 7.77, S 11.48.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.80, Н 7.85, S 11.35.  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.37 с (9H, *t*-Bu), 1.88 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.62 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.64 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.16 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.75 уш. с (1H, ArOH), 6.47 д (1H, H(5),  $J = 7.8$ ), 6.79 дд (1H, H(6),  $J = 7.8$ ,  $J = 1.8$ ), 6.96 д (1H, H(2),  $J = 1.8$ ).

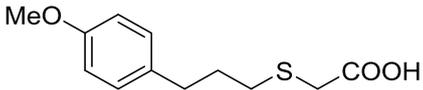
**2-[3-(3-Циклогексил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (221).**

По общему методу IX. Выход 75 %. Найдено, %: С 66.33, Н 7.68, S 10.25.  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 66.20, Н 7.84, S 10.39.  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.27 м (1H, Cy), 1.41 м (4H, Cy), 1.75 м (1H, Cy), 1.81 – 1.92 м (4H, Cy + 2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.61 – 2.68 м (2H,  $\text{ArCH}_2$  +  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{COOH}$ ), 2.79 м (1H, Cy), 3.25 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 6.66 д (д, 1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.85 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 6.97 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

**3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)этилтио]этановая кислота (225).**

По общему методу IX. Выход 87%. Т.пл. 101–103 °С (из петролейного эфира). Найдено, %: С 66.58, Н 8.82, S 9.97.  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 66.63, Н 8.70, S 9.88.  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.42 с (18H, *t*-Bu), 2.78 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.85 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.15 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.97 с (1H, ArOH), 6.91 (2H, H(2), H(6)), 11.4 уш. с (1H, COOH).

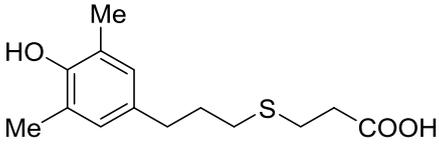
**3-[3-(4-Метоксифенил)пропилтио]этановая кислота (227).**

По общему методу IX. Выход 76%. Т. пл. 56–57 °С.  Найдено, %: С, 60.11, Н, 6.63, S, 13.43.  $C_{12}H_{16}O_3S$ . Вычислено, %: С 59.98, Н 6.71, S 13.34. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.88 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.64 м (4H,  $ArCH_2CH_2CH_2$ ), 3.16 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.75 с (3H, OMe), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 (2H, H(2), H(6)), 11.5 уш. с (1H, COOH).

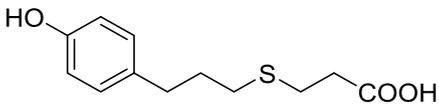
### Общий метод X

К охлажденному (5–10°C) раствору 2.39 г (22.5 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты в 10 мл этанола прибавляли раствор 2.58 г (64.5 ммоль) гироксида натрия в 15 мл воды, затем раствор 15.0 ммоль галогеналкана в 15 мл этанола, перемешивали 4 ч при 60°C. Далее охлаждали, прибавляли 100 мл воды, обрабатывали толуолом (50 мл), органический слой промывали (3 × 20 мл) насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Объединенные водные фазы нейтрализовали HCl, экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), экстракт промывали водой до  $pH \approx 7$ , сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали или очищали на колонке  $SiO_2$ .

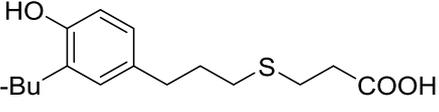
### 3-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилтио]пропановая кислота (222).

По общему методу X. Выход 83%. Найдено, %: С 62.75, Н, 7.45, S, 11.83.  $C_{14}H_{20}O_3S$ . Вычислено, %: С 62.66, Н 7.51, S 11.95. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.82 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.18 с (6H, Me), 2.47 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.54 т (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.59 т (2H,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $J = 7.8$ ), 2.72 т (2H,  $CH_2CH_2COOH$ ,  $J = 7.8$ ), 4.45 уш. с (1H, ArOH), 6.70 с (2H, H(2), H(6)), 11.6 уш. с (1H, COOH). 

### 3-[3-(4-Гидроксифенил)пропилтио]пропановая кислота (223).

По общему методу X. Выход 93%. Найдено, %: С 61.48, Н 7.05, S 12.52.  $C_{13}H_{18}O_3S$ . Вычислено, %: С, 61.39, Н, 7.13, S, 12.61. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.86 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.52 т (2H,  $CH_2SCH_2CH_2COOH$ ,  $J = 7.2$ ), 2.58 т (2H,  $SCH_2CH_2COOH$ ,  $J = 7.5$ ), 2.64 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.74 т (2H,  $SCH_2CH_2COOH$ ,  $J = 7.5$ ), 5.05 уш. с (1H, OH), 6.76 м (2H, H(3), H(5)), 7.07 м (2H, H(2), H(6)), 11.4 уш. с (1H, COOH). 

### 3-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]пропановая кислота (224).

По общему методу X. Выход 92 %. Найдено, %: С, 64.75, Н, 8.25, S, 10.68.  $C_{16}H_{24}O_3S$ . Вычислено, %: С 64.83, Н 8.16, S 10.82. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.42 с (18H,  $t-Bu$ ), 1.87 пент 

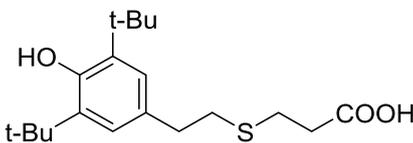
(2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.56 т (2H,  $\text{Ar}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.60 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.64 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.77 т (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 4.95 уш. с. (1H, OH), 6.55 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.85 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.03 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ), 11.4 уш. с (1H, COOH).

**3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)этилтио]пропановая кислота (226).** По общему методу X. Выход 80%. Т.пл. 62–64 °С (из

петролейного эфира). Найдено, %: С 67.51, Н 8.85, S 9.63.

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.42, Н 8.93, S 9.47. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.42 с (18H,  $t\text{-Bu}$ ), 2.60 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.69 – 2.76 м (6H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 4.95 с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.89 с (2H, H(2), H(6)), 11.2 уш. с (1H, COOH).

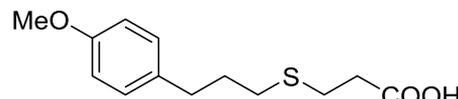


**3-[3-(4-Метоксифенил)пропилтио]пропановая кислота (228).**

По общему методу X. Выход 93%. Т. пл. 51–52 °С.

Найдено, %: С 61.26, Н 7.06, S 12.47.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ . Вычис-

лено, %: С 61.39, Н 7.13, S 12.60. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.85 пент (2H,  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.48 т (2H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.2$ ), 2.59 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 2.63 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.72 т (2H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $J = 7.5$ ), 3.75 с (3H, OMe), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 м (2H, H(2), H(6)), 11.7 уш. с (1H, COOH).

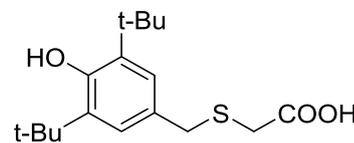


**2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтио)этановая кислота (229) и 2,6-ди-трет-бутил-4-этоксиметилфенол (230).** Синтез кислоты **229** осуществляли по общему методу IX. «Сырой продукт» хроматографировали на колонке  $\text{SiO}_2$  (элюент – 10 %  $\text{EtOAc}$  в гексане), получали 0.47 г (10 %) кислоты **229** и 2.18 г (55 %) 2,6-ди-трет-бутил-4-этоксиметилфенола (**230**) в качестве побочного продукта.

**Соединение 229.** Найдено, %: С 65.69, Н 8.39, S 10.45.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.77, Н 8.44, S 10.33. Спектр

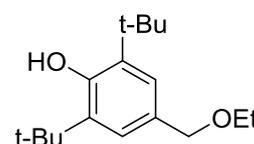
ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.44 с (18H,  $t\text{-Bu}$ ), 3.03 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.75 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.06 с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 7.06 с (2H, H(2), H(6)), 11.5 уш. с (1H, COOH).



**Соединение 230.** Найдено, %: С 77.14, Н 10.73.  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ . Вычислено,

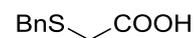
%: С 77.22, Н 10.67. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.26 т (3H,

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$ ), 1.45 с (18H,  $t\text{-Bu}$ ), 3.57 кв (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.0$ ), 4.41



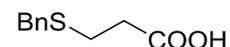
c (2H, ArCH<sub>2</sub>O), 5.16 c (1H, ArOH), 7.16 c (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>оmн</sub>(%)): 264 [M]<sup>+</sup> (34), 249 [M – Me]<sup>+</sup> (100), 219 [M – OEt]<sup>+</sup> (27).

**2-(Бензилтио)этановая кислота (231).**



По общему методу IX. Выход 94%. Т. пл. 60–62 °С. Найдено, %: С 59.41, Н 5.59, S 17.67. С<sub>9</sub>Н<sub>10</sub>О<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 59.32, Н 5.53, S 17.59. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.99 c (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.84 c (2H, ArCH<sub>2</sub>), 7.22 м (1H, H(4)), 7.30 м (4H, H(2), H(3), H(5), H(6)), 11.6 уш. c (1H, COOH).

**3-(Бензилтио)пропановая кислота (232).**



По общему методу X. Выход 90 %. Т. пл. 79–81 °С. Найдено, %: С 61.12, Н 6.18, S 16.55. С<sub>10</sub>Н<sub>12</sub>О<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 61.20, Н 6.16, S 16.34. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.53 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.2), 2.61 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH, *J* = 7.2), 3.69 c (2H, ArCH<sub>2</sub>), 7.20 м (1H, H(4)), 7.27 м (4H, H(2), H(3), H(5), H(6)), 11.7 уш. c (1H, COOH).

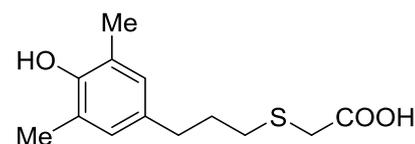
**7.7.2. Получение ω-(3-(4(2)-гидроксиарил)пропилтио)алкановых кислот на основе аллилфенолов**

**Общий метод XI**

Смесь 30.0 ммоль аллилфенола, 4.14 г (45.0 ммоль) тиогликолевой кислоты и 0.50 г (1.8 ммоль) АСВА перемешивали 4 ч при 120 °С. Далее охлаждали, прибавляли 100 мл воды, обрабатывали толуолом (50 мл), органический слой промывали (3 × 20 мл) насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные водные фазы нейтрализовали HCl, экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл), экстракт промывали водой до pH ≈ 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали или очищали на колонке SiO<sub>2</sub>.

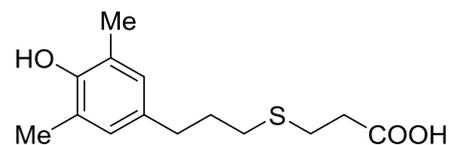
**2-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (218).**

По общему методу XI. Очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – 30 % EtOAc в гексане). Выход 87 %. Т. пл. 67–69 °С. Спектральные и хроматографические характеристики кислоты **218** полученной различными способами совпадают.



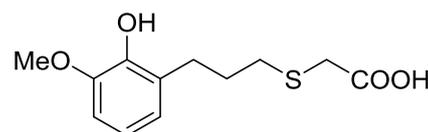
**3-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилтио]пропановая кислота (222).**

Аналогично общему методу XI из 4.87 г (30.0 ммоль) аллилфенола, 4.78 г (45.0 ммоль) 3-меркаптопропионовой кислоты и 0.50 г (1.8 ммоль) АСВА. Выход 90%. Спектральные и хроматографические характеристики кислоты **222** полученной различными способами совпадают.



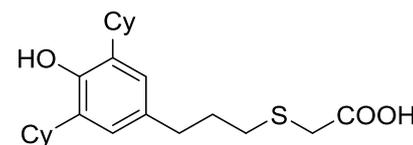
**2-[3-(3-метокси-2-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (242).**

По общему методу XI. Выход 94%. Найдено, %: С 56.31, Н 6.35, S 12.43.  $C_{12}H_{16}O_4S$ . Вычислено, %: С 56.23, Н 6.29, S 12.51. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.93 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.68 т (2H,  $ArCH_2CH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.75 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.24 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.85 с (3H, OMe), 6.70–6.77 м (3H, H(4), H(5), H(6)), 10.5 уш. с (2H, OH, COOH).

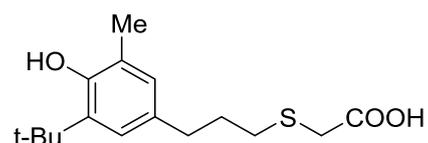


**2-[3-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (243).**

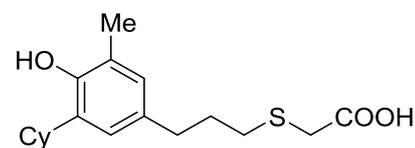
По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 20 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 94 %. Найдено, %: С 70.84, Н 8.73, S 8.35.  $C_{23}H_{34}O_3S$ . Вычислено, %: С 70.73, Н 8.77, S 8.21. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.29 м (2H, Cy), 1.42 м (8H, Cy), 1.75 – 1.91 м (10H, Cy + 2H,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.60 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.63 – 2.72 м (2H,  $CH_2SCH_2COOH$  + 2H, Cy), 3.16 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 6.72 с (2H, H(2), H(6)).



**2-[3-(3-Метил-5-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (244).** По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 25 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 88 %. Найдено, %: С 64.76, Н 8.03, S 10.95.  $C_{16}H_{24}O_3S$ . Вычислено, %: С 64.83, Н 8.16, S 10.82. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.41 с (9H,  $t-Bu$ ), 1.89 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.21 с (3H, Me), 2.60 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.67 т (2H,  $CH_2SCH_2COOH$ ,  $J = 7.5$ ), 3.19 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 5.05 уш. с (1H, ArOH), 6.75 д (1H, ArH,  $J = 2.0$ ), 6.87 д (1H, ArH,  $J = 2.0$ ), 11.6 уш. с (1H, COOH).



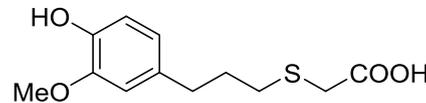
**2-[3-(3-Метил-5-циклогексил-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (245).** По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 25 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 92%. Найдено, %: С 67.16, Н 8.08, S 9.82.  $C_{18}H_{26}O_3S$ . Вычислено, %: С 67.05, Н 8.13, S 9.94. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.23 м (1H, Cy), 1.42 м (4H, Cy), 1.83 м



(5H,  $C_{\alpha} + 2H$ ,  $ArCH_2CH_2$ ), 2.18 с (3H, Me), 2.57 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.63 т (2H,  $CH_2SCH_2COOH$ ,  $J = 7.5$ ), 2.71 м (1H,  $C_{\alpha}$ ), 3.15 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 6.68 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ), 6.73 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ).

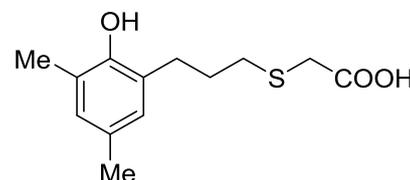
**2-[3-(3-Метокси-4-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (246).**

По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 30 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 85%. Найдено, %: C 56.09, H 6.33, S, 12.38.  $C_{12}H_{16}O_4S$ . Вычислено, %: C 56.23, H 6.29, S 12.51. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 1.89 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.62 м (2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.24 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.84 с (3H, OMe), 6.63–6.68 м (2H, H(2), H(6)), 6.82 д (1H, H(5)), 11.2 уш. с (2H, OH, COOH).



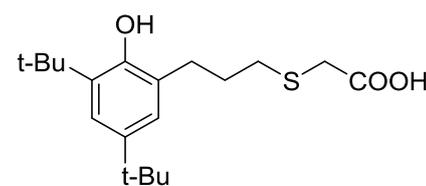
**2-[3-(3,5-Диметил-2-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (247).**

По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 30 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 87%. Т. пл. 48–50 °С. Найдено, %: C 61.52, H 7.07, S 12.49.  $C_{13}H_{18}O_3S$ . Вычислено, %: C 61.39, H 7.13, S 12.60. ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3611 (OH), 1711 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 1.91 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.19 с (3H, Me), 2.21 с (3H, Me), 2.68 м (4H,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.27 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 6.72 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ), 6.79 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ), 11.2 уш. с (2H, OH, COOH).

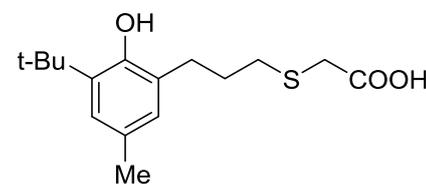


**2-[3-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (248).**

По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 20 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 88%. Найдено, %: C 67.51, H 8.87, S 9.54.  $C_{19}H_{30}O_3S$ . Вычислено, %: C 67.42, H 8.93, S 9.47. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 1.44 с (18H, t-Bu), 1.82 пент (2H,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.65 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.70 т (2H,  $CH_2SCH_2COOH$ ,  $J = 7.5$ ), 3.21 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 6.72 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 2.0$ ), 6.85 д (1H,  $ArH$ ,  $J = 7.5$ ), 11.5 уш. с (2H, OH, COOH).



**2-[3-(5-Метил-3-трет-бутил-2-гидроксифенил)пропилтио]этановая кислота (249).** По общему методу XI. Очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент – 25 %  $EtOAc$  в гексане). Выход 94%. Найдено, %: C 64.75, H 8.24, S 10.69.  $C_{16}H_{24}O_3S$ . Вычислено, %: C 64.83, H 8.16, S 10.82. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 1.44 с



(9H, t-Bu), 1.99 пент (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.30 с (3H, Me), 2.70 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.75 т (2H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>COOH,  $J = 7.5$ ), 3.27 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.76 д (1H, ArH,  $J = 2.0$ ), 6.91 д (1H, ArH,  $J = 7.5$ ), 11.3 уш. с (2H, OH, COOH).

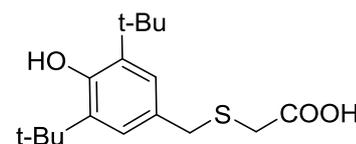
### 7.7.3. Получение ω-(3,5-диалкил-4(2)-гидроксibenзилтио)алкановых кислот

#### Общий метод XII

К раствору 9.52 г (0.13 моль) гидроксида калия в 30 мл этанола прибавляли 7.8 мл (0.11 моль) тиогликолевой кислоты и 49 ммоль диалкилфенола в 25 мл этанола. Смесь нагревали до кипения, прибавляли по каплям 14.5 мл 28 %-го раствора формалина (0.15 моль H<sub>2</sub>CO), затем кипятили 4 часа. Реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали соляной кислотой, обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали или очищали на колонке SiO<sub>2</sub>.

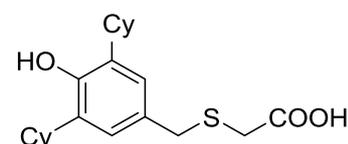
#### 2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилтио)этановая кислота (229).

По общему методу XII. Выход 75 %. Спектральные и хроматографические характеристики кислоты **229**, полученной различными способами совпадают.



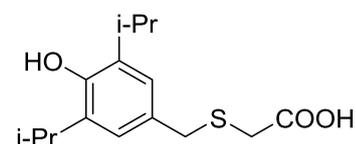
#### 2-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксibenзилтио)этановая кислота (250).

По общему методу XII. Выход 55%. Т. пл. 157–159 °С. Найдено, %: С 69.44, Н 8.27, S 8.89. C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 69.58, Н 8.34, S 8.84. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.28 м (2H, Cy), 1.42 м (8H, Cy), 1.78 м (2H, Cy), 1.86 м (8H, Cy), 2.67 м (2H, Cy), 3.00 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.73 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.6 уш. с (1H, ArOH), 6.90 с (2H, H(2), H(6)), 10.90 уш. с (1H, COOH).



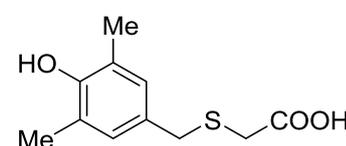
#### 2-(3,5-Диизопропил-4-гидроксibenзилтио)этановая кислота (251).

По общему методу XII. Выход 78%. Т. пл. 107–109 °С. Найдено, %: С 63.72, Н 7.79, S 11.39. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 63.80, Н 7.85, S 11.35. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.25 д (12H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 7.0$ ), 3.04 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 3.13 м (2H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 7.0$ ), 3.78 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 5.2 уш. с (1H, ArOH), 6.96 с (2H, H(2), H(6)), 10.4 уш. с (1H, COOH).



#### 2-(3,5-Диметил-4-гидроксibenзилтио)этановая кислота (252).

По общему методу XII. Выход 75%. Т. пл. 112–114 °С. Найдено, %: С 58.45, Н 6.31, S 14.27. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58.39, Н

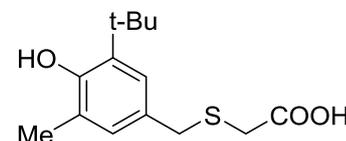


6.24, S 14.17. ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3609 (ОН), 3509 (ОН), 1709 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.21 с (6H, Me), 3.11 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.72 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.4 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.92 с (2H, H(2), H(6)), 11.5 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).

**2-(3-Трет-бутил-5-метил-4-гидроксибензилтио)этановая кислота (253).**

По общему методу XII. Выход 88%. Найдено, %: C 62.71, H 7.48, S 12.04.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 62.66, H 7.51, S 11.95.

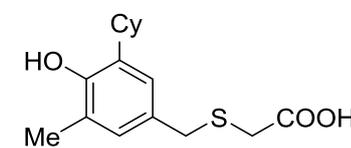
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.44 с (9H, t-Bu), 2.24 с (3H, Me), 3.08 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.78 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.2 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.96 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 7.08 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 11.0 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).



**2-(3-Циклогексил-5-метил-4-гидроксибензилтио)этановая кислота (254).**

По общему методу XII. Выход 82%. Т. пл. 88–90 °С. Найдено, %: C 65.21, H 7.47, S 11.01.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 65.28, H 7.53, S 10.89.

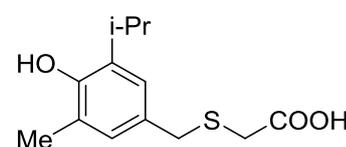
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.30 м (1H, Cy), 1.45 м (4H, Cy), 2.24 с (3H, Me), 3.07 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.76 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.9 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.91 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 6.95 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 11.2 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).



**2-(3-Изопропил-5-метил-4-гидроксибензилтио)этановая кислота (255).**

По общему методу XII. Выход 88%. Найдено, %: C 61.32, H 7.07, S 12.73.  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: C 61.39, H 7.13, S 12.60.

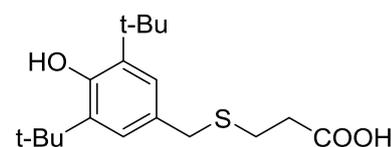
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.27 д (12H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 7.0$ ), 2.23 с (3H, Me), 3.08 с (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.20 м (2H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 7.0$ ), 3.77 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.1 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.92 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 7.00 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 10.2 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).



**Общий метод XIII**

К раствору 9.52 г (0.13 моль) гидроксида калия в 30 мл этанола прибавляли 9.6 мл (0.11 моль) 3-меркаптопропионовой кислоты и 49 ммоль диалкилфенола в 25 мл этанола. Смесь нагревали до кипения, прибавляли по каплям 14.5 мл 28 %-го раствора формалина (0.15 моль  $\text{H}_2\text{CO}$ ), затем кипятили 4 часа. Реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали соляной кислотой, обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель. Остаток кристаллизовали или очищали на колонке  $\text{SiO}_2$ .

**3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксибензилтио)пропановая кислота (256).**

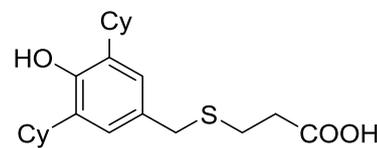


По общему методу XIII. Выход 73 %. Найдено, %: С 66.56, Н 8.64, S 9.75.  $C_{18}H_{28}O_3S$ . Вычислено, %: С 66.63, Н 8.70, S 9.88. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.43 с (18H,  $t$ -Bu), 2.53 м (2H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 2.59 м (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.54 с (2H,  $ArCH_2$ ), 4.9 уш. с (1H,  $ArOH$ ), 6.86 с (2H, H(2), H(6)), 10.1 уш. с (1H,  $COOH$ ).

**3-(3,5-Дициклогексил-4-гидроксибензилтио)пропановая кислота (257).**

По общему методу XIII. Выход 42 %. Найдено, %: С 70.26, Н 8.64, S 8.45.  $C_{22}H_{32}O_3S$ . Вычислено, %: С 70.17, Н 8.57, S 8.51.

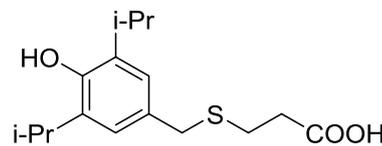
Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.26 м (2H, Cy), 1.41 м (8H, Cy), 1.75 м (2H, Cy), 1.84 м (8H, Cy), 2.69 м (2H, Cy), 2.54 м (2H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 2.58 м (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.57 с (2H,  $ArCH_2$ ), 5.1 уш. с (1H,  $ArOH$ ), 6.85 с (2H, H(2), H(6)), 11.2 уш. с (1H,  $COOH$ ).



**2-(3,5-Диизопропил-4-гидроксибензилтио)пропановая кислота (258).**

По общему методу XIII. Выход 73 %. Найдено, %: С 64.78, Н 8.10, S 10.96.  $C_{16}H_{24}O_3S$ . Вычислено, %: С 64.83, Н 8.16, S 10.82.

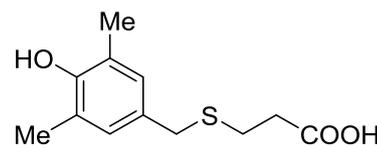
Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.22 д (12H,  $CH(CH_3)_2$ ,  $J = 7.0$ ), 2.55 м (2H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 2.58 м (2H,  $CH_2COOH$ ), 3.13 м (2H,  $CH(CH_3)_2$ ,  $J = 7.0$ ), 3.52 с (2H,  $ArCH_2$ ), 5.1 уш. с (1H,  $ArOH$ ), 6.85 с (2H, H(2), H(6)), 11.3 уш. с (1H,  $COOH$ ).



**2-(3,5-Диметил-4-гидроксибензилтио)пропановая кислота (259).**

Способ 1: По общему методу XIII. Выход 84 %. Т. пл. 72–73 °С.

Способ 2: К охлаждаемой льдом смеси 42.42 г (0.635 моль)



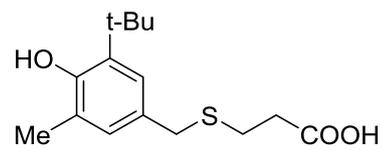
КОН и 90 мл этанола в атмосфере аргона по каплям прибавляли раствор 53.5 г (0.44 моль) 2,6-диметилфенола и 44.2 г (0.42 моль) 3-тиопропановой кислоты в 90 мл этанола, перемешивали при комнатной температуре до полного растворения КОН. Далее прибавляли 98 мл (1.314 моль) формалина и кипятили 1 ч. После смесь охлаждали, добавляли к 400 мл насыщенного раствора  $NaHCO_3$ , обрабатывали 250 мл толуола. Экстракт промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  ( $2 \times 100$  мл). Водные фракции объединяли, дополнительно обрабатывали толуолом ( $3 \times 50$  мл), затем охлаждали льдом и подкисляли конц.  $HCl$  (120 мл) до pH 2–3. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали ледяной водой, высушивали в вакууме (1 торр, 45 °С). Получали 91.7 г (92 %) целевой кислоты, бесцветные кристаллы, т. пл. 72–73 °С.

**Способ 3:** Аналогично способу 2 из 200.0 г (1.64 моль) 2,6-диметилфенола, 165.1 г (1.56 моль) 3-меркаптопропионовой кислоты, 158.6 г (2.37 моль) КОН, 366 мл (4.91 моль) формалина и 660 мл этанола. Реакционную массу прибавляли к 1.5 л насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , обрабатывали 250 мл толуола. Экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 300$  мл). Водные фракции объединяли, дополнительно обрабатывали толуолом ( $2 \times 100$  мл), затем охлаждали льдом и подкисляли конц.  $\text{HCl}$  (460 мл) до pH 2–3 и прибавляли 600 мл толуола. Органическую фазу отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали толуолом ( $2 \times 100$  мл). Толуольные экстракты, полученные после нейтрализации, объединяли, промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли. Остаток (374.0 г) перекристаллизовывали из смеси толуола (1330 мл) и петролейного эфира (650 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали петролейным эфиром (1000 мл), высушивали в вакууме (1 торр, 45 °С). Получали 329.0 г (88 %) в виде белых кристаллов с т. пл. 73–73.5 °С.

Найдено, %: С 60.06, Н 6.78, S 13.27.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.98, Н 6.71, S 13.34. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 278 (3.18). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3607 (ОН), 3505 (ОН), 1715 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 с (6H, Me), 2.54 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.58 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.56 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.3 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.84 с (2H, H(2), H(6)), 11.1 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).

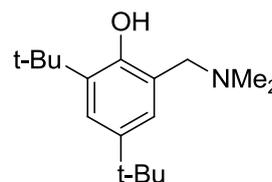
**2-(3-Трет-бутил-5-метил-4-гидроксibenзилтио)пропановая кислота (260).**

По общему методу XIII. Выход 78 %. Найдено, %: С 63.71, Н 7.78, S 12.27.  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.80, Н 7.85, S 11.35. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.44 с (9H, t-Bu), 2.24 с (3H, Me), 2.54 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.58 м (2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 3.58 с (2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 5.0 уш. с (1H,  $\text{ArOH}$ ), 6.81 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 6.90 д (1H,  $\text{ArH}$ ,  $J = 2.0$ ), 10.6 уш. с (1H,  $\text{COOH}$ ).



**2-(N,N-диметиламинометил)-4,6-ди-трет-бутилфенол (261).**

К 5.00 г (24.2 ммоль) 2,4-ди-трет-бутилфенола в 3.29 мл (57.4 ммоль) уксусной кислоты прибавляли 3.37 г (24.7 ммоль) водного раствора диметиламина и 2.29 мл (24.7 ммоль) водного раствора формальдегида. Смесь нагревали, кипятили 4 ч в атмосфере аргона, затем охлаждали, добавляли водный раствор  $\text{NaOH}$  и обрабатывали толуолом. Экстракт промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель, остаток кри-

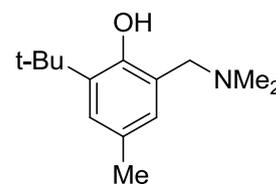


сталлизовали из гексана. Получали 3.39 г (53 %) целевого амина, т.пл. 58.5 °С, лит.: 56–58 [493]. Найдено, %: С 77.85, Н 11.44, N 5.16. C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO. Вычислено, %: С 77.51, Н 11.10, N 5.32. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.27 с (9H, t-Bu), 1.38 с (9H, t-Bu), 2.33 с (6H, Me), 3.57 с (2H, ArCH<sub>2</sub>N), 6.71 д (1H, ArH, J = 2), 7.11 д (1H, ArH, J = 2), 9.90–11.2 уш. (1H, OH).

**2-(N,N-диметиламинометил)-4-метил-6-трет-бутилфенол (262).**

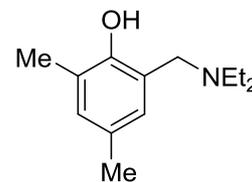
Получали аналогично предыдущему с выходом 60 %, т.пл. 50 °С.

Найдено, %: С 76.10, Н 10.86, N 6.12. C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO. Вычислено, %: С 75.97, Н 10.47, N 6.33. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.44 с (9H, t-Bu), 2.27 с (3H, Me), 2.37 с (6H, Me), 3.59 с (2H, ArCH<sub>2</sub>N), 6.61 с (1H, ArH), 6.95 с (1H, ArH), 9.10–11.9 уш. (1H, OH).



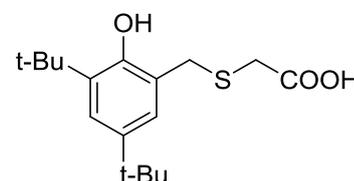
**2-(N,N-диэтиламинометил)-4,6-диметилфенол (263).**

К раствору 0.37 г (3.0 ммоль) 2,4-диметилфенола в 20 мл бензола прибавляли смесь 0.11 г (3.3 ммоль) параформа и 0.34 мл (3.3 ммоль) диэтиламина и кипятили 20 ч. Далее растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент – 20% этилацетата в гексане), получали 0.54 г (87 %) целевого амина. Найдено, %: С 75.20, Н 10.26, N 6.81. C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено, %: С 75.32, Н 10.21, N 6.76. ИК-спектр, ν/см<sup>-1</sup>: 3200 (OH⋯N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.11 т (6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.0), 2.20 с (3H, Me), 2.22 с (3H, Me), 2.61 кв (4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.0), 3.71 с (2H, ArCH<sub>2</sub>N), 6.63 д (1H, ArH, J = 1.2), 6.85 д (1H, ArH, J = 1.2).



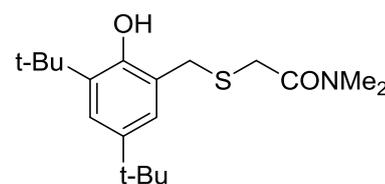
**2-(3,5-Ди-трет-бутил-2-гидроксибензилтио)этановая кислота (264) и 2-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксибензилтио)-N,N-диметилацетамид (267).** Раствор 10.0 г (38 ммоль) амина **261** и 5 мл (71 ммоль) 2-меркаптоэтановой кислоты в 40 мл орто-ксилола кипятили 16 ч. Далее охлаждали и обрабатывали 5 %-м раствором NaOH. Органический слой охлаждали, выпавшие кристаллы отделяли, высушивали, получали 1.80 г (14 %) амида **267**. Щелочной экстракт подкисляли HCl, обрабатывали толуолом. Толуольный экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель, получали 8.91 г (76 %) кислоты **264**.

**Соединение 264.** Т. пл. 71–73 °С. Найдено, %: С 65.69, Н 8.53, S 10.43. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 65.77, Н 8.44, S 10.33. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.29 с (9H, t-Bu), 1.42 с



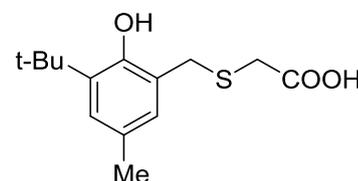
(9H, t-Bu), 3.14 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.92 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.95 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 7.21 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 8.8–14.0 уш. с (1H, OH + 1H, COOH).

**Соединение 267.** Т. пл. 145–148 °С. Найдено, %: С 67.77, Н 9.30, N 4.08, S 9.43. C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 67.61, Н 9.26, N 4.15, S 9.50. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.28 с (9H, t-Bu), 1.41 с (9H, t-Bu), 3.00 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.04 с (3H, NMe), 3.09 с (3H, NMe), 3.77 с (2H, CH<sub>2</sub>CO), 6.98 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 7.11 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 8.66 с (1H, OH).

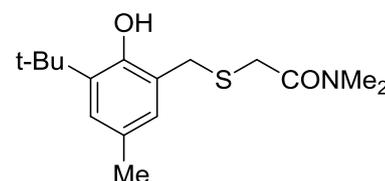


**2-(3-Трет-бутил-5-метил-2-гидроксibenзилтио)этановая кислота (265) и 2-(3-трет-бутил-5-метил-2-гидроксibenзилтио)-N,N-диметилацетамид (268).** Аналогично кислоте **264** исходя из амина **262**.

**Соединение 265.** Найдено, %: С 62.58, Н 7.45, S 12.04. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 62.66, Н 7.51, S 11.95. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.41 с (9H, t-Bu), 2.26 с (3H, Me), 3.16 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.89 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.78 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 7.00 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 7.5–12.5 уш. с (1H, OH + 1H, COOH).



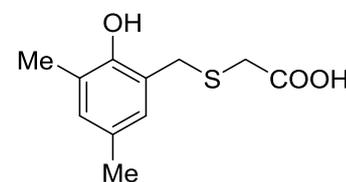
**Соединение 268.** Т. пл. 143–145 °С. Найдено, %: С 65.08, Н 8.66, N 4.66, S 10.90. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 65.05, Н 8.53, N 4.74, S 10.85. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 1.39 с (9H, t-Bu), 2.23 с (3H, Me), 2.98 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.04 с (3H, NMe), 3.09 с (3H, NMe), 3.75 с (2H, CH<sub>2</sub>CO), 6.81 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 6.87 д (1H, ArH, *J* = 2.5), 8.60 уш. с (1H, OH).



**2-(3,5-Диметил-2-гидроксibenзилтио)этановая кислота (266).**

Аналогично кислоте **264** исходя из амина **263**. Выход 53%.

Найдено, %: С 58.47, Н 6.18, S 14.24. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 58.39, Н 6.24, S 14.17. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 2.21 с (6H, Me), 3.19 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.87 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.79 д (1H, ArH, *J* = 1.6), 6.88 д (1H, ArH, *J* = 1.6), 7.5–12.5 уш. с (1H, OH + 1H, COOH).

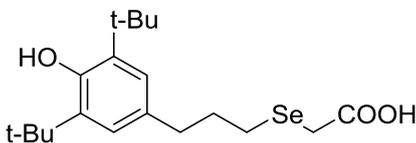


7.7.4. Получение  $\omega$ -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллури))алкановых кислот и их этиловых эфиров

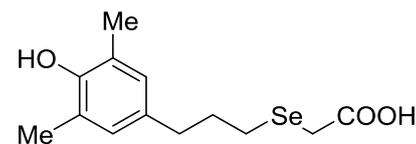
**Общий метод XIV**

К раствору 4.0 ммоль диселенида в 40 мл EtOH при комнатной температуре порциями прибавляли 0.61 г (16.0 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. После обесцвечивания смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч, прибавляли раствор 8.80 ммоль хлоруксусной кислоты в 10 мл EtOH и кипятили еще 0.5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, подкисляли раствором HCl, обрабатывали толуолом (3 × 50 мл), объединенные органические фазы промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, «сырой» продукт очищали.

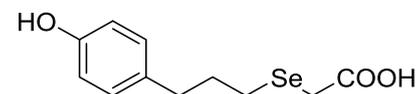
**2-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]этановая кислота (273).** По общему методу XIV. Кристаллизацией «сырого» продукта из петролейного эфира получали 2.39 г (78 %) продукта с т. пл. 56.5–58 °С. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 277 (3.33). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3642 (ОН), 3514 (СООН), 1702 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.43 с (9H, t-Bu), 1.98 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se, J=7.2), 2.60 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.2), 2.80 т (2H, CH<sub>2</sub>Se, J=7.2), 3.10 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 4.91 с (1H, OH), 6.87 с (2H, H(2), H(6)).



**2-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилселено]этановая кислота (275).** По общему методу XIV. «Сырой» продукт растворяли в 100 мл PhMe, обрабатывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 50 мл). Объединенные водные фазы, подкисляли раствором HCl, экстрагировали PhMe (3 × 50 мл), экстракт промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, получали 1.90 г (79 %) кислоты **275**. Т. пл. 56.0–57.5 °С. Найдено, %: С 51.95, Н 5.94. С<sub>13</sub>Н<sub>18</sub>О<sub>3</sub>Se, Вычислено, %: С 51.83, Н 6.02. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 278 (3.27). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3610 (ОН), 3515 (СООН), 1702 (С=О). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.95 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se, J=7.2), 2.18 с (6H, Me), 2.55 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J=7.2), 2.74 т (2H, CH<sub>2</sub>Se, J=7.2), 3.08 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 5.05 уш. с (1H, OH), 6.69 с (2H, H(2), H(6)).

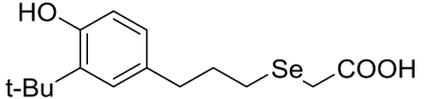


**2-[3-(4-Гидроксифенил)пропилселено]этановая кислота (276).** По общему методу XIV. Очищали аналогично **275**. Выход 79 %. Т. пл. 109.0–110.5 °С. Найдено, %: С 48.45, Н 5.10.



$C_{11}H_{14}O_3Se$ , Вычислено, %: С 48.36, Н 5.17. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 224 (4.04), 279 (3.35). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3599 (ОН), 3508 (COOH), 1704 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.97 пент (2H,  $CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.4$ ), 2.63 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.4$ ), 2.76 т (2H,  $CH_2Se$ ,  $J=7.4$ ), 3.15 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 4.6 уш с (1H, ОН), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.03 м (2H, H(2), H(6)).

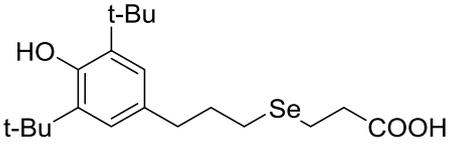
**2-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]этановая кислота (277).**

По общему методу XIV. Очищали аналогично **275**. Выход  62 %. Найдено, %: С 54.87, Н 6.67.  $C_{15}H_{22}O_3Se$ , Вычислено, %: С 54.71, Н 6.73. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 228 (3.92), 279 (3.40). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3598 (ОН), 3512 (COOH), 1703 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.37 с (9H, t-Bu), 1.97 пент (2H,  $CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.2$ ), 2.62 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.76 т (2H,  $CH_2Se$ ,  $J=7.2$ ), 3.10 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 5.10 уш с (1H, ОН), 6.48 д (1 H, H(5),  $J=7.8$ ), 6.81 дд (1H, H(6),  $J=7.8$ ,  $J=2.4$ ), 6.98 д (1H, H(2),  $J=2.4$ ).

**Общий метод XV**

К раствору 4.0 ммоль диселенида в 40 мл EtOH при комнатной температуре порциями прибавляли 0.61 г (16.0 ммоль)  $NaBH_4$ . После обесцвечивания смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч, прибавляли раствор 8.80 ммоль 3-бромпропановой кислоты в 10 мл EtOH и кипятили еще 0.5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, подкисляли раствором HCl, обрабатывали толуолом ( $3 \times 50$  мл), объединенные органические фазы промывали водой, сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли, «сырой» продукт очищали.

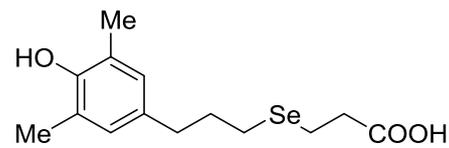
**3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропановая кислота (278).** По общему методу XV. Кристаллизацией «сырого» продукта из петролейного эфира получали 2.62

г (82%) продукта. Т. пл. 110.5–112.5 °С. Найдено, %: С  60.17, Н 8.13.  $C_{20}H_{32}O_3Se$ , Вычислено, %: С 60.14, Н 8.08. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 277 (3.33). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3642 (ОН), 3515 (COOH), 1712 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.42 с (18H, t-Bu), 1.93 пент (2H,  $CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.5$ ), 2.57–2.60 м (4H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ), 2.73 м (4H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 4.92 с (1H, ОН), 6.87 с (2H, H(2), H(6)), 10.8 уш с (1H, COOH). Спектр ЯМР  $^{77}Se$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 175.9.

**3-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропановая кислота (279).**

По общему методу XV. Очищали аналогично **275**. Выход 87 %. Т. пл. 62.0–64.0°C. Найдено, %: С 53.27, Н 6.43.

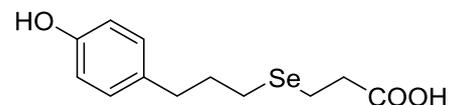
$C_{14}H_{20}O_3Se$ , Вычислено, %: С 53.34, Н 6.39. УФ-спектр,



$\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 278 (3.22). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3610 (ОН), 3515 (COOH), 1712 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.91 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.2$ ), 2.20 с (6H, Me), 2.52–2.60 м (4H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ), 2.72 м (4H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 4.50 уш. с (1H, ОН), 6.77 с (2H, H(2), H(6)), 10.5 уш с (1H, COOH).

**3-[3-(4-Гидроксифенил)пропилселено]пропановая кислота (280).**

По общему методу XV. Очищали аналогично **275**. Выход 85 %. Т. пл. 72.0–74.0°C. Найдено, %: С 50.23, Н 5.56.

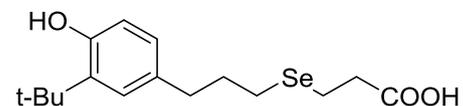


$C_{12}H_{16}O_3Se$ , Вычислено, %: С 50.18, Н 5.62. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 224 (4.02), 278 (3.31). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3598 (ОН), 3511 (COOH), 1713 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.92 пент (2 H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.4$ ), 2.57 т (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.4$ ), 2.62 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.4$ ), 2.74 м (4H,  $SeCH_2CH_2COOH$ ), 4.8 уш. с (1H, ОН), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 м (2H, H(2), H(6)), 10.5 уш с (1H, COOH).

**3-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропановая кислота (281).**

По общему методу XV. Очищали аналогично **275**.

Выход 75%. Найдено, %: С 56.09, Н 6.94.  $C_{16}H_{24}O_3Se$ ,



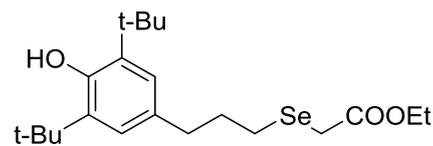
Вычислено, %: С 55.97, Н 7.05. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 227 (3.91), 279 (3.37). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3598 (ОН), 3512 (COOH), 1714 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.40 с (9H, t-Bu), 1.94 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.5$ ), 2.57 т (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J=7.5$ ), 2.61 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J=7.5$ ), 2.72 м (4H,  $CH_2CH_2COOH$ ), 4.9 уш. с (1H, ОН), 6.48 д (1 H, H(5),  $J=8.0$ ), 6.79 дд (1H, H(6),  $J=8.0$ ,  $J=2.5$ ), 6.98 д (1H, H(2),  $J=2.5$ ), 10.3 уш. с (1H, COOH).

**Общий метод XVI**

К раствору 1.0 ммоль селеноалкановой кислоты в 2 мл EtOH прибавляли 1 каплю конц.  $H_2SO_4$  и кипятили с обратным холодильником 1 ч. Далее реакционную массу переносили в делительную воронку, прибавляли 50 мл PhMe, органическую фазу промывали водой, сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли, остаток очищали.

**Этил-2-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (274).**

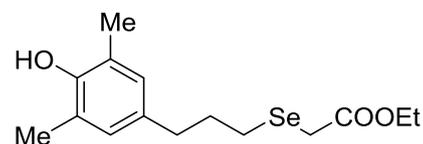
По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент 10% EtOAc в гексане), получали 0.36 г (88 %) продукта. Найдено, %: С 61.06, Н 8.35.



$C_{21}H_{34}O_3Se$ , Вычислено, %: С 61.00, Н 8.29. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 277 (3.29). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3648 (ОН), 1731 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.24 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 1.41 с (18H, t-Bu), 1.97 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.4$ ), 2.61 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J=7.4$ ), 2.77 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.2$ ), 3.14 с (2H, SeCH<sub>2</sub>COOEt), 4.15 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 5.03 с (1H, ОН), 6.95 с (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 414 [M]<sup>+</sup> (51), 246 [M – H – SeCH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (31), 231 (67), 219 [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (100), 189 (54), 57 [t-Bu]<sup>+</sup> (95).

**Этил-2-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (282).**

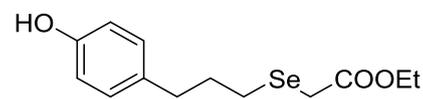
По общему методу XVI. «Сырой» продукт растворяли в 50 мл толуола, промывали насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 × 25 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток



сушили при пониженном давлении (1 торр). Выход 94 %. Найдено, %: С 54.78, Н 6.65.  $C_{15}H_{22}O_3Se$ , Вычислено, %: С 54.71, Н 6.73. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 278 (3.27). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3621 (ОН), 1731 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.24 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 1.94 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.2$ ), 2.20 с (6H, Me), 2.56 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J=7.2$ ), 2.74 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.2$ ), 3.13 с (2H, SeCH<sub>2</sub>COOEt), 4.14 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 4.48 с (1H, ОН), 6.77 с (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 330 [M]<sup>+</sup> (27), 243 (21), 162 [M – H – SeCH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (70), 147 (42), 135 [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (100), 91 (20).

**Этил-2-[3-(4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (283).**

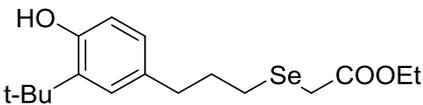
По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали аналогично **282**. Выход 91 %. Найдено, %: С 51.87, Н 5.94.



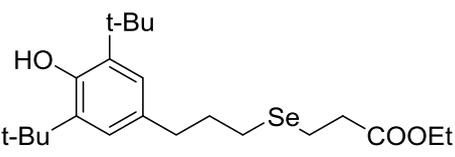
$C_{13}H_{18}O_3Se$ , Вычислено, %: С 51.83, Н 6.02. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $\lg \epsilon$ ): 225 (3.96), 279 (3.30). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3613 (ОН), 1731 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.24 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 1.95 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.2$ ), 2.62 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J=7.2$ ), 2.72 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Se,  $J=7.2$ ), 3.12 с (2H, SeCH<sub>2</sub>COOEt), 4.14 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$ ), 4.79 с (1H, ОН), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 м (2H, H(2), H(6)). Масс-

спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 302  $[M]^+$  (21), 134  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{COOEt}]^+$  (100), 107  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{COOEt}]^+$  (86), 77 (20).

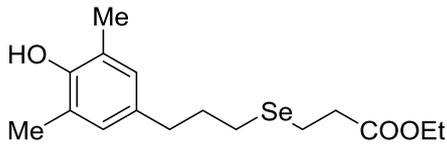
**Этил-2-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (284).**

По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали аналогично **282**. Выход 92 %. Найдено, %: С 57.23, Н 7.28.   $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Se}$ , Вычислено, %: С 57.14, Н 7.33. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 228 (3.92), 279 (3.43). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3608 (ОН), 1731 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 1.38 с (9H, t-Bu), 1.96 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.6$ ), 2.61 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J=7.6$ ), 2.74 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.6$ ), 3.13 с (2H,  $\text{SeCH}_2\text{COOEt}$ ), 4.15 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 4.74 с (1H, ОН), 6.57 д (1H, H(5),  $J=7.8$ ), 6.85 дд (1H, H(6),  $J=7.8$ ,  $J=2.4$ ), 7.03 д (1H, H(2),  $J=2.4$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 358  $[M]^+$  (46), 215 (42), 190  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{COOEt}]^+$  (75), 175 (100), 163  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{COOEt}]^+$  (83), 147 (41), 133  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{COOEt} - \text{t-Bu}]^+$  (92), 57  $[\text{t-Bu}]^+$  (54).

**Этил-3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (285).**

По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали на колонке  $\text{SiO}_2$  (элюент – 10 %  $\text{EtOAc}$  в гексане), получали 0.37 г (86 %) продукта.  УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 277 (3.25). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3647 (ОН), 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 1.41 с (18H, t-Bu), 1.93 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.55–2.63 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.68 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.78 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 4.13 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 5.03 с (1H, ОН), 6.95 с (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 428  $[M]^+$  (36), 246  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (54), 231  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt} - \text{CH}_3]^+$  (100), 219  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (64), 189  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt} - \text{t-Bu}]^+$  (81), 57  $[\text{t-Bu}]^+$  (83).

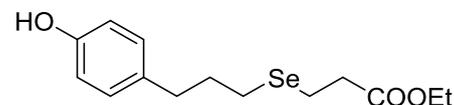
**Этил-3-[3-(3,5-Диметил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (286).**

По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали аналогично **282**. Выход 92 %. Найдено, %: С 56.06, Н 6.99.  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Se}$ , Вычислено, %: С 55.97, Н 7.05.  УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 279 (3.21). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3621 (ОН), 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 1.90 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.2$ ), 2.20 с (6H, Me), 2.53 – 2.58 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.67 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.75 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 4.13 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 4.46 с (1H, ОН), 6.77 с (2H, H(2),

H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 344  $[M]^+$  (24), 162  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (100), 147 (58), 135  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (82).

**Этил 3-[3-(4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (287).**

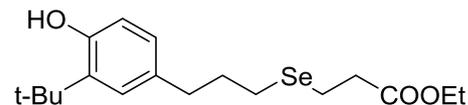
По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали аналогично **282**. Выход 93 %. Найдено, %: С 53.28, Н 6.45.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Se}$ , Вычислено, %: С 53.34, Н 6.39. УФ-



спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 224 (3.99), 279 (3.25). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3613 (ОН), 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 1.92 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.2$ ), 2.56 т (2H,  $\text{ArCH}_2$ ,  $J=7.2$ ), 2.62 т (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.2$ ), 2.67 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.75 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 4.13 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 4.67 с (1H, ОН), 6.73 м (2H, H(3), H(5)), 7.02 м (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 316  $[M]^+$  (17), 134  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (100), 107  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (58).

**Этил-3-[3-(3-Трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (288).**

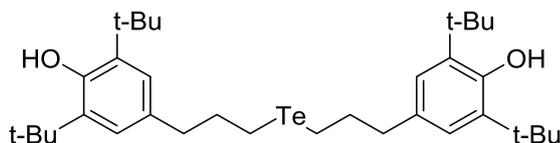
По общему методу XVI. «Сырой» продукт очищали аналогично **282**. Выход 93 %. Найдено, %: С 58.25, Н 7.58.  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Se}$ , Вычислено, %: С 58.21, Н 7.60. УФ-



спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 228 (3.91), 279 (3.38). ИК-спектр,  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3608 (ОН), 1738 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 1.38 с (9H,  $t\text{-Bu}$ ), 1.92 пент (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ,  $J=7.2$ ), 2.55 – 2.63 м (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Se}$ ), 2.67 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2.76 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ ), 4.13 кв (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.2$ ), 4.69 с (1H, ОН), 6.57 д (1H, H(5),  $J=8.0$ ), 6.85 дд (1H, H(6),  $J=8.0$ ,  $J=2.0$ ), 7.03 д (1H, H(2),  $J=2.0$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 372  $[M]^+$  (27), 190  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (70), 181 (24), 175 (100), 163  $[M - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}]^+$  (34), 147 (26), 133  $[M - H - \text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt} - t\text{-Bu}]^+$  (69), 57  $[t\text{-Bu}]^+$  (26).

**Бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]теллурид (289).**

К раствору 0.488 г (0.65 ммоль) дителлурида **291** и 0.386 г (1.37 ммоль) хлорида **81a** 4.5 мл этанола прибавляли раствор 0.95 г (2.6 ммоль)  $\text{NaBH}_4$

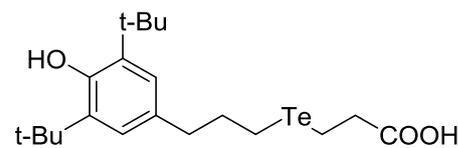


в 0.5 мл этанола. После полного обесцвечивания кипятили с обратным холодильником 3 ч. Затем охлаждали, подкисляли раствором  $\text{HCl}$ , обрабатывали толуолом ( $3 \times 15$  мл), объединенные органические фазы промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали из 15 мл этанола, получали 0.61 г (75 %) целевого тел-

лурида. Т. пл. 86.0–87.5 °С. Найдено, %: С 65.67, Н 8.51, Те 20.62.  $C_{34}H_{54}O_2Te$ . Вычислено, %: С 65.61, Н 8.75, Те 20.50. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 277 (3.56). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3648 (О–Н). ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.43 с (36 Н, t-Bu), 2.00 пент (4Н,  $ArCH_2CH_2$ ,  $J = 7.4$ ), 2.55 т (4 Н,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.4$ ), 2.62 т (4Н,  $CH_2Te$ ,  $J = 7.4$ ), 4.91 с (2Н, ОН), 6.87 с (4Н, Н(2), Н(6)). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 2.34 ( $CH_2Te$ ), 30.25 ( $C(CH_3)_3$ ), 34.14 ( $CH_2$ ), 34.17 ( $C(CH_3)_3$ ), 37.96 ( $ArCH_2$ ), 124.81 (C(2), C(6)), 131.85 (C(1)), 135.63 (C(3), C(5)), 151.76 (C(4)).

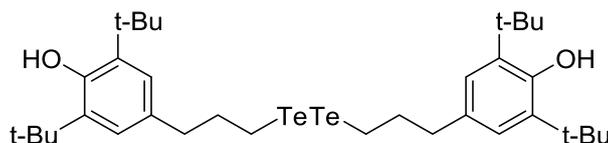
**3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтеллури]пропановая кислота (290).** Синтезировали по аналогии с общим

методом XV из дителлурида **291**. «Сырой» продукт очищали на колонке  $SiO_2$ , кристаллизовали из петролейного эфира. Выход 65%. Т. пл. 99.4–100.1 °С. Найдено, %: С 53.54, Н 7.16, Те 28.35.  $C_{20}H_{32}O_3Te$ . Вычислено, %: С 53.61, Н 7.20, Те 28.48. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 277 (3.29). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3642 (ОН), 3509 (COOH), 1713 (C=O). ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.42 с (18Н, t-Bu), 2.03 пент (2Н,  $CH_2CH_2CH_2Te$ ,  $J=7.6$ ), 2.59 т (2Н,  $ArCH_2$ ,  $J=7.6$ ), 2.70 т (2Н,  $CH_2CH_2Te$ ,  $J=7.6$ ), 2.77 т (2Н,  $TeCH_2CH_2COOH$ ), 2.92 т (2Н,  $CH_2COOH$ ), 5.04 с (1Н, ОН), 6.95 с (2Н, Н(2), Н(6)), 10.7 уш. с. (1Н, COOH). ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): –6.59 ( $CH_2Te$ ), 3.24 ( $CH_2Te$ ), 30.22 ( $C(CH_3)_3$ ), 34.06 ( $CH_2$ ), 34.16 ( $C(CH_3)_3$ ), 37.05 ( $CH_2$ ), 37.88 ( $CH_2$ ), 124.81 (C(2), C(6)), 131.64 (C(1)), 135.66 (C(3), C(5)), 151.80 (C(4)), 178.87 (COOH). ЯМР  $^{125}Te$  ( $COMe_2-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 289.27.



**Бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]дителлурид (291).**

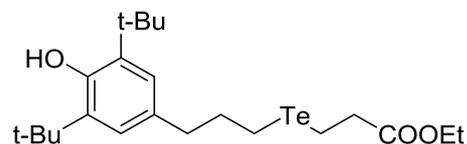
К суспензии 0.51 г (4.0 ммоль) Те в 20 мл DMF порциями прибавляли 0.1 г (2.50 ммоль)  $NaBH_4$ , перемешивали 2 ч при 90°С. После прибавляли раствор 0.92 г (3.25 ммоль) хлорида **81a** в 5 мл DMF и перемешивали еще 2 ч при 100°С. Далее реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали непрореагировавший Те, прибавляли 100 мл гексана, промывали водой, сушили  $Na_2SO_4$ , растворитель отгоняли, остаток (1.29 г) очищали на колонке  $SiO_2$  (элюент 1:1 гексан – толуол), кристаллизовали из гексана, получали 0.79 г (65%) продукта в виде красных игольчатых кристаллов с т. пл. 76.0–77.0 °С. Найдено, %: С 54.51, Н 7.22.  $C_{34}H_{54}O_2Te_2$ . Вычислено, %: С 54.45, Н 7.26. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 283 (3.66), 275 (3.69). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3648 (О–Н). ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 1.44 с (36Н, t-Bu), 2.04 пент (4Н,  $CH_2CH_2CH_2$ ,



$J = 7.4$ ); 2.61 т (4H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.4$ ), 3.14 т (4H, CH<sub>2</sub>Te,  $J = 7.4$ ), 5.05 с (2H, OH), 6.98 с (4H, H(2), H(6)). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 3.95 (C(CH<sub>2</sub>Te), 30.26 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.17 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.30 (CH<sub>2</sub>), 37.26 (ArCH<sub>2</sub>), 124.85 (C(2), C(6)), 131.59 (C(1)), 135.66 (C(3), C(5)), 151.81 (C(4)). ЯМР <sup>125</sup>Te (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 108.38.

**Этил-3-[3-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтеллуро]пропаноат**

(292). Раствор 188 мг (0.42 ммоль) кислоты **290** и 4.2 мг (22 мкмоль) TsOH · H<sub>2</sub>O в 900 мкл этанола кипятили 2 ч. Растворили в 100 мл толуола, промывали раствором

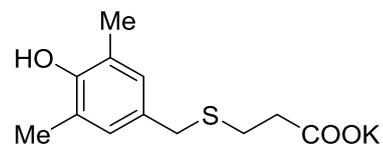


NaHCO<sub>3</sub>, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке SiO<sub>2</sub> (элюент 10% EtOAc в гексане), получали 160 мг (80%) продукта. Найдено, %: С 55.57, Н 7.69, Те 26.92. C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>Te. Вычислено, %: С 55.50, Н 7.62, Те 26.80. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 1.24 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ), 1.41 с (18H, *t*-Bu), 2.02 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Te,  $J=7.6$ ), 2.57 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.6$ ), 2.69 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Te,  $J = 7.6$ ), 2.77 м (2H, TeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 2.84 м (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 4.12 кв (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$ ), 5.03 с (1H, OH), 6.95 с (2H, H(2), H(6)). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 478 [M]<sup>+</sup> (38), 377 [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (54), 246 [M – HTeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (37), 231 (93), 219 [M – CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>TeCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOEt]<sup>+</sup> (100), 189 (33), 57 [t-Bu]<sup>+</sup> (84).

**7.7.5. Синтез солей ω-((4(2)-гидроксиарил)алкилттио(селено))алкановых кислот**

**Калия 3-[4-гидрокси-3,5-диметилбензилттио]пропаноат (293).**

К раствору 180.2 г (0.750 моль) кислоты **259** в 750 мл этанола прибавляли 74.4 г (0.743 моль) KHSO<sub>3</sub> и 25 мл воды. Смесь



кипятили 1.5 ч в инертной атмосфере. Реакционную массу охлаждали, растворитель отганяли, смолу высушивали в вакууме (1 торр) при 50°C. Полученную кристаллическую массу измельчали, промывали тоуолом, высушивали в вакууме, получали 204.8 г (99 %) целевого соединения в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 173 – 176 °С (с разл). Найдено, %: С 51.85, Н 5.38, S 11.63. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>KO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 51.77, Н 5.43, S 11.52. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lg ε): 278 (3.18). ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.,  $J/\Gamma$ ц): 2.04 с (6H, Me), 2.29 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH,  $J = 7.5$ ), 2.49 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH,  $J = 7.5$ ), 3.48 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 6.83 с (2H, H(2), H(6)). ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 15.41 (CH<sub>3</sub>), 27.07

(CH<sub>2</sub>), 34.25 (CH<sub>2</sub>), 37.00 (ArCH<sub>2</sub>), 125.36 (C(3), C(5)), 128.74 (C(2), C(6)), 130.41 (C(1)), 150.46 (C(4)), 180.73 (COOH).

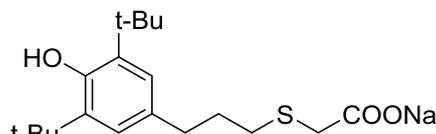
**Натрия 2-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]ацетат (294).**

Синтезировали аналогично соли **293**. Выход 74 %. Т. пл.

199–200 °С. Найдено, %: С 63.19, Н 8.06, S 8.97.

C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NaO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 63.31, Н 8.11, S 8.89. ЯМР

<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.21 с (18H, *t*-Bu), 1.77 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.51 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.19 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.88 с (2H, H(2), H(6)).



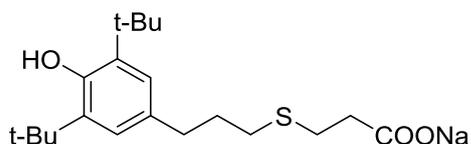
**Натрия 3-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]пропаноат (295).**

Аналогично соли **293**. Выход 79%. Т. пл.

195–197 °С. Найдено, %: С 64.22, Н 8.28, S 8.49.

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NaO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 64.14, Н 8.34, S 8.56.

ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.28 с (18H, *t*-Bu), 1.82 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.2), 2.47 – 2.53 м (6H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 2.77 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH, J = 7.5), 6.94 с (2H, H(2), H(6)).



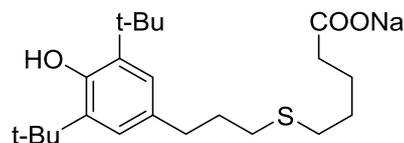
**Натрия 5-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]пентаноат (296).**

Аналогично соли **293**. Выход 80 %. Т. пл. 210 °С.

Найдено, %: С 65.52, Н 8.81, S 8.03. C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NaO<sub>3</sub>S. Вычислено,

%: С 65.64, Н 8.76, S 7.96 ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц):

1.27 с (18H, *t*-Bu), 1.55 – 1.66 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.77 м (2H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.20 т (2H, CH<sub>2</sub>COOH, J = 7.5), 2.44 – 2.54 м (6H, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>), 6.87 с (2H, H(2), H(6)).



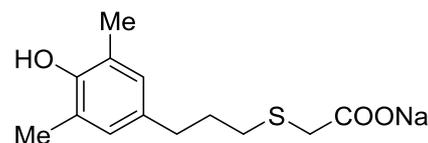
**Натрия 2-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропилтио]ацетат (297).**

Аналогично соли **293**. Выход 56 %. Т. пл. 158 °С. Найдено,

%: С 56.44, Н, 6.25, S 11.51. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>3</sub>S. Вычислено,

%: С 56.51, Н 6.20, S 11.60. ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц):

1.63 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.4), 2.01 с (6H, Me), 2.34 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.00 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.71 с (2H, H(2), H(6)).

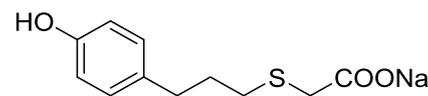


**Натрия 2-[3-(4-гидроксифенил)пропилтио]ацетат (298).**

Аналогично соли **293**. Выход 81%. Т. пл. 195–196 °С.

Найдено, %: С 53.15, Н 5.23, S 12.82. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>3</sub>S. Вы-

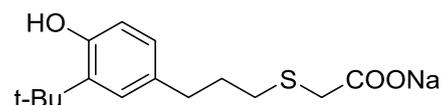
числено, %: С 53.22, Н 5.28, S 12.91. ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.85 пент (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.55 т (2H, ArCH<sub>2</sub>, J = 7.5), 2.63 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S, J = 7.5), 3.19 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.84 м (2H, H(3), H(5)), 7.16 м (2H, H(2), H(6)).



**Натрия 2-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]ацетат (299).**

Аналогично соли **293**. Выход 76 %. Т. пл. 70–71 °С.

Найдено, %: С 59.30, Н 7.04, S 10.45.  $C_{15}H_{21}NaO_3S$ . Вычислено, %: С 59.19, Н 6.95, S 10.53. ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ ,

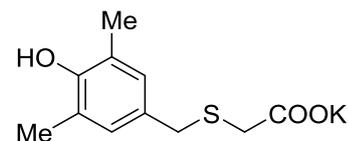


м.д.,  $J/H\zeta$ ): 1.34 с (9H,  $t$ -Bu), 1.83 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 2.52 т (2H,  $CH_2CH_2S$ ,  $J = 7.5$ ), 2.59 т (2H,  $ArCH_2$ ,  $J = 7.5$ ), 3.17 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 6.79 д (1H, H(5),  $J = 8.0$ ), 6.98 дд (1H, H(6),  $J = 8.0$ ,  $J = 2.0$ ), 7.17 д (1H, H(2),  $J = 2.0$ ).

**Калия 3-[4-гидрокси-3,5-диметилбензилтио]ацетат (300).**

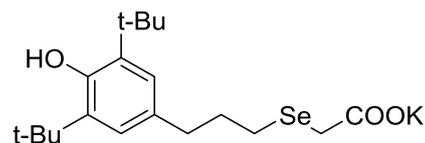
Аналогично соли **293**. Выход 82 %. Найдено, %: С 50.08, Н 5.01, S 12.02.  $C_{11}H_{13}KO_3S$ . Вычислено, %: С 49.97, Н 4.96, S 12.13.

ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/H\zeta$ ): 2.27 с (6H, Me), 3.18 с (2H,  $ArCH_2$ ), 3.71 с (2H,  $CH_2COOH$ ), 7.06 с (2H, H(2), H(6)).

**Калия [3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (301).**

Аналогично соли **293**. Выход 94 %. Т. пл. > 240 °С (с разл.). Найдено, %: С 53.82, Н 6.86.  $C_{19}H_{29}KO_3Se$ . Вычислено, %: С 53.89, Н 6.90. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ): 207

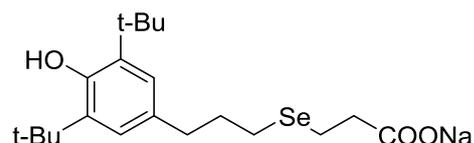
(4.70), 282 (3.23). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3643 (OH), 1574 (C=O). ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/H\zeta$ ): 1.38 с (18H,  $t$ -Bu), 1.93 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J = 7.4$ ), 2.65 м (4H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ), 3.14 с (2H,  $CH_2COO$ ), 7.15 с (2H, H(2), H(6)).



**Натрия 3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (302).** Аналогично соли **293**. Выход 99 %. Т. пл. 250–252 °С. Найдено, %: С 56.94, Н 7.51.

$C_{20}H_{31}NaO_3Se$ ; Вычислено, %: С 57.00, Н 7.42. ЯМР  $^1H$

( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/H\zeta$ ): 1.33 с (18H,  $t$ -Bu), 1.90 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $J = 7.2$ ), 2.57 м (6H,  $CH_2CH_2CH_2SeCH_2CH_2COOH$ ), 2.75 т (2H,  $CH_2COOH$ ), 7.04 с (2H, H(2), H(6)).

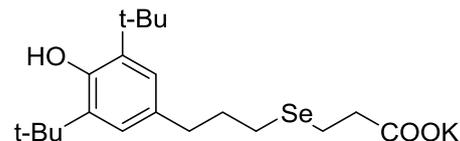


**Калия 3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]пропаноат (303).** Аналогично соли **293**. Выход 93 %. Т. пл. 225 –

230 °С (разл.). Найдено, %: С 53.82, Н 6.85.  $C_{20}H_{31}KO_3Se$ .

Вычислено, %: С 54.90, Н 7.14. УФ-спектр,  $\lambda_{max}/nm$  ( $lg \epsilon$ ):

206 (4.69), 282 (3.18). ИК-спектр,  $\nu/cm^{-1}$ : 3645 (OH), 1564 (C=O). ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/H\zeta$ ): 1.38 с (18H,  $t$ -Bu), 1.93 пент (2H,  $CH_2CH_2CH_2Se$ ,  $J = 7.4$ ), 2.54 т (2 H,  $CH_2Se$ ,  $J =$



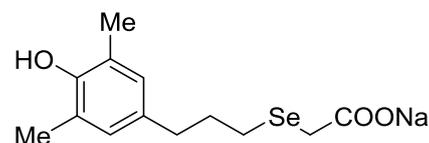
7.4), 2.63 м (2H, ArCH<sub>2</sub> + 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 2.74 т (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO,  $J = 7.4$ ), 7.15 с (2H, H(2), H(6)).

**Натрия 2-[3-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (304).**

Аналогично соли **293**. Выход 99 %. Т. пл. 190–191 °С.

Найдено, %: С 48.25, Н 5.22. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>3</sub>Se. Вычислено,

%: С 48.31, Н 5.30. ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.90 пент



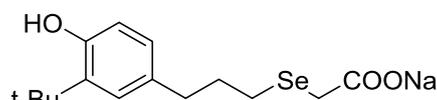
(2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.6$ ), 2.04 с (6H, Me), 2.56 т (2H, CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>COOH,  $J = 7.6$ ), 2.64 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.6$ ), 2.99 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.91 с (2H, H(2), H(6)).

**Натрия 2-[3-(3-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилселено]ацетат (305).**

Аналогично соли **293**. Выход 98 %. Т. пл. 136–138 °С.

Найдено, %: С 51.23, Н 5.98. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NaO<sub>3</sub>Se. Вычислено,

%: С 51.29, Н 6.03. ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.35 с (9H, t-Bu), 1.93 пент (2H,



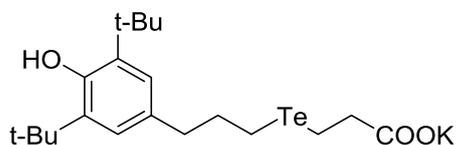
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 2.63 т (2H, CH<sub>2</sub>SeCH<sub>2</sub>COOH,  $J = 7.5$ ), 2.67 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.5$ ), 3.14 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6.80 д (1H, H(5),  $J = 7.8$ ), 7.01 дд (1H, H(6),  $J = 7.8$ ,  $J = 1.8$ ), 7.21 д (1H, H(2),  $J = 1.8$ ).

**Калия 3-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропилтеллуру]пропаноат (306).**

Аналогично соли **293**. Выход 83 %. Т. пл. >

250 °С (разл). Найдено, %: С 49.33, Н 6.35.

C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>KO<sub>3</sub>Te. Вычислено, %: С 49.41, Н 6.43. ЯМР <sup>1</sup>H



(D<sub>2</sub>O, δ, м.д., J/Гц): 1.06 с (18H, t-Bu), 1.79 м (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Te), 2.31 т (2H, CH<sub>2</sub>Te,  $J = 7.4$ ), 2.44 т (2H, ArCH<sub>2</sub>,  $J = 7.6$ ), 2.52 – 2.65 м (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 6.89 с (2H, H(2), H(6)). ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 2.14 (TeCH<sub>2</sub>), 3.06 (TeCH<sub>2</sub>), 30.14 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.85 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.98 (CH<sub>2</sub>), 37.78 (ArCH<sub>2</sub>), 40.33 (CH<sub>2</sub>), 124.52 (C(2), C(6)), 126.31 (C(3), C(5)), 136.27 (C(1)), 151.23 (C(4)), 181.36 (COO<sup>-</sup>). ЯМР <sup>125</sup>Te (D<sub>2</sub>O, δ, м.д.): 245.73.

## 7.8. Исследование реакционной способности синтезированных соединений

### 7.8.1. Модель иницированного окисления кумола

Окисление кумола проводили при 60 °С с использованием методики, описанной ранее в работах [23, 24, 418].

Рабочие концентрации компонентов в пробе составляли:  $[RH] = 4.0-6.9 \text{ M}$ ,  $[ArOH] = (3.3-5.0) \cdot 10^{-5} \text{ M}$ ,  $[AIBN] = 0.003-0.006 \text{ M}$ , объем пробы – 2-4 мл.

Период индукции ( $\tau$ ) определяли как точку пересечения двух касательных к кинетической кривой, тангенсы углов наклона которых составляют 0.5 и 0.75 от тангенса угла наклона прямой неингибированной реакции.

Скорость инициирования  $W_i$  определяли методом ингибиторов по времени окончания периода индукции  $\tau$  окисления кумола в присутствии ионола, для которого стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  равен 2:

$$W_i = 2 [ArOH]_0 / \tau$$

где  $[ArOH]_0$  – начальная концентрация ионола.

Измерения проводили в 5-кратной повторности. Основные эксперименты проводили при  $W_i = 3.8 \cdot 10^{-8} - 1.4 \cdot 10^{-7} \text{ M} \cdot \text{c}^{-1}$ .

Среднюю длину цепей окисления рассчитывали по [494] как отношение скоростей неингибированного поглощения кислорода к скорости инициирования, она составляла не менее 76 звеньев.

Определение величины константы скорости  $k_7$ . По экспериментально полученным данным строили кривую зависимости количества поглощенного кислорода  $[O_2]$  от времени  $t$ , по которой графически определяли величину периода индукции. Затем строили анаморфозу начального участка кинетической кривой в координатах зависимости  $[O_2]/[RH]$  от  $-\ln(1-t/\tau)$ , из тангенса угла наклона которой ( $\text{tg} \beta$ ) определяли отношение  $k_2/k_7$ . Абсолютные значения константы скорости  $k_7$  вычисляли, принимая, что при окислении кумола константа скорости продолжения цепей окисления  $k_2$  равна  $1.75 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$  [19]. Измерения проводили в 3-5-кратной повторности. Относительная ошибка при определении констант скорости  $k_7$  не превышала 20%.

Стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  для исследованных ингибиторов рассчитывали по формуле:

$$f = \frac{\tau \cdot W_{in}}{n \cdot [ArOH]_0}$$

где  $n$  – число фенольных ОН-групп в молекуле ингибитора,  
 $[ArOH]_0$  – начальная концентрация ингибитора.

Измерения проводили в 3-6-кратной повторности. Среднее значение величины  $f$  и среднее квадратичное отклонение от него рассчитывали по аналогии с аналогичными показателями для  $k_7$ .

### 7.8.2. Модель иницированного окисления стирола

Окисление стирола проводили с добавками хлорбензола при 50°C по известной методике [495].

Рабочие концентрации компонентов в пробе составляли:  $[RH] = 4.1-6.2$  М,  $[AO] = (2.7-4.4) \cdot 10^{-4}$  М,  $[AIBN] = 0.07-0.12$  М, объем пробы – 0.7 и 2.1 мл.

Определение периода индукции ( $\tau$ ), скорости иницирования  $W_i$ , средней длины цепей окисления и значений  $k_7$  проводили аналогично вышеописанному.

Основные эксперименты проводили при  $W_i = (2.5-4.1) \cdot 10^{-7}$  М•с<sup>-1</sup>, длине цепей окисления  $\geq 116$  звеньев.

При расчете величины  $k_7$  из отношения  $k_2/k_7$  константу скорости продолжения цепей окисления стирола  $k_2$  принимали равной  $107.7$  М<sup>-1</sup>•с<sup>-1</sup> [19].

Измерения проводили в 3-5-кратной повторности. Относительная ошибка при определении констант скорости  $k_7$  при окислении стирола не превышала 20%.

### 7.8.3. Модель иницированного окисления метилолеата в хлорбензоле

Окисление метилолеата в хлорбензоле (1:1 по объему) проводили при 60 °С по [419]. Рабочие концентрации компонентов в пробе составляли:  $[RH] = 1.4$  М,  $[AIBN] = 12$  мМ,  $[ArOH] = 0.3-0.6$  мМ.

Определение периода индукции ( $\tau$ ), скорости иницирования  $W_i$ , средней длины цепей окисления и значений  $k_7$  и  $f$  проводили аналогично вышеописанному. Основные эксперименты проводили при  $W_i = 5.1 \cdot 10^{-8}$  М•с<sup>-1</sup>, длине цепей окисления  $\geq 56$  звеньев.

Абсолютное значение величины  $k_2$  вычисляли с использованием данных работы [419], согласно которым константа  $k_7$  для ионола в рассматриваемой модельной системе равна  $2.6 \cdot 10^4$  М•с<sup>-1</sup>. Определённое таким образом значение  $k_2$  составило  $60.8 \pm 5.0$  М<sup>-1</sup>•с<sup>-1</sup>

Относительная ошибка при определении констант скорости  $k_7$  для исследованных соединений при окислении метилолеата в хлорбензоле не превышала 20%.

#### 7.8.4. Модель инициированного окисления метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия

Окисление метилолеата проводили при 60°C в водном растворе додецилсульфата натрия (SDS, Россия), содержащем 0.2 мМ дигидрата натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты; pH = 7.37 (50 мМ фосфатный буфер). В качестве инициатора использовали 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионамидина) дигидрохлорид (APH, Acros Organics). Рабочие концентрации компонентов в пробе составляли: метилолеата – 0.133 М, APH – 6.15 мМ, SDS – 0.25 М, исследуемые соединения вводили в количестве  $4.5 \times 10^{-5}$  –  $2.3 \times 10^{-4}$  М.

Скорость инициирования  $W_i$  составляла  $7 \cdot 10^{-8}$  М•с<sup>-1</sup>, длина цепей окисления – не менее 27 звеньев.

Определение величины  $k_7$ . Проводили окисление метилолеата в водном растворе додецилсульфата натрия в присутствии добавок ингибитора. На основании полученных данных строили зависимость объема поглощенного кислорода от времени – кинетические кривые, начальные участки которых спрямлялись в данных координатах. Тангенс угла наклона полученной прямой соответствует скорости ингибированного окисления  $W$ . При известной скорости инициирования  $W_i$ , скорости неингибированного окисления  $W_0$  и концентрации фенола в пробе [ArOH] определяли величину  $k_7/k_2$  по уравнению:

$$W_0/W = 1 + 2k_7W_0[\text{ArOH}]/(k_2[\text{RH}]W_i).$$

Абсолютные значения величин  $k_7$  рассчитывали, приняв, что в рассматриваемых модельных условиях константа скорости продолжения цепей окисления  $k_2$  составляет  $20.7 \text{ М}^{-1}\text{с}^{-1}$

Измерения проводились в 3-8-кратной повторности. Относительная ошибка при определении констант скорости  $k_7$  не превышала 20%.

#### 7.8.5. Исследование противопероксидной активности

Взаимодействие серо(селен)содержащих алкилфенолов с гидропероксидом кумола проводили в двугорлой колбе, снабженной мешалкой при 60°C. Объем окисляемой пробы составлял 25 мл, концентрации компонентов: антиоксиданта – 10 мМ, пероксидов – 60–100 мМ. В процессе окисления отбирали пробы и определяли в них остаточное содержание гидропероксида железороданидным методом [407].

Приготовление реактива: 1.00 г роданида аммония помещали в мерную колбу на 250 мл, добавляли 10 мл воды. Раствор выдерживали в течение 5-10 мин., разбавляли безводным ацетоном и встряхивали. После этого в раствор добавляли 0.25 г соли Мора, доводили до метки ацетоном. Реактив выдерживали в темноте в течение 1.5 часов при частом встряхивании, затем отфильтровывали.

Определение содержания пероксидных соединений: к 0.1 г исследуемого образца добавляли 10 мл ацетона. 1 мл полученного раствора смешивали с 9 мл реактива, выдерживали в течение 15 мин. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометра SPECORD UV VIS при длине волны 485 нм.

#### *7.8.6. Модель $Cu^{2+}$ – индуцированного окисления этилолеата в водно-эмульсионной среде*

Приготовление проб. К 5 мл 0.06 М раствора цетилтриметиламмоний бромид в воде прибавляли 2.5 мл этилолеата, 1.5 мл 0.02 М раствора  $CuCl_2$  в воде и 1 мл 2-8 мМ раствора антиоксиданта в воде. Смесь тщательно перемешивали на магнитной мешалке и переносили в реакционный сосуд.

Реакционный сосуд продували кислородом через капилляр и соединяли с волюмометрической системой и встряхивающим устройством, затем термостатировали. По экспериментально полученным данным строили кривую зависимости количества поглощенного кислорода от времени. Период индукции рассчитывали описанным выше способом.

Измерения проводились в 3 кратной повторности. Относительная ошибка при определении периода индукции не превышала 5 %.

#### *7.8.7. Модель автоокисления метилолеата в водно-эмульсионной среде*

Приготовление проб: к 5 мл 0.06 М раствора цетилтриметиламмоний бромид в воде прибавляли 1.5 мл этилолеата и 3.5 мл 2–29 мМ раствора антиоксиданта в воде. Смесь тщательно перемешивали на магнитной мешалке и переносили в реакционный сосуд. Далее поступали аналогично описанному выше в 7.8.6.

### 7.8.8. Модель автоокисления метилолеата

Автоокисление метилолеата проводили на воздухе при 60 °С.

Приготовление образцов: навеску АО растворяли в минимальном количестве этанола, затем вносили в метилолеат (5 г) и термостатировали в стаканах (50 мл) при 60° С. Концентрация АО составила 1-2 мкмоль/г. В течение эксперимента отбирали пробы массой 0.1 г и определяли содержание пероксидных соединений железороданидным методом (см. выше).

Измерения проводили в 3-кратной повторности.

### 7.8.9. Модель автоокисления сливочного масла

*Приготовление проб:* К 10 г сливочного масла добавляли 1 мл раствора антиоксиданта в этаноле, смесь тщательно перемешивали и термостатировали при 27 °С.

*Определение пероксидов.* Навеску масла массой 0.1 г растворяли в 10 мл сухого очищенного ацетона при слабом нагревании на водяной бане. К 1 мл раствора масла в ацетоне добавляли 9 мл реактива (см. выше, п. 7.8.5) и тщательно перемешивали. Оптическую плотность образца измеряли при 485 нм.

### 7.8.10. Исследование влияния гидрофильных алкилфенолов на биолюминесценцию

#### *Ph. phosphoreum*

Лифофилизированный препарат светящихся бактерий (Микробиосенсор В17-677F из коллекции Института биофизики СО РАН) активировали в течение 15 мин. в 1.5 %-ом растворе NaCl при 20 °С.

Приготовление проб: навеску исследуемого соединения массой 0.2 г растворяли в 100 мл 3% раствора хлорида натрия. Растворы исследуемых соединений меньшей концентрации готовили методом разбавления.

В пенициллиновые флаконы наливали по 5 мл раствора исследуемого соединения и добавляли по 0.1 мл биотеста. Содержимое каждого флакона тщательно перемешивали и разливали по 1 мл в 4 измерительных кюветы.

Приготовление контрольного раствора: к 5 мл 3% раствора хлорида натрия добавляли 0,1 мл биотеста. Содержимое флакона тщательно перемешивали и разливали по 1 мл в 4 измерительных кюветы. Кюветы помещали в Биохемилюминометр, термостатировали при 20 °С, измеряли интенсивность люминесценции в течение 10 мин.

Среднее значение уровня биолюминесценции для каждой пробы определяли по формуле:

$$\bar{\Phi} = \frac{\Phi_1 + \dots + \Phi_n}{n}$$

где  $\bar{\Phi}$  – среднее значение уровня биолюминесценции для каждой пробы,

$\Phi_1, \dots, \Phi_n$  - интенсивность люминесценции в каждой кювете,  $n$  – число кювет.

По полученным данным строили график зависимости интенсивности свечения от концентрации исследуемого соединения в пробе, по которому определяли величину  $ID_{50}$ , численно равную концентрации исследуемого соединения, в присутствии которой интенсивность биолюминесценции бактерий снижалась на 50% относительно образца интактных бактерий.

## Заключение

Итогом проведенных исследований являются следующие основные результаты:

1. Предложены эффективные методы получения галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тиосульфатов и  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, позволяющие с хорошими выходами получать целевые соединения из галоидалкилзамещенных фенолов различного строения.

2. Осуществлен синтез структурно-родственных рядов новых гидрофильных производных алкилированных фенолов: галогенидов S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-( $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов,  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также  $\omega$ -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио)алкановых и 3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуру))-алкановых кислот и их солей, – представляющих интерес в качестве биологически активных антиоксидантов и удобных объектов для изучения зависимостей «структура – свойство».

3. Предложены эффективные способы превращения  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов и солей S-( $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкил)изотиурония в моно- и ди-*орто*-незамещенные галогениды S-( $\omega$ -гидроксифенил)алкил)изотиурония. Названные трансформации открывают удобные пути синтеза ранее труднодоступных  $\omega$ -(4-гидроксифенил)- и  $\omega$ -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ и ценных синтонов для широкого спектра производных.

4. Расширен синтетический потенциал галогенидов изотиурония на основе  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)галогеналканов (-алканолов) – одностадийно или через ряд последовательных превращений из них получены тиолы, дисульфиды, сульфиды и бисфосфонаты с различным типом *орто*-замещения, включая производные двух и трехатомных фенолов и их эфиров.

5. Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с Na<sub>2</sub>SeSO<sub>3</sub> и на этой основе предложены удобные методы синтеза Se-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов. Введением последних в реакцию с NaBH<sub>4</sub> и далее с галогенидами различного строения получены симметричные и несимметричные селениды и, в частности, бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-

4-гидроксифенил)пропил]селенид, обладающий гипогликемической активностью, а также 3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановые кислоты, соли которых являются перспективными гидрофильными биоантиоксидантами. Показана возможность вовлечения фенолов, содержащих в заместителях селенидные группы в дальнейшие превращения: из бутил-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил)селенида с хорошими выходами получены соответствующие селениды, содержащие в положении 3 группы OEt и OH.

6. Предложен подход к синтезу теллурсодержащих производных  $\omega$ -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкильного ряда: на основе соответствующего хлорпропилфенола впервые получены дителлурид, теллурид, теллурупропановая кислота и ее калиевая соль. В условиях  $\text{Cu}^{2+}$ -зависимого окисления выделенных липопротеинов бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]теллурид значительно превосходил по противоокислительному действию свои S- и Se-замещенные аналоги, что свидетельствует о перспективности изучения биоантиоксидантных свойств синтезированных Te-производных.

7. Созданы банки значений констант скоростей реакций синтезированных соединений с пероксорадикалами кумола, стирола и метилолеата ( $k_7$ ). Показано, что при переходе от окисления индивидуальных модельных ароматических углеводородов к окислению метилолеата в хлорбензоле и далее в микрогетерогенном водном растворе происходит снижение эффективных значений  $k_7$  и нивелирование различий в реакционной способности фенолов с различной степенью экранирования фенольного гидроксила. Изучено влияние структурных факторов на антирадикальную активность синтезированных соединений в названных модельных системах.

8. В условиях автоокисления метилолеата в ряду  $\omega$ -((3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)алкановых кислот выявлены соединения, превосходящие по антиокислительному действию как соответствующие монофункциональные антиоксиданты, так и их бинарные композиции с серосодержащими синергистами, что подтверждает наличие у данных соединений бифункционального механизма противоокислительного действия и внутримолекулярного синергизма. Аналогичным образом, S-( $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфаты проявляли свойства полифункциональных антиоксидантов и в различных модельных системах превосходили по эффективности соответствующие  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкансульфонаты.

9. В структурно-родственных рядах гидрофильных фенольных антиоксидантов впервые выявлено влияние структурных факторов на токсические свойства и противовоспалительную активность. Установлено, что токсичность гидрофильных производных алкилфенолов в отношении бактериальных культур *Photobacterium phosphoreum* и лабораторных животных (мыши) снижается при удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей и их замене на менее разветвленные группы, а также при замене изотиурониевых групп на тиосульфатные, сульфонатные или карбоксилатные группы. Показано, что высокая противовоспалительная активность сопряжена с наличием в структуре одного *трет*-бутильного *орто*-заместителя и тиосульфатного фрагмента, отделенного от ароматического ядра на 3-4 метиленовых звена.

10. Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, противоопухолевой, гипогликемической, хондро- и гепатопротекторной активностью, а также геро- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что противовоспалительная и противоопухолевая активность S-(3-(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-тиосульфата натрия реализуется через его способность влиять на геном клетки, активируя систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE).

**Список сокращений и условных обозначений**

- АКМ – активированные кислородные метаболиты
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АО – антиоксидант
- АОА – антиоксидантная активность
- АРА – антирадикальная активность
- АСАТ – аспаргатаминотрансфераза
- БОА – бутилированный гидроксизол (*2-трет*-бутил-4-метоксифенол)
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГХ – газовая хроматография
- ГХ/МС – газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектированием
- ИК – инфракрасный
- ЛНП – липопротеины низкой плотности
- МДА – малоновый диальдегид
- МЛ – метиллинолеат
- МЛН – метиллиноленат
- МО – метилолеат
- МФТП – (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрапиридин)
- ПАВ – поверхностно-активное вещество
- ПЗФ – пространственно-затрудненные фенолы
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- СОВ – содержание основного вещества
- ТБК – тиобарбитуровая кислота
- ТМФ – 2,4,6-триметилфенол
- УФ – ультрафиолетовый
- ФАО – фенольный антиоксидант
- ЭБ – этилбензол
- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс

AcOH – уксусная кислота

ACVA – 4,4'-азо-*бис*-(4-циановалериановая кислота)

AIBN – азо-*бис*-изобутиронитрил

Alk – алкил

Allyl – аллил

APH – 2,2'-азо-*бис*-(2-метилпропионамидина) дигидрохлорид

ARE – антиоксидант-респонсивный элемент

Bn – бензил

n-Bu – *n*-бутил

sec-Bu – *втор*-бутил

*t*-Bu – *трет*-бутил

CHP – гидропероксид кумола

Cy – циклогексил

DDS – дидодецилсульфид

DDSe – дидодецилселенид

DMF – диметилформамид

Dox – доксорубицин

DTA – дифференциальный термический анализ

DTG – дифференциальная термогравиметрическая кривая

Et – этил

GP – глутатионпероксидаза

GR – глутатионредуктаза

GSH – восстановленный глутатион

Hal – галоген

LLC – карцинома легких Льюиса

Me – метил

NAC – N-ацетилцистеин

NBS – N-бромсукцинимид

Ph – фенил

*i*-Pr – *изо*-пропил

Pu – пиридин

r.t. – комнатная температура

SDS – додецилсульфат натрия

TBDMS – *трет*-бутилдиметилсилил

TBHQ – *трет*-бутилгидрохинон

TG – термогравиметрическая кривая

Ts – тозил

## Список литературы

1. Фойгт, И. Стабилизация синтетических полимеров против действия тепла и света. – Л.: Химия, 1972. – 544 с.
2. Грасси, Н., Скотт, Дж. Деструкция и стабилизация полимеров. – М.: Мир, 1988. – 446 с.
3. Денисов Е. Т., Ковалев, Г. И. Окисление и стабилизация реактивных топлив. – М.: Химия, 1983. – 269 с.
4. Цвайфель, Х., Маер, Р. Д., Шиллер, М. Добавки к полимерам. Справочник / Пер. англ. 6-го изд. под ред. В. Б. Узденского, А. О. Григорова – СПб.: ЦОП «Профессия», 2010. – 1144 с.
5. Нечаев, А. П., Траубенберг, С. Е., Кочеткова, А. А., Колпакова, В. В., Витол, И. С., Кобелева, И. Б. Пищевая химия / Под ред. А. П. Нечаева. – 6-е изд., стер. – СПб.: ГИОДР, 2015. – 672 с.
6. Сарафанова, Л. А. Пищевые добавки: Энциклопедия. – 2-е изд., – СПб.: ГИОРД, 2004. – 808 с.
7. Эмануэль, Н. М., Лясковская, Ю. Н. Торможение процессов окисления жиров. – М.: Пищепромиздат, 1961. – 358 с.
8. Сорокина, И. В., Крысин, А. П., Хлебникова, Т. Б., Кобрин, В. С., Попова, Л. Н. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободно-радикальному окислению: Аналитический обзор. – Новосибирск: Изд-во ГПНТБ СО РАН, 1997. – 68 с.
9. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд.– М.: Новая волна, 2019. – 1216 с.
10. Меньщикова, Е. Б., Ланкин, В. З., Зенков, Н. К., Бондарь, И. А., Круговых, Н. Ф., Труфакин, В. А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
11. Эмануэль, Н. М. Биофизические аспекты действия физических и химических факторов на живые организмы. Защитные свойства антиоксидантов // Биофизика. – 1984. – № 4 (39). – С. 706-719.

12. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Ланкин, В. З., Бондарь, И. А., Труфакин, В. А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АР-ТА, 2008. – 284 с.
13. Зенков, Н. К., Ланкин, В. З., Меньщикова, Е. Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. – М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001. – 343 с.
14. Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Ланкин, В. З., Меньщикова, Е. Б., Просенко, А. Е. Фенольные биоантиоксиданты. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
15. Меньщикова, Е. Б., Ланкин, В. З., Кандалинцева, Н. В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. – Saarbrücken, 2012. – 488 с.
16. Рогинский, В. А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. – М.: Наука, 1988. – 247 с.
17. Эмануэль, Н. М., Денисов, Е. Т., Майзус, З. К. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе. – М.: Наука, 1975. – 375 с.
18. Горбунов, Б. Н., Гурвич, Я. А., Маслова, И. П. Химия и технология полимерных материалов. – М.: Химия, 1981. – 368 с.
19. Denisov E. T., Denisova, T. G. Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies, and Enthalpies of Reactions. – 2nd ed. – CRC Press LLC, 2000. – 289 p.
20. Денисов, Е. Т., Денисова, Т. Г. Реакционная способность природных фенолов // Успехи химии. – 2009. – Т. 78. – № 11. – С. 1129-1155.
21. Нонхибел, Д., Уолтон, Дж. Химия свободных радикалов. – М.: Мир, 1977. – 606 с.
22. Wanasundara, P. K. J. P. D., Shahidi, F. In Bailey's Industrial Oil & Fat Products – 6th ed., V. 1. Shahidi, F. (Ed.), Wiley Interscience, Hoboken, NJ. – 2005. – P. 431-489.
23. Цепалов, В. Ф., Харитонов, А. А., Гладышев, Г. П., Эмануэль, Н. М. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования фенолов-антиоксидантов с помощью модельной цепной реакции // Кинетика и катализ. – 1977. – № 5 (18). – С. 1261-1267.
24. Цепалов, В. Ф., Харитонов, А. А., Гладышев, Г. П., Эмануэль, Н. М. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования стабилизаторов с помощью модельной цепной реакции // Кинетика и катализ. – 1977. – № 6 (18). – С. 1395-1403.

25. Чудинова, В. В., Алексеев, С. М., Захарова, Е. И., Евстигнеева, Р. П. Перекисное окисление липидов и механизм антиоксидантного действия витамина Е // Биоорган. Химия. – 1994. – Т. 20. – № 10. – С. 1029-1047.
26. Williams, S. L., Strobel, N. A., Lexis, L. A., Coombes, J. S. Antioxidant Requirements of Endurance Athletes: Implications for Health // Nutrition Reviews. – 2006. – V. 64. – № 3. – P. 93-108.
27. Ершов, В. В., Пиотровский, К. Б., Тупикина, Н. А., Никифоров, Г. А., Володькин, А. А., Ронина, М. П. Синтез и ингибирующая активность функциональных производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола // Изв. АН СССР. Сер. Химия. – 1976. – № 5. – С. 1174-1177.
28. Тирзит, Г. Д., Кируле, И. Э, Дубур, Г. Я. Антиоксидантная активность органических соединений. // Изв. АН ЛатССР. Сер. Хим. – 1985. – № 3. – С. 278-287.
29. Некипелова, Т. Д., Гагарина, А. Б. Избирательное действие антиоксидантов в процессах окисления органических соединений // Нефтехимия. – 1982. – № 2 (22). – С. 278-283.
30. Гольденберг, В. И., Юрченко, Н. И., Ершов, В.В. Белостоцкая, И. С., Комиссарова, Н. Л. Антирадикальная активность ингибиторов окисления в жирах // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1977. – № 11. – С. 2473-2477.
31. Юрченко, Н. И., Гольденберг, В. И. Влияние среды на кинетические параметры инициированного окисления и антирадикальную активность ингибиторов в жирах // Кинетика и катализ. – 1980. – № 3 (21). – С. 606-611.
32. Ушкалова, В. Н., Кадочникова, Г. Д. Кинетика окисления липидов III. Сравнение эффективности природных и синтетических ингибиторов // Кинетика и катализ. – 1984. – № 4 (25). – С. 794-798.
33. Рогинский, В. А. Кинетика окисления эфиров полиненасыщенных жирных кислот, ингибированного замещенными фенолами // Кинетика и катализ. – 1990. – № 3 (31). – С. 546-552.
34. Рогинский, В. А. Эффективность жиро- и водорастворимых фенольных антиоксидантов при окислении эфиров полиненасыщенных жирных кислот в микрогетерогенных растворах // Биол. мембраны. – 1990. – № 3 (7). – С. 297-305.
35. Ерин, А. И., Скрыкин, В. И., Каган, В. Е., Прилипко, Л. Л. Кислородные радикалы в химии, биологии, медицине. – Рига: РМИ, 1988. – С. 109-129.

36. Castle L., Perkins M. J. Inhibition Kinetics of Chain-Breaking Phenolic Antioxidants in SDS Micelles. Evidence That Intermicellar Diffusion Rates May Be Rate-Limiting for Hydrophobic Inhibitors Such as  $\alpha$ -Tocopherol // J. Amer. Chem. Soc. – 1986. – № 20 (108). – P. 6381-6382.
37. Pryor, W. A., Strickland, T., Church, D. F. Comparison of the Efficiencies of Several Natural and Synthetic Antioxidants in Aqueous Sodium Dodecyl Sulfate Micelle Solutions. // J. Amer. Chem. Soc. – 1988. – № 7 (110). – P. 2224-2229.
38. Бурлакова, Е. Б., Алесенко, А. В., Молочкина, Е. М., Пальмина, Н. Л., Храпова, Н. Г. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – 211 с.
39. Мозжухин, А. С., Рачинский, Ф. Ю. Химическая профилактика радиационных поражений. – М.: Атомиздат, 1979. – С. 12-16.
40. Беликов, В. Г. Синтетические и природные лекарственные средства. – М.: Высш. шк., 1993. – 720 с.
41. Общая органическая химия / Под общ. ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 5: Соединения фосфора и серы / Под ред. И. О. Сазерленда и Д. Н. Джонса. – Пер. с англ. / Под ред. Н. К. Кочеткова и Э. Е. Нифантьева. – М.: Химия, 1983. – 720 с.
42. Золотова, Н. В., Гервиц, Л. Л., Денисов, Е. Т. Реакции гидроперекиси кумола и кумилпероксирадикалов с некоторыми сульфидами. // Нефтехимия. – 1975. – № 1 (15). – С. 146-150.
43. Победимский, Д. Г., Бучаченко, А. Л. О механизме ингибирующего действия фосфитов и сульфидов. // Известия АН СССР. Сер. хим. – 1968. – № 6. – С. 1181-1186.
44. Победимский, Д. Г., Бучаченко, А. Л. О механизме ингибирующего действия фосфитов и сульфидов. // Известия АН СССР. Сер. хим. – 1968. – № 12. – С. 2720-2725.
45. Просенко, А. Е.  $\omega$ -(4-Гидроксиарил)галогеналканы и серосодержащие антиоксиданты на их основе. – Дис. ... канд. хим. наук / НГПУ, НИОХ – Новосибирск, 2000. – 230 с.
46. Асланов, А. Д., Золотова, Н. В., Денисов, Е. Т., Кулиев, Ф. А. Реакционная способность некоторых дисульфидов и продуктов их окисления как акцепторов кумилпероксирадикалов. // Нефтехимия. – 1982. – № 3 (22). – С. 394-399.
47. Асланов, А. Д., Петров Л.В., Денисов Е.Т., Кулиев Ф.А. Взаимодействие дибензилдисульфида с *трет*-бутилгидропероксидом. // Нефтехимия. – 1985. – № 1 (25). – С. 84-89.

48. Алиев, А. С., Фарзалиев, В. М., Абдуллаев, Ф. А., Денисов, Е. Т. Механизм ингибирующего действия оксифенилсульфидов на окисление кумола. // Нефтехимия. – 1975. – № 6 (15). – С. 890-895.
49. Ковтун, Г. А., Трофимов, Г. А., Машонина, С. Н. Двойственный механизм антиокислительного действия *o*-фенолсульфидов. // Журн. прикл. хим. – 1976. – № 8 (49). – С. 1851-1853.
50. Прилежаева, Е. Н. Реакция Прилежаева. Электрофильное окисление. – М.: Наука, 1974. – 332 с.
51. Левин, П. И., Михайлов, В. В., Медведев, А. И. Ингибирование процессов окисления полимеров смесями стабилизаторов. – М.: НИИТЭХИМ, 1970. – 118 с.
52. Шляпников, Ю. А. Антиокислительная стабилизация полимеров. // Успехи химии. – 1981. – № 6 (50). – С. 1105-1140.
53. Харитоновна, А. А., Шиленко, Э. И., Цепалов, В. Ф. и др. Кинетический анализ стабилизаторов в полимере в процессе термоокислительной деструкции // Кинетика и катализ. – 1982. – № 3 (23). – С. 745-747.
54. Карпухина, Г. В., Эмануэль, Н. М. Классификация синергических смесей антиоксидантов и механизмов синергизма. // Докл. АН СССР. – 1984. – № 5 (276). – С. 1163-1167.
55. Денисов, Е. Т., Азатян, В. В. Ингибирование цепных реакций. – Черноголовка, 1997. – 266 с.
56. Просенко, А. Е. Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения: Дис. ... д-ра хим. наук. – Новосибирск, 2010. – 451 с.
57. Пат. № 772938 UK, Stabilization of polyethylene. – 1957.
58. Farsaliev, V. M., Fernando, W. S. E., Skott G. Mechanisms of Antioxidant Action. Autosynergistic Behavior of Sulfur-Containing Phenols // Eur. Polym. J. – 1978. – № 10 (14). – P. 785-788.
59. Scott G., Tusoff, M. Mechanisms of Antioxidant Action. Autosynergistic Antioxidants Containing Chain-Breaking and Peroxydolytic Functions // Eur. Polym. J. – 1980. – № 6 (16). – P. 497-501.
60. Гурвич, Я. А., Золотаревская, Л. К., Кумок, С. Т. Фенольные стабилизаторы. – М.: ЦНИИТЭНЕФТЕХИМ, 1978.

61. Толстиков, Г. А., Шульц, Э. Э., Толстикова, А. Г. Природные полисульфиды // Успехи химии – 1997. – Т. 66. – №9. – С. 901-916.
62. Pat. № 4248804 US, Process for the preparation of 2,2'-bis[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenol]sulfide / Yamauchi, A., Kobayashi, K., Murakami, H. – 1981.
63. Pat. № 2031422 UK, Preparation of 2,2'-bis(4-substitutedphenol)sulfides / Yamauchi, A., Kobayashi, K., Yamauchi, K. – 1981.
64. Клиев, А. М., Мамедов, Ф. Н. Производные фенолов и тиолов. – Баку: ЭЛМ, 1981.
65. Pat. № 3345328 US, Poly- $\alpha$ -olefin compositions containing dialkyl-3,3'-thiodipropionates and thibisphenols / Tholstrup, C. E., Kingsport T. – 1967.
66. Pat. № DE1063177 German, Verfahren zur Herstellung von Hydroxyaryl-alkyl-thioaethern / Wedemeyer K. – 1959.
67. Мамедов, Х. А. Синтез серусодержащих производных 2,6-ди-трет-бутилфенола // Материалы науч. конф. аспирантов АН АзССР. – Баку: ЭЛМ. – 1980. – С. 127-131.
68. Беляков, В. А., Васильев, Р. Ф., Федорова, Г. Ф. // Докл. АН СССР. – 1978. – Т. 239. – №2 – С. 344-347.
69. Маслова, И. Г. Химические добавки к полимерам (справочник). М.: Химия. – 1981. – С. 252-304.
70. Ланкин, В. З., Рогинский, В. А., Тихазе, А. К. Антирадикальные и антиокислительные свойства пробукола и его структурных аналогов при окислении ненасыщенных фосфолипидов природных и искусственных мембран // Докл. АН. – 1996. – № 4 (351). – С. 554-557.
71. Бобырева, Л. Е. Влияние фенольных антиоксидантов на развитие аллоксанового диабета у крыс. // Экспер. и клин. фармакология. – 1997. – № 3 (60). – С. 51-53.
72. Тихазе, А. К. Свободно-радикальное окисление липидов при атеросклерозе и антиоксидантная коррекция нарушений метаболизма липопероксидов. – Автореферат дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 47 с.
73. Титов, В. Н., Зайцева, Т. М. Различие действия гиполипидемических и антиатерогенных препаратов: фармакокинетика пробукола (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2000. – № 8. – С. 3-9.
74. Pat. № 917 370 GB, Antioxidants for organic materials / N 6 (59). – 6315f. – 1963.
75. Pat. № 3553270 US, Preparation of Phenolic Thioethers / Wollensak, J. C., Meltsner, B. R. – 1971.

76. Liu, P., Zhu, L. Catalytic Thioalkylation of Phenols Based on Mannich-Type Phenol // *Synthetic Communications* – 2007. – V. 37. – P. 2609-2013.
77. Pat. № 2008/0081929 A1 US, Method for Preparing Thiomethylphenols / Lee, H.-J., Kim, J.-E. – 2008.
78. Pat. № 6365781 B2 US, Process for the Preparation of Mercaptomethylphenols / Pizzoli, F., Luisoli, R., Knobloch, G., Meier, H.-R. – 2002.
79. Хомченко, А. С., Кравцов, С. О., Бойко, М. А., Просенко, А. Е. Синтез и антиокислительная активность 4-тиаалкил-2,6-диметилфенолов // *Химия в интересах устойчивого развития* – 2008. – №1. – С.133-142.
80. Pat. № 197579 USSR, Bruk. Yu. A., Rachinskii, F. Yu., Bol'shakov, G. F. Sulfur-Containing Ionol Derivatives C.A. – 1968. – N 7 (69). – 27026z.
81. Pat. № 3065275 US, Preparation of Organic Compounds / Goddard L. – 1962.
82. Pat. № 3474147 US, Thiobis-benzyl cresol / Lehtikoinen U. A. – 1966.
83. Гершанов, Ф. Б., Воронцова, В. Н., Калашников, В. А. Способ получения 3,5-дизамещенных бис(4-оксибензил)сульфидов // А.С. 825516 СССР, – 1981.
84. Pat. Japan 33(63) / Fujisaki, T., Miyazaki, T., Thioethers. – 1963. – №10 (59). – 11345b.
85. Pat. № 2629817 FR, Preparation of 3,5-dialkyl-4-hydroxybenzyl sulfides and polysulfides as antioxidants / Born, M., Charbonnier, G., Paquer, D., Parc, G. – C.A. 112:162035
86. Брук, Ю.А., Рачинский, Ф.А., Большаков, Г.Ф. Способ получения (3,5-ди-трет-бутил-4-оксибензил)арилсульфидов // А.С. 386935 СССР, – 1973.
87. Билалов, С. Б., Алиева, Ф. Д., Гасанов, Б.Р. Синтез и исследование антиокислительных свойств некоторых тиометильных производных 2,6-ди-трет-бутилфенола / *Журн. орг. хим.* – 1987. – Т. 23. – № 7. – С. 1508-1510.
88. Pat. № 2526755 US, Antioxidants for turbine oil / Kluge H.D., Knowles E.C. – 1950.
89. Золотова, Л. В., Брук, Ю. А. Реакция N,N-диметил-3,5-ди-трет-бутил-4-оксибензиламина с тиолами // *Журн. орг. хим.* – 1974. – Т. 10. – № 6. – С. 1338–1339.
90. Просенко, А. Е., Дюбченко, О. И., Терах, Е. И., Марков, А. Ф., Горох, Е. А., Бойко, М. А. Синтез и исследование антиокислительных свойств алкилзамещенных гидроксibenзил-додецилсульфидов // *Нефтехимия* – 2006. – Т. 46. – №4. – С. 310-315.
91. Пат. № 877918 СССР, Способ получения 4-оксиалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов / Крысин, А. П., Пустовских, И. И., Борисенко, Л. А., Коптюг, В. А., Городецкая, Н. Н. – 1979.

92. Пат. № 858306 СССР, Способ получения 4-( $\omega$ -оксипропил)-2,6-ди-трет.бутилфенола / Крысин, А. П., Халикова, Н. У., Ногина, Н. И. и др. – 1979.
93. Пат. № 2001-64220 Япония, Способ получения п-гидроксифенилалканолов / Инуи, Н., Исикава, М., – 2001. – С.А. 134:193209
94. Пат. № 1376511 РФ, Способ получения 4-галоидалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов / Просенко, А. Е., Марков, А. Ф., Пинко, П. И., Крысин, А. П., Коптюг, В.А. – 1993.
95. Просенко, А. Е., Терах, Е. И., Кандалинцева, Н. В., Пинко, П. И., Горох, Е. А., Толстиков, Г. А. Синтез и исследование антиокислительных свойств новых серосодержащих производных пространственно-затрудненных фенолов // Журн. прикл. химии – 2001. – Т. 74. – № 11. – С. 1839-1842.
96. Просенко, А. Е., Терах, Е. И., Горох, Е. А., Хомченко, А. С., Панферов, М. А. Синтез и исследование противокислительной активности симметричных и несимметричных сульфидов на основе 3-[4-гидрокси(метокси)арил]-1-бромпропанов // Нефтехимия – 2003. – Т. 43. – № 3. – С. 190-195.
97. Пат. № 1238364 РФ, Способ получения бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)-пропил]сульфида / Просенко, А. Е., Пинко, П. И., Ким, А. М., Крысин, А. П., Коптюг, В. А., Лубенец, Э. Г., Аксенов, В. В., Сметанина, Л. М., Кобрин, В. С. – 1993.
98. Пат. №1658601 РФ, Способ получения бис-[ $\omega$ -(4-оксифенил)алкил]сульфидов / Просенко, А. Е., Марков, А. Ф., Пинко, П. И., Крысин, А. П., Коптюг, В. А. – 1993.
99. Пат. № 1642708 РФ, Способ получения бис-[ $\omega$ -(4-оксифенил)алкил]дисульфидов / Просенко, А. Е., Пинко, П. И., Халикова, Н. У., Крысин, А.П., Коптюг, В.А. – 1993.
100. Pat. № 4021468 US, Thiaalkyl phenols / Lind H. – 1977.
101. Олейник, А. С., Куприна, Т. С., Певнева, Н. Ю., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Синтез и антиоксидантные свойства S-(3-(гидроксиарил)пропил)тиосульфатов и (3-(гидроксиарил)пропан)-1-сульфонатов натрия // Изв. АН, Сер. хим. – 2007. – № 6. – С.1094-1101.
102. Просенко, А. Е., Скоробогатов, А. А., Дюбченко, О. И., Пинко, П. И., Кандалинцева, Н. В., Шакиров, М. М., Покровский, Л. М. Взаимодействие функционально-замещенных 4-алкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов с галогенводородными кислотами // Изв. АН, Сер. хим. – 2007. – № 6. – С.1078-1083.

103. Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и термостабилизирующие свойства серосодержащих производных моно- и биядерных циклогексилфенолов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – № 15. – С. 557-564.
104. Терах, Е. И., Просенко, А. Е., Никулина, В. В., Зайцева, О. В. Исследование синергических эффектов у антиоксиданта СО-3 и его структурных аналогов в сравнении с композициями триалкилфенолов и диалкилсульфида. // Журн. прикл. химии. – 2003. – № 2 (76). – С. 261-265.
105. Шмулович, В. Г., Гольденберг, В. И. Исследование антиокислительной активности ингибиторов окисления углеводов вазелинового масла // Нефтехимия. – 1979. – № 6 (19). – С. 912–920.
106. Meier, H., Kuenzi, H., Knobloch, G., Rist, G., Szelagiewicz, M. Reactions of sulfur containing phenolic antioxidants for elastomers // Phosphorus, Sulfur and Silicon. – 1999. – V. 153-154. – P. 275-300.
107. Meier, H., Kuenzi, H., Knobloch, G., Rist, G., Szelagiewicz, M. Alkyl Hydroxybenzyl Thioethers: Efficiency and Mode of Action in Elastomer Stabilization // in “Chemistry and Technology of Polymer Additives”. – Blackwell: Oxford, UK, 1999. – P. 71-89.
108. Кашкай, А. М., Касаикина, О. Т., Шмырева, Ж. В. Влияние серосодержащих фенолов и аминов на распад гидропероксидов // Кинетика и катализ. – 2000. – № 5 (41). – С. 674-681.
109. Denisov, E. T., Afanas'ev, I. V. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. – CRC Press, 2005. – 1024 p.
110. Просенко, А. Е., Терах, Е. И., Горох, Е. А., Никулина, В. В., Григорьев, И. А. Синтез и исследование антиокислительных свойств бис-[ω-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)-алкил]сульфидов // Журн. прикл. химии. – 2003. – Т. 76. – № 2. – С. 256-260.
111. Masai, Yu., Kiyotsukuri, T. Studies on the Modification of Polypropylene Fiber by Additives. (Part 1). Effects of Additives on the Thermal Decomposition of Polypropylene. // Sen'i Gakkaishi. – 1991. – №1 (47). – P. 37-43.
112. Пат. № 2340659, СССР, Бис[(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)алкил]сульфиды в качестве термостабилизаторов полиэтилена / Просенко, А. Е., Ким, А. М., Крысин, А. П., Коптюг, В. А., Горбунов, Б. Н., Кошечая, Э. Н., Попов, Л. К., Парамонов, В. И.– 1983. – А.С. 1072420

113. Пат. № 979428 РФ, Полимерная композиция / Демидова, В. М., Лугова, Л. И., Просенко, А. Е., Ким, А. М., Коптюг, В. А., Крысин, А. П., Ширяева, Л. В., Дудинова, Л. Н. – 1993.
114. Пат. № 988840 РФ, Полимерная композиция / Макарова, Г. П., Лугова, Л. И., Просенко, А. Е., Ким, А. М., Коптюг, В. А., Крысин, А. П., Сотникова, Л. К., Цветкова, А. И., Лазарева, Н. П., Соколова, Т. Г., Кириллова, Э. И., Емельянова, А. Т., Ленина, Е. С., Кузнецова, С. В., Малахова, Г. П. – 1993.
115. Пат. № 1154296 СССР, Полимерная композиция / Макарова, Г. П., Лугова, Л. И., Цветкова, А. И., Сотникова, Л. К., Иванова, Т. А., Просенко, А. Е., Ким, А. М., Крысин, А. П., Пинко, П.И. – 1985.
116. Емельянова, А. Т., Кириллова, Э. И., Николаев, А. Ф. Повышение термостабильности АБС-сополимера // Журн. прикл. хим. – 1979. – № 9 (72). – С. 2055–2060.
117. Пат. № 1123284 СССР, Стабилизированная полимерная композиция / Кириллова, Э. И., Лугова, Л. И., Крысин, А. П., Кузнецова, С. В., Ленина, Е. С., Агеева, Т. А., Малахова, Г. П., Просенко, А. Е., Ким, А. М., Пинко, П. И. – 1984.
118. Пат. № 1464444 СССР, Полимерная композиция / Кириллова, Э. И., Лугова, Л. И., Крысин, А. П., Просенко, А. Е., Ленина, Е. С., Кузнецова, С. В., Агеева, Т. А., Пинко, П. И. – 1988.
119. Кроль, В. А., Парфенова, Г. А., Иванов, А. П., Карелина, Р. Н. Выбор эффективных стабилизаторов процесса окисления полимера и олигомеров бутадиена // Промышленность синт. каучука. – 1978. – № 1. – С.8–10.
120. Львов, Ю. А., Сендерская, Е. Е., Балашева, Н. Ф. О механизме деструкции цис-1,4-полиизопрена в условиях ингибированного окисления // Высокомол. соед. – 1982. – № 12 (24А). – С. 2490-2493.
121. Pat. № 1403290 FR, Stabilisants pour caoutchouc synthetique / Seydel, R., Redetzky, W., Ley K. – 1965.
122. Pat. № 4064157 US, Stabilization of Polyisocyanates Against Discoloration / Nafziger, J. L., Motes, J. M. – 1977.
123. Стоцкая, М. П., Семенова, С. И. Особенности подбора антиоксидантов для стабилизации олигодиенуретандиэпоксидов // Каучук и резина. – 1975. – № 7. – С. 23-27.
124. Pat. № 8907129 US, Lubricating oil composition / Seiki H. – С.А. 113:26721.

125. Сорокина, И. В., Лапик, А. С., Долгих, М. П., Попова, Л. П. К токсикологии термостабилизатора СО-3 // Изв. СО АН СССР, Сер. Биол. науки. – 1987. – № 1. – С. 123-128.
126. Воевода, Т. В., Толстикова, Т. Г., Сорокина, И. В., Долгих, М. П., Орлова, Т. Н. Изучение токсического действия нового фенольного антиоксиданта СО-3 в субхроническом эксперименте // Экспер. и клинич. фармакология. – 2000. – № 4 (63). – С. 57-60.
127. Орлова, Т. Н., Толстикова, Т. Г., Сорокина, И. В. Долгих, М. П., Воевода, Т. В. Фармакокинетика нового фенольного антиоксиданта СО-3 // Хим.-фарм. журн. – 2000. – № 9 (34). – С. 9-11.
128. Сорокина, И. В., Лапик, А. С., Максимова, Н. С., Долгих, М. П. Гигиеническая характеристика стабилизатора СО-3 // Токсикология и санитарная химия полимеризационных пластмасс. – Л., 1984. – С. 55-59.
129. Резвухин, А. И., Шалаурова, И. Ю., Крысин, А. П. Исследование стабилизирующего действия антиоксиданта СО-3 на структуру жирных кислот жиров и масел // Биоантиоксидант: Тез. докл. Междунар. симп. 16-19 сент. 1997 г. – Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1997. – С. 34-35.
130. Резвухин, А. И., Крысин, А. П., Березовская, Е. В. Использование серусодержащих антиоксидантов фенольного типа в качестве биологически-активных добавок // Новые биомедицинские технологии с использованием биологически-активных добавок: Тез. докл. Рос. науч. конф. – Владивосток, 1998. – С. 212-216.
131. Резвухин, А. И., Крысин, А. П., Шалаурова, И. Ю. Стабилизация  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот жира мойвы *mallotus villosus* (osmeridae) нетоксическим серосодержащим антиоксидантом СО-3 // Вопросы мед. химии. – 1995. – № 3. – С. 37.
132. Овчинникова, Л. П., Роцкая, У. Н., Васюнина, Е. А., Сеницина, О. И., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Невинский, Г. А. Антиокислительная активность тиофана [бис(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфида] // Биоорг. химия. – 2009. – Т. 35. – № 3. – С. 417-423.
133. Макеев, А. А., Сахаров, А. В., Просенко, А. Е. Влияние антиоксиданта тиофана на показатели окислительного стресса у крыс в условиях преднизолоновой нагрузки // Материалы III Междунар. науч.-практ. конф. «Вклад ученых в реализацию приоритетного национального проекта «развитие агропромышленного комплекса»». Троицк, 25-27 ноября 2008. – С. 211-214.
134. Макеев, А. А., Сахаров, А. В., Просенко, А. Е. Морфофункциональная организация пластинки роста тела позвонка крыс в условиях глюкокортикоид-индуцированного

- окислительного стресса и применения антиоксиданта тиофана // Вестник КрасГАУ. – 2009. – № 6. – С. 105-108.
135. Смольякова, В. И., Плотников, М. Б., Чернышева, Г. А., Иванов, И. С., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Гемореологические эффекты тиофана при поражении печени тетрахлорметаном // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 8 (73) – С. 32-34.
136. Смольякова, В. И., Плотников, М. Б., Чернышѐва, Г. А., Иванов, И. С., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Антиоксидантные эффекты тиофана при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном // Бюлл. сибирской медицины. – 2010. – № 5. – С. 98-101.
137. Фридлянд И.Ф., Просенко А.Е., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Останин А.А., Черных Е.Р. Влияние антиоксидантов на функциональную активность мононуклеарных клеток периферической крови больных вирусным гепатитом С // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге – 2001: Мат. V науч. конф. с междунар. участием // Мед. иммунология. – 2001. – № 2 (3). – 243 с.
138. Душкин, М. И., Бахтина, И. А., Антипьева, Е. В., Просенко, А. Е., Зенков, Н. К., Меньшикова, Е. Б., Рагино, Ю. А. Влияние антиоксиданта «тиофан» на параметры окислительного стресса при ишемической болезни сердца // Бюл. СО РАМН. – 2000. – № 3-4 (97-98). – С. 24-29.
139. Пат. № 2242221 РФ, Гемореологическое и антитромбоцитарное средство / Плотников, М. Б., Маслов, М. Ю., Чернышова, Г. А., Смольякова, В. И., Алиев, О. И., Васильев, А. С., Просенко, А. Е., Терах, Е. И. – 2004.
140. Пат. №2367420 РФ, Средство для коррекции нарушений женской репродуктивной функции, вызванных цитостатическим воздействием / Боровская, Т. Г., Гольдберг, Е. Д., Щемерова, Ю. А., Пахомова, А. В., Перова, А. В., Просенко, А. Е., Дюбченко, О. И. – 2009.
141. Каледин, В. И., Некрасов, Б. Г., Гончар, А. М., Ермолаев, В. И., Просенко, А. Е. Изучение влияния антиоксиданта тиофана на канцерогенное действие 3,4-бензпирена при пероральном введении у мышей // Сиб. эколог. журн. – 2006. – № 5. – С. 649-654.
142. Zueva, E. P., Razina, T. G., Terakh, E. I., Prosenko, A. E. The Effects of Combination of Thiophan and Cisplatin on the Development of Experimental Tumors // Internation Conference

«Reactive Oxygen and Nitrogen Species, Antioxidants and Human Health». – Smolensk. – 2003. – 105 p.

143. Каледин, В. И., Колосова, Н. Г., Гончар, А. М., Гришанова, А. Ю., Просенко, А. Е. Изучение влияния синтетических и природных антиоксидантов на развитие опухолей легких, индуцированных у мышей линии A/Sp уретаном // Сиб. экол. журн. – 2004. – № 1. – С. 19-23.

144. Кемелева, Е. А., Васюнина, Е. А., Синицина, 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 // Биоорган. химия, – 2008. – № 4 (34). – С. 558-569.

145. Пат. № 2368376 РФ, Средство, обладающее антиагрегантной, уменьшающей повышенную вязкость крови и антитромбогенной активностью / Плотников, М. Б., Смольякова, В. И., Иванов, И. С., Чернышева, Г. А., Просенко, А. Е., Гросс, М. А., Бойко, М. А. – 2009.

146. Плотников, М. Б., Просенко, А. Е., Смольякова, В. И., Иванов, И. С., Чернышева, Г. А., Кандалинцева, Н. В. Синтез и антиоксидантная активность 3,5-диметил-4-гидроксибензилтиододекана // Хим.-фарм. журн. – 2010. – №3 (44). – С. 65-67.

147. Пат. № 2447888 РФ, Средство для коррекции цитостатических эффектов паранеопластических процессов и химиотерапии, обладающее противоопухолевой активностью / Просенко, А. Е., Гросс, М. А., Кандалинцева, Н. В., Толстикова, Т. Г., Сорокина И. В. – 2012.

148. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т. 6: Соединения селена, теллура, кремния и бора / Под ред. Д.Н. Джонса. – Пер. с англ. / Под ред. Н.К. Кочеткова и Ю.Н. Бубнова. – М.: Химия, 1984. – 544 с.

149. Houben-Weyl. Methods of Organic Chemistry. Additional and supplementary volumes to the 4th Edition. V. E 12 h. Organotellurium Compounds. Edited by D. Klamann. Thieme, Stuttgart, – 1990. – 1004 p.

150. Lee, H., Cava, M. P. Organotellurium chemistry. The telluroxide elimination reaction // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1981. – P. 277-278

151. Engman, L., Cava, M. P., Synthesis and reactions of bis(p-methoxyphenyl)tellurone // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1982. – P. 164-165

152. Brigelius-Flohe, R., Maiorino, M. Glutathione peroxidases // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – V. 1830. – № 5. – P. 3289-3303.

153. Ramming, T., Appenzeller-Herzog, C. Destroy and Exploit: Catalyzed Removal of Hydroperoxides From the Endoplasmic Reticulum // *Int. J. Cell. Biol.* – 2013. – 2013:180906.
154. Полубояринов, П. А., Елистратов, Д. Г., Швец, В. И. Метаболизм и механизм токсичности селенсодержащих препаратов, используемых для коррекции дефицита микроэлемента селена // *Тонкие химические технологии.* – 2019. – Т. 14. – № 1. – С. 5-24.
155. Kaur, M., Rob, A., Caton-Williams, J., Huang, Z., *Biochemistry of Nucleic Acids Functionalized with Sulfur, Selenium, and Tellurium: Roles of the Single-Atom Substitution* // *Biochalcogen Chemistry: The Biological Chemistry of Sulfur, Selenium, and Tellurium*, Chapter 5, ACS Symposium Series V. 1152. – P. 89-126.
156. Youngjae You, Khalid Ahsan, and Michael R. Detty, Mechanistic Studies of the Tellurium(II)/Tellurium(IV) Redox Cycle in Thiol Peroxidase-like Reactions of Diorganotellurides in Methanol // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – V. 125. – P. 4918–4927
157. Elsherbini, M., Hamama, W. S., Zoorob, H. H., Bhowmick, D., Muges, G., Wirth, T. Synthesis and Antioxidant Activities of Novel Chiral Ebselen Analogues // *Heteroatom chem.* – 2014. – V. 25. – № 5. – P. 320-325.
158. Engman, L., Hallberg, A. Expedient Synthesis of Ebselen and Related Compounds // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – № 12. – P. 2964-2966
159. Balkrishna, S. J., Bhakuni, B. S., Chopra, D., Kumar, S. Cu-catalyzed Efficient Synthetic Methodology for Ebselen and Related Se–N heterocycles // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – № 23. – P. 5394-5397.
160. Полубояринов, П. А., Аниськов, А. А. Анализ эбселена с помощью метода ВЭЖХ и ЯМР-спектроскопии // *Образование и наука в современном мире. Инновации.* – 2017. – № 1. – С. 73-80.
161. Johansson, H., Shanks, D., Engman, L., Amorati, R., Pedulli, G. F., Valgimigli, L. Long-Lasting Antioxidant Protection: A Regenerable BHA Analogue // *J. Org. Chem.* – 2010. – № 75 – P. 7535-7541.
162. Singh, V., Poon, J., Engman, L. Catalytic Antioxidants: Regenerable Tellurium Analogues of Vitamin E // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – № 24 – P. 6274-6277.
163. Poon, J., Singh, V. P., Engman, L. In Search of Catalytic Antioxidants – (Alkyltelluro)phenols, (Alkyltelluro)resorcinols, and Bis(alkyltelluro)phenols // *J. Org. Chem.* – 2013. – № 78 – P. 6008-6015.

164. Amorati, R., Valgimigli, L., Diner, P., Bakhtiari, K., Saeedi, M., Engman, L. Multifaceted Reactivity of Alkyltellurophenols Towards Peroxyl Radicals: Catalytic Antioxidant Versus Thiol-Depletion Effect // *Chem. Eur. J.* – 2013. – № 19 – P. 7510-7522.
165. Engman, L., Stern, D., Frisell, H., Vessman, K., Berglund, M., Ek, B., Andersson, C.-M. Synthesis, Antioxidant Properties, Biological Activity and Molecular Modelling of a Series of Chalcogen Analogues of the 5-Lipoxygenase Inhibitor DuP 654 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 1995. – № 3 – P. 1255-1262.
166. Engman, L., Persson, J., Vessman, K., Ekstrom, M., Berglund, M., Andersson, C.-M. Organotellurium Compounds as Efficient Retarders of Lipid Peroxidation in Methanol // *Free Radical Biology & Medicine* – 1995. – № 19 – P. 441-452.
167. Kumar, S., Yan, J., Poon J.-f., Singh, V. P., Lu, X., Karlsson Ott, M., Engman, L., Kumar, S., // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – № 55. – 3729 p.
168. Poon, J., Singh, V., Yan, J., Engman, L. Regenerable antioxidants-introduction of chalcogen substituents into tocopherols // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 2447-2457.
169. Malan, J. C. S., Steenkamp, J. A., Steynberg, J. P., Young, D. A., Brandt, E. V., Ferreira, D. Oligomeric Flavanoids. Part 8. The first profisetinidins and proguibourtinidins based on C-8 substituted (-)-fisetinidol units and related c-ring isomerized analogues // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1990. – P. 209-218.
170. Ali, H., van Lier, J. E. Reaction of benzeneselenenyl halides with estrogens // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1991. – P. 269-271.
171. Weng, X., Ren, L., Weng, L., Huang, J., Zhu, S., Zhou, X., Weng, L. Synthesis and biological studies of inducible DNA cross-linking agents // *Angewandte Chemie – International Edition* – 2007. – V. 46 – № 42. – P. 8020-8023.
- 172/ Du, Y., Weng, X., Huang, J., Zhang, D., Ma, H., Chen, D., Zhou, X., Constant, J.-F. Oligonucleotide-selenide conjugate: Synthesis and its inducible sequence-specific alkylation of DNA // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2010. – № 18. – P. 4149-4153.
173. Chang, Y.-A., Ares, J., Anderson, K., Sabol, B., Wallace, R. A., Farooqui, T., Uretsky, N., Miller, D. D. Dopamine agonists: effects of charged and uncharged analogs of dopamine // *Journal of Medicinal Chemistry* – V. 30 – № 1. – 1987. – P. 214-218.
174. Scianowski, J., Rafinski, Z., Szuniewicz, A., Wojtczak, A. New chiral selenium electrophiles derived from functionalized terpenes // *Tetrahedron.* – 2009. – № 65 (49). – P. 10162-10174.

175. Agharahimi, M. R., LeBel, N. A. Synthesis of (-)-monoterpenylmagnolol and magnolol // *J. Org. Chem.* – 1995. – № 60. – P. 1856-1863.
176. Barton, D. H. R., Bohe, L., Lusinchi, X. A Mechanistic approach to the reaction between imines and sodium hydrogen telluride // *Tetrahedron Letters* – 1988. – № 29 (21). – P. 2571-2574.
177. Ferreira, J. T, Oliveira, A. R. M. Preparation and chemical properties of aryl benzyl tellourides // *Tetrahedron Letters* – 1992. – № 33 (7). – P. 915-916.
178. Трегубова, И. А., Косолапов, В. А., Спасов, А. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // *Успехи физиолог. наук.* – 2012. – Т. 43. – № 1. – С. 75-94.
179. Смирнов, Л.Д., Дюмаев, К.М.  $\beta$ -Оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // *Хим.-фарм. журн.* – 1982. – № 4. – С. 412-428.
180. Голиков, А.П., Овчинников, А.Л., Полумисков, В.Ю. Антиоксидант эмоксипин: влияние на формирование очага некроза и репаративные процессы при инфаркте миокарда // *Кардиология.* – 1990. – № 7. – С. 50-53.
181. Сипров, А. В. Оценка эффективности применения эмоксипина как гепатопротектора при использовании циклофосфана у мышей с карциномой легкого Льюис // *Вестник восстановительной медицины.* – 2008. – Т. 26. – № 4. – С 86-89.
182. Струнина, Ю. З. Эмоксипин в лечении хронической обструктивной болезни легких // *Бюлл. физиологии и патологии дыхания.* – 2006. – № S23. – С. 59-60.
183. Волчегорский, И. А., Рассохина, Л. М., Мирошниченко, И. Ю. Церебропротективные эффекты эмоксипина, реамберина и мексидола при аллоксановом диабете // *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.* – 2013. – Т. 155. – № 1. – С. 63-70.
184. Ясенявская, А. Л., Самотруева, М. А., Лужнова, С. А. Влияние эмоксипина на пролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах в условиях иммобилизационного стресса // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исследований.* – 2013. – № 6. – С. 66.
185. Ершов, В. В., Никифоров, Г. А., Володькин, А. А. Пространственно-затрудненные фенолы. – М.: Химия, 1972. – 352 с.
186. Пат. № 5281623 US, Methods of treating inflammation: / Clemens, J. A., Panetta, J. A. – С.А. 116:262534

187. Пат. № 0 474 403 A1 Europe, Methods of Treating Inflammatory Bowel Disease / Panetta, J.A. – С.А. 116: 248431
188. Пирузян, Л. А., Максимова, И. А., Каплан, Е. Я. Влияние антиоксидантов на свободнорадикальную активность органов мышц в условиях гипербарической оксигенации // Изв. АН СССР. Сер. биол. – 1970. – № 5. – С. 773-777
189. Бурлакова, Е. Б., Пальмина, Н. П., Ружинская, Н. Н. Изменение антиокислительной активности липидов печени в процессе её регенерации после частичной гепатэктомии // Изв. АН СССР. Сер. биол. – 1971. – № 1. – С. 134-137.
190. Fuson, K. S., Mark, R. J., Panetta, J. A., May, P. C. Characterization of LY231617 protection against hydrogen peroxide toxicity // J. Neurochemistry. – 1999. – V. 72. – P. 1154–1160.
191. Clemens, J. A., Saunders, R. D., Ho, P. P. Phebus, L. A., Panetta, J. A. The antioxidant LY231617 reduces global ischemic neuronal injury in rats // Stroke. – 1993. – V. 24. – P. 716-722.
192. Рощая, У. Н., Овчинникова, Л. П., Васюнина, Е. А., Сеницина, О. И., Кандалинцева, Н. В., Просенко, Е. А., Невинский, Г. А. Оценка цитотоксичности и эффективности антиоксидантных свойств гидрофильных производных 2,4,6-триалкилфенолов в клетках *Escherichia coli* / Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57. – № 3. – С. 326-334.
193. 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 и гепатопротекторные свойства водорастворимых производных на основе аминоалкилфенолов // Хим.-фарм. журн. – 2006. – №4 (40). – С. 117-121.
194. Пат. № 2105000 РФ, Натриевая соль [поли-(2,5-дигидроксифенилен)]-4-тиосульфокислоты как регулятор метаболизма клетки и способ её получения / Попов, В. Г., Игумнова, Е. М. – 1996.
195. Пат. № 2675978 РФ, Спортивно-энергетическая биодобавка / Бакулев, С. Е., Калинин, А. В., Якушев, М. П., Ломазова, Е. В. – 1998.
196. Шестопалов, С. С., Барчуков, В. В., Саленко, Ю. А., Кундашев, У. К. Препараты с антигипоксическими свойствами в предоперационной подготовке больных // Медико-биол. и социально-психолог. проблемы безопасности в ЧС. – 2013. – № 3. – С. 33-36.

197. Пат. № 2139048 РФ, Способ лечения острого деструктивного панкреатита // Толстой, А. Д., Медведев, Ю. В., Сопия, Р. А., Джурко, Б. И., Гольцов, В. Р., Вашетко, Р. В., Болдина, И. Г. – 1998.
198. Пат. № 2043765 РФ, Способ лечения хронических неспецифических заболеваний легких // Игнатъев В.А., Кокосов А.Н., Медведев Ю.В., Русинова Р.И. – 1995.
199. Пат. № 2240788 РФ, Детоксикационное средство // Чернов, Ю. Н., Батищева, Г. А., Бузлама, В. С., Астанина, М. А., Дронова, Ю. М., Мубаракшина, О. А. – 2004.
200. Бочкарёв, Е. Г., Сергеев, Ю. В. Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – №4. – С. 815.
201. Пат. № 2175317 РФ, Натриевая соль поли(пара-дигидрокси-пара-фенилен)-тиосульфокислоты, обладающая супероксидазной активностью, и способ ее получения / Медведев, Ю. В., Соколов, Д. В., Калниньш, К. К. – 2000.
202. Пат. № 2257202 РФ, Натриевая соль поли(парадигидрокси- парафенилен)тиосульфокислоты в качестве регулятора метаболизма клеток и антигипоксанта, фармацевтическая композиция на ее основе // Медведев, Ю. В., Соколов, Д. В., Александрова, А. Е. – 2000.
203. Пат. № 2246940 РФ, Лечебно-профилактическое средство "Спирофен", обладающее антигипоксической и антиоксидантной активностями // Медведев, Ю. В., Голенко, Н. В., Марковский, А. В. – 2004.
204. Пат. № 2224737 РФ, Полиоксифениленовые эфиры, способ их получения, биологически активное вещество, обладающее сочетанным антиоксидантным и антигипоксантами действием // Алкацева, Н. И., Павлов, А. В., Ковальченко, Ю. М. – 2002.
205. Wick, H. Action on the circulation of some new compounds related to adrenaline // Archiv fuer experimentelle pathologie und pharmakologie. – 1998. – № 205. – P. 490-523.
206. Rachlin, S., Enemark, J. Catechol amines. I. Sulfur analogs of norepinephrine // J. Med. Chem. – 1969. – № 12 (5) – P. 1089-1092.
207. Рус, О. Б., Метелица, Д. И. Высокоэффективная тест-система для определения общей антиоксидантной активности человеческой сыворотки крови // Вести НАН Беларуси, Сер. Хим. наук – 2001. – № 4 – С. 75-82.
208. Alcalay, W. Mono-(alkylmercapto)quinones // Helv. Chim. Acta – 1947. – № 30 – P. 578.

209. Ogata, Y., Sawaki, Y. Gotoh, S. Kinetics of the reaction of p-benzoquinone with sodium thiosulfate // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1968 – № 90 – P. 3469.
210. Масловская, Л. А., Петрикевич, Д. К., Тимошук, В. А., Шадыро, О. И. Синтез и антиокислительные свойства некоторых производных алкилированного пирокатехина // *Журн. общ. химии.* – 1996. – №11 (66). – С. 1893-1898.
211. Масловская, Л. А., Петрикевич, Д. К., Тимошук, В. А., Шадыро, О. И. Синтез и антиокислительная активность серосодержащих производных 3,5-ди-трет-бутилпирокатехина // *Журн. общ. химии.* – 1996. – №11 (66). – С. 1899-1902.
212. Брук, Ю. А., Рачинский, Ф. Ю. Серу- и азотсодержащие производные 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенола // В сб.: *Биологически активные соединения.* – М.; Л., 1965. – С. 183-186.
213. Ковтун, Г. А., Александров, А. Л. Окисление алифатических аминов молекулярным кислородом в жидкой фазе. Сообщение 1. Кинетические закономерности неингибированного и ингибированного окисления первичных и вторичных аминов // *Изв. Ан СССР.* – 1973. – № 10. – С. 2208-2211.
214. Ковтун, Г. А., Голубев, В. А., Александров, А. Л. Окисление алифатических аминов молекулярным кислородом в жидкой фазе. Сообщение 2. Кинетическое изучение регенерации нитроксильных радикалов в среде первичных и вторичных аминов // *Изв. Ан СССР.* – 1974. – № 4. – С. 793-799.
215. Рачинский, Ф. Ю., Большаков, Г. Ф., Брук, Ю. А., Кремень, М. З., Павлова, Л. В., Потапенко, Т. Г., Славачевская, Н. М. Синтез и противокислительные свойства некоторых серу- и азотсодержащих производных ионола // В кн.: *Химия сераорганических соединений, содержащихся в нефтях и нефтепродуктах. Том VII.* – М.-Л.: Химия, 1964. – С. 47–57.
216. Абрамян, А. Г. Эффект некоторых физиологически активных веществ на рост растений // *Биол. журн. Армении.* – 1968. – № 21 (6) – С. 53-60.
217. Pat. № 964239, GB, A radioprotective thiosulphate-betaine // С.А. 61/9403b
218. Gershon, H., Rodin, R. Substituted 2-aminothiosulfuric acids derived from  $\alpha$ -amino acids. // *J. Med. Chem.* – 1965. – № 8 – P. 864.
219. Piper, J. R., Stringfellow, C. R., Johnston, T. P. The Use of  $\alpha$ -Amino Acids in the Synthesis of Derivatives of 2-Aminoethanethiol as Potential Antiradiation Agents // *J. Med. Chem.* – 1966. – № 9 – P. 911.

220. Akerfeldt, S. Preparation and Determination of Sodiumhydrogen S-(2-aminoethyl)-Phosphorthioate. // *Acta Chem. Scand.* – 1959. – V.13. – № 6 – P. 1479-1480.
221. Авакян, Т. М., Семердзян, С. П., Нор-Аревян, Н. Г. Реакция организмов на радиацию при различных давлениях кислорода // Первичные начальные процессы биологического действия радиации: Тез. докл. II Междунар. симпозиума. – М., 1968. – С. 52.
222. Авакян, Т. М., Семердзян, С. П., Есян, Г. Т., Оганесян, Д. О. Защитное действие некоторых серосодержащих соединений против радиационного повреждения ростков *Vicia faba* // *Биол. журн. Армении.* – 1968. – № 21 (8). – С. 12-17.
223. Шашков, В. С., Федосеев, В. М., Горелова, Н. В. О радиозащитной активности некоторых новых тиурониевых производных // *Радиобиология.* – 1973. – № 1 (13). – С. 123-127.
224. Galelli, M. E., Diaz, E. G., Castro, J. A. UVB Light-induced protein carbonyl formation. Its potentiation by the presence of carbon tetrachloride and its prevention by some antioxidants or sulfur-containing radioprotectors. // *Res. Commun. Pharmacol. Toxicol.* – 1999. – № 3-4 (4). – P. 125-132.
225. Pat. № 62138426, Japan, Guanidinoethanethiosulfonic acid-containing pharmaceuticals for the treatment of liver damages // Hattori, K., Narutomi, Y., Katsumata, M., Uchikuga, S. – С.А. 108:26962.
226. Пат. № 2030402 РФ, S-(2-пиридинийэтил)-N-метилтиурония дийодид, проявляющий радиозащитную активность / Кожевников, В. В., Ортенберг, Р. Я., Абашев, Р. Г., Русских, В. С. – 1995.
227. Пат. № 2032670, РФ, S-(1-метилпиридиний-3-метил)-N,N'-диметилтиурония дийодид, проявляющий радиозащитную активность / Кожевников, В. В., Ортенберг, Р. Я., Абашев, Р. Г., Русских, В. С. – 1995
228. Anir, Kumar, Tilak, B. D. Thiodialkylenyl-5-bistetrazoles & thiouronium salts as potential slow acting anticancer agents // *Indian J. Chem.* – 1987. – V. 26B. – P. 599-601.
229. Шугалей, И. В., Зачиняев, Я. В., Бобров, А. И., Целинский, И. В. Гидрохинон и некоторые его аналоги в качестве ингибиторов окисления гемоглобина нитритом натрия. // *Журн. орг. хим.* – 1993. – № 4 (63). – С. 929-931.
- 230 А.С. № 197579, СССР, Серосодержащие производные ионола / Брук, Ю. А., Рачинский, Ф. Ю., Большаков, Г. Ф. – 1968.
231. Pat. № 3274258, USA, Hydrobenzyl thioefhers / Odenweuer, G. D. – 1968.

232. Cos, P., Hermans, N., Calomme, M., Maes L., De Bruyne, T., Pieters, L., Vlietinck, A. J., Vanden Berghe, D., Comparative study of eight well-known polyphenolic antioxidants // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2003. – V. 55. – P. 1291-1297.
233. Ueda, J.-I., Saito, N., Shimazu, Y., Ozawa, T. A comparison of scavenging abilities of antioxidants against hydroxyl radicals // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1996. – V. 333. – P. 377–384.
234. Yoshida, H., Ishikawa, T., Hosoi, H., Suzukawa, M., Ayaori, M., Hisada, T., Sawada, S., Yonemura, A., Higashi, K., Ito, T., Nakajima, K., Yamashita, T., Tomiyasu, K., Nishiwaki, M., Ohsuzu, F., Nakamura, H., Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – V. 58. – P. 1695–1703.
235. Miller, N. J., Castelluccio, C., Tijburg, L., Rice-Evans, C. The antioxidant properties of theaflavins and their gallate esters – radical scavengers or metal chelators? // *FEBS Lett.* – 1996. – V. 392. – P. 40–44.
236. Wu, J., Sugiyama, H., Zeng, L. H., Mickle, D., Wu, T-W., Evidence of trolox and some gallates as synergistic protectors of erythrocytes against peroxy radicals // *Biochem. Cell Biol.* – 1998. – V. 76. – P. 661-664.
237. Nakayama, T. Suppression of hydroperoxide-induced cytotoxicity by polyphenols // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54, Suppl. – P. 1991S-1993S.
238. Younes, M., Kayser, E., Strubelt, O. Effect of Antioxidants on Hypoxia/Reoxygenation-Induced Injury in Isolated Perfused Rat Liver // *Pharmacol. Toxicol.* – 1992. – V. 71. – P. 278-283.
239. Барабой, В. А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. – Киев: Наук. думка, 1976. – 260 с.
240. А.С. 1452087, СССР, Полидисульфид галловой кислоты как биоантиоксидант / Лосев, Ю. П., Лосев, В. И., Федулов, А. С. – 1989.
241. Еремин, А. Н. Влияние состава среды на свойства полидисульфидных биоантиоксидантов // *Приклад. биохимия и микробиология.* – 2000. – № 4 (6). – С. 449-457.
242. Метелица, Д. И., Арапова, Г. С., Еремин, А. Н., Лосев, Ю. П. Внутримолекулярный синергизм ингибирующего действия полидисульфидных антиоксидантов в системе ферритин- $H_2O_2$ -тетраметилбензидин // *Биохимия.* – 1999. – № 10 (64). – С. 1420-1431.
243. Метелица, Д. И., Еремин, А. Н., Свиридов, Д. О., Камышников, В. С. Иницирование и ингибирование радикальных процессов в системах  $H_2O_2$ -метмиоглобин (метгемо-

- глобин)-2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиазолин-6-сульфоукислота) // Биохимия. – 2001. – № 5 (66). – С. 628-639.
244. Ерёмин, А. Н., Лосев, Ю. П., Метелица, Д. И. Влияние полисульфида галловой кислоты на активность и стабильность каталазы в разных средах // Биохимия. – 2000. – № 2 (65). – С. 298-308.
245. Федулов, А. С. Очаговые травматические повреждения головного мозга: клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов в комплексной терапии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Минск, 1996.
246. Машенцева, А. А., Сейтеббетов, Т. С. Экспериментальное и теоретическое исследование взаимосвязи «структура-активность» производных коричной кислоты // Журнал Сибирского федерального университета. Сер. Химия. – 2010. – № 2. – С. 183-192.
247. Касаикина, О. Т., Кортенска, В. Д., Маринова, Э. Н., Русина, И. Ф., Янишлиева, Н. В. Ингибирующая активность природных фенольных антиоксидантов в процессах окисления липидных субстратов // Изв. АН. Сер. Хим. – 1997. – № 6. – С. 1119-1122.
248. Nardini, M., D'Aquino, M., Tomassi, G., Gentili, V., Felice, M. D., Scaccini, C., Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by caffeic acid and other hydroxycinnamic derivatives // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – V. 19. – P. 541-552.
249. Богдашев, Н. Н., Туховская, Н. А., Погребняк, А. В. Физико-химическое изучение производных коричной кислоты. 1. Взаимосвязь АОА с физико-химическими свойствами // Хим.-фарм. журн. – 1998. – № 2 (32). – С. 31-33.
250. Schwarz, K., Huang, S. W., German, J. B., Tiersch, B., Hartmann, J., Frankel, E. N., Activities of antioxidants are affected by colloidal properties of oil-in-water and water-in-oil emulsions and bulk oils // J. Agric. Food Chem. – 2000. – V. 48. – P. 4874-4882.
251. Yamanaka, N., Oda, O., Nagao, S. Prooxidant Activity of Caffeic Acid, Dietary non-flavonoid phenolic acid, on Cu<sup>2+</sup>-induced low density lipoprotein oxidation // FEBS Lett. – 1997. – V. 405. – P. 186-190.
252. Khan, N. S., Hadi, S. M. Structural features of tannic acid important for DNA degradation in the presence of Cu(II) // Mutagenesis. – 1998. – V. 13. – P. 271-274.
253. Inoue, M., Sakaguchi, N., Isuzugawa, K., Tani, H., Ogihara, Y., Role of reactive oxygen species in gallic acid-induced apoptosis // Biol. Pharm. Bull. – 2000. – V. 23. – P. 1153-1157.
254. Jacobi, H., Eicke, B., Witte, I. DNA Strand break induction and enhanced cytotoxicity of propyl gallate in the presence of copper(II) // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – V. 24. – P. 972-

978.

255. Jacobi, H., Hinrichsen, M. L., Wess, D., Witte, I. Induction of lipid peroxidation in human fibroblasts by the antioxidant propyl gallate in combination with copper(II) // *Toxicol. Lett.* – 1999. – V. 110. – P. 183-190.

256. Satoh, K., Sakagami, H. Effect of cysteine, N-acetyl-L-cysteine and glutathione on cytotoxic activity of antioxidants // *Anticancer Res.* – 1997. – V. 17. – P. 2175-2179.

257. Sakagami, H., Satoh, K. The Interaction Between two antioxidants, sodium ascorbate and gallic acid: radical intensity and apoptosis induction // *Anticancer Res.* – 1996. – V. 16. – P. 1231-1234.

258. Sakagami, H., Satoh, K., Makino, Y. et al. Effect of  $\alpha$ -tocopherol on cytotoxicity induced by UV irradiation and antioxidants // *Anticancer Res.* – 1997. – V. 17. – P. 2079-2082.

259. Scott, J. W., Cort, W. M., Harley, H., Parrish, D. R., Saucy, G., 6-Hydroxychroman-2-carboxylic acids: novel antioxidants // *J. Am. Oil Chem. Soc.* – 1974. – V. 51. – P. 200-203.

260. Одиноков, В. Н., Спивак, А. Ю., Кнышенко, О. В. Рацемические и оптические активные аналоги  $\alpha$ -токоферола с модифицированной боковой цепью: синтез и биологическая активность // *Биоорг. химия.* – 2007. – № 4. – Т.33. – С. 387-404.

261. Birringer, M., Drogan, D., Brigelius-Flohe, R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain  $\omega$ -oxidation and consecutive  $\beta$ -oxidation // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – V. 31. – P. 226-232.

262. Кнышенко, О. В., Парфенова, Т. И., Спивак, А. Ю., Одиноков, В. Н., Башкатов, С. А. Синтез и гепатопротекторная активность полизамещённых хроманов и бензохроманов // в сб.: *Новые лекарственные средства: успехи и перспективы.* – Уфа: Гилем, 2005. – С. 34-36.

263. Cao, G., Alessio, H. M., Cutler, R. G. Oxygen-radicals absorbance capacity assay for antioxidants // *Free Radical Biol. and Med.* – 1993. – V. 14. – P. 303-311.

264. Тибирькова, Е. В., Косолапов, В. А., Спасов, А. А. Антиоксидантные и мембранопротекторные свойства тролокса // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 2009. – № 2. – Т. 72. – С. 47-50.

265. Balthazary, S. T., Sallmann, H. P., Fuhrmann, H. The Determination of TBA-reactive substances and alkenals in the presence of antioxidants // *Acta Vet. Hung.* – 1999. – V. 47. – P. 155-159.

266. Bebbington, D., Monck, N. J. T., Gaur, S., Palmer, A. M., Benwell, K., Harvey, V., Malcolm, C. S., Porter, R. H. P., 3,5-Disubstituted-4-hydroxyphenyls linked to 3-hydroxy-2-methyl-4(1H)-pyridinone: potent inhibitors of lipid peroxidation and cell toxicity // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. – P. 2779-2782.
267. Casini, A. F., Pompella, A. Comporti, M. Liver glutathione depletion induced by bromobenzene, iodobenzene, and diethylmaleate poisoning and its relation to lipid peroxidation and necrosis // *Am. J. Pathol.* – 1985. – V. 118. – P. 225-237.
268. Mickle, D. A. G., Li, R. K., Weisel, R. D. Birnbaum, P. L., Wu, T. W., Jackowski, G., Madonik, M. M., Burton, G. W., Ingold, K. U., Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infarction // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – V. 47. – P. 553-557.
269. Petty, M. A., Grisar, J. M., De Jong, W. Protective Effects of an  $\alpha$ -tocopherol analogue against myocardial reperfusion injury in rats // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – V. 210. – P. 85-90.
270. Grisar, J. M., Petty, M. A., Bolkenius, F. N., Dow, J., Wagner, J., Wagner, E. R., Haegele, K. D., De Jong, W. A Cardioselective, hydrophilic N,N,N-trimethyl-ethanaminium  $\alpha$ -tocopherol analogue that reduces myocardial infarct size // *J. Med. Chem.* – 1991. – V. 34. – P. 257-260
271. Petty, M. A., Poulet, P., Haas, A. Namer, I. J., Wagner, J., Reduction of traumatic brain injury-induced cerebral oedema by a free radical scavenger // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – V. 307. – P. 149-155.
272. Murase, H., Yamauchi, R., Kato, K., Kunieda, T., Terao, J., Synthesis of a novel vitamin E derivative, 2-( $\alpha$ -D-glucopyranosyl) methyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol, by  $\alpha$ -glucosidase-catalyzed transglycosylation // *Lipids.* – 1997. – V. 32. – P. 73-78.
273. Kagiya, S., Murase, H. A Water soluble vitamin E as a aioantioxidant // *Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Всесоюз. конф.* – М., 2002. – P. 227-228.
274. Буравлев, Е. В., Чукичева, И. Ю., Сукрушева, О. В., Шевченко, О. Г., Кучин, А. В. Мембранопротекторные свойства карбоксильных производных на основе 2,6-дизоборнил-4-метилфенола // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2015. – № 6. – С. 1406-1412.
275. Плотников, М. Б., Смольякова, В. И., Иванов, И. С., Кучин, А. В., Чукичева, И. Ю. Синтез и биологическая активность производных О-изоборнилфенола // *Хим.-фарм. журн.* – 2010. – Т. 44, – № 10. – С. 9-12.

276. Ukhin, L. Yu., Suponitsky, K. Yu., Shepelenko, E. N., Belousova, L. V., Alekseenko, D. V., Borodkin, G. S., Etmetchenko, L. N. Reactions of 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone with mercapto carboxylic acids // *Russ. Chem. Bull.* – 2016. – V. 65. – С. 727-730.
277. Заиков, Г. Е., Володькин, А. А., Ломакин, С. М. Фундаментальные исследования и технологии получения метилового эфира 3-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты // *Хим. физика и мезоскопия.* – 2012. – Т. 14. – № 2 – С. 271-284.
278. Pat. № 2364126 Ger., 3-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionates / Haerberli, J., Park, K. P., Velluro, A. F., Nurnberger, G. F. // 1974. – № 19 (81). – С.А. 120260d.
279. Pat. № 2364121 Ger., 3-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propionates / Park, K. P., Velluro, A. F. // 1974. – № 19 (81). – С.А. 120262f.
280. Володькин, А. А., Заиков, Г. Е., Евтеева, Н. М., Ломакин, С. М., Мадюскин, Н. Н., Кузнецова, О. Н., Русанова, С. Н. Структура и антиокислительные свойства трет.бутилового эфира 3-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксифенил)пропионовой кислоты // *Вестн. Казан. технолог. университета.* – 2013. – Т. 16. – № 4. – С.147-150.
281. Титова, Т. Ф. Синтез и свойства 4-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-оксифенил)бутан-2-она, метилового эфира 3-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4-оксифенил)пропионовой кислоты и их производных: дисс. ... канд. хим. наук. – Новосибирск, 1987.
282. Миль, Е. М., Мышлякова, О. В., Махонькова, А. Д. Эффект действия малых доз облучения и химических препаратов // XXVI Симпозиум «Современная химическая физика»: Тез. докл.. – Туапсе, 2004. – С. 228.
283. Жижина, Г. П., Заварыкина, Т. М., Миль, Е. М., Бурлакова, Е. Б. Изменение структурных характеристик ДНК селезенки мышей после введения фенозана и общего воздействия  $\gamma$ - радиации в малой дозе с малой мощностью // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2007. – Т. 47. – № 4. – С.414-422.
284. Ерохин, В. Н., Кременцова, А. В., Семенов, В. А., Бурлакова, Е. Б. Влияние антиоксиданта 4-гидрокси- 3,5-ди-*tert*-бутилфенилпропионовой кислоты (фенозана) на развитие злокачественных новообразований // *Изв. РАН. Сер. биол.* – 2007. – № 5. – С. 583-590.
285. Беспалов, В. Г., Александров, В. А., Корман, Д. Б. Антиканцерогенный эффект фенольного антиоксиданта фенозана (4-гидрокси-3,5-ди-*tert*-бутилфенилпропионовой

- кислоты) на спонтанный канцерогенез у крыс и мышей // Сибирю онколог. журн.– 2012. – № 2. – С. 52-56.
286. Миль, Е. М., Албантова, А. А, Бурлакова, Е. Б. Влияние антиоксиданта фенозана и облучения в малой дозе на содержание белков p53 и bcl-2 у мышей разных линий // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2010. – Т. 50. – № 1. – С. 58-64.
287. Горбатова, Е. Н., Духович, Ф. С., Курочкин, В. К. Изучение эффектов сверхмалых доз фенозана // Росс. хим. журн. – 1999. – № 5. – С. 80-81.
288. Бойков, П. Я., Бродский, В. Я., Шевченко, Н. А. Влияние синтетического антиоксиданта фенозана на синтез белков // Биоантиоксидант: Тез. докл. V Междунар. конф. – М., 1997. – С. 10-12.
289. Овечко, Н. Н., Раевская, Г. Б., Крохина, Г. Б., Бурлакова, Е. Б. Влияние антиоксиданта фенозан на выживаемость клеток линий НИИ ЗТЗ // Биоантиоксидант: Тез. докл. IV Междунар. конф. – М., 1993. – С. 47-48.
290. Пальмина, Н. П., Мальцева, Е. Л., Бурлакова, Е. Б. Протеинкиназа С – пероксилипидзависимый фермент // Хим. физ. – 1995. – Т. 14. – № 11. – С. 47-60.
291. Трещенкова, Ю. А., Голощапов, А. Н., Бурлакова, Е. Б. Влияние низких доз фенозана на лактатдегидрогеназу и микровязкость микросомальных мембран клеток мозга мышей // Радиационная биология. Радиобиология. – 2003. – Т. 43. – № 3. – С. 320-322.
292. Будаговская, Н. В., Гуляев, В. И. Влияние амбиола, фенозана и верапамила на скорость роста растений // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 68-69.
293. Архипова, Г. В., Бурлакова, Е. Б., Корман, Д. Б. Молекулярные основы разработки и внедрения антиоксиданта фенозана нового противосудорожного препарата с ноотропным действием для лечения эпилепсии и больных с нарушениями памяти и обучаемости // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 45-46.
294. Кондратенко, С. Н., Стародубцев, А. К., Белякова, Г. А. ВЭЖХ – определение и фармакокинетика нового отечественного препарата Дибуфелон // Хим.-фарм. журн. – 2009. – Т. 43. – № 11. – С.54-56.
295. Пат. № 2063743, РФ, Крем для питания, защиты и предотвращения старения кожи // Евсеенко, Л. С., Каплан, Е. Я., Каляев, Г.И. – 1993.
296. Пат. док. 32973 – № 98094748, Комбінована мазь для лікування ран "Нітафен" // Гудивок, Я. С., Ляпунов, М. О., Шеремета, Л. М. –1998.

297. Пат. док. 41558 – № 2000021183, Лікарський засіб для лікування ран "поліфен" / Гудивок, Я. С., Шеремета, Л. М., Крися, В. М., Литвин, Б. Л., Лис, Р. І. – 2000.
298. Пат. док. 33167 – № 98126976, Комбінована мазь для лікування ран "мазь фенітол" // Шеремета, Л. М., Ляпунов, М. О. – 1998.
299. Пат. № 2073459, РФ, Кормовая добавка // Максаков, В. Я., Войтенко, Т. С., Сейбу, Т. С., Семенютин, В. В. – 1997.
300. Ершов, В. В., Плеханова, Л. Г., Белостоцкая, И. С., Остапец-Свешникова, Г. Д. Соли 4-гидрокси-3,5-ди-трет.бутилфенилпропионовой кислоты – водорастворимые биоантиоксиданты // Биоантиоксидант: Тез. докл. II Междунар. конф. – М., 1986. – С. 6-7.
301. Бурлакова, Е. Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Росс. хим. журн. – 1999. – № 5. – С. 3-11.
302. Молочкина, Е. М., Озерова, И. Б., Бурлакова, Е. Б. Действие фенозана и экзогенного ацетилхолина на ацетилхолинэстеразу и систему липидной пероксидации в мембранах клеток головного мозга // Росс. хим. журн. – 1999. – № 5. – С. 63-71.
303. Жигачева, И. В., Евсеенко, Л. С., Бурлакова, Е. Б. Фенозан калия – препарат для защиты тканей в условиях гипоксии // ЕвразияБио-2010: Сб. тез. II междунар. конгресса – М., 2010. – С. 67-68.
304. Жигачева, И. В., Евсеенко, Л. С., Мохова, Е. Н. Фенозан калия и возможные механизмы его действия на функциональное состояние митохондрий в малых и сверхмалых дозах // ЕвразияБио-2010: Сб. тез. II междунар. конгресса – М., 2010. – С. 69-70.
305. Микаэлян, Э. М., Агаджанов, М. И. Регуляция фенозаном "К" перекисного окисления липидов // Биоантиоксидант: Тез. докл. IV Междунар. конф. – М., 1992. – С. 66-67.
306. Касимова, С. И., Влияние фенозана калия, апплицированного в гипоталамические ядра на состояние ПОЛ в тканях и мембранных образованиях висцеральных органов // Биоантиоксидант: Тез. докл. IV Междунар. конф. – М., 1992. – С. 40.
307. Брагинская, Ф. И., Букин, В. А., Озолин, О. Н. Изучение влияния фенозана на ДНК И РНК-полимеразу на основе ультразвуковых измерений // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюз. конф. – М., 1989. – С. 63.
308. Мальцева, Е. Л., Пальмина, Н. Л., Бурлакова, Е. Б. Природный ( $\alpha$ -токоферол) и синтетический (калиевая соль фенозана) антиоксиданты как регуляторы активности

- протеинкиназы С в широком диапазоне концентраций ( $10^{-4}$ -  $10^{-20}$ ) // Биол. мембраны. – 1998. – № 2 – Т. 15. – С. 199-212.
309. Архипова, Г. В., Архипов, В. И., Федотова, И. Б., Бурлакова, Е. Б. Влияние синтетического антиоксиданта фенозана-К на диссоциированное обучение и состав липидов структур головного мозга у крыс линии КМ // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюз. конф. – М., 1989. – Т. 1. – С. 146.
310. Трещенкова, Ю. А., Голощапов, А. Н., Бурлакова, Е. Б. Влияние фенозана-К на билипидный слой биомембран // Биоантиоксидант: Тез. докл. Междунар. конф. – М., 1998. – С. 182.
311. Burlakova, E. B., Goloshchapov, A. N., Konradov, A. A., Molochkina, E. M., Treshchenkova, Yu. A., Shishkina, L. N. Antioxidants as radioprotecting agents for low-level irradiation // Inter. Congress Series. – 2002. – V. 1236. – P.387-390.
312. Конорев, Е. А., Пичугин, В. В., Полумисков, В. Ю. Кардиопротективное действие фенозана при реперфузии ишемизированного миокарда // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюз. конф. – М., 1989. – Т. 2. – С. 156-157.
313. Пахомов, В. Ю., Шуляковская, Т. С. Защитное действие фенозана калия при интоксикации крыс канцерогенным N-нитрозодиэтиламином (НДЭА) // Биоантиоксидант: Тез. докл. IV Междунар. конф. – М., 1992. – Т. 2. – С. 138-139.
314. Бабаев, М. Ш. Влияние анфена и калиевой соли фенозана на частоту спонтанных и радиационно-индуцированных ядерных хлорофильных мутаций у арабидопсиса и генных мутаций в клетках кишечной палочки // Биоантиоксидант: Тез. докл. IV Междунар. конф. – М., 1992. – Т. 1. – С. 136-137.
315. Пашин, Ю. В., Бахитова, Л. М., Бентхен, Т. И. Ингибирование мутагенной активности химических канцерогенов фенозанами // Оценка активности природных и сточных вод: Матер. конф. – Ярославль, 1986. – С. 68-71.
316. Петрыкина, З. М., Полин, А. Н., Плеханова, Л. Г. Антимикробная активность фенозана // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюз. конф. – М., 1989. – Т. 1. – С. 93-94.
317. Сторожок, Н. М., Перевозкина, М. Г., Никифоров, А. Г., Русина, И. Ф. Особенности ингибирующего действия антиоксидантов группы ИБХФАНов // Науч. вест. Тюменской мед. академии – 2003. – № 1. – С. 52-59.

318. Сторожок, Н. М., Перевозкина, М. Г., Никифоров, А. Г., Русина, И. Ф., Бурлакова, Е. Б. Взаимосвязь строения и ингибирующего действия производных фенозана // Кинетика и катализ. – 2004. – Т. 45. – № 6. – С. 863-871.
319. Сторожок, Н. М., Перевозкина, М. Г., Никифоров, А. Г. Взаимосвязь химической структуры и ингибирующего действия стерически затрудненных фенолов при окислении метилолеата в гомогенной и микрогетерогенной системах // Изв. АН. Сер. хим. – 2005. – № 2. – С. 323-328.
320. Перевозкина, М. Г., Сторожок, Н. М., Борисенко, В. Е. Сравнительная активность феноксильных радикалов пространственно затрудненных фенолов производных фенозана // Вестн. Тюмен. гос. ун-та. – 2006. – № 3. – С. 58-66.
321. Молочкина, Е. М., Озерова, И. Б., Брагинская, Ф. И. и др. Антиоксидантные и антиацетилхолинэстеразные свойства гибридных соединений группы Ихфанов // Биоантиоксидант: Тез. докл. V Междунар. конф. – М., 1998. – С. 153-154.
322. Богатыренко, Т. Н., Бурлакова, Е. Б., Конрадов, А. А. Активность антиоксидантов как регуляторов роста клеток растений и ее связь с их физико-химическими константами // Биоантиоксидант: Тез. докл. V Междунар. конф. – М., 1998. – С. 26-27.
323. Вольева, В. Б., Домнина, Н. С., Сергеева, О. Ю., Комарова, Е. А., Белостоцкая, И. С., Комиссарова, Н. Л. Структурные факторы активности макромолекулярных фенольных антиоксидантов // Журн. орг. хим. – 2011. – Т. 47. – № 4. – С. 484-489.
324. Домнина, Н. С., Сергеева, О. Ю., Комарова, Е. А., Михайлова, М. Е., Вольева, В. Б., Белостоцкая, И. С., Комиссарова, Н. Л. Индикаторные свойства гибридов олигомерных полиэтиленгликолей с пространственно-затрудненными фенолами // Журн. орг. хим. – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 382-386.
325. Трегубова, И. А., Косолапов, В. А., Спасов, А. А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиолог. наук. – 2012. – Т. 43. – № 1. – С. 75-94.
326. Пат. № 1162781, РФ, Способ получения 4-оксифенилхлоралканов / Просенко, А. Е., Ким, А. М., Крысин, А. П., Коптюг, В. А. – 1993.
327. Титце, Л., Айхер, Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 2004. – 704 с.
328. Вольева, В. Б., Комиссарова, Н. Л., Белостоцкая, И. С., Ершов, В. В., Взаимодействие 3,6-ди-*трет*-бутилпирокатехина с хлористым тионилом в присутствии диметилформамида. // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1984 – № 7. – С. 1635-1637.
329. Chang, J. Y., Lee, Sh. W., Park, P. J., Han, M. J., Synthesis of a linear phenolic polymer

by an aromatic elektrophilic substitution reaction // *Macromolecules*. – 1997. – V. 30. – P. 8075-8077.

330. А.С. 386937, СССР, Способ получения алкилтиуроний хлоридов / Миргород Ю.А. – 1974.

331. Леванова, Е. П., Грабельных, В. А., Вахрина, В. С., Руссавская, Н. В., Албанов, А. И., Корчевин, Н. А., Розенцвейг, И. Б. Синтез новых производных 2-(алкенилсульфанил)пиримидина // *Журн. орг. хим.* – 2014. – Т. 50. – № 3. – С. 440-444.

332. Каримов, М. Б., Расулов, С. А., Хусейнов, К. Б., Килесанов, Б. Х. Тиурониевые соли производных 1,3-диоксолана // *Состояние и перспективы развития ассортимента хим. реактивов для важнейших отраслей народного хозяйства и науч. исследований: Тез. докл. 3 Всесоюз. совещ по хим. реактивам.* – Ч. 2. – Ашхабад, 1989. – С. 164.

333. Сорокин, М. С., Лопырев, В. А., Чипанина, Н. Н., Шерстянникова, Л. В., Воронков, М. Г. Галогениды S-(триметоксисилилметил)- и S-(силатранилметил)изотиурония и их N-замещенные // *Журн. общ. хим.* – 2004. – Т. 74. – № 4. – С. 603-610.

334. Химическая энциклопедия: В 5 т.: т. 4: Полимерные – Трипсин / Редкол.: Зефиоров Н.С. (гл.ред.) и др. – М.: Большая Российская энцикл., 1995. – 639 с.

335. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Дюбченко, О. И., Стоянов, Е. С. Синтез галогенидов S-алкилизотиурония по реакции тиомочевины с  $\omega$ -(4-гидроксиарил)галогеналканами // *Журн. орг. хим.* – 2001. – № 9 (37). – С. 1317-1320.

336. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Душкин, М. И., Зенков, Н. К., Меньшикова, Е. Б. Синтез и антиокислительная активность новых водорастворимых солей 3-(4-оксифенил)пропилизотиурония и -аммония / *Хим.-фарм. журн.* – 2001. – Т. 35. – № 3. – С. 22-25.

337. Олейник, А. С., Певнева, Н. Ю., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Хощенко, О. М., Душкин, М. И. Синтез и биологическая активность гидрофильных алкилфенолов // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 559-564.

338. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Просенко, А. Е. Новые подходы к созданию биологически активных водорастворимых антиоксидантов / *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2011. – Т. 19. – № 6. – С. 589-600.

339. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Клепикова, С. Ю., Терах, Е. И., Просенко, А. Е. Синтез полифункциональных водорастворимых антиоксидантов на основе  $\omega$ -(4-

гидроксиарил)галогеналканов // Современные проблемы органической химии: тр. междунар. конф. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2001. – С. 95.

340. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Клепикова, С. Ю., Горох, Е. А., Просенко, А. Е. Направленный синтез водорастворимых антиоксидантов с бифункциональным механизмом противоокислительного действия // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 232-234.

341. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Горох, Е. А., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Водорастворимые производные тиоалкилфенолов как биоантиоксиданты нового типа // 4-й междунар. симп. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи»: Сб. науч. трудов. – С.-Пб.: 2002. – С.43.

342. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Шварц, Я. Ш., Душкин, М. И. Гидрофильные тио(амино)алкилфенолы как водорастворимые биоантиоксиданты нового типа // IV Нац. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». Сборник трудов. – Смоленск, 2005. – С. 41-42.

343. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Водорастворимые полифункциональные антиоксиданты: перспективные направления синтеза и биологическая активность // Биоантиоксидант: Тез. докл. VIII Междунар. конф. – М.: РУДН, 2010. – С. 193-194.

344. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1968. – 944 с.

345. Гринвуд, Н., Эршно, А. Химия элементов: в 2 томах; пер. с англ. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2011. – Т. 2. – С. 164.

346. Коваль, Ю. И., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Взаимодействие  $\omega$ -(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с тиомочевинной и бромоводородной кислотой // Студент и научно-технический прогресс: Химия: Мат. XL Междунар. научной студен. конф. – Новосибирск, 2002. – С. 127-128.

347. Коваль, Ю. И., Кандалинцева, Н. В. Синтез бромидов S-[ $\omega$ -(4-гидроксифенил)-алкил]изотиурония и некоторых производных на их основе // Современные проблемы теоретич. и экспериментальной химии: Тез. докладов IV Всерос. конф. Молодых ученых. – Саратов, 2003. – С. 74.

348. Терней, А. Современная органическая химия. В 2-х т. М.: Мир, 1981. – Т. 2. – С. 337.

349. Пинко, П. И., Терах, Е. И., Горох, Е. А., Никулина, В. В., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Синтез несимметричных сульфидов на основе  $\omega$ -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов и исследование их противоокислительных свойств // Журн. прикл. химии. – 2002. – № 10 (75). – С. 1694-1698.
350. А.С. № 1387361, СССР, Крысин, А. П., Ногина, Н. И., Кузубова, Л. И., Осташевская, Л. А., Просенко, А. Е. Производные трет-бутил-4-оксифенил-ди-(три)сульфидов в качестве модификаторов физико-химических свойств стеклонеполненного полиамида-6 – 1988.
351. Пинко, П. И., Терах, Е. И., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Получение и исследование антиокислительной активности сложных тиоэфиров на основе  $\omega$ -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов // Журн. прикл. химии. – 2001. – № 11 (74). – С. 1843-1847.
352. А.С. № 1340123, СССР, Кириллова, Э. И., Лугова, Л. И., Крысин, А. П., Просенко, А. Е., Пинко, П. И., Кузнецова, С. В., Ленина, Е. С., Алексеева, Н. А., Малахова, Г. П. Полимерная композиция и три-[ $\gamma$ -(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)пропилтио]фосфит в качестве термостабилизатора полимерной композиции. – 1987.
353. Пинко, П. И., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Григорьев, И. А. Синтез  $\omega$ -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов и их кислотно-катализируемые превращения // 4-й междунар. симп. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» : Сб. науч. трудов. – С.-Пб.: 2002. – С.68.
354. Горох, Е. А., Пинко, П. И., Кандалинцева, Н. В., Марков, А. Ф., Просенко, А. Е. Синтез производных на основе 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола // V молодежная науч. школа-конф. по орг хим: Тез. докл. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – С. 141.
355. Пат. № 1074865, СССР, Способ получения 3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенилалкилмеркаптанов / Просенко, А. Е., Ким, А. М., Крысин, А. П., Коптюг, В. А., Попов, Л. К., Парамонов, В. И. – 1983.
356. Pat. № 10-316829, Japan, Production of aliphatic polythiol compound / Yamaguchi, S., Oda, R., Mitsui, J., Ono, S. – 2000.
357. Дюбченко, О. И., Дмитриев, А. И., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез полифункциональных фенольных антиоксидантов, содержащих в пара-алкильной цепи

сульфидную и аминную группы / Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине: Мат. Междунар. научно-практ. конф. – Новосибирск, 2013. – С. 91-92.

358. Кандалинцева, Н. В., Просенко, О. И., Ахметгареева, А. Р., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Окисление некоторых сера-, азотсодержащих алкилфенолов под действием гидропероксидов // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2015. – № 4 – Т. 26. – С. 59-67.

359. Ягунов, С. Е., Семенюк, М. Б., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Просенко А.Е. N-, S-, Se-содержащие бифосфонаты 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013»: тез докл.– С.-Пб, 2013. – С. 299.

360. Назаров, Е. И., Карпов, Л.М., Вонгай, В.Г., Конуп, И.П., Цымбал, И. П. Элементарный иод: антигистаминное и антиоксидантное действие. – Одесса, 1998. – Изд-во Одес. ун-та. – 11 с.

361. Lloyd, D., Ross, M. W. The reactions of some bromo-derivatives of compounds having Rreactive methylene groups with thioureas, and of aome resultant thiouronium salts with base // Tetrahedron. – 1980. – № 18 – V. 6. – P. 2675-2679.

362. Терах, Е. И., Кандалинцева, Н. В., Никулина, В. В., Пинко, П. И., Просенко, А. Е. Изучение реакционной способности тиоалкилфенолов по отношению к кумилпероксидным радикалам и гидропероксиду кумола // Нефтехимия, 2004. – № 3 – Т. 44. – С. 237-240.

363. Рабинович, В. А., Хавин, З. Я. Краткий химический справочник. – Л.: Химия, 1977. – С. 85.

364. Seidell, A. Solubilities of inorganic and metal organic compounds: 3ed., V.1. – New York: D. Van Nostrand Company, 1940. – P. 1316-1319.

365. Просенко, А. Е., Клепикова, С. Ю., Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Душкин, М. И., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б. Синтез и исследование антиоксидантных свойств новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Бюлл. СО РАМН. – 2001. – № 1 – Т. 21. – С.114-126.

366. Куприна, Т. С., Челпанова, Н. Ю., Кравцов, С. О., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез гидроксиарилпропилтиосульфонов – полифункциональных водорастворимых антиоксидантов // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты:

Доклады и тезисы Всеросс. конф. молодых ученых и II школа им. акад. Н.М. Эмануэля. – М.: РУДН, 2006. – С. 120-121.

367. Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Куприна, Т. С., Певнева, Н. Ю., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е. Гидрофильные гибридные антиоксиданты фенольного типа: синтез и биологическая активность // Современные проблемы органической химии: тр. Всерос. науч. конф. – Новосибирск, 2007. – С. 141.

368. Кандалинцева, Н. В. Полифункциональные водорастворимые антиоксиданты фенольного типа. // Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Доклады и тезисы Всеросс. конф. молодых ученых и VII школа им. акад. Н.М. Эмануэля. – М.: РУДН, 2015. – С. 81-101.

369. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Гидрофильные S(Se)-содержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез и свойства / Свободные радикалы в химии и жизни: сб. тез. докл. II Междунар. конф. – Минск: Изд. центр БГУ, 2017. – С. 14.

370. Kandalintseva, N. V., Oleynik, A. S., Trubnikova, Y. N., Prosenko, A. E., Men'shchikova, E. B., Zenkov, N. K., Bogatyrenko, T. N. The Directional synthesis and pharmacologically activity of hydrophilic thioalkylphenols with antioxidant properties // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Book 5: Abstracts. – Saint Petersburg, 2019. – P. 154.

371. Stasevych, M. V., Chervetsova, V. G., Plotnikov, M. Yu., Platonov, M. O., Sabat, S. I., Musyanovych, R. Ya., Novikov, V. P. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2006. – 2. – P. 33-39.

372. Gunter, W. H. H., Mautner, H. G., Analogs of parasympathetic neuroeffectors. I. Acetylselenocholine, selenocholine, and related compounds // J. Med. Chem. – 1964. – №7. – P. 229-232.

373. Kriby, G.W., Trethewey, A. N., Reactive selenoaldehydes formed from selenenyl derivatives by 1,2-elimination and trapped in situ as cycloadducts with conjugated dienes // J. Chem. Soc, Perkin Trans. I. – 1988. – P. 1913-1922.

374. Голянд, М.С. // Химическая промышленность. – 1977. – № 2. – С. 45-47.

375. Пат. № 2 586 067, РФ, Бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенид, обладающий антиоксидантной и гипогликемической активностью // Айзман, Р. И., Гай-

дарова, А. П., Кандалинцева, Н. В., Корощенко, Г. А., Просенко, А. Е., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е. – 2015.

376. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез селенсодержащих производных на основе *para*-бромпропилзамещенных фенолов // Изв. АН. Сер. хим. – 2018. – № 5. – С. 852–857.

377. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Новые селенсодержащие антиоксиданты 3-(4-гидроксиарил)пропильного ряда // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013»: тез докл.– С.-Пб, 2013. – С. 299.

378. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и исследование антиоксидантных свойств селенсодержащих алкилфенолов / Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине: Мат. Междунар. научно-практ. конф. в 2 частях. – Новосибирск: НГПУ, 2013. – Часть 2. – С. 142-143.

379. Kholshin, S., Yagunov, S., Cheblukova, V., Kandalintseva, N., Prosenko, A., New selenium-containing derivatives of alkylated phenols: synthesis, antioxidant and biological activity // Siberian winter conference «Current topics in organic chemistry»: Book of abstracts, – Sheregesh, Russia. – P. 137.

380. Wirth, T., Organoselenium chemistry. Synthesis and reactions // Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA. – 2012. – 448 p.

381. Gunther, W. H. H., Mautner, H. G., The Synthesis of selenocoenzyme A 1,2 // J. Am. Chem. Soc., 87. – 1965. – № 12. – P. 2708-2716.

382. Ягунов, С. Е., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В. Алкилпирокатехины: подходы к синтезу и антирадикальные свойства / Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2013. – № 5 (15). – С. 5-12.

383. Ягунов, С. Е., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и антиоксидантная активность 5-гидроксикумаранов, 6-гидроксихроманов и серосодержащих производных на их основе / Изв. АН. Сер. хим. – 2013. – № 6. – С. 1395-1400.

384. Гайдарова, А. П., Корощенко, Г. А., Кандалинцева, Н. В., Айзман, Р. И. Роль антиоксидантов в коррекции углеводного обмена при сахарном диабете (на примере «Селенофана») // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Мат Седьмой Всерос. научно-практ. конф. – Новосибирск, 2015. – С. 44-45.

385. ВОЗ: Информационный бюллетень: Диабет // Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата обращения: 18.12.2019 г.)

386. Трубникова, Ю. Н., Ягунов, С. Е., Гаас, Н. А., Олейник, А. С., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и противоокислительные свойства  $\omega$ -[3-(4-гидроксиарил)пропилтио]алка-новых кислот / *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2011. – Т.19. – № 6 – С. 685-691.
387. Степанова, Т. С., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Гаас, Н. А., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и противоокислительная активность гидроксibenзилтиоэтановых кислот // *Бутлеровские сообщения*. – 2012. – Т. 29. – № 1. – С. 47-54.
388. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Олейник, А. С., Трубникова, Ю. Н., Гаас, Н. А., Просенко, А. Е. Гидрофильные S-, Se-, N-, P-содержащие алкилфенолы – новое поколение полифункциональных антиоксидантов // *Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине: Мат. Междунар. научно-практ. конф.: в 2 частях*. – Новосибирск: НГПУ, 2013. – Часть 1. – С. 114.
389. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Чеблукова, В. П., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и исследование антиоксидантных и биологических свойств новых селенсодержащих производных алкилированных фенолов // *Биоантиоксидант: Тез. докл. IX Междунар. конф.* – М., 2015. – С. 154.
390. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Гидрофильные биологически активные антиоксиданты на основе S(Se)-функционализации алкилированных фенолов // *Современные проблемы органической химии: тр. Всерос. науч. конф.* – Новосибирск, 2017. – С. 83.
391. Трубникова, Ю. Н., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и антиоксидантные свойства гидроксиарилтиоалкановых кислот // *Современные проблемы органической химии: тр. Всерос. науч. конф.* – Новосибирск, 2017. – С. 300.
392. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Гидрофильные S(Se)-содержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез и свойства // *Свободные радикалы в химии и жизни: сб. тез. докл. II Междунар. конф.* – Минск: Изд. центр БГУ, 2017. – С. 14.
393. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез новых селенсодержащих аналогов фенозан-кислоты // *Изв. АН, Сер. хим.* – 2019. – № 12. – С. 2374-2376.
394. *Справочник химика*. – Т.3. – Л.: Химия, 1965. – С. 85-98.

395. Брук, Ю. А., Рачинский, Ф. Н. Экранированные фенолы. V. Взаимодействие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксибензилбромида с серусодержащими нуклеофильными агентами // Журн. орг. хим. – 1967. – № 12. – С.2174-2178.
396. Pat. № 4,021,468 US, Thiaalkyl phenols / Lind H. // Chem. Abstrs. – 1977.
397. 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 – Т. 46. – С. 471-475.
398. Kolka, A. J., Napolitano, J. P., Ecke, G. G. The ortho-alkylation of phenols. // J. Org. Chem. – 1956. – V. 21. – №6. – P. 712-713.
399. Марков, А. Ф. Синтез и антиокислительная активность серосодержащих производных *o*-циклогексилфенолов: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03. – Новосибирск, 2006. – 161 с.
400. 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 замещенных гидроксипензиламинов и их хлороводородных солей // Нефтехимия. – 2005. – № 5 – Т. 45. – С. 359-363.
401. Вольева, В. Б., Курковская, Л. Н., Белостоцкая, И. С., Комисарова, Н. Л. Исследование кватернизации 2,4-ди-*трет*-бутил-6-метиламинофенола методом ЯМР // Журн. орг. хим. – 2003. – Т. 39. – № 1. – С. 101-104.
402. Massy, D. J. R., McKillop, A., Carboxyalkylthiomethylation of phenols // Synthesis. – 1989. – № 4. – P. 253-255.
403. Houston, T. A., Wilkinson, B. L., Blanchfield, J. T. // Organic Letters. – 2004. – № 6(5). – P. 679-681.
404. Koyanagi, J., Kamei, T., Ishizaki, M., Nakamura, H., Takahashi T. // Chem. Pharm Bull. – 2014. – № 62. – V. 8. – P. 816-819.
405. Jie, L. K., Yan-Kit, C., Chau, S. H., Yan, F. Y.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Studies on the positional isomers of methyl selenalaurate and telluralaurate // J. Chem. Soc., Perkin Transactions. – 1991. – V. 2. – № 4. – P. 501-508.
406. Гринвуд, Н., Эршно, А. Химия элементов: в 2 томах; пер. с англ. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2011. – Т. 1. – 607 с.
407. Лясковская, Ю. Н., Пиульская, В. И. Методы исследования окислительной порчи жиров. – М., ГОСИНТИ, 1960.

408. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Толстиков, Г. А. Исследование антирадикальной активности паразащенных 2,6-ди-трет.-бутилфенолов // Современные проблемы органической химии: тр. междунар. конф. – Новосибирск, 2001. – С. 43.
409. Клепикова, С. Ю., Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е. Душкин, М. И., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б. Исследование антиокислительной активности новых полифункциональных водорастворимых антиоксидантов фенольного типа // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Тр. Нац. науч.-практич. конф. с междунар. участием. – Смоленск, 2001. – С. 35-37.
410. Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В., Толстиков, Г. А. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования стабилизатора СО-3 и функциональных производных  $\omega$ -(4-гидроксиарил)алкильного ряда // Кинетика и катализ. – 2002. – № 1 – Т. 43. – С. 34-38.
411. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Терах, Е. И., Просенко, А. Е., Шварц Я. Ш., Душкин, М. И. Антиокислительная и гепатопротекторная активность водорастворимых 4-пропилфенолов, содержащих гидрофильные группы в алкильной цепи // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36. – № 4. – С. 13-15.
412. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Исследование антирадикальной активности галогенидов S-[ $\omega$ -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкил]изотиурония и их структурных аналогов. // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 234-236.
413. Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Просенко, А. Е., Гусаченко, О. Н. Шкляева, О. А., Вавилин, В. А., Ляхович, В. В. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Биохимия. – 2007 – № 6 – Т. 72. – С. 790-798.
414. Олейник, А. С., Куприна, Т. С., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и антирадикальные свойства сульфонатных и тиосульфонатных производных на основе алкилзамещенных моно- и двухатомных фенолов // Современные проблемы органической химии: тр. Всерос. науч. конф. – Новосибирск, 2007. – С. 149.
415. Трубникова, Ю. Н., Гаас, Н. А., Ягунов, С. Е., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В. Синтез и антиокислительная активность некоторых сера- и селенсодержащих аналогов фенозан-кислоты // Биоантиоксидант: Тез. докл. VIII Междунар. конф. – М.: РУДН, 2010. – С. 469-470.

416. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Олейник, А. С., Просенко, А. Е. Полифункциональные антиоксиданты с гидрофильными функциями: пути синтеза, влияние структуры на активность // Биоантиоксидант: Тез. докл. IX Междунар. конф. – М.: РУДН, 2015. – С. 79.
417. Кандалинцева, Н. В., Ягунов, С. Е., Хольшин, С. В., Олейник, А. С., Просенко, А. Е. Перспективные направления поиска полифункциональных биоантиоксидантов: не заменить ли серу на селен...// Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Доклады и тезисы Всеросс. конф. молодых ученых и VIII школа им. акад. Н.М. Эмануэля. – М.: РУДН, 2019. – С. 105-129.
418. Цепалов, В. Ф. в кн.: Исследование синтетических и природных антиоксидантов *in vivo* и *in vitro*, под ред. Е. Б. Бурлаковой. – Наука, Москва. – 1992. – С. 16.
419. Кадочникова, Г. Д. // Свободно-радикальное окисление липидов в эксперименте и клинике: Сб. науч. трудов. – Ч. 1. – Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1997.– С. 21.
420. Тихонов, И. В., Плисс, Е. М., Русаков, А. И. Реакционная способность полифенолов различных классов в процессе ингибированного окисления стирола //Башкирский хим. журн. – 2009. – Т. 16. – № 1. – С.5-9.
421. Buettner, G. R. The Pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate // Arch Biochem Biophys. – 1993. – V. 300. – P. 535-543.
422. Ушкалова, В. Н., Перевозкина, М. Г., Барышников, Э. В. Разработка способа тестирования средств антиоксидантотерапии // Свободно-радикальное окисление липидов в эксперименте и клинике: Сб. науч. трудов. – Ч. 1. – Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1997. – С. 77-82.
423. Кадочникова, Г. Д., Перевозкина, М. Г., Ушкалова, В. Н., Москвичев, Ю. А. Кинетика окисления липидных субстратов в присутствии серосодержащих соединений // Свободно-радикальное окисление липидов в эксперименте и клинике: Сб. науч. трудов. – Ч. 1. – Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 1997. – С.113-119.
424. Пат. № 2322658, РФ, Кинетический способ тестирования антиоксидантов // Ушкалова, В. Н., Журавлева, Л. А. – 2008.
425. Журавлева, Л. А., Ушкалова, В. Н. Кинетические подходы к проблеме тестирования антиоксидантов. С. 3. Тестирование некоторых лекарственных препаратов // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 3. – С. 154-160.
426. Зиновьев, А. А. Химия жиров. – М.: Пищепромиздат, 1952. – 372 с.

427. Свойства неорганических соединений. Справочник // Ефимов А.И. – Л.: Химия, 1983. – 392 с.
428. Котова, О. Г. Повышение качества сливочного масла. М.: Пищевая промышленность. – 1979. – 127 с.
429. Студенцов, Е. П., Рамш, С. М., Казурова, Н. Г., Непорожнева, О. В., Гарабаджиу, А. В., Кочина, Т. А., Воронков, М. Г., Кузнецов, В. А., Криворотов, Д. В. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 4. – С. 3-43.
430. Просенко, А. Е., Шварц, Я. Ш., Душкин, М. И., Кандалинцева, Н. В. Сравнительное исследование острой токсичности водорастворимых фенольных антиоксидантов с различной степенью пространственной экранированности фенольной группы // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI Междунар. конф. – М., 2002. – С. 481-483.
431. Попова, Л. Ю., Медведева, С. Е., Могильная, О. А., Пузырь, А. П., Печуркин Н.С. Исследование светящихся бактерий в качестве тест-системы на гексахлоранциклогексан // Прикл. биохимия и микробиол. – 1991. – Т. 27 – № (6). – С.905-910.
432. Кратасюк, В. А., Макурина, В. И., Кузнецов, А. М., Плотникова, Н. Б., Медведева, С. Е., Гриценко, И. С., Черных, В. П. Изучение действия на бактериальную люминесценцию активных сульфопроизводных янтарной кислоты // Прикл. биохимия и микробиол. – 1991. – Т.27 (1). – С.127-133.
433. Stom, D. I., Geel, T. A., Balayan, A. E., Kuznetsov, A. M., Medvedeva, S. E. Bioluminescent method in studying the complex effect of sewage components // Arch Environ Contam Toxicol. – 1992. – № 22. – P. 203-208.
434. Родичева, Э. К., Кузнецов, А. М., Медведева, С. Е. Биолюминесцентные биотесты на основе светящихся бактерий для экологического мониторинга. // Вестник ОГУ. – 2004. – №5. – С. 96-100.
435. Зарудий, Ф. С., Гильмутдинов, Г. З., Зарудий, Р. Ф., Мышкин, М. А., Гершанов, Ф. Б., Новиков, Т. А. 2,6-Ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (дибунол, ионол, тонарол) классический антиоксидант // Хим.-фарм. журн. – 2001. – № 3. – С. 42-48.
436. Eaton, D. L. Claasen, C. D., in C.D. Claasen (Ed.) // Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, McGraw-Hill Companies – 2001. – P. 11-34.
437. Сидоров, К.К., В сб.: Токсикология новых промышленных химических веществ, М.: Медицина. – 1973. – С. 47.

438. Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К. Гидрофильные гибридные антиоксиданты фенольного типа: активность *in vitro* и *in vivo* / Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии IT + M&Eс2007: Мат. XV Междунар. конференции и дискуссионного научного клуба. – 2007. – С. 405-406.
439. Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Комплекс методов для оценки *in vitro* антиоксидантных свойств химических соединений / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № S1. – С. 42-44.
440. Пат. № 2629398, РФ, Способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием кинетической модели медь-индуцированного свободнорадикального окисления липопротеидов низкой плотности плазмы крови человека // Ланкин, В. З., Кандалинцева, Н. В., Коновалова, Г. Г., Тихазе, А. К., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Одинокова, О. А. – 2016.
441. Терах, Е. И., Клепикова, С. Ю., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Душкин, М. И. Исследование защитного действия новых полифункциональных водорастворимых фенольных антиоксидантов на развитие СС1<sub>4</sub>-индуцированного токсического гепатита // Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека: Сб. тр. Национал. науч.-практич. конф. с междунар. участием. – Смоленск: Изд-во Смолен. город. тип-фии, 2001. – С. 160-162.
442. Коваль, Ю. И., Шатунова, М. П., Бокова, Т. И., Шалдяева, Е. М., Кандалинцева, Н. В. Влияние водорастворимых соединений с антиоксидантными свойствами на развитие микроскопических грибов в кормах для сельскохозяйственной птицы // Вестник НГАУ. – 2011. – № 2 (18). – С. 60-66.
443. Коваль, Ю. И. Бокова, Т. И., Кандалинцева, Н. В. Влияние антиоксидантных препаратов «Тиофан» и «Фантокс 11-1» на физиологическое развитие цыплят-бойлеров в условиях интоксикации солями свинца и кадмия// Тяжёлые металлы и радионуклеиды в окружающей среде: Мат. V междунар. науч.-практ. конф. Т. 2. – Семей. – 2008. – С. 154-161.
444. Коваль Ю.И., Бокова Т.И., Кандалинцева Н.В. Влияние водорастворимого фенольного антиоксиданта «Фантокс 11-1» на качество продукции птицеводства// Тяжелые металлы и радионуклеиды в окружающей среде: Мат. VI Междунар. Науч.-практ. конф. Т.2. – Семей. – 2010. – С. 39-42.

445. Колпаков, А. Р., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Влияние антиоксиданта тиосульфана на работу изолированного сердца крысы // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI междунар. конф. – Москва, 2002. – С. 278-280.
446. Колесникова, О. П., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Гидрофильный антиоксидант тиосульфан как потенциальный иммуностимулятор // Биоантиоксидант: Тез. докл. VII междунар. конф. – Москва, 2006. – С. 156-157.
447. Колесникова, О. П., Краснов, Е. А., Клепикова, С. Ю., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Биологическая активность новых водорастворимых серусодержащих фенольных соединений / Хим.-фарм. журнал. – 2010. – Т. 44. – № 8. – С. 16-18.
448. Клепикова, С. Ю., Колесникова, О. П., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Изучение иммуотропности полифункциональных водорастворимых антиоксидантов *in vitro* / Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 2-3. – С. 269-272.
449. Меньщикова, Е. Б., Ткачев, В. О., Зенков, Н. К., Лемза, А. Е., Шаркова, Т. В., Кандалинцева, Н. В. Противовоспалительная активность индуцирующего систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) фенольного антиоксиданта ТС-13 / Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 344-348.
450. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Ткачев, В. О., Лемза, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Защитное действие ARE-индуцирующего фенольного антиоксиданта ТС-13 при хроническом воспалении / Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 305-309.
451. Menshchikova, E., Tkachev, V., Lemza, A., Sharkova, T., Kandalintseva, N., Vavilin, V., Safronova, O., Zenkov, N. Water-soluble Phenol TS-13 Combats Acute but not Chronic Inflammation // *Inflam. Res.* – 2014. – V. 63, Issue 9. – P. 729–740.
452. Menshchikova, E., Tkachev, V., Sharkova, T., Kandalintseva, N., Zenkov, N. Keap1/Nrf2/ARE signaling system: Active Defense Against Acute, but not Chronic Inflammation // *Oxidative Stress Reduction, Redox States and Antioxidants: Abstr. 14<sup>th</sup> ISANH Congr.* – Paris, 2014. – P. 20.
453. Попова, О. А., Сахаров, А. В., Макеев, А. А., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Сравнительная характеристика хондропротекторных свойств водорастворимых антиоксидантов мексидол и ТС-13 // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 10-1. – С. 119-124.

454. Tkachev, V., Menshchikova, E., Zenkov, N., Lemza, A., Sharkova, T., Kandalintseva, N., Yagunov, S. Antioxidant Responsive Element as Molecular Target of Novel Water-soluble Phenolic Antioxidants Anti-inflammatory Action // Proceedings of the Annual Meeting of the SFRR/EEMS, September 12-15, 2010. – Oslo, 2010. – P. 221-222.
455. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Ткачев, В. О., Кандалинцева, Н. В. Редокс-чувствительные факторы транскрипции и противовоспалительное действие фенольных антиоксидантов // Биоантиоксидант: Тез. докл. VIII междунар. конф. – Москва, 2006. – М.: РУДН, 2010. – С. 296-298.
456. Tkachev, V., Menshchikova, E. B., Zenkov, N. K., Zaitseva, N. S., Lemza, A. E., Sharkova, T., Kandalintseva, N. V., Yagunov, S. E. Antioxidant Response Element activating sulfur-containing monophenols as novel anti-inflammatory agents / Free Radical Biology & Medicine. – 2010. – V. 49. – № S1. – P. S149.
457. Takabe, W., Matsukawa, N., Kodama, T., Tanaka, K., Noguchi, N. Chemical structure-dependent gene expression of proteasome subunits via regulation of the Antioxidant Response Element / Free Radic. Res. – 2006. – V 40. – № 1. – P. 21-30.
- 458 Zhou, Y., Jiang, Z., Lu, H., Xu, Z., Tong, R., Shi, J., Jia, G. Recent advances of natural polyphenols activators for Keap1-Nrf2 signaling pathway // Chem Biodivers. – 2019. – V. 16. – P. e1900400.
459. Lyakhovich, V. V, Vavilin, V. A, Zenkov, N. K, Menshchikova, E. B. Active defense under oxidative stress. The Antioxidant Responsive Element. // Biochemistry, Moscow. – 2006. – № 71 (9). – P. 962-974.
460. Кожин, П. М., Зенков, Н. К., Чечушков, А. В., Зайцева, Н. С., Кандалинцева, Н. В., Меньщикова, Е. Б. Редокс-чувствительная система антиоксидант-респонсивного элемента как новая мишень для лечения туберкулеза / Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2016. – Т. 1. – № 3-2 (109). – С. 92-95.
461. Кожин, П. М., Ковнер, А. В., Зенков, Н. К., Петренко, Т. И., Кандалинцева, Н. В., Меньщикова, Е. Б. Монофенол, ТС-13 увеличивает выживаемость мышей, зараженных вирулентным штаммом *Mycobacterium Tuberculosis* // Сиб. науч. мед. журн. – 2018. – Т. 38. – № 1. – С. 5-11.
462. Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Структурно-функциональные особенности противовоспалительного действия новых водораствори-

мых серосодержащих фенольных антиоксидантов / Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 5. – С. 521-524.

463. Tkachev, V., Menshchikova, E., Zenkov, N., Zaitseva, N., Lemza, A., Sharkova, T., Kandallintseva, N., Yagunov, S. Antioxidant Response Element activating sulfur-containing monophenols as novel anti-inflammatory agents // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – V. 49, Suppl. 1. – P. S149.

464. Гайнутдинов, П. И., Кожин, П. М., Чечушков, А. В., Мартинович, Г. Г., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б. Обратная зависимость между антиоксидантной активностью синтетических монофенолов структурно взаимосвязанного ряда и их токсичностью в отношении опухолевых клеток // *Сиб. науч. мед. журн.* – 2018. – Т. 38. – № 1. – С. 22-31.

465. Мартинович, Г. Г., Мартинович, И. В., Вчерашняя, А. В., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Черенкевич, С. Н. Механизмы редокс-регуляции химио-резистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами // *Биофизика.* – 2017. – Т. 62. – № 6. – С. 1142-1152.

466. Меньщикова, Е. Б., Чечушков, А. В., Кожин, П. М., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г., Зенков, Н. К. Активация аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути в клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 новыми монофенольными антиоксидантами // *Цитология.* – 2018. – Т. 60. – № 12. – С. 1008-1015.

467. Меньщикова, Е. Б., Чечушков, А. В., Кожин, П. М., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г., Зенков, Н. К. Синтетические монофенольные антиоксиданты активируют аутофагию в опухолевых клетках: зависимость структуры от концентрации // *Вестник ВолГУ. Серия 11, Естественные науки.* – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 53-57.

468. Klimaszewska-Wisniewska, A., Halas-Wisniewska, M., Tadrowski, T., Gagat, M., Grzanka, D., Grzanka, A. Paclitaxel and the dietary flavonoid fisetin: a synergistic combination that induces mitotic catastrophe and autophagic cell death in A549 non-small cell Lung Cancer Cells // *Cancer Cell Int.* – 2016. – V. 16. – P. 10.

469. Wang, W., Chen, D., Zhu, K. Contributes to the synergistic interaction between EGCG and Doxorubicin to kill Psteosarcoma via autophagy and stemness inhibition // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2018. – V. 37. – P. 37.

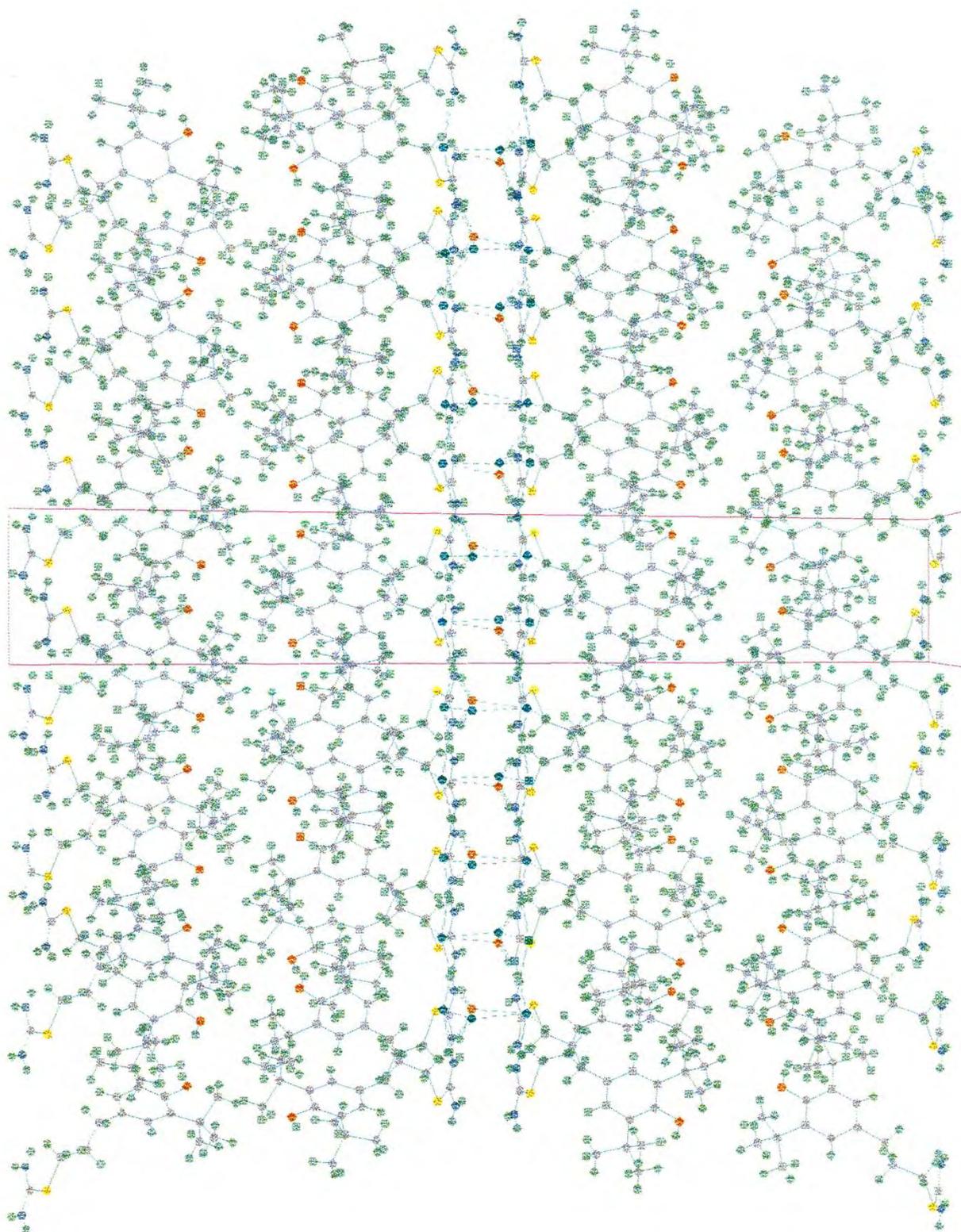
470. Lee, Y. J., Lee, G. J., Yi, S. S., Heo, S. H., Park, C. R., Nam, H. S., Cho, M. K., Lee, S. H. Cisplatin and resveratrol induce apoptosis and autophagy following oxidative stress in malignant mesothelioma cells // *Food Chem. Toxicol.* – 2016. – V. 97. – P. 96-107.
471. Kitamura, H., Motohashi, H. NRF2 Addiction in cancer cells // *Cancer Sci.* – 2018. – V. 109. – P. 900-911.
472. Мартинович, Г. Г., Мартинович, И. В., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Черенкевич, С. Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь // *Биофизика.* – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 120-128.
473. Kozhin, P., Menshchikova, E., Zenkov, N., Kovner, A., Khrapova, M., Kandalintseva, N., Martinovich, G. Antitumor effect of synthetic phenolic antioxidant TS-13 in Lewis lung carcinoma mouse model // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – V. 128, Suppl. 1. – P. S69.
474. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кожин, П. М., Чечушков, А. В., Ковнер, А. В., Храпова, М. В., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доксорубина // *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.* – 2018. – Т. 166. – № 11. – С. 592-597.
475. Храпова, М. В., Кожин, П. М., Храпов, С. Е., Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г., Меньщикова, Е. Б. Легочная карцинома Льюис и окислительный стресс // *Свободные радикалы в химии и жизни: тез. докл. III Междунар. конф.* – Минск: БГУ, 2019. – С. 82.
476. Шинтяпина, А. Б., Сафронова, О. Г., Вавилин, В. А., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Ляхович, В. В. Экспрессия генов GSTP1 и NQO1 и белков-факторов транскрипции в печени мышей линии BALB/C под действием 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфата натрия // *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.* – 2014. – Т. 157. – № 4. – С. 472-474.
477. Vavilin, V. A., Shintyapina, A. B., Safronova, O. G., Nikishina, M. V., Lyakhovich, V. V., Antontseva, E. V., Mordvinov, V. A., Kandalintseva, N. V., Prosenko, A. E. Position of an active thiosulfonate group in new phenolic antioxidants is critical for are-mediated Induction of GSTP1 and NQO1 // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2014. V. 6. – № 4. – P. 178-183.

478. Ткачев, В. О., Меньшикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Вольский, Н. Н. Синтетический водорастворимый фенольный антиоксидант регулирует метаболизм L-аргинина в макрофагах: возможная роль NRF2/ARE // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 5. – С. 637-643.
479. Кожин, П. М., Зенков, Н. К., Лемза, А. Е., Чечушков, А. В., Зайцева, Н. С., Кандалинцева, Н. В., Меньшикова, Е. Б. Влияние индукции редокс-чувствительной системы KEAP1/NRF2/ARE на классическую активацию макрофагов // Сиб. науч. мед. журн. – 2015. – Т. 35. – № 6. – С. 37-44.
480. Kozhin, P., Zenkov, N., Kandalintseva, N., Menshchikova, E. Water-soluble phenolic antioxidant TS-13 enhances nitric oxide generation in in vitro and in vivo models of tuberculous granulomatous inflammation // Free Radic. Biol. Med. – 2019. – V. 145, Suppl. 1. – P. S146.
481. Богатыренко, Т. Н., Кандалинцева, Н. В., Сашенкова, Т. Е., Мищенко, Д. В. Серосодержащие фенольные антиоксиданты в повышении противоопухолевой эффективности циклофосфана и его комбинации с донором оксида азота // Изв. АН. Сер. хим. – 2018. – № 4. – С. 700-704.
482. Богатыренко, Т. Н., Кандалинцева, Н. В., Богатыренко, В. Р., Сашенкова, Т. Е., Мищенко, Д. В. Серосодержащие фенольные антиоксиданты как хемосенсибилизаторы цитостатиков и их комбинаций // Росс. биотерапевт. журн. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 11-12.
483. Богатыренко, Т. Н., Кандалинцева, Н. В., Сашенкова, Т. Е., Мищенко, Д. В. Полифункциональный серосодержащий фенольный антиоксидант ТС-13 как модулятор действия противоопухолевых цитостатиков цисплатина и адриамицина // Росс. биотерапевт. журн. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 9.
484. Menshikova, E. B., Zenkov, N. K., Weisman, N. Ya., Kandalintseva, N. V., Kolpakov, M. A. Antioxidants and aging // Prevention of Age-related Diseases: Proc. Int. Conf. – Shanghai, 2009. – P. 75-76.
485. Вайсман, Н. Я., Зенков, Н. К., Меньшикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А.Е. Антиоксиданты и старение: влияние синтетического фенола на продолжительность жизни дрозофил разных линий // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Мат. Четвертой Всеросс. научно-практ. конф. – 2009. – С. 42-43.

486. Вайсман, Н. Я., Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Голубовский, М. Д. Влияние индуцирующего антиоксидант-респонсивного элемента фенола на продолжительность жизни *D. melanogaster* // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 4. – С. 591-600.
487. Меньщикова, Е. Б., Вайсман, Н. Я., Зенков, Н. К., Ткачев, В. О., Кандалинцева, Н. В. Индуцирующий *are* фенольный антиоксидант ТС-13 увеличивает выживаемость *Drosophila melanogaster* при окислительном стрессе // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 8. – С. 226-230.
488. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Вайсман, Н. Я., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Влияние фенола, индуцирующего антиоксидант-респонсивный элемент, на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2010. – Т. 150. – № 7. – С. 74-76.
489. Dinis-Oliveira, R. J., Duarte J. A., SánchezNavarro A., Remiñán F., Bastos, M. L., Carvalho, F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features and treatment // Crit. Rev. Toxicol. – 2008. – V. 38. – P. 13-71.
490. Jimenez-Del-Rio, M., Guzman-Martinez, C., Velez-Pardo, C. The Effects of polyphenols on survival and locomotor activity in *Drosophila Melanogaster* exposed to iron and paraquat // Neurochem. Res. – 2010. – V. 35. – P. 227-238.
491. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Дубровина, Н. И., Олейник, А. С., Кандалинцева, Н. В. Фенолы как активаторы редокс-чувствительной сигнальной системы KEAP1/NRF2/ARE: геронтологический аспект // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: мат. VIII междунар. симпоз. – М.: РУДН, 2012. – С. 127-132.
492. Практикум по органической химии / Теренин, В. И. – Л.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. – 568 с.
493. Maki T., Araki Y., Ishida Yu., Onomura O., Matsumura Y. Construction of persistent phenoxy radical with intramolecular hydrogen bonding. // J. Am. Chem. Soc. – 2001 – N 14 V. 123. – P. 3371-3372.
494. Эмануэль, Н. М., Кнорре, Д. Г. Курс химической кинетики. – М.: Высш. шк., 1974. – 400 с.
495. Поздеева, Н. Н., Якущенко, И. К., Александров, А. Л., Денисов, В. Т. Механизм тормозящего действия гидрохинона, краун-гидрохинона и его комплексов с солями ли-

тия и магнаия при окислении стирола // Кинетика и катализ. – 1991. – № 6 – Т. 32. – С. 1302-1309.

*Кристаллографические параметры кристаллогидрата хлорида  
S-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония*



*Кристаллографические параметры кристаллогидрата хлорида  
S-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиурония*

Брутто-формула	C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>1</sub>
Молекулярный вес	376.97
Температура	296(2) К
Длина волны	1.54178 Å
Сингония, пр. группа	моноклинная, C 2/c
Параметры ячейки	a = 48.872(10) Å b = 7.8850(16) Å β = 103.22(3)° c = 11.649(2) Å
Объем, V	4370.0(15) Å <sup>3</sup>
Z, вычисленная плотность	8, 1.146 г/см <sup>3</sup>
Коэффициент поглощения	2.527 мм <sup>-1</sup>
Размер монокристалла	1.30 x 0.80 x 0.01 мм
Диапазон при θ/2θ-сканировании	3.72 - 69.49°
Отражений измерено / независимых	4306 / 4073 [R(int) = 0.0566]
Учет поглощения	Эмпирический по пси-кривым
Трансмиссия	0.3348 - 0.9959
Число данных / параметров	4073 / 225
S для всех F <sup>2</sup>	1.044
Конечные R-факторы [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0716, wR <sub>2</sub> = 0.1842
Число отражений [I>2σ(I)]	2518
R-факторы для всех отражений	R <sub>1</sub> = 0.1119, wR <sub>2</sub> = 0.2186

Координаты атомов ( $x \cdot 10^4$ ) и эквивалентные тепловые параметры ( $\text{\AA}^2 \cdot 10^3$ )  
 кристаллогидрата хлорида *S*-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-  
 гидроксифенил)пропил]изотиурония

Атом	x	y	z	Uэкв
S(1)	491(1)	6493(2)	1970(1)	84(1)
O(1)	1975(1)	13532(4)	4805(2)	80(1)
N(1)	333(1)	8570(11)	3561(6)	172(3)
N(2)	315(1)	5654(11)	3837(6)	191(4)
C(1)	1733(1)	12794(5)	4107(3)	57(1)
C(2)	1469(1)	13433(5)	4176(3)	56(1)
C(3)	1236(1)	12685(5)	3416(3)	59(1)
C(4)	1261(1)	11411(5)	2632(3)	58(1)
C(5)	1526(1)	10822(5)	2615(3)	58(1)
C(6)	1770(1)	11483(5)	3345(3)	56(1)
C(7)	1431(1)	14888(5)	5013(3)	66(1)
C(8)	1118(1)	15277(7)	4933(5)	98(2)
C(9)	1559(1)	14411(6)	6311(3)	84(1)
C(10)	1562(1)	16545(6)	4683(4)	88(1)
C(11)	1000(1)	10657(5)	1815(3)	66(1)
C(12)	895(1)	9085(5)	2323(3)	63(1)
C(13)	616(1)	8475(5)	1554(4)	68(1)
C(14)	373(1)	7019(10)	3279(6)	106(2)
C(15)	2064(1)	10814(6)	3261(3)	71(1)
C(16)	2038(1)	9309(8)	2419(5)	102(2)
C(17)	2234(1)	10184(8)	4467(4)	96(2)
C(18)	2226(1)	12234(8)	2791(5)	102(2)
Cl(1A)	443(1)	2154(3)	3447(2)	86(1)
O(2A)	443(1)	2154(3)	3447(2)	86(1)
Cl(1B)	140(1)	2037(6)	1034(5)	110(2)
O(2B)	133(2)	2740(20)	688(11)	88(4)

Длины связей (Å) и валентные углы (град.) для кристаллогидрата хлорида  
*S*-[3-(3,5-ди-*т*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]изотиуруния

Связь	длина, Å	Валентный угол	величина, град.
S(1)-C(13)	1.786(4)	C(13)-S(1)-C(14)	103.0(3)
S(1)-C(14)	1.797(7)	O(1)-C(1)-C(6)	117.5(3)
O(1)-C(1)	1.397(4)	O(1)-C(1)-C(2)	118.8(3)
N(1)-C(14)	1.292(9)	C(6)-C(1)-C(2)	123.7(3)
N(2)-C(14)	1.322(8)	C(3)-C(2)-C(1)	115.8(3)
C(1)-C(6)	1.401(5)	C(3)-C(2)-C(7)	120.9(3)
C(1)-C(2)	1.407(5)	C(1)-C(2)-C(7)	123.2(3)
C(2)-C(3)	1.401(5)	C(4)-C(3)-C(2)	123.0(3)
C(2)-C(7)	1.544(5)	C(5)-C(4)-C(3)	118.5(3)
C(3)-C(4)	1.380(5)	C(5)-C(4)-C(11)	120.8(4)
C(4)-C(5)	1.380(5)	C(3)-C(4)-C(11)	120.6(3)
C(4)-C(11)	1.527(5)	C(4)-C(5)-C(6)	122.7(3)
C(5)-C(6)	1.401(5)	C(5)-C(6)-C(1)	116.3(3)
C(6)-C(15)	1.553(5)	C(5)-C(6)-C(15)	120.6(3)
C(7)-C(8)	1.538(6)	C(1)-C(6)-C(15)	123.1(3)
C(7)-C(10)	1.544(6)	C(8)-C(7)-C(10)	106.3(4)
C(7)-C(9)	1.545(5)	C(8)-C(7)-C(2)	111.8(4)
C(11)-C(12)	1.512(5)	C(10)-C(7)-C(2)	110.7(3)
C(12)-C(13)	1.528(5)	C(8)-C(7)-C(9)	106.5(4)
C(15)-C(16)	1.527(6)	C(10)-C(7)-C(9)	110.5(4)
C(15)-C(18)	1.541(7)	C(2)-C(7)-C(9)	110.9(3)
C(15)-C(17)	1.541(6)	C(12)-C(11)-C(4)	112.6(3)
Cl(1B)-O(2B)	0.680(15)	C(11)-C(12)-C(13)	111.4(3)
		C(12)-C(13)-S(1)	115.6(3)
		N(1)-C(14)-N(2)	125.7(8)
		N(1)-C(14)-S(1)	122.0(5)
		N(2)-C(14)-S(1)	112.1(6)
		C(16)-C(15)-C(18)	108.2(4)
		C(16)-C(15)-C(17)	106.5(4)
		C(18)-C(15)-C(17)	110.2(4)
		C(16)-C(15)-C(6)	111.1(3)
		C(18)-C(15)-C(6)	109.4(4)
		C(17)-C(15)-C(6)	111.4(3)

Двугранные углы между плоскими фрагментами: бензольный цикл (средне-квадратичное отклонение от плоскости 0.005Å) – атомы S1, C4, C11-C13 (0.047Å) – атомы S1, C14, N1, N2 (0.015Å), – равны 81.0(2), 74.5(2)°, соответственно. Длины связей C14-N1 1.292(9) и C14-N2 1.322(8)Å – промежуточные по сравнению с *S*-(9-флуоренил)изотио-мочевинной (1.271, 1.340Å) и *S*-этилизоуруний бромидом (1.310, 1.326Å) [1].

<sup>1</sup> Бельский В.К., Бабилов Ф.В., Тряпицына Т.П., Мухин Е.А. Кристаллическая и молекулярная структура изотурона (*S*-этилизоуруния бромид) // Докл. АН СССР. 1985. № 3 (282). С. 605-607.

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского Отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

УДК 547.057  
№ гос. регистрации



**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель директора по науке  
НИОХ СО РАН, к.х.н.

Е.В. Суслов

2019 г.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
ВОДОРАСТВОРИМОГО АНТИОКСИДАНТА ТФ-7**

Научный отчет

**Руководитель:** зав. лаборатории фармакологических  
исследований НИОХ СО РАН, проф., д-р биол. наук

 \_\_\_\_\_ Толстикова Т. Г.

**Ответственный исполнитель:** в. н. с., д-р биол. наук

 \_\_\_\_\_ Сорокина И.В.

Новосибирск 2019 г.

**СОДЕРЖАНИЕ****РЕФЕРАТ****РЕЗУЛЬТАТЫ**

- |  |    |
|--|----|
| 1. QSAR-анализ   | 4  |
| 2. Исследование спектра фармакологической активности <i>in vivo</i>                                | 5  |
| 2.1. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность   | 6  |
| 2.2. Противовоспалительная активность  | 10 |
| 2.3. Гастрозащитная и противоязвенная активность   | 12 |
| 2.4. Противоопухолевая активность и влияние на эффективность<br>лекарственной химиотерапии опухоли | 14 |

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 17

## РЕФЕРАТ

Целью исследования являлось определение спектра фармакологической активности нового водорастворимого фенольного антиоксиданта ТФ-7, синтезированного на Кафедре химии факультета ЕЭСН НГПУ, а также оценка выраженности эффекта от способа введения и дозы вещества.

В ходе исследования предварительно был выполнен дескрипторный QSAR анализ в программе PASS2011 с определением вероятности у ТФ-7 различных видов потенциальной биологической активности. В экспериментах на животных проведено исследование гепатопротекторных, антиоксидантных, противовоспалительных и гастрозащитных свойств агента. На мышах с перевиваемой злокачественной лимфомой оценивалась противоопухолевая активность вещества и его влияние на эффективность стандартной схемы полихимиотерапии СНОР.

Установлено, что ТФ-7 обладает антиоксидантной и антихолестазной активностью, которая выше при внутрижелудочном введении и имеет обратную зависимость от величины дозы. Максимальный гепатопротекторный эффект наблюдается при введении ТФ-7 в желудок в дозе 20 мг/кг, при этом он превосходит эффективность липоевой кислоты. Показано, что в условиях воспаления различного генеза ТФ-7 оказывает умеренное противоотечное действие в дозах 10 – 100 мг/кг независимо от способа введения. При ulcerогенном воздействии ТФ-7 проявляет небольшой гастрозащитный эффект за счет снижения тяжести язвенных поражений слизистой желудка.

Агент ТФ-7 обладает значимой противоопухолевой активностью, а при введении в комбинации с ПХТ пролонгирует ее терапевтический эффект. Максимальный эффект достигается при введении агента на ранней стадии развития опухоли и при увеличении курсовой дозы, однако это сопровождается увеличением смертности животных.

Работа проводилась Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в рамках Договора о научно-техническом сотрудничестве с НГПУ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****QSAR-анализ**

Связь «структура – активность» (QSAR) изучали с помощью актуальной версии программы PASS 2011 [A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. *Curr Pharm Des.*, 2010. **16**, 1703.]. Регрессионный анализ химической структуры соединения выполняли с использованием оригинальных молекулярных дескрипторов, выбранных с учетом вероятности структурного подобия изучаемого соединения с известными физиологически активными молекулами. В полученном массиве данных выбирали те виды активности, вероятность которых определялась в диапазоне 0,5–1,0. В таблице 1 представлены результаты прогноза наличия у соединения ТФ-7 наиболее вероятной биологической активности.

Таблица 1.

Значения вероятности биологической активности ТФ-7

№	Вид биологической активности	Вероятность наличия активности (Pa)
1	Антисеборрейная	0,922
2	Стимуляция функции почек	0,734
3	Противоэземная	0,724
4	Радиопротекторная	0,692
5	Иммуностимулирующая (ВИЧ)	0,645
6	Антацидная	0,634
7	Лечение алопеции	0,630
8	Фибринолитическая	0,622
9	Стимуляция желудочной секреции	0,618
10	Регуляция метаболизма липидов	0,601
11	Противоязвенная	0,588
12	Антидот к цианидам	0,585
13	Акарицидная (противоклещевая)	0,581
14	Противовирусная (арбовирусы)	0,564
15	Цитопротекторная	0,552
16	Восстановительная	0,550
17	Лечение воспаления слизистых оболочек	0,548
18	Противовоспалительная в ЖКТ	0,546
19	Антигиперхолистеринемическая	0,535
20	Стимуляция лейкопоэза	0,517

По данным, полученным с помощью программы PASS, основными молекулярными механизмами, с высокой вероятностью характерными для соединения ТФ-7, является ингибирование широкого круга ферментов, в том числе трансфераз (0,870), киназ (0,786),

дегидрогеназы элетрон-передающего флавопротеина (0,692), убихинол-цитохром-С редуктазы (0,707), NADPH-пероксидазы (0,664), протеасомной АТР-азы (0,588), NADPH-цитохром-С2 редуктазы (0,588), пероксидазы (0,559), L-глукуронат редуктазы (0,557), фосфатазы (0,554), а также ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот, спиртов и фосфолипидов (алкенилглицерофосфохолин гидролазы, фосфатидилхолин-ретинол-О-ацилтрансферазы, липопротеин липазы, ацилкарнитин гидролазы, жирной-ацил-коэнзимА синтазы, линолеат диол синтазы, общей транс-ретинол-пальмитат гидролазы, алкилацетилглицерофосфатазы, ацилглицерол липазы, фосфатидилсерин декарбоксилазы) и др. Соединение является протектором мембран слизистых оболочек (0,762), скэвнджером кислорода (0,613), агонистом ФНО (0,555). Наиболее вероятные токсические эффекты при отравлении ТФ-7 – фиброз (0,838), атрофические язвы (0,784), интерстициальный нефрит (0,749).

Таким образом, разнообразие возможных молекулярных мишеней позволяет предположить у соединения многофункциональный механизм действия, который может проявляться в виде различных эффектов в зависимости от метаболического статуса клеток и организма в целом. Исходя из результатов QSAR анализа, для исследования биологической активности ТФ-7 *in vivo* были выбраны экспериментальные модели, оценивающие его антиоксидантные, гепатопротекторные, противовоспалительные, гастрозащитные и противоопухолевые свойства.

#### **Исследование спектра фармакологической активности *in vivo***

В работе использовали стандартные экспериментальные модели, рекомендованные для доклинических испытаний [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва, Медицина, 2005, 832 с.]. Эксперименты проводили на животных, полученных из вивария Института цитологии и генетики СО РАН: беспородных мышках самцах массой 20-25 г, мышках самках линий СВА и С57В1/6j, а также крысах Вистар массой 180-220 г. Во время опытов животных содержали при обычном световом режиме, на стандартном гранулированном корме со свободным доступом к воде. Все манипуляции с животными производились в соответствии с Европейской конвенцией о гуманном обращении с лабораторными животными.

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6». Различия считали достоверными с вероятностью  $p < 0,05$ .

### Гепатопротекторная и антиоксидантная активность

Гепатопротекторную и антиоксидантную активность изучали на двух различных моделях гепатита, индуцированного альфа-нафтилизотиоцианатом (АНИТ) и тетрациклином. Обе модели связаны в большей степени с метаболическими нарушениями гепатоцитов и не вызывают такого выраженного цитолиза и некроза, как модель токсического гепатита с введением четыреххлористого углерода.

Для АНИТ-гепатита характерны выраженный холестаз (нарушение оттока желчи по желчным капиллярам и протокам) и гиперхолестеринемия [Клишевич М.С., Черканова М.С., Гончарова И.А., Юзько Ю.В., Филошина Е.Е., Савченко Н.Г., Короленко Т.А. Характеристика развития холестаза у мышей при введении тритона и АНИТ // *Бюллетень СО РАМН. 2008, №2 (130), с.39-45*]. При тетрациклиновом поражении печени наблюдаются умеренный функциональный холестаз и воспаление ткани печени. Тетрациклин ингибирует синтез транспортных белков, обеспечивающих выведение фосфолипидов из гепатоцитов, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени. Для обеих моделей характерно развитие митохондриальных дисфункций, связанных с блокадой ферментов дыхательной цепи и нарушением процесса окислительного фосфорилирования, вызывающим энергетический дефицит и гибель клеток. Нарушение целостности мембран митохондрий также приводит к «утечке» цитохрома С в цитоплазму, где он катализирует каскад ферментов апоптоза.

**Модель АНИТ-гепатита.** Холестатический гепатит моделировали на самцах беспородных мышей с массой тела 25-30 г путем внутрибрюшинного введения  $\alpha$ -нафтилизотиоцианата (“Aldrich”) в дозе 200 мг/кг. Агент ТФ-7 вводили **внутрижелудочно** в дозе 20 мг/кг и **внутрибрюшинно** в дозах 20 и 50 мг/кг (в объеме 0,2 мл на 10 г массы животного) за 1 час до воспроизведения гепатита. Референсной группе вводили внутрибрюшинно  $\alpha$ -липовую кислоту (“Fisher Chemical”) в эффективной дозе 20 мг/кг, контрольным животным - воду в эквивалентном объеме. В каждой группе было по 10 мышей.

- 1 группа – контроль – вода внутрижелудочно ;
- 2 группа –ТФ-7 20 мг/кг внутрижелудочно ;
- 3 группа – ТФ-7 20 мг/кг внутрибрюшинно ;
- 4 группа — ТФ-7 50 мг/кг внутрибрюшинно;
- 5 группа –липовая кислота 20 мг/кг внутрибрюшинно;

Через сутки животных забивали, отделяли сыворотку крови и определяли в ней активность АЛТ, щелочной фосфатазы и холестерина, используя стандартные наборы

реактивов (“Analyticon”, Германия). Малоновый диальдегид и активность каталазы определяли общепринятыми методами. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Изменение биохимических показателей сыворотки крови мышей с холестатическим АНИТ-гепатитом после введения агента ТФ-7

Группа	АЛТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ХОЛ, мкМ/л	МДА, мкМ/л	КАТ, Ед/л
контроль	49,77±2,25	346,8±30,3	2,14±0,11	4,52±0,36	44,80±0,70 #p=0.0508
ТФ-7 20 мг/кг в/ж	48,50±2,09	215,8±25,6**###	2,42±0,20	1,95±0,45***###	33,58±2,88**
ТФ-7 20 мг/кг в/бр	44,60±2,82	180,0±22,0***###	2,26±0,14	4,27±0,36	37,45±2,91 *p=0.0763
ТФ-7 50 мг/кг в/бр	53,40±4,38	322,4±23,3	2,29±0,09	3,39±0,46 *p=0.078 #p=0.087	39,63±1,35**
Липоевая кислота 20 мг/кг в/бр	53,55±6,92	362,2±28,5	2,49±0,16	4,44±0,34	36,12±3,08 *p=0.0508

\*p<0,05, \*\* p<0,01, \* \*\* p<0,001 различия с контролем достоверны,  
#p<0,05, ###p<0,001 различия с липоевой кислотой достоверны.

Показано, что в условиях АНИТ-гепатита агент ТФ-7 проявляет антихолестазный эффект, выраженность которого зависит от дозы. Вещество в низкой дозе (20 мг/кг) вызывает достоверное снижение щелочной фосфатазы как при введении внутрь, так и внутрибрюшинно (соответственно в 1,6 и 1,9 раз против контроля). Увеличение дозы в 2,5 раза при внутрибрюшинном введении приводит к потере данной активности. Липоевая кислота в данных условиях не оказывает антихолестазного эффекта.

При внутрижелудочном введении в дозе 20 мг/кг ТФ-7 также проявляет выраженную антиоксидантную активность, снижая в 2,3 раза концентрацию МДА в крови по сравнению с контролем. При внутрибрюшинном способе введения у вещества отмечается лишь тенденционное повышение антиоксидантной активности в дозе 50 мг/кг (уменьшение МДА в 1,3 раза против контроля). Референсный агент не проявляет соответствующего эффекта.

Небольшое снижение активности каталазы в опытных и референсной группах свидетельствует об отсутствии у ТФ-7 и липоевой кислоты способности индуцировать ее экспрессию в ответ на оксидативный стресс.

Введение ТФ-7 вызвало незначимое повышение свободного холестерина в крови, что может указывать на возможное снижение его утилизации печенью. Однако отсутствие

достоверных различий в показателях уровня холестерина с контролем не позволяет сделать окончательного вывода.

В условиях данной модели не отмечено заметного цитолитического воздействия АНИТ, что нашло отражение в отсутствии достоверных различий в уровнях АЛТ между всеми группами животных.

**Модель тетрациклиновой гепатотоксичности.** Исследуемый агент и референсное соединение - липоевую кислоту - вводили беспородным мышам самцам в течение трех дней за 2 часа до внутрижелудочного введения тетрациклина в дозе 800 мг/кг по схеме:

- 1 группа – контроль – вода внутрижелудочно ;
- 2 группа –ТФ-7 50 мг/кг внутрижелудочно ;
- 3 группа – ТФ-7 100 мг/кг внутрижелудочно ;
- 4 группа — ТФ-7 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно;
- 5 группа –липовая кислота 50 мг/кг внутрижелудочно;

На четвертые сутки всех животных забии декапитацией под легким эфирным наркозом. Собранная из шейных сосудов кровь собиралась в пластиковые пробирки с последующим центрифугированием при 3000 об./мин 15 минут для отделения сыворотки крови. Сыворотка крови экспериментальных животных замораживалась при - 18°С. Затем, в размороженной сыворотке определялась активность АЛТ, ЩФ и холестерина с помощью стандартных биохимических наборов (“Analyticon”, Германия) на фотометре Awareness Stat Fax 3300. Малоновый диальдегид и активность каталазы определяли общепринятыми методами. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Изменение биохимических показателей сыворотки крови мышей с тетрациклиновым гепатитом после введения агента ТФ-7

Группа	АЛТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	ХОЛ, мкМ/л	МДА, мкМ/л	КАТ, Ед/л
контроль	85,00±6,89	183,0±13,9	2,22±0,26	2,97±0,13#	31,78±2,49
ТФ-7 50 мг/кг в/ж	81,67±4,08	200,2±25,6	2,95±0,21*	2,25±0,09***	27,42±2,40
ТФ-7 100 мг/кг в/ж	70,00±7,55	234,7±18,7*#	1,76±0,19	2,94±0,12#	38,93±2,64 *p=0.067
ТФ-7 50 мг/кг в/бр	81,00±4,52	188,9±17,1	1,77±0,23	2,61±0,08*	29,46±2,33
Липовая кислота 50 мг/кг в/ж	89,50±6,26	177,6±11,1	2,00±0,29	2,41±0,18*	26,80±2,68

\*p<0,05, \*\* p<0,01, \* \*\* p<0,001 различия с контролем достоверны,  
#p<0,05, ###p<0,001 различия с липоевой кислотой достоверны.

Установлены достоверные различия в концентрации МДА в крови между контрольной группой и группой с введением ТФ-7 в дозе 50 мг/кг: вещество умеренно снижает концентрацию маркера ПОЛ в 1,3 и 1,1 раза при введении соответственно внутрь и внутривнутрибрюшинно. Липоевая кислота в аналогичной дозе уменьшает МДА в 1,2 раза. Увеличение дозы агента ТФ-7 до 100 мг/кг при внутрижелудочном введении отменяет его антиоксидантное действие, но при этом отмечается тенденция к стимуляции активности каталазы. В дозе 50 мг/кг агент не оказывает стимулирующий эффект на каталазу, что коррелирует с пониженным уровнем МДА в крови этих животных.

В условиях гепатотоксичности, вызванной высокими дозами тетрациклина, у животных не наблюдалось заметного холестаза, поэтому показатели активности ЩФ не имели достоверных различий во всех группах (за исключением небольшого повышения в группе с введением агента в максимальной дозе 100 мг/кг).

Под действием ТФ-7 уровень свободного холестерина в крови колебался в зависимости от способа введения: при внутрижелудочном – повышался в 1,3 раза (достоверно), при внутривнутрибрюшинном – снижался в 1,2 раза (не достоверно). Референсный препарат не оказал заметного влияния на данный показатель.

Значения активности трансаминаз в опытных и референсной группах не имели достоверных различий с контролем, что указывает на отсутствие существенного некротического повреждения печеночной паренхимы (табл. 3).

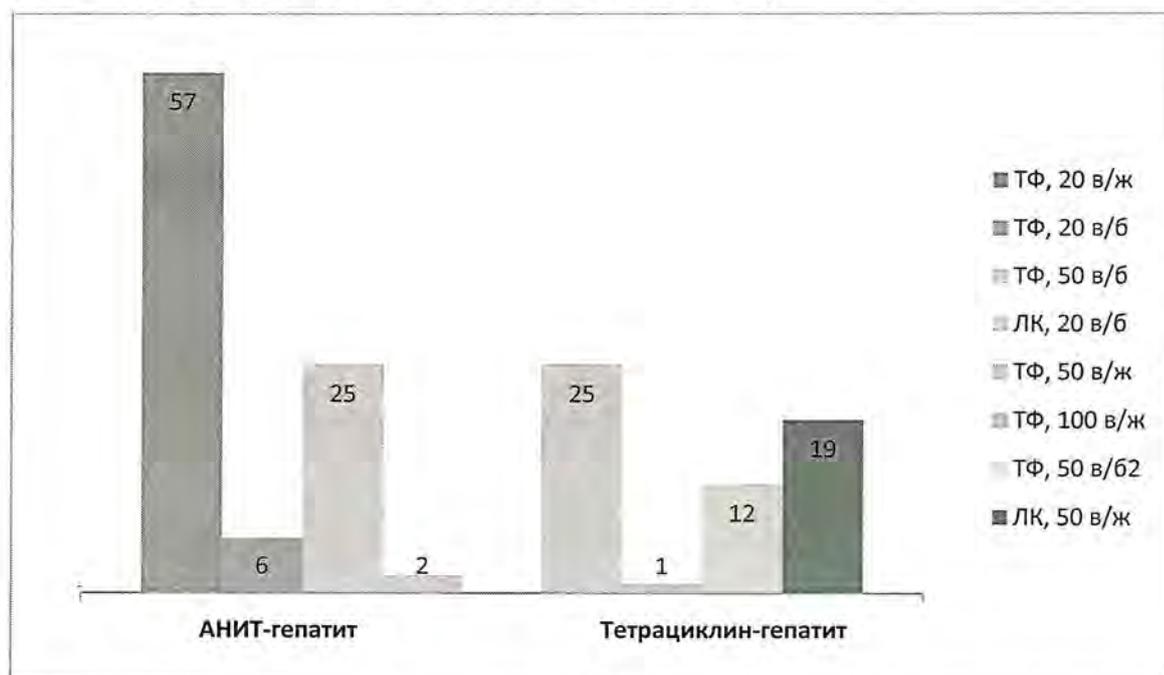


Рис. 1. Антиоксидантная активность ТФ-7 в зависимости от дозы и способа введения (%). ТФ- агент ТФ-7, ЛК- липоевая кислота, в/ж – внутрижелудочно, в/б - внутривнутрибрюшинно. Антиоксидантная активность рассчитана как разность между уровнем МДА в контрольной и опытной группой, выраженной в %.

Таким образом, на обеих моделях острого гепатита выявлено, что ТФ-7 обладает антиоксидантной активностью, которая зависит от дозы и способа введения в организм. Эффективность вещества при внутрижелудочном введении выше, чем при внутривентральном и имеет обратную зависимость от величины дозы. Максимальная активность ТФ-7 наблюдалась при введении в желудок в дозе 20 мг/кг (рис. 1). В этой же дозе агент проявляет выраженную антихолестазную активность, которая не зависит от способа введения. По выраженности антиоксидантного и антихолестазного эффектов ТФ-7 превосходит липоевую кислоту.

### **Противовоспалительная активность**

Противовоспалительная активность агентов изучалась на двух различных моделях воспаления: индуцированного формалином и конканавалином А. Модель формалинового отека лапы является примером воспаления экссудативного типа, при котором под действием формалина происходит выделение вазоактивных медиаторов (брадикинина, простагландинов, гистамина) снижающих проницаемость сосудистой стенки с выходом плазмы крови в окружающие ткани и образованием периваскулярного отека.

Поливалентный лектин конканавалин А вызывает иммуногенное воспаление по типу аллергического, но без контакта с аллергеном. При парентеральном введении он стимулирует высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток и базофилов, активирует на нейтрофилы, повышает активность циклооксигеназы-2 и стимулирует пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов (митоген для Т-хелперов). Активированные лектином клетки выделяют различные медиаторы воспаления, быстро вызывая выраженный отек и воспаление по типу аллергической реакции, т.н. псевдоаллергическое воспаление.

При воспроизведении обеих моделей изучаемое вещество вводили внутрижелудочно либо внутривентралью в соответствующих дозах. Референсным препаратом являлся диклофенак в дозах 20 и 50 мг/кг. Контрольные животные получали воду. Через час после этого всем мышам в апоневроз одной из задних лапы вводили раствор флогогена, вторая лапа являлась здоровой. Через 5 часов после введения флогогена животных умерщвляли путем кранио-цервикальной дислокации под легким эфирным наркозом, отсекали обе задние лапы ниже голеностопного сустава и определяли массу каждой. Для каждой опытной группы рассчитывали относительную величину отека против контроля, который принимали за 100%. Противовоспалительную активность определяли как разность между 100% отека в контрольной группе и относительной величиной отека в соответствующей опытной группе.

**Модель формалинового отека лапы.** Опыты проводили в двух сериях, в каждой использовали по 48 мышей самок линии СВА (по 8 особей в группе). Воспаление вызывали субпланарным введением 0,05 мл 3% раствора формалина. Дозы и способ введения ТФ-7 указаны в таблице 4.

Таблица 4.

Противовоспалительная активность ТФ-7 в модели формалинового отека лапы

Агент	Индекс воспалительного отека %	Относительный индекс отека, в % к контролю	Противовоспалительный эффект, %
Контроль	67,60±2,17 <sup>#</sup>	100,0,	0,00
ТФ-7 10 мг/кг в/ бр.	60,39±0,80 <sup>**</sup>	89,3	10,7
ТФ-7 10 мг/кг в/ ж.	61,84±1,29 <sup>*</sup>	91,5	8,5
ТФ-7 50 мг/кг в/ ж.	62,84±2,07	93,0	7,0
Диклофенак 20 мг/кг в/ж	59,62±1,94 <sup>*</sup>	88,2	11,8
Контроль	62,42±2,45	100,0	0,0
ТФ-7 50 мг/кг в/ бр.	58,44±3,51	93,6	6,4
ТФ-7 50 мг/кг в/ ж.	55,37±2,63 *p=0,074	88,7	11,3
ТФ-7 100 мг/кг в/ ж.	62,18±1,63	99,6	0,4
Диклофенак 50 мг/кг в/ж	61,60±2,27	98,7	1,3

\*P<0,05, \*\*P<0,01, относительно контрольной группы;

<sup>#</sup>P<0,05относительно группы с внутривенным введением диклофенака (0 мг/кг);

Установлено, что при воспалении, индуцированном формалином, ТФ-7 проявляет небольшой антиэкссудативный эффект в диапазоне доз 10 - 50 мг/кг при обоих способах введения в организм. При этом его активность близка к таковой диклофенака в эффективной дозе 20 мг/кг.

**Модель отека лапы, индуцированного конканавалином А**

Опыты проводили в двух сериях, в каждой использовали по 48 мышей самок линии С57В1/6j массой 25-30 (по 8 особей в группе). «Псевдоаллергический» отек вызывали введением в апоневроз задней лапы по 0,02 мл раствора конканавалина-А концентрацией 5 мг/мл. За 1 час до введения лектина опытным группам вводили агент ТФ-7, способом и в дозах, указанных в таблице 5.

Таблица 5.

Противовоспалительная активность ТФ-7 в модели отека лапы, индуцированного конканавалином А

Агент	Индекс воспалительного отека, %	Относительный индекс отека, в % к контролю	Противовоспалительный эффект, %
Контроль	38,65±4,83##	100,0	0,0
ТФ-7 10 мг/кг в/бр.	27,84±4,39*#	72,0	28,0
ТФ-7 10 мг/кг в/ж.	23,30±4,80*	60,3	39,7
ТФ-7 50 мг/кг в/ж.	23,97±2,65*#	62,0	38,0
Диклофенак 20 мг/кг в/ж	12,45±4,34**	32,2	67,8
Контроль	31,90±2,50###	100,0	0,0
ТФ-7 50 мг/кг в/бр.	25,29±1,63*##	79,3	20,7
ТФ-7 50 мг/кг в/ж.	22,76±0,92**##	71,3	28,7
ТФ-7 100 мг/кг в/ж.	24,47±1,87*#	76,7	23,3
Диклофенак 50 мг/кг в/ж	18,44±1,08***	57,8	42,2

\* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  различия с контролем достоверны,

# $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  различия с диклофенаком достоверны.

Данные, представленные в таблице 5, показывают, что в условиях иммуногенного воспаления агент ТФ-7 обладает достоверной умеренной противовоспалительной активностью в диапазоне доз 10-100 мг/кг. В одинаковых условиях активность агента при внутрижелудочном введении несколько выше, чем при внутрибрюшинном. По выраженности противовоспалительного эффекта ТФ-7 уступает диклофенаку в 1,5 – 2,0 раза.

Таким образом, ТФ-7, независимо от способа введения, оказывает умеренное противоотечное действие в дозах 10 – 100 мг/кг при экссудативном и псевдоаллергическом воспалении.

### Гастрозащитная и противоязвенная активность

#### *Модель индометациновой язвы желудка*

Эксперимент проводили на 24 самках крыс Вистар. За сутки до воспроизведения язвы животных делили на группы (по 6 особей) и лишали пищи при свободном доступе к воде. Через сутки после отъема корма животным вводили в желудок изучаемые соединения по схеме:

- 1 группа – контроль, вода внутрижелудочно;
- 2 группа – ТФ-7, 10 мг/кг внутрижелудочно;
- 3 группа – ТФ-7, 50 мг/кг внутрижелудочно;
- 4 группа - референсный препарат фосфолюгель(алюминия фосфат гель, «Astellas Pharma», Нидерланды), 10 мг/кг внутрижелудочно

Через 1 час после введения агентов всем крысам в желудок вводили субстанцию индометацина в дозе 25 мг/кг в виде взвеси в воде с твином и через 2 часа после этого давали корм. Через сутки после введения препаратов животных наркотизировали хлороформом, проводили вскрытие, извлекали желудки, подсчитывали под лупой количество язв и эрозий на слизистой оболочке и определяли индекс Паулса по формуле [Pauls F., Wick A.M., Mac Key E.M. et al., 1947]:  $ИП = A \cdot B / 100$ , где А – среднее количество язв на одно животное; В – количество животных с язвами в группе (в %). В общем количестве язвенных поражений крупные язвы учитывались с коэффициентом х2, мелкоточечные с коэффициентом х1, а лентовидные – с коэффициентом х3.

**Противоязвенную активность** определяли как отношение ИП контрольной группы к ИП опытной группы. Исследуемый агент обладает противоязвенной активностью, если индекс ПА больше 2 единиц.

**Гастрозащитный эффект** оценивали по состоянию слизистой оболочки визуально в баллах по следующим критериям:

- Выраженная гиперемия – 5 баллов;
- Умеренная гиперемия – 4 балла;
- Слабая гиперемия – 3 балла;
- Отсутствие гиперемии (норма) – 2 балла;
- Бледная слизистая – 1 балл.

Результаты эксперимента представлены в табл. 6.

Таблица 6.

Гастрозащитный и противоязвенный эффект агента ТФ-7 в модели индометациновой язвы желудка

Группа	Состояние слизистой		Количество язв на одно живот.	ИП	ПА
	Степень гиперемии	В баллах			
Контроль	Умеренная	3,33±0,21	14,60±4,66	14,6	-
ТФ-7, 10 мг/кг в/ж	Умеренная	3,83±0,17	7,17±2,29	7,2	2,03
ТФ-7, 50 мг/кг в/ж	Умеренная	3,17±0,17	7,00±2,41	7,0	2,09
	Слабая	2,83±0,17	5,50±1,93 (*p=0,085)	4,6	3,17

\*p<0,05 различия достоверны относительно контроля

Установлено, в условиях данной модели ТФ-7 проявляет небольшой гастрозащитный эффект, выражающийся в двукратном снижении количества язвенных дефектов на слизистой желудка по сравнению с контролем. Отмеченный эффект достигается в основном за счет уменьшения тяжести поражений в сторону снижения крупных и увеличения количества мелкоточечных язв. При этом агент практически не снижает гиперемии слизистой оболочки, которая обычно сопутствует развитию эрозивно-язвенного процесса.

Данные, приведенные в табл. 6, также свидетельствуют о потенциально имеющейся у ТФ-7 противоязвенной активности, которая в условиях данного эксперимента была  $\geq 2,0$ . По сравнению с гастрозащитным препаратом фосфолюгелем гастропротекторная и противоязвенная активность ТФ-7 в исследованном диапазоне доз от 10 до 50 мг/кг в полтора раза ниже.

### **Противоопухолевая активность и влияние на эффективность лекарственной химиотерапии опухоли**

Целью эксперимента было изучение противоопухолевого действия ТФ-7 при различных режимах введения:

1. В ранние сроки (через 5 дней) после перевивки.
2. На стадии прогрессивного роста (после визуализации) опухоли.
3. При комбинированном введении с лекарственной полихимиотерапией (ПХТ) в ранние сроки после перевивки.
4. При отсроченном введении после ПХТ на стадии прогрессивного роста.

В качестве экспериментальной опухолевой модели взята злокачественная мышьяная лимфома RLS, резистентная к циклофосфану. После перевивки опухоль растет в виде солидного узла, характеризуется быстрым прогрессивным ростом. Перевивочный материал получен из банка опухолевых штаммов Института цитологии и генетики СО РАН.

В опыт брали 48 мышей самок СВА массой 25-30 г. Перевивку клеточной суспензии лимфомы производили внутримышечно в объеме 500 кл. в 0,1 мл физ.р-ра. Животных делили на 6 групп по 8 особей. На пятый день после перевивки мышам трех групп проводили однократно ПХТ: доксорубин в дозе 4 мг/кг внутривенно; циклофосфан, винкристин и преднизолон внутривентально в дозах 50 мг/кг, 0,4 мг/кг и 5 мг/кг соответственно [Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б. //Бюлл. эксп. биол. и мед. 2002. Т.134. №10. С.413-417]. Агент ТФ-7 вводили внутривентально в дозе 100 мг/кг каждые два дня согласно схеме:

- 1 группа – контроль, вода.
- 2 группа – референс, ПХТ через 5 дней после перевивки.
- 3 группа – ТФ-7 за час до ПХТ и далее до конца опыта в режиме 100 мг/кг через день.
- 4 группа – ТФ-7 в том же режиме, что и в группе 3, но без ПХТ.
- 5 группа – ТФ-7 через 4 дня после ПХТ и далее до конца опыта в режиме 100 мг/кг через день.
- 6 группа – ТФ-7 в том же режиме, что и в группе 5, но без ПХТ.

Таким образом суммарная (курсовая) доза ТФ-7 у мышей 3-ей и 4-ой групп составила 500 мг/кг, а у мышей 5-ой и 6-ой групп – 150 мг/кг.

Опухолевые узлы измеряли штангенциркулем в течение недели с момента визуализации опухоли до начала гибели мышей. Противоопухолевую активность оценивали по индексу торможения роста опухоли (ТРО), который определяли, как отношение разности величины опухоли в контроле и опыте к ее величине в контроле, выраженное в процентах. Результаты измерений представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Влияние внутрибрюшинного введения агента ТФ-7 на динамику роста опухоли RLS у мышей СВА

Группа	Размеры опухоли, см <sup>3</sup>				Выживаемость на 16 день, %
	9 день	12 день	14 день	16 день	
1. Контроль	0,194±0,018	0,640±0,116	1,260±0,246	1,570±0,315	75
2. ПХТ	0,129±0,006***	0,311±0,029**	0,850±0,076	1,401±0,181	70
3. ПХТ+ТФ-7 (Σ500 мг/кг)	0,159±0,016 #p=0.076	0,324±0,030*	0,710±0,055*	1,333±0,120	75
4. ТФ-7 (Σ500 мг/кг)	0,197±0,024 ##	0,354±0,067* p=0,051	0,593±0,117*	0,882±0,397	62
5. ПХТ+ТФ-7 (Σ150 мг/кг)	0,135±0,008**	0,290±0,047**	0,716±0,110 *p=0,063	1,117±0,184	87
3.ТФ-7 (Σ150 мг/кг)	0,164±0,001	0,448±0,135	1,170±0,284	1,521±0,317	87

\*p<0,05, \*\* p<0,01, \* \*\* p<0,001 различия с контролем достоверны, #p<0,05, ##p<0,01 различия с группой ПХТ достоверны.

Согласно данным таблицы 7, введение агента ТФ-7 в ранний срок после перевивки не оказало существенного влияния на рост трансплантатов: на 9-ый день опыта величина опухолевых узлов мышей 4-ой группы не отличалась от контрольных и достоверно отличалась от референсной группы. В группе с комбинированным введением ТФ-7 и ПХТ (группа 3) отмечена тенденция к опережению роста опухолевых узлов по сравнению с референсной группой ПХТ. В последующие дни прирост опухоли в группах 3 и 4 был достоверно ниже, чем в контроле и отставал от группы ПХТ.

В этих же группах мышей наблюдалась аналогичная динамика и в величинах показателя ТРО, отражающего противоопухолевую активность (табл. 8). Несмотря на более низкие значения ТРО в раннюю фазу роста, впоследствии в фазе прогрессии наблюдалось увеличение его значений под влиянием ТФ-7. На 14-ый день опыта величина индекса в 3-ей и 4-ой группах, превышала показатели референсной группы в 1,3 и 1,6 раза соответственно, а на 16-ый день этот разрыв увеличился до 1,4 и 4,0 раз.

Таблица 8

Влияние внутривнутрибрюшинного введения агента ТФ-7 на величину индексов торможения роста опухоли (ТРО)

Группа	Индекс торможения роста опухоли			
	9 день	12 день	14 день	16 день
1. Контроль	-	-	-	-
2. ПХТ	33,5	51,4	32,5	10,8
3. ПХТ+ТФ-7; ( $\Sigma$ 500 мг/кг)	18,0	49,4	43,6	15,3
4. ТФ-7; ( $\Sigma$ 500 мг/кг)	0	44,7	52,9	43,9
5. ПХТ+ТФ-7; ( $\Sigma$ 150 мг/кг)	30,4	54,7	43,2	28,8
6. ТФ-7; ( $\Sigma$ 150 мг/кг)	15,5	30,0	7,1	3,1

При изолированном введении ТФ-7 в более поздний срок (группа 6) его противоопухолевая активность была максимальной на 12-ый день опыта, хотя и уступала эффекту референсной ПХТ. К 16-му дню активность агента уменьшалась до уровня контроля. Аналогичное введение агента на фоне ПХТ (группа 5) пролонгировало ее эффект до конца опыта (табл. 7 и 8).

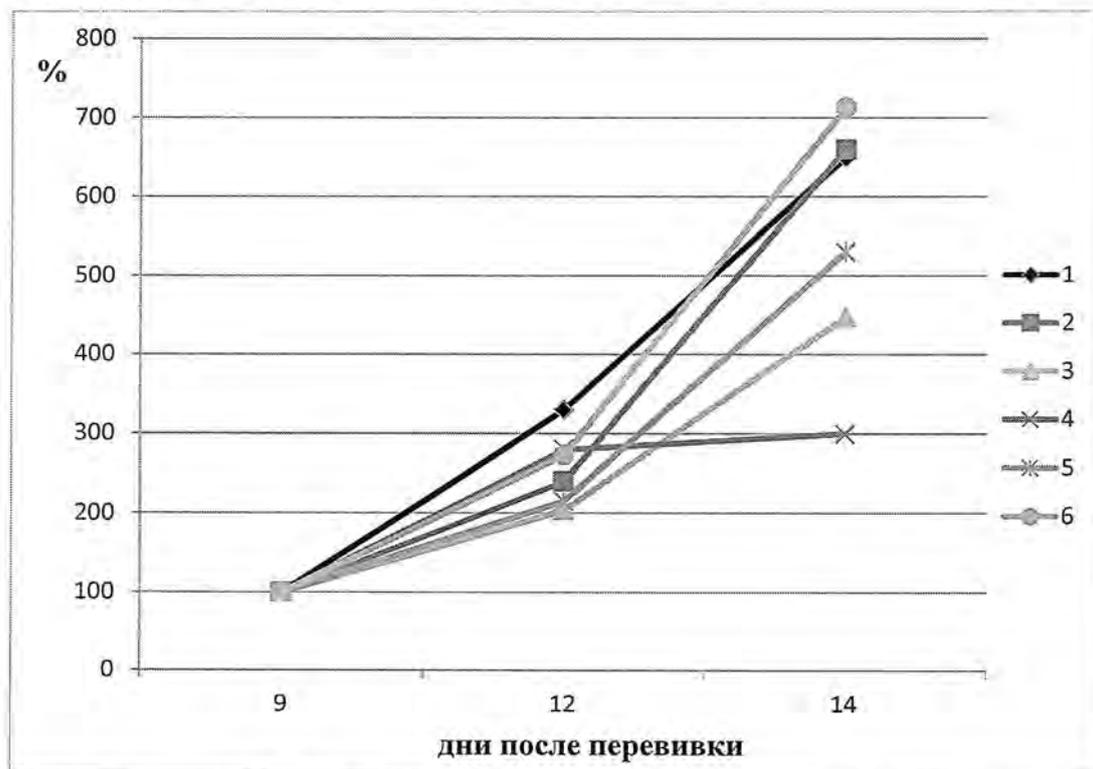


Рис. 1. Динамика роста трансплантатов RLS под влиянием различных режимов введения агента ТФ-7.

1 – контроль; 2 – ПХТ; 3 - ПХТ+ТФ-7 ( $\Sigma$ 500 мг/кг); 4 - ТФ-7 ( $\Sigma$ 500 мг/кг); 5 - ПХТ+ТФ-7 ( $\Sigma$ 150 мг/кг); 6 - ТФ-7 ( $\Sigma$ 150 мг/кг).

Для сравнительной оценки скорости роста трансплантатов их размеры для каждой группы были рассчитаны в процентах относительно их первого измерения, которое принимали за 100% (рис. 1). Показано, что добавление агента ТФ-7 к ПХТ заметно

тормозило скорость роста опухоли. Из двух режимов введения более эффективным было введение агента на более ранней стадии развития опухоли и общее увеличение курсовой дозы. Вместе с тем, необходимо отметить снижение выживаемости мышей в этой группе по сравнению с теми, где доза агента была ниже (табл. 7).

Таким образом, в результате эксперимента на мышах с перевиваемой злокачественной лимфомой показано, что агент ТФ-7 обладает значимой противоопухолевой активностью, а при введении в комбинации с ПХТ пролонгирует ее терапевтический эффект. При изолируемом введении выраженность эффекта зависит от дозы/сроков введения. Максимальный эффект достигнут при введении агента на ранней стадии развития опухоли и при увеличении курсовой дозы. При совместном введении с ПХТ такой зависимости не выявлено. Отмечено, что повышение курсовой дозы ТФ-7 увеличивает смертность животных, что наблюдалось в конце опыта.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По данным, полученным с помощью программы PASS, изучаемое водорастворимое фенольное соединение является с высокой вероятностью протектором мембран слизистых оболочек, скэвенджером кислорода, агонистом фактора некроза опухоли. Основные молекулярные мишени ТФ-7 включают широкий круг ферментов, что предполагает наличие у соединения многофункционального механизма действия, который может проявляться в виде различных эффектов в зависимости от метаболического статуса.

В экспериментах на животных с индуцированным острым гепатитом выявлено, что ТФ-7 обладает антиоксидантной активностью, которая зависит от дозы и способа введения в организм. Эффективность вещества при внутрижелудочном введении выше, чем при внутрибрюшинном и имеет обратную зависимость от величины дозы. Максимальная активность ТФ-7 наблюдалась при введении в желудок в дозе 20 мг/кг. В этой же дозе агент проявляет выраженную антихолестазную активность, которая не зависит от способа введения. По выраженности антиоксидантного и антихолестазного эффектов ТФ-7 превосходит липоевую кислоту.

В моделях экссудативного и псевдоаллергического воспаления установлено, что ТФ-7, независимо от способа введения, оказывает умеренное противоотечное действие в дозах 10 – 100 мг/кг.

На модели индометациновой язвы желудка показано, что ТФ-7 проявляет небольшой гастрозащитный эффект, выражающийся в снижении тяжести язвенных поражений на слизистой желудка по сравнению с контролем. Полученные данные также

свидетельствуют о потенциально имеющейся у ТФ-7 противоязвенной активности ( $ПА \geq 2,0$ ). В исследованном диапазоне доз от 10 до 50 мг/кг ТФ-7 уступает в полтора раза препарату фосфолюгелю по гастрозащитным и противоязвенным свойствам.

В эксперименте на мышах с перевиваемой злокачественной лимфомой показано, что агент ТФ-7 обладает значимой противоопухолевой активностью, а при введении в комбинации с ПХТ пролонгирует ее терапевтический эффект. При изолируемом введении максимальный эффект достигнут при введении агента на ранней стадии развития опухоли и при увеличении курсовой дозы. При совместном введении с ПХТ такой зависимости не выявлено. Отмечено, что повышение курсовой дозы ТФ-7 увеличивает смертность животных.

В.н.с. НИОХ СО РАН, д.б.н.



Сорокина И.В.

«Согласовано»

Руководитель Научно-образовательного центра «Экспериментальная и прикладная биология»  
ФГБОУ ВО «НГПУ»  
профессор А. В. Сахаров

(подпись)



20\_\_ г.

«Утверждаю»

Генеральный директор ОАО «Волгореченскрибхоз»

И. А. Сенин

(подпись)



20\_\_ г.

### Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

Настоящим актом подтверждаем, что результаты работы лаборатории воспроизводства водных биоресурсов и Научно-исследовательского института химии антиоксидантов по теме научно-исследовательской работы «Иновационные технологии сохранения и воспроизводства водных биологических ресурсов», выполненной в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет» с «21» декабря 2017 г. по «21» декабря 2019 г., экспериментально апробированы и использованы при инкубации икры и подращивании личинки осетра. Работы проводились на полносистемном рыбноводном комплексе, находящемся по адресу: Россия, 156901, Костромская область, г. Волгореченск, ул. Подгорная, д. 2., ОАО «Волгореченскрибхоз», тел./факс: (494-53) 32-144, e-mail: ribhoz@list.ru.

Результаты работы использованы на предприятии путем внедрения усовершенствованных авторами технологий инкубации рыбноводной икры осетровых с целью повышения жизнеспособности и темпов роста личинки.

В производство внедрена новая технология управления эмбрионально-личиночным развитием осетровых с использованием линии антиоксидантных соединений «ТФ-7» и «ТФ-15»; внедрена технология подращивания молоди осетровых с использованием новых пищевых добавок на основе экстракта из цист рачка Артемия.

К основным результатам работы относятся:

1. Опережение темпов развития эмбрионов в икре осетровых в течение всего срока инкубации, превышение сроков выклева полноценных эмбрионов на 18-36 часов по сравнению с контрольными партиями инкубируемой икры. Снижение гибели эмбрионов осетровых и повышение их выживаемости на этапах перехода к активному питанию на стадии личиночного развития (на 23-25%).

2. Повышение темпов роста личинки и молоди осетровых за счет использования кормов с добавками экстракта из цист рачка Артемия при соблюдении одинаковых условий содержания, периодов и кратности кормления с контролем. Введение в корм личинками форели добавки экстракта из цист рачка Артемия повышает массу их тела по сравнению с контролем на 56,5%.

Использование предложенных технологий и методов позволит увеличить сохранность, темпы роста молоди ценных промысловых и занесенных в Красную книгу видов рыб.



От Научно-образовательного  
центра «Экспериментальная и  
прикладная биология»  
ФГБОУ ВО «НГПУ»

Заведующий лабораторией,  
канд. биол. наук  
  
В. И. Лошенко  
(подпись)

Аспирант каф. биологии и экологии  
  
А. Д. Зонова  
(подпись)

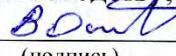
От НИИ химии антиоксидантов  
ФГБОУ ВО «НГПУ»

Директор НИИ химии антиоксидантов,  
канд. хим. наук  
  
Н. В. Кандалинцева  
(подпись)

Научный сотрудник  
НИИ химии антиоксидантов,  
канд. хим. наук  
  
О. И. Просенко  
(подпись)

Научный сотрудник  
НИИ химии антиоксидантов  
  
Ю. Н. Трубникова  
(подпись)

От ОАО «Волгореченскрыбхоз»

Заместитель генерального директора по  
рыбоводству, канд. биол. наук  
  
В. А. Остапенко  
(подпись)

*перешел В.А. Остапенко  
госномером  
метериз по персоналу  
от В.А. Остапенко*



Подпись *Лошенко В.И. Кандалинцева Н.В.*  
*Просенко О.И. Трубникова Ю.Н.*  
Модуль инженер  
управления кадров *О.И. Просенко*

