

На правах рукописи



Просенко Александр Евгеньевич

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СЕРО-, АЗОТ-, ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ
АНТИОКСИДАНТЫ НА ОСНОВЕ АЛКИЛИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ:
СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»

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

член-корреспондент РАН,
доктор химических наук,
профессор Нифантьев Э.Е.

доктор химических наук,
профессор Филимонов В.Д.

Ведущая организация: ФГУП «ГНЦ «НИОПИК»

Защита состоится «18» июня 2010 года в 9 ч 15 мин
на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском
институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9.

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

Автореферат разослан « » 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, доктор химических наук



Петрова Т.Д.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Среди современных ингибиторов свободно-радикального окисления органических и биоорганических субстратов ведущие позиции занимают антиоксиданты фенольного типа: в последние годы на их долю приходится более 50 % мирового рынка стабилизаторов для пластмасс и ~30 % – для резин и каучуков, большинство пищевых антиокислителей и лекарственных препаратов антиоксидантного действия также являются фенольными соединениями.

Обширные исследования в области химии фенольных антиоксидантов (ФАО) были проведены в XX веке, в итоге к концу 80-х гг. эффективность лучших из известных ингибиторов класса алкилированных фенолов достигла теоретического предела и возможности синтеза более эффективных ФАО, работающих по «классическому» механизму (посредством инактивации свободных радикалов), были исчерпаны. В последние 20-30 лет принципиально новых структур на рынке стабилизаторов не появлялось, основной тенденцией мирового производства антиоксидантных добавок явилось расширение ассортимента за счет получения смесей нескольких продуктов.

К несомненным достоинствам смесевых композиций следует отнести отсутствие дополнительных расходов на организацию производства компонентов и выигрыш в эффективности за счет синергических эффектов, вместе с тем многокомпонентные смеси добавок в силу специфичности действия не могут использоваться многими потребителями, в частности, они мало подходят для стабилизации липидсодержащих продуктов.

Значительные резервы дальнейшего повышения эффективности ФАО связаны с созданием полифункциональных (гибридных) антиоксидантов, молекулы которых содержат несколько реакционных центров, способных ингибировать окислительные процессы по различным механизмам и проявлять внутримолекулярный синергический эффект, который может значительно превосходить межмолекулярный синергический эффект смесевых композиций. Однако эти резервы до настоящего времени не реализованы в полной мере.

Среди полифункциональных ФАО подробно изучены и используются на практике преимущественно тио(амино)производные 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильного ряда и серосодержащие эфиры 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты. Данные ингибиторы имеют недостаточную термическую и (или) гидролитическую устойчивость, изменяют окраску стабилизируемых материалов в процессе их переработки.

Фактическое отсутствие на рынке полифункциональных ФАО других структур обусловлено двумя группами проблем:

Во-первых, – отсутствием соответствующих синтетических подходов. Описанные в литературе способы синтеза соединений, в структуре которых тио(амино)группа отделена от ароматического ядра двумя и более метиленовыми звеньями, многостадийны, затратны и малоприемлемы для промышленной реализации;

Во-вторых, – недостаточностью данных о зависимости противоокислительной активности полифункциональных ФАО от их структуры для осуществления направленного синтеза ингибиторов, превосходящих по эффективности существующие аналоги.

Решение данных проблем является, несомненно, актуальной и практически значимой задачей.

Другой важный аспект практического значения ФАО связан с их биологической активностью. Фенольные соединения (токоферолы, флавоноиды, коэнзимы, кумарины и пр.) играют ключевую роль в системе естественной антиоксидантной защиты живых организмов и используются в качестве средств профилактики и лечения заболеваний, сопряженных с развитием окислительного стресса.

Многочисленные медико-биологические исследования последних лет убедительно показали, что активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ) является универсальным патогенетическим фактором, ответственным за возникновение и развитие широкого спектра (более 200) заболеваний и патологических состояний. Это свидетельствует о широких возможностях использования антиоксидантов в качестве профилактических и лекарственных препаратов. Вместе с тем, список ФАО, применяемых в современной медицинской практике, включает менее 10 препаратов и давно не претерпевал изменений.

Проблема расширения перечня антиоксидантных препаратов на фармацевтическом рынке решается главным образом за счет создания биологически активных добавок, содержащих комплексы флавоноидов, витаминов (А, Е, С) и минералов–“антиоксидантов” (Se, Zn). Низкая результативность использования таких комплексов в значительной степени связана с инверсией действия природных антиоксидантов: в низких дозах они проявляют противоокислительную активность, в высоких – выступают в роли прооксидантов. Как следствие, попытки ингибировать ПОЛ посредством использования повышенных доз природных антиоксидантов не только не дают желаемого эффекта, но зачастую и усугубляют перексидацию. С другой стороны, важной отличительной особенностью ПОЛ является быстрое накопление гидропероксидов, соответственно, эффективное ингибирование процесса путем использования антиоксидантов исключительно антирадикального действия не может быть достигнуто. Вместе с тем, применяемые в медицинской практике природные и синтетические ФАО по существу являются антирадикальными ингибиторами и не проявляют противопероксидной активности.

В этой связи, не вызывает сомнений целесообразность создания лекарственных препаратов на основе нетоксичных полифункциональных ФАО, сочетающих антирадикальную активность с противопероксидной и проявляющих выраженное противоокислительное действие в широком диапазоне концентраций.

Целью настоящей работы явилось создание нового поколения полифункциональных фенольных антиоксидантов, обладающих полным набором желательных качеств для использования в различных областях техники и технологии, а также в биологии и медицине.

Для достижения поставленной цели представлялось необходимым решить следующие задачи:

1. Разработать технологичные пути получения серо-, азот-, фосфорсодержащих производных алкилированных фенолов на основе доступного сырья и реагентов.

2. Осуществить синтез структурно-взаимосвязанных рядов полифункциональных ФАО различных классов.

3. Провести сравнительное исследование ингибирующих свойств синтезированных соединений в различных модельных условиях, создать банк данных, характеризующих ингибирующие свойства синтезированных соединений в различных модельных условиях; выявить зависимости «структура – антиокислительная активность», позволяющие осуществлять молекулярный дизайн и направленный синтез новых гибридных ФАО, превосходящих по эффективности существующие аналоги.

4. Предложить высокоэффективные ингибиторы для практического использования в качестве термостабилизаторов полимерных материалов, противокислителей липидсодержащих продуктов, биологически активных веществ.

Научная новизна. Предложены и апробированы альтернативные пути синтеза алкилфенолов различного строения с галоген-, серо-, фосфор-, азотсодержащими функциональными группами в *пара*-(*орто*-)алкильных заместителях, исходя из доступных синтонов – фенола, 2-метил-, 2,6-диметил-, 2-*трет*-бутил-4-метил- и 2,6(2,4)-ди-*трет*-бутилфенолов.

Впервые показан универсальный характер влияния добавок ДМФА на селективность протекания процесса галоидирования ω -(4-гидроксиарил)алканолов галогенангидридами неорганических кислот (SOCl_2 , COCl_2 , POCl_3 , PCl_3 , PCl_5 , PBr_3) и решена научная проблема селективного замещения алифатической спиртовой группы на атом галогена в молекулах ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов, содержащих чувствительные к кислотному катализу *трет*-бутильные фрагменты и фенольную группу, склонную к образованию эфиров с галогенангидридами.

Выявлено влияние добавок воды и щелочи на интенсивность и селективность протекания взаимодействия 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-хлорпропана с Na_2S , найдены условия, позволяющие достигать степени конверсии названного хлорпропана в целевой бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид до 98-99 %, а также получать бис-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]сульфиды из соответствующих хлоралканов с выходами до 82 %.

Изучено взаимодействие производных 4-алкил-2,6-ди-*трет*-бутил-фенолов, содержащих в *пара*-заместителе группы OH, SH, COOH, COOMe, NMe₂, с хлороводородом и галогеноводородными кислотами. Показано, что при нагревании ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с галогеноводородными кислотами параллельно протекают процессы де-*трет*-бутилирования и замещения алифатической OH-группы на атом галогена. На основе данного взаимодействия предложены одностадийные способы получения ранее труднодоступ-

ных ω -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)- и ω -(4-гидроксифенил)галоген-алканов.

Впервые установлено, что концентрированная бромоводородная кислота является эффективным катализатором нуклеофильного замещения фенольной OH-группы на алкилтиильную. Выявлено, что 3-(4-гидроксифенил)пропантиол-1, образующийся при нагревании 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 с конц. HBr, в условиях реакции подвергается конденсации, основным продуктом которой является 3-(4-[3-(4-гидроксифенил)пропилтио]фенил)пропантиол-1. Показано, что под действием конц. HBr ω -(4-гидроксифенил)алкантиолы активно вступают друг с другом, а также с одно- и двухатомными фенолами в реакцию замещения ароматической OH-группы на алкилтиильную.

Впервые проведено алкилирование 2,6-дициклогексил- и 2-метил-6-циклогексилфенолов аллиловым спиртом и 3-хлорпропеном с последующей перегруппировкой по Клайзену, а также 3-(4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов – циклогексеном и циклогексанолом. Выделены и охарактеризованы основные продукты этих взаимодействий. Установлено, что эффективным катализатором алкилирования *пара*-алкилфенолов циклогексеном является хлорная кислота (10-57 масс. %).

Предложены эффективные одностадийные способы превращения ω -(4-гидроксиарил)галогеналканов в соответствующие S-, N- и алкантиолов в S-, P-замещённые производные, содержащие гетероатом в составе различных функциональных групп (-S-, -SS-, -SH, -SC(O)-, -S(CH₂)_nS-, (-S)₃P, (-S)₃PO, S⁺Γ-, -NH_nAlk_m, -NH_nAlk_mHlg, -SC(NH₂)₂Hlg, -S_nO₃Na).

В молекулах производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола осуществлено селективное окисление S-, N-, P-содержащих функциональных групп гидропероксидами, выделены и охарактеризованы продукты, содержащие в *пара*-алкильном заместителе группы -S(O)-, -S(O₂)-, -SS(O)-, -SS(O₂)-, N(O)Alk₂, (-S₃)PO.

На основе синтезированных фенольных соединений, содержащих в *пара*(*орто*)-положении ω -галоген-, ω -гидрокси-, ω -тиоалкильные и аллильные заместители, впервые осуществлен направленный синтез значительного числа структурно-связанных рядов новых серо-, азот-, фосфорсодержащих производных алкилфенолов, в пределах которых соединения различаются степенью пространственной экранированности фенольной OH-группы; строением S,N,P-содержащей функциональной группы, а также длиной и строением углеводородной цепи, отделяющей последнюю от ароматического ядра.

Всего синтезировано ~350 соединений, большинство из которых получены и охарактеризованы впервые.

Впервые проведено системное исследование антирадикальной, противопероксидной и брутто-ингибирующей активности серо-, азот-, фосфорсодержащих производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного типа во взаимосвязи со строением в различных модельных системах.

Для тио(амино)алкилфенолов созданы банки кинетических параметров антирадикальной активности (констант скоростей взаимодействия с пероксидными радикалами стирола, кумола, метилолеата k_7 и стехиометрических коэффи-

циентов ингибирования f), потенциалов окисления E , показателей кислотности pK .

Установлено, что присутствие в молекуле ФАО серо-, фосфор-, азотсодержащего фрагмента, отделенного от ароматического кольца двумя и более метиленовыми звеньями, не отражается на антирадикальной активности ингибиторов, вследствие чего, реакционная способность в рядах *para*-алкил- и *para*-функционально-алкилзамещённых фенолов в отношении пероксидных радикалов изменяется единообразно в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей.

Для отдельных серий соединений найдены корреляционные зависимости между величинами E и $\lg k_7$, E и pK .

Изучена кинетика разложения пероксидных соединений под действием тиоалкилфенолов, содержащих в *para*-заместителе различные серосодержащие функциональные группы ($-S-$, $-S(CH_2)_2S-$, $-SS-$, $-SC(O)-$, $-SH$). Установлено, что реакции 3,5-диалкил-4-гидроксibenзилсульфидов, а также 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 и соответствующих ему дисульфида и алкантиоата с гидропероксидом кумола носят автокаталитический характер, вместе с тем 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил-сульфиды реагируют с гидропероксидами в стехиометрических отношениях.

Показано, что высокая противooksидлительная активность синтезированных серо-, азот-, фосфор- содержащих ФАО в отношении автоокисления различных субстратов обусловлена как бифункциональным механизмом их антиooksидлительного действия, так и проявлением выраженного эффекта внутримолекулярного синергизма. Впервые выявлены закономерности изменения антиooksидантной активности серо-, азот-, фосфор- содержащих производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного типа в зависимости от структуры (числа и строения *орто*-алкильных заместителей, строения S,N,P-содержащей группы и её удалённости от ароматического ядра), свойств субстрата и условий окисления.

На основе полученных зависимостей и разработанных синтетических методов успешно осуществлены молекулярный дизайн и направленный синтез новых гибридных ФАО с высокой противooksидлительной активностью.

Практическая значимость. Предложены эффективные пути синтеза серо-, азот-, фосфор- содержащих гибридных ФАО, основанные на использовании доступных синтонов и пригодные для реализации в промышленных масштабах. Найдены условия, позволяющие осуществлять отдельные стадии таких превращений с высокими выходами.

Разработаны эффективные методики получения *орто*-алкилзамещённых ω -(4-гидроксифенил)галогеналканов и -алкантиолов – ключевых полупродуктов синтеза полифункциональных фенольных соединений. Предложены способы одностадийного превращения ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алканолов в соответствующие ω -(4-гидроксифенил)галогеналканы – ценные полупродукты для синтеза биологически активных веществ, β -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропановой кислоты и её эфиров – в флоретиную кислоту.

Создан лабораторный регламент на производство 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-хлорпропана, который был успешно апробирован на опытно-промышленной установке Новочебоксарского ПО «Химпром» и в условиях Опытного-химического производства НИОХ СО РАН. Хорошую воспроизводимость в условиях ОХП НИОХ СО РАН показали также предложенные лабораторные методики получения N,N-диметил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропиламина, додецил-3,5-диметил-4-гидроксibenзилсульфида, стабилизаторов СО-3 и СО-4, а также 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-пропантиола-1 с использованием NH_4HS и $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$.

Работа по разработке способа получения термостабилизатора полимерных материалов СО-3 была отмечена бронзовой медалью на ВДНХ СССР (1987 г.), дипломом I степени в области прикладной химии СО АН СССР (1988 г.).

Разработана эффективная методика синтеза алкил-(3,5-диалкил-4-гидроксibenзил)сульфидов, основанная на конденсации 2,6-диалкилфенолов с формальдегидом и алкантиолами в присутствии каталитических добавок КОН (NaOH).

Предложены одностадийные способы синтеза алкил- ω -(4-гидроксиарил)-алкилсульфидов из соответствующих галогеналканов, аллилфенолов и 2,6-диалкилфенолов, которые отличаются высокой эффективностью, простым технологическим оформлением и могут быть положены в основу промышленных способов получения названных сульфидов.

Найдены закономерности изменения антиоксидантной активности полифункциональных ФАО в зависимости от строения, которые могут быть использованы при моделировании структур новых высокоэффективных ингибиторов.

Созданы полифункциональные ФАО, которые по противоокислительному действию существенно превосходят используемые в промышленности аналоги и могут быть рекомендованы к практическому применению в качестве термостабилизаторов минеральных масел, полимеров и других синтетических материалов, антиоксидантов для липидсодержащих продуктов, а также как биологически активные вещества.

Высокая термостабилизирующая эффективность вновь синтезированных гибридных ФАО в отношении полиолефинов, полистирола и его сополимеров, фторопластов подтверждена авторскими свидетельствами СССР и патентами РФ.

По результатам исследований, проведенных совместно с НИИ клинической иммунологии СО РАМН, НИИ терапии СО РАМН, НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, НИИ фармакологии Томского НЦ СО РАМН, лабораторией фармакологических исследований НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Институтом цитологии и генетики СО РАН, Новосибирским государственным аграрным университетом ряд синтезированных соединений проявляют выраженную биологическую активность и перспективны для практического использования в качестве антиатерогенных, гепато- и гемопротекторных, а также противоопухолевых препаратов.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на 32 конференциях различного уровня, в том числе на III Всесоюзной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 1989), Международной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), II, IV, V Национальных научно-практических конференциях с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека» (Смоленск 2001, 2005, 2007), International conference «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health» (Smolensk, 2003), VI, VII Международных конференциях «Биоантиоксидант» (Москва, 2002, 2006), IV Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002), Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты» (Новосибирск, 2004), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), XV Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2007).

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 242 работы, в том числе 1 монография, 23 авторских свидетельств и патентов на изобретения, 40 статей в журналах перечня ВАК.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, девяти глав основного содержания, выводов, списка цитируемой литературы (490 наименований) и приложений. Общий объем диссертации без приложений 451 страница, она иллюстрирована 83 таблицами и 35 рисунками.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (№ гос. рег. 01.200.209186). Исследования структуры и биологической активности новых соединений проводились при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 01-04-49306) и Международного центра дифракционных данных (International Centre for Diffraction Data, USA) – гранты «Organic substances and oxides» (№ 03-01, 2003-2004 гг.) и «Antioxidants and other substances» (№ 03-01, 2004-2005 гг.).

Автор выражает искреннюю благодарность всем соавторам научных работ, коллегам по НИИ химии антиоксидантов ГОУ ВПО НГПУ; руководству НИОХ СО РАН и лично Григорьеву И.А. и Толстикову Г.А., сотрудникам НИОХ СО РАН Крысину А.П. Шакирову М.М., Покровскому Л.М., Родионову В.И., Гатилову Ю.В., Фадеевой В.П., Зибаревой И.В., Филатовой Л.С., Толстиковой Т.Г., Сорокиной И.В., Щукину Г.И., а также Душкину М.И. (НИИ клинической иммунологии СО РАМН), Меньшиковой Е.Б. и Зенкову Н.К. (НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН) и Российскому фонду фундаментальных исследований за доступ к базам данных STN International (грант 00-03-32721) через Новосибирский центр STN в НИОХ СО РАН.

Основное содержание работы

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

Первая глава представляет собой литературный обзор, в ней представлены общие сведения о ФАО и их синергистах (механизм ингибирующего действия, зависимость антиоксидантной активности от структуры), рассмотрены способы синтеза, особенности окислительных превращений и области практического применения серо-, азотсодержащих алкилфенолов.

В *главах 2-5* представлены результаты собственных исследований в области синтеза функционально-замещённых алкилфенолов. В них обсуждается получение ключевых полупродуктов для серо-, азот-, фосфорсодержащих ФАО (аллил-, аминометил-, гидроксиалкил- и галоидалкилзамещённых производных на основе 2,4- и 2,6-диалкилфенолов); введение в молекулы названных синтонов S-функций (-S-, -S₂₋₄-, -SH, -SCN, -SC(NH₂)₂Hlg, -S₂O₃Na) и их превращения под действием различных агентов, приводящие к расширению спектра серосодержащих алкилфенолов и получению фосфорсодержащих производных; а также получение и некоторые превращения азотсодержащих фенольных соединений.

Шестая глава посвящена рассмотрению отдельных аспектов реакционной способности синтезированных соединений, в том числе их антирадикальной, электрохимической и противопероксидной активностей, кислотных свойств и устойчивости к термическому разложению.

В *седьмой главе* приводятся сведения об эффективности ингибирующего действия синтезированных соединений в отношении термического автоокисления предельных углеводородных и липидных субстратов.

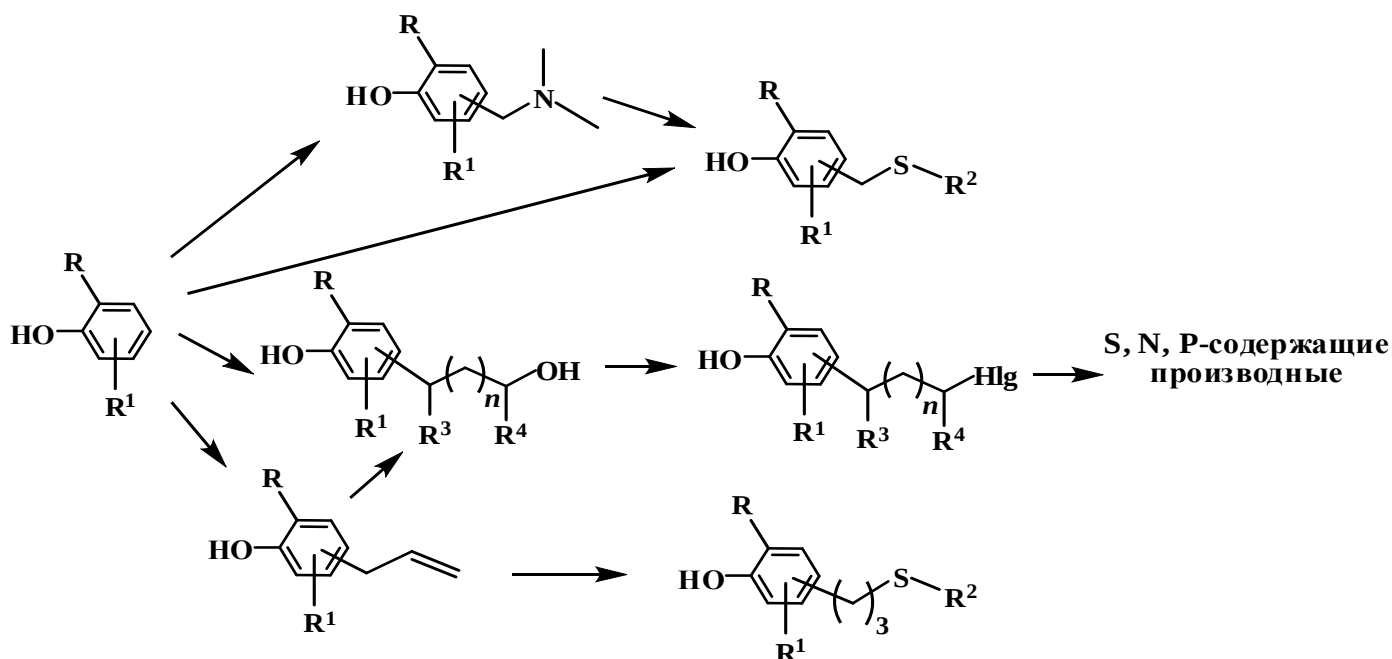
В *восьмой главе* представлены результаты испытаний синтезированных соединений в качестве термостабилизаторов полимерных материалов и биологически активных веществ.

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

1. Промежуточные продукты синтеза полифункциональных фенольных антиоксидантов

В настоящей работе в качестве исходных синтонов использовали фенол, *орто*-крезол, 2,6-диметил-, 2,6-, 2,4-ди-*трет*-бутил- и 2-*трет*-бутил-4-метилфенолы промышленного производства; 2,6-дициклогексил-, 2-метил-6-циклогексил-, 2-метил-6-*трет*-бутилфенолы, синтезированные из фенола и *орто*-крезола известными методами; а также ряд ω-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов, синтезированных в НИОХ СО РАН.

S,N,P-содержащие ФАО получали непосредственно из названных фенолов или через промежуточный синтез гидроксиалкил- и аллилзамещённых производных:



где $R, R^1 = H, Me, t-Bu, cyclo-C_6H_{11}$; $R^2 = Alk$; $R^3, R^4 = H, Me$; $n = 0-8$; $Hlg = Cl, Br, J$

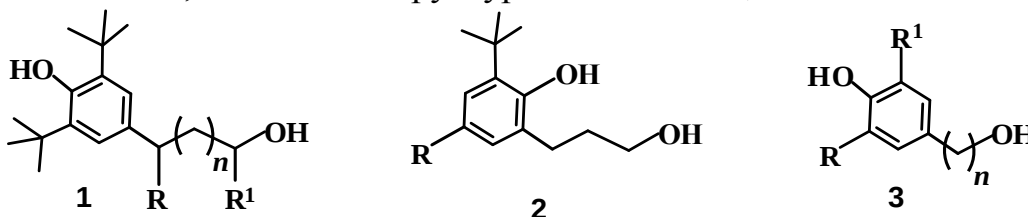
1.1. Синтез аллилфенолов

Синтез 4-аллил-2,6-диалкил- и 2-аллил-4,6-диалкилфенолов осуществляли из соответствующих 2,6- и 2,4-диалкилфенолов с использованием 3-хлор-(бром)пропен-1 через промежуточное получение аллилфениловых эфиров и перегруппировку Кляйзена. Выходы по отдельным стадиям достигали 96 %.

Результаты поиска в базах данных STN International позволяют считать, что при выполнении настоящей работы была впервые осуществлена перегруппировка Кляйзена в ряду *орто*-циклогексилзамещённых фенолов.

1.2. Синтез ω -(гидроксиарил)алканолов

Алкилирование 2,6-ди-*трет*-бутилфенола 3-гидроксипропен-1 (C_3H_5OH) и диолами в присутствии оснований было описано ранее А.П. Крысиным с соавторами¹ и другими². С использованием данного подхода нами были синтезированы алканолы **1**, а также их структурные аналоги **2,3**:



где **1**: $R, R^1 = H, Me, n = 0-4, 8$; **2**: $R = Me, t-Bu$; **3**: $R, R^1 = Me, t-Bu, cyclo-C_6H_{11}, n = 2-6$

¹ А.с. 877918 СССР; А.с. 858306 СССР.

² Пат. 2001-64220 Япония

По реакции 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с C_3H_5OH в присутствии $NaOH$ в условиях автоклавирования при 140-160 °С целевой алканол **1a** (**1** с $R_1 = R = H$, $n = 1$) получали с выходом 75 %³. В то же время взаимодействие менее экранированных 2,6-диалкилфенолов с C_3H_5OH в значительной степени осложнялось протеканием побочных реакций, вследствие чего соответствующие алканола **3** получали с меньшими выходами. Так, при алкилировании 2,6-дициклогексилфенола C_3H_5OH в условиях, предложенных для получения алканол **1a**¹, выход соответствующего пропанола составил лишь 14 %, увеличения выхода до 42 % нам удалось достичь при повышении температуры синтеза до 200 °С.

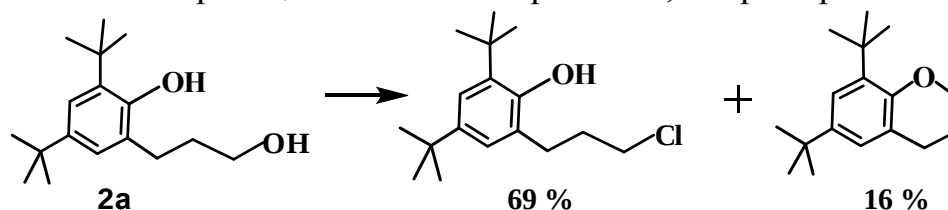
Аналогичным образом, взаимодействие 2,6-диметилфенола с диолами (C_2-C_6) протекало при более высокой температуре (240 °С), чем 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (160-205 °С).

1.3. Синтез ω -(гидроксиарил)галогеналканов с использованием галогенангидридов неорганических кислот

Алканола **1-3** обладают полифункциональной структурой, вследствие чего в их реакциях с галоидирующими агентами наряду с замещением алифатической OH -группы на атом галогена возможно протекание побочных реакций с участием $ArO-H$ и $Ar-t-Bu$. Так, при нагревании алканол **1a** с PCl_3 , PCl_5 и PBr_3 выход соответствующих галогенидов не превышал 50-55 %, при этом в значительных количествах образовывались алкилфосфиты (алкилфосфаты) и де-*трет*-бутилированные соединения. Использование $SOCl_2$ в присутствии пиридина позволяло получать хлоралканы на основе алканол **1** с выходами до 90 %.

На примере пропанола **1a** нами было установлено, что независимо от природы галогенангидрида (PCl_3 , $POCl_3$, PCl_5 , PBr_3 , $SOCl_2$, $COCl_2$) селективным катализатором галоидирования алканол **1** является ДМФА. Это, по всей видимости, связано с образованием в реакционной смеси из ДМФА и галогенангидрида высокоэффективного галоидирующего агента – имидоилгалогенида.

Показано, что высокие (до 98 %) выходы галогеналканов из алканол **1** достигаются в случае $SOCl_2$ и $COCl_2$ при использовании как стехиометрических, так и каталитических количеств ДМФА, в случае галогенангидридов кислот фосфора – избытка ДМФА. Вместе с тем, для частично экранированных алканол **2-3** использование $RnHg_n$ оказалось малоэффективным (выходы целевых галогенидов ≤ 50 %), основные побочные продукты – фенолфосфиты. С более высокими выходами (до 80 %) галогениды на основе алканол **2-3** получали при использовании $SOCl_2$ и ДМФА. Взаимодействие алканол **2** с $SOCl_2$ осложнялось протеканием внутримолекулярной циклизации, о чём свидетельствовало появление в реакционной массе хроманов, например:

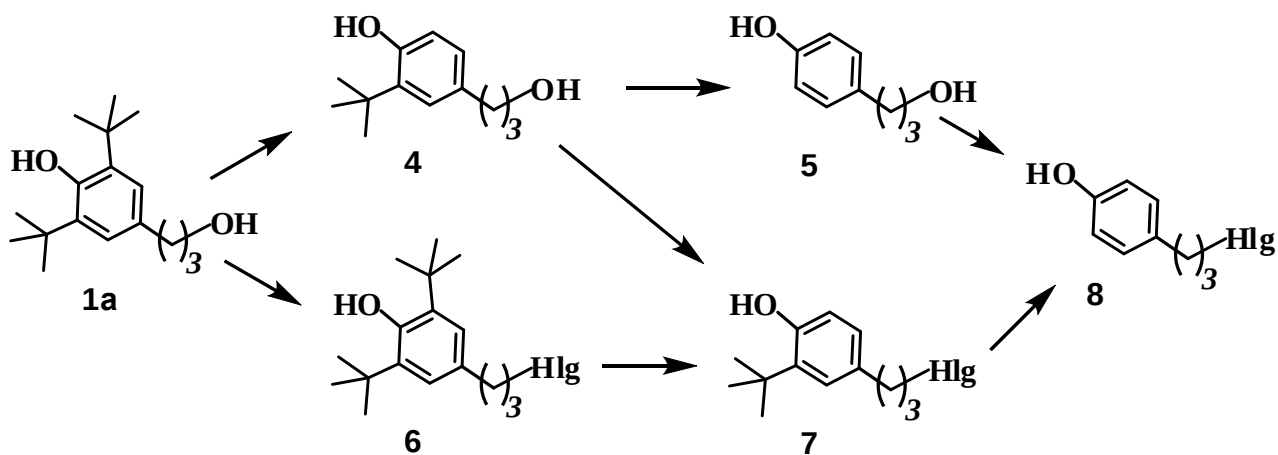


³ Крысин А.П. Промежуточные продукты, стабилизаторы полимеров и биологически активные вещества на основе пространственно-затрудненных фенолов. Автореф. дис. ... докт. хим. наук. – Новосибирск, 2005. – 49 с.

1.4. Синтез ω -(гидроксиарил)галогеналканов с использованием HNlg

При взаимодействии алканолов **1** с хлороводородом и галогеноводородными кислотами наряду с нуклеофильным замещением алифатической ОН-группы протекали процессы дезалкилирования.

Подробно данные превращения были изучены на примере алканола **1a**:



Промежуточные продукты превращений были идентифицированы с использованием ГХ/МС и образцов соединений, полученных встречными синтезами.

Изучение динамики изменения состава реакционной массы при нагревании спирта **1a** в токе HCl (140°C) показало первоначальное накопление в ней спирта **4**, свидетельствующее о более высокой скорости отщепления первой *трет*-бутильной группы, чем второй. Лимитирующей стадией процесса, по-видимому, является замещение спиртовой ОН-группы на атом хлора: через 10 ч суммарное содержание в реакционной смеси моно-*орто*-замещённых спирта **4** и хлорида **7a** составляло 9.3 %, а спиртов **4** и **5** – 21.6 %. Содержание в реакционной массе конечного продукта **8a** после 14 ч достигло 93 %.

Полного превращения спирта **1a** в целевой продукт **8a** при нагревании с соляной кислотой в ампулах не наблюдалось из-за побочного образования хлорида **7a**, содержание которого в получаемой смеси **7a** и **8a** варьировало от 55 до 81% в зависимости от температуры и длительности нагревания ампулы. Данный результат, очевидно, обусловлен накоплением в реакционной массе *трет*-бутилхлорида, и, соответственно, обратимым превращением **7a** в **8a**.

Более результативным оказалось использование концентрированных бром- и иодоводородных кислот. Так, после 3 ч кипячения спирта **1a** в HBr с азеотропной отгонкой образующегося *трет*-бутилбромида содержание бромида **8b** в органической части реакционной массы достигло 60 %, после 8 ч – 91 %.

В дальнейшем было установлено, что конц. HBr является удобным и эффективным агентом де-*трет*-бутилирования не только алканолов **1**, но и других производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, содержащих в *пара*-алкильном заместителе функциональные группы NR_2 , SH , COOH , COOMe . Так, нагреванием β -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропановой кислоты и её метилового

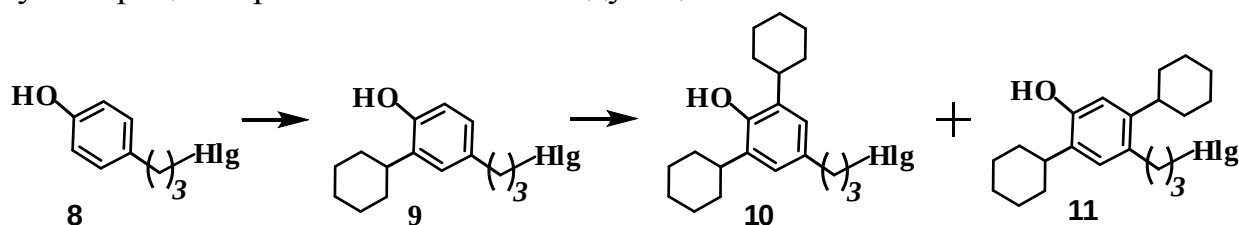
эфира с конц. НВг в течении 1.5-2 ч получали β -(4-гидроксифенил)пропановую (флоретиную) кислоту с выходом 91-92 %.

При нагревании алканолов **3** с R, R¹ = Me, cyclo-C₆H₁₁ в конц. НВг дезалкилирования не наблюдалось, практический выход соответствующих бромидов составлял 70-80 %.

1.5. Производные на основе 3-(4-гидроксиарил)-1-галогенпропанов

Полученные с использованием ННlg галогениды **7**, **8** использовали не только в качестве непосредственных синтонов для серо-, азотсодержащих соединений, но и для расширения ассортимента галогенпроизводных.

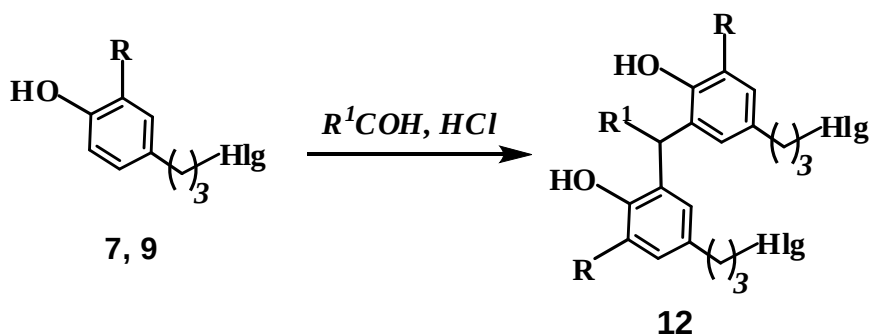
Орто-циклогексилзамещённые галогениды **9-11** получали из галогенидов **8** путем алкилирования циклогексеном и циклогексанолюм в присутствии различных Н-кислот (H₂SO₄, H₃PO₄, HClO₄, HBr). Лучшие результаты были достигнуты при использовании 10-57 %-й HClO₄ и циклогексена при 120 °С, в этом случае процесс протекал согласно следующей схеме:



где Hlg = Cl (**8a-11a**), Br (**8b-11b**)

При мольном отношении **8** : HClO₄ : C₆H₁₀ равном 1 : 0,2 : 2,05–4 основными продуктами реакции являлись изомеры **10** и **11**, причём в случае **8a** относительное содержание **10a** составляло ~ 87 %, в случае **8b** содержание **10b** – 95 %. Синтез галогенидов **9** осуществляли при мольном отношении **8** : HClO₄ : C₆H₁₀ равном 1 : 0,2 : 0,5-1,25; выходы – 44-50 % (после перегонки под вакуумом).

Конденсацией галогенидов **7**, **9** с альдегидами получали соответствующие 2,2'-алкилиденбис-(4-(3-галоидпропил)фенолы) **12** – ключевые полупродукты синтеза серосодержащих аналогов известных промышленных стабилизаторов 2,2'-метилденбис-(4-метил-6-циклогексилфенола) (Vulkanox ZKF) и 2,2'-метилденбис-(4-метил-6-трет-бутилфенола) (Antioxidant 2246):

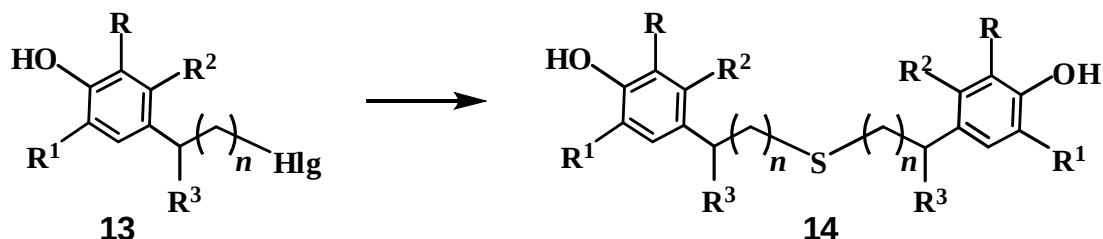


где R = t-Bu, cyclo-C₆H₁₁; R¹ = H, Me; Hlg = Cl, Br

2. Введение S-функций в молекулы функционально-замещённых фенолов

2.1. Синтез бис-[ω-(4-гидроксиарил)алкил]сульфидов и ди(поли)сульфидов

Сульфиды **14** получали по реакциям соответствующих галогенидов с Na_2S :

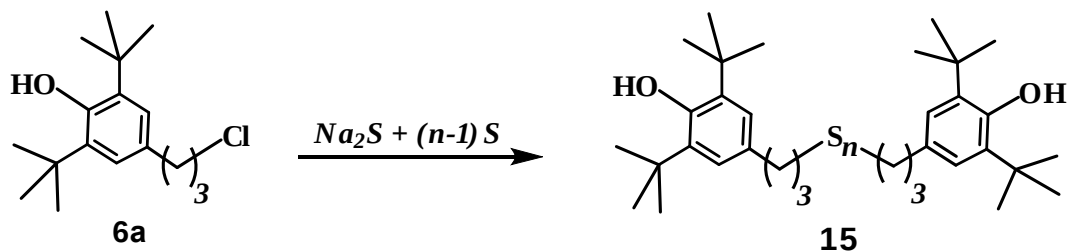


где $R, R^1 = H, t\text{-Bu}, \text{Me}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^2 = H, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^3 = H, \text{Me}$; $n = 1-5, 9$;
 $\text{Hlg} = \text{Cl}, \text{Br}$

При использовании обычно применяемого для этих целей кристаллогидрата $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ сульфиды **14** получали с выходами до 80 %, при этом было зафиксировано образование побочных продуктов – *para*-гидрокси- и меркаптопропил-, а также *para*-аллилфенолов. Появление этих продуктов в реакционной смеси, очевидно, обуславливалось гидролизом: $\text{S}^{2-} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{HS}^- + \text{OH}^-$.

В этой связи нами было изучено влияние добавок воды и щёлочи на интенсивность и селективность превращения **13** в **14** в среде спиртовых растворителей и ДМФА. В результате предложен эффективный метод синтеза сульфидов **14** с использованием безводного сульфида натрия. Кроме того, на основе разработанных способов синтеза хлоридов с использованием PCl_3 и ДМФА и сульфидов с использованием Na_2S (техн.) была предложена полная лабораторная методика получения стабилизатора СО-3 (**14** с $R = R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = R^3 = H$, $n = 2$) из алканол **1a** «в одном сосуде» (без выделения хлорида **6a**), отличающаяся высокой эффективностью и экономичностью.

Используя способность Na_2S взаимодействовать с элементарной серой с образованием ди- и полисульфидов натрия, в условиях, предложенных для синтеза СО-3 с хорошими выходами (90-98 %) получали и соответствующие ди- и полисульфиды:



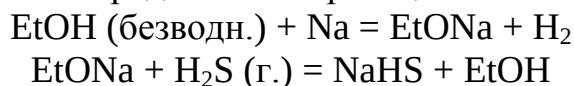
где $n = 2-4$

Данный способ получения дисульфида **15a** (**15** с $n = 2$, стабилизатор СО-4) был успешно апробирован в условиях ОХП НИОХ СО РАН, он прост в осуществлении, не требует дополнительной очистки целевого продукта и может быть осуществлен в промышленности на тех же установках, что и получение стабилизатора СО-3.

2.2. Синтез тиолов на основе ω -(гидроксиарил)галогеналканов

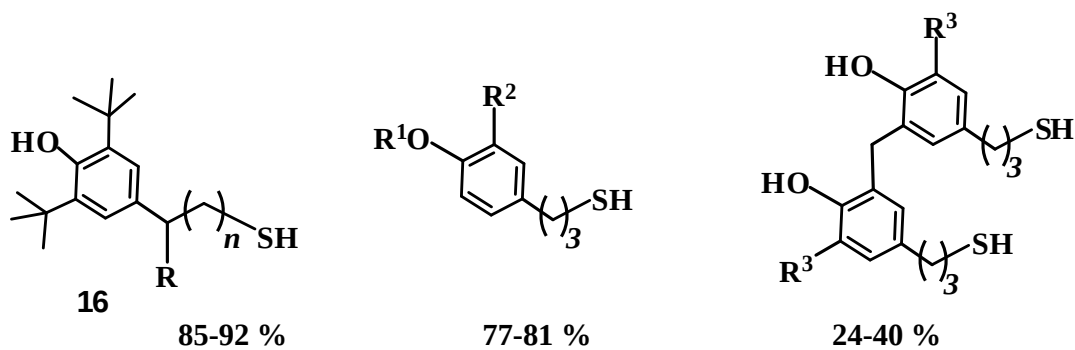
Широкие возможности для синтеза тиаалкилфенолов, содержащих атом серы в составе различных функциональных групп, открывают соответствующие ω -(гидроксиарил)алкантиолы. В этой связи мы уделили значительное внимание поиску эффективных методов синтеза последних.

Первоначально осуществляли синтез ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)алкантиолов из соответствующих хлоридов с использованием безводного NaHS, получаемого непосредственно в реакционном сосуде:



Несмотря на высокую эффективность (выходы целевых тиолов до 94 %), данный способ имел существенные недостатки: сложное технологическое оформление, взрыво- и пожароопасность процесса, токсичные выбросы и стоки. Кроме того, этот способ оказался малоприемлемым для получения ω -(гидроксиарил)алкантиолов с *орто*-замещением, отличным от ди-*трет*-бутильного: в этом случае выход тиолов резко снижался (до 20-40 %) вследствие протекания побочных реакций, приводящих к образованию конденсированных продуктов.

Данные проблемы удалось решить при замене NaHS на NH_4HS . Способ синтеза названных тиолов с использованием NH_4HS отрабатывали на примере взаимодействия хлорида **6a** с водным раствором NH_4HS с варьированием мольного отношения реагентов, давления, растворителей, температуры и длительности синтеза. В результате были найдены условия, позволяющие получать ω -(гидроксиарил)алкантиолы различного строения:



где; $R, R^1 = H, Me$; $R^2 = H, t-Bu$; $R^3 = t-Bu, cyclo-C_6H_{11}$; $n = 1-3$

Предложенная методика синтеза тиолов с использованием NH_4HS показала хорошую воспроизводимость в условиях автоклавирования на ОХП НИОХ (выход тиола **16a** (**16** с $R = H, n = 2$) из соответствующего хлорида **6a** составил 92 % после вакуумной перегонки).

Нами были рассмотрены и различные двустадийные способы получения ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов из соответствующих галогенидов. В результате проведенных исследований предложены эффективные методики синтеза ω -(4-гидроксиарил)алкилтиоцианатов и бис-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]дисульфидов и их восстановления до целевых алкантиолов цинком в кислой среде, а также

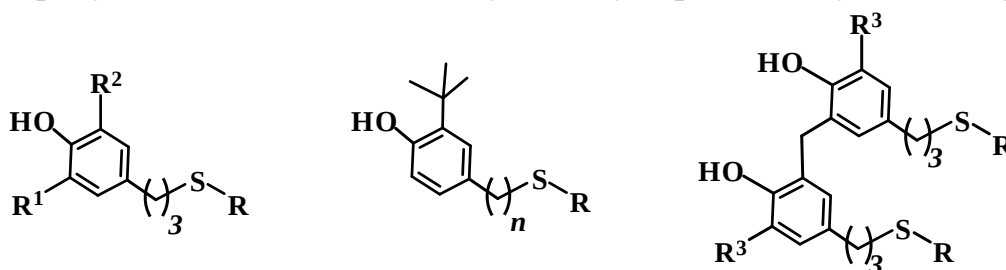
способы получения названных тиолов с промежуточным синтезом соответствующих S-алкилтиосульфатов натрия и галогенидов S-алкилизотиурония.

Разработанная методика получения тиолов с использованием тиомочевинны без выделения промежуточно образующейся соли изотиурония была успешно апробирована в ОХП НИОХ с наработкой опытной партии тиола **16a** для промышленных испытаний.

2.3. Синтез алкил-[ω-(гидроксиарил)алкил]сульфидов

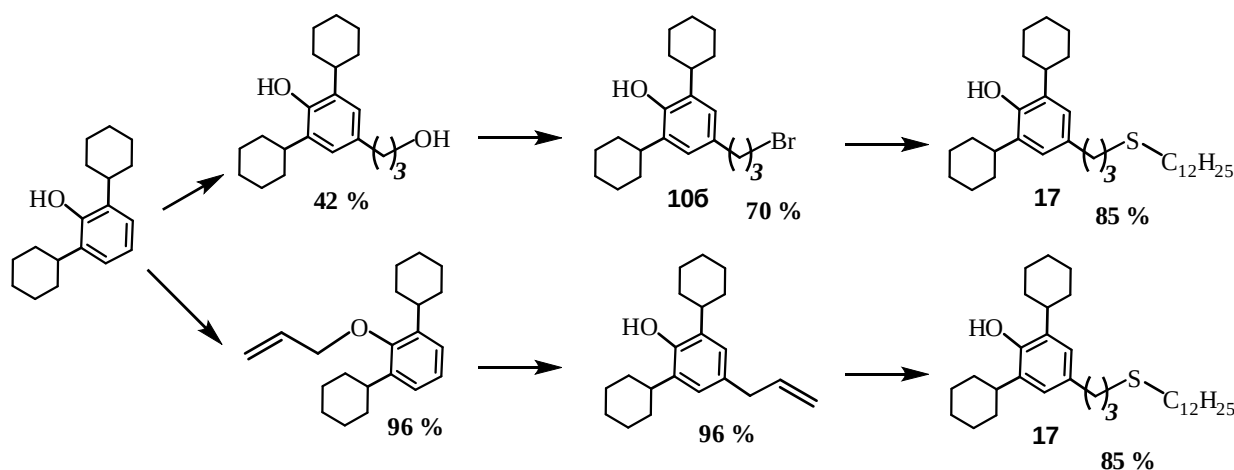
Как будет показано ниже, алкил-[ω-(гидроксиарил)алкил]сульфиды являются высокоэффективными ингибиторами свободно-радикального окисления. В этой связи нами был осуществлен синтез широкого спектра соединений данного класса с использованием различных подходов.

В частности, по реакциям выпускаемых промышленностью тиолов с ω-(гидроксиарил)галогеналканами в присутствии NaOH и с 4-аллил-2,6-диалкилфенолами в присутствии АИБН были получены сульфиды следующего строения:



$R = \text{Alk} (C_1-C_{18}), (CH_2)_2OH, Ph$; $R^1, R^2 = Me, t-Bu, cyclo-C_6H_{11}$; $n = 2-4$; $R^3 = t-Bu, cyclo-C_6H_{11}$

На примере сульфида **17** рассмотрим сравнительную эффективность различных путей синтеза алкил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксиарил)пропил]сульфидов в расчёте на использование в качестве исходного синтона соответствующего 2,6-диалкилфенола:



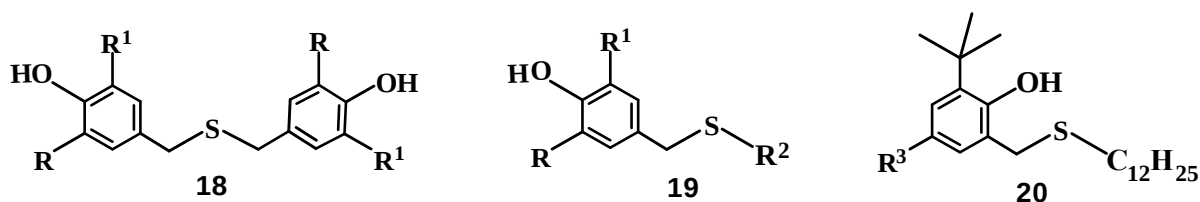
Выход сульфида **17** в расчёте на исходный 2,6-дициклогексилфенол по пути синтеза через бромид **106** составил 25 %, через аллилпроизводные – 78 %. Кроме того, с точки зрения выходов, количества технологических стадий*, а также коли-

* Особенно с учётом того, что синтез аллилоксибензолов и их перегруппировку в 4-аллилфенолы можно проводить в «одном сосуде»

чества и себестоимости расходных реагентов и растворителей, более предпочтительным представляется путь синтеза названных сульфидов через аллилпроизводные. По всей видимости, именно этот путь может быть в перспективе реализован в промышленном масштабе и позволяет рассматривать алкил-[3-(3,5-диалкил-4-гидроксиарил)пропил]сульфиды как потенциальные практические антиоксиданты, а 4-аллил-2,6-диалкилфенолы – как ключевые полупродукты их синтеза.

2.4. Синтез гидроксибензилсульфидов

Бензилсульфиды **18-20** получали из соответствующих 2,6(2,4)-диалкилфенолов как прямыми синтезами, так и через основания Маниха.



где $R, R^1 = \text{Me}, t\text{-Bu}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^2 = \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, t\text{-C}_{12}\text{H}_{25}, 3,5\text{-Me-4-HOC}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_3, 3,5\text{-}t\text{-Bu-4-HOC}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_3$; $R^3 = \text{Me}, t\text{-Bu}$

Стабилизатор ТБ-3 (**18** с $R = R^1 = t\text{-Bu}$) с выходом 70 % получали известным способом, посредством конденсации 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с формальдегидом и Na_2S . В аналогичных условиях основным продуктом превращений 2,6-диметилфенола оказался 4,4'-метилден-бис-(2,6-диметилфенол). Вместе с тем, N,N-диметил-3,5-диалкил-4-гидроксибензиламины независимо от характера *орто*-замещения реагировали с Na_2S в ДМФА достаточно селективно с образованием сульфидов **18** с выходами до 92 %.

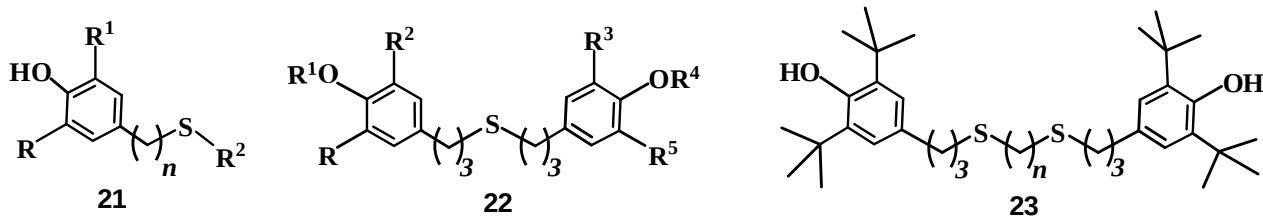
Несимметричные сульфиды **19** с сопоставимыми выходами (64-80 %) получали как непосредственно из диалкилфенолов (конденсацией с H_2CO и R^2SH), так и из бензиламинов (кипячением с додекантиолом в *орто*-ксилоле).

Несмотря на то, что среди описанных в литературе тиоалкилфенолов преобладают соединения бензильного типа, согласно результатам поиска в базах данных STN International значительная часть синтезированных нами сульфидов **18-20** являются новыми соединениями.

3. Химические превращения S-функций в молекулах тиоалкилфенолов

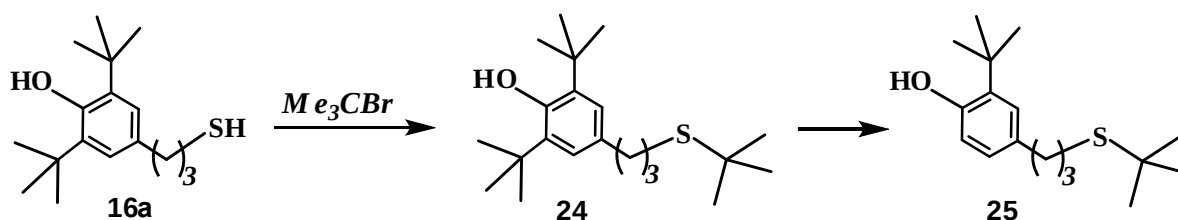
3.1. Взаимодействие ω -(гидроксиарил)алкантиолов и солей изотиурония с галогеналканами

По реакциям ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов с моно- и дигалогензамещёнными алканами различного строения нами был осуществлен синтез широкого спектра соответствующих сульфидов **21-23**. Взаимодействие названных тиолов с первичными и вторичными галогеналканами, а также бензил- и аллилхлоридами осуществляли в среде спиртовых растворителей при 20-80 °С в присутствии щелочи, это обеспечивало хорошие (до 88 %) выходы целевых сульфидов:



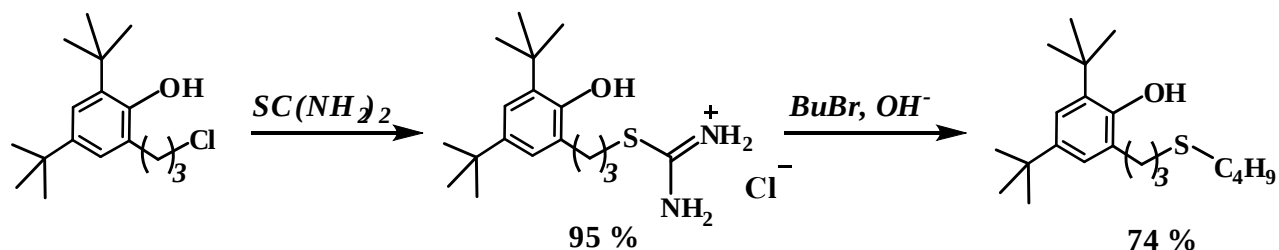
где **21**: $R, R^1 = H, t\text{-Bu}, Me, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^2 = \text{Alk}(C_1\text{-}C_{18}), \text{All}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, (\text{CH}_2)_2\text{Cl}, \text{CH}_2\text{Ph}$; $n = 2\text{-}10$; **22**: $R, R^2, R^3, R^4 = H, t\text{-Bu}, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $R^1, R^4 = H, Me$; **23**: $n = 1\text{-}5, 9$

Осуществить аналогичное превращение с участием 2-хлор- и 2-бром-2-метилпропанов в указанных условиях нам не удалось, вследствие протекания конкурентного процесса отщепления NHlg и образования изобутилена. При взаимодействии тиола **16a** с 2-бром-2-метилпропаном в отсутствие щелочи (ампулы, 150°C) наблюдалось последовательное образование сульфидов **24** и **25**:



Протекание де-*трет*-бутирования, по всей видимости, связано с обратимым термическим разложением 2-бром-2-метилпропана на метилпропен и HBr .

Среди рассмотренных выше способов синтеза ω -(гидроксиарил)алкантиолов одним из наиболее эффективных и удобных является двустадийный синтез, основанный на использовании $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$. Нами было показано, что несимметричные сульфиды с хорошими выходами могут быть получены, минуя стадию выделения тиолов, непосредственно из солей изотиурония, взаимодействием последних с соответствующими галогенидами в присутствии щелочи, например:

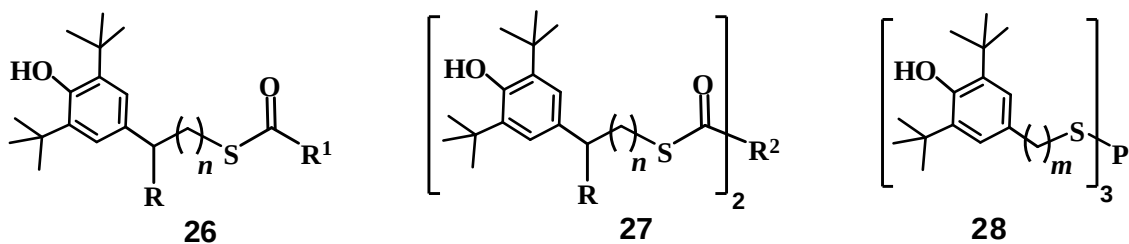


3.2. Взаимодействие ω -(гидроксиарил)алкантиолов с ангидридами и галогенангидридами органических и минеральных кислот

В ряду серосодержащих ФАО наряду с соединениями сульфидного типа несомненный интерес в качестве термостабилизаторов полимерных материалов представляют сложные тиоэфиры.

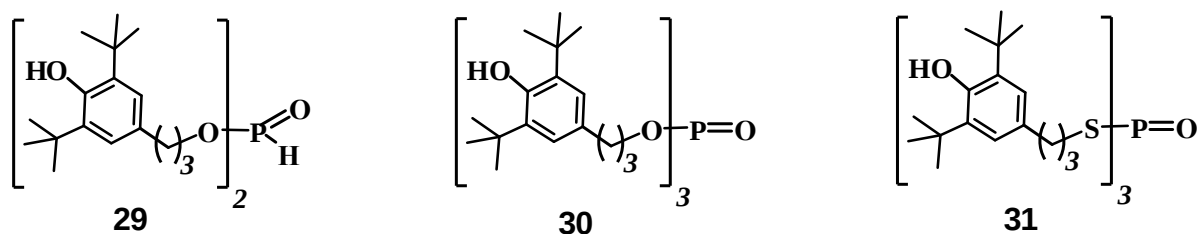
На примере тиола **16a** нами были апробированы различные методы синтеза сложных тиоэфиров, включая взаимодействие **16a** с карбоновыми кислотами (без катализаторов, с H_2SO_4 , с H_3PO_4 и CaCl_2), ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот (без активаторов и с различными акцепторами хлороводорода), а также реакции переэтерификации. Наиболее результативным оказалось

использование (хлор)ангидридов в присутствии триэтиламина. С использованием данного подхода на основе тиолов **16** были получены тиоэфиры **26**, **27**, а также тиофосфиты **28** (по реакциям **16** с PCl_3):



где $R = \text{H}, \text{Me}$; $R^1 = \text{Alk}(\text{C}_1\text{-C}_{15}), \text{Ph}, 3,5\text{-(t-Bu)}_2\text{-4-HO-C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_2$;
 $R^2 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}, 1,2\text{-C}_6\text{H}_4, 1,3\text{-C}_6\text{H}_4, 1,4\text{-C}_6\text{H}_4$; $n = 1\text{-}3$; $m = 2\text{-}4$

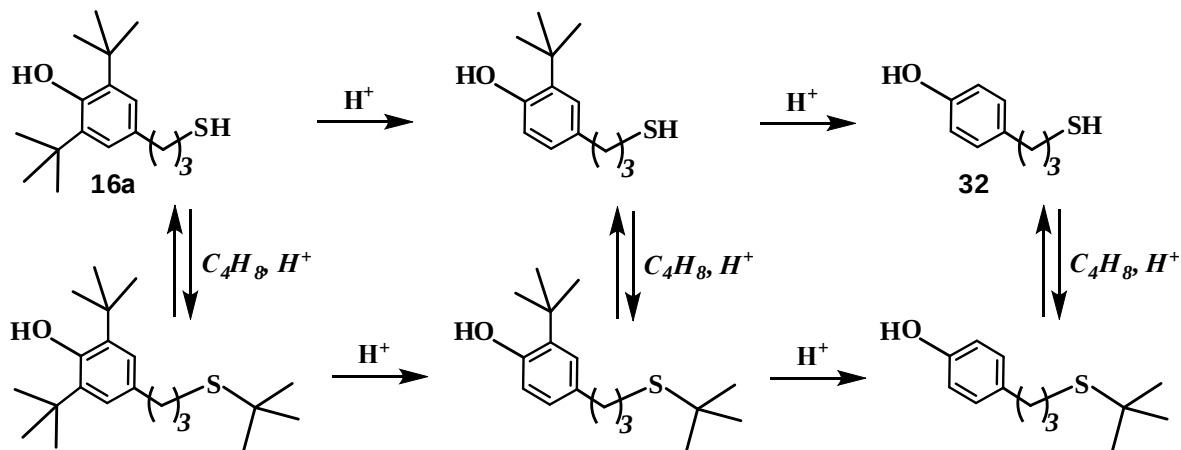
В аналогичных условиях взаимодействие алканола **1a** с PCl_3 (мольное отношение 3:1) приводило к образованию фосфоната **29** (выход 64 %), вместе с тем, реакции алканола **1a** и тиола **16a** с POCl_3 протекали сходным образом с образованием соответственно фосфата **30** (выход 55 %) и тиофосфата **31** (выход 74 %):



Показано, что синтезированные эфиры обладают достаточной гидролитической устойчивостью при $\text{pH} \leq 7$, но гидролизуются при нагревании со щелочами. Так, после 3 ч кипячения тиофосфита **28a** (**28** с $m = 3$) с KOH (1:0.1) в водно-спиртовом растворе содержание тиола **16a** в реакционной массе составило 20 %, а полный гидролиз **28a** до **16a** происходил после 6 ч кипячения с 3-кратным избытком щелочи.

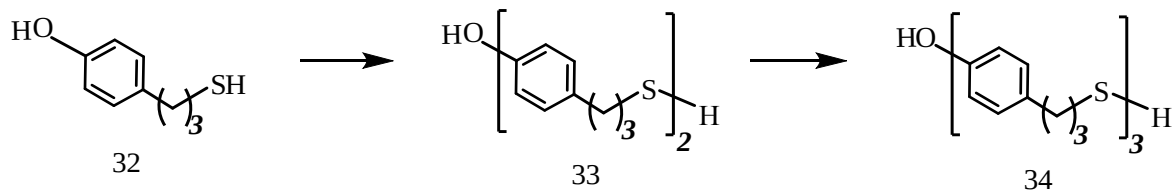
3.3. Кисотно-катализируемое де-трет-бутилирование тиоалкилфенолов

Нами было изучено де-трет-бутилирование тиола **16a** под действием хлороводорода, галогеноводородных и хлорной кислот, а также кислот Льюиса (ZnCl_2 , AlCl_3). Во всех случаях превращения тиола **16a** протекали сходным образом согласно следующей схеме превращений:

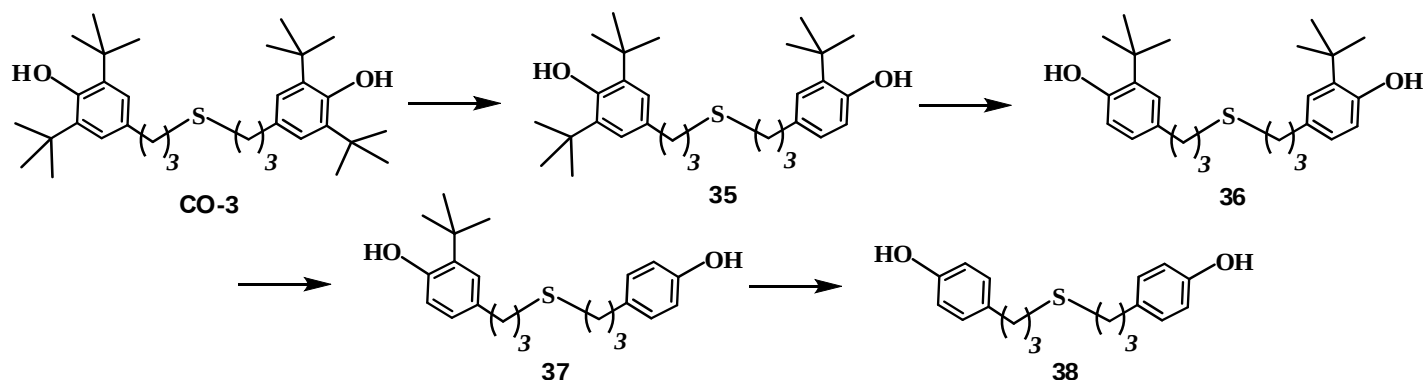


Конечным продуктом превращений являлся тиол **32**, лучших выходов которого достигали при использовании конц. HBr (56 % после вакуумной перегонки).

Кроме того, при нагревании тиола **16a** с HBr, в отличие от других кислот, наблюдалось образование конденсированных продуктов **33** и **34**:



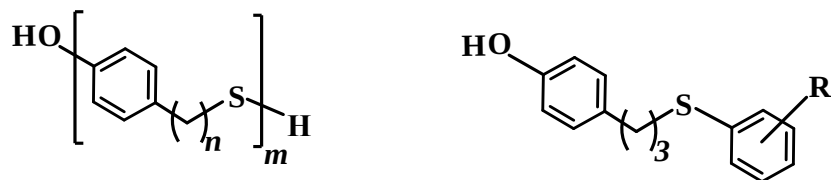
Под действием HBr активно протекало и дезалкилирование СО-3, приводящее с выходами ≥ 80 % к образованию сульфида **38**:



Показано, что данное взаимодействие не может быть использовано для получения индивидуальных сульфидов **35-37**, однако таким способом нами была получена смесь, содержащая **CO-3** (41 %), **35** (34 %) и **36** (21 %), которая ингибировала окисление вазелинового масла эффективнее **CO-3**. Это свидетельствует о возможности использования данного превращения для получения на основе **CO-3** смесевых композиций с большей антиоксидантной активностью.

3.4. Конденсация ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов под действием HBr

Обнаружено, что конц. HBr является эффективным катализатором реакций замещения фенольной OH-группы на алкилтильную, протекающих с участием ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов. Нагреванием последних с HBr, а также с HBr и моно- и двухатомными фенолами были получены соответствующие продукты:



где $n = 2-4$; $m = 2,3$; $R = \text{H}, \text{Me}, \text{OH}$

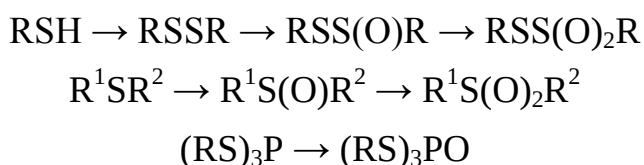
Установлено, что в ряду ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов с увеличением числа метиленовых звеньев, разделяющих ароматическое ядро и тиольную группу, от двух до четырех способность к конденсации под действием HBr уменьшается, при этом этан- и пропантиолы незначительно различаются по активности, а бутантиол характеризуется существенно меньшей реакционной

способностью. Резорцин и гидрохинон вступают в реакцию с названными тиолами более активно, нежели одноатомные фенолы и пирокатехин.

3.5. Окисление тиаалкилфенолов гидропероксидами

Зависимость противоокислительной эффективности полифункциональных антиоксидантов от строения носит сложный и зачастую неоднозначный характер, поскольку определяется активностью нескольких функциональных групп. Это обуславливает интерес к изучению противоокислительных свойств производных тиаалкилфенолов, у которых одна из антиоксидантно-активных групп частично или полностью инактивирована.

В этой связи с использованием гидропероксидов водорода и кумола нами было проведено селективное окисление серо(фосфор)содержащих фрагментов ряда тиаалкилфенолов, содержащих атом серы в составе различных функциональных групп. Показано, что окисление сульфидов различного строения протекает единообразно через последовательное образование сульфоксидов и сульфонов, дисульфида – через тиолсульфинат в тиолсульфонат, первичным продуктом окисления тиола является дисульфид, а тиофосфита – тиофосфат:



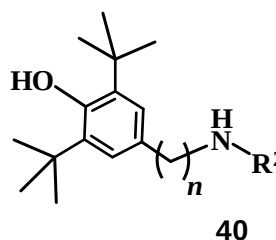
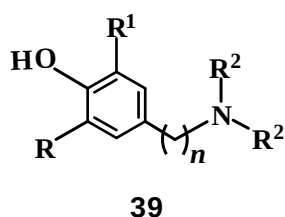
где $\text{R} = 3,5\text{-(t-Bu)}_2\text{-4-HO-C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_3$; $\text{R}^1 = \text{R}$ или $3,5\text{-Me}_2\text{-4-HO-C}_6\text{H}_2\text{-CH}_2$;
 $\text{R}^2 = \text{R}$, $\text{Alk}(\text{C}_1\text{-C}_{15})$, Ph

4. Азотсодержащие производные алкилфенолов

4.1. Синтез вторичных и третичных аминов на основе ω -(4-гидроксиарил)галогеналканов

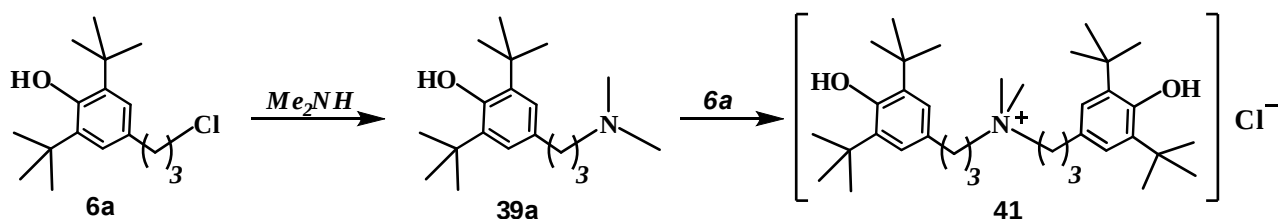
Нами было изучено влияние мольных отношений реагентов, типов растворителей, добавок различных оснований и температуры на выход N,N-диметил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропиламина (**39a**) в реакции соответствующего хлоралкана **6a** с Me_2NH . В результате была предложена эффективная методика синтеза амина **39a**, которая показала хорошую воспроизводимость в условиях ОХП НИОХ (выход 85% после вакуумной перегонки).

С использованием данной методики нами был осуществлен синтез структурно-связанных рядов третичных аминов **39** (выходы 73-90 %) и вторичных аминов **40** (выходы 64-85 %):



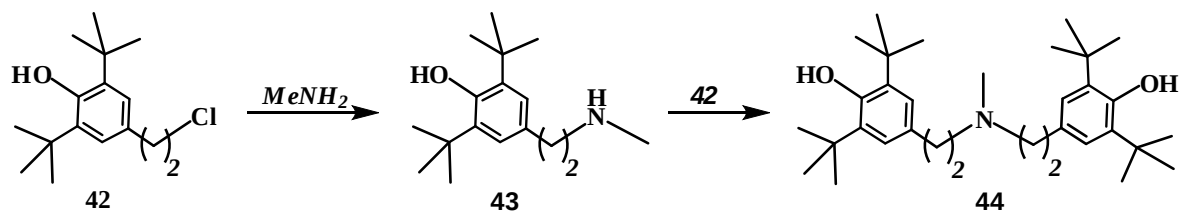
где $\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}$, t-Bu , Me , $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$; $n = 2-5$; $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et , Pr

При взаимодействии хлоралкана **6a** с Me_2NH зафиксировано образование в качестве побочного продукта четвертичной соли **41** (~ 10 %):

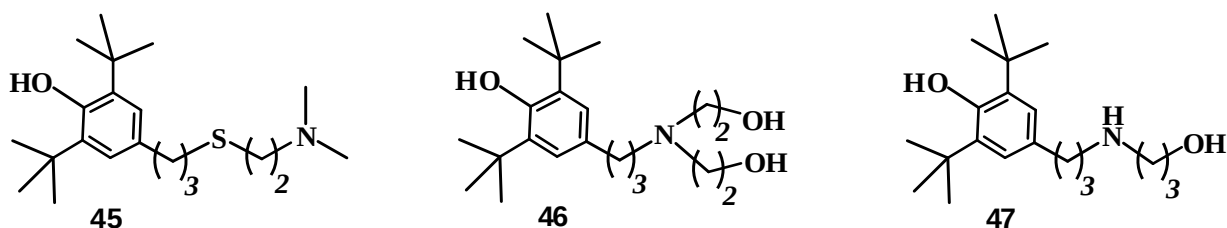


В аналогичных условиях при взаимодействии хлоралкана **6a** с диэтил- и дипропиламинами образования четвертичных солей не наблюдалось.

При взаимодействии хлоралкана **42** с MeNH_2 наряду с целевым амином **43** (выход 60 %) выделяли побочный продукт **44** (выход 25 %):



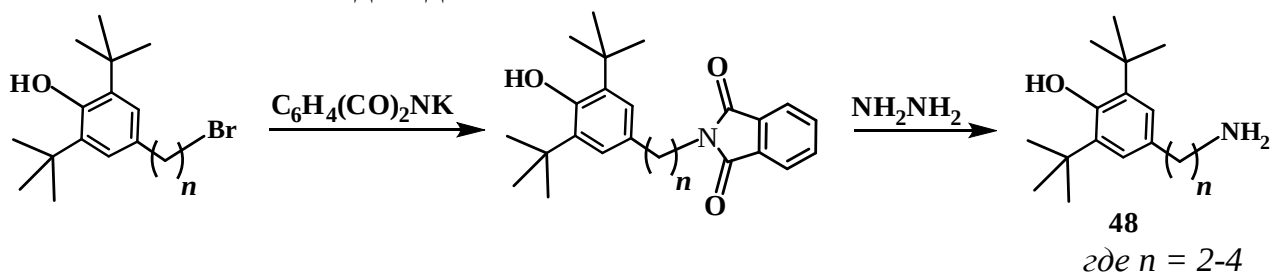
Нами также был осуществлен синтез гидроксариалкиламинов, содержащих в *n*-заместителе дополнительные функциональные группы – сульфидную (**45**) и гидроксильные (**46, 47**):



С привлечением спектральных методов исследования показано, что в *para*-заместителе амина **47** образуются внутримолекулярные водородные связи двух типов: $>\text{N} \cdots \text{HO}-$ и $-\text{NH} \cdots \text{O}<$.

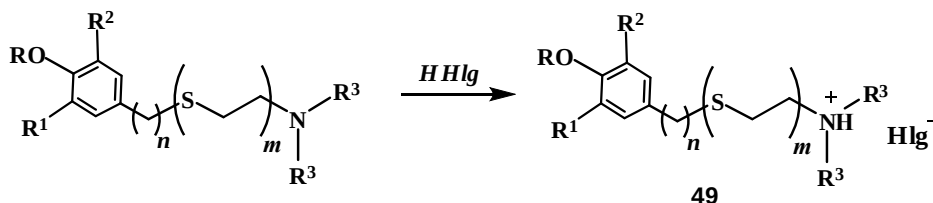
4.2. Синтез фталимидов и первичных аминов

Для получения первичных аминов использовали фталимидный путь синтеза, при котором исключено образование вторичных и третичных аминов как побочных продуктов. По реакциям ω -(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-бромалканов с фталимидом калия с выходом до 70% получали соответствующие фталимиды, разложение последних гидразингидратом приводило к целевым аминам **48** с выходом до 92 %:



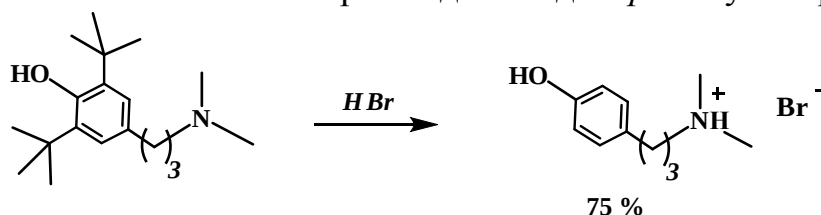
4.3. Синтез солей ω -(4-гидроксиарил)алкиламинов

По реакциям ω -(4-гидроксиарил)алкиламинов различного строения с хлор(бром)водородом, осуществлённым при 25 °С в среде неполярных растворителей, нами были синтезированы соответствующие галогениды аммония **49**:



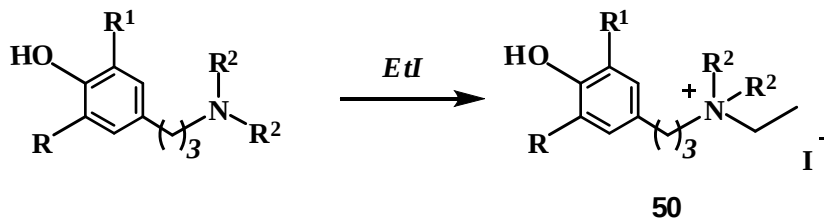
где $R=H, Me$; $R^1, R^2=H, Me, t-Bu, cyclo-C_6H_{11}$; $R^3, R^4=H, Me, Et, Pr$; $n=1-4$; $m=0-1$; $Hlg=Cl, Br$

Кипячение амина **39a** с HBr сопровождалось де-*трет*-бутированием:



Данное превращение может использоваться как дополнительный путь получения *орто*-незамещенных аммонийных солей и из них – и соответствующих аминов – структурных аналогов тирамина.

По реакциям ряда триалкиламинов с йодэтаном осуществляли синтез четвертичных солей **50**:



где $R, R^1=H, t-Bu$; $R^2=Me, Et$

Выходы соединений **50** составили 60-87 %. Отмечено, что процесс кватернизации аминов с $R^2=Me$ протекал быстрее, чем с $R^2=Et$.

Это, очевидно, связано со стерическими трудностями, создаваемыми более объемными этильными заместителями.

Состав и строение всех синтезированных соединений, подтверждены элементарным анализом, спектрами ИК, ЯМР 1H , а в ряде случаев – и РСА (рис.1).

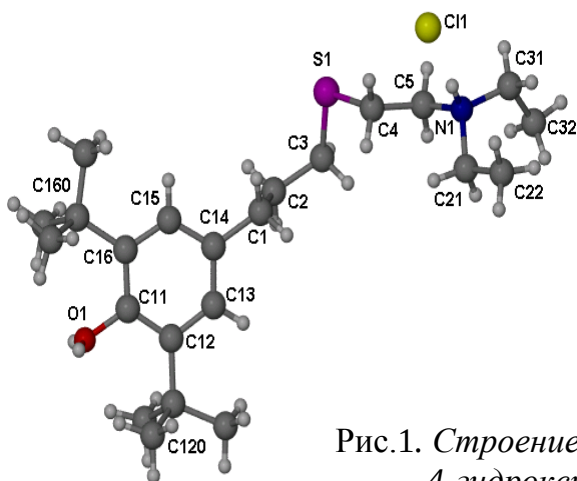
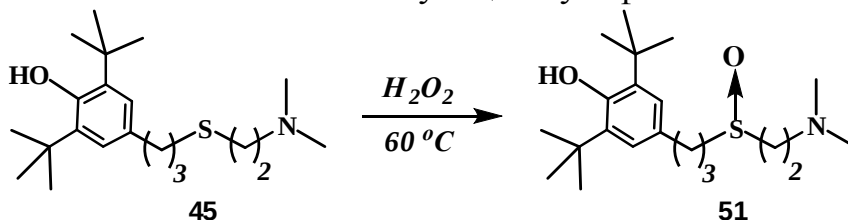


Рис.1. Строение хлорида *N,N*-диэтил- β -[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтио]этиламмония в кристалле

4.4. Окисление *N,N*-диалкил- ω -(4-гидроксиарил)алкиламинов гидропероксидами

Нами было установлено, что при окислении триалкиламинов **39** пероксидом водорода и гидропероксидом кумола при 20-60°C образуются соответствующие N-оксиды. В аналогичных условиях основным продуктом окисления серосодержащего амина **45** является соответствующий сульфинилэтиламин **51**:



Таким образом, показано, что триалкиламинный фрагмент более устойчив к окислению гидропероксидами, чем сульфидная группа.

5. Исследование некоторых аспектов реакционной способности синтезированных соединений

5.1. Антирадикальная активность

Для значительного числа (~100) синтезированных соединений в модельных реакциях инициированного окисления кумола, стирола и метилолеата были измерены основные количественные параметры антирадикальной активности – константы скорости взаимодействия с пероксидными радикалами k_7 и стехиометрические коэффициенты ингибирования f , численно равные среднему количеству цепей окисления обрывааемых одной молекулой ингибитора.

Показано (табл. 1), что основным структурным фактором, влияющим на величину k_7 в рядах синтезированных тио(амино)алкилфенолов, является число и строение *орто*-алкильных заместителей. Во всех модельных системах наибольшими значениями k_7 характеризовались фенолы с диметильным, дициклогексильным, а также метил-циклогексильным и метил-*трет*-бутильным *орто*-замещением, т.е. с частичной пространственной экранированностью фенольной ОН-группы, для более экранированных *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенных и менее экранированных моно- и ди-*орто*-незамещённых фенолов константы k_7 имели меньшие значения. Фенолы с одинаковым *орто*-замещением, содержащие в *пара*-положении метильные, аминоалкильные и тиоалкильные заместители различного строения характеризовались сходными значениями k_7 .

Производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола во всех модельных системах характеризовались близкими величинами k_7 , в то же время для *орто*-метил- и циклогексилфенолов константы k_7 при окислении кумола и стирола принимали бóльшие значения, чем при окислении метилолеата. Возможной причиной такого снижения величин k_7 является образование водородных связей между молекулами ингибитора и эфира $\text{ArOH}\cdots\text{OC}(\text{OMe})\text{R}'$.

Для всех исследованных 2,4,6-триалкилфенолов и их серо(азот)содержащих производных коэффициент f принимал значение ~2, что согласуется с принципом сохранения свободной валентности. Вместе с тем, моно-*трет*-бутил- и

Значения констант скорости k_7 для тио(амино)замещённых алкилфенолов

Заместители			$k_7 \cdot 10^{-4}, \text{M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$		
<i>Орто-</i>		<i>Пара-</i>	Кумол, 60°C	Стирол, 50°C	Метилолеат в $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$, 60°C
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	2.4	2.6	2.6
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$\text{CH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	2.0	2.1	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SH}$	2.3		2.4
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	2.2	2.2	1.8
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{Ph}$	2.7		2.1
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{SCOPr}$	2.1		2.3
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{R}$	2.2	2.9	2.1
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH_2NMe_2	2.0	3.0	2.2
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	2.5	3.3	3.0
<i>t</i> -Bu	Me	$\text{CH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	16.5	15.2	
<i>t</i> -Bu	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$	14.4	13.2	
<i>t</i> -Bu	Me	CH_2NMe_2	11.6	16.3	4.2
Me	Me	Me	10.4	15.5	3.6
Me	Me	$\text{CH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	16.8	12.5	
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	15.2	13.7	3.3
Me	Me	CH_2NMe_2	14.6	13.6	3.8
Me	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	15.3	13.2	3.4
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	Me	16.0	17.0	4.7
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	$\text{CH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	11.8	15.2	
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$	19.1	15.0	4.0
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	$(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	19.5	15.2	3.8
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	CH_2NMe_2	18.1	13.6	5.1
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	Me	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$	19.4	16	2.9
<i>cyclo</i> - C_6H_{11}	Me	CH_2NMe_2		14.6	3.2
<i>t</i> -Bu	H	Me	5.5	7.7	2.0
<i>t</i> -Bu	H	$(\text{CH}_2)_3\text{SBu}$	7.6	6.3	2.0
<i>t</i> -Bu	H	$(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{R}^1$	7.3	7.0	1.9

$\text{R} = 3,5\text{-ди-}i\text{-трет-бутил-4-гидроксифенил}$; $\text{R}^1 = 3\text{-}i\text{-трет-бутил-4-гидроксифенил}$

2,5-дициклогексилзамещенные 4-тиоалкилфенолы обрывали до трех цепей окисления, что может объясняться димеризацией образующихся при их окислении феноксильных радикалов.

В целом результаты исследования антирадикальной активности синтезированных производных свидетельствуют о том, что присутствие в их структуре серо(азот)содержащих функциональных групп не оказывает существенного влияния на антирадикальные свойства соединений, и закономерности изменения параметров k_7 и f в зависимости от строения в рядах *пара*-тио(амино)алкилфенолов повторяют закономерности, выявленные ранее для соответствующих *пара*-алкилфенолов.

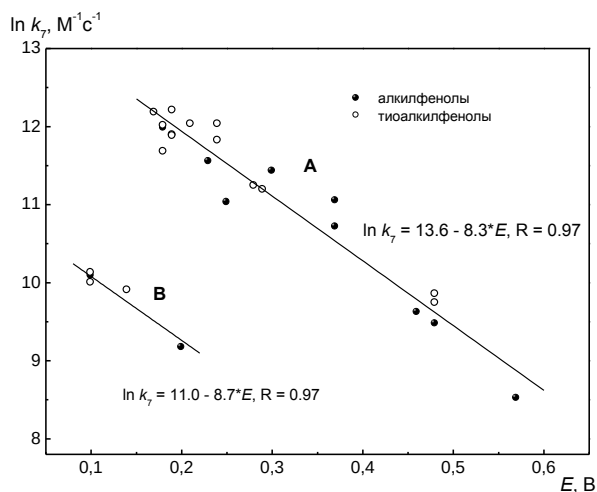
5.2. Электрохимическая активность

Электрохимическую активность синтезированных соединений изучали на стеклоуглеродном электроде относительно хлорсеребряного с использованием вольтамперометрического комплекса СТА. По экспериментально полученным вольтамперным кривым определяли величины потенциалов электроокисления фенолов E , из зависимости величины E от рН раствора фонового электролита – значения показателей кислотности рК.

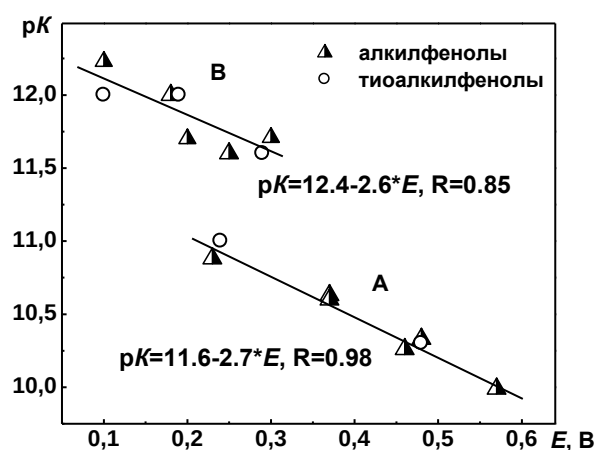
Установлено (табл. 2), что в рядах 4-метил- и 4-(тио(амино)алкил)-фенолов величины потенциалов электроокисления E изменяются в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей сходным образом: увеличение числа и степени разветвленности *орто*-заместителей сопровождалось уменьшением величин E . Замена метильного *пара*-заместителя на додецилтиометильный или тиопропильный, содержащий атом серы в составе различных функциональных групп, не изменяло электрохимическую активность соединений. Вместе с тем, наличие в *пара*-заместителе аминоксидной и алкиламинных групп приводило к увеличению значений E .

Показано, что все исследованные алкил- и тиалкилфенолы могут быть разбиты на две группы, в пределах которых наблюдается достоверная корреляция между величинами E и $\ln k_7$, одна из этих групп включает 2,6-ди-*трет*-бутилфенол и его производные, другая – соединения с прочими вариантами *орто*-замещения (рис. 2).

Аналогичным образом, различия в величинах рК для исследованных соединений также определялись преимущественно различиями в числе и строении *орто*-заместителей у фенольной ОН-группы. При переходе от *орто*-незамещённых соединений к их моно- и ди-*орто*-алкилированным аналогам наблюдалось увеличение значений рК, наименьшей кислотностью обладали производ-



1



2

Рис.2. Взаимосвязь величин E и $\ln k_7$ в рядах 2,6-незамещенных, 2-алкил- и 2,6-диалкилфенолов (А) и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов (В) при окислении кумола (1), величин E и pK для алкилфенолов и бис-(3-(4-гидроксиарил)-пропил)сульфидов (2)

Кислотные свойства и электрохимическая активность замещенных фенолов

Заместители			E, В	pK
Орто-		Пара-		
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	0.10	12.0
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ N(Me) ₂	0.21	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	0.14	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ NH ₂	0.14	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ NHMe	0.14	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.15	11.9
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ NO(Me) ₂	0.18	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SH	0.12	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SCOMe	0.11	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SBu	0.10	
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ R	0.10	12.0
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	0.18	12.0
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₂ N(Me) ₂	0.27	
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.19	12.0
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ SBu	0.17	
Me	Me	Me	0.23	11.0
Me	Me	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.29	10.6
Me	Me	(CH ₂) ₃ SBu	0.24	
<i>t</i> -Bu	Me	CH ₂ N(Me) ₂	0.31	
<i>t</i> -Bu	Me	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.26	12.0
<i>t</i> -Bu	Me	(CH ₂) ₃ SBu	0.19	
<i>t</i> -Bu	H	Me	0.30	11.8
<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.34	11.6
<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SBu	0.28	
<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ R ¹	0.29	11.6
H	H	Me	0.46	10.3
H	H	(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	0.53	10.2
H	H	(CH ₂) ₃ SBu	0.48	

ные 2,6-дициклогексил- и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов. Присутствие в молекулах исследованных соединений сульфидных, а также алкиламинных групп не оказывало влияния на их кислотные свойства.

При сопоставлении величин *E* и pK для исследованных алкилфенолов и бис-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов было выделено две корреляционные зависимости: одна из которых описывает взаимосвязь данных величин для *орто*-незамещённых и метилзамещённых соединений, другая – для соединений с *трет*-бутильными и дициклогексильными *орто*-заместителями.

Вместе с тем, корреляций между значениями *E* и ln*k*₇, а также *E* и pK в рядах исследованных ω-(4-гидроксиарил)алкиламинов не наблюдалось.

5.3. Противопероксидная активность

Сравнительную оценку противопероксидной активности синтезированных соединений проводили при окислении гидропероксида кумола (ГПК) в среде уксусной кислоты. О реакционной способности тиалкилфенолов судили по начальной скорости разложения ГПК (v_0) и величине стехиометрического коэффициента ν , численно равного среднему количеству молекул ГПК, прореагировавших с одной молекулой серосодержащего соединения (табл. 3).

Наибольшая начальная скорость взаимодействия с ГПК зафиксирована для тиола **16a**, который разлагал ГПК в мольном отношении 2:1 практически в момент смешения реагентов. Различия в величинах v_0 для соединений, содержащих атом серы в составе сульфидных групп, свидетельствуют о том, что их реакционная способность в отношении ГПК возрастает с увеличением донорных свойств S-заместителей. Так, в ряду алкил-[3-(4-гидроксиарил)пропил]сульфидов скорость разложения ГПК возрастала при замене фенильного S-заместителя на бензильный и далее на метильный и этильный. Сульфоксиды по величинам v_0 уступали соответствующим сульфидам.

Для сульфидов 3-(4-гидроксиарил)пропильного типа коэффициент ν принимал значение, равное 2, что соответствует их последовательному превращению в соответствующие сульфоксиды и сульфоны. Вместе с тем, в случае бензилсуль-

Таблица 3

Параметры реакционной способности тиоалкилфенолов (ТАФ) в отношении ГПК

Антиоксидант*	$v_0 \cdot 10^5, \text{ M} \cdot \text{c}^{-1} **$			ν
	Серия 1	Серия 2	Серия 3	
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{R}$ (CO-3)	0.35	1.93	0.83	2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SO}(\text{CH}_2)_3\text{R}$			0.28	1
$\text{RCH}_2\text{SCH}_2\text{R}$ (ТБ-3)	0.30	1.68	0.45	≥ 100
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SS}(\text{CH}_2)_3\text{R}$ (15a)		0.06		≥ 100
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$ (16a)			1.38	≥ 100
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SMe}$		1.78		2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SEt}$		1.82		2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	0.32		0.98	2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2\text{Ph}$		1.61		2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SPh}$		0.30		2
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SCOPr}$ (26a)		0.07		≥ 100
$\text{R}'(\text{CH}_2)_3\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$	0.32			2
$\text{R}'\text{CH}_2\text{SC}_{12}\text{H}_{25}$ (19a)	0.30		0.97	≥ 100
$\text{R}'\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{C}_{12}\text{H}_{25}$			0.63	≥ 100

*R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-; R¹ = 3,5-диметил-4-гидроксифенил-;

** v_0 – средняя скорость снижения концентрации ГПК за 0.5 ч от начала реакции;

серия 1: [АО]=[ГПК]=10мМ, 40°C; серия 2: [АО]=[ГПК]=40мМ, 40°C;

серия 3: [АО]=10мМ, [ГПК]=60мМ, 60°C

фидов ТБ-3 и **19a**, а также тиола **16a**, дисульфида **15a** и тиоэфира **26a** наблюдалось количественное расходование ГПК даже при использовании его 100-кратного избытка. Кинетические кривые разложения ГПК при этом носили S-образный характер, что свидетельствует о протекании автокаталитической реакции. По всей видимости, в процессе окисления названных соединений образуются продукты, способные эффективно катализировать разложение ГПК.

5.4. Термостабильность

Наряду с противоокислительными свойствами, важной характеристикой антиоксиданта-термостабилизатора полимеров и минеральных масел является его собственная термическая стабильность (ТС).

Установлено, что термическая устойчивость серо-, азотсодержащих производных ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкильного ряда определяется главным образом строением S, N-содержащей группы и её удалённостью от ароматического ядра. Так, удаление атома серы от ароматического ядра при переходе от ТБ-3 к СО-3 сопровождалось увеличением начальной температуры разложения от 215 до 270 °С. Замена сульфидной группы на дисульфидную или на сульфоксидную приводила к снижению термостабильности на 25 и 80 °С, соответственно, а *трет*-бутильных *орто*-заместителей на циклогексильные – её увеличением на 10 °С.

Тиопроизводные характеризовались более высокими начальными температурами разложения (180-280 °С), чем соответствующие алкиламины (155-170 °С). Показано, что соединения, предлагаемые нами в качестве термостабилизаторов полимеров, в частности СО-3 (ТС = 270 °С) и тиофосфит **28a** (ТС = 250 °С), по термоустойчивости не уступают прототипам, используемым в промышленном производстве (ТС = 215-280 °С).

6. Исследование суммарной антиоксидантной активности синтезированных соединений

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

Молекулярный дизайн синтезированных нами соединений предполагает, что их АОА определяется тремя составляющими: антирадикальной активностью фенольного фрагмента, противопероксидной активностью S-,N-,P-содержащих групп и синергической компонентой, обусловленной одновременным присутствием нескольких антиоксидантно-активных групп в одной молекуле.

АОА синтезированных соединений изучали в модельных реакциях термического автоокисления предельных углеводородных (полиэтилен, 192 °С; вазелиновое масло, 180 °С; гексадекан, 190 °С) и липидных (лярд, 130 °С; метилолеат, 60 °С) субстратов. Об эффективности ингибиторов судили по величине периода индукции ингибированного окисления (τ).

Согласно полученным данным, синтезированные нами полифункциональные ФАО проявляют высокую ингибирующую активность в отношении автоокисления всех перечисленных субстратов и превосходят по противooksидительным свойствам как монофункциональные ФАО, так и их композиции с диалкилсульфидами и триалкиламинами (табл. 4). Значимость вклада S-,N-,P-содержащих групп в АОО синтезированных соединений подтверждает и тот факт, что окисление их молекул по S-,N-,P-содержащим группам снижает АОО соединений соответственно глубине окисления вплоть до уровня монофункциональных ФАО (табл. 5). Таким образом, предлагаемые нами антиоксиданты характеризуются полифункциональным механизмом противooksидительного действия и выраженным эффектом внутреннего синергизма.

Наличие внутреннего синергизма у рассматриваемых полифункциональных ФАО, по всей видимости, связано с благоприятным пространственным взаиморасположением функциональных групп в молекуле, вследствие которого молекула гидропероксида, образовавшаяся на фенольной ОН-группе ингибитора без выхода в объем субстрата восстанавливается атомом серы (фосфора, азота). Такая “тандемная реакция” предотвращает возможность распада ROOH на сво-

Таблица 4

Синергизм в композициях ингибиторов и у серо(азот)содержащих ФАО

Ингибитор*	Период индукции**, мин			
	Полиэтилен, 4 мкмоль/г	Вазелиновое масло, 2.5 мкмоль/г	Лярд	
			1.5 мкмоль/г	2.75 мкмоль/г
RMe (ионол)	95	33	160	
Ионол + (C ₁₂ H ₂₅) ₂ S (1:0.5)	158	79	160	
R(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ R (CO-3)	260	113	278	
Ионол + (C ₁₂ H ₂₅) ₂ S (1:1)	235	172	160	
R(CH ₂) ₃ SBu	390	198	277	
Ионол + C ₁₂ H ₂₅ NMe ₂ (1:1)			165	
RNMe ₂			334	
R ¹ Me		32	78	80
R ¹ Me + (C ₁₂ H ₂₅) ₂ S (1:0.5)		168	78	
R ¹ (CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ R ¹		238	110	
R ¹ Me + PhCH ₂ SC ₁₂ H ₂₅ (1:1)				80
R ¹ CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅				800
Без ингибитора (τ ₀)	5	5	20	15

*R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил; R¹ = 3,5-диметил-4-гидроксифенил;

**здесь и далее концентрации приводятся по ArOH, т.е. для мооядерных фенолов молярные концентрации веществ соответствуют указанным в шапке таблицы, а для биядерных (в частности СО-3) – вдвое меньшим; различия в величинах τ₀ и используемых концентрациях ФАО для лярда, а также вазелинового масла связаны с проведением экспериментов в разные годы с использованием различных партий субстратов

Периоды индукции (τ) окисления различных субстратов в присутствии серо(фосфор, азот)содержащих ФАО и продуктов их окисления

ФАО*	τ , мин	ФАО*	τ , мин	ФАО*	τ , мин
<i>Вазелиновое масло, 2 мкмоль/г</i>					
RSR (CO-3)	60	RS(O)R	46	RS(O) ₂ R	30
RSEt	155	RS(O)Et	65	RS(O) ₂ Et	21
RSSR	92	RSS(O)R	44	RSS(O) ₂ R	18
(RS) ₃ P	118	(RS) ₃ PO	84	(RO) ₃ PO	36
				Ионол	34
<i>Полиэтилен, 2 мкмоль/г</i>					
RSR (CO-3)	75	RS(O)R	67	RS(O) ₂ R	37
				Ионол	45
<i>Лярд, 1.5 мкмоль/г</i>					
RNMe ₂	334	RN(O)Me ₂	170	Ионол	160

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

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

Синтез структурно-связанных рядов полифункциональных ФАО позволил выявить закономерности изменения их АОА в зависимости от строения молекулы ингибитора и природы окисляемого субстрата.

6.1. Ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении предельных углеводородов

При окислении предельных углеводородов (гексадекана, вазелинового масла, полиэтилена) в рядах синтезированных соединений наиболее высокой АОА характеризовались несимметричные алкил-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]сульфиды и соответствующие им тиофосфиты. Другие классы S-содержащих соединений были менее эффективны (табл. 6).

ω -(4-Гидроксиарил)алкиламины при окислении названных субстратов существенно уступали по АОА соответствующим ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидам, что, по всей видимости, связано с температурным фактором: окисление предельных углеводородов проводили при 180-192 °С, вместе с тем, термостабильность названных аминов не превышает 170 °С, а первичные продукты их перекисного окисления – соответствующие N-оксиды подвергаются разложению по Коупу уже при 130 °С (установлено на примере N-оксида амина **39a**).

Влияние производных 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропильного ряда на окисление вазелинового масла (ВМ, 2 мкмоль/г), полиэтилена (ПЭ, 4 мкмоль/г), лярда и метилолеата (МО, 2.5 мМ)

Антиоксидант*	ВМ, τ, мин	ПЭ, τ, мин	Лярд, τ, мин		МО τ, суток
			1 мкмоль/г	1.5 мкмоль/г	
RSH	23		168		19.0
RSR	60	260	290	278	23.0
RSSR	92	260	255		16.5
RS(CH ₂) ₂ SR	93	338	275		21.0
RSPr	150	390			
RSBu			282	277	19.0
RSC(O)Bu	30		269		14.0
(RS) ₃ P	118	390	280		25.0
RNMe ₂		175		334	28.0
RNEt ₂		146		307	29.0
R(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₂ NMe ₂				350	
Ионол	34	95	169	165	12.5
Без ингибитора	5	5	34	20	1.0

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

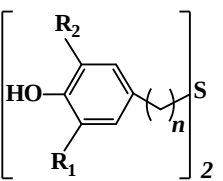
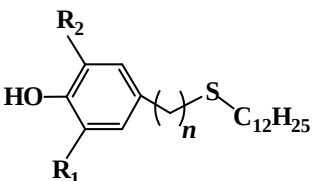
Снижение пространственного экранирования фенольной ОН-группы при переходе от ди-*трет*-бутильного к иным вариантам *орто*-замещения приводило к возрастанию АОА симметричных и несимметричных ω-(4-гидроксиарил)алкилсульфидов. Вместе с тем, *орто*-незамещённые сульфиды в используемых концентрациях не ингибировали окисления (табл. 7).

В рядах названных сульфидов АОА существенно изменялась в зависимости от числа метиленовых звеньев (*n*), разделяющих ароматическое ядро и атом серы. Соединения с *n*=1 характеризовались, более низкой АОА, а удаление сульфидной группы от ароматического ядра способствовало повышению ингибирующей эффективности. Данный фактор имел особую значимость для *орто*-ди-*трет*-бутилзамещённых соединений (табл. 7-8). Крайне низкая АОА 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилсульфидов при окислении вазелинового масла и гексадекана, по всей видимости, связана с недостаточной термостабильностью первичных продуктов их окисления (термостабильность ТБ-3 – 215 °С), при более низких температурах 130 °С (лярд), 160 °С (полиэтилен) различия в ингибирующей активности ТБ-3 и его пропильного аналога СО-3 были менее выраженными (табл. 9, 12).

АОА несимметричных алкил-[ω-(4-гидроксиарил)алкил]сульфидов зависела и от характера S-заместителя (табл. 8): соединения, содержащие у атома серы метильную, фенильную или бензильную группы значительно уступали по ингибирующей активности своим аналогам с S-Alk (C₂-C₁₂).

Таблица 7

Влияние ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов на окисление вазелинового масла (ВМ, 1.75 мкмоль/г) и гексадекана (ГД, 1 мкмоль/г)

R ¹	R ²	Период индукции, мин					
							
		ВМ		ВМ		ГД	
		n=1	n=3	n=1	n=3	n=1	n=3
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	15*	72**	15	126	11	74
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	144	184	249	237		
Me	<i>t</i> -Bu	105	199	172	327		
Me	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	121		284	365	154	
Me	Me	129	141	259	382	151	198
<i>t</i> -Bu	H				319		216
H	H		6				
Ионол		43		43		50	
Без ингибитора		6		6		7	

*ТБ-3, **СО-3

Таблица 8

Влияние ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов на окисление вазелинового масла (ВМ, 2 мкмоль ArOH/г) и гексадекана (ГД, 1 мкмоль/г)

Антиоксидант*	ВМ, τ, мин	Антиоксидант*	ВМ, τ, мин	Антиоксидант*	ГД, τ, мин
R(CH ₂) ₃ SMe	42	RCH ₂ SCH ₂ R	18	R ¹ CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	151
R(CH ₂) ₃ SEt	155	R(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ R	125	R ¹ (CH ₂) ₂ SC ₁₂ H ₂₅	262
R(CH ₂) ₃ SPr	150	R(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃ R	60	R ¹ (CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅	198
R(CH ₂) ₃ SBu	140	R(CH ₂) ₄ S(CH ₂) ₄ R	72	R ¹ (CH ₂) ₄ SC ₁₂ H ₂₅	194
R(CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅	119	R(CH ₂) ₅ S(CH ₂) ₅ R	67	R ¹ (CH ₂) ₅ SC ₁₂ H ₂₅	227
R(CH ₂) ₃ SPh	29	R(CH ₂) ₆ S(CH ₂) ₆ R	102	R ¹ (CH ₂) ₆ SC ₁₂ H ₂₅	241
R(CH ₂) ₃ SCH ₂ Ph	37	R(CH ₂) ₁₀ S(CH ₂) ₁₀ R	96		
R(CH ₂) ₃ S- <i>s</i> -Bu	113	RCH ₂ SBu	9		
R(CH ₂) ₃ S- <i>t</i> -Bu	137	R(CH ₂) ₂ SBu	123		
		R(CH ₂) ₃ SBu	140		
Ионол	34	R(CH ₂) ₄ SBu	170	Ионол	50
Без ингибитора	5	R(CH ₂) ₆ SBu	148	Без ингибитора	7

* R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил; R¹ = 3,5-диметил-4-гидроксифенил

6.2. Ингибирующая активность синтезированных соединений в отношении липидных субстратов

Закономерности изменения АОА в зависимости от структуры в рядах синтезированных соединений при окислении лярда и метилолеата отличались от наблюдаемых при окислении предельных углеводов. Так, противоокислительная активность 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилтиопроизводных при окислении липидных субстратов зависела от особенностей строения S-содержащей группы в меньшей степени, чем при окислении предельных углеводов, а N,N-диалкил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропиламинны не уступали по АОА соответствующим сульфидам (табл. 6, 10).

Вариации в строении структурных фрагментов в рядах 3-(4-гидроксиарил)пропил- и 4-гидроксibenзилсульфидов неоднозначно отражались на их способности ингибировать окисление липидных субстратов. Так, *орто*-ди-*трет*-бутилзамещённые гидроксibenзилсульфиды уступали по АОА менее экранированным аналогам, а симметричные сульфиды, содержащие в молекуле один атом серы на два фенольных фрагмента, были менее эффективны чем несимметричные алкил-(4-гидроксibenзил)сульфиды с равным числом фенольных и сульфидных групп. В случае 3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов, напротив, наибольшей эффективностью характеризовались *орто*-ди-*трет*-бутилзамещённые соединения, а симметричные и несимметричные сульфиды практически не различались по противоокислительным свойствам (табл. 9).

Изменение числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра, и строения S-алкильного заместителя не оказывало значительного влияния на АОА ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкилсульфидов, но существенно отражалось на противоокислительных свойствах соответствующих 3,5-диметилзамещённых производных. Так, в случае алкил-(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфидов удлинение S-алкильного заместителя от C₄ до C₈–C₁₈ приводило к более, чем двукратному увеличению длительности ингибирования окисления лярда, а при переходе к соответствующим алкил-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)пропилсульфидам АОА снижалась в 4-8 раз (табл. 10).

Показано, что предлагаемые нами серосодержащие ФАО, в частности СО-3 и додецил-(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид (**19a**) по способности ингибировать окисление жиров превосходят используемые в промышленности ингибиторы (табл. 11).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в рядах синтезированных производных зависимость суммарной АОА от структуры носит сложный характер. Вариации в строении отдельных структурных фрагментов влияют на АОА соединений не универсальным образом, а в зависимости от строения другой части молекулы и природы окисляемого субстрата. Несмотря на это, выявленные зависимости, без сомнения, могут быть использованы при моделировании структур новых высокоэффективных антиоксидантов.

В частности, было установлено, что 3-(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)-пропилсульфиды с *орто*-замещением, отличным от ди-*трет*-бутильного, т.е. характеризующиеся большими значениями величины k_7 , более эффективно ин-

Таблица 9

Влияние ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов на окисление лярда (2.75 мкмоль/г)

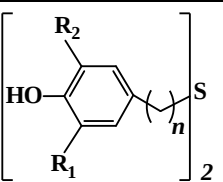
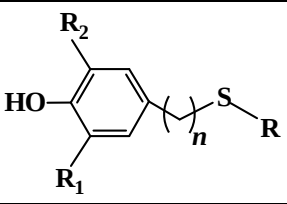
R ¹	R ²	Период индукции, мин			
					
		n=1	n=3	n=1, R= C ₁₂ H ₂₅	n=3, R= B u
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	198	287	272	277
Me	<i>t</i> -Bu	253	193	593	190
<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	232	119	978	120
Me	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	195		990	100
Me	Me	143	110	800	110
<i>t</i> -Bu	H		100		108
H	H		15		15
Ионол		162			
Без ингибитора		15			

Таблица 10

Влияние ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов(аминов)* на окисление лярда

Антиоксидант	τ , мин	Антиоксидант	τ , мин	Антиоксидант	τ , мин
<i>I</i> мкмоль/г					
R(CH ₂) ₃ SMe	271	[RCH ₂] ₂ S	209	R(CH ₂) ₂ SBu	254
R(CH ₂) ₃ SEt	296	[R(CH ₂) ₂] ₂ S	255	R(CH ₂) ₃ SBu	282
R(CH ₂) ₃ SPr	290	[R(CH ₂) ₃] ₂ S	290	R(CH ₂) ₄ SBu	350
R(CH ₂) ₃ SPh	265	[R(CH ₂) ₄] ₂ S	322	R(CH ₂) ₆ SBu	320
R(CH ₂) ₃ SCH ₂ Ph	266	[R(CH ₂) ₅] ₂ S	305		
R(CH ₂) ₃ S- <i>s</i> -Bu	297	[R(CH ₂) ₆] ₂ S	306	Ионол	169
R(CH ₂) ₃ S- <i>t</i> -Bu	321	[R(CH ₂) ₁₀] ₂ S	300	Без ингибитора	34
<i>2.75</i> мкмоль/г					
R ¹ CH ₂ SBu	383	R ¹ CH ₂ SC ₁₂ H ₂₅	777	R ¹ (CH ₂) ₃ SBu	88
R ¹ CH ₂ SC ₈ H ₁₇	802	R ¹ CH ₂ S- <i>t</i> -C ₁₂ H ₂₅	143	Ионол	162
R ¹ CH ₂ SC ₁₈ H ₃₇	838	R ¹ (CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅	98	Без ингибитора	16
<i>1.5</i> мкмоль/г					
RCH ₂ NMe ₂	110	R(CH ₂) ₃ NH ₂	254	R ¹ CH ₂ NMe ₂	122
R(CH ₂) ₂ NMe ₂	228	R(CH ₂) ₃ NHMe	234	R ¹ (CH ₂) ₃ NMe ₂	123
R(CH ₂) ₃ NMe ₂	334	R(CH ₂) ₃ NEt ₂	307	Ионол	165
R(CH ₂) ₅ NMe ₂	470	R(CH ₂) ₃ NPr ₂	277	Без ингибитора	20

*R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил; R¹ = 3,5-диметил-4-гидроксифенил

Таблица 11

Влияние различных добавок ФАО на автоокисление лярда при 60 °С

Концентрация, масс. %	Период индукции, суток				
	СО-3	Сульфид 19a	Ионол	БОА	α-Токоферол
0.001	31	41	30	35	30
0.0025	45	48	41	48	32
0.005	67	95	51	68	34
0.01	90	162	58	92	41
0.02	150	348	66	104	42
Без ингибитора	20				

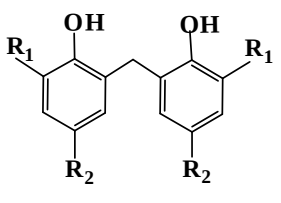
гибируют окисление предельных углеводов. Это позволило нам с учетом известных литературных данных о высоких значениях величин k_7 для 2,2'-метилден-бис-(4,6-диалкилфенолов) создать S-содержащие аналоги известных промышленных стабилизаторов Vulkanox ZKF и Antioxidant 2246, существенно превосходящие последние по АОО (табл. 12).

7. Синтезированные соединения в качестве термостабилизаторов полимерных материалов и биологически активных веществ

Промышленные испытания синтезированных соединений (серо-, фосфор-содержащих производных ω-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкильного типа), проведенные в НИИ химикатов для полимерных материалов и на предприятии п/я В-2913, показали, что названные соединения эффективно ингибируют термоокислительную деструкцию различных полимерных материалов и значительно превосходят по эффективности используемые в промышленности аналоги (табл. 12). Кроме того, введение СО-3 в полиэтилен и полипропилен, а СО-4 – в стеклонеполненный полиамид приводило к заметному улучшению их физико-химических свойств, что позволяет рассматривать СО-3 и СО-4 как добавки нового типа – термостабилизаторы-модификаторы полимеров.

Таблица 12

Периоды индукции (τ) окисления гексадекана 190 °С, ингибированного 2,2'-метилден-бис-(4,6-диалкилфенолами) (1.75 мкмоль/г)

Антиоксидант				τ, мин
Общая формула	R ₁	R ₂	наименование	
	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	Me	ZKF	30
	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₃ SC ₄ H ₉		186
	<i>t</i> -Bu	Me	АО 2246	34
	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SC ₂ H ₅		223
RMe	ионол			18
R(CH ₂) ₃ SC ₁₂ H ₂₅				72

Установлено, что синтезированные соединения безопасны в применении и могут быть использованы в производстве полимерных материалов для изготовления изделий, контактирующих с пищевыми продуктами, детских игрушек и т.п., а также в качестве биоантиоксидантов.

Практически все исследованные серо-, фосфор, азотсодержащие соединения, включая соли гидроксиарилалкиламинов, проявляли выраженную гепатопротекторную активность. В условиях CCl_4 -индуцированного гепатита они эффективно снижали перекисидацию в тканях печени, защищали от повреждения мембраны гепатоцитов, уменьшали воспалительную реакцию, предотвращали развитие жировой дистрофии и некрозов тканей печени.

Обнаружено, что СО-3 (тиофан) является эффективным профилактическим средством, расширяет адаптационные возможности организма и повышает его устойчивость к воздействию негативных факторов окружающей среды. Использование тиофана в условиях промышленного разведения увеличивало выживаемость поросят, нормализовало состояние их желудочно-кишечного тракта и минерального обмена; способствовало сохранности поголовья и увеличению среднесуточного привеса цыплят-бройлеров; увеличивало интенсивность роста и развития эмбрионов и выживаемость мальков зеркального карпа.

Тиофан активизировал активность цитохромов Р450, усиливал пролиферативную активность моноклеарных клеток при хроническом вирусном гепатите С; нормализовал показатели периферической крови, уровень глюкозы и липидный обмен при токсическом гепатите; улучшал гемореологию крови и оказывал антитромбоцитарное действие у облученных крыс; проявлял антиканцерогенную и противоопухолевую активность, а также протекторные свойства при проведении химиотерапии опухолей, ишемической болезни сердца, экспериментальной гипоксии, интоксикации солями тяжелых металлов; способствовал заживлению ран кожи и регенерации костной ткани.

Показано, что сульфид **19a** также проявляет выраженную гемореологическую, антиагрегантную, антитромбоцитарную и антитромбогенную активности, обладает противоопухолевым и гепатопротекторным действием, снижает токсичность цитостатической полихимиотерапии.

Таблица 13

*Синтезированные соединения в качестве термостабилизаторов
полиэтилена высокого давления, 160 °С, 0.1 масс. %*

Синтезированные соединения*	Термостабильность, ч	Промышленные стабилизаторы*	Термостабильность, ч
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{R}$ (СО-3)	14	$\text{RCH}_2\text{SCH}_2\text{R}$ (ТБ-3)	8
$\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{R}$	16	R^1SR^1 (сантонокс)	8
$[\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2]_2\text{S}$	14	$[\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_2]_2\text{S}$ (ирганокс 1035)	12
$1,2-[\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{SC}(\text{O})]_2\text{C}_6\text{H}_4$	18	$1,2-[\text{R}(\text{CH}_2)_3\text{OC}(\text{O})]_2\text{C}_6\text{H}_4$ (фенозан 43)	8

*R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил; R^1 = 2-метил-5-*трет*-бутил-4-гидроксифенил

Выводы

1. Осуществлен синтез широкого круга функционально-замещённых производных алкилированных фенолов, включая высокоэффективные полифункциональные антиоксиданты технического назначения, биологически активные вещества и промежуточные продукты их синтеза. Всего синтезировано ~350 соединений, подавляющее большинство из которых получены и охарактеризованы впервые.
2. Существенно расширен спектр полупродуктов синтеза для серо-, азот-, фосфорсодержащих алкилфенолов:
 - Впервые проведено алкилирование 2,6-диметилфенола диолами; 2,4-ди-*трет*-бутилфенола – аллиловым спиртом, 2-метил-6-циклогексил- и 2,6-дициклогексилфенолов – аллиловым спиртом и 3-хлорпропеном с последующей перегруппировкой по Кляйзену, а также 3-(4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов – циклогексеном и циклогексанолом; выделены и охарактеризованы основные и некоторые побочные продукты этих взаимодействий;
 - Решена научная проблема селективного замещения алифатической ОН-группы на атом галогена в молекулах ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов; выявлен универсальный характер влияния добавок ДМФА на селективность протекания процесса галогенирования названных алканолов под действием галогенангидридов угольной, сернистой, фосфористой и фосфорной кислот;
 - Создан лабораторный регламент на получение 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-хлорпропана из соответствующего алканолла с использованием PCl_3 и ДМФА, который прошел успешную апробацию в условиях опытного химического производства НИОХ СО РАН и на опытно-промышленной установке Новочебоксарского ПО «Химпром»;
 - С использованием известных и разработанных подходов осуществлен синтез новых галогидпроизводных моно-, ди- и триалкилированных фенолов, а также 2,2'-алкилиден-бис-фенолов – ключевых полупродуктов синтеза серо-, фосфор-, азотсодержащих фенольных антиоксидантов.
3. Изучено взаимодействие функционально-замещённых *пара*-алкилфенолов с галогеноводородными кислотами:
 - Установлено, что при нагревании ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с HCl , HBr , HI параллельно протекают процессы де-*трет*-бутилирования и замещения алифатической ОН-группы на атом галогена, на основе этого взаимодействия предложены новые одностадийные способы получения ранее труднодоступных ω -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)- и ω -(4-гидроксифенил)галогеналканов – ценных синтонов для биологически-активных веществ;
 - Показано, что при взаимодействии 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 с галогеноводородными кислотами (HCl , HBr), а также HClO_4 , ZnCl_2 , AlCl_3 наряду с де-*трет*-бутилированием протекают реакции образования и распада *трет*-бутил-[3-(4-гидроксифенил)пропил]сульфидов;

- Выявлено, что 3-(4-гидроксифенил)пропантиол-1, образующийся при нагревании 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 с конц. HBr, в условиях реакции подвергается конденсации, основным продуктом которой является 3-(4-(3-(4-гидроксифенил)пропилтио)-фенил)пропантиол-1;
 - Впервые показано, что конц. HBr является эффективным катализатором замещения фенольной OH-группы на алкилтиильную в молекулах фенолов различного строения. Установлено, что присутствие в *пара*-положении молекулы фенола 2-меркаптоэтильного (3-меркаптопропильного) заместителя активизирует замещение фенольной OH-группы на алкилтиильную;
 - Предложены эффективные способы получения бромидов N,N-диалкил- ω -(4-гидроксифенил)алкиламмония из N,N-диалкил- ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкиламинов, флоретиновой кислоты из β -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропановой кислоты и её метилового эфира, бис-(3-(4-гидроксифенил)пропил)сульфида из бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфида с использованием конц. HBr
4. Разработаны эффективные способы синтеза и существенно расширен ассортимент серо(фосфор)содержащих производных алкилированных фенолов:
- На основе ω -(4-гидроксиарил)галогеналканов и ω -(4-гидроксиарил)-алкантиолов осуществлен синтез широкого спектра серо(фосфор)-замещённых производных, содержащих гетероатом в составе различных функциональных групп (-S-, -SS-, -SH, -SC(O)-, -S(CH₂)_nS-, (-S)₃P, (-S)₃PO, S⁺Γ-, -SCN, -SC(NH₂)₂Hlg, -S₂O₃Na) и различающихся числом гидроксиарильных фрагментов, числом и строением *орто*-алкильных заместителей в ароматическом ядре, длиной и разветвлением алкильной цепи, разделяющей ароматическое ядро и S(P)содержащую группу;
 - Предложены одностадийные способы синтеза алкил-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]сульфидов из соответствующих галогеналканов, аллилфенолов, алкантиолов и 2,6-диалкилфенолов, которые отличаются высокой эффективностью, простым технологическим оформлением и могут быть положены в основу промышленных способов получения названных сульфидов;
 - Выявлено влияние добавок воды и щелочи на интенсивность и селективность протекания взаимодействия 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-хлорпропана с Na₂S и найдены условия, позволяющие достигать степени конверсии названного хлорпропана в бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид до 98-99 %, а также получать бис-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]сульфиды из соответствующих хлоралканов с выходами до 82 %. Показано, что в отличие от ω -(4-гидроксиарил)галогеналканов 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-2-гидроксифенил)-1-хлорпропан в аналогичных условиях с практически количественным выходом превращается в 6,8-ди-*трет*-бутилхроман;

- Найден эффективный метод получения ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов с различной степенью пространственной экранированности фенольной ОН-группы по реакции соответствующих галогеналканов с NH_4HS (водн.), позволяющий получать названные тиолы с выходом до 92 %;
 - Предложены эффективные методики синтеза ω -(4-гидроксиарил)алкантиолов из соответствующих галогеналканов путем двустадийных превращений с получением в качестве промежуточных продуктов соответствующих тиоцианатов, дисульфидов, тиосульфонов и изотиурония галогенидов. Разработана методика получения 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 с использованием тиомочевины без выделения промежуточного полупродукта;
 - Разработаны лабораторные методики получения додецил-(3,5-ди-метил-4-гидроксibenзил)сульфида, бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида и соответствующего дисульфида, а также 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропантиола-1 с использованием NH_4HS и $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$, которые показали хорошую воспроизводимость в условиях опытного химического производства НИОХ СО РАН.
5. Предложены эффективные способы синтеза и существенно расширен ассортимент азотсодержащих производных алкилированных фенолов:
- На основе ω -(4-гидроксиарил)галогеналканов осуществлен синтез третичных, вторичных и первичных аминов, образующих структурно-взаимосвязанные ряды, в пределах которых соединения различаются степенью пространственной экранированности фенольной ОН-группы, длиной цепи и строением *пара*- заместителя, числом и строением алкильных заместителей у атома азота;
 - Изучено влияние различных факторов на выход третичных аминов в реакции 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-хлорпропана с диалкиламинами и предложен эффективный метод получения N,N-диалкил-(4-гидроксиарил)алкиламинов с высоким выходом до 95%;
 - На основе синтезированных аминов получен широкий круг водорастворимых антиоксидантов – галогенидов ω -(4-гидроксиарил)алкиламмония.
6. Изучены окислительные превращения серо-, фосфор-, азотсодержащих производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного ряда:
- Показано, что окисление серо-, фосфорсодержащих производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного ряда под действием гидропероксидов протекает селективно по серо(фосфор)содержащим фрагментам этих соединений. При этом окисление симметричных и несимметричных сульфидов протекает через последовательное образование сульфоксидов и сульфонов, дисульфида – через тиолсульфинат в тиолсульфонат, первичным продуктом окисления тиола является дисульфид, а тиофосфита – тиофосфат;
 - Установлено, что окисление N,N-диалкил-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропиламинов гидропероксидами протекает по атому

азота, а при дополнительном наличии в молекуле сульфидного фрагмента – первоначально по атому бивалентной серы;

- Рассмотрена кинетика разложения гидропероксида кумола под действием 2,4,6-триалкилфенолов, содержащих в *пара*-заместителе различные серосодержащие функциональные группы. Установлено, что реакции 3,5-диалкил-4-гидроксibenзилсульфидов, а также тиола, дисульфида и алкантиоата 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропильного ряда с гидропероксидом кумола носят автокаталитический характер и протекают с образованием продуктов, способных эффективно (с числом каталитических циклов ≥ 100) катализировать разложение гидропероксидов; вместе с тем молекулы симметричных и несимметричных 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропилсульфидов реагируют с гидропероксидами в стехиометрических отношениях и восстанавливают не более 2-х молекул гидропероксида.

7. Для тиио(амино)алкилфенолов созданы банки кинетических параметров антирадикальной активности (констант скоростей взаимодействия с пероксидными радикалами стирола, кумола, метилолеата k_7 и стехиометрических коэффициентов ингибирования f), потенциалов окисления E , показателей кислотности pK .

- Установлено, что основным структурным фактором, влияющим на величину k_7 в рядах синтезированных соединений, является число и строение *орто*-алкильных заместителей, присутствие в их структуре серо(азот)содержащих функциональных групп не оказывает существенного влияния на антирадикальные свойства, и закономерности изменения параметров k_7 и f в зависимости от строения в рядах 4-(ттио(амино)-алкил)фенолов повторяют закономерности, выявленные ранее для соответствующих 4-алкилфенолов.
- Показано, что для производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола реакционная способность в отношении пероксидных радикалов не зависит от природы окисляемого субстрата и величины k_7 во всех модельных системах принимают близкие значения $(1.8 - 2.7) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, в то же время для частично-экранированных фенолов константы k_7 при переходе от окисления модельных углеводородов (кумола и стирола) к окислению метилолеата снижались в 3-7 раз (для *орто*-метил- и циклогексилзамещённых фенолов от $(2.9 - 5.1) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ до $(1.1 - 2.0) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$);
- Выявлены закономерности изменения величин E и pK в зависимости от структуры молекулы ингибитора; для отдельных серий соединений найдены корреляционные зависимости между величинами E и $\lg k_7$, E и pK .

8. На примере синтезированных соединений впервые проведено комплексное исследование противокислительных свойств серо-, фосфор-, азотсодержащих производных алкилированных фенолов:

- Показано, что синтезированные соединения проявляют высокую ингибирующую активность в отношении автоокисления предельных углеводородов и липидных субстратов, что обусловлено полифункциональным

механизмом их противоокислительного действия и выраженным эффектом внутреннего синергизма;

- Впервые показано, что замена *орто-трет*-бутильных заместителей в структуре алкил-(3,5-диалкил-4-гидроксibenзил)сульфидов на метильные и циклогексильные группы приводит к значительному возрастанию их противоокислительной активности как в отношении предельных углеводовородных, так и липидных субстратов;
- Выявлено, что при термическом автоокислении предельных углеводовородов (гексадекана, вазелинового масла, полиэтилена) в различных рядах структурно-связанных теоалкилфенолов антиоксидантная активность изменяется сходным образом: увеличивается при замене *трет*-бутильных *орто*-заместителей на метильные и циклогексильные группы, при переходе от симметричных бис-[ω -(4-гидроксиарил)алкил]-сульфидов к несимметричным аналогам и от 3,5-диалкил-4-гидроксибензилсульфидов к их гомологам, содержащим в *пара*-алкильной цепи между ароматическим ядром и сульфидной группой 2 и более метиленовых звеньев;
- На примере автоокисления лярда установлено, что сходные вариации в строении 4-гидроксибензил- и прочих ω -(4-гидроксиарил)алкилсульфидов отражаются на их способности ингибировать окисление липидных субстратов различным образом. Выявлено, что наиболее эффективными ингибиторами окисления лярда являются *орто*-метил- и циклогексилзамещённые алкил-(4-гидроксибензил)сульфиды;
- С использованием найденных закономерностей изменения антиоксидантной активности серосодержащих производных алкилированных фенолов в зависимости от строения молекулы, природы окисляемого субстрата и условий окисления осуществлены молекулярный дизайн и синтез новых высокоэффективных полифункциональных фенольных ингибиторов.

9. Результаты испытаний синтезированных соединений позволяют сделать вывод о создании нового поколения антиоксидантов с полифункциональным механизмом противоокислительного действия:

- Стабилизаторов и стабилизаторов-модификаторов полимерных материалов, существенно превосходящих по эффективности и комплексу полезных свойств используемые в промышленности аналоги;
- Антиокислителей масел синтетического и природного происхождения, пищевых жиров и жиросодержащих продуктов;
- Биоантиоксидантов, обладающих широким спектром биологической активности и высокой эффективностью протекторного действия при заболеваниях и патологических состояниях, сопряженных с развитием окислительного стресса, которые могут найти применение в качестве профилактических средств, повышающих резистентность организма к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, и действующих начал лекарственных препаратов.

Основные результаты исследований изложены в следующих работах:

1. Просенко А.Е., Ким А.М., Крысин А.П., Коптюг В.А., Горбунов Б.Н., Кошечая Э.Н., Попов Л.К., Парамонов В.И. Бис-[-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)алкил]сульфиды в качестве термостабилизаторов полимерных материалов// А.с. СССР № 1072420 (1983).
2. Просенко А.Е., Ким А.М., Крысин А.П., Коптюг В.А., Попов Л.К., Парамонов В.И. Способ получения 3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенилалкилмеркаптанов// А.с. СССР № 1074865 (1983).
3. Кириллова Э.И., Лугова Л.И., Ким А.М., Крысин А.П., Кузнецова С.В., Ленина Е.С., Агеева Т.А., Малахова Г.П., Пинко П.И. Стабилизированная полимерная композиция// А.с. СССР № 1123284 (1984).
4. Макарова Г.И., Лугова Л.И., Ким А.М., Крысин А.П., Сотникова Л.К., Иванова Т.А., Пинко П.И. Полимерная композиция// А.с. СССР № 1154296 (1985).
5. Крысин А.П., Просенко А.Е., Пинко П.И., Кириллова Э.И., Лугова Л.И., Кузнецова С.В., Ленина Е.С., Алексеева Н.А., Малахова Г.П. Полимерная композиция и три-[γ-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)пропилтио]фосфит в качестве термостабилизатора полимерной композиции// А.с. СССР № 1340123 (1987).
6. Кириллова Э.И., Крысин А.П., Просенко А.Е., Пинко П.И., Лугова Л.И., Ленина Е.С., Кузнецова С.В., Агеева Т.А. Полимерная композиция// А.с. СССР № 1464444 (1988).
7. Крысин А.П., Ногина Н.И., Кузубова Л.Я., Останявская Л.А., Просенко А.Е. Производные трет-бутил-4-оксифенил-ди-(три)сульфидов в качестве модификаторов физико-химических свойств стеклонаполненного полиамида-6// А.с. СССР № 1387361 (1988).
8. Просенко А.Е., Ким А.М., Коптюг В.А., Крысин А.П. Способ получения 4-оксифенилхлоралканов// Пат. РФ № 1162781 (1993).
9. Просенко А.Е., Пинко П.И., Лубенец Э.Г., Ким А.М., Коптюг В.А., Крысин А.П., Аксенов В.В., Сметанина Л.М., Кобрин В.С. Способ получения бис-[3-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил)пропил]сульфида// Пат. РФ № 1238364 (1993).
10. Просенко А.Е., Марков А.Ф., Коптюг В.А., Крысин А.П., Пинко П.И. Способ получения 4-галоидалкил-2,6-ди-трет-бутилфенолов// Пат. РФ № 1376511 (1993).
11. Просенко А.Е., Пинко П.И., Коптюг В.А., Крысин А.П., Марков А.Ф., Илюсизов В.А., Конопельцева Л.В., Ектерева Т.Т. Способ получения бис-[ω-(4-оксифенил)алкил]-сульфидов// Пат. РФ № 1370952 (1993).
12. Просенко А.Е., Пинко П.И., Коптюг В.А., Крысин А.П. Способ получения бис-[ω-(4-оксифенил)алкил]дисульфидов// Пат. РФ № 1642708 (1993).
13. Просенко А.Е., Марков А.Ф., Коптюг В.А., Крысин А.П., Пинко П.И. Способ получения бис-[ω-(4-оксифенил)алкил]сульфидов// Пат. РФ № 1658601 (1993).
14. Макарова Г.Г., 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.Г., Ленина Е.С., Кузнецова С.В., Малахова Г.П. Полимерная композиция// Пат. РФ № 988840 (1993).
15. Малахова Г.П., Лугова Л.И., Ким А.М., Просенко А.Е., Коптюг В.А., Крысин А.П., Ленина Е.С., Кузнецова С.В., Кириллова Э.И. Полимерная композиция// Пат. РФ № 1118654 (1993).
16. Макарова Г.Г., Лугова Л.И., Ким А.М., Коптюг В.А., Крысин А.П., Иванова Т.П., Цветкова А.И., Сотникова Л.К., Просенко А.Е., Соколова Т.Г., Лазарева Н.Г., Завитаева Л.Д. 3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенил-алкилтиоэфир карбоновой кислоты в качестве термостабилизатора полиэтилена и композиция на основе полиэтилена// Пат. РФ № 1131869 (1993).
17. Цветкова А.И., Иванова Т.П., Макарова Г.Г., Лугова Л.И., Просенко А.Е., Ким А.М., Крысин А.П., Коптюг В.А., Кочкина Л.Г., Логинова Н.Н. Стабилизированная композиция// Пат. РФ № 1007405 (1993).
18. Макарова Г.Г., Лугова Л.И., Просенко А.Е., Ким А.М., Коптюг В.А., Крысин А.П., Иванова Т.П., Цветкова А.И., Кочкина Л.Г. Композиция на основе поливинилфторида// Пат. РФ № 1121982 (1993).
19. Демидова В.М., Лугова Л.И., Просенко А.Е., Ким А.М., Коптюг В.А., Крысин А.П., Ширяева Л.В., Дудина Л.Н. Полимерная композиция// Пат. РФ № 979428 (1993).
20. Бахтина И.А., Антипова Е., Просенко А.Е., Стрельцова Г.П., Душкин М.И., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Рагино Ю.И. Влияние антиоксиданта «Тиофан» на параметры окислительного стресса при ишемической болезни сердца// Бюл. СО РАМН, 2000, № 3-4, с. 24-29.

21. Просенко А.Е., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В., Дюбченко О.И., Душкин М.И., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Синтез и исследование антиокислительных свойств новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений// Бюл. СО РАМН, 2001, № 1, с. 114-119.
22. Кандалинцева Н.В., Дюбченко О.И., Просенко А.Е., Душкин М.И., Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Синтез и антиокислительная активность новых водорастворимых производных на основе ω -(4-оксиарил)галогеналканов// Хим.-фарм. журн., 2001, № 3(35), с. 22-25.
23. Фридлянд И.Ф., Просенко А.Е., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В., Леплина О.Ю., Останин А.А., Черных Е.Р. Влияние антиоксидантов на функциональную активность мононуклеарных клеток периферической крови больных гепатитом С// Мед. иммунология, 2001, № 2(3), с. 243.
24. Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Дюбченко О.И., Стоянов Е.С. Синтез галогенидов S-алкилизотиурония по реакции тиомочевинны с ω -(4-гидроксиарил)галогеналканами// Журн. орг. химии, 2001, № 9 (37), с. 1317-1320.
25. 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, № 11 (74), с. 1839-1843.
26. Пинко П.И., Терах Е.И., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Получение и исследование антиокислительной активности сложных тиоэфиров на основе ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил) алкантиолов// там же, с. 1843-1847.
27. Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В., Толстиков Г.А. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования стабилизатора СО-3 и функциональных производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного ряда// Кинетика и катализ, 2002, № 1 (43), с. 34-38.
28. 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, № 4 (36), с. 13-15.
29. Пинко П.И., Терах Е.И., Горох Е.А., Никулина В.В., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез несимметричных сульфидов на основе ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-алкантиолов и исследование их противоокислительных свойств// Журн. прикл. химии, 2002, № 10 (75), с. 1694-1698.
30. Терах Е.И., Пинко П.И., Зайцева О.В., Просенко А.Е. Исследование ингибирующего влияния тиоалкилфенолов на окисление вазелинового масла// Журн. прикл. химии, 2003, № 9 (76), с. 1533-1535.
31. 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, № 2 (76), с. 256-260.
32. 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// там же, с. 261-265.
33. Дюбченко О.И., Просенко А.Е., Терах Е.И., Никулина В.В., Газина С.О. Исследование ингибирующего влияния аминокалкилфенолов на окисление липидных субстратов// Научный вестник Тюменской медицинской академии, 2003, № 1, с. 23-26.
34. Душкин М.И., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В., Ляхович В.В. Влияние антиоксиданта Тиофан на индукцию цитохромов Р-450 печени крыс// там же, с. 11-13.
35. Просенко А.Е., Терах Е.И., Горох Е.А., Хомченко А.С., Панферов М.А. Синтез и исследование противоокислительной активности симметричных и несимметричных сульфидов на основе 3-[4-гидрокси(метокси)арил]-1-бромпропанов// Нефтехимия, 2003, № 3(43), с. 190-195.
36. Фенольные биоантиоксиданты / Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б., Просенко А.Е. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
37. Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Чернышова Г.А., Смольякова В.И., Алиев О.И., Васильев А.С., Просенко А.Е., Терах Е.И. Гемореологическое и антитромбоцитарное средство// Пат. РФ № 2242221 (2004).
38. Крысин А.П., Егорова Т.Г., Кобрин В.С., Просенко А.Е. Способ получения 4-(2-аминоэтил)фенола// Пат. РФ 2218326 (2003).
39. 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 (44), с. 237-240.

40. 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.
41. Просенко А.Е., Терах Е.И., Пинко П.И., Кандалинцева Н.В., Марков А.Ф., Крысин А.П., Григорьев И.А. Новые высокоэффективные антиокислительные присадки к смазочным материалам// Наука производству, 2004, № 5 (73), с. 18-20.
42. Дюбченко О.И., Никулина В.В., Терах Е.И., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез и исследование антиокислительной активности N,N-диалкил-ω-[4-гидрокси(метокси)-арил]алкиламинов и их N-оксидов// Журн. прикл. химии, 2005, № 5 (78), с. 796-801.
43. 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 гидроксibenзиламинов и их хлороводородных солей// Нефтехимия, 2005, № 5 (45), с. 359-363.
44. Lisoivan V., Gatilov Y., Kandalintseva N., Prosenko A. S-[3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propyl]isothiuronium hydrate// International Centre for Diffraction Data. Powder Diffraction File. Inorganic and Organic Data Book, 2005, Set 55, card 1546.
45. 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. экол. журн., 2006, № 5, с. 649-654.
46. Бойко М.А., Терах Е.И., Просенко А.Е. Исследование взаимосвязи между электрохимической и противокислительной активностью алкилзамещенных фенолов// Кинетика и катализ, 2006, №5 (47), с. 700-704.
47. Дюбченко О.И., Никулина В.В., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Синтез, токсические и гепатопротекторные свойства водорастворимых производных на основе аминокислотных фенолов// Хим.-фарм. журн., 2006, №4 (40), с. 117-121.
48. Бойко М.А., Терах Е.И., Просенко А.Е. Исследование взаимосвязи между электрохимической активностью алкил- и тиоалкилзамещенных фенолов и их антиокислительным действием// Журн. физ. химии, 2006, №8 (80), с. 1396-1402.
49. Просенко А.Е., Дюбченко О.И., Терах Е.И., Марков А.Ф., Горох Е.А., Бойко М.А. Синтез и исследование антиокислительных свойств алкилзамещенных гидроксibenзилдодecilсульфидов// Нефтехимия, 2006, №4 (46), с. 310-315.
50. Просенко А.Е., Марков А.Ф., Хомченко А.С., Бойко М.А., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В. Синтез и антиокислительная активность алкил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов// Нефтехимия, 2006, № 6(46), с. 442-446.
51. Lisoivan V., Gatilov Y., Prosenko A. Bis-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propyl]-sulfide// International Centre for Diffraction Data. Powder Diffraction File. Inorganic and Organic Data Book, 2005, Set 55, card 1537.
52. Lisoivan V., Gatilov Y., Prosenko A. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)propylthiocyanate// International Centre for Diffraction Data. Powder Diffraction File. Inorganic and Organic Data Book, 2006, Set 56, card 1525.
53. Lisoivan V., Gatilov Y., Prosenko A. Bis-[2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)ethyl]-sulfide// там же, card 1933.
54. Lisoivan V., Gatilov Y., Prosenko A. N,N-Dimethyl-[3-(3,5-dicyclohexyl-4-hydroxyphenyl)]-amine// там же, card 1934.
55. Олейник А.С., Куприна Т.С., Певнева Н.Ю., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез и антирадикальная активность гидроксиарилпропилтиосульфидов и сульфидов натрия// Изв. АН, Сер. хим., 2007, № 6, с.1094-1101.
56. Дюбченко О.И., Никулина В.В., Терах Е.И., Просенко А.Е., Григорьев И.А. Синтез и ингибирующая активность гидроксиарилалкиламинов// там же, с.1107-1112.
57. 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 галогеноводородными кислотами// там же, с.1078-1083.
58. 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.
59. Макеев А.А., Сахаров А.В., Жучаев К.В., Луканина С.Н., Просенко А.Е. Влияние окислительного стресса на состояние костной ткани тела позвонка свиньи// Сиб. вестн. с.-х. наук, 2007, № 6 (174), с. 81-86.
60. Lisoivan V., Prosenko A., Naumov D., Dubtchenko O. N,N-Diethyl-β-[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propylthio]ethylamine hydrochloride// International Centre for Diffraction Data. Powder Diffraction File. Inorganic and Organic Data Book, 2007, Set 57, card 1465.

61. Lisoivan V., Prosenko A., Naumov D., Panferov M. 3-(3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxyphenyl)propanol-1// там же, card 1653.
62. Lisoivan V., Prosenko A., Naumov D. 3-(4-Hydroxyphenyl)propanoic acid// там же, card 1467.
63. Lisoivan V., Gatilov Y., Khomchenko A., Prosenko A. 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propanol-1// там же, card 1512.
64. Lisoivan V., Prosenko A., Naumov D., Panferov M. 6,8-Di-tert-butylchromane// там же, card 1761.
65. Lisoivan V., Prosenko A., Gatilov Y., Dubtchenko O. N,N-Dimethyl-3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propylamine// там же, card 1654.
66. Lisoivan V., Gatilov Y., Markov A., Prosenko A. 2,2'-Methylenebis-[4-(3-chloropropyl)-6-tert-butylphenol] // там же, card 1511.
67. 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, № 16, с.559-564
68. Хомченко А.С., Кравцов С.О., Бойко М.А., Просенко А.Е. Синтез и антиокислительная активность 4-тиаалкил-2,6-диметилфенолов// там же, с.133-142.
69. 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// Биоорг. химия, 2008, № 4 (34), с.558-569.
70. Макеев А.А., Сахаров А.В., Просенко А.Е., Жучаев К.В., Рябчикова Е.И., Донченко А.Н. Нарушение формирования осевого скелета свиньи при окислительном стрессе// Сиб. вестн. с.-х. наук, 2009, № 4, с. 41-45.
71. 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 КрасГУ, 2009, № 6, с. 105-108.
72. Макеев А.А., Сахаров А.В., Просенко А.Е., Жучаев К.В., Рябчикова Е.И. Влияние окислительного стресса на структурно-функциональную организацию кишечника свиней// Вестник КрасГУ, 2009, № 7, с. 120-123.
73. Овчинникова Л.П., Роцкая У.Н., Васюнина Е.А., Синицина 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, № 3 (35), с.417-423.
74. Боровская Т.Г., Гольдберг Е.Д., Щемерова Ю.А., Пахомова А.В., Перова А.В., Просенко А.Е., Дюбченко О.И. Средство для коррекции нарушений женской репродуктивной функции, вызванных цитостатическим воздействием// Пат. РФ № 2367420 (2009).
75. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чернышева Г.А., Просенко А.Е., Гросс М.А., Бойко М.А. Средство, обладающее антиагрегантной, уменьшающей повышенную вязкость крови и антитромбогенной активностью// Пат. РФ № 2368376 (2009).

**Основные результаты исследований доложены
на всероссийских и международных конференциях:**

1. Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е., Толстиков Г.А. Исследование антирадикальной активности *para*-замещенных 2,6-ди-трет-бутилфенолов// Современ. проблемы органич. химии: труды междунар. конф. Тез. докл. – Новосибирск. – СО РАН. – 2001. –С. 43.
2. Просенко А.Е., Дюбченко О.И., Пинко П.И., Марков А.Ф., Горох Е.А., Дзирук О.Ю., Толстиков Г.А. Новые направления в синтезе полифункциональных фенольных антиоксидантов// там же – С. 93.
3. Дюбченко О.И., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез аминов на основе ω-(4-гидроксиарил)галогеналканов и изучение взаимосвязи структуры и антиокислительной активности// там же – С. 94.
4. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В. Развитие окислительного стресса при ишемической болезни сердца и его коррекция антиоксидантами// Нац. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека». – Смоленск. – 2001. – С. 116-117.
5. Дюбченко О.И., Просенко А.Е., Терах Е.И., Марков А.Ф., Горох Е.А., Душкин М.И. Синтез и исследование антиоксидантной активности соединений, сочетающих в структуре фенольные и алкиламинные группы// там же – С. 177-178.

6. Просенко А.Е., Терах Е.И. Исследование ингибирующей активности гомологов антиоксиданта тиофан// там же – С. 480-481.
7. Крысин А.П., Кобрин В.С., Кусов С.З., Просенко А.Е., Сорокина И.В., Долгих М.П., Толстикова Т.Г. Синтез 4-(ω -алкиламино)фенолов из 2,6-ди-трет-бутилфенола// там же – С. 312.
8. Пинко П.И., Просенко А.Е., Кандалинцева Н.В., Дюбченко О.И., Григорьев И.А. Синтез ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов и их кислотно-катализируемые превращения// 4-й Междунар. симп. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганич. соединений «Петербургские встречи»: Сб. науч. трудов. С.-Пб. – 2002. – С. 68.
9. Просенко А.Е., Ишкова О.Ю., Терах Е.И. Синтез и антиокислительные свойства новых фосфорсодержащих производных на основе ω -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкан(ти)олов// там же – С. 226.
10. Просенко А.Е., Пинко П.И., Горох Е.А., Марков А.Ф., Хомченко А.С., Григорьев И.А. Пути синтеза новых рядов тиоалкилфенолов и исследование их свойств// там же – С. 71.
11. Терах Е.И., Просенко А.Е., Пинко П.И., Никулина В.В., Кандалинцева Н.В. Изучение взаимосвязи структура – антиоксидантные свойства новых рядов серосодержащих производных фенолов// там же – С. 78.
12. Скоробогатов А.А., Никулина В.В., Терах Е.И., Пинко П.И., Просенко А.Е. Изучение реакций окисления тиоалкилфенолов пероксидными соединениями// Современные проблемы теор. и эксп. химии: Тез. докл. IV Всерос. конф. молодых ученых. – Саратов. – 2003. – С. 109.
13. Schwarz Y.Sh., Dubchenko O.I., Dushkin M.I., Panko P.I., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. An impact of a sulphur-, nitrogen-containing shielded phenols upon the development of experimental hepatitis// Internation conference «Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and human health. – Smolensk. – 2003. – P. 79.
14. 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., p. 105.
15. Плотников М.Б., Смольякова В.И., Маслов М.Ю., Чернышева Г.А., Просенко А.Е., Терах Е.И., Васильев А.С. Защитный эффект тиофана на тромбоциты при облучении// Гемореология и микроциркуляция: Мат. междунар. конф. – Ярославль. – 2003. – С. 99.
16. Просенко А.Е., Терах Е.И., Кандалинцева Н.В., Дюбченко О.И., Марков А.Ф. Серосодержащий фенольный антиоксидант тиофан как перспективный лекарственный препарат// Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологич. и клинич. аспекты: Мат. Всерос. конф. Новосибирск. – Сибвузиздат – 2004. – С. 391-392.
17. Хомченко А.С., Кравцов С.О., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез и исследование ингибирующей активности серосодержащих антиоксидантов на основе 2,6-диметилфенола// Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты: Всерос. конф. молодых ученых и II школа им. ак. Н.М. Эмануэля. Докл. и тез. М.: Изд-во РУДН. – 2006. – С. 154-155.
18. Бойко М.А., Терах Е.И., Просенко А.Е. Исследование взаимосвязи между электрохимической активностью алкил- и тио(амино)алкилзамещенных фенолов и их кислотными свойствами// там же – С. 78-80.
19. Марков А.Ф., Терах Е.И., Просенко А.Е. Синтез и противоокислительные свойства серосодержащих производных алкилированных 2,2'-алкилиден-бис-фенолов// VII Междунар. конф. «Биоантиоксидант». Тез. докл. М.: Изд-во РУДН. – 2006. – С. 186-188.
20. Марков А.Ф., Терах Е.И., Просенко А.Е. *o*-Циклогексил-*n*-тиаалкилфенолы как новые полифункциональные антиоксиданты// там же – С. 188-190.
21. Просенко А.Е., Терах Е.И., Дюбченко О.И., Кандалинцева Н.В. Комплексное исследование антиоксидантных и фармакологических свойств препарата тиофан// там же – С. 228-230.
22. Просенко А.Е. Перспективные направления развития химии фенольных антиоксидантов// Всерос. науч. конф. «Современные проблемы органич. химии»: Тез. докл. – Новосибирск. – 2007. – С. 28.
23. Марков А.Ф., Просенко А.Е. Тиопроизводные *орто*-циклогексилфенолов: способы синтеза и антиокислительная активность// там же – С. 145.
24. Адельшина Е.Б., Коробицина Е.В., Марков А.Ф., Кропачева Т.А., Просенко А.Е. Синтез и антиокислительная активность 2,6-диалкил-4-алкилтиометилфенолов// Мат. Всерос. конференции молодых ученых и III школы им. акад. Н.М. Эммануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» – М.: Изд-во РУДН. – 2008. – С. 147-148.
25. Коробицина Е.В., Просенко А.Е. Антиоксидантная активность некоторых тиопроизводных алкилфенолов в рядах сульфид-сульфоксид-сульфон в отношении окисления жиров// там же – С. 198-199.