

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**СИНТЕЗ И РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ
ПРАКТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА С НУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность: 2306.01. – Органическая химия

Отрасль науки: Химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание научной степени доктора философии по химии

Соискатель: Аскерова Айтен Рафик кызы

Научные руководители: академик
Магеррамов Абель Маммедали оглы

доцент
Халилов Али Нариман оглы

Баку-2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. Продукты алкилирования и их реакции	9
1.2. Реакции окисления	15
1.3. Реакции конденсации	20
1.4. Синтез объемных молекул и макроциклов	40
Глава II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	51
2.1. Синтез 1,2-аминоспиртов на основе 2,6-ди- <i>трет</i> -бутилфенола	51
2.2. Некоторые превращения 3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидрокси-бензальдегида	59
2.3. Антиоксидантная активность соединений (5-11)	68
2.4. Синтезы на основе 3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12).....	74
2.5. Взаимодействие 3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с N- нуклеофилами	102
2.6. Кристаллическая структура и анализ поверхности Хиршвельда 5-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4- гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамид (25)	110
2.7. Масс-спектрометрическое исследование некоторых синтезированных соединений.....	115
2.8. Антимикробные свойства синтезированных соединений	116
Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	125
3.1. Физико-химические исследования	125
3.2. Методики синтеза	126
ВЫВОДЫ	142
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	143
ПРИЛОЖЕНИЯ	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Химические свойства «пространственно-затрудненных фенолов» (экранированных), в основном, обусловлены пространственным экранированием гидроксильной группы *третичными* алкильными группами, находящимися в орто-положениях молекулы фенола.

Анализируя современное состояние химии пространственно-затрудненных фенолов, которые могут быть использованы при ингибировании окислительных процессов, в качестве топливных и пищевых антиоксидантов, как антираковые, антиопухолевые препараты, стабилизаторы органических сред и полимерных материалов, можно сделать вывод, что внимание к поиску новых методов синтеза этих соединений не ослабевает. На сегодняшний день, среди современных ингибиторов свободнорадикального окисления органических субстратов основные позиции занимают фенольные антиоксиданты.

Из огромного числа производных пространственно-затрудненных фенолов наибольший интерес представляют группы аминов, аминспиртов, азометинов и т.д. Особый интерес к этим веществам обусловлен тем, что их рассматривают как эффективные синтоны для синтеза пяти- и шестичленных азотных гетероциклов с различным числом гетероатомов в цикле, содержащим *трет*-бутильные радикалы. Если в молекуле сочетается несколько фрагментов, каждый из которых сам по себе говорит о возможном наличии у соединения биологической активности, то вещество является более перспективным и более высокоэффективным антиоксидантом для многих органических соединений и более биологически активным.

Также необходимо отметить, что производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола обладают широким спектром физиологических свойств. Аддукты являются потенциальными носителями антимикробных, противовирусных, кардиоваскулярных, тромболитических свойств.

Несмотря на это, рынок фенольных антиоксидантов представлен не очень

широко. Причиной этого является, во-первых, отсутствие оптимальных (малостадийных, менее затратных) синтетических подходов, а во-вторых, недостаточно данных о зависимости противоокислительной структуры, которые могли бы помочь осуществить направленный синтез ингибиторов и которые превосходили бы по эффективности уже известные аналоги.

Увеличение ассортимента полупродуктов для тонкого органического синтеза, числа химических реагентов все еще является весьма важным вопросом и вследствие этого, данная тема приобретает еще большую актуальность.

Из сказанного следует, что проведение исследований в направлении разработки новых путей введения 2,6-ди-*трет*-бутильных фенольных фрагментов в различные органические соединения с использованием простых, легкодоступных и в то же время реакционноспособных реагентов является очень актуальными и без сомнения интересны, как с теоретических позиций, так и с прикладной точки зрения.

Цель работы. Главной целью данной исследовательской работы является разработка общих путей синтеза азот-, хлор-, бром-, серосодержащих производных карбонильных соединений и аминоспиртов ряда экранированных фенолов, осуществление разносторонних химических превращений этих соединений, исследование структуры молекул полученных веществ, выявление среди них образцов с практически-полезными свойствами. Таким образом конкретные задачи, которые ставились в работе таковы:

- Синтез соответствующего хлоргидрина на основе алкилирования Фриделя-Крафтса 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с эпихлоргидрином и изучение его взаимодействия с различными аминами.
- Синтез 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида на основе реакции Даффа 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и исследование его взаимодействия с различными азот и серосодержащими нуклеофилами.
- Синтез проп-2-ен-1-он-производного на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида, а также изучение его взаимодействия с

различными O, N, S–содержащими нуклеофилами.

- Исследование антиоксидантных и антимикробных свойств синтезированных соединений.

Методы исследований и достоверность результатов. В работе использованы современные физико-химические методы ИК, ^1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрий, методы рентгеноструктурного анализа, а также тонкослойная хроматография.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Разработка эффективного метода синтеза ряда новых 1,2-аминоспиртов на основе хлоргидрина, полученного алкилированием по Фриделю-Крафтсу 2,6-ди-*трет*-бутилфенола 1,2-эпокси-3-хлорпропаном в присутствии SnCl_4 .
2. Закономерности течения реакций конденсации 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида с нуклеофилами, приводящие к синтезу практически значимых гетероциклических производных
3. Результаты исследования взаимодействия 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с бромом и исследование поведения, полученного бромхалкона в реакциях с различными нуклеофилами.
4. Результаты изучения свойств халконов с различными нуклеофилами, приводящие к потенциально биологически активным гетероциклическим системам
5. Сравнительная интерпретация и результаты исследования структуры восьми монокристаллов синтезированных соединений методом РСА.
6. Результаты по изучению антиоксидантных и антимикробных свойств синтезированных соединений.

Научная новизна. На основе хлоргидрина, содержащего фрагмент пространственно-затрудненного фенола, впервые был осуществлен эффективный синтез соответствующих новых 1,2-аминоспиртов. Также исследованы реакции трехкомпонентной конденсации 3,5-ди-*трет*-бутил-бензальдегида, в результате которых синтезирован ряд функционально-замещенных 1,3,5-триазин-4-тион, тиазолидин-2,4-дион и тиазоламин-

производных. Выяснено, что синтезированные соединения проявляют эффективную антиокислительную способность.

Изучено взаимодействие синтезированного на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида халкона и его бром-производного с различными кислород- и азотсодержащими нуклеофилами. Выявлено, что при взаимодействии бром-производного халкона со спиртами имеет место нуклеофильное присоединение спирта по двойной связи и в результате с высокими выходами получается ряд алкокси- β -бромкетонов. А при проведении реакции в кислой среде в полученном алкокси- β -бромкетоне наблюдается также отщепление и замена одного из двух *трет*-бутильных фрагментов на галоген. Интересно, что если эту реакцию проводить в щелочной среде, то направление реакции полностью меняется и наблюдается изомеризация углеродной цепи и образование соответствующего полуацеталя. Синтезированные соединения проявляют умеренную антиокислительную активность.

В результате данной исследовательской работы было синтезировано 22 новых, т.е. ранее в литературе не представленных соединений, из которых 8 полностью изучены методами рентгеноструктурного анализа, изучена роль выявленных нековалентных взаимодействий в формировании структуры соединений.

Практическая ценность работы. Практическая значимость наших исследований заключается в получении эмпирических данных о молекулярной и кристаллической структуре ряда производных пространственно-затрудненного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, обладающих антиокислительными, антибактериальными и антигрибковыми свойствами. Осуществлены эффективные одностадийные пути синтеза производных аминспиртов, бензальдегидов, халконов и бром-халконов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола. В результате этих реакций, удалось получить целевые продукты с высокой степени чистоты.

Как результат направленного биоскрининга, из числа синтезированных в работе соединений выявлены те, которые проявляют физиологическую актив-

ность.

Апробация работы. Наиболее важные результаты диссертации докладывались на Международной заочной научно-практической конференции «Вопросы образования и науки: теоретические и методические аспекты» (Тамбов, 2012), XXVI Международной школе-конференции по органической химии (Пятигорск, 2013), VIII Евразийской встрече по химии гетероциклов ЕАМНС-2014 (Тбилиси, 2014), а также в Европейской школе медицинской химии «XXXVI Дополнительном курсе по медицинской химии и национальном семинаре для PhD-студентов» (Урбино, 2016).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой лаборатории «Тонкого органического синтеза» кафедры органической химии Бакинского Государственного Университета (Регистрационный номер №01101 Az0048)

Публикации. Основные результаты работы изложены в 9 статьях в журналах, рецензированных в международной системе индексации «Web of Science», в том числе одна статья в журнале «Acta Crystallographica C» (Impact Factor 8.678, 2018) и в 5 тезисах докладов.

Структура и объем диссертации. Общий объем диссертации составляет 176 страниц (185921 символов), которые включают введение, 3 главы (литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальная часть), выводы и список цитируемых публикаций (187 наименований), а также 24 рисунка и 10 таблиц.

В литературном обзоре (41 страниц, 48418 символов) обобщены основные направления синтеза и превращений производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, а также приведены литературные сведения об использовании их в качестве биологически-активных соединений за последние десять лет.

Вторая глава (76 страниц, 96537 символов) включает исследование реакций производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с различными реагентами. В ней же описана антиоксидантная и антимикробная активность синтезированных соединений.

В *третьей* главе (21 страниц, 29260 символов) описаны методики

синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

В приложениях представлены спектры ЯМР, некоторые кристаллографические данные, масс-спектры.

Личный вклад автора. В диссертации, работа по обоснованию актуальности поставленных задач путем изучения литературных данных, по выбору методов исследования и применения их в решении задуманных научных проблем, по исполнению запланированных экспериментов на всех этапах исследования и обобщению и систематизации полученных результатов выполнялась непосредственно истцом, при консультации научных руководителей. Анализ результатов экспериментов, в том числе и спектральных, а также обсуждение работы на научных конференциях, составление научных статей на основании полученных результатов также выполнялись автором при участии различных специалистов.

Глава I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Пространственно-затрудненные фенолы широко используются для получения стабильных феноксильных радикалов и представляют интерес в качестве синтонов для синтеза биологически активных соединений [140, с. 1753]. Они обладают свойством протекции и очень эффективны в восстановлении внутриклеточного уровня выработки гидропероксида, а также способны защитить генетический материал от УФ-радиации, а именно от корциногенеза кожи и ее старения, которые возникает при облучении [140, с. 1753-1756]. Кроме того, производные пространственно-затрудненных фенолов (ВНА и ВНТ) применяются в качестве антиоксидантных добавок в пищевой промышленности. Есть информация о применении этого класса соединений в качестве лекарственных препаратов. Так, например, 4,4'-(изопропилендитио) бис(2,6-ди-*трет*-бутил)-фенол – препарат пробукол применяется в фармацевтике в качестве антиоксидантного, гипохолестеринемического, гиполипидомического, антиатеросклеротического препарата. О-эфиры пробукола синтезированы и исследованы в качестве препаратов в лечении артритов, астмы и болезней коронарных артерий [118 с. 2].

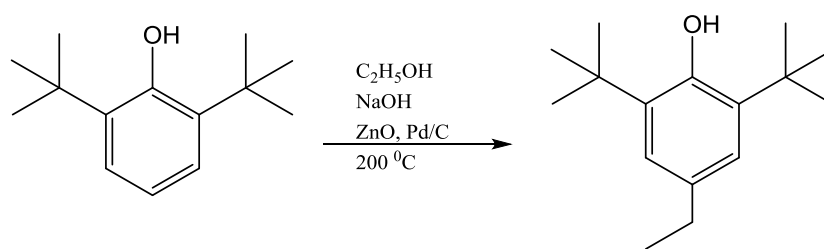
Учитывая значение тематики, в литературном обзоре обобщены исследовательские работы, осуществленные в области синтеза различных производных пространственно-затрудненных фенолов преимущественно за последние десять лет.

1.1. Продукты алкилирования и их реакции

Производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола часто используются как объекты развития теоретических основ химии пространственно-затрудненных фенолов и для синтеза 4-замещенных фенолов. По сравнению с другими, реакции, включающие 2,6-ди-*трет*-бутилфенокисиды как реагенты или катализаторы в синтезе различных соединений с полезными свойствами изучены мало. Разработка

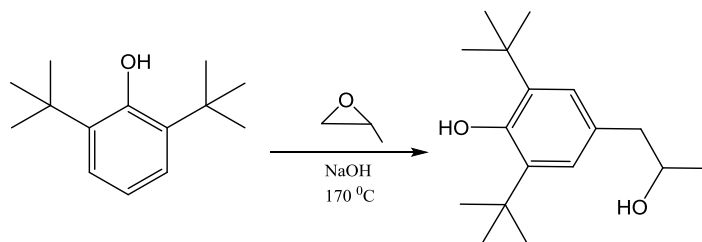
эффективных химических реакций, которые представляют собой образование комплексных и многофункциональных молекул из доступных и недорогих реагентов является одной из основных задач современной синтетической химии [186, с. 193]. В работе [176, с. 2220-2225] Володькин исследовал реакции 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с гидроксидами калия и натрия при различных температурах и определил, что увеличение температуры от 160° до 200°С приводит к увеличению выходов 2,6-ди-*трет*-бутилфеноксидов калия или натрия соответственно и это позволяет отделить и изучить их свойства. Информация о химии и технологии алкилирования 2,6-ди-бутил-фенола метил акрилатом в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутилфеноксидов калия или натрия также представлена в его работах [178, с. 31-33; 188, с. 1-7; 187, с. 101-105; 177, с.2038-2040].

Крысин и другие осуществляли С-алкилирование 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с этиловым спиртом в щелочной среде. При этом если использовать Pd/C и ZnO в качестве каталитической смеси выход 2,6-ди-*трет*-бутил-4-этил фенола составил 85% [98, с. 1729]. Коммерческое название этого вещества «Антиоксидант-425». Однако, авторы отмечают, что высокие температура (220-225⁰С) и давление (4-10 МПа), а также долгое время реакции не позволяют применять этот метод в коммерческих целях.



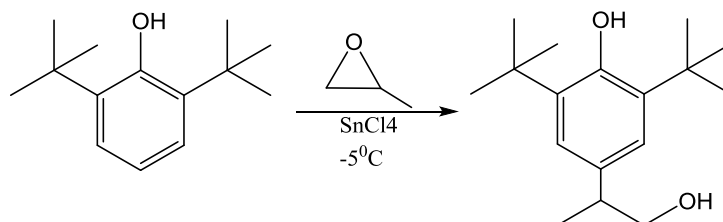
В этой же работе, авторы, используя различные алкилирующие агенты (этанол, этиленгликоль, олигомерный гликоль, параальдегид) и варьируя условия реакции разработали технологически более выгодный метод синтеза 2,6-ди-*трет*-бутил-4-этил-фенола [98, с. 1730]. Далее, установлено, что использование щелочей при алкилировании 2,6-ди-*трет*-4-этил-бутилфенол с применением эпоксидов не оправдывает себя. Например, в случае алкилирования этиленоксидом образуется сложная смесь эфиров, а

пропиленоксидом, выход целевого продукта не превышает 50%.

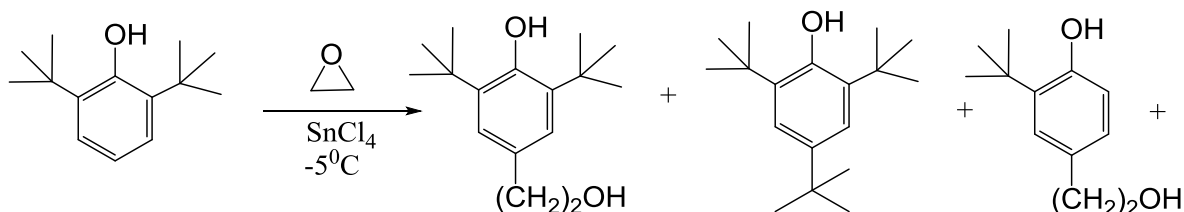


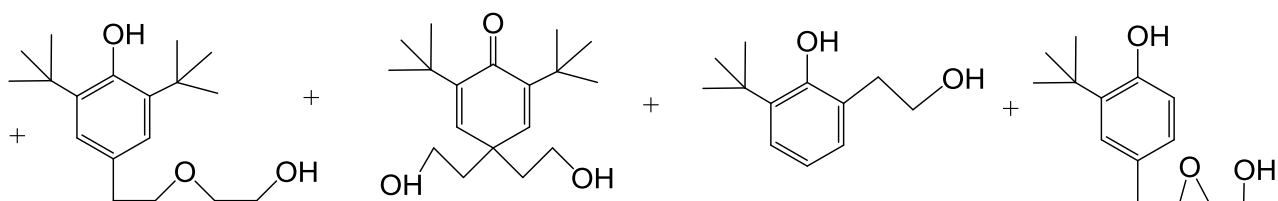
Учитывая все перечисленные трудности, Крысин и сотрудники решили исследовать реакцию С-алкилирования 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с эпоксидами в кислой среде [99, с. 355]. В качестве катализатора использовали SnCl₄. Установлено, что порционное введение эпоксидов в реакционную смесь (во избежание накопления избытка эпоксида в среде) и сокращение времени контакта реакционной смеси с катализатором, приводит к высокой селективности и повышению выходов целевых продуктов. Экспериментальным путем установлено, что нет необходимости добиваться полной трансформации исходного продукта (2,6-ди-*трет*-бутилфенола). Селективность и экономическая эффективность процесса возрастает, когда реакционная смесь все еще содержит 30-40% исходного соединения. Высоких выходов же добивались путем контроля кислотности среды. Важно отметить, что в данном процессе хлорид олова выступает как инициатор, так как после образования всех продуктов, он теряет свою каталитическую активность.

Однако, в кислой среде, в случае реакции с пропиленоксидом, эпоксидное кольцо раскрывается со стороны вторичного углеродного атома:



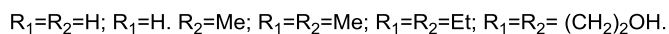
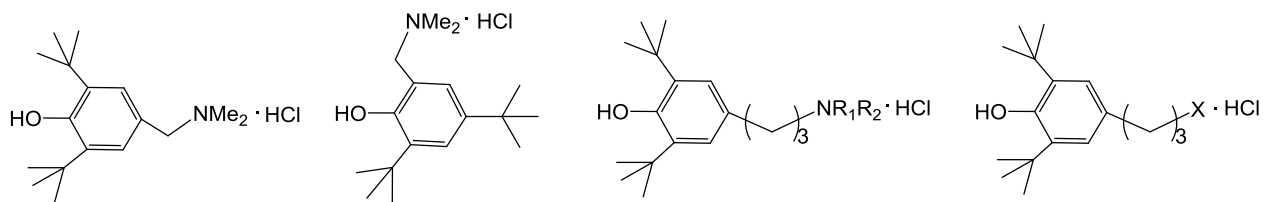
В описанных условиях реакции с этиленоксидом, получены различные побочные продукты, которые также выделены и идентифицированы:





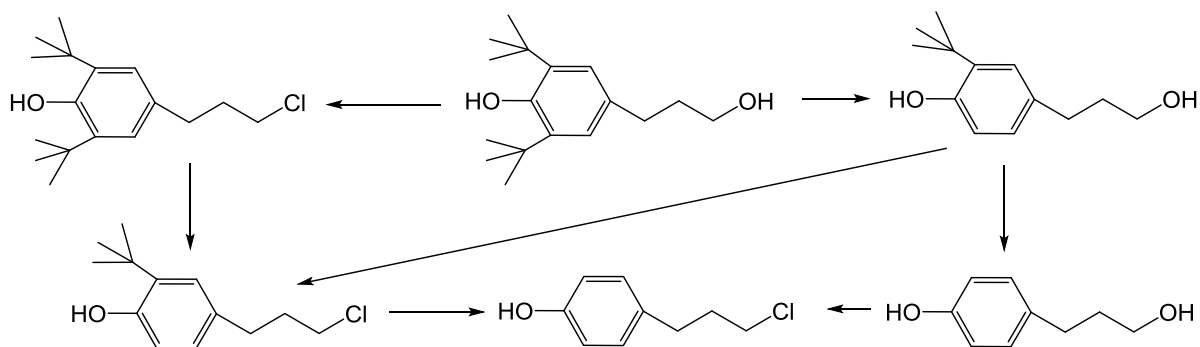
Интерес в алкилировании 2,6-ди-*tert*-бутилфенола, заключается в том, что данные о свойствах индивидуальных феноксилов являются неполными и противоречивыми. По этой причине, есть потребность в подробном изучении свойств, структуры и реакционной способности продуктов реакции 2,6-ди-*tert*-бутилфенола с щелочными алкоксидами и гидроксидами [176, с. 2220-2224].

Пространственно-затрудненные фенолы, содержащие спиртовую группу в боковой цепи являются ценным сырьем в синтезе физиологически активных соединений. Так, например, в работе [64, с. 243-245] представлены данные о синтезе и гепатопротекторной активности новой серии водорастворимых фенольных антиоксидантов – гидрохлоридов различных аминоалкилфенолов. Было установлено, что многие соединения, даже в очень небольших дозах, способны снижать гепатотоксичное действие CCl_4 . Многие соединения были получены из алканола, синтезированного реакцией 2,6-ди-*tert*-бутилфенола с аллиловым спиртом. На следующей стадии, этот алканол под действием PCl_3 (PBr_3 , HBr) превращается в соответствующие алкилгалогениды, а дальнейшим взаимодействием последних с аминами получают аминоалкилфенолы. N,N-диметил-гидроксибензиламмоний хлориды были синтезированы гидрохлорированием продуктов реакции Манниха из 2,6- и 2,4-диалкилзамещенных фенолов, формальдегида и диметиламина и кислой среде.



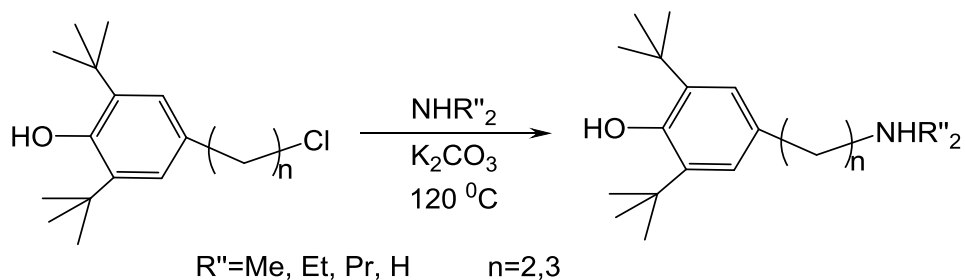
В исследованиях, [141, с.1120-1121] представлены реакции 4-алкил-2,6-ди-*tert*-бутилфенолов, содержащих OH, SH, COOH, COOMe заместители у

алкильной группы с хлородородом.



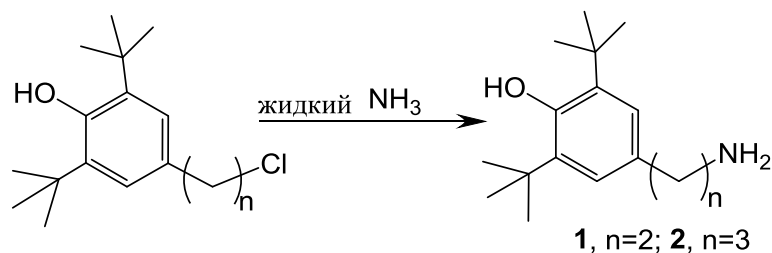
Реакции нуклеофильного замещения спиртовой OH-группы и моноде-*tert*-бутирование начинается уже при 80°C. Увеличение температуры до 100°C и выше до 140°C активизирует оба процесса и протекает отщепление второй *tert*-бутильной группы. В отличие от описанных процессов, реакции соответствующих тиолов протекают в относительно более жестких условиях.

В другой работе, Дюбченко и коллеги [63, с.1149-1150] изучили реакцию ω -(4-гидроксиарил)галоалканов с различными азотсодержащими агентами, в результате которой образовались первичные, вторичные и *третичные* аминные производные 2,6-ди-алкилфенолов.

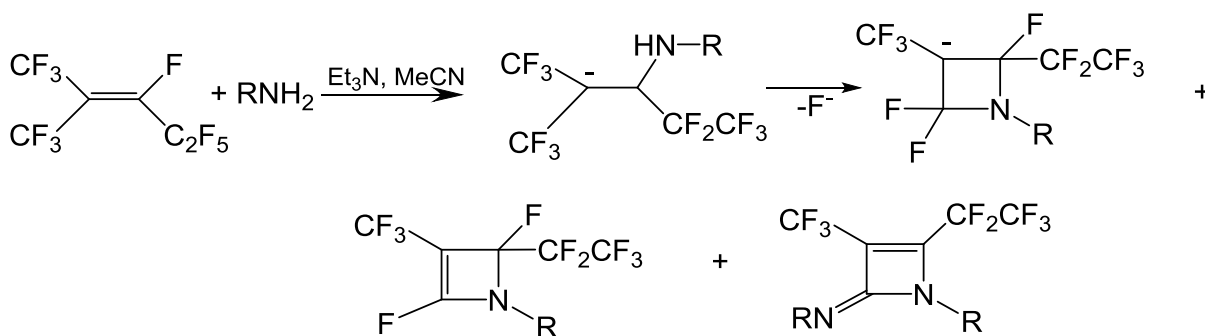


Показано, что 2,6-ди-*tert*-бутилфенол-замещенные производные, содержащие в своей структуре различные алкиламино группы (NMe₂, NEt₂, NPr₂, NHMe, NH₂) и содержащие также атом азота, отдаленный от ароматического ядра, характеризуются значением константы скорости реакции окисления кумола и метилолеата, близким к константе скорости реакции окисления ионола. Также установлено, что *третичный* амин обладает наивысшей антиокислительной активностью в серии ди-*tert*-бутил-замещенных аминов, в которых атом азота замещен на различное число алкильных заместителей.

Фурин и сотрудники синтезировали производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, в боковой цепи которых имеется первичная аминогруппа [70, с. 1429].

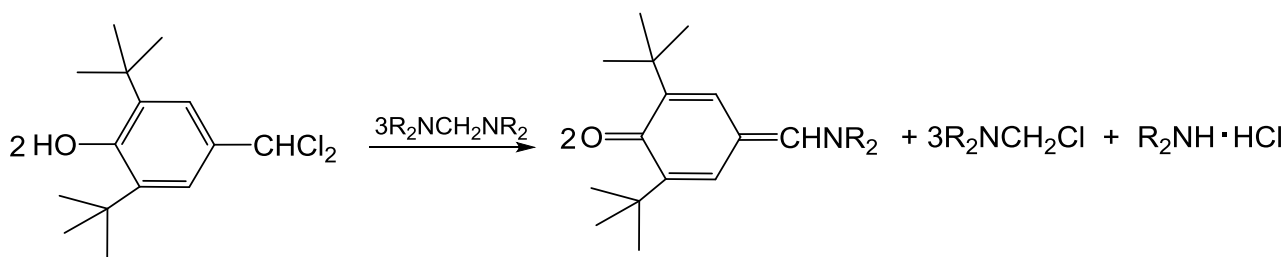


В основе работы Фурина [70, с. 1430-1432], действовавшего электрон-дефицитным алкеном на синтезированное им производное первичного амина, лежит синтез таких биологически активных соединений, в которых четырех-членное гетерокольцо, обладающее биологической активностью, соединяется с фрагментом аминоалкил-2,6-ди-*трет*-бутилфенльных производных, и это приводит к повышению антиоксидантных и антикарциногенных свойств.



R=4-HO-3,5-(*трет*-Bu)₂C₆H₂(CH₂)₂, 4-HO-3,5-(*трет*-Bu)₂(CH₂)₃ ;

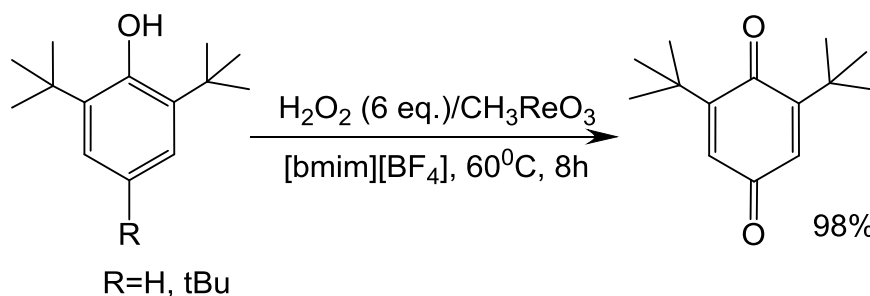
Известно, что у аминалов C-N связь обычно разрывается под действием карбоновых кислот и галогенангидридов неорганических кислот. Но М.Б.Газизов и другие, выяснили, что эта связь также разрывается под влиянием 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензилиден-хлорида [71, с. 1176]. Реакция протекает в среде без растворителя или в присутствии таких растворителей как, диэтиловый эфир или гексан. Вне зависимости от структуры аминала или соотношения реагентов, отмеченные наверху геминальный дихлорид подвергается дегидрохлорированию и дехлораминарованию с образованием 4-(диалкил-амино- либо пиперидино) метилен-3,5-ди-*трет*-бутил-циклогекса-2,5-диенонов. [71, с.1176-1177].



1.2. Реакции окисления

Другим направлением характерным для синтеза фенольных производных являются реакции окисления, которые сопровождаются образованием хиноидных структур. Эти вещества имеют большое значение в природе и промышленности, как например, производные 1,4-бензо(нафто)хинона, которые применяются в производстве витаминов Е, К, коэнзима Q, красителей, фармацевтических и сельскохозяйственных препаратов, модификаторов и стабилизаторов полимеров, катализаторов химических реакций [45, с.7735]. Бензохинон-производные являются очень важным классом органических соединений, играющих важную роль в биосинтетических превращениях. Например, убихинон (коэнзим Q) действует как биохимический окисляющий агент, который участвует в процессе передачи электронов для выработки энергии клетки. Пластохиноны играют ту же роль в процессе фотосинтеза растений [130, с.3-4].

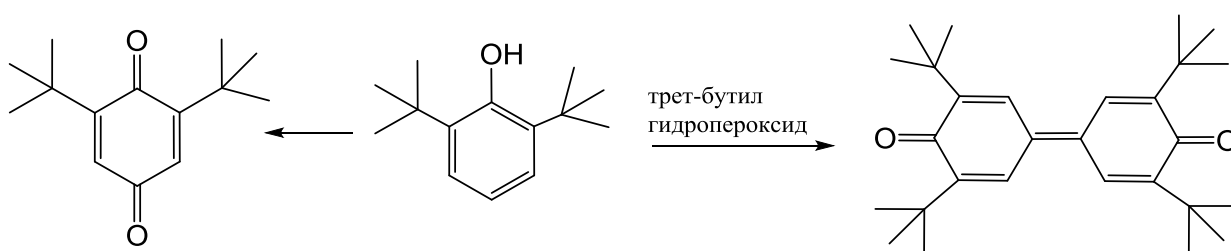
Алкилированные фенолы и метокситолуол-производные были подвергнуты каталитическому и избирательному окислению с образованием соответствующих 1,4-бензохинонов [135, с.2399]. Синтезированные соединения проявляют антимикробные свойства.



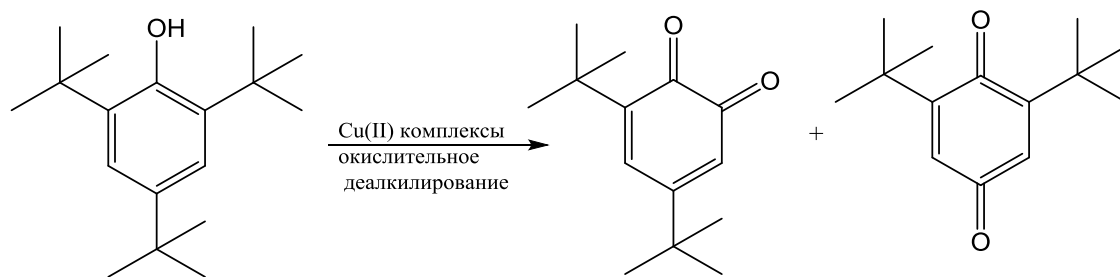
Индийские ученые осуществляли окисление производных 2,6-ди-*трет*-

бутилфенола комплексами железа-тетраарилпорфирина и ионной жидкости имидазония [27, с.294-295]. А немецкие ученые в реакции окисления фенолов молекулярным кислородом использовали комплексы никеля (II) [54, с. 9670], в то время как Чакраборти с сотрудниками в той же реакционной схеме использовали синтезированные ими же комплексы кобальта (II) на основе двух α -кетокислот [50, с. 5844]. Аналогичная реакция была проведена иранскими химиками при участии в качестве катализатора фталоцианинатокобальт(II)тетрасульфоната (CoPcTsNa_4) в водной среде [76, с. 129]. А в работе [160, с. 2113-2122] сообщается об окислении пространственно-затрудненных фенолов гетеробимеллическими комплексами $\{\text{Cu}^+ - \text{Co}^{3+} - \text{Cu}^+\}$, $\{\text{Cu}^+ - \text{Fe}^{3+} - \text{Cu}^+\}$, $\{\text{Cu}^{2+} - \text{Co}^{3+} - \text{Cu}^{2+}\}$, и $\{\text{Cu}^{2+} - \text{Fe}^{3+} - \text{Cu}^{2+}\}$.

Польские химики Изабелла Ошик и сотрудники изучали каталитическую активность комплексов меди (II) Шиффовых оснований на полимерной подложке, которые использовались в реакции окисления 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в дифенохинон и ди-*трет*-бутилфенохинон [130, с. 198-199]. Установлено, что наивысшая степень окисленности и избирательности 2,6-ди-*трет*-бутилфенола достигается при использовании комплексов двухвалентной меди с лигандами «длинных» Шиффовых оснований. Румынский химик Пуи Аурел [142, с. 1158] проводил эту реакцию в идентичной каталитической системе. В их работе представлен синтез и каталитическая активность новых координационных соединений меди (II) с четыреххлорированными Шиффовыми основаниями сален- и салофен типа. Каталитическая активность комплексов была изучена на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, при участии молекулярного кислорода в растворе диметилформаида. Продуктами этой реакции окисления также являются дифенохинон и хинон.

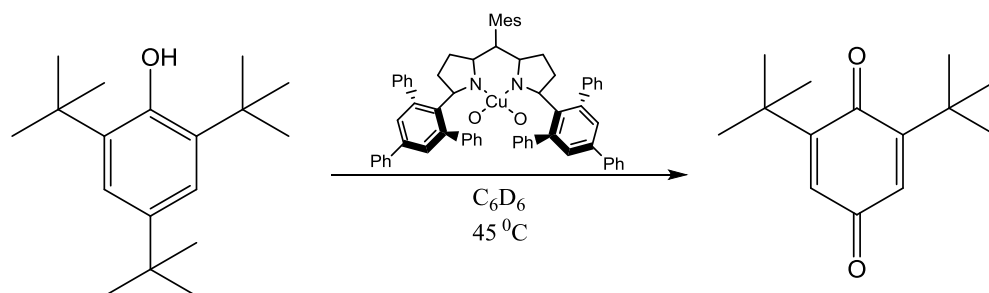


Ученый из Палестины Латиф Абу-хиджли синтезировал мононуклеарные комплексы бис(аспиринато)бис(2-метилимидазол) меди (II) с целью использования их в окислении 3,5-ди-*трет*-бутилкатехола в соответствующий О-хинон [26, с.759]. В случае 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола образуются смесь 2,6-ди-*трет*-бутил-1,4-бензохинона и 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинона [26, с.760]. Подобно этим исследованиям, другие авторы синтезировали комплексы меди (II) N-октилированного бисимидазолила применительно к той же реакции [182, с.4].



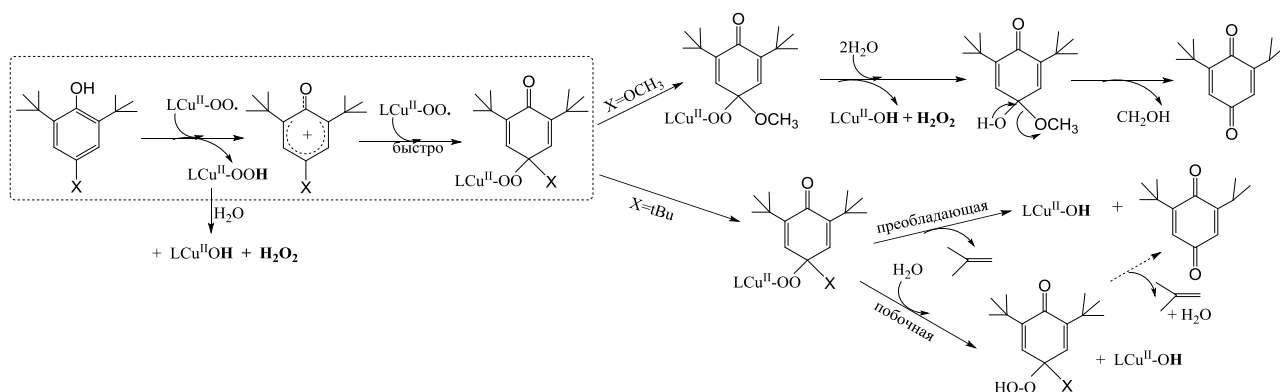
А японский ученый Юко Такао и другие проводили фотоокисление производных фенола атмосферным кислородом на силикагеле и в присутствии N²¹, N²²-этеностиковых порфириновых комплексов меди (I) [167, с.2-3]. Французские ученые же изучали эту реакцию на базе катализа наночастиц золота, расположенных на неорганической подложке при участии пероксида водорода в мягких условиях. Выяснилось, что в указанных условиях реакции 3,3,5,5-тетра-*трет*-бутил-дифенохинон получается с высокой степенью стереоселективности [52, с. 131].

Американские химики Диана Иован и другие синтезировав стабильные при комнатной температуре аддукт дипиррометен-Cu(O₂), который в последствии использовали при окислении пространственно-затрудненных фенолов [80, с. 10307]:



Другие ученые исследовали кинетику механизма окисления паразамещенных пространственно-затрудненных фенолов супероксо

комплексами двухвалентной меди, при этом выяснилось, что процесс инициируется взятием протона ОН-группы [101, с. 9926].



В другой работе отмечается, что в то время как при окислении замещенных фенолов супероксо комплексами $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{лиганд})(\text{O}_2^{\cdot-})]^+$ процесс протекает вышеуказанным путем, а в случае окисления с участием гидропероксо комплексов двухвалентной меди может иметь место активизация С-Н связи, и как результат, гидроксيليруется метильная группа [110, с. 83].

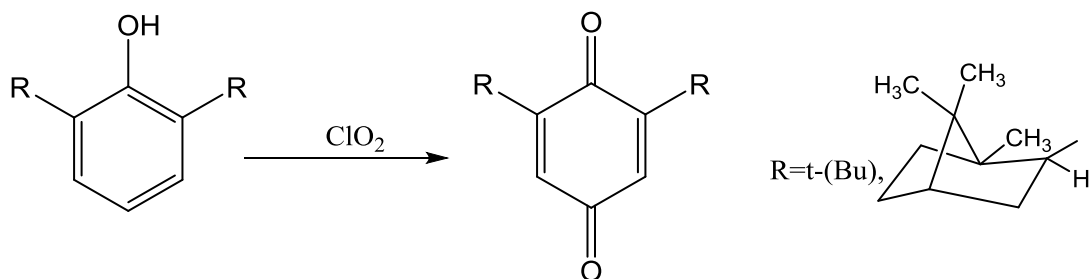
Группа российских ученых И.Иванчикова и другие, а также корейский химик М.Селварадж изучали аналогичную реакцию в присутствии катализатора $\text{TiO}_2\text{-SiO}_2$ и добились стереоселективного синтеза бензохинон производных [92, с. 619], [149, с. 2674]. Степовик и сотрудники, используя окислительную систему титан-тетра-*трет*-бутоксид – *трет*-бутил-гидропероксид добились окисления замещенных фенолов в мягких условиях [162, с. 267].

Низкая стабильность традиционных катализаторов на основе металлов иногда создает трудности в применении их в промышленности. Так, например, при синтезе пара-бензохинонов на основе селективного окисления замещенных фенолов можно столкнуться с определенными препятствиями связанных образованием феноксильных радикалов, которые способствуют течению С-О конкурирующих реакций сочетания. Учитывая все вышесказанное, Янгминг Лин и другие, разработали методику селективного окисления фенолов без применения металлсодержащих катализаторов. А в качестве катализаторов они использовали так называемый «лукообразный углерод» (ЛОУ). Этот неметаллический катализатор является наноуглеродным материалом и его получают высокотермической обработкой нано-алмазов.

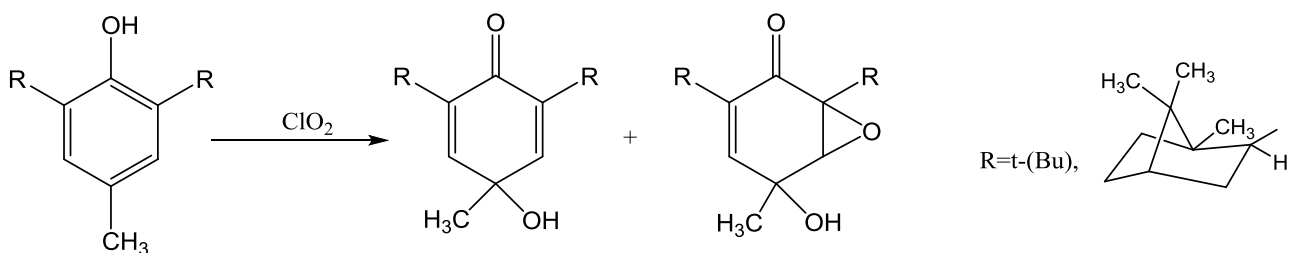
Выяснено, что ЛОУ в мягких условиях реакции проявляет высокую степень конверсии (>99.3%) и селективности (81.5–92.5%) по отношению к замещенным фенолам даже в сравнении уже известных металлсодержащих и промышленных катализаторов [105, с. 5921-5923].



Российские химики Логинова и сотрудники также с высоким выходом синтезировали соответствующие бензохиноны, исследуя окисление пространственно-затрудненных фенолов с помощью ClO₂ как в пиридине и при охлаждении, так и в ДМФА при 20⁰C [106, с. 1501]:



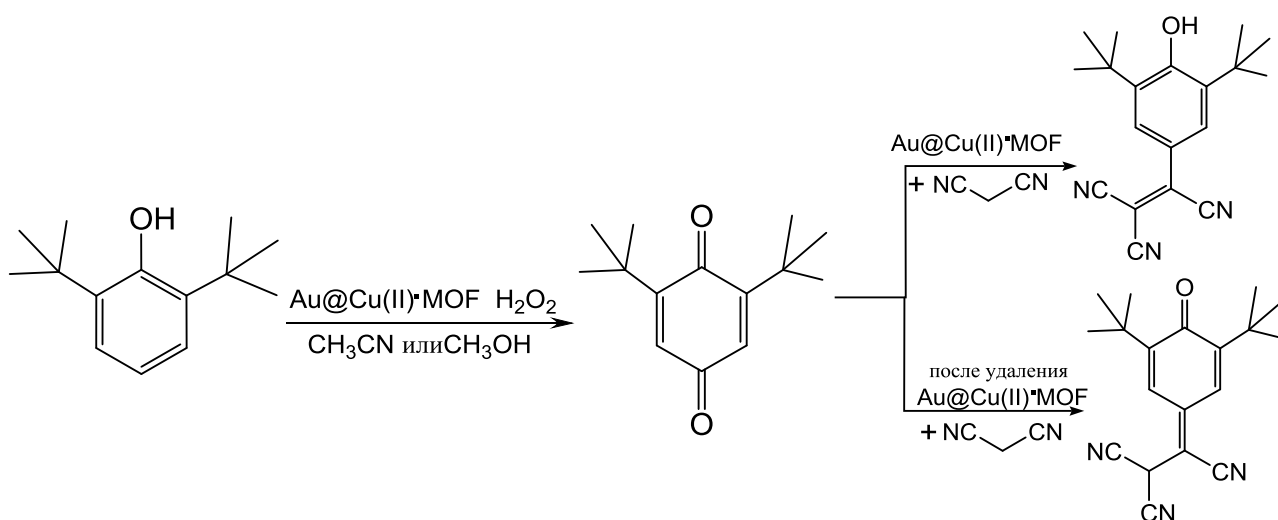
Интересно, что в условиях проведения реакции в пиридине при охлаждении кроме основного продукта образуется также и побочный продукт 1,3-ди-*tert*-бутил-5-гидрокси-5-метил-7-оксабицикло [4.1.0] гепт-3-ен-2-он с выходом 1.5%, а продукты хлорирования не идентифицированы [106, с. 1501]:



Т.Дохи проводили аналогичную реакцию с использованием в качестве

окислителя μ -оксо-мостиковые гипервалентные соединения йода (III) [60, с. 1183-1184].

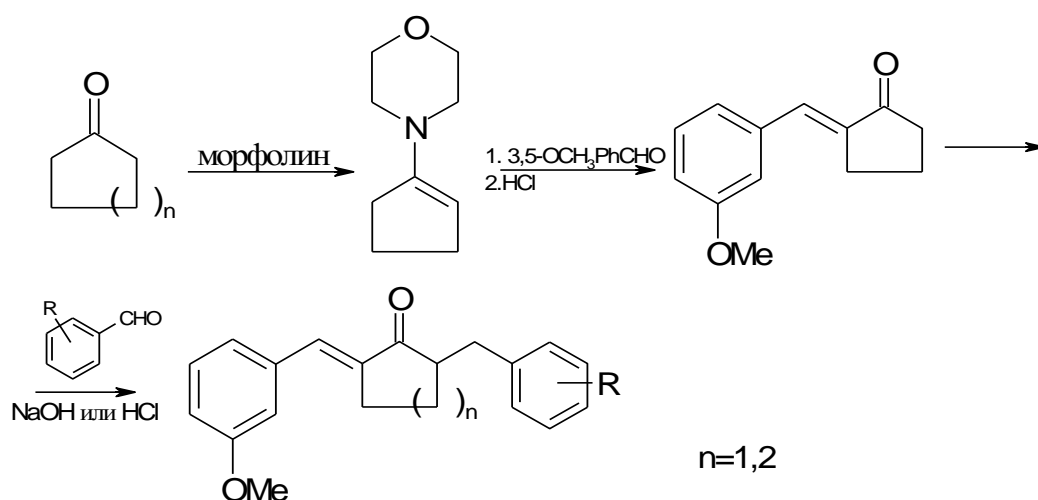
Китайские химики в присутствии гетерогенного катализатора $\text{Au}_2\text{Cu(II)}$ -MOF с использованием H_2O_2 окисляли 2,6-ди-*трет*-бутилфенол до 2,6-ди-*трет*-бутил-*п*-бензохинона с выходом 99%. Кроме того, при обработке каталитической реакционной смеси с малонитрилом был получен новый продукт 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) этан-1,1,2-трикарбонитрил с выходом 87%. Однако в отсутствие этого катализатора, промежуточное соединение 2,6-ди-*трет*-бутил-*п*-бензохинон и малонитрил реагирует с образованием не 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) этан-1,1,2-трикарбонитрила, а его изомера 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диен-1-илиден) этан-1,1,2-трикарбонитрила. Кроме того, в растворе CH_2Cl_2 этих изомеров наблюдалась их таутомерия [87, с. 85].



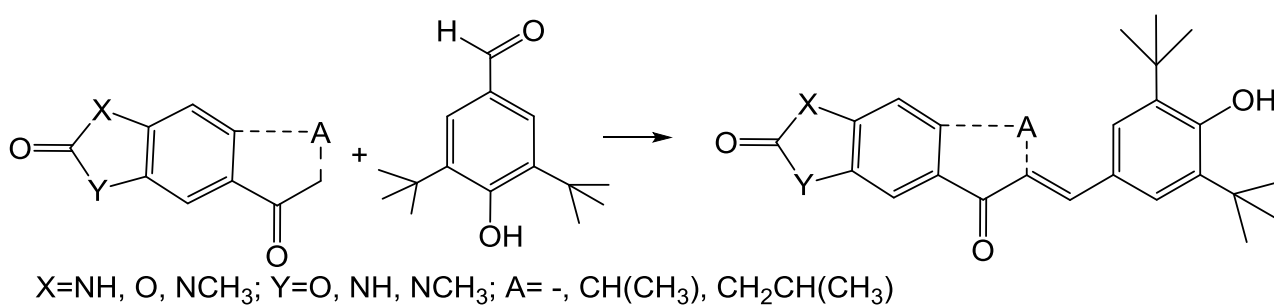
1.3. Реакции конденсации

2,6-Ди-*трет*-бутилфенол и его производные также являются активными компонентами в реакциях конденсации. Серия аналогов куркумина была синтезирована путем конденсации соответствующего кетона с различными ароматическими альдегидами в кислой среде, в работе [61, с. 124]. Установлено, что введение орто-*трет*-бутильных групп позволяют заметно повысить активность соединения. А Йи-Фенг-Сун и другие синтезировали этот класс соединений в щелочной среде и изучили их кристаллические структуры, а также про-

вели подробные квантово-механические исследования [164, с.98-104]. Гита Кант и коллеги путем математического моделирования QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) представленных соединений прогнозировали проявление у них высокой противовоспалительной активности [89, с. 117-118]. А в другой работе взаимодействием куркумин циклопента(гекса)нона и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида получили аналоги куркумина и выявили, что полученные соединения проявляют высокую анти-гиперуремическую активность а также эффективны в качестве средств выделения мочевины [31, с. 994-995].



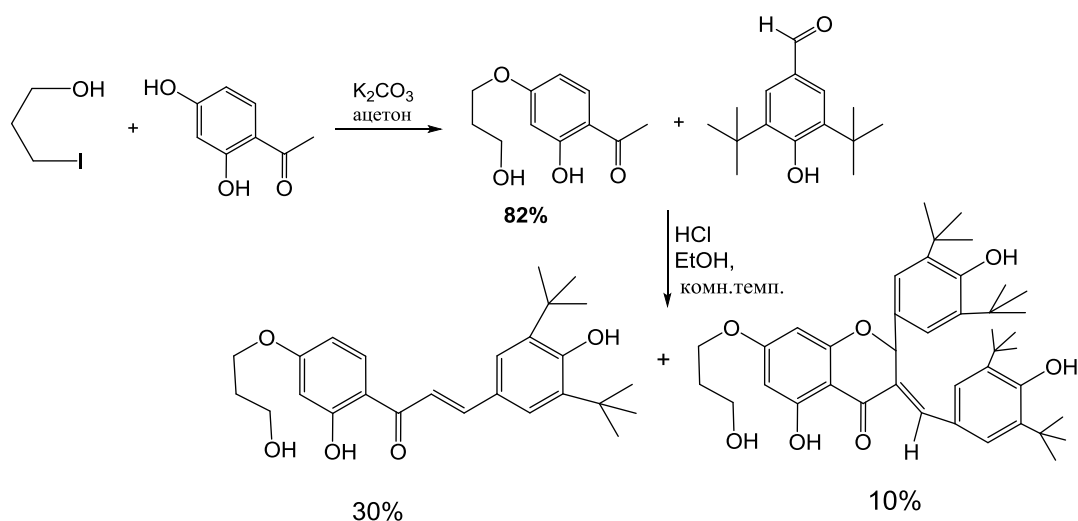
Халконы – это тип соединений, которые относятся к классу флавоноидов. Они часто встречаются в растениях в виде гликозидов и обладают анальгетическим, фармакологическим действием. Например, систему, состоящую из 2(3H)-бензоксазолонового гетероцикла и 2,6-ди-*трет*-бутилфенольного фрагмента, возможно синтезировать конденсацией кетонов 2(3H)-бензоксазолонов с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом [29, с. 469].



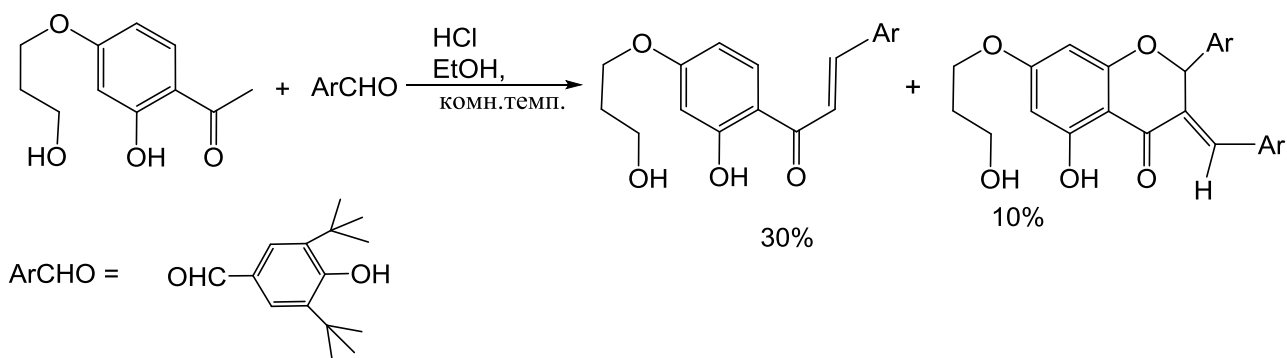
Цепь $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ способствует электронной делокализации свободнорадикальной позиции как за счет избыточного мезомерного эффекта, так и

свободно-радикальной стабилизации – так называемого капто-дативного эффекта. Данная концепция впервые представлена в 1980 г. Виехе и сотрудниками [161, с. 741]. Смысл капто-дативного эффекта в следующем: поскольку карбокатион стабилизируется электро-донорными заместителями, а карбанионы стабилизируются электроноакцепторными заместителями, радикалы приобретают стабильность за счет того, что они находятся в окружении так называемой пушпульной системы (т.е. системы, одновременно притягивающей и отталкивающей электроны).

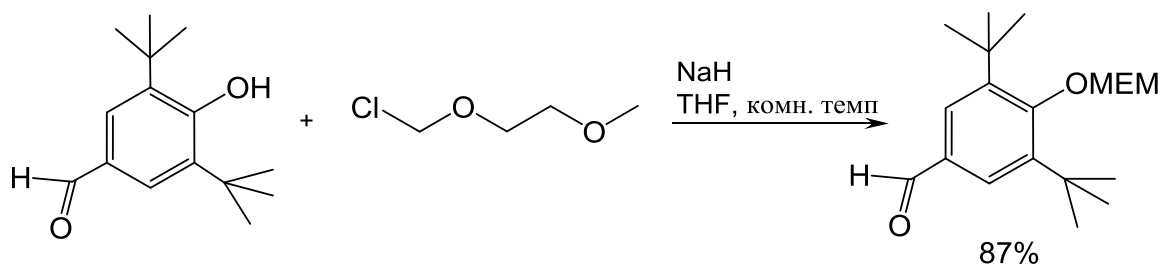
Энес синтезировал халконы, флавоны и арилиденфлавоны и их производные с наличием одной или двух 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильных групп из 2,4-гидроксиацетофенона и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида [67, с. 253]. Идея заключалась в том, что функционализируя ацетофенон гидроксильной группой, в дальнейшем использовать его в приготовлении малонат производных, которые необходимы для циклопропанирования. Избирательное алкилирование 4-гидроксильных групп ацетофенона 3-йододпропаном приводит к образованию продукта с выходом 82%.



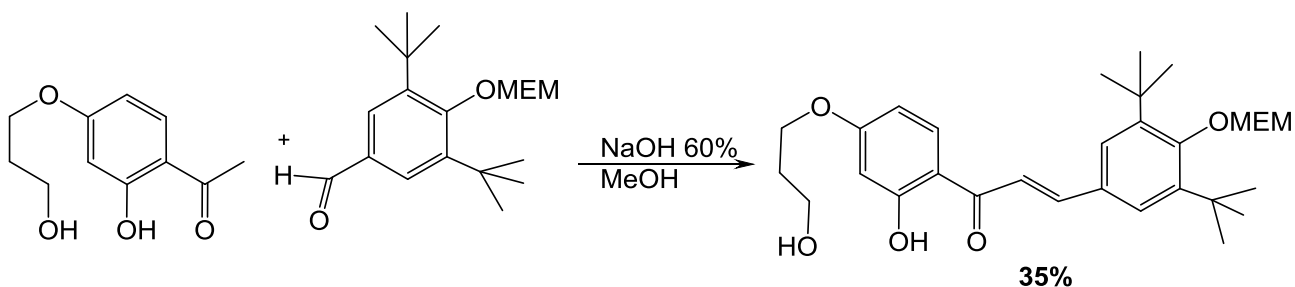
Реакция образованного ацетофенонового производного с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом в кислой среде приводит к образованию халкона и арилиденфлавонона в соотношении 3:1, причем последний образуется за счет циклизации халкона в флавонон и его последующим взаимодействием с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом [67, с. 255].



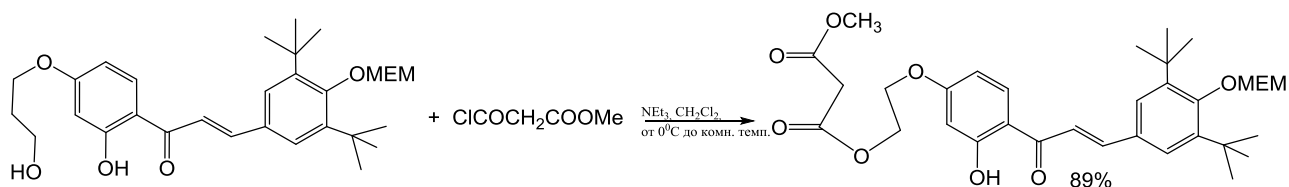
Как видно из схемы, в кислой среде выходы продуктов не удовлетворительные, и сей факт вынудил авторов проводить альдольную конденсацию в основной среде. Однако, в среде основания, 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегид не ведет себя как электрофил (по причине образования хинон-метид-аниона), возникает необходимость защиты фенольной гидроксо-группы. Поэтому, этот альдегид реагируя с избытком МЭМ-Cl и в присутствии NaH, в среде ТГФ образует 87% защищенного ароматического альдегида [67, с. 255].



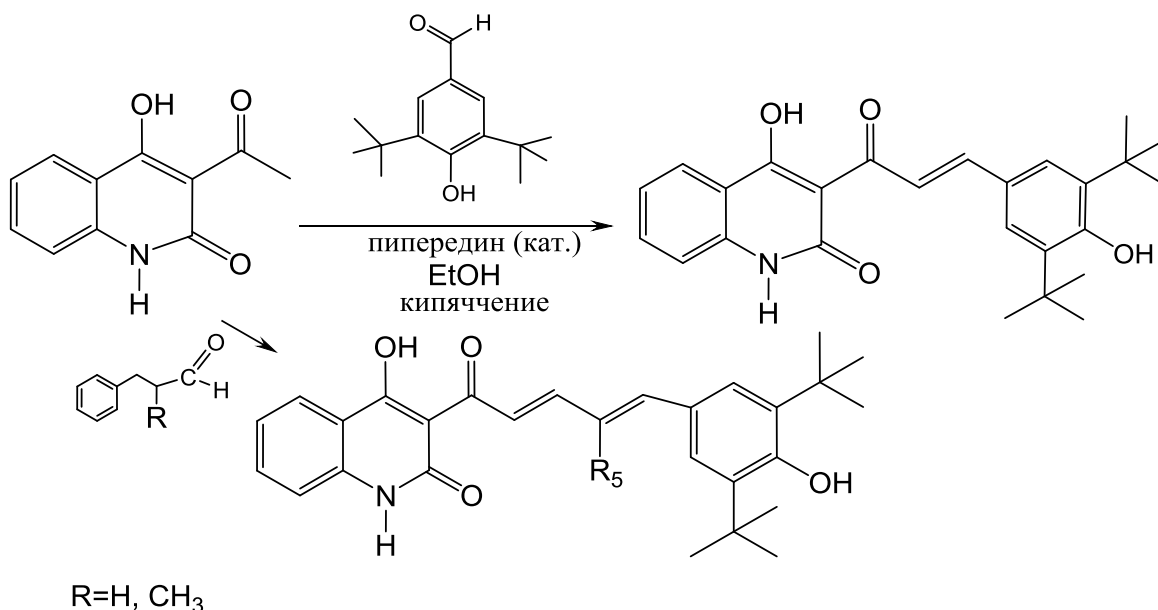
Полученный защищенный альдегид реагируя с производным ацетофенона в среде 60%-ного водного гидроксида натрия образует MEM-защищенный халкон с выходом 35%, дальнейшая депротекция которого приводит к вышеуказанному халкону.



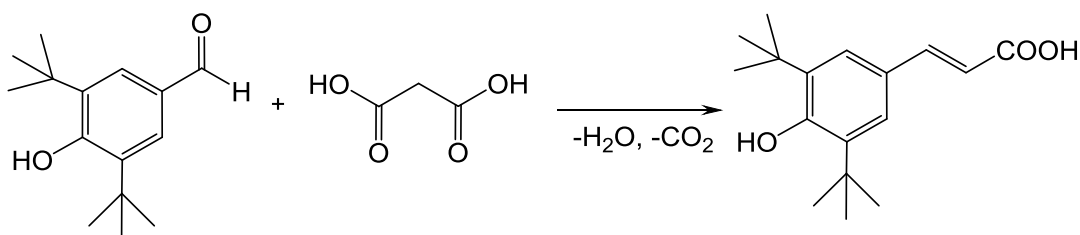
Взаимодействием 3-хлор-3-оксопропаноата с халконом, содержащим 3-гидрокси-пропильный фрагмент, с высоким выходом (80-98%) получают соответствующие малонаты.



Руссаки и другие синтезировали ряд хинолинон- халкон гибридов и их аналогов, а также выявили их высокую активность против микробов *triponosoma* и *leysmania* [145, с. 6437-6439]. Синтез желаемых соединений сопровождался альдольной конденсацией между 3-ацетил-4-гидрокси-2-хинолинонами и широким спектром замещенных бензальдегидов.

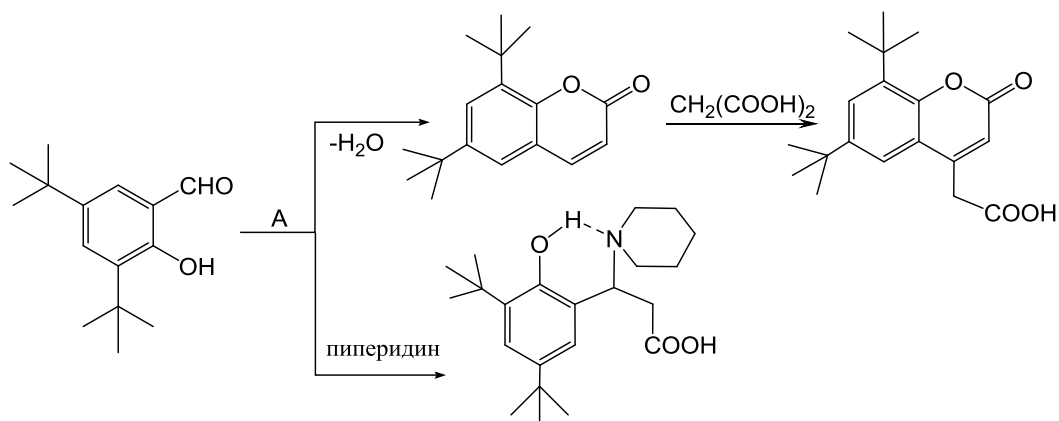


В исследованиях Волевой, были синтезированы и изучены продукты реакций 4- и 2-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутил-бензальдегидов с малоновой кислотой, диэтилмалонатом и уксусным ангидридом в присутствии слабых оснований [175, с. 803-806]. Реакции 3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегида с малоновой кислотой и уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия и пиперидина дает 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксикоричную кислоту [175, с. 803]:



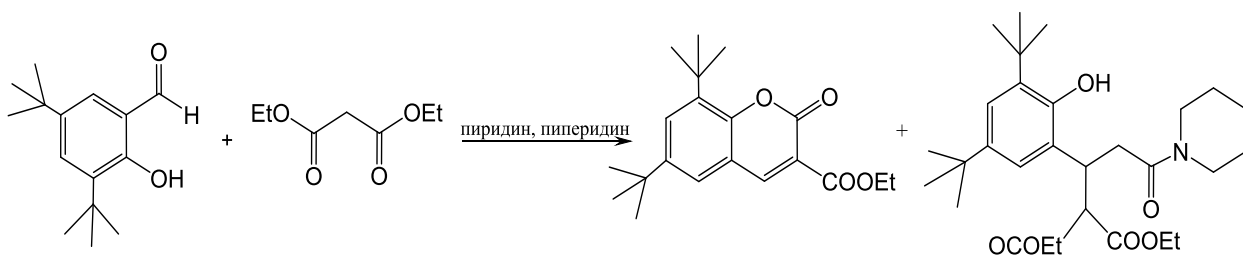
А реакция его 2-гидрокси-изомера с уксусным ангидридом останавливается на стадии образования соответствующего о-ацетилпроизводного, в то вре-

мя как в реакции с малоновой кислотой, соответствующая замещенная циннаминовая кислота и его лактон (кумариновая производная) были образованы в качестве интермедиата, а окончательными продуктами являлись 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-2-гидроксифенил)-3-пиперидинопропиновая и 6,8-ди-*tert*-бутил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хромен-4-илуксусная кислоты. Причем, соотношение полученных аддуктов зависит от исходной концентрации малоновой кислоты в реакционной среде [175, с. 804].

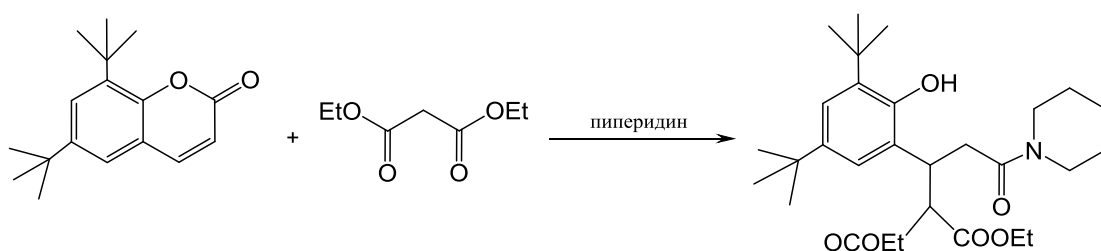


A=малоновая кислота, пиридин

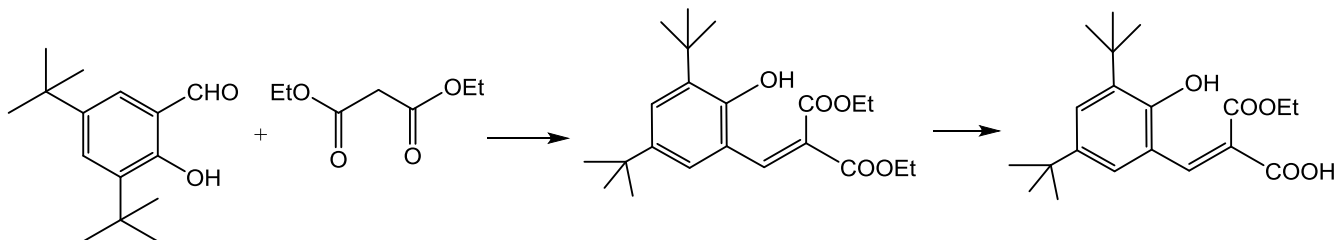
В аналогичной реакции, но при участии диэтилмалоната, получается более стабильный этил 6,8-ди-*tert*-бутил-2-оксо-3,4-дигидро-2H-хромен-4-карбоксилат. Образующийся при этом вторым продуктом является диэтил-2-[1-(3,5-ди-*tert*-бутил-2-гидроксифенил)-3-оксо-3-пиперидино-пропил] малонат [175, с. 805]:



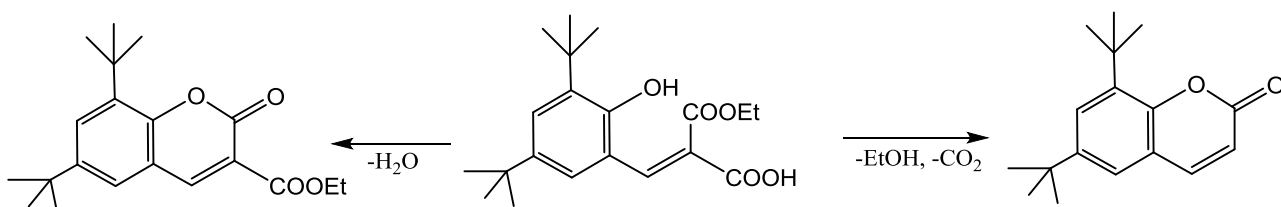
Очевидно, что это амид-производное образуется действием диэтил малоната и пиперидина на указанное выше хромен-производное.



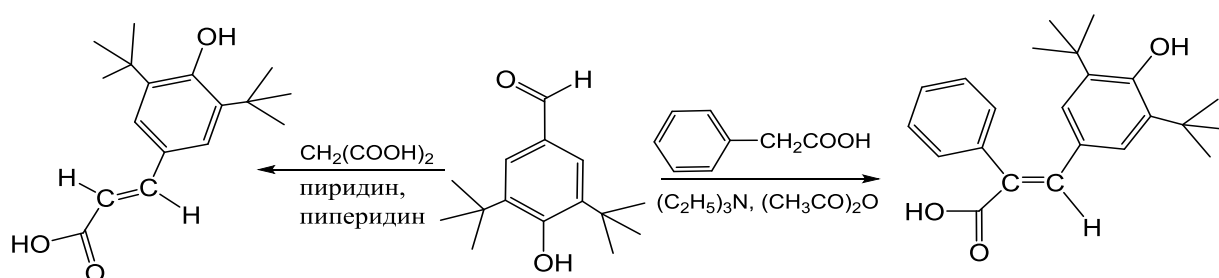
А это может протекать следующим образом: образующийся на начальной стадии 2-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензилиден) малонат под действием *in situ*-образующейся в реакционной смеси воды одна из эфирных групп подвергается гидролизу:



Полученное в реакционной среде производное α -этокси-карбонил-коричной кислоты в зависимости от условий реакции может образовывать вышеупомянутые хромен-интермедиаты.



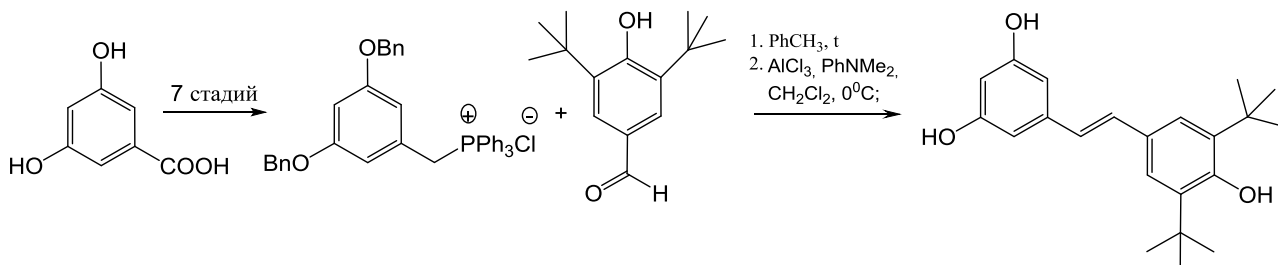
Ряд производных арил-акриловой кислоты, были синтезированы путем конденсации 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида с кислотами, содержащими метилен-активный фрагмент, а полученные продукты протестированы как потенциальные ингибиторы (липоксигеназа-циклооксигеназа) и антиокислительные агенты в работе [139, с.193]:



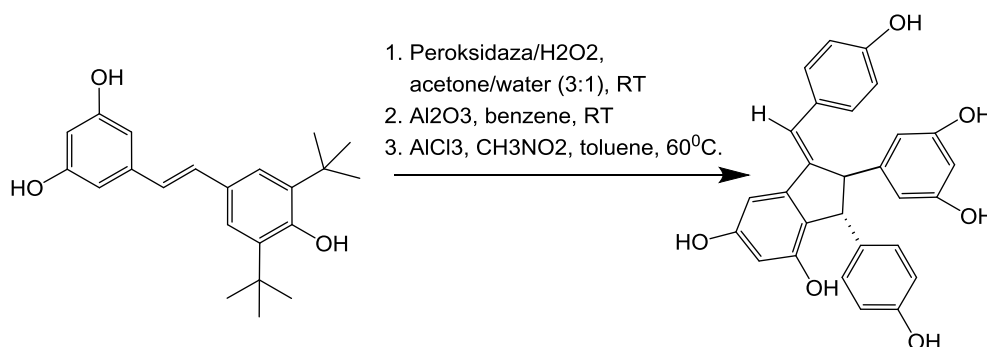
Авторы отмечают, что в отличие от других реакций, протекающих по данной схеме, в случае 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида, выход продукта снижается до 28 и 72% соответственно. Все описанные продукты перекристаллизовываются из смеси этанол/вода.

Китайские ученые, в семь стадий синтезируя соответствующие фосфоние-

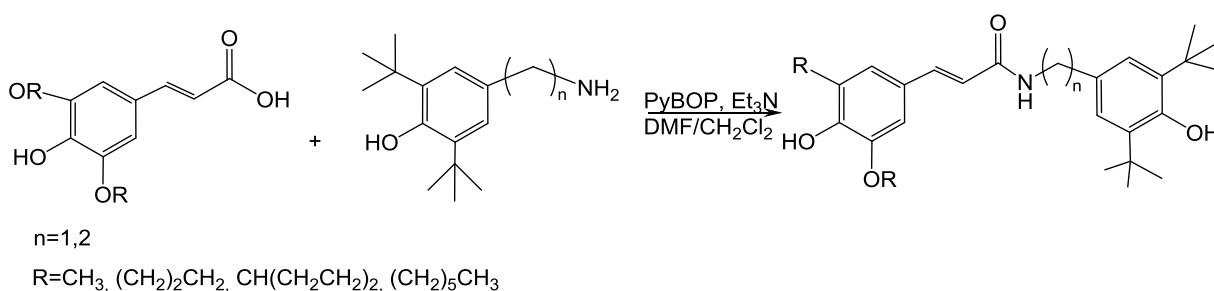
вые соли на основе 3,5-ди-*трет*-бутил-ресвератрола, проводили его взаимодействие с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом (реакция Виттига) в горячем толуоле и получали *E* стильбен-производное [103, с.7609-7611].



Далее, полученное производное *E*-стильбена подвергали димеризации и в три этапа превращали в квадрангуларин А, который является природным соединением.

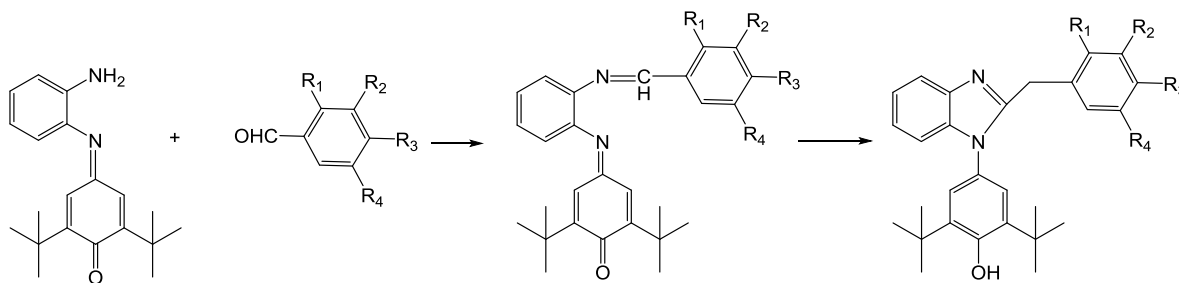


Также был синтезирован ряд 3,5-диалкокси-4-гидроксициннамидов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола взаимодействием производных циннамоновой кислоты с аминами [88, с. 1664].



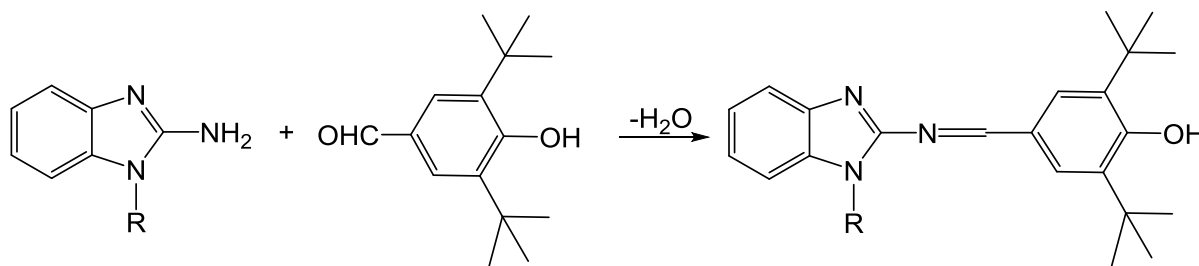
Известно, что большинство гетероциклических соединений (1,4-дигидропиримидины, тиазолидиноны, оксадиазолы, дигидропиразолы и т.д.) проявляют широкий спектр биологической активности [83, с.233; 174, с.912; 129, с.274; 131, с.2012]. Введение в структуру этих соединений фрагмента пространственно-затрудненного фенола наряду с другими биологическими свойствами,

приводит к приобретению ими также и антиокислительной активности. Антиокислительная активность производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола является предметом исследования уже довольно долгий период времени. Так, например, в работе [55, с. 143-152] сообщается о получении 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-арилбензимидазолов, 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-бензимидазолов и изучении их антиоксидантной активности. Ряд 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-арилбензимидазолов был синтезирован кипячением эквимолекулярных количеств 2,6-ди-*трет*-бутил-*n*-бензохинонимина с соответствующими ароматическими альдегидами в толуоле в течение 2 часов при 200⁰С с выходами целевых продуктов 70–80 %.



R₁=OH,H, t-Bu; R₂=H, CH₃,Br, t-Bu, R₃ = H, CH₃; R₄=H, CH₃, t-Bu

А взаимодействием 2-аминобензимидазола с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом в толуоле с добавлением каталитических количеств *пара*-толуолсульфокислоты получены 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-бензимидазолы с выходами 74–80 %.

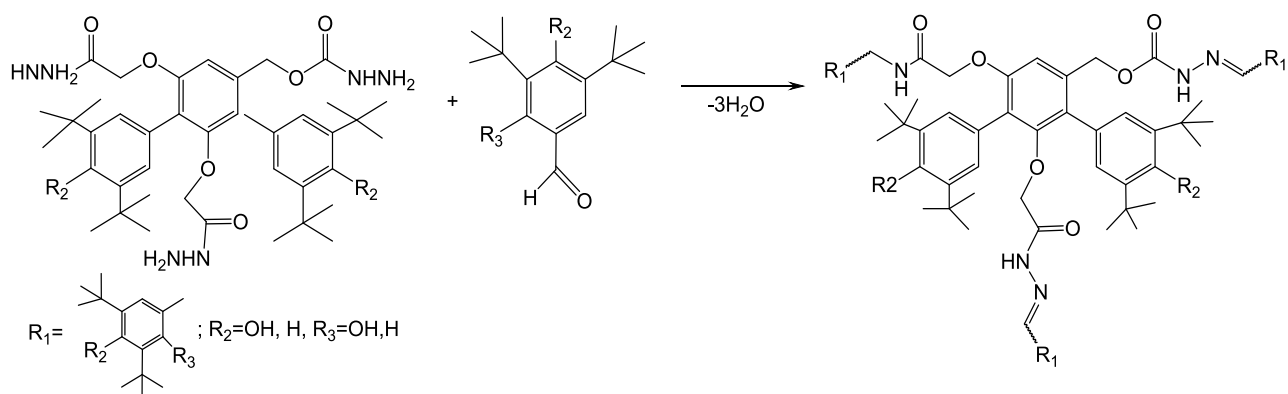


R=H, CH₃, CH₂C₆H₅

Румынские ученые [120, с.1078-1081] проводили реакцию изоникотиноилгидразина с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом в течение 5 часов в среде метанола с получением соответствующих гидразонов и с последующим их комплексообразованием с такими металлами как Ni и Cu, а также изучали

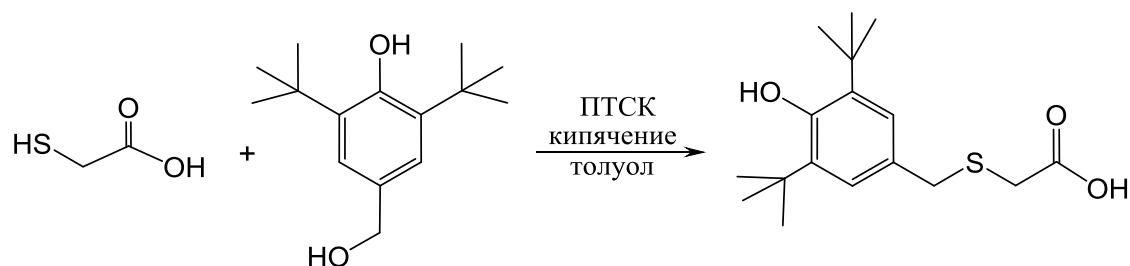
антимикробную активность полученных комплексов.

Новые ацилгидразоны, содержащие стерически-затрудненные фрагменты с различной степенью экранирования были синтезированы реакциями трисгидразида 2,2',2''-[бензол-1,3,5-триилтрис(окси)] триуксусной кислоты с гидроксибензальдегидами [42, с. 807].

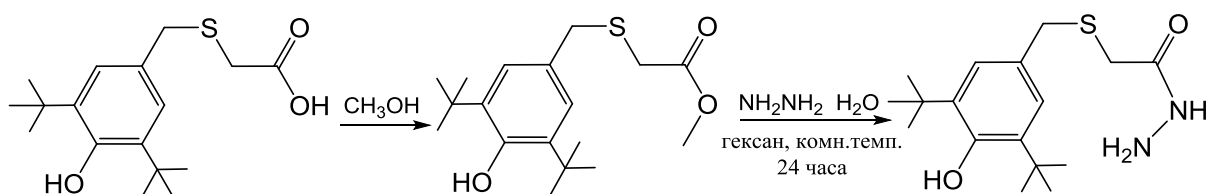


Малайзийские ученые М.К.Абдулвахаб и коллеги, получили ряд гидразонов, содержащих бутилированную гидроксильную группу из 2-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил) тио) ацетогидразида и различных производных бензальдегидов [24, с.2716]. Описано, что наличие электронодонорных заместителей, таких как *трет*-бутил в орто- и паразположениях увеличивает антиокислительную активность фенола. Присутствие *трет*-бутильных групп в данных положениях приводит к стабилизации феноксильного радикала за счет индуктивного эффекта и эффекта гиперконъюгации.

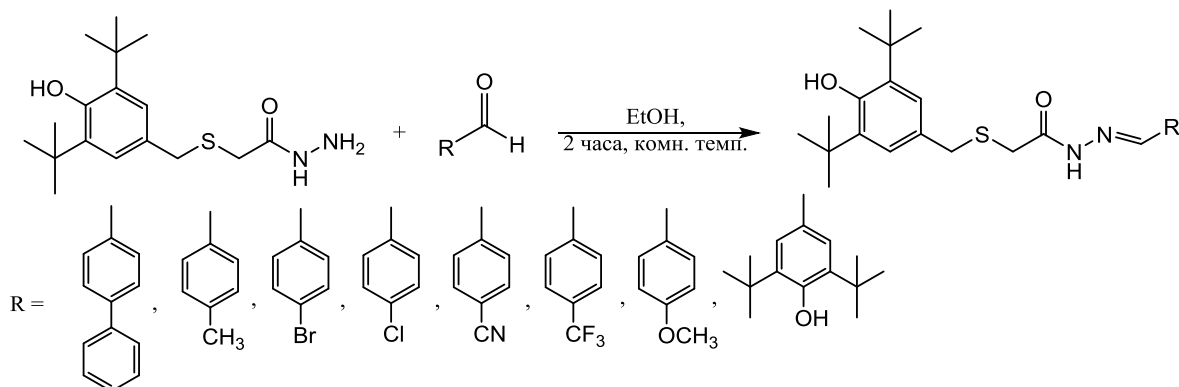
Исходное соединение, 2-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил) тио)уксусная кислота, было получено реакцией тиогликолевой кислоты и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(гидроксиметил) фенола [24, с. 2720]



Затем, на основе синтезированной производной тиоуксусной кислоты был получен 2-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил) тио)ацетогидразид:

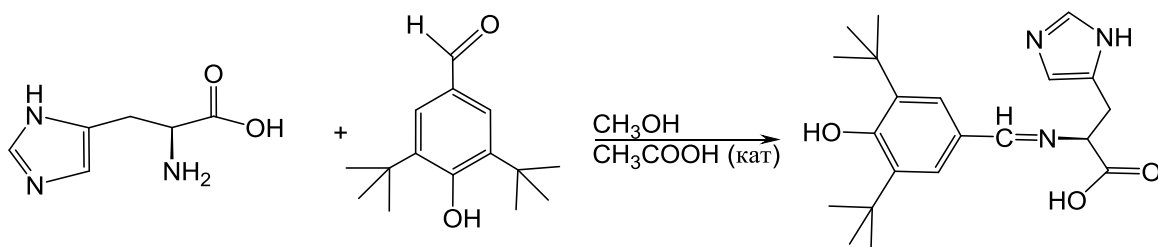


Далее, по известной методике [24, с. 2721] путем взаимодействия синтезированных гидразидов с различными альдегдами в среде этанола в течение двух часов с выходом 70-80% получены соответствующие гидразоны:



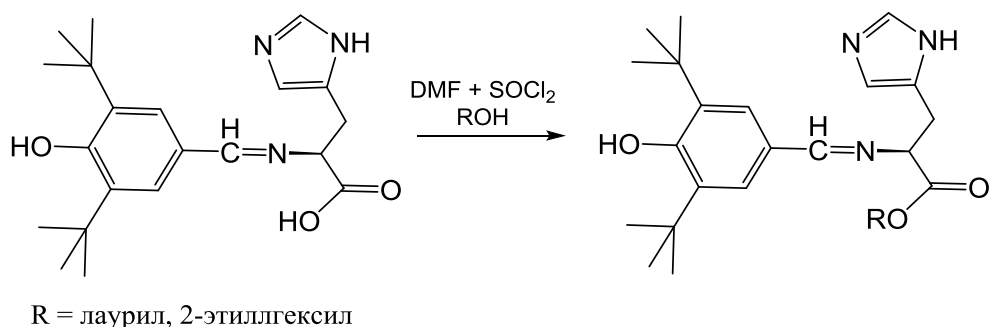
Авторы [183, с.00961] аналогичным образом синтезировали производное замещенного бензилиден-2-гидроксибензогидразида, который перекристаллизовывался из метанола. В работе также представлены подробные рентгеноструктурные характеристики этого соединения.

Индийские ученые синтезировали Шиффовы основания, содержащие фрагмент гистидина и пространственно-затрудненного фенола [155, с.5354-5359]. На первой стадии, синтезируется интермедиат гистидин, а Шиффовое основание образуется путем реакции гистидина с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом в соотношении 1:1 [155, с. 5355].

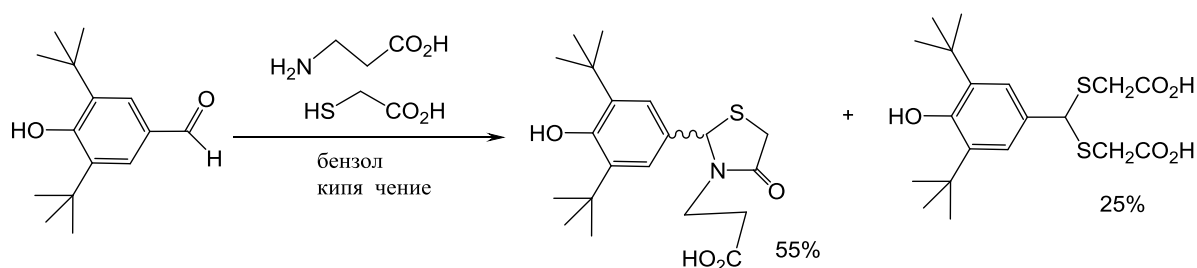


А во втором этапе, происходит этерификация интермедиата лауриловым спиртом и 2-этилгексаноном с образованием соответствующих эфиров гистидиновых Шиффовых оснований. Полученные соединения абсолютно безвредны для окружающей среды, и они проявляют стойкую антиоксидантную,

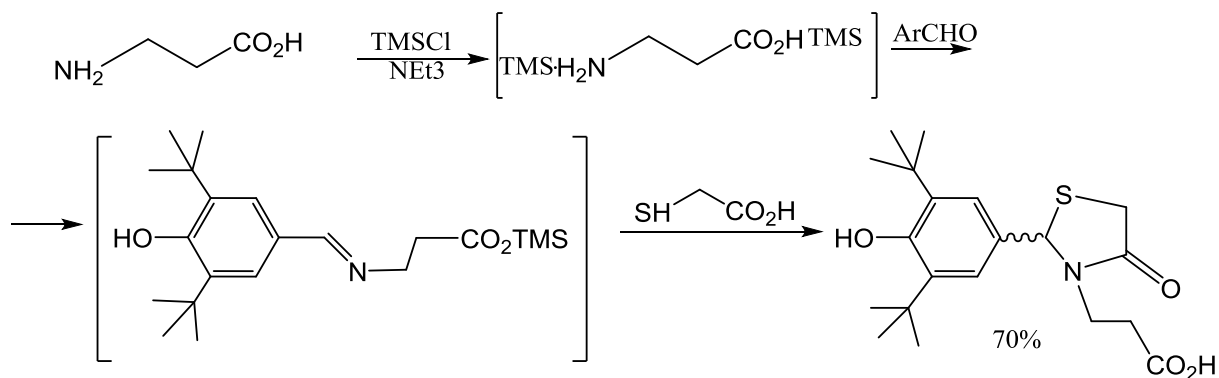
противоизносную и антикоррозионную активность, что позволяет применять их в качестве эффективных присадок [155, с. 5357].



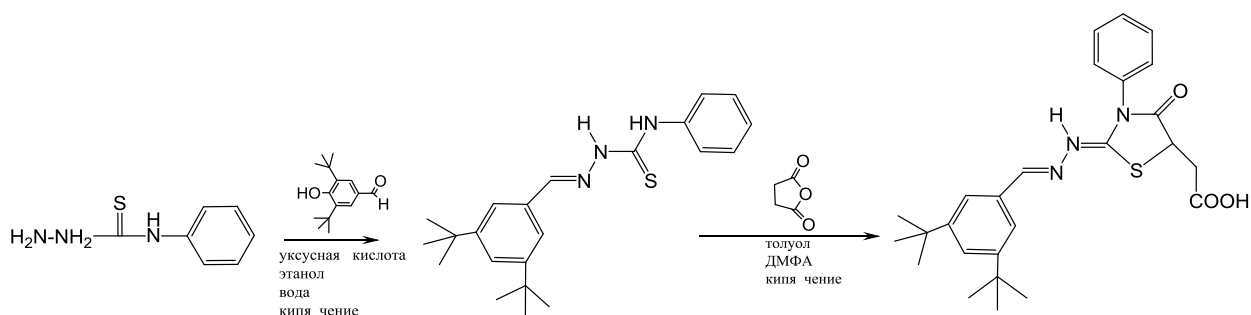
В исследованиях Като [91, с. 123], представлен новый синтез производного тиазолидинона с выходом 55%, путем трехкомпонентной циклоконденсации альдегида 2, β-аланина, и α-меркаптоуксусной кислоты.



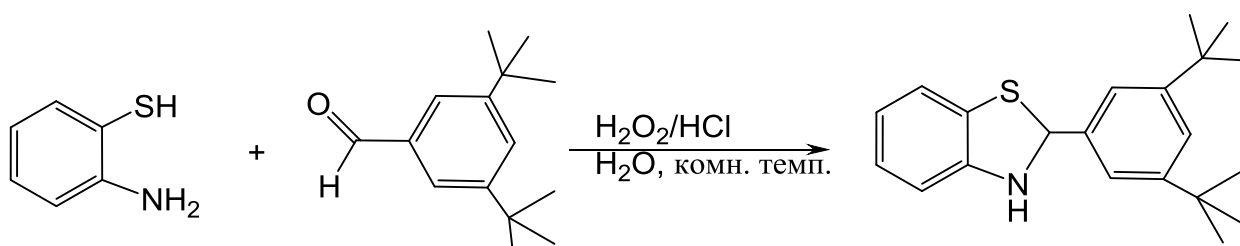
Позднее эти же авторы, варьируя условиями и реагентами реакции, добились повышения выхода продукта реакции до 70% [91, с. 123].



Новый ряд 2-[(фенилэтилен)гидразоно]-4-оксо-3-фенил-5-тиазолидинуксусных кислот был синтезирован в работе [157, с.3903-3908]. Далее видим, что бензальдегиды, замещенные 4-фенил-3-тиосемикарбазами также были получены и использовались в качестве интермедиатов для получения названных соединений.

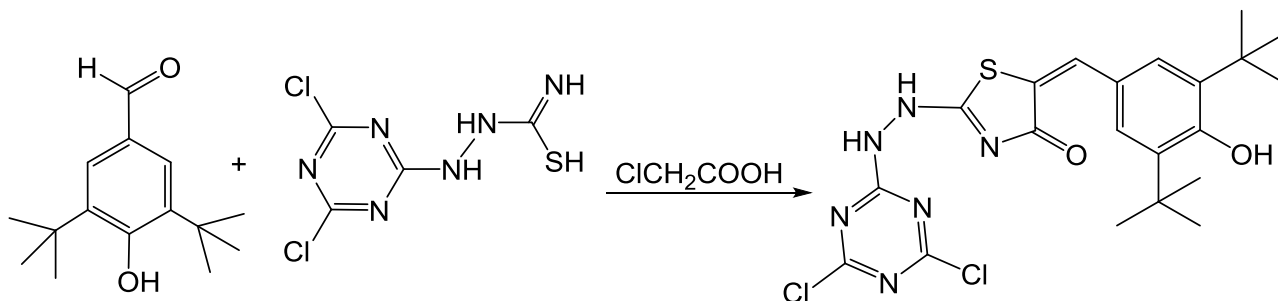


Простой и эффективный метод синтеза замещенных бензтиазолов путем конденсации 2-аминотиофенола с ароматическими альдегидами в присутствии системы $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$ в этаноле и при комнатной температуре описан в работе [44, с.2131-2135].



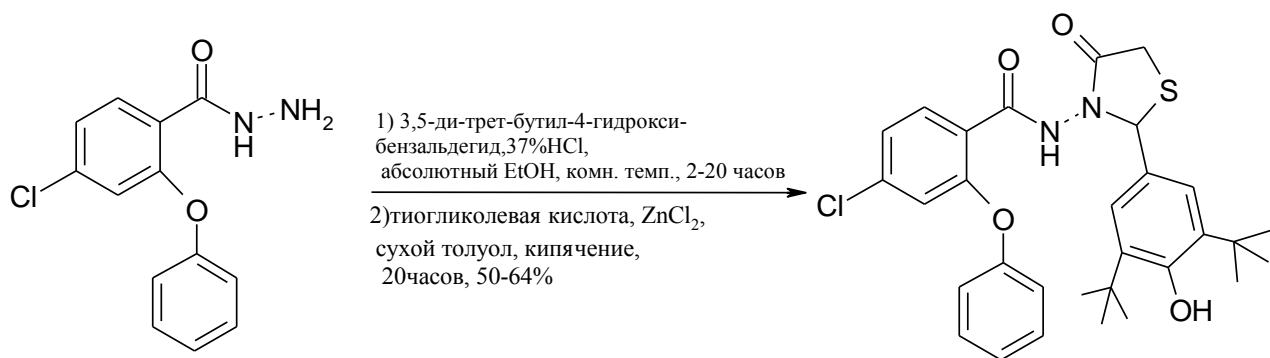
Альдегиды и с электро-донорными и с электро-акцепторными заместителями образуют желаемый продукт с отличными выходами.

Новые направления синтеза гетероциклических соединений с фрагментами триазина и 4-тиазолидона были рассмотрены в [138, с. 394]. Продукты были синтезированы взаимодействием 1-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-ил)тиосемикарбазида 3 с монохлоруксусной кислотой и рядом ароматических альдегидов в одну стадию в среде диметилформаида и в присутствии двойного количества триэтиламина при 100–110°C.

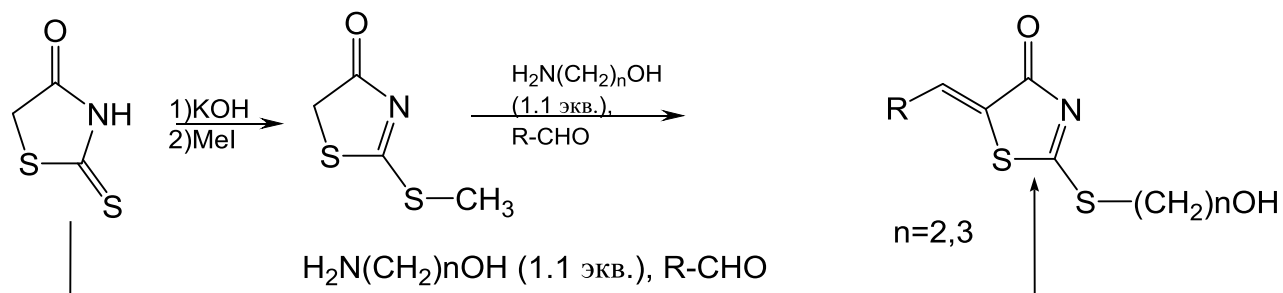


А иранские ученые в две стадии синтезировали новые производные тиазолидинона путем взаимодействия при комнатной температуре в кислой среде 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида с соответствующими гидразида-

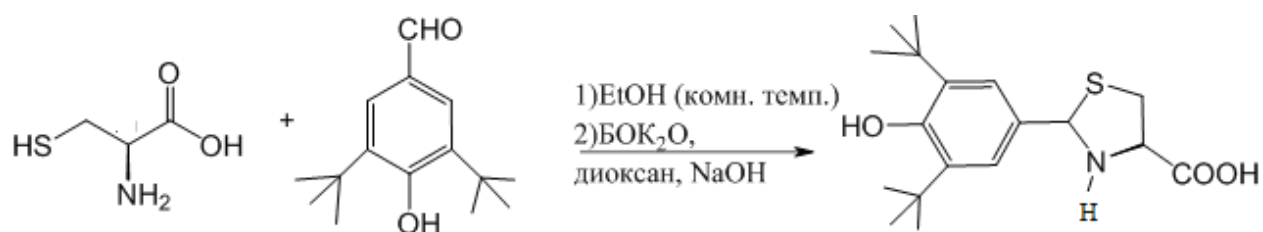
ми, а затем изучали их противосудорожные свойства [68, с. 58]:



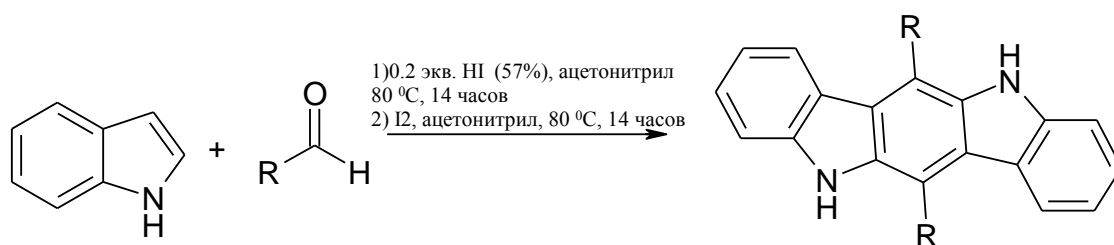
Польские ученые С.Голота и сотрудники путем кипячения в течение 2-3 часов в условиях трехкомпонентной конденсации аминспиртов, 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензальдегида и 2-тиооксазолидин-4-она (2-метилсульфанилтиазол-4-она) в среде этанола синтезировали новые 5-арилиден-2-(2-гидроксиэтиламино)-тиазол-4-он-производные. Предложенный метод охватывает одновременно как аминолиз 2-тиоксо- или 2-метилсульфанильных групп, так и конденсацию Кновенагеля, причем аминспирты выступают также в роли катализатора [72, с. 7910]. Установлено, что наблюдается amino-иминная прототропная таутомерия в боковой цепи целевых 5-илиден-2-алкиламинотиазол-4-онов.



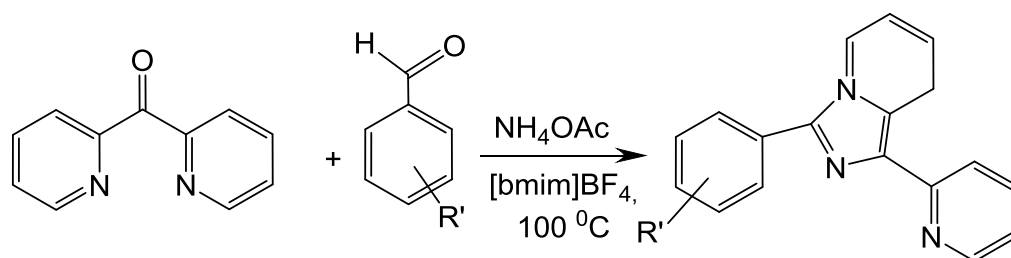
Китайские ученые проводили синтезы производных 2-арилтиазолидин-4-карбоновых кислот путем взаимодействия L-цистеина и 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида в течение 8 часов при комнатной температуре и среде этилового спирта и синтезировали производные 2-арилтиазолидин-4-карбоновых кислот, которые в свою очередь обрабатывали BOK₂O и получали соответствующие производные 3-*tert*-бутоксикарбонил-2-арилтиазолидин-4-карбоновых кислот. Полученные соединения были протестированы на активность против ряда патогенных микроорганизмов [157, с. 3904].



В работе [75, с.3904] сообщается о двухэтапном способе синтеза 6,12-диарил-5,11-дигидроиндоло[3,2-*b*] карбазолов с умеренным выходом в мягких условиях. Йодоводородную кислоту использовали в качестве катализатора для конденсации индола и ароматических альдегидов, а затем йод применяли в качестве окислительного реагента для превращения тетрагидроиндоло [3,2-*b*] карбазолов в дигидроиндоло [3,2-*b*] карбазолы.



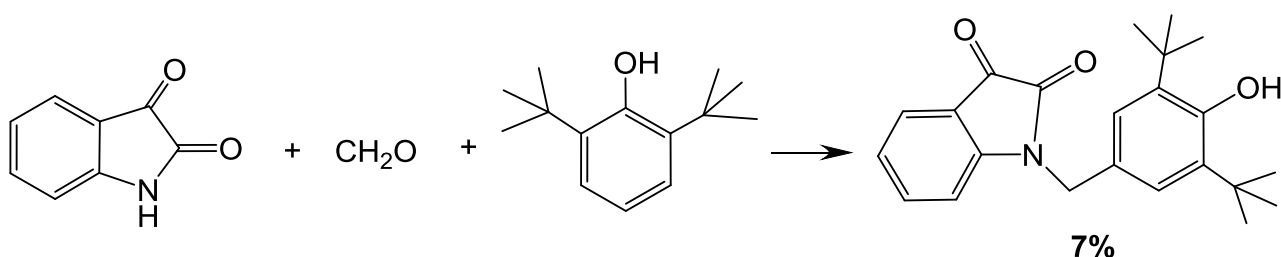
Также был разработан высокоэффективный одностадийный метод синтеза ряда замещенных 1-пиридилимидазола[1,5-*a*]-пиридинов, с использованием ионной кислотной жидкости Бренстеда – 1-бутилимидазолтетрафторбората [154, с. 2850]. Причем процесс протекал с высоким выходом продукта и без применения какого-либо катализатора в течение 1-12 часов. Экспериментальным путем выявлено, что при проведении реакции в таких растворителях как, метанол, этанол, толуол, уксусная кислота, ДМСО и ДМФА, то наблюдается не только уменьшение выходов до 17-70%, но существенное увеличение времени реакции.



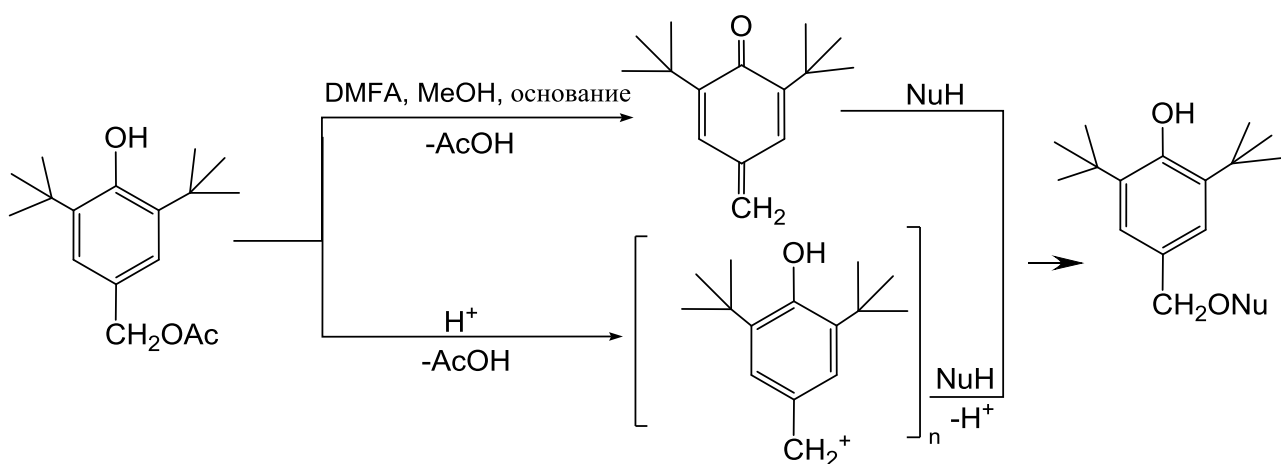
R'=H, 4-OMe, 2-Me, 2-OH, 4-OH, 3-OH, 2-Cl, 3-OMe-4-OH, 3-NO₂, 2,6-*t*-Bu-4-OH

В исследованиях, представленных в [128, с.1797-1803] были

синтезированы производные пространственно-затрудненных фенолов на основе индола, триптофана и изатина. Попытки эффективной конденсации индола или изатина с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом и формальдегидом были неудачными. В первом случае, в присутствии индола образовались неидентифицируемые продукты. А во втором случае, при перемешивании 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, формальдегида и изатина в среде спирта, в течение 15 часов образуется 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензол)-2,3-дигидро-1H-индоло-2,3-дион с выходом 7% [128, с. 1797].

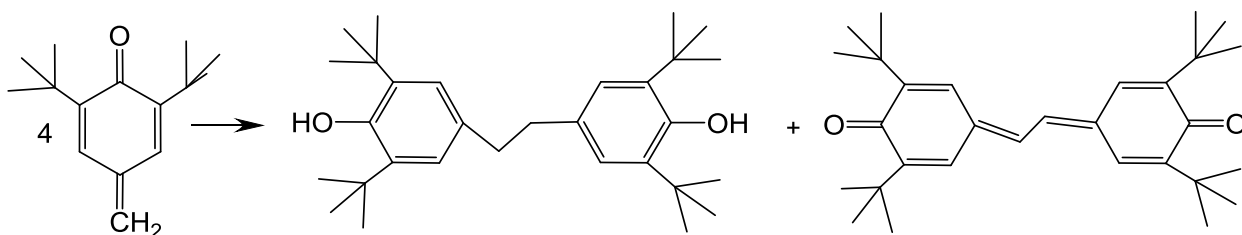


Однако, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилацетат является эффективным бензилирующим агентом, который облегчает введение 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензильных фрагментов в молекулу различных соединений. В этих работах, авторы, проводя систематизацию предыдущих работ по обобщению методов активизации бензил ацетата, действовали различными слабыми нуклеофилами на образующийся активные интермедиаты, такие как 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилен-циклогекса-2,5-диен-1-он (метилен-хиноновое производное) и замещенные бензильные катионы [128, с.1798].

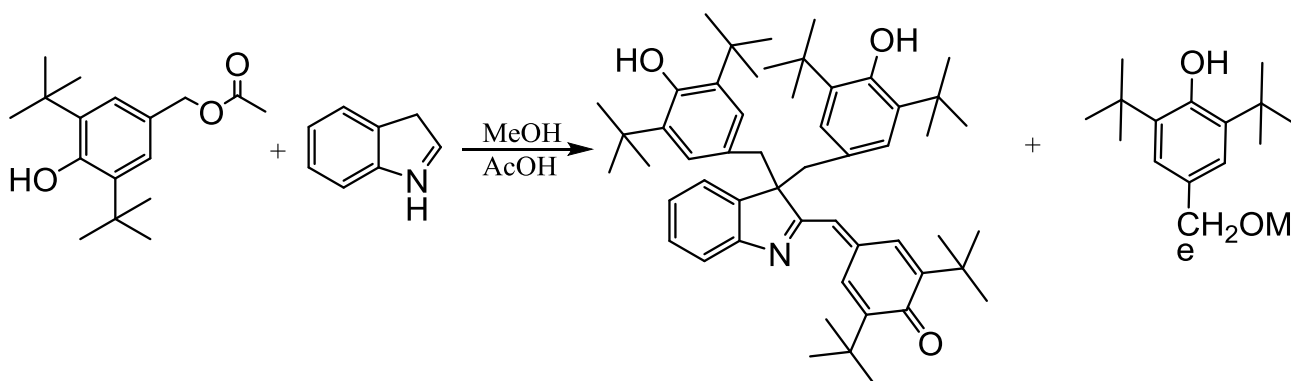


Выяснилось, что способность индола полимеризовываться в кислой среде, блокирует его взаимодействие с бензилацетатом. И даже проведение

реакции в присутствии оснований и диполярных апротонных растворителей, не дало положительных результатов. Вероятнее всего, основности хинона (рКа - 2.4), а значит и его нуклеофильности не достаточно для его реакции с метиленхиноновым интермедиатом. С другой стороны, образованный метиленхиноновый интермедиат в описанных условиях, становится нестабильным, и превращается в продукты димеризации [128, с.1798]:

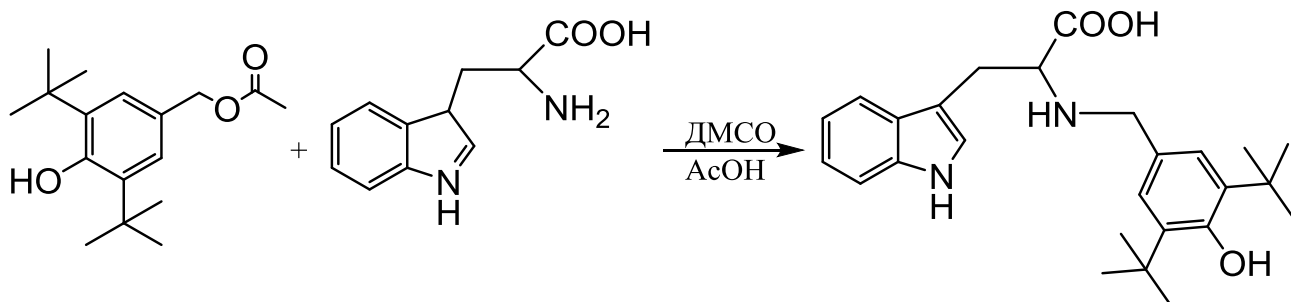


Проблема димеризации метиленхинонового интермедиата была решена следующим образом. Выяснилось, что производное бензил ацетата находится в равновесии с метилен-хиноновым интермедиатом в растворе спирта. Это равновесие можно смещать варьируя концентрацией бензилацетата и температурой реакции. Установлено, что при повышении концентрации бензил ацетата приводит к уменьшению концентрации метилен-хинонового производного в равновесии, следовательно, решается вопрос его димеризации и диспропорционализации. Так например, при соотношении бензил ацетата и индола равном 3:1, при 50⁰С и в среде метанола в течение 24 часов, образуется индоловое производное, в структуре которого имеется три фрагмента пространственно-затрудненного фенола с выходом 15% и соответствующий метоксибензиловый эфир с выходом 20% [128, с.1800].

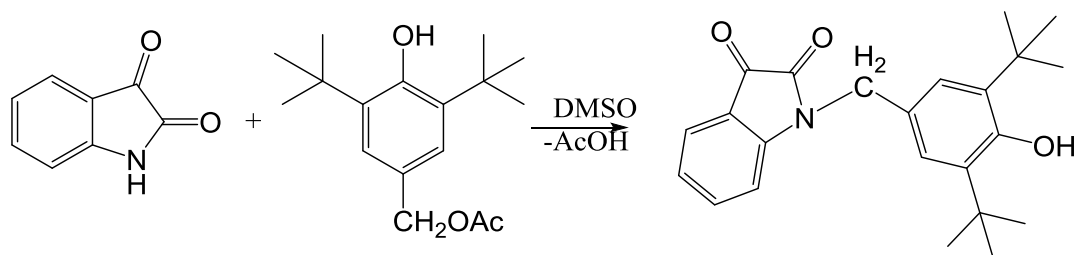


Так как триптофан более сильный нуклеофил чем индол (рКа(NH₂) 9.39), он легче вступает в реакцию с бензилацетатным производным в более мягких

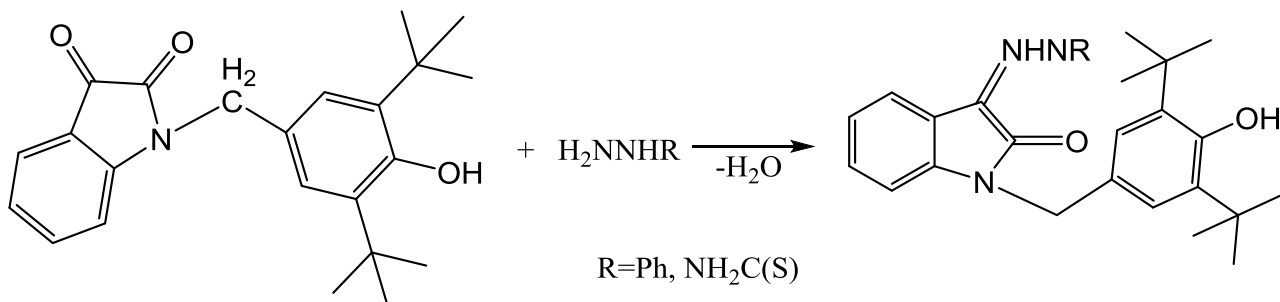
условиях, в среде ДМСО.



Изатин, с легкостью вступая в реакцию с соответствующим бензил ацетатом образует 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензол)-2,3-дигидро-1H-индоло-2,3-дион). В этом случае активизация бензил ацетата проводится в диполярных апротонных растворителях (например, ДМСО) или при участии кислотных катализаторов. Учитывая тот факт, что нуклеофильность NH группы изатина ниже таковой чем у индола, можно предположить, что реакция изатина с метилен-хиноновым производным в среде ДМСО начинается с протонизации карбонильной группы последнего протоном NH-группы [128, с.1801].

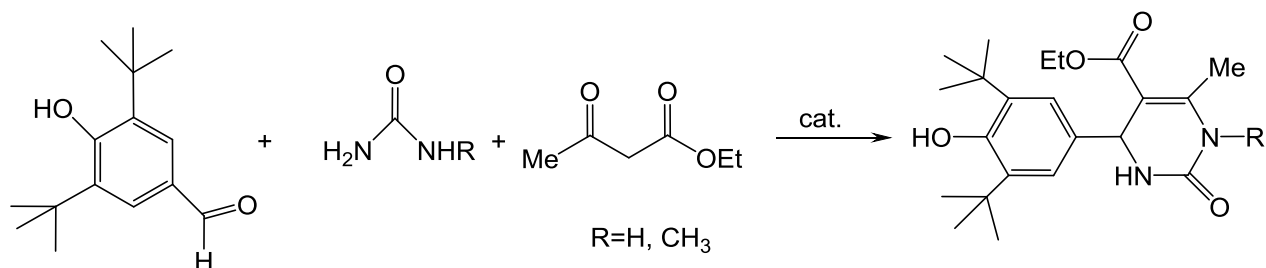


Полученные изатин-производные превращаются в соответствующие гидразоны при температуре кипения спиртов, а они в свою очередь привлекают внимание как полифункциональные стабилизаторы и биологически активные субстраты.

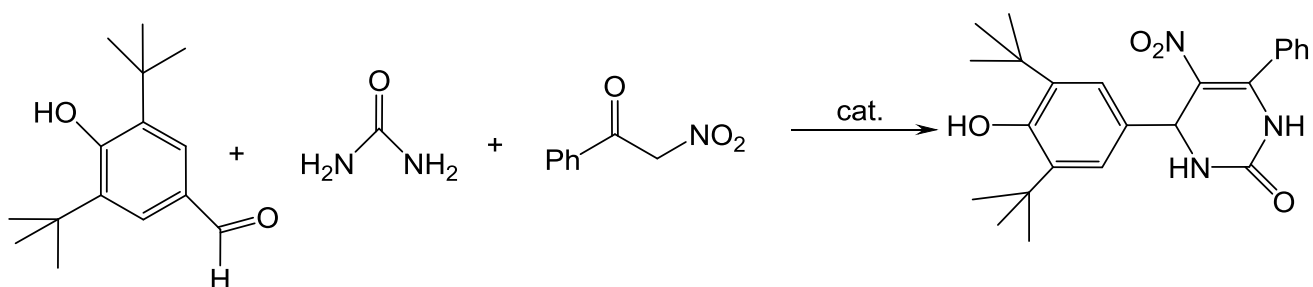


Трехкомпонентная конденсация 3,5-ди-*трет*-бутилфенола с N-метил-мочевинной и этилацетоацетатом или ацетофеноном (реакция Биджинелли) в

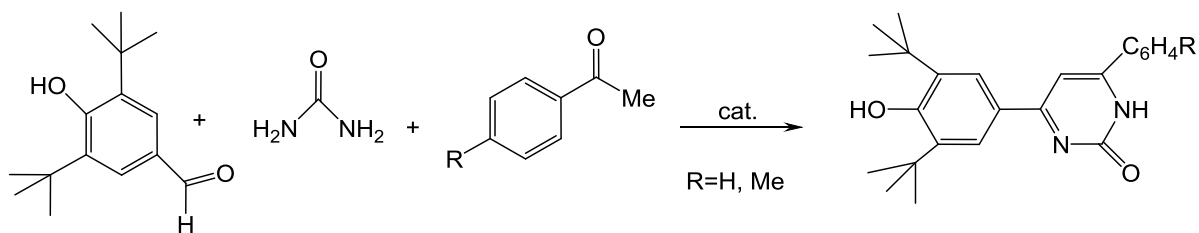
присутствии кислотных катализаторов приводит к образованию соответствующих 5-замещенных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов, которые в позиции 4 гетерокольца, имеют арильный заместитель со стерически-затрудненной гидроксильной группой [147, с. 1536]. Конденсация, катализируемая неорганическими солями (Fe^{3+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Li^{+}) была результативной только в случае этилацетоацетата в качестве метилен-активного компонента.



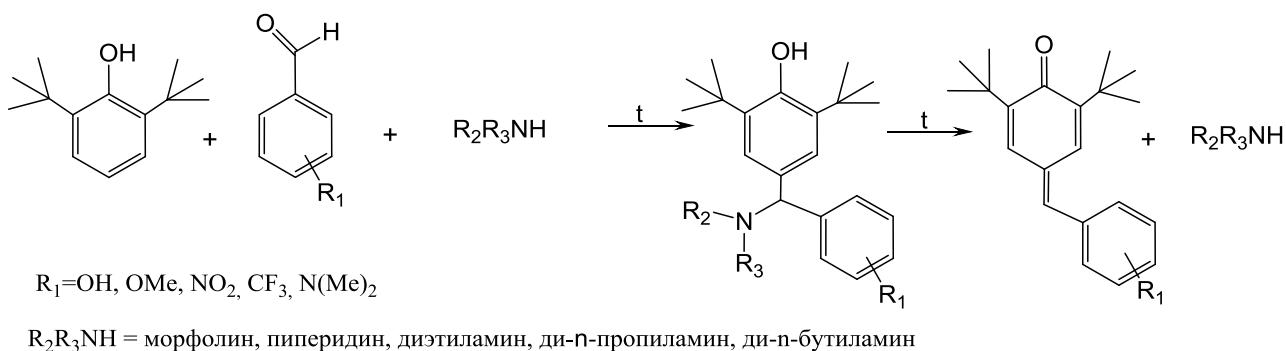
В аналогичных условиях, взаимодействием альдегида, α -нитроацетофенона и карбамида образуется 4-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)-5-нитро-6-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он. Однако, выход целевого продукта был низким. Так например, даже при кипячении компонентов реакции в течение 24 часов, выход продукта не повысился, а в реакционной смеси был идентифицирован непрореагировавший 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензальдегид. При попытке проведения данной конденсации в присутствии 10 мол%-ного $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и при перемешивании в течение 16 часов, продукт циклизации также не был идентифицирован:



Конденсацией альдегида с мочевиной и ацетофенонами, которые имеют менее активированную метиленовую группу чем у нитроацетофенона, вместо ожидаемого диарилзамещенного 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он производного, Седова и соавторы выделили соответствующие продукты дигидрогенирования – 6-фенил и 6-(4-фторфенил)-4-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил) пиримидин-2(1H)-оны:

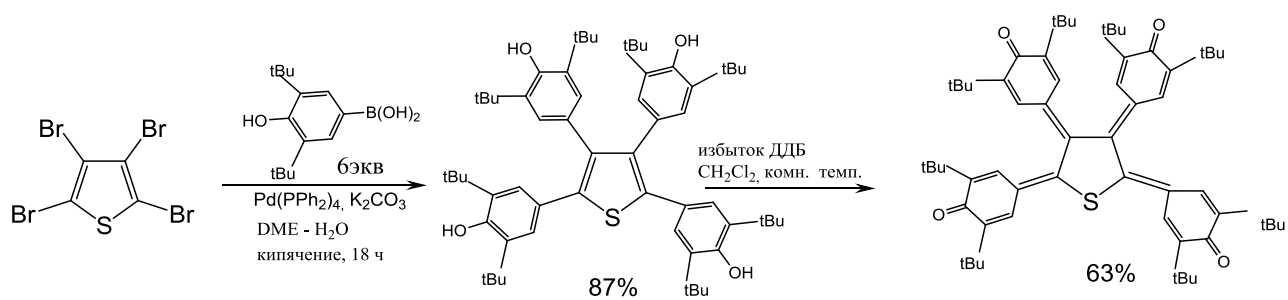


Вонг [179, с. 1942] исследовал трехкомпонентную конденсацию ароматического альдегида, вторичных аминов и 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Интересно, что реакция не прекращается на стадии образования оснований Манниха, а дальнейшее их элиминирование приводит к образованию 4-бензилиден-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диенона. В оптимальных условиях реакции только 0.3-0.5М 2,6-ди-*трет*-бутилфенола взаимодействует с широким спектром ароматических альдегидов с образованием 4-бензилиден-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диенон производных с выходом 75 %.

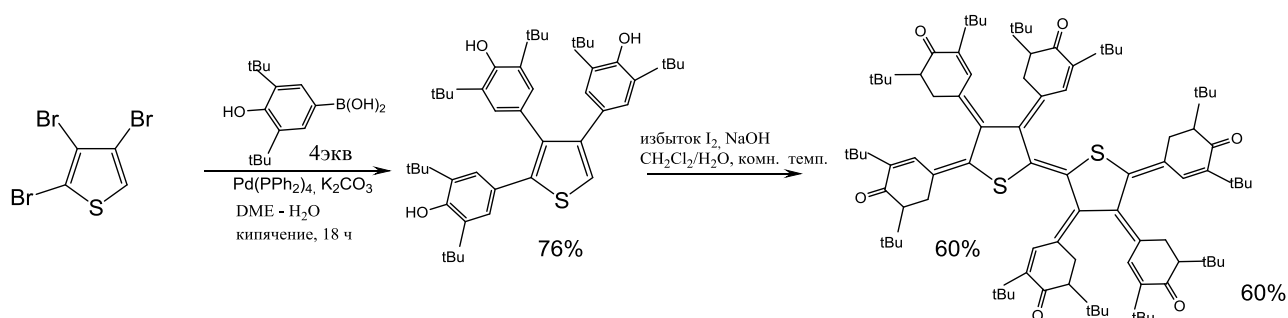


В данной работе установлено, что проведение реакции в атмосфере азота является необязательным, так как выяснилось, что 4-бензилиден-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диенон достаточно стабилен на воздухе. Как видно из схемы, представленной выше, вся реакция может быть поделена на 2 этапа: первый – образование оснований Манниха, второй – расщепление основания с образованием 4-бензилиден-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-диенона. Авторы выяснили, что основания Манниха могут самоэлиминироваться на амин. Установлено, что в этой реакции, амин выступает также как катализатор.

Хироюки Курата и другие проводили сочетание Сузуки-Мияра для 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной кислоты с тетрабромотиофеном с образованием тетрафенол производного, причем последний окисляли с применением ДДБ и превращали в соответствующие тетрахиноны с выходом 63% [100, с. 2085].



В данной реакционной системе при использовании 2,3,4-трибромотиофена авторы получили трифенол-производное, а в щелочной среде и в присутствии избытка йода из этого производного образовался окисленный димер.

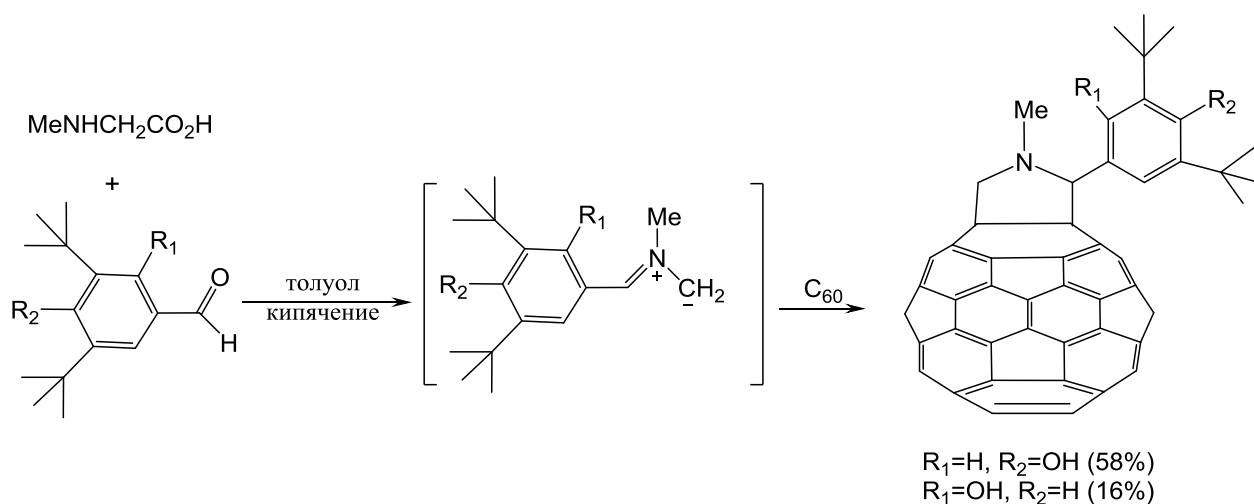


1.4. Синтез объемных молекул и макроциклов

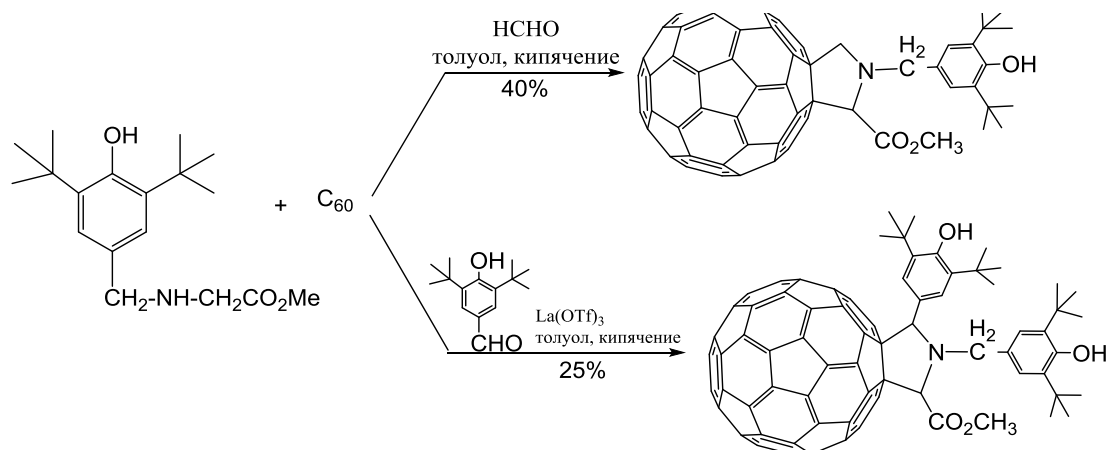
Особое внимание к синтезу соединений, проявляющих эффективные антиокислительные свойства привело к получению большого количества фенольных производных, которые можно было бы применять в медицинских целях и биологии [159, с.853-860; 173, с.10111; 166, с. 602-606]. В этом вопросе особую актуальность приобретает синтез так называемых Гибридных макромолекулярных антиоксидантов, содержащих пространственно-затрудненные фенольные фрагменты [171, с. 152-155; 144, с. 262-266; 30, с. 139-142]. Также известно, что такие макромолекулы применяются в приборах, превращающих солнечную энергию [51, с.20382; 53, с. 638]. Изменяя число привитых фрагментов, связи между антиоксидантом и макромолекулой стало возможным получать эффективные антиокислители. В отличие от аналогичных низкомолекулярных структур, макромолекулярные антиоксиданты более стабильны, уровень токсичности ниже, растворимы в воде, обладают более

высокими антиоксидантными свойствами [28, с. 175-182].

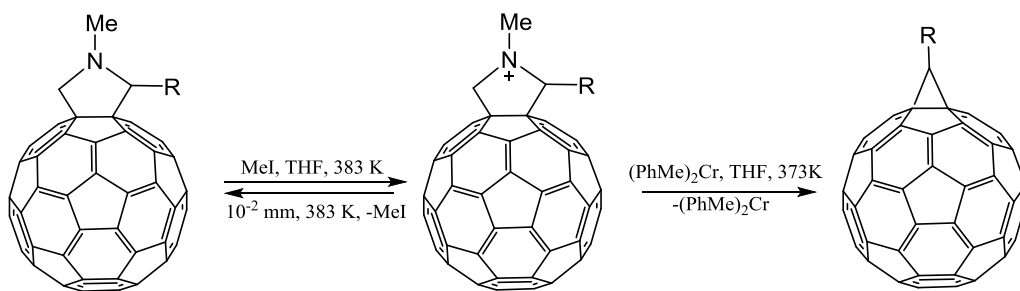
С участием пространственно-затрудненных фенолов был проведен ряд интересных синтезов, в результате которых образуются «большие» молекулы. Так, например, в статье [66, с. 4647] производные фуллерена, содержащие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные группы были синтезированы путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов к C_{60} .



В дальнейшем, они синтезировали фуллереновые производные содержащие фрагменты пространственно-затрудненных фенолов на основе соответствующих глицин-производных. Для этого в первую очередь получали соответствующее Шиффово основание путем конденсации 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с глицин гидрохлоридом в щелочной среде. А затем, полученный азометин восстанавливали с помощью $NaBH_4$ в метаноле. Реакцией последнего с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом (пара-формальдегидом) и фуллереном C_{60} получали фуллерен-производные, содержащие один или два фрагмента пространственно-затрудненного фенола [66, с. 4648]:

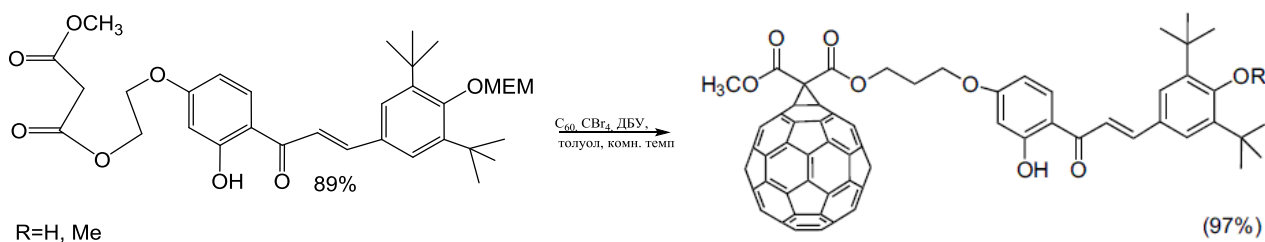


Гарри Мур и другие взаимодействием метилглицина, соответствующих альдегидов и фуллерена C₆₀ в атмосфере азота синтезировали с идентичным выходом те же соединения. Для полученных соединений были изучены оптические и электрохимические свойства [122, с. 16005]. Российские ученые синтезировали пирролидин-конденсированные фуллерены по тому же протоколу, а затем на их основе получали 1',1'-диметил-2',5'-дигидро-1'H-пирроло [3',4':1,9] (C₆₀-Ih) [5,6] фуллерен-1-иум йодиды, содержащие различные арильные групп в положении 2 пирролидинового кольца. А взаимодействием последних с бис(толуол)хромом синтезированы соответствующие 3'-арил-3'H-циклопропан [1,9] (C₆₀-Ih) [5,6] фуллерены [146, с. 57-67].



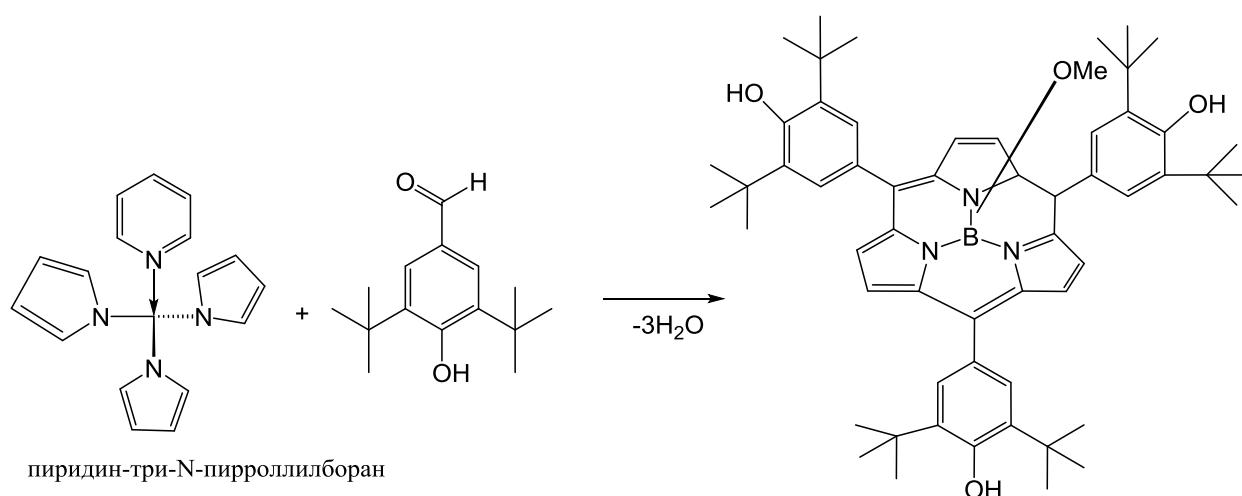
R = 3,5-t-Bu₂-4-HOC₆H₂, 3-Br-5-EtO-4-MeOC₆H₂, 4-MeO-3-MeOC(O)CH₂OC₆H₃, 3,4-(MeO)₂-5-O₂NC₆H₂, 3-H₂N-4,5-(MeO)₂C₆H₂

Энес и сотрудники исследовали взаимодействие малонат-производных халконов содержащих МЭМ-защитную группу с C₆₀-фуллереном. Реакция C₆₀-фуллерена с синтезированными малонатами в присутствии CBr₄ и ДБУ с средним выходом завершается получением соответствующих флавоноидов, и они с высокой степенью эффективностью подвергаются МЭМ-депротекции [67, с. 254].

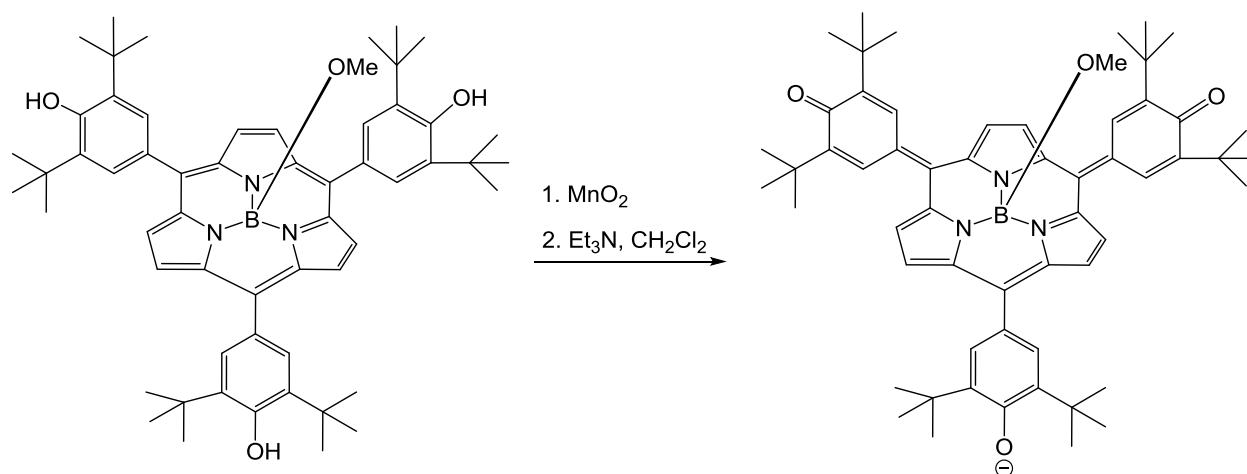


В работе [77, с. 3253] был синтезирован мезо-трис (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) субпорфирин путем конденсации пиридин-три-N-пирролил-

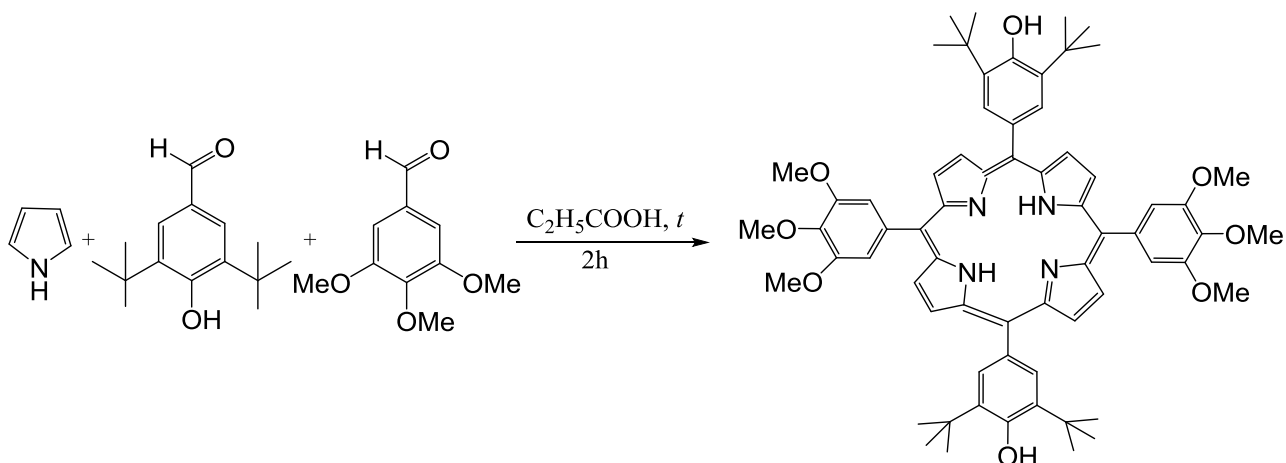
борана и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегида. Выход продукта составил 1.9%:



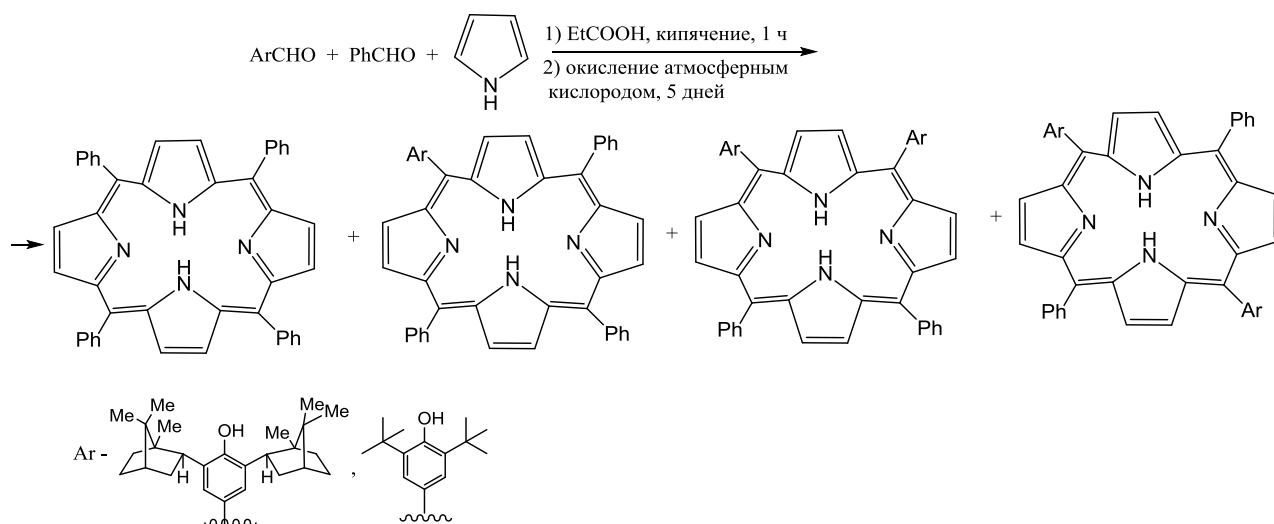
Затем полученный субпорфирин был подвергнут окислению MnO_2 с образованием оксоциклогексаденилиден-замещенного субпорфирина с выходом 50%. В последствии, действием триэтиламинем на его раствор в дихлорметане, в результате депротонизации получили его анионную форму. Структура всех трех полученных соединений была проанализирована методами РСА и вывлено значительное различие электронных и структурных особенностей данных продуктов в сравнении с типичными порфиринами.



Ишигара и другие путем конденсации пиррола (1 моль), 2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида (0.5 моль) и 3,4,5-триметоксибензальдегида (0.5 моль) кипячением в течение двух часов в пропионовой кислоте синтезировали соответствующее порфирин производное с выходом 1.9% и показали рентгено-структурные характеристики этого продукта [81, с. 16120].

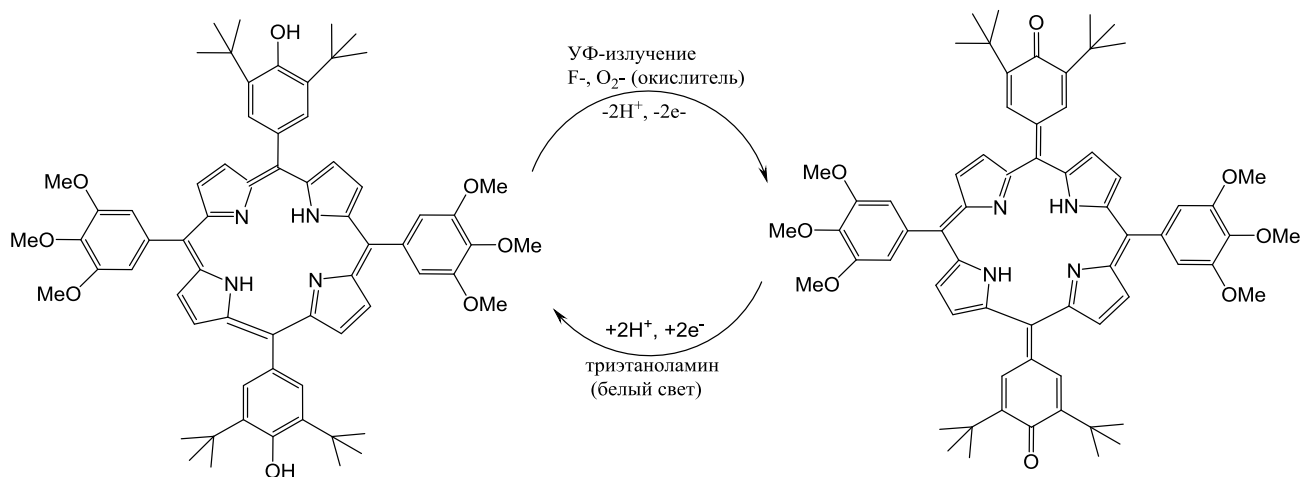


А российские авторы изучали конденсацию смеси альдегидов - либо 4-гидрокси-3,5-ди (1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-экзо-2-ил) бензальдегида либо 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида с бензальдегидом (4-метоксисбензальдегидом) и пирролом практически в тех же условиях, и синтезировали смесь ассиметрично-замещенных тетра(мезо-арил) порфиринов, содержащих одну диизоборнилфенольную или ди-*трет*-бутилфенольную группу. Варированием соотношениями исходных альдегидов, авторы достигли желаемых выходов тех или иных ассиметрично-замещенных порфиринов [44, с. 2132].



Известно, что порфирины содержащие фенольные заместители, подобно системам типа гидрохинон/хинон, в зависимости от окислительно-восстановительного состояния подвергаются обратимой фоторедукции и способны суще-

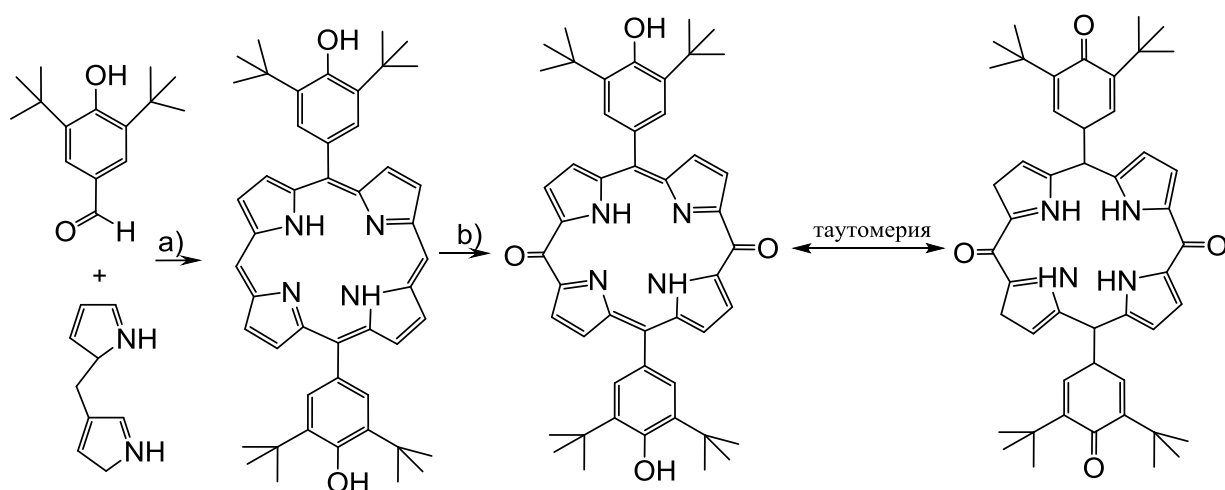
ствовать в соответствующих таутомерных формах [57, с. 2]. Учитывая это, другие авторы изучили обратимую фоторедукцию при УФ-облучении и действии белого цвета вышеуказанного синтезированного порфирина-производного [105, с. 5921-5926].



Именно такой дизайн макроцикла обусловлен повышенной стабильностью радикальных интермедиатов 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильных групп, а наличие 3,4,5-триметоксифенильных групп повышает растворимость этого соединения в неполярных растворителях.

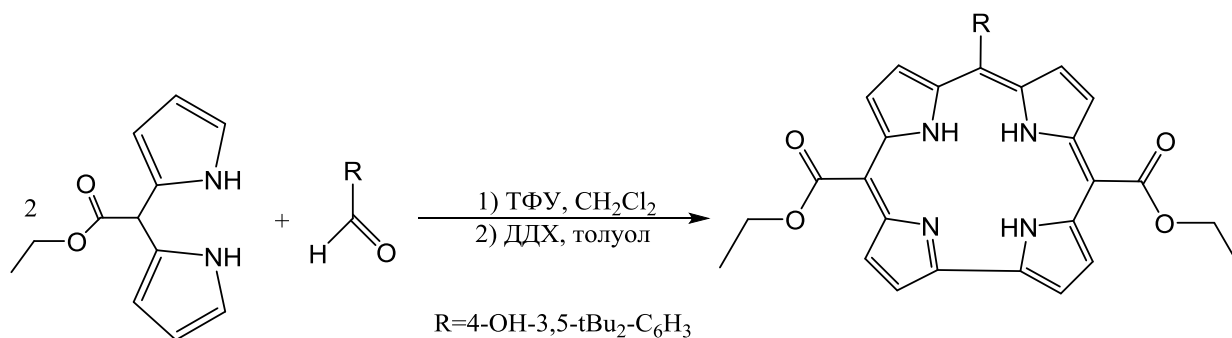
А в другой работе, авторами которой являются Атсуоми Шундо и другие представили синтез пофориновых производных, основанный на их относительно высокой окислительной способности в присутствии фторид-анионов. Структурные особенности порфирина с мезо-заместителями способствовали достижению желаемой цели – синтезированные производные продемонстрировали большую разность в интенсивности флюоресцентного излучения [153, с. 2488].

В исследованиях Ю.Динга и сотрудников [57, с. 2] был синтезирован диокспорфирин, и изучен таутомеризм между его фенольным и хиноидальным состоянием, который можно контролировать варьированием растворителей или добавлением ионов H⁺ и F⁻. Оба таутомера успешно охарактеризованы кристаллографическими исследованиями.

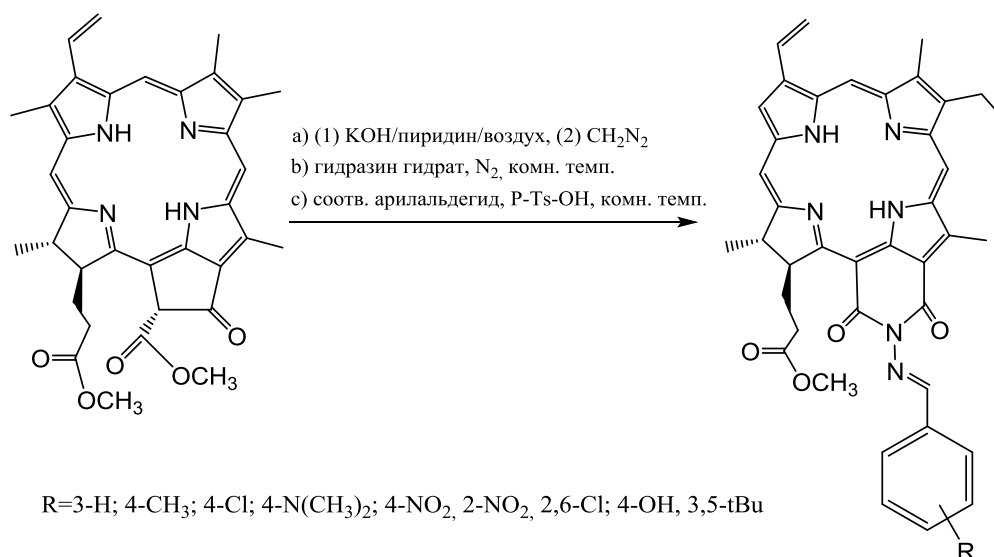


a = 1) TFA, CH₂Cl₂; 2) DDQ; b) Ti(CF₃COO)₃, TFA, CH₂Cl₂.

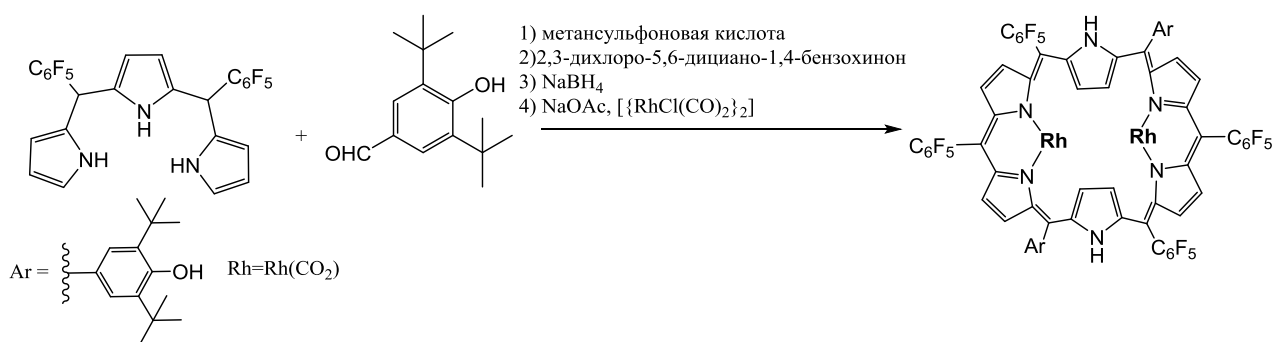
Французские химики в подобных условиях синтезировали диацетоэфирные производные порфирина. Структуры полученных корролов изучены методами рентгеноструктурного анализа, а редокс-свойства изучены методом циклической вольтамперометрии. Установлено, что мезо-эфирные группы, введенные в структуру коррола играют роль альтернативных функциональных групп, защищающих их от окисления [49, с. 7761].



В работе Ли была синтезирована и изучена *in vitro* антираковая эффективность против клеточной линии рака легких A54 серия новых пурпуринимид-гидразон конъюгатов. Оказалось, что введение гидразоновой группы к пурпуринимиду увеличивает антираковую активность последних в сочетании с фотодинамической терапией и с химиотерапией [102, с. 268].



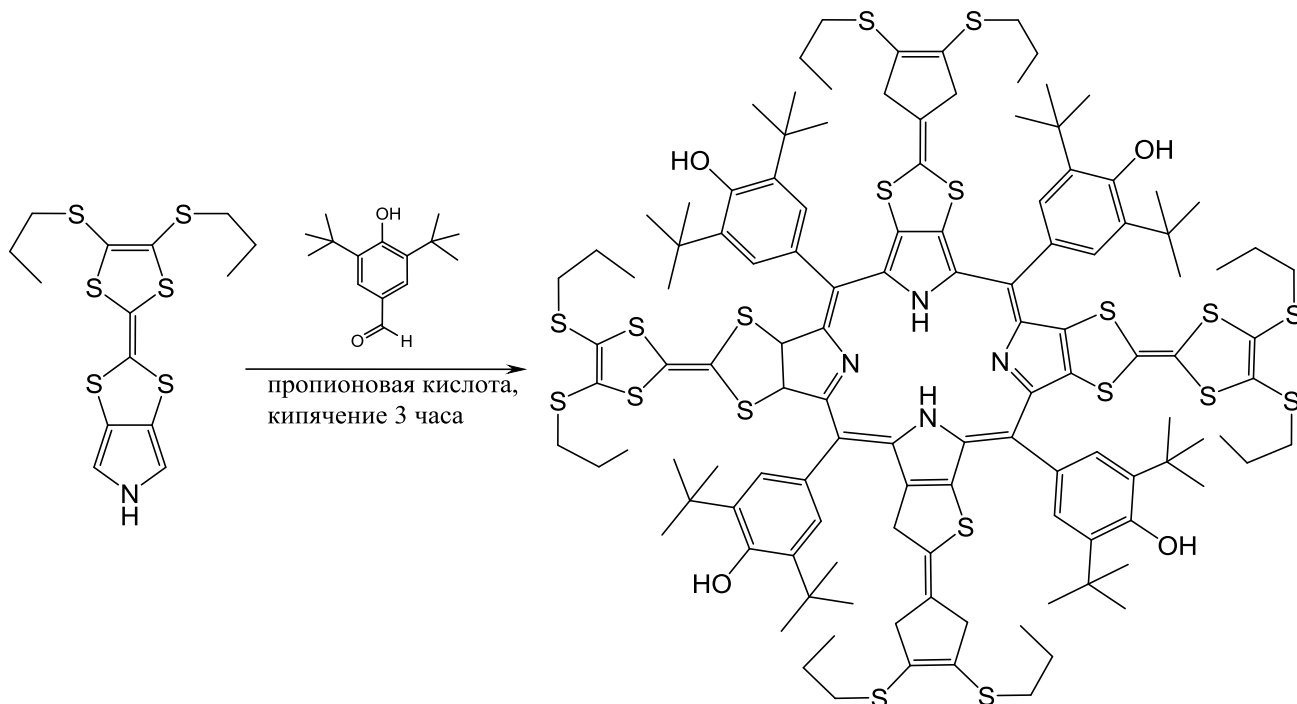
Коджи Наода синтезировал кросс-конъюгированный гексафурин, содержащий две мезо-оксациклогексадиенилидениловые группы путем конденсации 5,10-бис(пентафторфенил)-трипиррана с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом. Восстановлением этого кросс-конъюгированного гексафурина NaBH₄ образовался ароматический гексафурин, который взаимодействием с [RhCl(CO)₂]₂ образует бис-родиумовый комплекс [125, с. 3].



Мария Тесакова и другие синтезировали цинковые комплексы замещенных тетрафенилпорфиринов, содержащие OH-группы в фенильном кольце. Их антиоксидантные свойства установлены реакцией порфиринов с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) путем циклической вольтометрии. Сняты электронные спектры поглощения всех синтезированных соединений до и после реакции с 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом. Исследована зависимость антиокислительной способности порфиринов и цинковых комплексов от их

структуры [168, с. 1-7].

Японские химики Джана А. и другие [84] представили синтез π -избыточного порфирина (выход 20%), содержащего четыре ТТФ-заместителя в β -позиции, и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные группы в мезо-положениях.

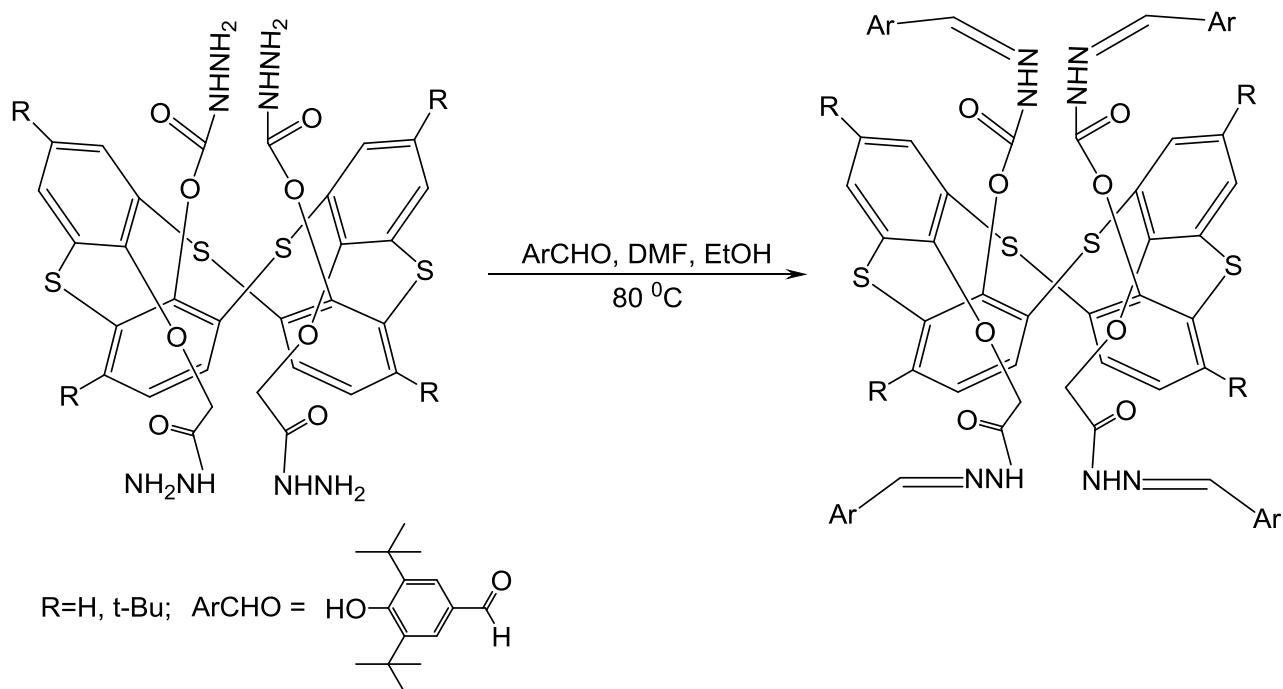


Далее, в результате действия на порфирин производное $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ в среде $CHCl_3:MeOH$ (10:1) в условиях кипячения в течение 1 часа с высоким выходом был получен его цинковый комплекс и он, в свою очередь, был подвергнут различным физико-химическим исследованиям (электрохимическим, поглощению и флюоресценции, квантово-механические вычисления).

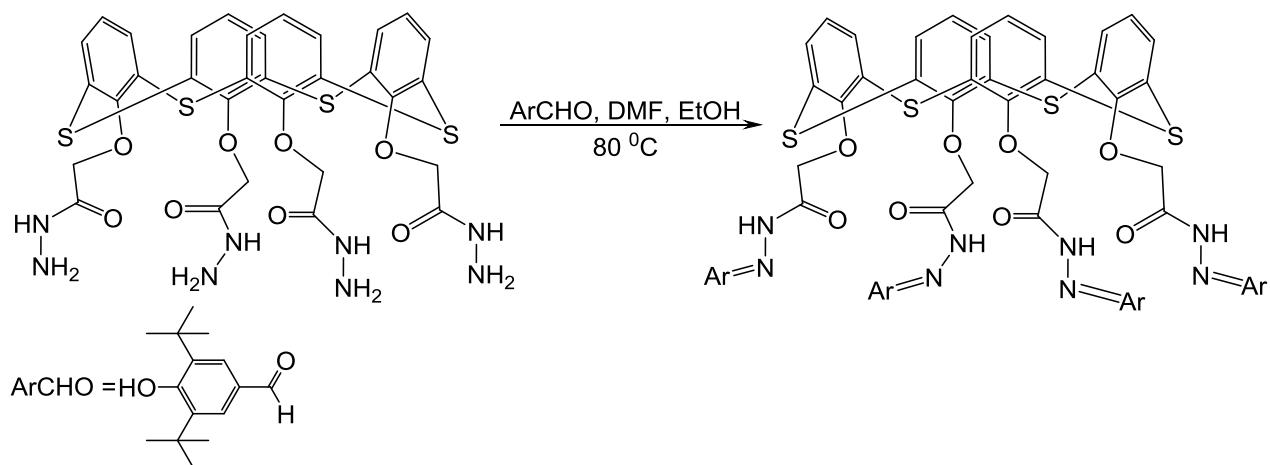
Русские ученые Подячев С.Н. и другие изучали взаимодействие 1,3-альтернат и конусного стереоизомеров тетраиакаликс [4] арена и 4-*трет*-бутилтетраиакаликс[4]арена функционализированных карбогидразидной группой с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегидом с образованием соответствующих гидразонов, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного фенола в течение 30 часов [137, с. 1360-1365].

Они установили, что направление реакции зависит от конформационной мобильности и стерической структуры исходных гидразидов [137, с. 1361-1363]. Как показано в схеме ниже, из 1,3-альтернат конформеров получают

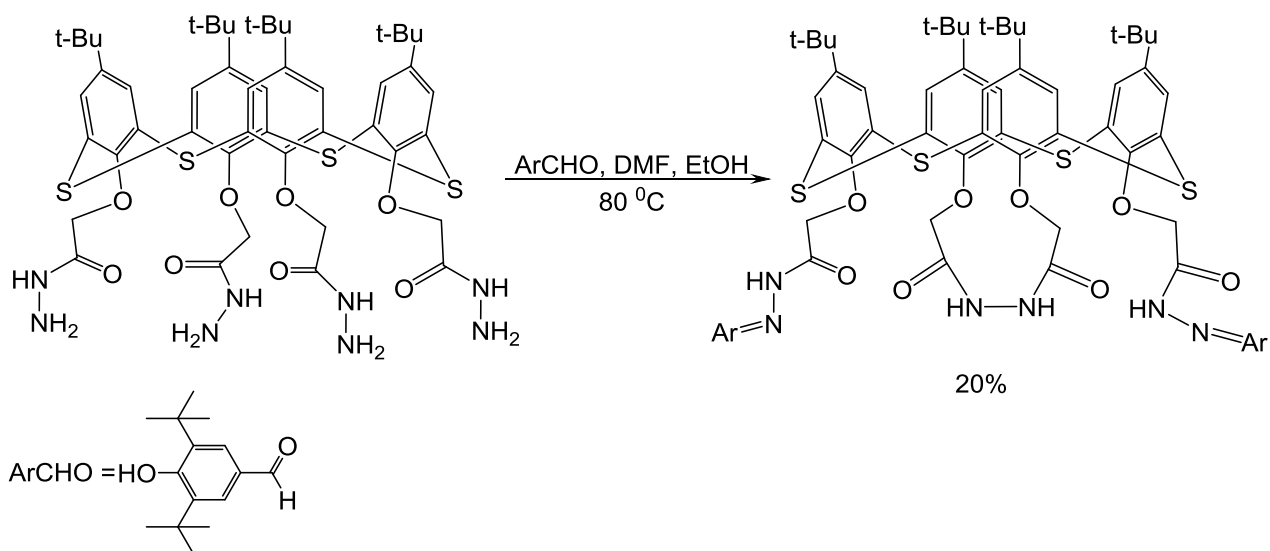
соответствующие гидразоны:



Конусный изомер не содержащий заместителей на верхнем крае образует соответствующий тетрагидразон.



Интересно, что конусный изомер, содержащий *tert*-бутильные группы на верхнем крае при взаимодействии с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом образует лишь бисгидразон, содержащий внутримолекулярный N, N'-диацетилгидразоновый мостик. При тщательном анализе реакционной смеси не выявлены следы тетрагидразона.



Заключение

Из литературного обзора, ясно, что область синтеза производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола достаточно хорошо исследована. В этой главе, мы представили различные направления превращений, которые осуществлялись за последнее время в этой сфере: окисление, алкилирование и конденсация с участием производных пространственно-затрудненных фенолов. Кроме того, во многих работах представлены результаты по изучению различных физиологических и антиоксидантных свойств этих производных. Тем не менее, есть области, которые являются менее изученными по сравнению с другими: это синтез новых аминоспиртов, халконов, а также гетероциклов, в структурах которых имеются фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Синтез аминоспиртов, тионов, тиазолидинонов, халконов и гетероциклических производных пространственно-затрудненных фенолов является наиболее перспективным так как эти соединения имеют практическую значимость. Именно этому вопросу и посвящается вторая глава данной исследовательской работы. Кроме того, предположение вероятных механизмов протекания взаимодействий является необходимым для расширения базы знаний в этой сфере. Актуальным является определение молекулярной структуры веществ, выявление распределения электронной плотности и динамики колебаний атомов синтезированных соединений с помощью РСА и методом анализа поверхности Хиршвельда.

Глава II. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Синтез 1,2-аминоспиртов на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола

В последние годы в органическом синтезе все чаще начали находить распространение методы использования субстратов и синтонов, содержащих в одной молекуле как фрагмента гетероцикла, так и фрагмента пространственно-затрудненного фенола. Следует отметить, что такое сочетание фрагментов в молекуле вещества имеет перспективы создания материалов с высокоэффективными антиоксидантными свойствами. Одним из современных направлений по синтезу антиоксидантов на базе экранированных фенолов являются синтезы производных пространственно-затрудненных фенолов, содержащих в своем составе фрагменты различных аминов, мочевины, тиомочевины, нитрильную, иминоэфирную, азометиновую группы. Эти соединения представляют интерес как стартовые материалы для синтеза разнообразных пяти- и шестичленных гетероциклов, имеющих перспективы использования их не только в качестве антиоксидантов, но и в качестве поверхностно-активных веществ, ингибиторов коррозии, присадок различного назначения, а также обладателей другими ценными прикладными свойствами.

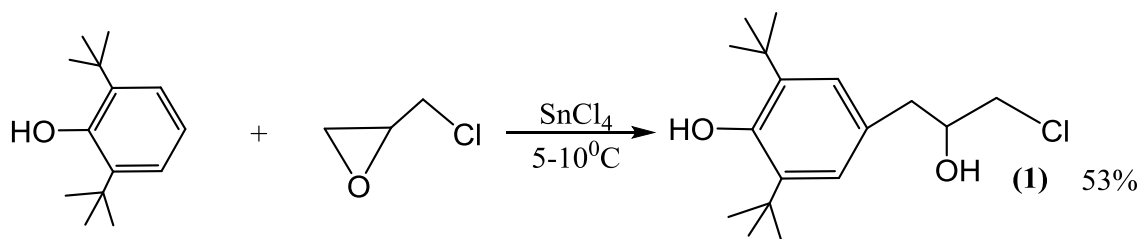
Широко известно, что химические свойства экранированных фенолов в первую очередь обусловлены стерическим экранированием гидроксигруппы, причем в наибольшей степени такое сильное пространственное экранирование оказывают *трет*-бутильные радикалы в *о*-положениях, что предопределило наш выбор в пользу использования их в качестве исходного реагента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида.

Огромный интерес для развития такого органического синтеза с перспективами широкого практического использования представляют соединения, в составе которых содержатся хлоргидриновые фрагменты.

Галогенгидрины – соединения, имеющие атом галогена и гидроксигруппу в алкильной цепи, являются важным классом соединений, которые

являются очень удобными реагентами для диолов, тио-, азидо- и аминоспиртов, причем большинство из них являются биологически-активными и находят применение в производстве известных лекарств, а также инсектицидов. Кроме того, они являются интермедиатами в синтезе некоторых ингибиторов ВИЧ, антимикробных, антиаритмических и др. препаратов [97, с. 2]. Среди соединений, синтезированных на основе 1,2-хлоргидринов, особое место занимают функциональнозамещенные аминоспирты. Исследования 1,2-аминоспиртов также приобретают большое теоретическое и практическое значение, из-за того, что эти соединения являются важным элементом состава многих биологически активных природных соединений [55, с. 143-152; 148, с. 76-70; 90, с. 2-40]. С этой точки зрения, синтез аминоспиртов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола имеет особо важное значение.

Как известно, эпихлоргидрин используется как исходное вещество в самых разнообразных химических превращениях. Одним из самых характерных его свойств является способность вступать в электрофильные реакции присоединения и замещения в присутствии кислот Льюиса. Именно на этом свойстве эпихлоргидрина базируется и реакция синтеза по известной методике [97, с. 2] 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил)фенола (1).



Вероятнее всего, механизм получения соединения (1) подобен механизму реакции алкилирования по Фриделю-Крафтсу.

Известно, что наиболее полно и точно любую структуру возможно расшифровать методом анализа рентгеновских дифрактограмм монокристаллов. С помощью данного метода исследования становится возможным как охарактеризовать структуру по трехмерным дифракционным показателям, так и провести анализ распределения атомов в ячейке. Поэтому, не смотря на то, что синтез данного соединения (1) ранее описан в литературе,

однако подробное рентгеноструктурное исследование впервые было осуществлено нами [35] (Рис.2.1.1).

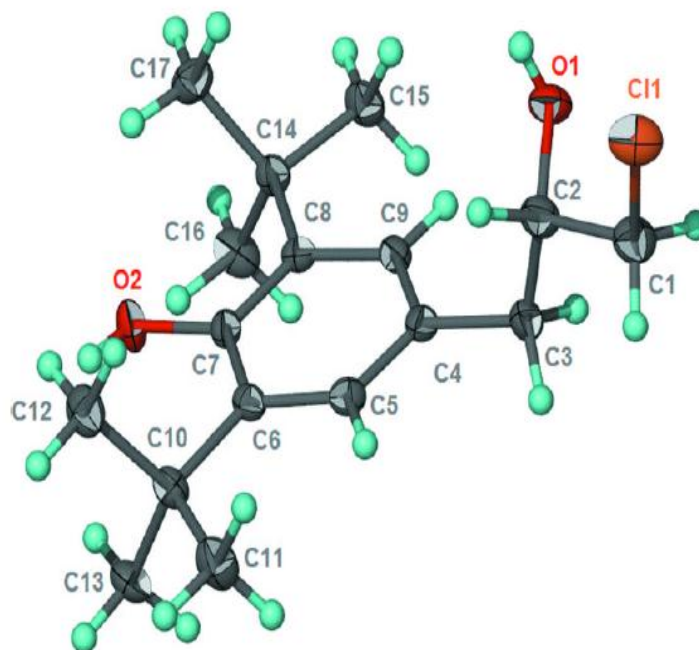


Рис.2.1.1. Молекулярная структура 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил) фенола (1).

Структура монокристаллов соединения (1) соответствуют моноклинической решетке ($P2_1/c$). В кристалле фенольная группа образует водородную связь с кислородом гидрокси-группы, которая находится в алкильной цепи соседней молекулы и образует цепочку по оси *ac* (Рис. 2.1.2).

Установлено, что один из метильных углеродных атомов каждой из *tert*-бутильных групп находится в одной плоскости с ароматическим кольцом. Параметры кристаллической решетки при $T=100$ К: $a = 5.9536 (3) \text{ \AA}$, $b = 19.4819 (9) \text{ \AA}$, $c = 14.4310 (7) \text{ \AA}$, $V = 1662.05 (14) \text{ \AA}^3$, $Z=4$, $\beta = 96.798 (1) \text{ \AA}$, Размер измеряемого монокристалла $0.30 \times 0.30 \times 0.30$ мм. Положение атома хлора разупорядочено в двух положениях в соотношении 0.73 (4): 0.27 (4).

Водородные атомы локализованы объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены с фиксированными позиционными и тепловыми параметрам. Расстояние C-H составляет 0.9900 \AA (для ароматического кольца), 0.9800 \AA (для CH_3), а расстояние O-H составляет 0.8400 \AA .

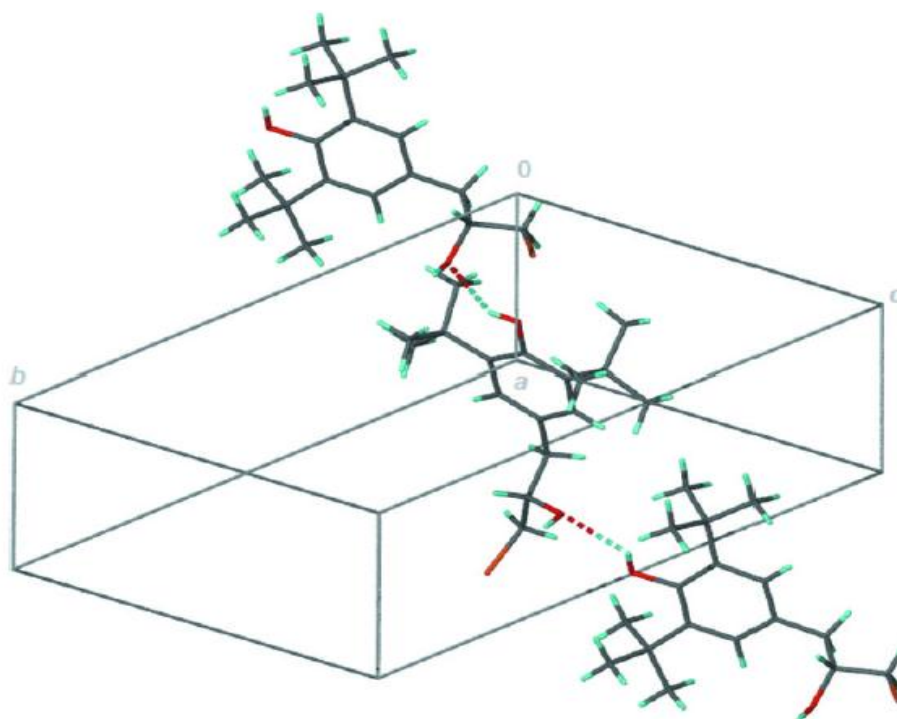


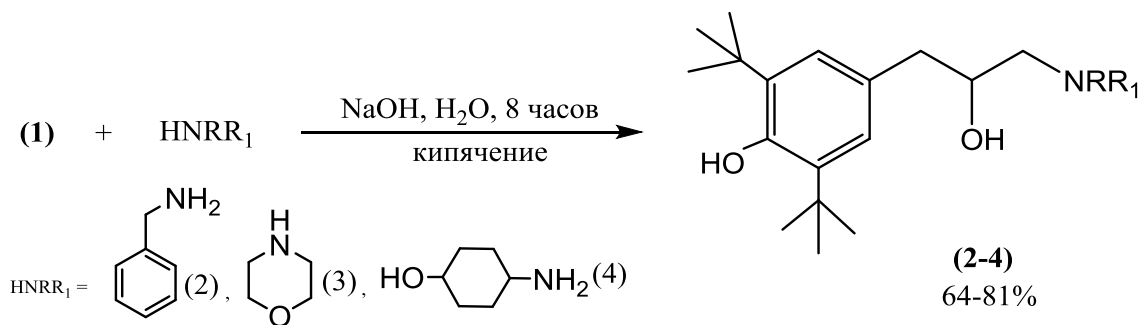
Рис 2.1.2. Водородные связи в 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил)фенола (1).

В представленной диссертационной работе осуществлялись синтезы на основе соединения (1). В отличие от [97, с. 2-3], реакции проводились не в среде изопропилового спирта, а в водной среде в присутствии щелочи и при нагревании. Как отмечается в [3, с. 122], подбор таких условий в подобных синтезах является более оптимальным и более приемлимым. Кроме того, так как продукты реакции не растворяются в воде, трудоемкий процесс их отделения и очистки упрощаются.

Как известно, различные классы фосфатидов (сфитозины, глицеринфосфаты) содержат фрагмент 1,2-аминоспирта. Соединения такого ряда, содержащие как липофильную, так и гидрофильные группы, играют определенную роль в разнообразных физиологических процессах. Наличие 1,2-аминоспиртового фрагмента является обязательным признаком проявления биологической активности. Вариацией заместителей вокруг атома азота можно получать различные лекарственные средства с широким выбором терапевтических свойств. Учитывая также и разнообразие спектров биологической активности соединений, содержащих аминспиртовый фрагмент, мы решили расширить арсенал фармацевтической химии новыми представителями, содержащими в своем составе экранированный

фенольный фрагмент. Для этого нами были исследованы реакции 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропилфенола) (1) с различными аминами и аминспиртами [1, с. 31-35; 13, с. 73].

Общая схема синтеза 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-замещенных 1,2-аминспиртов представлена ниже:



Следует отметить, что продукты (2) и (4) легко выпадают в виде кристаллов из реакционной смеси, а аминспирт (3) образуется в виде смолы, из которой после многократных обработок водой и дальнейшего пропускания сухого HCl, он выделяется в виде гидрохлорида (3), что наглядно демонстрируется его протонным спектром (Рис. 2.1.3).

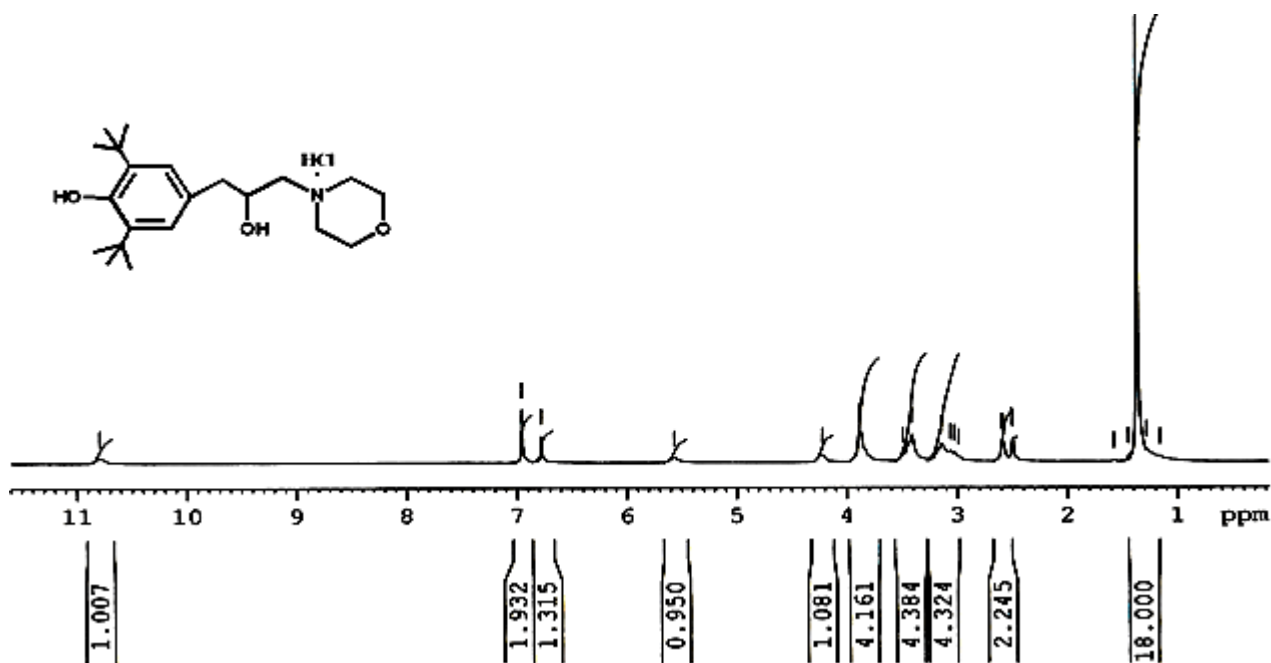


Рис.2.1.3. ^1H ЯМР спектр 4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-гидроксипропил]-морфолин-4-иум гидрохлорида (3).

В ^1H ЯМР спектре соединения (2), сигналы, выявленные в виде синглета при

1.38 м.д. соответствуют восемнадцати протонам шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, в виде синглета в области 1.98 м.д. характеризует протон NH-группы. Ввиду сниженного разрешения прибора, ожидаемые двойные дублеты и триплет при 2.49 м.д. и 3.67 м.д. и соответствующие протонам CH₂-групп, связанных с ароматическим ядром и с NH выявлены в виде синглетов. Синглет при 4.62 м.д. соответствуют фенольной OH-группе, а протоны двух ароматических колец резонируют в интервале 6.90-7.33 м.д. (Рис. 2.1.4). Спектральные данные соединений (3) и (4) идентичны спектральным характеристикам соединения (2) (приложения 3 и 4, с. 166). В спектре соединения (3), сигнал фенольной OH- группы наблюдается в более слабой области (10.79 м.д.).



Рис. 2.1.4. ¹H ЯМР и ¹³C ЯМР спектр 4-(3-бензиламино)-гидроксипропил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенола (2).

Углеродные спектры синтезированных веществ (2) и (4) представлены в приложениях 1 и 2 на стр. 165.

Все вышепредставленные соединения обладают кристаллической структурой и перекристаллизуются из изопропилового спирта. Лишь соединение (3) выделено в виде смолы. Поэтому после многократного промывания водой, продукт реакции (3) выделили путем образования соли гидрохлорида в среде сухого бензола. В ¹H ЯМР

спектре соединения (3) сигналы, при 1.37 м. д. (синглет) соответствуют 18 протонам шести метильных групп двух *трет*-бутильных фрагментов. Кроме того, наблюдаются сигналы при 2.6 м. д. (дублет) от CH₂-группы, присоединенной к ароматическому кольцу, сигналы при 3.14 м. д. (триплет), относящийся к двум эквивалентным CH₂-группам, присоединенных к азоту морфолиновой группы, сигналы при 3.41 м. д. (триплет), характерных для протонов CH₂-группы, которая находится вблизи атома азота в боковой цепи. Сигналы двух следующих эквивалентных CH₂-групп, которые имеются в морфолиновом кольце соединения (3) резонируют в виде триплета при 3.88 м.д., а мультиплетный сигнал протонов СН-группы алкильной цепи, проявляется при 4.22 м.д. Сигналы протонов гидроксильных групп спирта и фенола резонируют в виде синглетов в области 5.57 и 6.78 6.78 м.д. соответственно. Протон НС1 и два протона ароматического кольца представлены в виде синглетов при 10.79 и 6.96 м.д. (рис. 2.1.4)

Структура соединения (2) также была подробно изучена методом рентгеноструктурного анализа (рис.2.1.5) [36, с. 2024; 6, с. 27-29]. Монокристалл данного аминспирта (2) был выращен из раствора ДМСО и его решетка обладает орторомбической сингонией (параметр ячейки *Pbca*). Дигедральный угол между ароматическими кольцами составляет 72.76 (4)°. В кристалле, молекулы вступают друг с другом О-Н...О и О-Н...N в нековалентные взаимодействия (табл. 2.1.1) и за счет этого связывания образуют двумерную структуру параллельно плоскости *ab*.

Табл. 2.1.1.

Геометрические параметры водородной связи в соединения (2) (А°, °).

D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
O2–H1 O...O1 ⁱ	0.94	1.96	2.811 (3)	149
O2–H1 O...N1 ⁱⁱ	0.93	2.01	2.873 (4)	155

Атомы водорода связанные с кислородом и азотом локализованы в разностных Фурье-синтезах. Их положения были уточнены в изотопном приближении с фиксированными позиционным и тепловыми параметрами [C–H = 0.99-0.93 А°, U_{изо}(H)=1.5U_{eq} (CH₃) и U_{изо}(H)=1.2U_{эkv} (CH и CH₂)].

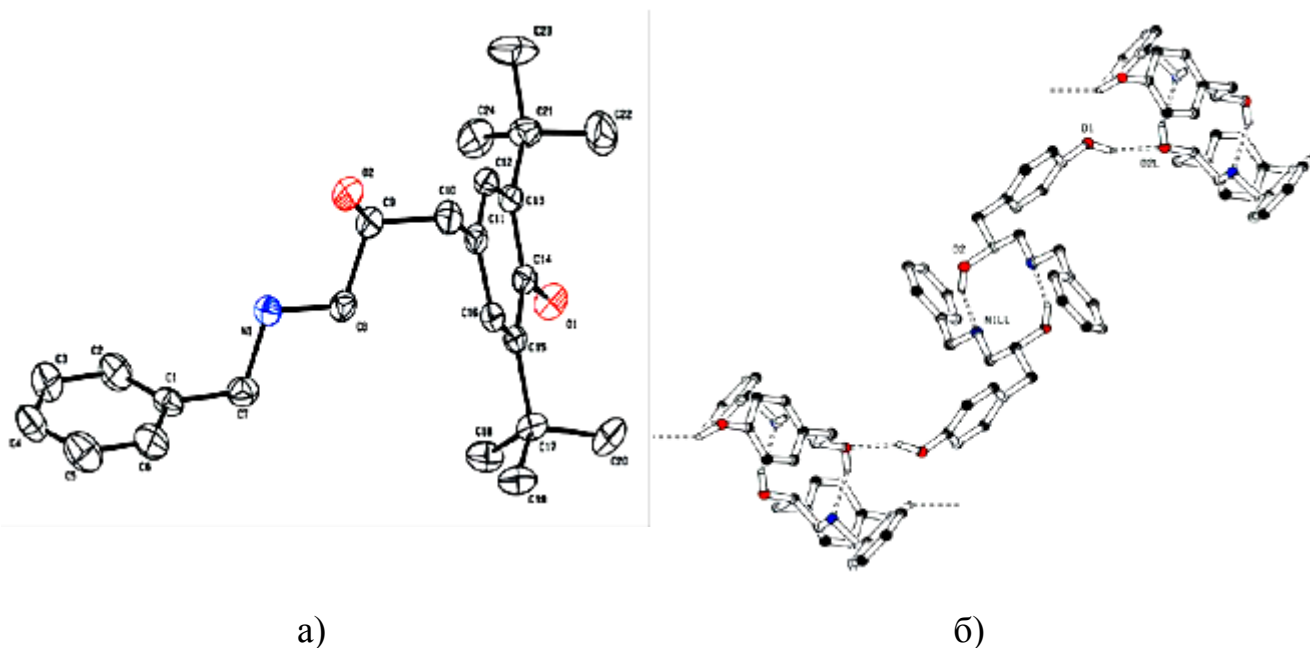


Рис. 2.1.5. Перспективный вид молекулы 4-[3-(бензиламино)-2-гидроксипропил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенола (2) (а) и двумерное изображение строения молекул 4-[3-(бензиламино)-2-гидроксипропил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенола (2) (б).

Для выявления структурных данных было произведено 7811 независимых вспышек (42619 измеренных вспышек) с параметром интенсивности $R_{int}=0.113$. Длина волны излучения $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$. Рентгенографические характеристики 4-(3-бензиламино)-2-гидроксипропил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенола (2) таковы: эмпирическая формула $C_{24}H_{35}NO_2$, вид сингонии для кристаллической решетки – орторомбический ($Pbca$), параметры решетки $a = 9.8053 (10) \text{ \AA}$, $b = 18.870 (2) \text{ \AA}$, $c = 23.584 (3) \text{ \AA}$, $V = 4363.7 (8) \text{ \AA}^3$, $Z=8$. Параметры ячейки $\theta=2.3-26.2 \text{ \AA}$, $\mu = 0.07 \text{ мм}^{-1}$. Размеры ячейки анализируемых монокристаллов $0.30 \times 0.20 \times 0.20$ (бесцветная призма). Выявленные параметры атома водорода $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.080P)^2 + 7.4283P]$ где $P = (F_o^2 + F_c^2)/3$, $(\Delta/\sigma_{max}) < 0.001$, $\Delta\rho_{min} = -0.21 \text{ е \AA}^{-3}$, $\Delta\rho_{max} = 0.23 \text{ е \AA}^{-3}$. Все физико-химические характеристики соединений (2-4) представлены в таблице 2.1.2:

Табл.2.1.2.

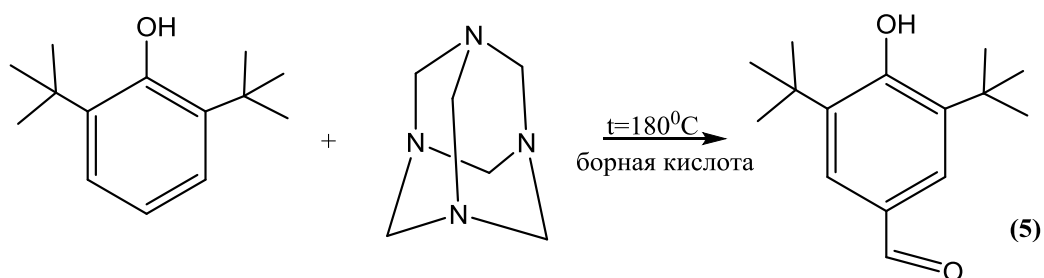
Некоторые физико-химические характеристики соединений (2-4)

№	Общая формула	Молекулярный вес	$T_{пл}, \text{ }^\circ\text{C}$	Выход, %	R_f (элюэнт ИПА:гексан 1:3)
2	$C_{24}H_{35}NO_2$	369.55	135	81	0.92
3	$C_{21}H_{36}ClNO_3$	386.02	230	64	0.84
4	$C_{23}H_{39}NO_3$	377.57	161	72	0.89

2.2. Некоторые превращения 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида

Бензальдегиды, содержащие пространственно-затрудненные фрагменты применяются в качестве синтонов для получения различных практически значимых соединений [4, с.2-20; 181, с.388-390; 184, с. 295-300; 25, с. 3057-3063; 119, с. 712-719]. Так, например, пространственно-затрудненные бензальдегиды применяются в синтезе куркумин-производных, проявляющих антипролиферативную активность [86, с. 164-168], тиазол- и дифосфат-производных играющих важную роль в современной синтетической и медицинской химии, [25, с. 3057-3062; 115, с. 1121-1128] N, S, O-содержащих амин- и амид-производных, являющихся новым поколением антиоксидантов [119, с. 712-720].

С каждым днем увеличивается потребность в новых лекарственных средствах и органических субстратах с заданными свойствами, что предопределяет новые задачи органического синтеза, в число которых входят разработки принципиально новых и удобных методов синтеза и получение на основе этих методов новых инновационных продуктов. Для успешной реализации таких процессов и методов синтеза важным фактором является правильный выбор исходного реагента и синтона. В наших исследованиях, в качестве одного из синтонов был выбран 3,5-ди-*трет*-4-гидроксибутилбензальдегид (5), который синтезировали известным методом [152, с.1-4], реакцией 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с уротропином в присутствии борной кислоты было синтезировано соединение (5). Этот выбор обусловлен тем, что данная исследовательская работа посвящена пространственно затрудненным фенолам и халконам на их основе, а данный субстрат является наиболее простым представителем пространственно-затрудненных фенолов, содержащий в положении 4-альдегидную группу. С другой стороны, выбор такого реагента был объясняется еще и тем, что карбонильная группа этого соединения является высокореакционноспособной и она освобождена от пространственного экранирования ди-третбутильных радикалов.



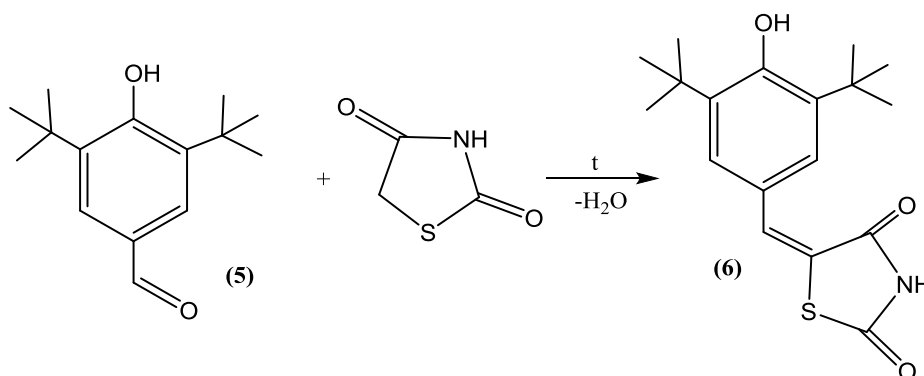
Эта реакция осуществляется по принципу реакции Даффа. Известно, что реакция Даффа является одним из самых эффективных методов синтеза карбонильных производных фенолов, наряду с такими методами формилирования ароматических соединений как реакция Вильсмейера (формамид, POCl_3), реакция Гаттермана-Коха (действие CO и HCl), синтез Гаттермана (HCN , HCl , кислоты Льюиса), и наиболее распространенная реакция Реймера – Тимана (фенол, CHCl_3 , щелочная среда).

Реакция Даффа, как известно, начинается с протонирования уротропина под действием кислоты, в результате чего формируется метилен-имин, обладающий электрофильными свойствами. Далее, наблюдается замещение протона в пара-положении ароматического ядра и дальнейшее окисление до Шиффова основания. Ну и в завершении, азометин гидролизуется с образованием карбонильного производного.

Необходимо отметить, что обычно реакцию Даффа применяют для простых фенолов, и в этом случае замещение идет преимущественно в орто-положение и выходы составляют 10-45%. Однако в случае использования пространственно-затрудненных фенолов замещение идет по свободной пара-позиции и выходы резко возрастают до 80-95%.

Как известно, одним из актуальных направлений является разработка синтетических методов получения гетероциклов с одним или несколькими *трет*-бутильными группировками, так как эти соединения имеют большое прикладное значение в качестве присадок к топливам, смазочным маслам, веществ с различными видами биологической активности (антиинфламаторной, антикарциногенной, антираковой, антимуtagenной) [8, с. 9-20]. Реакционная способность альдегида (5) недостаточно изучена, хотя на его основе можно получать различные полигетероциклические сое-

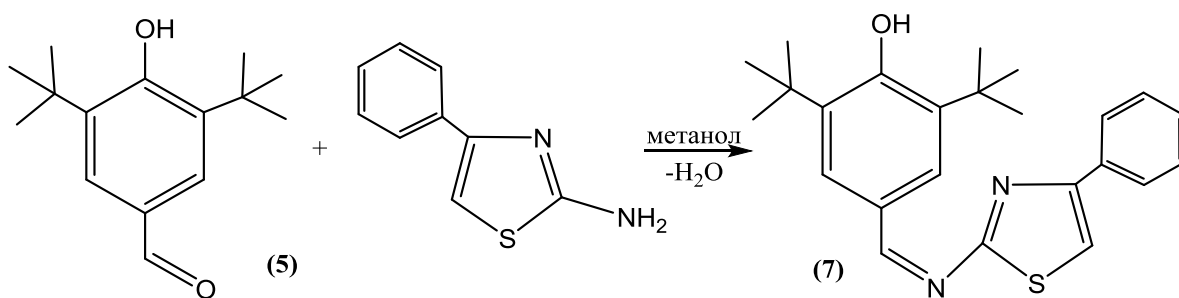
динения, в состав молекул которых могут входить различные функциональные группы, отвечающие за определенные полезные свойства синтезированных соединений. Учитывая актуальность данного направления, нами были синтезированы производные 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида (5), содержащие гетероатомы, путем его конденсации с тиазолидин-2,4-дионом. При этом, с высоким выходом (86%) получается 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-тиазолидин-2,4-дион (6).



Как видим, так как электронная пара азота находится в сопряжении с двойными связями соседних карбонильных групп, то конденсация протекает по атому углерода метиленовой группы пятичленного кольца тиазолидина, который содержит подвижный атом водорода.

Синтез соединения (6) ранее был представлен в работах [85, с. 4017-4023; 175, с. 803-806], однако в них описаны другие методики синтеза. Например, в исследованиях [85, с. 4018], показан синтез бензилидин-2,4-дионов путем конденсации Кневенагеля соответствующих тризамещенных 4-гидроксибензальдегидов с тиазолидин-2,4-дионом в среде спирта. Кроме того, в работе изучена антиокислительная активность Cu^{2+} -индуцированного окисления низко-частотных липопротеинов человека. А мы изучали антиоксидантную активность 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-тиазолидин-2,4-диона на примере инициируемого АИБН окисления кумола. Результаты проведенных исследований описаны в разделе 2.3.

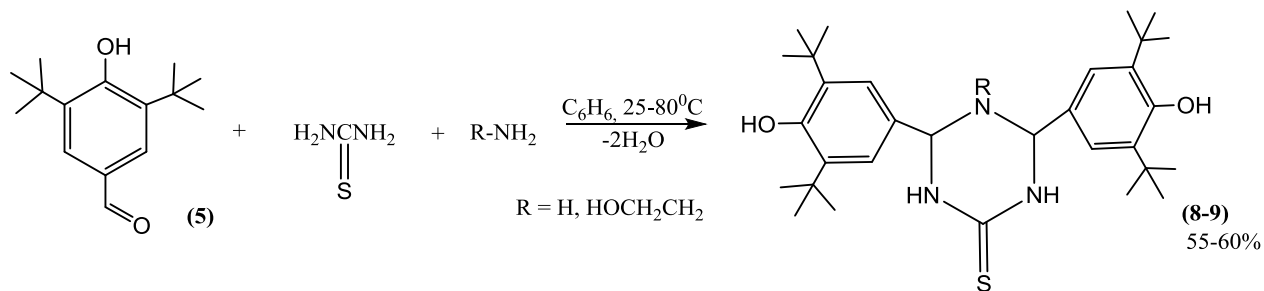
Реакция 4-арилтиазоламина с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом (5) в растворе метанола приводит к образованию 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(((4-фенилтиазол-2-ил)-имино)метил)фенола (7).



Как известно, тиазоламины способны существовать как в аминной, так и в иминной таутомерной форме. В результате данной реакции одним из ожидаемых продуктов реакции был продукт конденсации по атому азота тиазолидинового кольца, однако из реакционной смеси удалось идентифицировать лишь вещество (7).

В последнее время в органическом синтезе все чаще применяют однореакторные многокомпонентные каскадные реакции, известные также под названием тандемные или домино-реакции. В этих реакциях обычно происходит образование двух и более новых связей в ходе одной реакции, причем в каждой последующей реакции бываюи задействованы реакционные центры, возникающие на предыдущем этапе, проводимого эксперимента.

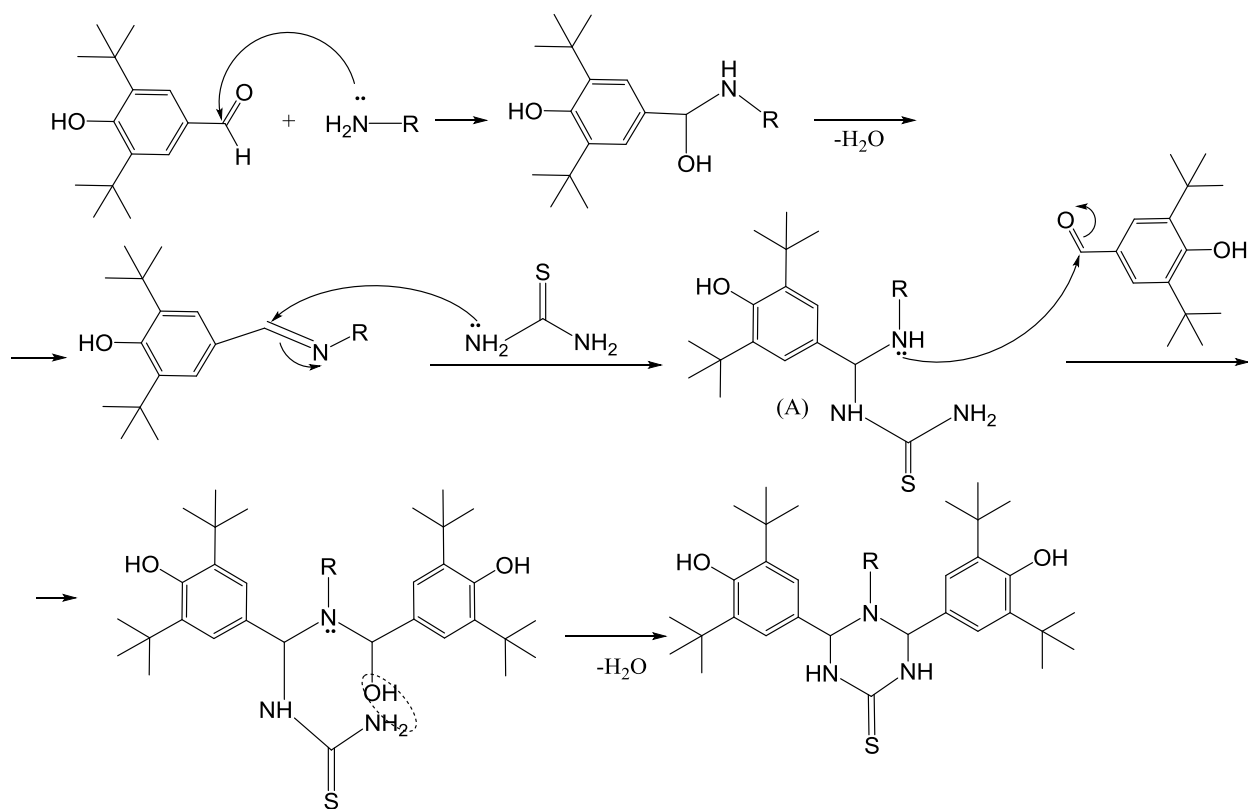
3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзальдегид (5) был введен в трехкомпонентную каскадную реакцию конденсации с тиокарбамидом и аминами, для синтеза многофункциональных реагентов с несколькими нуклеофильными и электрофильными центрами и представляющих интерес как высокоселективные лиганды аденозиновых рецепторов, применяющихся в лечении широкого спектра заболеваний, Проведенные исследования позволили нам выделить с высоким выходом 1,3,5-триазин-4-тионы (8-9), содержащие фрагмент экранированного фенола в положениях 2 и 6 [2, с. 24; 5, с. 74].



Низкий выход продукта реакции обусловлен протеканием побочных реакций.

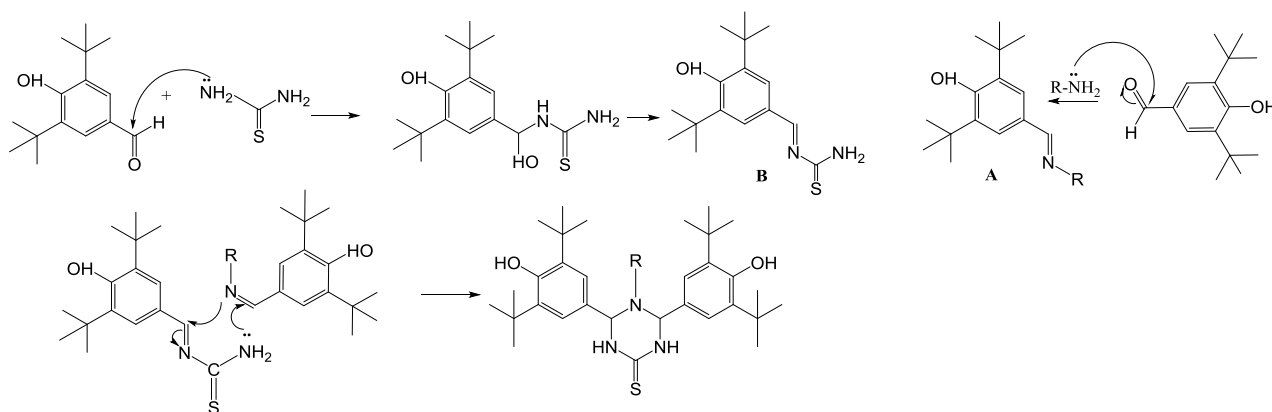
Дело в том, что тиокарбамид, в отличие от карбамида способен существовать в таутомерной (имино-тиольной) форме, т.е. нуклеофильность атома серы выше чем атома кислорода в карбамиде. Это говорит о том, что в данной реакции можно было бы ожидать также продукты первоначальной нуклеофильной атаки серы по карбонильному углероду с возможной дальнейшей циклизацией и образованием пятичленного цикла. К сожалению, все наши попытки выделить такой продукт были тщетны, т.е. в данной реакции нам удалось выделить и спектрально охарактеризовать лишь производные триазина 8-9. Вероятно, это также обусловлено тем, что реакция проводилась в воде, а как известно в водной среде преобладает тионная форма тиомочевины.

Протекание данной каскадной реакции можно представить двумя альтернативными механизмами. По первому предполагаемому механизму течения реакции может произойти сначала присоединение аминогруппы к альдегидному фрагменту с дальнейшим отщеплением воды и образованием промежуточного основания Шиффа. Присоединение тиокарбамида к полученному основанию приводит к формированию структуры аддукта (А), дальнейшая конденсация которого со второй молекулой бензальдегида (5) формирует структуры (8-9):



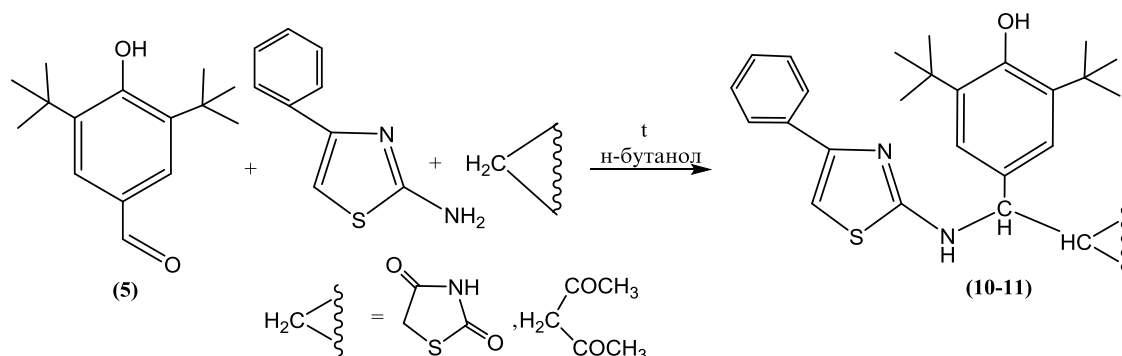
По второму, альтернативному варианту можно предположить, что, на

первом этапе реакции происходит одновременное присоединение тиокарбамида по альдегидной группе с формированием азометинового производного А и взаимодействие аминопроизводных с исходным бензальдегидом, приводящая к имину В. Дальнейшее межмолекулярное взаимодействие промежуточных аддуктов А и приводит к формированию целевого триазины. Схематично этот механизм представлен ниже:

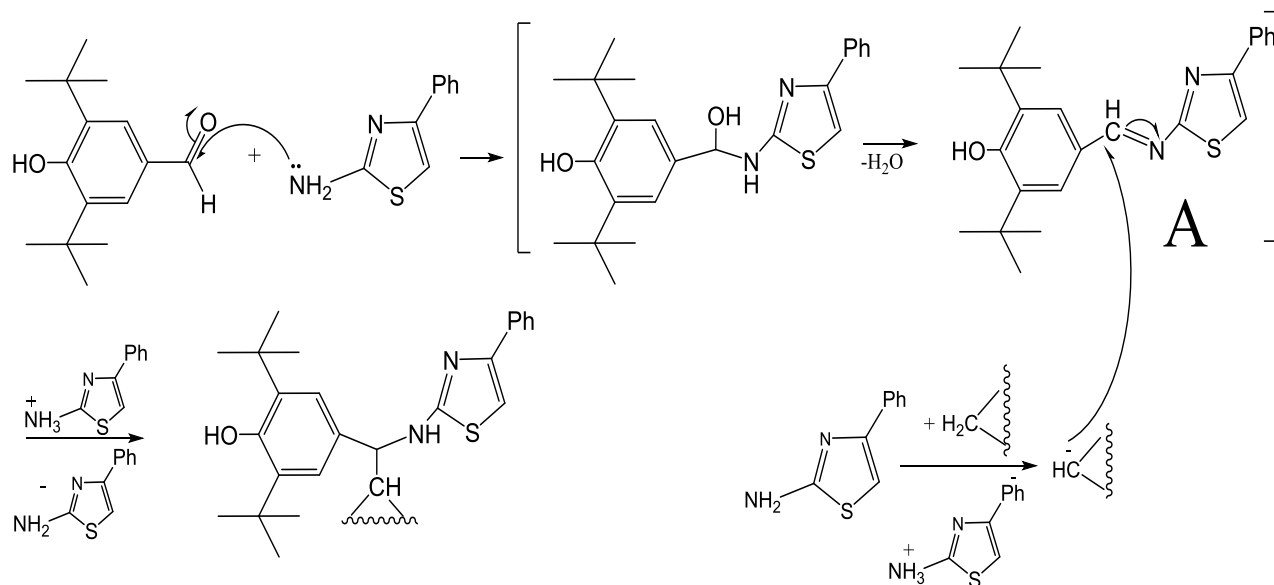


Из литературных данных известно, что циклы 1,3,5-триазинов способны раскрываться под действием активных нуклеофилов. Учитывая это, в дальнейших исследованиях предполагается возможным использовать эти вещества для получения гетероциклов типа пиримидинов, амидинов, бензимидазолов, пуринов, а также в качестве формилирующих агентов для ароматических соединений.

Продолжая исследования по синтезу гетероциклических соединений, содержащих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент, мы изучили реакцию метиленактивных соединений и 4-арилтиазоламина в трехкомпонентной конденсации с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидрокси-бензальдегидом (5). Реакции протекают с образованием соответствующих производных (10-11). В качестве метиленактивных соединений были использованы ацетилацетон и гидантион. Общая схема реакций такова:



Предполагаемый механизм течения данной реакции можно изобразить следующим образом:



Как видно из схемы, данная реакция представляет собой присоединение по Михаэлю. Метиленактивный реагент (гидантоин или ацетилацетон) в основной среде, роль которой осуществляет 4-арилтиазоламин, приобретает свойство сильного нуклеофила. Этот нуклеофил атакует атом углерода, интерметиада А, который сформировался в результате действия 4-арилтиазоламина на карбонильный углерод. В результате дальнейшего элиминирования арилтиазоламинового фрагмента образуются соответствующие продукты реакции. Первоначальная атака карбонильного атома углерода осуществляется за счет азота аминогруппы 4-арилтиазоламина, что вполне закономерно, так как другой нуклеофильный центр (атом углерода тиазоламинового кольца) является более слабым.

Структуры синтезированных соединений доказаны методами ИК, а также ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопий, а с помощью метода ТСХ наблюдали кинетический прогресс реакции.

Все синтезированные соединения представляют собой желтые кристаллы, которые растворяются во многих органических растворителях, и перекристаллизовываются в основном из спиртов. Физико-химические константы для веществ (6-11) приведены в таблице 2.2.1.

Физико-химические характеристики соединений (6-11)

Соединение	Эмпирическая формула	M_r	Выход, %	$T_{пл}$, °C	R_f (элюэнт - ИПА:гексан 1:1)
(6)	$C_{18}H_{23}NO_3S$	333.14	86	150	0.61
(7)	$C_{24}H_{28}N_2OS$	392.56	83	103	0.45
(8)	$C_{31}H_{47}N_3O_2S$	525.00	55	147	0.45
(9)	$C_{33}H_{51}N_3O_3S$	569.85	60	127	0.87
(10)	$C_{27}H_{31}N_3O_3S_2$	509.18	22	132	0.81
(11)	$C_{29}H_{36}N_2O_3S$	549.24	44	195	0.82

Во всех ИК спектрах синтезированных соединений полоса поглощения валентных колебаний ОН-группы соответствующего фенола проявляется в области $3190-3220\text{ см}^{-1}$. Полосы поглощения в области $1690, 1750, 1790\text{ см}^{-1}$ характерны для С=О связи циклических амидов. В ИК-спектре соединения (6), полоса поглощения в области 1430 и 1450 см^{-1} , соответствует колебаниям С-N-связи. Полосы поглощения в области $690-820, 820\text{ см}^{-1}$ соответствуют внеплоскостным верным колебаниям NH-связи.

В ИК-спектре соединения (7) полоса поглощения в области 1620 и 1660 см^{-1} соответствует валентным колебаниям С=N-связи, а в области 1046 см^{-1} – валентным колебаниям С-N-связи.

В инфракрасном спектре соединений (8-9), валентные колебания С=S-связи обнаружены в области $1225-1190\text{ см}^{-1}$. Следует отметить, что эту полосу в отличие от С=О связи не всегда удается выявить. В соединении (11) полосы поглощения NHCSNH проявляются в области $1335-1265\text{ см}^{-1}$.

В ИК спектрах продуктов трехкомпонентной конденсации (10), (11) полоса поглощения в области $1575-1620\text{ см}^{-1}$ соответствует валентным колебаниям енольной карбонильной связи С=О.

В ^1H ЯМР спектре соединения (6) присутствуют следующие полосы поглощения в виде синглетов: при 1.32 м.д. от восемнадцати протонов шести

метильных групп пространственно-затрудненного фрагмента, при 7.15 м.д. соответствующие двум протонам ароматического кольца, 7.81 м.д. резонансный сигнал протона СН= группы, 8.52 м.д. от протона NH-группы, и наконец, сигнал при 7.01 м. д. характеризует протон ОН-группы, присоединенной к ароматическому ядру.

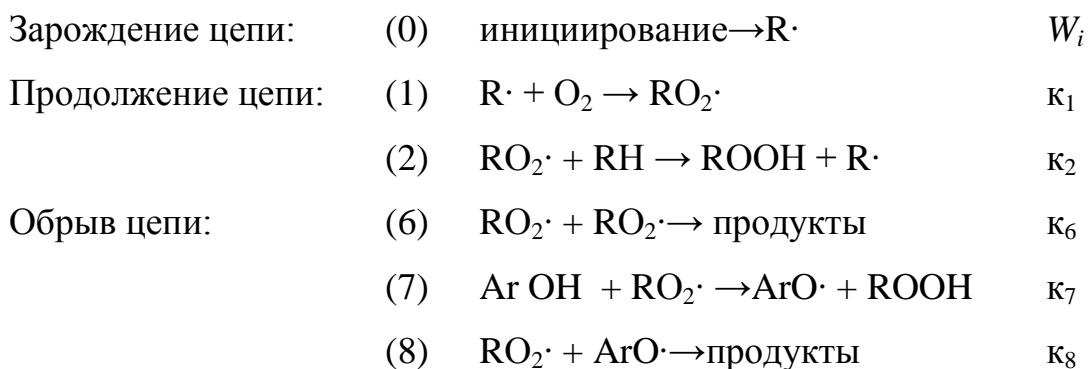
При рассмотрении ^1H ЯМР спектра синтезированного соединения (8), наблюдаются синглеты в области 1.37 м.д. от тридцати шести протонов двенадцати метильных групп, 3.42 м.д. сигнал протона NH-группы, которая на связана с тионным фрагментом, 5.31 м.д. от двух протонов СН-групп, соединенных с NH, 7.12 м.д. двух протонов ароматических гидроксидов, 7.18 четырех протонов ароматического кольца, 8.79 м.д. протонов двух протонов двух NH, связанных с C=S.

В ^1H ЯМР спектре соединения (11), который является одним из представителей ряда продуктов трехкомпонентной конденсации, наблюдаются следующие разнотипные сигналы: синглет при 1.38 м.д. восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, синглет при 2.29 м.д. шести протонов двух CH_3 групп, входящих в состав COCH_3 , триплет при 3.65 м.д. протона СН-группы, которая связана с двумя COCH_3 , триплет при 4.88 протона, СН-группы, связанной с ароматическим кольцом и NH. Синглетные пики при 6.60 м.д. и при 6.97 м.д. соответствуют NH- и СН-протонам тиазолидинового кольца. Протоны СН-групп ароматических колец выявлены в виде дублета при 7.22 (ароматика с трет-бутильным фрагментом), а также синглет при 7.31 м.д. вух, триплет при 7.35 м.д. одного, и дублет при 7.62 двух протонов СН-групп другого ароматического ядра, а синглет при 7.13 м.д. соответствует протону гидроксильной группы.

Структуры синтезированных соединений позволяют прогнозировать способность этих веществ проявлять устойчивость и высокую антиокислительную активность.

2.3. Антиоксидантная активность соединений (5-11)

Как известно, окисление – это свободно-радикальный процесс, который включает 3 основные стадии: инициирование, продолжение и обрыв цепи. Краткая кинетическая схема этого процесса может быть изображена следующим образом.



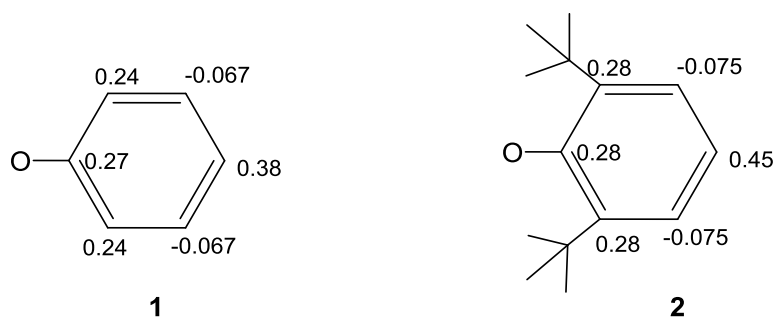
Как видно из схемы, фенольный антиоксидант расходуется только в реакции (7). Поэтому в математических расчетах используют k_7 .

Также известно, что гомолитический распад углеводородов образует алкильный радикал, который реагируя с кислородом формирует пероксильные радикалы. Антиоксиданты, которые являются донорами водорода, такие как – пространственно-затрудненные фенолы, ингибируют окислительный процесс. Экранирование фенольного гидроксила как минимум одной объемной алкильной группой в орто-положении уже дает скачок антиокислительной активности. Стерические препятствия уменьшают способность феноксильного радикала захватывать водородный атом субстрата и таким образом приводит к сокращению количества алкильного радикала, инициирующего окисление [165, с. 465-470; 169, с. 102].

Радикалы, образуемые молекулами фенольных антиоксидантов характеризуются высокой стабильностью, которая объясняется наличием термодинамических и кинетических факторов [15, с.128-130]. Термодинамический фактор - это низкая энергия образования фенольных радикалов, что связано с делокализацией электронной плотности, т.е. чем больше делокализация, тем меньше энергия образования и радикал стабилен.

Если рассмотреть значения спиновой плотности в феноксильном радикале (1) и радикале 2,4,6-три-*трет*-бутилфенола (2), которые вычислены

исходя из констант сверхтонкого взаимодействия, то увидим, что максимальное значение плотности достигается в паразположении .



Причем степень смещения неспаренного электрона атома кислорода на кольцо выше в случае (2).

Кинетический же фактор обусловлен структурными особенностями, а именно – π -экранированием радикального центра. В результате, эти центры становятся малореакционными. Таким образом, вследствие распределения спиновой плотности, кинетически устойчивыми являются те феноксильные радикалы, которые имеют алкильные заместители в орто- и пара-положениях ядра, и с увеличением объема этих заместителей кинетическая стабильность возрастает, что в свою очередь повышает их антиоксидантные характеристики.

Задача повышения эффективности антиокислительных свойств фенолов, введением других функциональных групп, которые также ингибируют процессы окисления является одной из наиболее актуальных. Предполагается, что у подобных структур, из-за эффекта синергизма (т.е. одновременного влияния) увеличится антиокислительная активность, но в то же время уменьшается возможность побочных эффектов токсичности. Наиболее актуальным важным является вопрос синтеза природных соединений, обладающих пролонгированным действием, а также высокой биодоступностью и минимальным побочным влиянием.

Синтезированные в данном научном труде молекулы, также можно отнести к так называемым «гибридным структурам», так как кроме фенольного фрагмента, который сам по себе является сильным антиоксидантом, также и тиазолидиновый, тионовый и другие структурные элементы [11, с. 484-488]. Мы предполагаем, что представленные соединения из-за синергического влияния нескольких функциональных групп, действующих по различным

механизмам ингибирования, будут проявлять стойкую и высокую антиоксидантную активность.

В данной диссертации, изучение антиоксидантных свойств синтезированных соединений проводилось совместно с лабораторией «Химия присадок» Института Химии Присадок Национальной Академии Наук Азербайджана. В этой лаборатории существуют стандартные методики выявления антиокислительной активности соединений. Так, для характеристики антирадикальной активности соединений, для измерения константы скорости k_7 использовался так называемый «режим инициированного окисления». Этот метод эффективен с точки зрения сокращения длительности эксперимента. Использование радикального инициатора, высокого давления кислорода, низких концентраций ингибитора дает возможность сократить стадии процесса, которые протекают с высокими скоростями и упростить математическое описание за счет приближений, которые описаны ниже.

Выявлено, что исследованные соединения достаточно эффективно ингибируют автоокисление кумола (рис. 2.3.1) [14, с. 631-633].

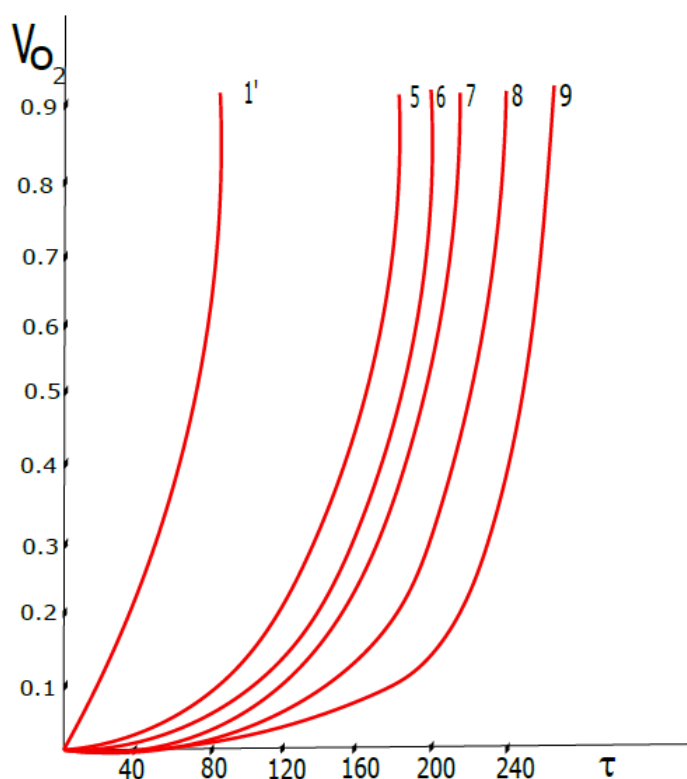


Рис. 2.3.1. Кинетические кривые автоокисления кумола в присутствии соединений (5)-(9), $t=110^{\circ}\text{C}$. V_{O_2} - объем поглощенного кислорода (мл), τ -время реакции (мин), $[\text{In}]_0=(\text{моль}\cdot\text{л}^{-1}):1'-0, 5-9 = 5\cdot 10^5(\text{моль}\cdot\text{л}^{-1})$.

В качестве инициаторов обычно применяют термически нестойкие азосоединения или органические пероксиды: пероксид *трет*-бутила $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{O}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, пероксид ацетила $\text{CH}_3\text{COO}-\text{OCOCH}_3$, азобисизобутиронитрил $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{N}=\text{NC}(\text{CN})(\text{CH}_3)_2$. Именно последний был выбран инициатором в наших исследованиях.

Установлено, что при иницируемом азоиизобутиронитрилом (АИБН) окислении кумола в присутствии соединений (5)-(10) (60°C , $[\text{АИБН}]=2 \cdot 10^{-2}$ моль·л⁻¹), что они активно обрывают цепи окисления, реагируя с кумилпероксидными радикалами (рис. 2.3.2).

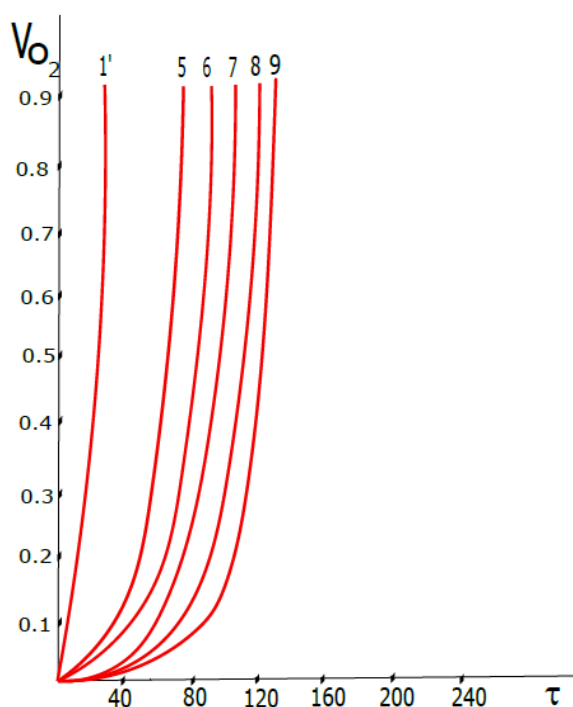


Рис. 2.3.2. Кинетические кривые иницированного окисления кумола в присутствии синтезированных соединений (5)-(9). V_{O_2} - объем поглощенного кислорода (мл), τ -время реакции (мин), $[\text{In}]_0=(\text{моль} \cdot \text{л}^{-1})$: 1' - 0, 5-9 - $5 \cdot 10^{-5}$

Показателями эффективности антиоксидантов являются индукционный период и химическая стабильность.

Период индукции - это время, в течение которого топливо «сопротивляется» кислородному окислению. Введение в топливо ингибиторов сначала тормозит окисление. Однако, по истечении определенного времени, они начинают расходоваться и наблюдается процесс окисления.

Стехиометрический коэффициент f , комолекуле ингибитора вычисляли по

значению периода индукции $\tau_{\text{инд}}: f = \tau_{\text{инд}} \cdot W_{\text{инд}} / [\text{In}]_0$,

здесь $W_{\text{инд}}$ - скорость инициирования, $[\text{In}]_0$ – начальная концентрация ингибитора.

Из уравнения видно, что величина периода индукции линейно возрастает с увеличением концентрации ингибитора. Чтобы установить антирадикальную активность нужно выяснить линейную зависимость периода индукции от концентрации ингибитора. Нарушение линейности говорит о протекании побочных реакций с дополнительным расходом ингибитора.

По кинетическим кривым поглощения кислорода рассчитывали константу скорости взаимодействия исследуемых ингибиторов с пероксидными радикалами k_7 [19, с. 471-474; 22, с. 110-113]. С этой целью, кинетические кривые трансформировали из координат $V_{[\text{O}_2]} - \tau$ в координаты $[\text{O}_2]^{-1} - \tau^{-1}$ а по тангенсу угла наклона прямой α , равному согласно работам [23, с. 110-113]. $\text{tg } \alpha = f k_7 [\text{In}]_0 / (k_2 [\text{RH}] W_{\text{инд}})$, находим величину k_7 , где k_2 – константа скорости зарождения цепи, равная $1.51 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; $[\text{RH}] = 7.17 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$.

Из таблицы 2.3.1, в которой показаны кинетические параметры соединений (6)-(9), (11) с кумилпероксидными радикалами f , k_7 (60°C , $[\text{АИБН}] = 2 \cdot 10^{-2} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$) и разложения гидропероксида кумила k , ν (110°C), видно что значения k_7 изменяются в пределах $1.6-4.09 \text{ л}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ (в случае электронодонорных заместителей выше, чем у электроноакцепторных). Что касается величины f , то она изменяется в пределах $1.2-2.16$.

Табл. 2.3.1.

Кинетические параметры реакции соединений (5)-(9)

Соединение	T=60°C		T=110°C		T=110°C	
	f	$k_7 \cdot 10^{-4}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	k , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ν	$[\text{In}]$ моль·л ⁻¹	τ мин
(5)	1.3	1.6	18.5	20000	$5 \cdot 10^{-5}$	90
(6)	1.2	4.09	40	45000	$5 \cdot 10^{-5}$	100
(7)	2.16	3.8	33	30000	$5 \cdot 10^{-5}$	180
(8)	1.56	3.94	35	40000	$5 \cdot 10^{-5}$	130
(9)	1.8	1.72	28	20000	$5 \cdot 10^{-5}$	150

На рис. 2.3.3. представлена кинетическая кривая разложения ГПК [ROOH] (моль·л⁻¹) в присутствии соединения (5).

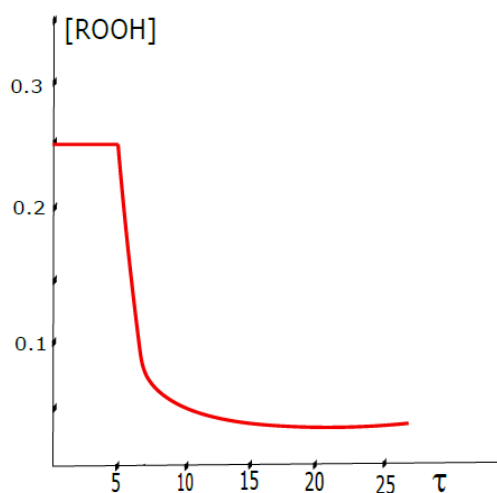


Рис. 2.3.3. Кинетическая кривая разложения ГПК [ROOH] (моль·л⁻¹) в присутствии соединения (5). $t=110^{\circ}\text{C}$; $[\text{In}]_0=1\cdot 10^{-4}$, $[\text{ROOH}] = 0.26$ моль·л⁻¹, τ = время реакции, мин.

Реакцию соединений (5)-(9) с гидропероксидом кумила (ГПК) проводили в хлорбензоле в атмосфере азота при 110°C . Установлено, что все исследованные соединения разлагают ГПК. Как видно на примере ингибитора (5) (Рис.2.8), кинетическая кривая разложения ГПК под действием синтезированного соединения (5) имеет S-образный вид, характерный для автокаталитического процесса. На начальном этапе реакции наблюдается определенный период индукции, а расход ГПК навелик, а затем идет его быстрое каталитическое разложение, из-за чего скорость реакции уменьшается, т.к. уменьшается концентрация ГПК.

Вероятно, сначала вещество взаимодействует с ГПК, и затем продукт превращения каталитически разлагает ГПК.

Для определения стехиометрии исследуемой реакции брали избыточное количество ГПК. Каталитический фактор ν характеризует количество молекул ГПК, которое разлагает одна молекула ингибитора. Его значения рассчитывали по формуле $\nu=[\text{ROOH}]_0-[\text{ROOH}]_{\infty}/[\text{In}]_0$, где $[\text{ROOH}]_0$ и $[\text{ROOH}]_{\infty}$ - соответственно исходная и конечная концентрации ГПК, $[\text{In}]_0$ - исходная концентрация ингибитора. Исследования показали, что одна молекула синтезированных соединений (5)-(9), (11) может разлагать десятки тысяч молекул ГПК (табл. 2.4)

2.4. Синтезы на основе 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12)

Хотя химия халконов имеет давнюю историю, однако внимание ученых к ним не ослабевает. Причем в процессе изучения применяются не только классические, но современные методы: синтезы на твердых подложках, применение ионных жидкостей, использование микроволнового излучения. В результате наблюдается сокращение времени реакции, повышение выхода, а также соответствие экологическим задачам.

Будучи производными 1,3-дифенил-2-пропен-1-она, халконы входят в состав многих растительных ресурсов. Они представляют собой ароматическую систему с ненасыщенной боковой цепью. Другими словами это 1,3-дифенил-2-пропен-1-он, где два ароматических кольца соединены α,β -ненасыщенной карбонильной системой. Обычно халконы синтезируются путем конденсации Кляйзена-Шмидта, которая включает кросс-альдольную конденсацию альдегидов и кетонов в присутствии щелочных или кислотных катализаторов через дегидратацию [127, с. 126; 108, с. 4596; 133, с. 323].

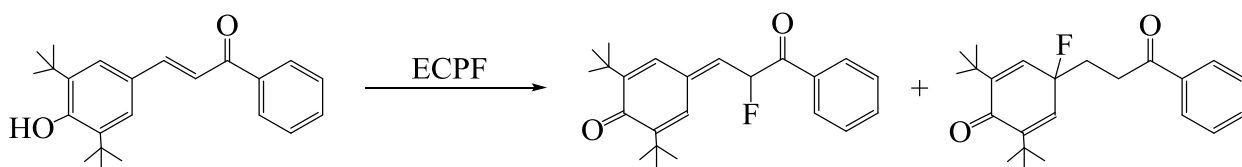
Производные халкона проявляют анти-инфламаторную [56, с. 43-45], кардиоваскулярную [111, с. 1311-1312], антираковую [73, с. 1425; 96, с. 730-731; 146, с. 58-65], анти-ВИЧ активность [28, с. 175-180]. Они также обладают различными видами фармакологической активности: антиаритмической, антигипертензивной, антидиабетной, антигистаминной, иммуномодулирующей, гипнотической, антиспазмолитической [124, с. 180-183]. Противοинфекционная активность халконов подробно описана авторами [121, с.6612-6618]. Методы синтеза и биологическая активность халконов в общем виде представлена в обобщающем труде [189, с. 7762-7800] и в статьях [40, с. 2485-2489; 78, с. 1898-1903].

В обзоре литературы также показано, что халконы являются важным классом природных соединений, так как многие его представители проявляют антиокислительную и липидо-пероксидазную ингибирующую активность. Учитывая все вышесказанное, можно отметить актуальность синтеза новых

представителей класса халконов, а именно халконов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола.

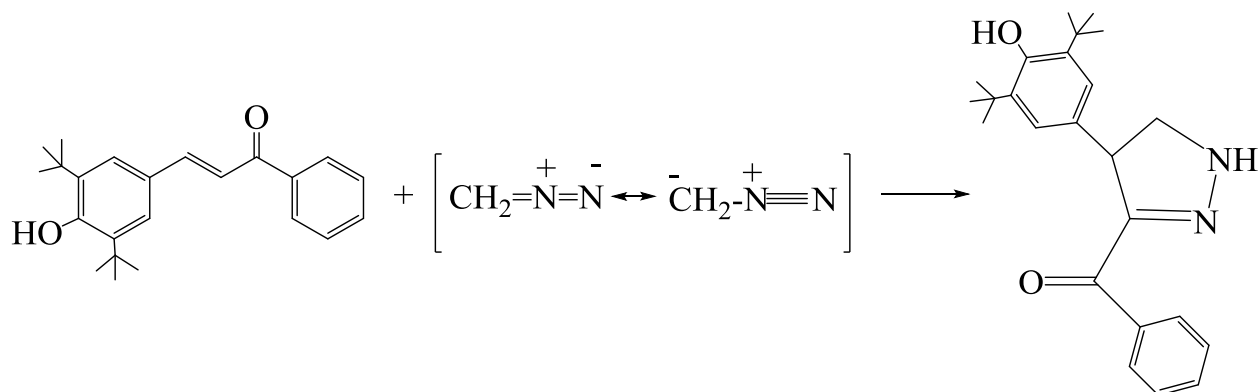
В сфере синтеза халконов и различных их сложных производных на кафедре «Нефтехимия и технология нефти» Бакинского Государственного Университета, под руководством д.х.н. профессора Мамедова И.Г. также были проведены исследования [112, с. 192-195; 123, с. 1-5; 113, с. 234-238; 114, с. 147-153]. Основным направлением этих работ является присоединение по Михаэлю метиленактивных соединений к халконам. В качестве халконов преимущественно использовались производные алкилфенолов. Например, в работе [123, с. 2] представлено взаимодействие 1,3-дифенил-2-пропен-1-она 1-фенилбутан-1,3-дионом в различных условиях.

А в мировой науке не были проведены широкие исследования реакций на основе 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12). Существуют лишь несколько трудов [59, с. 753-758; 58, с. 47-51; 107, с. 669-681]. Например, в работе [59, с. 753] показаны исследования анодного фторирования этил-циннаматов, цинналонитрила, фенил стирил кетона и *трет*-бутил-стирилкетона с использованием различных источников фтора в CH_2Cl_2 . Причем анодное фторирование перечисленных соединений проводилось для смеси двух диастереомеров, эритро- и трео. Установлено, что комнатная температура является наиболее оптимальной для этих реакций. Кроме того, представлены рассуждения о механизме превращений.



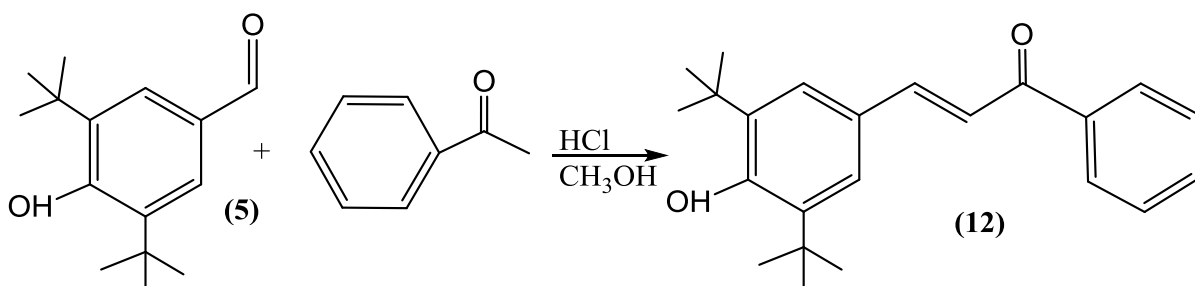
Как видно их схемы фторирование протекает когда фенил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксиарилкетон фторируется в кислотных условиях и при использовании $\text{Et}_4\text{NF} \cdot 2\text{HF}$ в качестве источника фтора и дихлорметана в качестве электролитического растворителя. В работе предположили, что электро-донорная *трет*-бутильная группа меняет механизм реакции и получается два различных производных.

А в работе [58, с. 48] представлен синтез соответствующих пиразолидинов путем 1,3-дипольного циклоприсоединения diazometана к халконам, содержащим пространственно-затрудненный фрагмент.



Анализ труда [7, с. 116-118], показал, что реакция анилина и его производных с бензальацетофенами региоспецифична и приводит только к образованию ариламино-кетонсв - продуктов присоединения по двойной углерод-углеродной связи халконов. Впервые установлено, что эта реакция может протекать по второму направлению с участием карбонильной группы амбидентных халконов, приводящему к образованию оснований Шиффа [7, с. 117-118].

Однако, несмотря на то, что, различные ученые проводили синтезы производных халкона, тем не менее данное направление изучено не так подробно. Учитывая это, соединение (12) было использовано нами в качестве синтона в ряде синтезов. По известной методике [92, 1619-1626] путем конденсации ацетофенона с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегидом (5), в присутствии метанола и в кислой среде, нами был синтезирован 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (12) (см. приложение 5, с. 167).



Несмотря на то, что данное соединение (12) ранее описано в литературе,

впервые нами проводилось его рентгеноструктурное исследование [93, с. 947-948]. Кристаллическая решетка соединения (12) (Рис. 2.4.1.) относится к моноклинической сингонии ($P2_1$). Кристаллы выращены из раствора соединения в этаноле. Параметры решетки таковы: $a = 8.9114(3) \text{ \AA}$, $b = 17.7151(6) \text{ \AA}$, $c = 12.6087(5) \text{ \AA}$, $\beta = 100.052(1)^\circ$, $V = 1959.93(12) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$. Размер измеряемого монокристалла вещества $0.20 \times 0.20 \times 0.20 \text{ mm}$. Параметры атомов водорода $w = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.077\text{P})^2 + 1.0101\text{P}]$ где $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$ (Δ/σ) $_{\text{max}} < 0.001$, $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.54 \text{ e \AA}^{-3}$, $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.51 \text{ e \AA}^{-3}$.

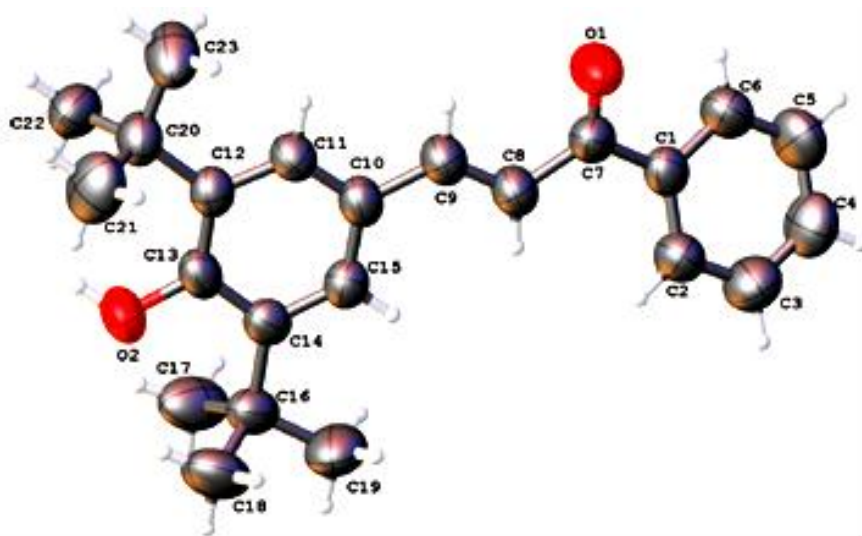


Рис. 2.4.1. Молекулярная структура соединения (12).

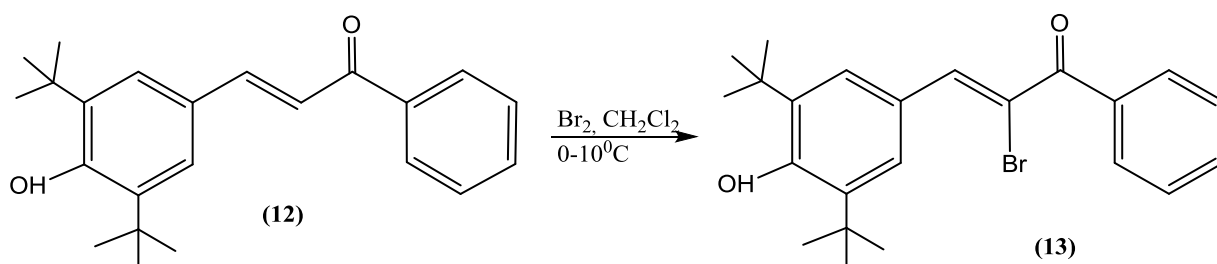
Конформация вокруг $\text{C}=\text{C}$ двойной связи – E. Это означает, что старшие заместители у каждого углеродного атома двойной связи расположены по разные стороны по отношению к ней. Торсионный угол $\text{C}7-\text{C}8-\text{C}9-\text{C}10$ составляет $175.88(5)^\circ$. В представленном соединении (12) диэдральный угол между плоскостями ароматических колец равен $21.77(10)^\circ$. E-конфигурация, по нашему мнению, является более устойчивой в данном случае, так как объемные заместители не создают друг для друга стерических препятствий друг для друга.

В кристалле, наблюдаются межмолекулярные $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ водородные связи и по этой причине молекулы образуют цепь по оси ac . Эти супрамолекулярные свойства, а также геометрические и молекулярные

параметры полностью соответствуют молекуле 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил) проп-2-ен-1-она, а также подобным соединениям [48, с. 1-14].

Водородные атомы локализованы объективно в разностных синтетах Фурье и уточнены с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами с использованием подвижной модели. Расстояние С-Н 0.93 Å (для ароматического кольца), 0.96 Å (для СН₃ групп), и значение U(H) = 1.2Ueq (C) (для СН в ароматике), и 1.5Ueq (C) (для СН₃) и расстояние О—Н составляет 0.8802 Å, где значение U(H) для 1.2Ueq(O).

Далее были проведены различные синтезы на основе соединения (12). Впервые нами было осуществлено бромирование халкона (12). Видимо, на первом этапе реакции, происходит присоединение молекулы брома по двойной связи. А затем с учетом довольно большой подвижности атома водорода в полученном промежуточном соединении за счет электроноакцепторного влияния карбонильной группы, происходит дальнейшее элиминирование НВr с формированием структуры продукта (13) [39, с. 13]. Продукт перекристаллизовывали из бензола и диоксана.



Синтезированное соединение (13), 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он, является новым, и ранее в литературе не представленным. Его структура подтверждена как данными ¹H, ¹³C ЯМР (Рис. 2.4.2) и масс-спектроскопий, так и методом рентгеноструктурного анализа.

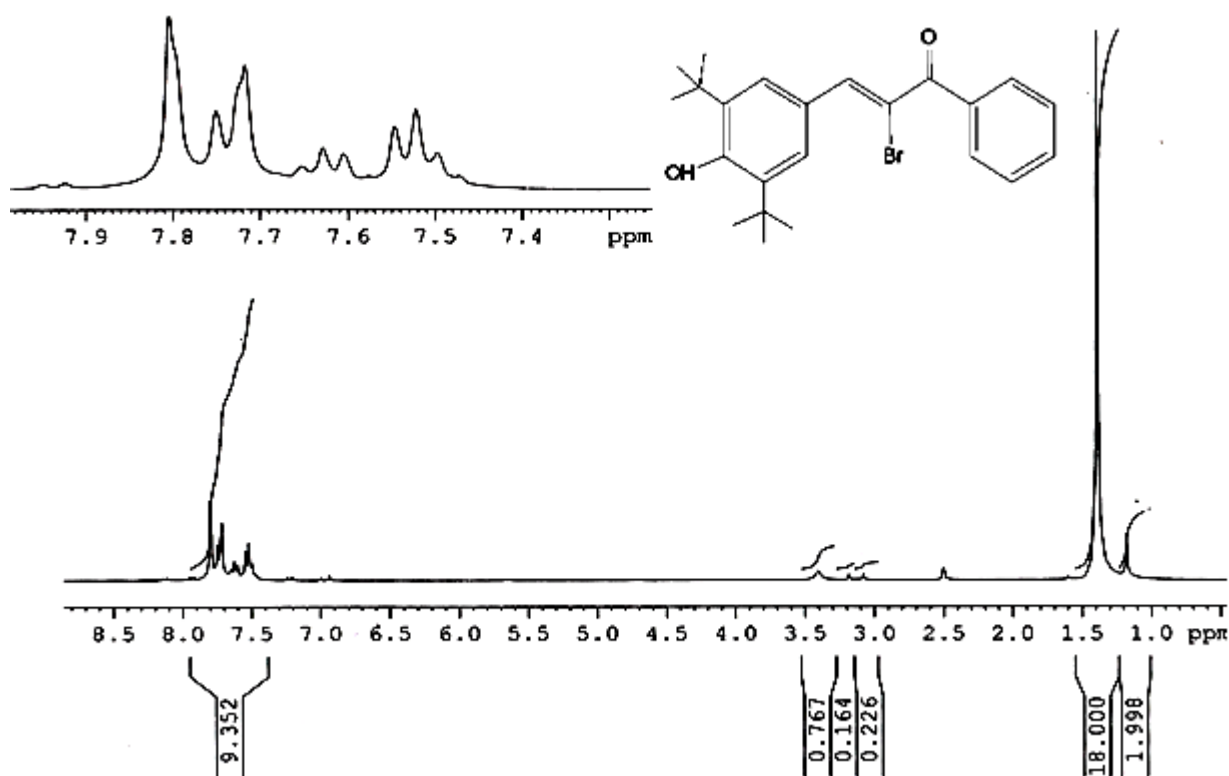


Рис. 2.4. ^1H ЯМР спектр 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-шидроксифенил)-1-фенил-проп-2-ен-1-она (13).

В ^1H ЯМР-спектре 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-шидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13) наиболее интенсивный сигнал проявляется в виде синглета при 1.41 м.д., что соответствует восемнадцати протонам шести метильных групп фрагмента пространственно-затрудненного фенола, а также мультиплета при 7.48-7.83 м.д. девяти протонов пяти СН-групп ароматического кольца, связанного с карбонильной группой, двух СН-групп фенольного ароматического кольца, одной СН= группы и одной гидроксильной группы. Все пики согласуются со структурой соединения (13). Углеродный спектр синтезированного нового соединения (13) представлен в приложении 6 на стр.167.

Далее, бесцветный монокристалл соединения (13) был подробно исследован методом РСА [37, с. 1019-1020] (Рис. 2.4.3.).

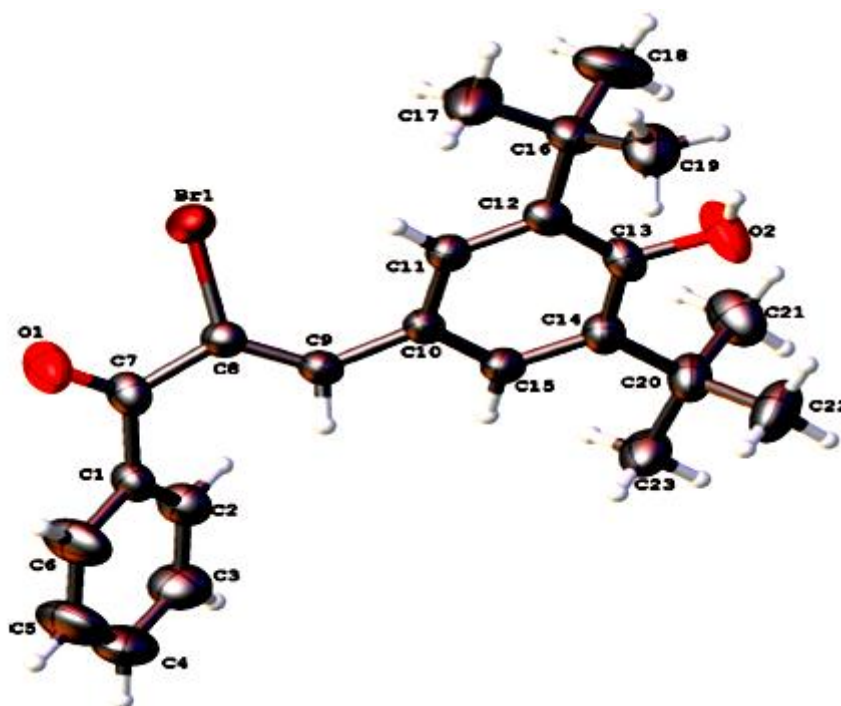


Рис. 2.4.3. Молекулярная структура соединения (13).

Кристаллическая решетка 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13) относится к моноклинической сингонии (P21/n), с характеристиками $a = 10.3200(18) \text{ \AA}$, $b = 15.905(3)(6) \text{ \AA}$, $c = 12.913(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97.683(4)$, $V = 2100.6(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $R_{\text{gt}}(F) = 0.032$, $wR_{\text{ref}}(F2) = 0.087$, $T = 296(2) \text{ K}$. $a = 10.3200(18) (\text{ \AA})$, $Z = 4$. Размер анализируемого монокристалла: $0.17 \times 0.15 \times 0.15 \text{ мм}$. Параметры атомов водорода Δr_{max} , Δr_{min} ($e \text{ \AA}^{-3}$) 0.45 , -0.26 . Атомы водорода локализованы объективно в разностных Фурье-синтезах, и согласуются с фиксированными индивидуальными параметрами местонахождения. При использовании подвижной модели с длиной связи C—H 0.93 \AA (для ароматического кольца), 0.96 \AA (в CH_3 группе), а значения $U(\text{H})$ составило $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ (для CH в ароматике), and $1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ (для r CH_3). Рассотяние O—H составляет 0.8601 \AA , со значением $U(\text{H})$ равным $1.2U_{\text{eq}}(\text{O})$.

Синтезированное соединение является потенциальным диагностикумом для фармацевтической химии и представляют огромный интерес для препаративного органического синтеза в качестве строительных блоков с высокой реакционной способностью. Учитывая, как практическую, так и синтетическую значимость альфа-галогенхалконов в качестве удобных

синтетических строительных блоков [143, с. 2059], редакция немецкого кристаллографического журнала «Zurchrift fur Kristallographie» представила структуру синтезированного бромхалкона (13) на обложке одного из номеров (Рис. 2.4.4).



Рис.2.4.4. Обложка журнала «Zurchrift fur Kristallographie» (2018, v. 233, №6).

Наличие объемных электроэцепторных групп в α -положении приводит к повышению электрофильных свойств данного соединения. В соединении (13) диэдральный угол между основными плоскостями ароматических колец составляет $40.36 (12)^\circ$. Результат расширенного поиска в Кэмбриджской базе данных (Cambridge Structural Database) [74, с. 171-179], подобных соединений выдал лишь соединение под названием 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил) проп-2-ен-1-он [48, с. 1-14], что также подтверждает тот факт, что синтез и подробное исследование строения соединения (13) впервые был осуществлен нами.

Геометрические и молекулярные параметры соединений 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил) проп-2-ен-1-она [48,

с.1] и (13) очень схожи, при этом отличаясь по типу упаковки молекул в кристаллической решетке. Однако, в кристалле, молекулы соединения (13) связаны лишь Ван-дер-Вальсовыми взаимодействиями, в то время как в 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил) проп-2-ен-1-оне [74, с. 171-175], они связаны водородными связями. Конформацией относительно двойной связи C=C является *Z*, с торсионным углом C7—C8—C9—C10 176.26 (3) °, в то время как было показано выше конформация для соединения (12) была *E*, по-видимому это связано с наличием объемного галогенового заместителя в структуре молекулы (13). В таблице 2.4.1 показаны основные геометрические параметры водородной связи в соединениях (12) и (13), а с подробными кристаллографическими показателями соединения (13) можно ознакомиться в приложениях.

Табл. 2.4.1.

Геометрические параметры водородной связи в соединениях (12) и (13) (А°, °).

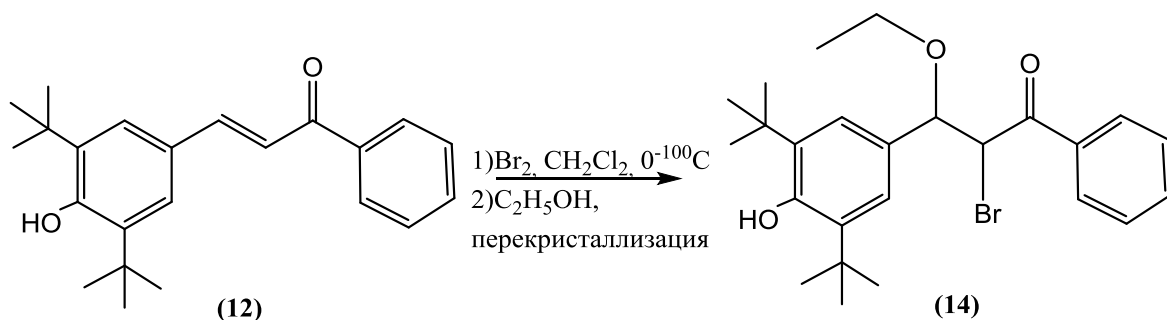
№	D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...A
12	O2–H2...O1 ⁱ¹	0.84	2.00	2.743 (2)	142
13	O2–H2...O1 ⁱ²	0.86	2.32	2.784 (3)	114

Как было представлено выше, при бромировании 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) образовалось соединение (13). Однако, выяснилось, что при проведении бромирования соединения (12), в присутствии дихлорметана и перекристаллизации продукта из этанола, удается получить 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он) (14), что можно объяснить нуклеофильным присоединением спирта к двойной связи молекулы бром-халкона (13). Во избежание этого процесса дальнейшую очистку продукта реакции проводили перекристаллизацией из абсолютного бензола.

Полученный экспериментальный факт, подтолкнул нас к пути более углубленного исследования данного направления, о чем будет сказано далее.

Попытка перекристаллизации полученного бромхалкона (13) из этилового

спирта показала, что используемый растворитель вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по C=C двойной связи халкона с образованием бромпроизводного (14).



Этот результат поддал нам идею исследовать поведение синтезированного бромхалкона (13) в присутствии спиртов. Были определены ряд направлений синтеза производных 2-бromo-3-(3,5-ди-*т*рет-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13).

Первое направление – изучение реакции Михаэля - присоединения спиртов к пространственно-затрудненным бромпроизводным халконам (13). Здесь хотелось бы отметить, что так называемые «органические реакции, индуцированные микроволновым излучением» (Microwave-induced Organic Reaction Enhancement - MORE) набирают популярность как нетрадиционная техника для быстрого органического синтеза. Основным преимуществом этого метода является простота достижения очень высокой температуры, удобный контроль за выбросом энергии, высокие выходы и скорость реакций. Использование микроволнового излучения позволяет в десятки раз ускорить осуществление многих органических реакций, повысить выход целевого продукта, направить реакцию по нужному пути (с использованием микроволнового катализа) [17, с. 28]. Активации, путем ультразвукового или микроволнового излучения, позволяют проводить химические реакции с высокой степенью эффективности, по сравнению с традиционными методами – термическим нагревом и механическим перемешиванием. Эффект МВИ можно объяснить совместным влиянием термического и нетермического эффекта (перегрев, локальный перегрев, селективный перегрев), а также

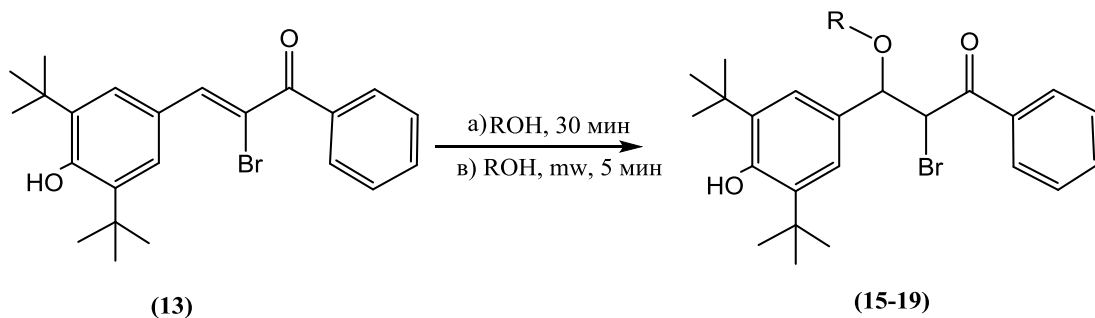
диффузией, которая может повысить вероятность столкновений молекул. Эффекты могут быть объяснены по закону и уравнению Аррениуса –

$$k=A \cdot \exp (-\Delta G/RT)$$

Возрастание предэкспоненциального множителя A , характеризующего вероятность столкновения молекул, приводит к возрастанию скорости реакции. На эффективность столкновений может повлиять взаимная ориентация полярных молекул, участвующих в реакции. Т.к. этот фактор зависит от частоты вибраций атомов в области контакта, то можно утверждать, что на это влияет микроволновое поле. Кроме того, при МВИ наблюдается снижение энергии активации ΔG , которая учитывает вклад энтальпии и энтропии также приводит к возрастанию скорости реакции. Ученые объясняют снижение энергии активации при МВИ более сильной стабилизацией переходного состояния по сравнению с основным [17, с. 28]. Среди дополнительных преимуществ применения микроволновой активации можно отметить: удобство оптимизации реакций, простоту создания экстремальных реакционных условий, уменьшение времени проведения реакции, увеличение чистоты получаемых соединений. По этой причине во многих синтезах мы воспользовались техникой MORE [62, с.21445-2148; 41, с.5747].

Реакции проводились при температуре кипения спирта в течение 30 минут, а также при микроволновом излучении, что позволило снизить время протекания реакции до 5 минут и повысить выходы, причем в этих условиях мы не наблюдали образование побочных продуктов. Как и ожидалось, в обоих случаях, взаимодействие с *трет*-бутиловым спиртом осуществить не удалось в силу стерических препятствий.

Результаты полученных исследований показали, что действительно, в присутствии других спиртов также происходит нуклеофильная атака неподеленной пары спирта по двойной связи бромхалкона (13) с формированием структур (15-19).



R = CH₃ (15), HOCH₂CH₂ (16), ClCH₂CH₂ (17), CH₃CH(CH₃)CH₂ (18), C₆H₅CH₂ (19)

Следует отметить, что при использовании в данной реакции изопропилового и *трет*-бутилового спирта реакция не протекает, что видимо связано со стерическим действием изопропилового и *трет*-бутилового радикалов.

На протонном спектре вещества (14) (Рис.2.4.5) идентифицированы следующие разнотипные сигналы: триплет при 0.90 м.д. трех протонов метильной группы, синглет при 1.39 м.д. восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, кватрет двух протонов CH₂O при 3.36 м.д., дублет при 4.79 м.д. протона СН-Br, дублет при 5.58 м.д. протона СН-O, синглет при 6.96 м.д. соответствующий протону гидроксильной группы ароматического кольца, синглет при 7.22 м.д. характеризующий два протона ароматических СН-групп, триплет при 7.55 м.д. идентифицирующий два протона следующих СН-групп ароматики, триплет при 7.68 м.д. одного протона СН группы кольца и наконец, дублет при 8.12 м.д. двух протонов оставшихся двух ароматических СН-групп.

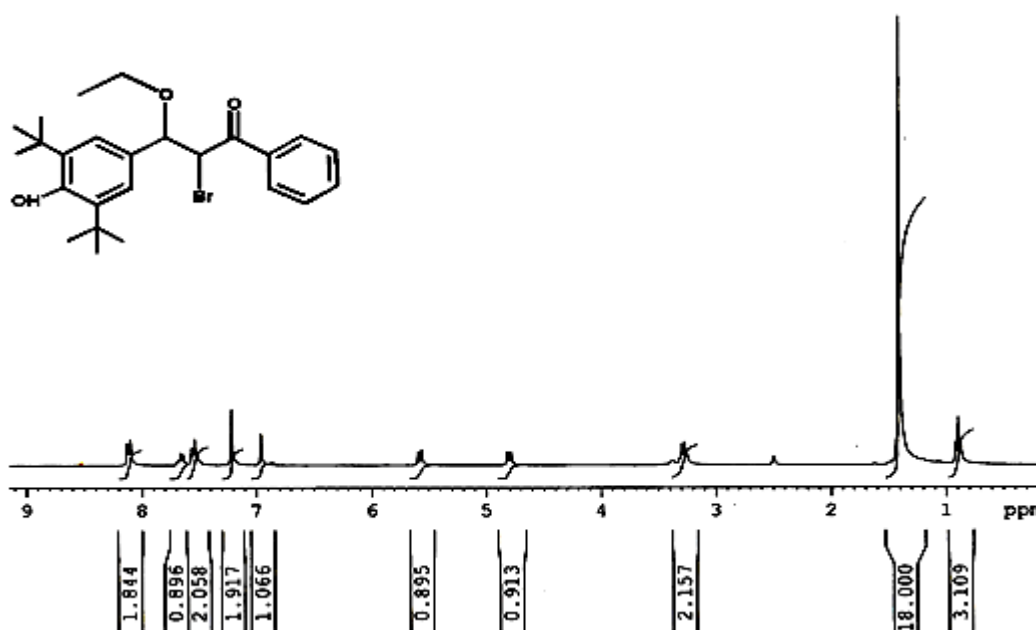


Рис 2.4.5. Протонный спектр синтезированного соединения (14).

В протонном спектре соединения (15) (Рис.2.4.6) проявляются следующие сигналы: синглеты при 1.43 м.д. восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильных радикалов, при 3.08 м.д. трех протонов CH_3O фрагмента, при 7.00 м.д. протона гидроксильной группы, 7.20 м.д. протонов двух CH групп ароматического кольца; дублеты при 4.70 м.д. CH-Br ($J=9.6$) а также 5.65 м.д. ($J=9.6$) протонов CH -групп, и 8.12 м.д. протонов двух CH - групп ароматического кольца, и наконец, триплеты в области 7.56 м.д. двух ароматических CH -групп, и 7.69 м.д. протона одной оставшейся ароматической CH - группы (Рис. 2.4.6).



Рис. 2.4.6. ¹H ЯМР спектр соединения (15).

В углеродном же спектре соединения (15) (см. приложение 7, стр. 168) наблюдаются сигналы при 30.96 м.д. шести углеродов *трет*-бутильных групп, 35.09 м.д. двух четвертичных углеродных атомов тех же групп, 48.69 м.д. углерода, связанного с бромом, 57.42 м.д. – углерода OCH_3 группы, при 83.87 м.д. – углерода CH -группы, связанной с кислородом. В интервалах 124.97–139.12 м.д. выявляются сигналы углеродов ароматических CH -групп, а в интервале 128.40-154.67 м.д. сигналы четырех четвертичных атомов углерода. Сигнал углерода карбонильной группы выявлен в области 193.97 м.д.

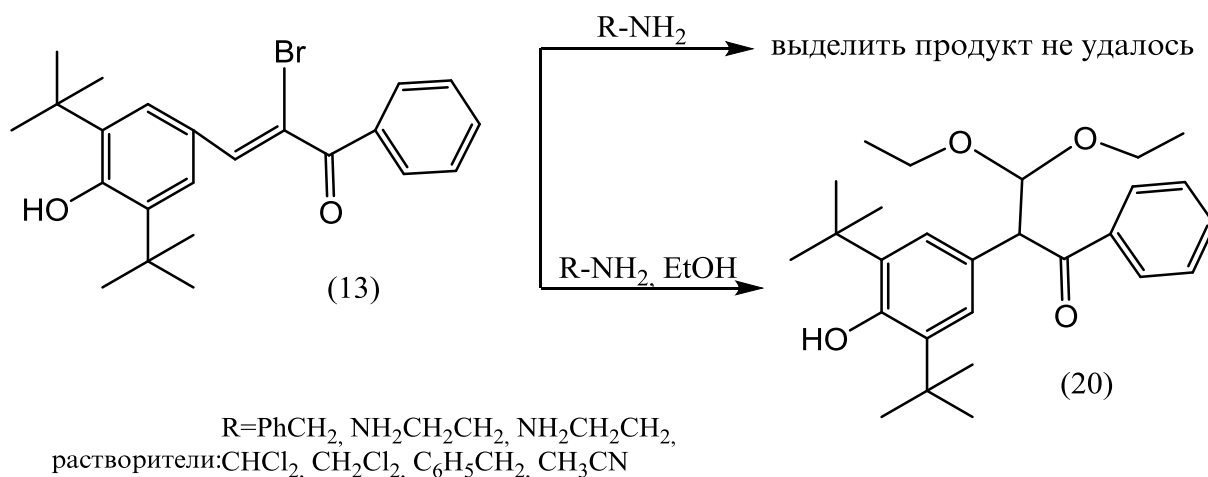
С целью расширения синтетической возможности бромхалкона (13), мы решили провести реакцию нуклеофильного присоединения с различными аминами по аналогии со спиртами. Таким образом целью второго направления

синтеза производных 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (13), является исследование взаимодействия данного вещества с аминами в среде различных растворителей - трихлорметана, дихлорметана, метилбензола, ацетонитрил, этанола.

Учитывая, что халконы являются амбидентными электрофилами, с азотсодержащими нуклеофильными реагентами они могут вступать в реакции по C=C и по C=O реакционному центру, что предопределяет возможность образования β-ариламино-кетонов или амилов халкона [132, с. 61-147; 65, с. 1848-1851; 185, с. 3315; 7, с.116-118].

Проведенные исследования показали, что независимо от природы используемого растворителя и условий проведения реакции (кипячение или микроволновое излучение) реакция не протекает в направлении целевого продукта. А спектральные данные показали, что в некоторых случаях исходный халкон либо вообще не реагирует, либо, реакция протекает с образованием неидентифицируемой смолы. В случае же протекания данной реакции в среде кипящего этанола, наблюдается образование продукта (20) с выходом 30%. Конечно же, в литературе периодически появляются работы в которых отражены реакции α-галогенолефинов с азотными нуклеофилами.

Таким образом, амины проявляя каталитическую активность провоцируют переход боковой цепи в изо-строение и образование ацетального производного. Реакции проводились как при температуре кипения спирта в течение 2 часов, так и при микроволновом облучении в течение 30 минут:



Как видно из схемы, в результате трех реакций был синтезирован один и тот же продукт - 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диэтокси-1-фенилбутан-1-он (20). Исходя из этого можно сказать, что исходное соединение (13) не реагирует с аминами, а реагирует со спиртом, в среде которого проводится реакция, а этилендиамин или бензиламин лишь катализируют данный процесс. При проведении данной реакции на примере соединений (12) и (13) в апротонных растворителях (хлороформ, дихлорметан, толуол) не удалось получить ожидаемых результатов, т. е. попытка отделения продукта присоединения Михаэля не увенчалась успехом.

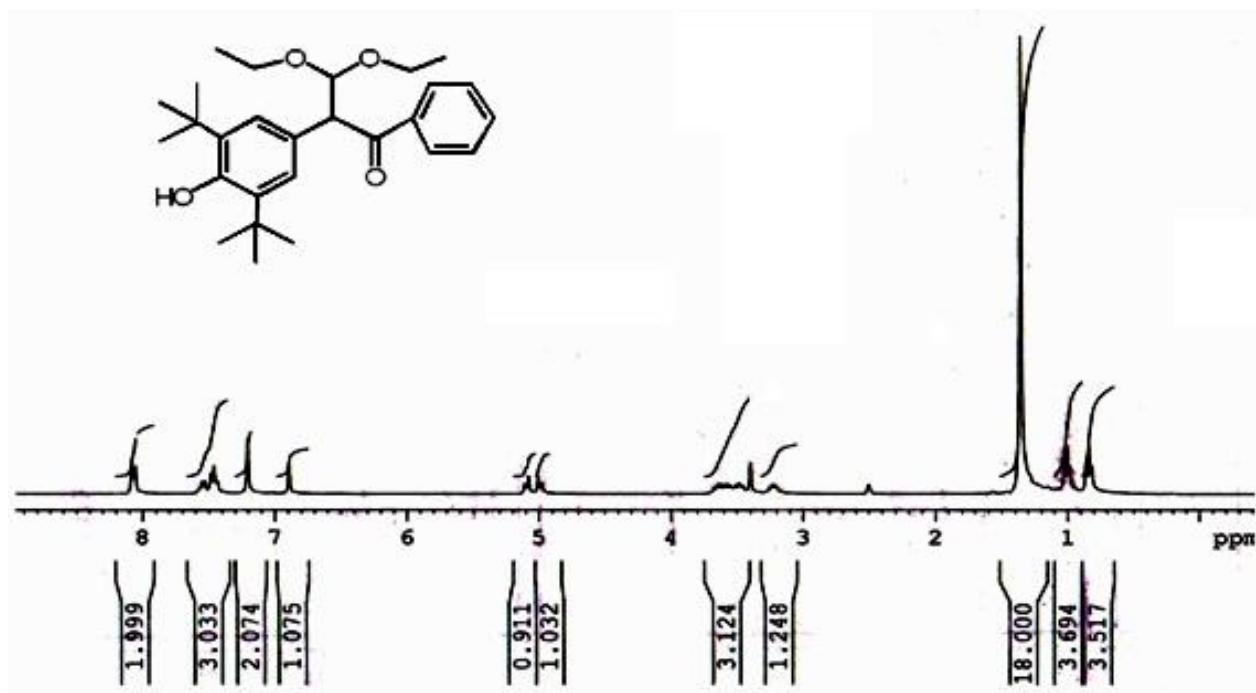


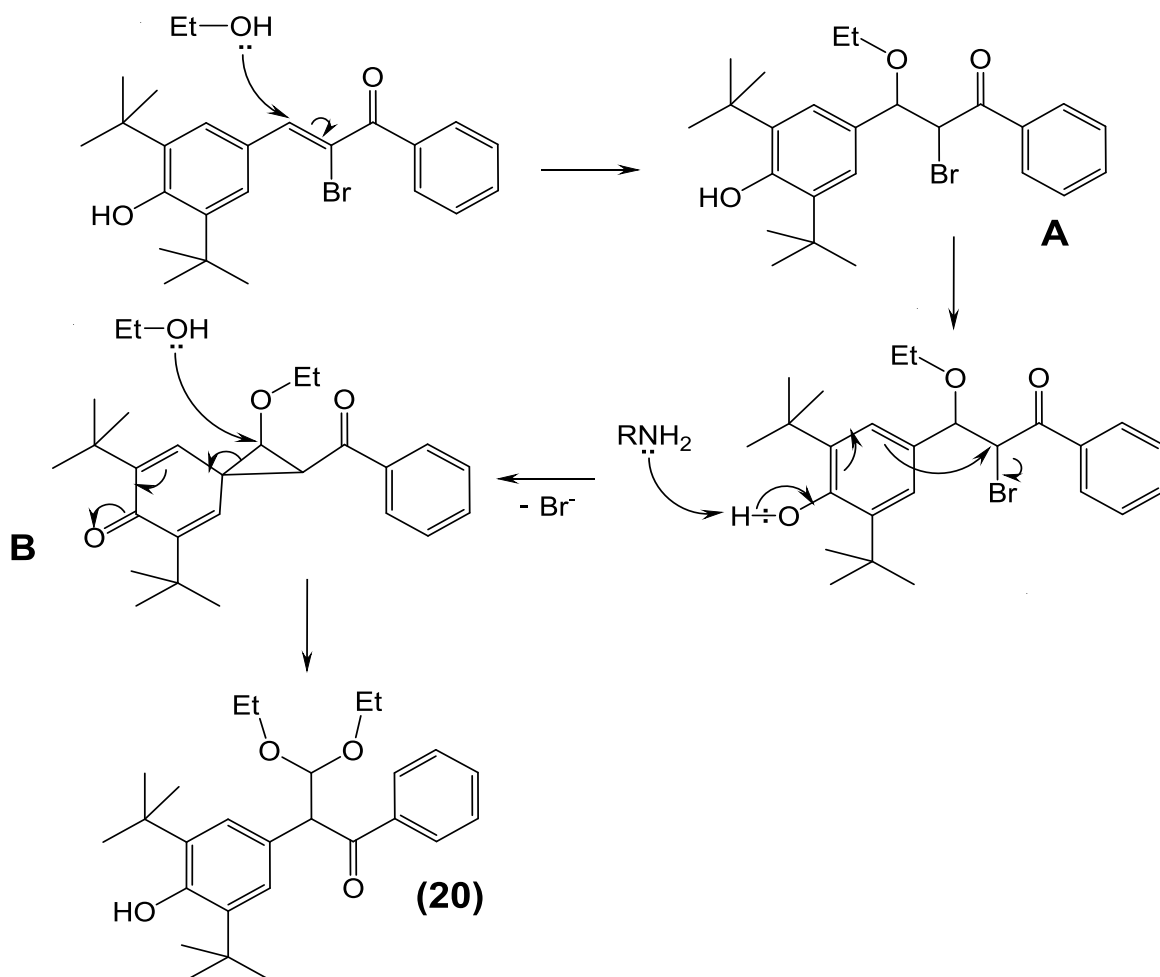
Рис.2.4.7. ¹H ЯМР спектр соединения (20).

В протонном спектре соединения (20) (рис. 2.4.7) каждый из двух триплетов при 0.84 (метильная группа, связанная с карбонильной группой) и 1.02 м.д. (метильная группа, расположенная вблизи ароматического ядра) соответствуют трем протонам симметрично расположенных метильных групп, синглет при 1.38 м.д. – это сигнал восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, квартеты при 3.4 и 3.8 м.д. характеризуют протоны симметричных CH₂O – групп. Магнитные поля этокси-фрагментов неэквиваленты, а значит их сигналы являются диастереотропами. Неэквивалентность указанных сигналов объясняется различным окружением этих групп. В спектре также наблюдаются дублеты при 4.99 и 5.09 м.д. протонов СН-групп., при 7.21 м.д. двух протонов ароматического кольца,

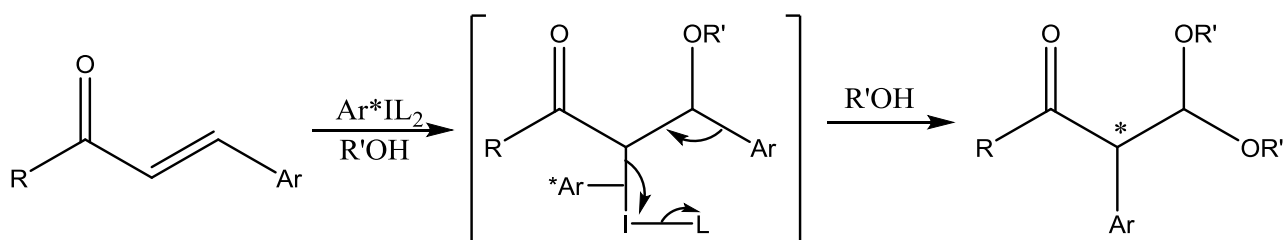
триплет при 7.47 м.д. трех протонов ароматического кольца и наконец дублет при 8.07 м.д. соответствующий двум ароматическим протонам. Кроме того, протон ОН-группы выявлен при 6.88 м.д. в виде синглета.

Эта структура также подтверждается данными углеродного спектра, который представлен в приложении 8 на стр. 168.

Предполагаемый механизм образования продукта (20) можно представить так: видимо, на первом этапе реакции, атака неподделенной электронной парой спирта протекает в направлении образования продукта присоединения **A**. Далее, депротонирование фенольного гидроксила под действием амина ведет к образованию фенолят-иона, неподделенная электронная пара которого участвует в сопряжении с бензольным ядром. Подобное участие пары атома кислорода в делокализации приводит к внутримолекулярной реакции замещения атома брома, путем формирования спироцикла. Дальнейшая атака на полученный спироцикл второй молекулой спирта сопровождается диенон-фенольной перегруппировкой и формированием структуры соединения (20).



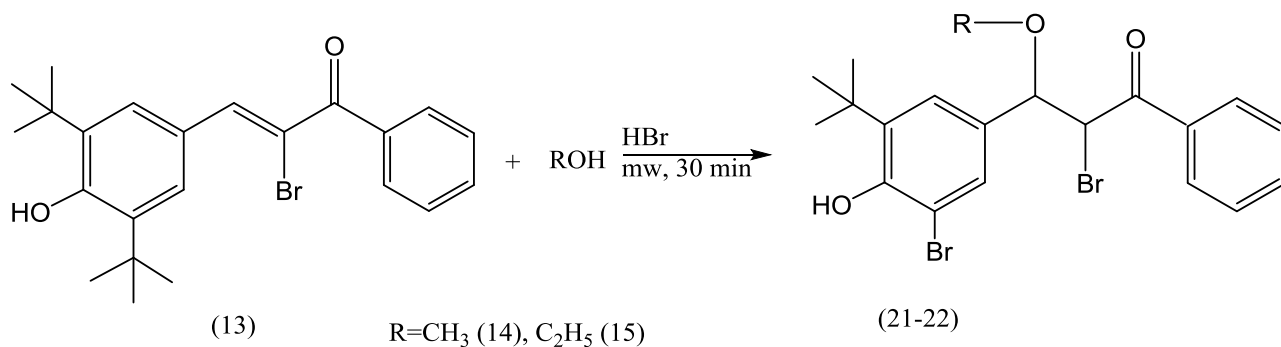
Как было заявлено выше, подобные реакции обычно протекают в направлении нуклеофильного замещения атома галогена, при этом природу субстрата определяют условия реакции [20, с. 317-337]. С другой стороны, как видно из схемы ниже, есть информация о притерпевании перегруппировки и формировании веществ ацетального строения енонов под действием гипервалентных йод-реагентов [69, s. 32-55; 113, с. 234-236]



Однако, тщательный анализ литературных данных дает нам основание заключить, что прецедента подобной представленной нами перегруппировки α -галоген-енонов с формированием вещества ацетального строения (20) ранее не наблюдалось.

Кроме того, предположительный механизм образования (20), который дает основание нам считать, что амин в реакции выполняет роль основного катализатора и не вступает в химическое взаимодействие, явился поводом провести исследование бромхалкона (13) со спиртами в кислой среде. И это явилось целью *третьего направления* – взаимодействие соединения (13) с различными спиртами, в кислой среде в условиях микроволнового излучения [38, с. 342-347].

Особенностью этого направления же является то что, идет присоединение спирта по двойной связи, но дополнительно протекает процесс отщепления одной *трет*-бутильной группы и замена ее атомом галогена. В результате кооперативного действия водородных и галогеновых связей, в реакции халкон- и бромхалкон- производных с HCl и HBr в среде спирта и при микроволновом облучении были получены 2-бromo-3-(3-*трет*-бутил-5-бromo-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпропан-1-он (21) и 2-бromo-3-(3-*трет*-бутил-5-бromo-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (22).

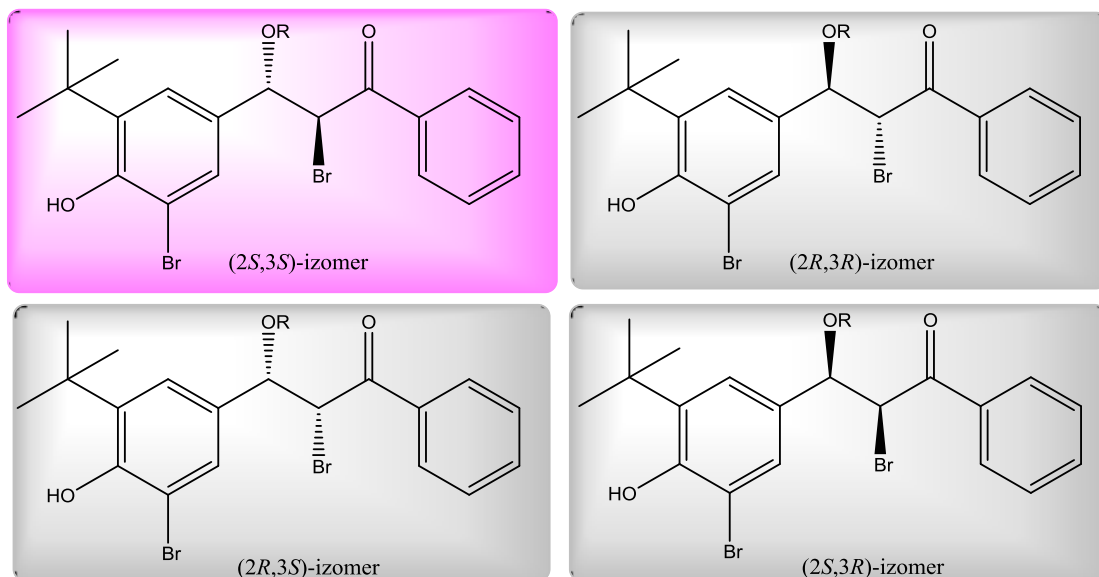


В ¹H ЯМР спектрах этих соединений два протона асимметрических углеродов в положении 2,3 проявляются в виде двух дублетов при δ 4.90 и 5.65 для (21) и при δ 4.80 и 5.59 для (22) с константой вицинального спин-спин связывания $J = 9.0$ Hz.

Как известно, изучение нековалентных взаимодействий (водородные, галогеновые, халкогеновые, пникогеновые, тетрел, стэкинг и др.), которые играют важную роль в синтезе, катализе и дизайне новых материалов, является областью современной науки, которая экспоненциально набирает популярность [109, с. 17]. Несмотря на то, что эти взаимодействия многократно слабее других известных нам связей, но их кооперация приводит к возрастанию роли нековалентных взаимодействий в формировании структуры соединений [109, с. 21]. В последние годы галогеновые взаимодействия вызывает большой интерес для применения в различных областях химии и биологии. Именно этот тип взаимодействия активно используют для контроля кристаллизации органических соединений, в создании и дизайне различных супрамолекулярных ансамблей [109, с. 464]. Галогеновая связь характеризуется коротким межъядерным расстоянием и линейностью фрагмент R-X...B. Как правило, соединения с атомами галогенов обладают способностью участвовать в различных типах нековалентных взаимодействий [109, с. 464]. В данной диссертационной работе, мы попытались продемонстрировать суммарное влияние галогеновых и водородных взаимодействий на функционализацию C=C двойной связи на примере α,β-непредельных кетонов.

Молекулы соединений (21) и (22) обладают диастереомерами из-за наличия в молекуле двух асимметрических центров C₈ и C₉. Но из осмоленного продукта реакции нам удалось с невысоким выходом (52-58%) отделить (*S*, *S*)-

изомеры, структуры которых подтверждены методом РСА. В литературе есть данные о том, что водородные и галогеновые взаимодействия могут способствовать стереоселективному протеканию реакций [163, с. 705; 79, с. 50-52; 47, с. 757-760; 136, с. 224-226], а также оказывают влияние на конформации переходных состояний и значит продуктов [109, с. 468].



Дифракционные данные были собраны на спектрометре Bruker SMART APEX-II CCD, детектор которого обладает моно-хромированным облучателем Mo-K α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) при комнатной температуре. Для коррекции абсорбции применяли SADABS [148]. Все неводородные атомы были обработаны изотропным способом. Детали кристаллографического исследования представлены в приложениях 12 и 13 на страницах 170-171. Кроме того, данные структурного анализа размещены в Кембриджском центре кристаллографических данных (Cambridge Crystallographic Data Center) (CCDC 1523181-1523183).

Установлено, что кристаллическая решетка соединения (21) (Рис. 2.4.8) относится к моноклинической сингонии ($P 21/n$) как и его предшественник - соединение (13). Соединение (21) эмпирической формулы $C_{20}H_{22}Br_2O_3$ обладает следующими кристаллографическими показателями: стороны решетки $a = 9.6343 (5) \text{ \AA}$, $b = 19.5472 (10) \text{ \AA}$, $c = 10.9965 (6) \text{ \AA}$, углы решетки $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 91.584^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, а также $V (\text{Å}^3) = 20700.11 (19)$, $Z = 4$. Плотность $\rho_{\text{изм}} = 1.509$

(г/см³, μ (MoK α) = 3.930 мм⁻¹, F(000) = 944, GOOF = 1.039.

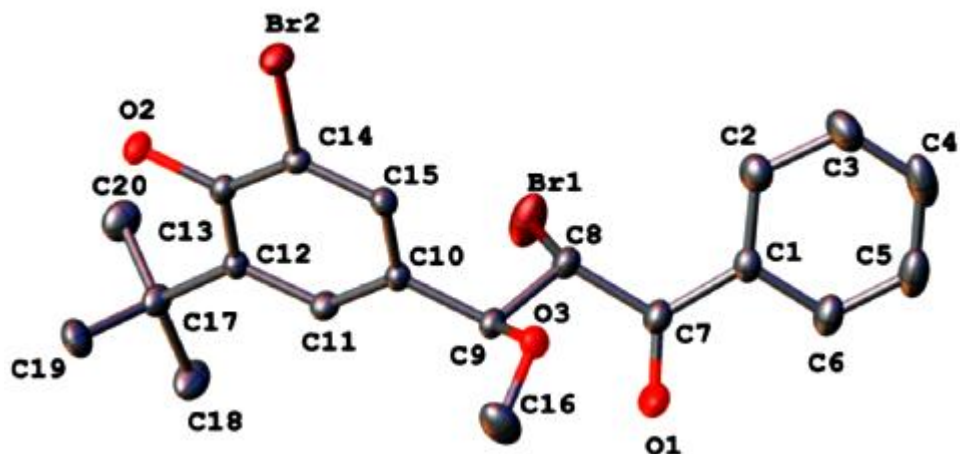


Рис. 2.4.8. Молекулярное строение соединения (21). Для большей наглядности водородные атомы не показаны.

Как сказано выше, строение соединения (21) обладает *анти*-конфигурацией. Данная кристаллическая структура стабилизируется за счет взаимного влияния водородных и галогеновых связей (Рис. 2.17.). Вероятнее всего, стерическое напряжение между галогеном и *о*-алкильной группой, дополнительно препятствует образованию *син*-изомеров, которые не удалось идентифицировать из реакционной смеси. В анти-диастереомерной форме, кислородный атом гидроксильной группы ведет себя как акцептор водородной связи C_{аром}-H и C_{гал}-H, и тогда алкокси-кислород получает водородный атом от гидроксильной группы. Кроме того, в соединении (21) имеется система внутри-молекулярных галогеновых взаимодействий и здесь расстояние Br-Br составит 3.709 Å, а соответствующий торсионный угол C-Br...Br-C_{аром} равен 157° и это расстояние меньше чем двойной Ван-дер-Вальсовый радиус атома брома (3.90 Å) [134, с. 2394-2408].

Кристаллографическое строение синтезированного соединения (22) (Рис. 2.4.9) соответствует следующим показателям. Эмпирическая формула вещества - C₂₁H₂₄Br₂O₃, кристаллическая решетка - моноклиническая (21/n). Стороны решетки: a = 9.6342 (4) Å, b = 19.8082 (8) Å, c = 11.5545 (5) Å. Углы решетки: α = 90°, β = 94.076°, γ = 90°. Показатели V (Å³) = 2123.30 (16), Z = 4. Плотность

$\rho_{\text{изм}} = 1.515 \text{ (г/см}^3 \cdot \mu \text{ (MoK}\alpha\text{))} = 3.834 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 976$, $\text{GOOF} = 1.033$.

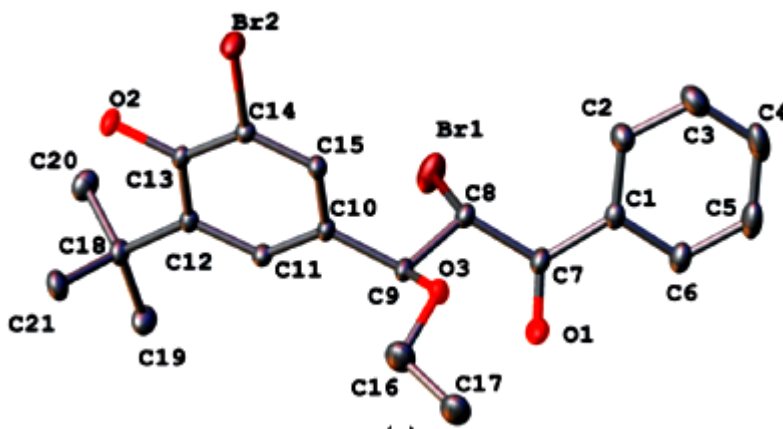


Рис. 2.4.9. Молекулярное строение соединения (22). Для большей наглядности водородные атомы не показаны.

В соединении (22) атомы C_{16} и C_{17} этилового фрагмента разупорядочены в двух положениях. Эта разупорядоченность была смоделирована и уточнена в относительных позициях 0.671 (12): 0.329 (12). Длины связей C–H равны 0.93 \AA (для ароматики), 0.92 \AA (для CH_2) и 0.96 \AA (для CH_3), а длина O–H составила 0.83 \AA для O–H групп. В структуре также наблюдается система внутримолекулярных галогеновых связей, где торсионный угол C–Br...Br–C_{aryl} равен 159.31° , а расстояние Br...Br составляет 3.778 \AA . В таблице 2.4.2 представлены геометрические параметры водородной и галогеновой связей соединений (21) и (22).

Табл. 2.4.2.

Геометрические параметры водородной и галогеновой связи в соединений (21) и (22) (\AA , $^\circ$).

№	D–H...A	D–H	H...A	D...A	D–H...X
21	2.807	2.120	2.677	-	3.709
22	2.707	2.234	2.614	2.622	3.778

В кристаллических структурах соединений 21 и 22 гидроксильный водород участвует во внутри- и межмолекулярных взаимодействиях в качестве двойного донора для Br и O (метокси и этокси-групп). Межмолекулярные водородные взаимодействия выстраивают молекулу в полимерную цепь с мотивом C (8) (Рис.2.4.10). Для данных веществ дигедральный угол между плоскостями

фенильных колец равен 33.26 (для 21) и 33.17 (для 22).

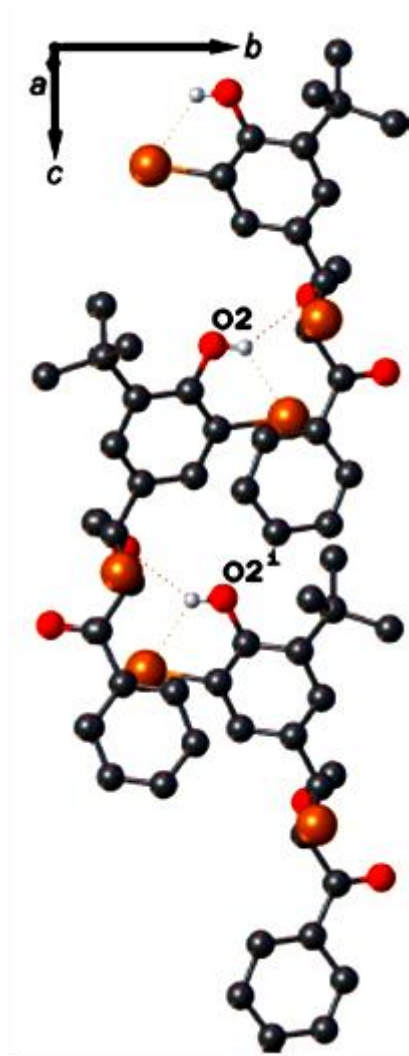
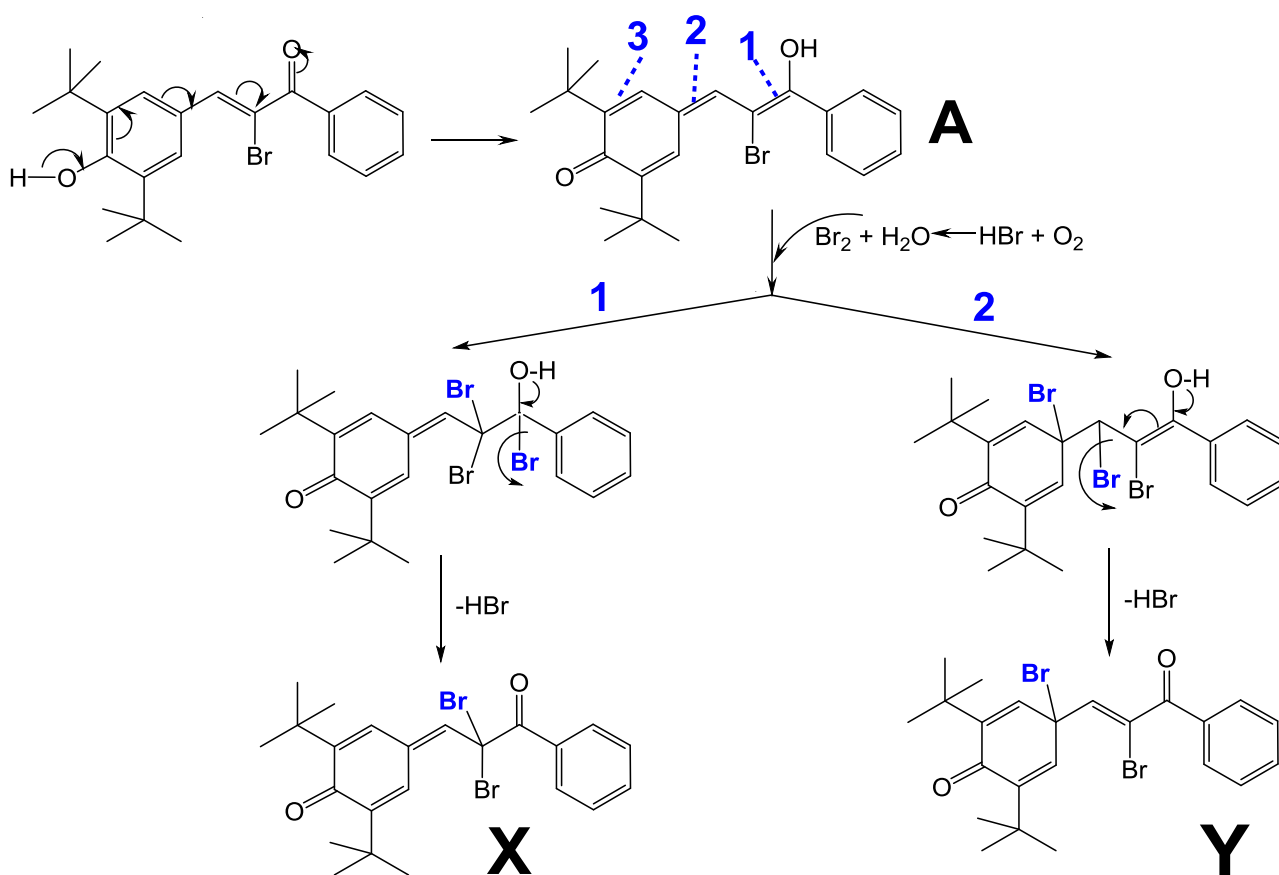


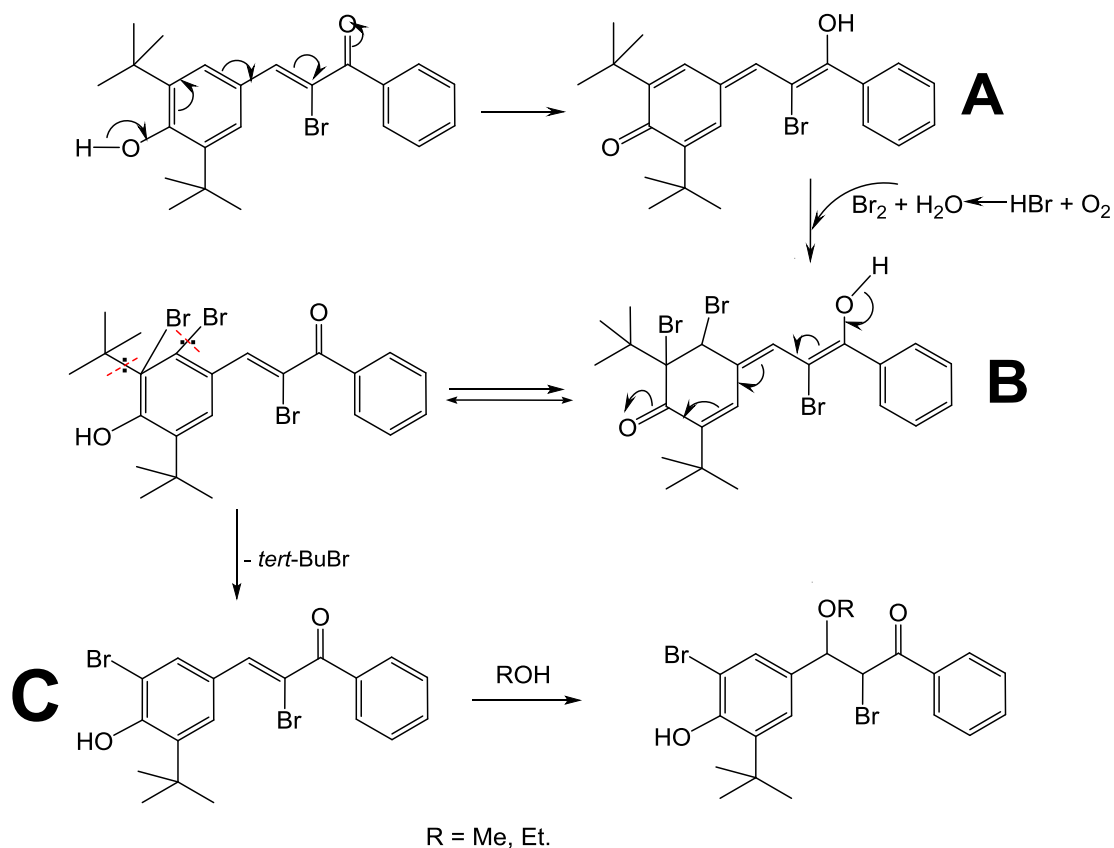
Рис.2.4.10. Вид фрагмента полимерной цепи C (8) кристаллической структуры соединения (21). Многие водородные атомы не представлены для большей наглядности.

Теоретически, присоединение брома может происходить по трем реакционным центрам: 1 – по лвойной связи у атома брома, 2-по двойной связи в орто-положении к ОН-группе ароматического кольца, 3- - по двойной связи ароматического кольца.

Однако исследование структуры выделенного продукта реакции методом РСА показало протекание реакции по третьему реакционному центру – т.е. через промежуточный интермедиат В, в котором происходит элиминирование *трет*-бутил бромида с формированием структур 21-22 за счет нуклеофильного присоединения спирта по двойной связи аддукта С.

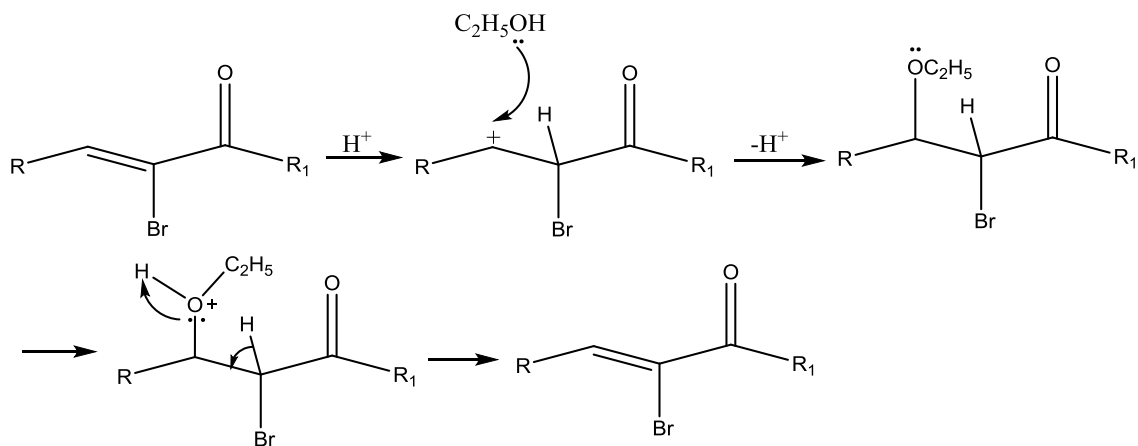


Другими словами, наблюдается одновременное присоединение молекулы спирта к двойной связи халкона и отщепление *трет*-бутильного радикала от пространственно-затрудненного фрагмента. Видимо с учетом того, что альфа-галогензамещенные кетоны в кислой среде существуют в основном в енольной форме, на первом этапе реакции происходит протонирование карбонильного атома кислорода и далее за счет участия неподеленной пары кислорода фенольного гидроксила в делокализации с π -электронной системой бензольного ядра формируется енол **A**. HBr, который изначально был взят в качестве катализатора, под действием молекулярного кислорода окисляется до молекулярного брома за счет которого протекает дальнейшее бромирование. Сказанное наглядно представлено ниже:



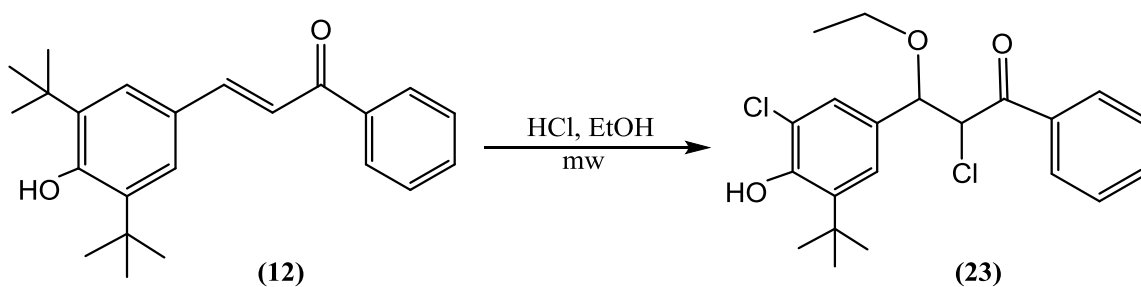
К сожалению, идентифицировать продукты **X** и **Y**, которые могут образовываться по другим реакционным центрам (1 и 2) не удалось.

Необходимо отметить, что у нас была попытка проведения реакции в присутствии серной кислоты, но спектральный анализ конечного продукта показал наличие исходного халкона. Видимо на первом этапе реакции за счет кислоты происходит протонирование углеродного атома, связанного с атомом брома, с образованием промежуточного карбокатиона, который далее взаимодействует со спиртом. Дальнейшее протонирование алкокси-фрагмента и последующее элиминирование спирта приводит к формированию структуры исходного продукта (13).



Взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) с соляной кислотой в этаноле проводилось в условиях микроволнового излучения с образованием 3-(3-*трет*-бутил)-5-хлоро-4-гидроксифенил)-2-хлоро-3-этокси-1-фенилпропан-1-она (23).

Так как строение продукта взаимодействия аналогично соединениям, показанным выше, то и вероятный механизм его формирования представляется подобно механизму образования соединений (21-22).



Как видим из схемы реакции, кроме присоединения по двойной связи, одна из *трет*-бутильных групп также замещена на атом хлора.

Структура данного соединения также подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис.2.4.11).

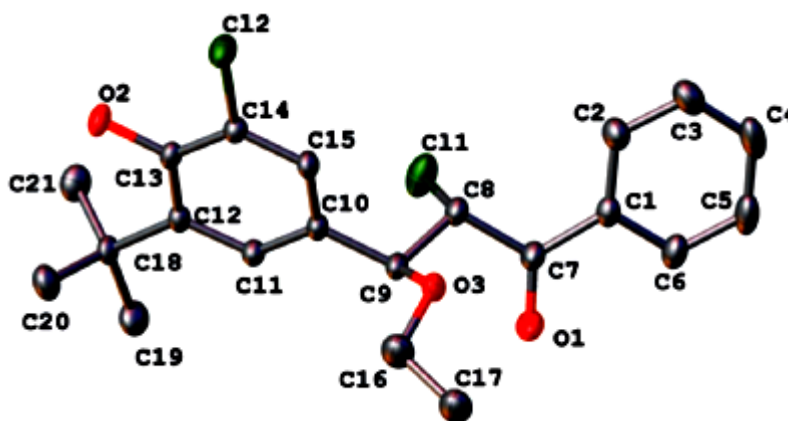


Рис.2.4.11. Молекулярное строение соединения (23).

В структуре (23) два атома углерода C₁₆ и C₁₇ этилового фрагмента разупорядочены по двум положениям. Эта разупорядоченность смоделирована и их относительное положение составляет 0.53(4):0.47(4). Кроме того, с применением функции жесткого ограничения RIGU в программе SHELXL 2018 удалось исключить размытие электронной плоскости, которая могла бы разупорядочить четырехзамещенное

фенильное кольцо. Как и в случае соединений (21) и (22) здесь также наблюдается диастереоселективная (анти)функционализация С=С связи 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она путем образования водородных и галогеновых связей.

В спектре ^1H ЯМР соединения (23) наблюдаются сигналы протонов в положении 2 и 3 асимметрического центра в виде дублетов при δ 4.91 и 5.72 м.д., с константой вицинального спин-спинового взаимодействия $J = 9.0$ Нз. Это согласуется с данными представленными в работе [117, с. 2599] для подобных соединений.

Как видим синтезированное соединение (23) обладает асимметрическими центрами у восьмого и девятого углеродного атома. РСА соединения (23) (табл.2.4.3) показал, что в результате синтеза образовалась именно анти-диастереомерная форма, которая стабилизируется за счет водородных и галогеновых связей. (рис. 2.4.12, рис. 2.4.13). По причине стерических препятствий между $-\text{Hal}$ и $-\text{OAlk}$ групп, образование син-изомеров затруднено.

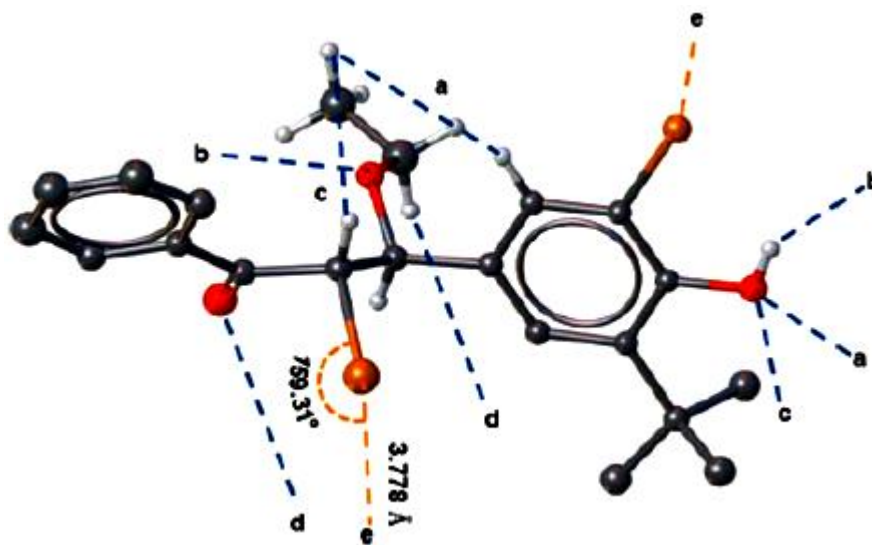
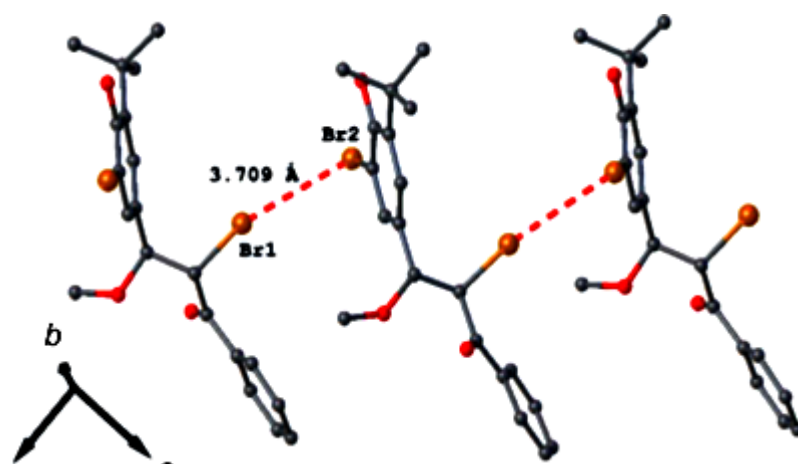


Рис.2.4.12. Графическое представление водородных и галогеновых связей в молекуле соединения 3-(3-*трет*-бутил)-5-хлоро-4-гидроксифенил)-2-хлоро-3-этоксипропан-1-она (23). (Некоторые атомы водорода не указаны для большей наглядности). Синий пунктир – водородная связь, красный пунктир - галогеновая связь.

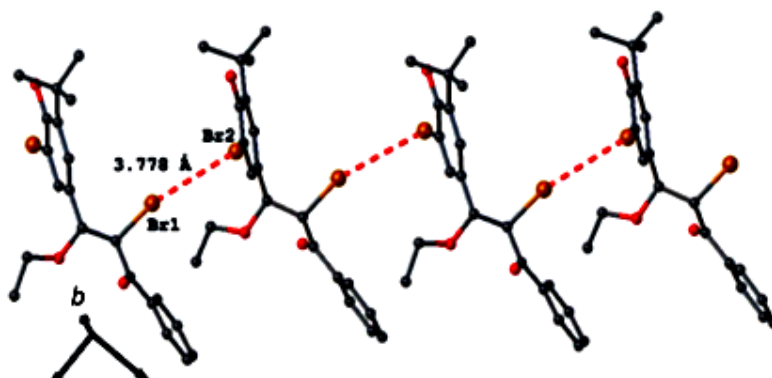
Табл.2.4.3.

Геометрические параметры водородной (a-d) и галогеновой связи (e) в соединения (23) (Å, °).

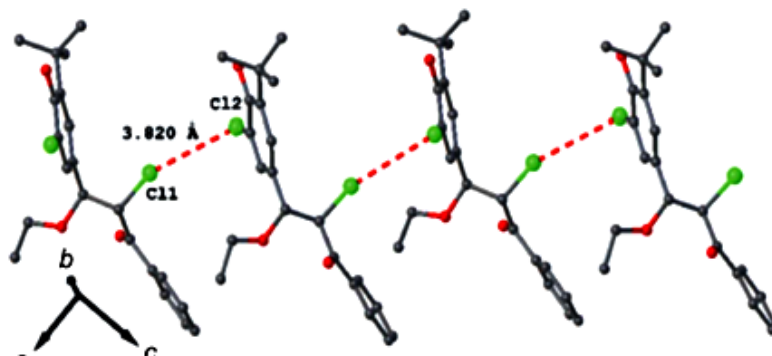
Соединение	D–H...A (a)	D–H (b)	H...A (c)	D...A (d)	D–H...A (e)
23	2.655	2.098	2.663	2.643	3.820



a)



b)



c)

Рис. 2.4.13. Галогеновые связи в соединениях 21 (а), 22 (b) и 23 (с).

В структуре соединения (23) атом водорода ОН-группы участвует в образовании Н-связи для кислорода этокси-группы и этим выстраивают молекулу в полимерную цепь с мотивом С8, подобно структурам соединений (21) и (22). Внутримолекулярные расстояния Cl \cdots Cl составляет 3.820 Å, а угол C–Cl \cdots Cl–C_{Ar} равен 154.32°, что немного превышает двойной Ван-дер-вальсовый радиус атома хлора (3.60 Å). Тем не менее наблюдается мера галогеновой связи в пределах 2.75–4.0 Å. Кроме того, по аналогии с

(22) между плоскостями фенильных колец образуется диэдральный угол равный 33.17°. Дополнительные рентгеноструктурные данные соединения (23) представлены далее: эмпирическая формула $C_{21}H_{24}Cl_2O_3$, $M_r = 395.30$, $T (K) = 296 (2)$, Кристаллическая решетка - моноклиническая, Пространственная группа $P 21/n$, $a = 9.4460 (13) \text{ \AA}$, $b = 19.783 (3) \text{ \AA}$, $c = 11.0766 (15) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 93.821^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V (\text{ \AA}^3) = 2065.2 (5)$, $Z = 4$, $\rho_{\text{изм}} = 1.271 (\text{ г/см}^3)$, $\mu (\text{ MoK}\alpha) = 0.331 \text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 832$, $\text{GOOF} = 1.049$ (приложение 14, с. 171).

Можем отметить, что кристаллическая упаковка для соединений (21), (22) и (23) говорит о наличии гетероатомных взаимодействий, которые наблюдаются и в других уже известных подобных соединениях [179, с. 1941], однако других типов слабых взаимодействий, таких как например «π-π-стэкинг» не обнаружены.

В таблице 2.4.4, представленной ниже, указаны основные физико-химические характеристики соединений (12-23)

Табл. 2.4.4.

Некоторые физико-химические характеристики соединений (12-23)

№	Молек. формула	Молек. масса, M_r	$T_{\text{пл}}^0$ С	Выход, %	R_f (ИПА:гексан 1:3)
12	$C_{23}H_{28}O_2$	336.21	192	96	0.88
13	$C_{23}H_{28}O_2$	415.37	148	60	0.85
14	$C_{25}H_{33}BrO_3$	460.16	143	65	0.71
15	$C_{24}H_{31}BrO_3$	447.41	165	85	0.85
16	$C_{26}H_{35}BrO_4$	491.47	115	74	0.85
17	$C_{26}H_{34}BrClO_3$	509.91	167	56	0.80
18	$C_{27}H_{37}BrO_3$	489.49	126	72	0.78
19	$C_{30}H_{35}BrO_3$	523.51	163	55	0.79
20	$C_{28}H_{40}O_4$	440.62	124	75	0.93
21	$C_{20}H_{22}BrO_3$	470.20	168	70	0.91
22	$C_{24}H_{31}BrO_3$	461.44	172	71	0.90
23	$C_{21}H_{24}Cl_2O_3$	395.32	181	66	0.85

Обобщая вышесказанное, можно утверждать, что соединение (12), а также его производные являются ярким примером кооперации водородной и галогеновой связи. В дальнейшем, в нашей лаборатории, намечаются синтетическое применение описанного метода галоэтерификации в дизайне новых супрамолекулярных пропенонов.

2.5. Взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она с N-нуклеофилами

α , β -непредельные кетоны, которые иначе называются халконами, обладают широким спектром синтетических возможностей, что обусловлено наличием в них двух реакционных центров электрофильного характера. Реакции халконов с различными C, N, S-нуклеофилами позволяет получать различные карбо- и гетероциклические соединения, являющиеся потенциально биологически активными соединениями. Как правило, в этих реакциях сначала происходит нуклеофильное присоединение по Михаэлю нуклеофила к халкону. Присоединение нуклеофила по Михаэлю является классическим способом построения C-C связей [109, с. 25].

Получаемые при этом β -аддукты далее способны претерпевать различные трансформации, формируя при этом структуры различного характера. Следует отметить, что, варьируя условия проведения процесса, можно селективно получать различные продукты.

Детальный анализ литературных данных показал, что получение гетероциклов с фрагментом пространственно-затрудненного фенола в литературе описано на весьма незначительных примерах. Так, например, в работах [23, с. 341-346] показан синтез гетероциклических соединений с конденсированным фрагментом пространственно-затрудненного фенола путем 1,4-бимолекулярного присоединения нуклеофильных агентов к 4,6-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинону. Достаточно перспективным является синтез гетероциклических соединений с фрагментом экранированного фенола присоединением различных метиленактивных карбанионов к 4,6-ди-*трет*-

бутил-1,2-бензохинону [9, с. 145].

Между тем, следует отметить, что производные пространственно-затрудненных фенолов, содержащие в своем составе аминные, мочевиные – и тиомочевиные, а также тиосемикарбазидные, карбазидные, иминоэфирные и т.д. фрагменты, то есть содержащие в своем составе сочетания пространственно-затрудненного фенола и фрагмент пяти- или шестичленного азотсодержащего гетероцикла, представляет возможность использования их в качестве синтона в синтезе перспективных антиоксидантов, а также различных БАВ. Поэтому нам представлялось интересным разработать препаративные возможности ввода в молекулы производных пространственно-затрудненных фенолов с помощью часто используемых из-за своей доступности и реакционной способности нуклеофильных реагентов, таких как тиомочевина, тиосемикарбазид и карбазид, с целью получения перспективных гетероциклических соединений, которые могли представлять, как теоретический, так и прикладной интерес. С другой стороны, разработка таких методов позволило бы нам расширить представительство продуктов и полупродуктов тонкого органического синтеза, обладающих большим комплексом ценных прикладных свойств. Как известно, тиокарбамид и его производные являются нуклеофильными реагентами с разнообразными синтетическими возможностями. К их числу можно отнести, например, получение гидрированных азинов и азолов [94, с. 189-208]. Во многих работах в качестве объектов гетероциклизации, встречаются алифатические, ароматические, гетероциклические карбонильные соединения, фурфурилиден (арилиден)кетоны циклического и нециклического строения [12, с.1-90]. Неиссякаемый интерес к химии гетероциклических соединений обусловлен разработкой новых и совершенствованием уже известных реакций, приводящих к синтезу новых необычных соединений. Такие соединения, которые могут быть получены на определенном или конечном этапе таких реакций и содержащие в своем составе несколько функциональных центров, в последнее время широко используются в качестве «строительного блока» в синтезе новых

типов соединений и еще большей функционализации уже известных синтонов. С другой стороны, трансформация одного «строительного блока» в новый «строительный блок» открывает широкие возможности в плане синтеза новых биологически активных веществ.

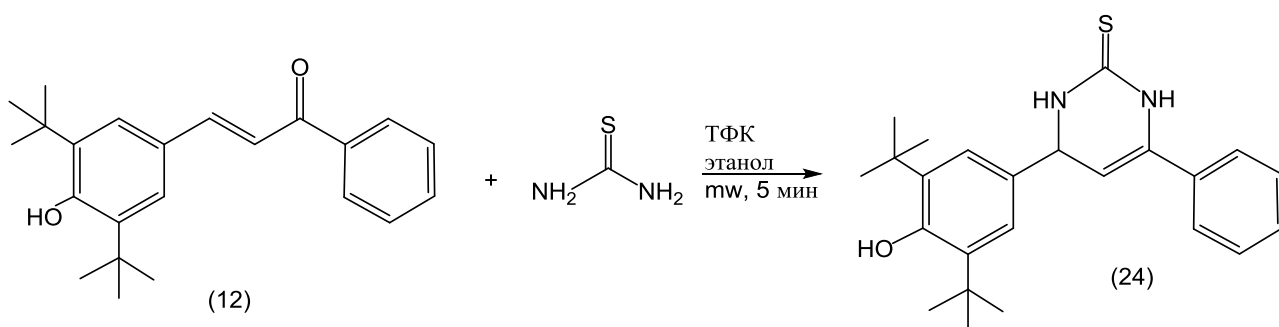
В представленной работе в качестве объектов гетероциклизации были взяты производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола.

Продолжая исследования в области халконовых производных, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола было решено провести ряд направленных синтезов с участием 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12). Для поставленной задачи были выявлены следующие направления синтеза:

2.5.1. Взаимодействие (E)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) с тиокарбамидом.

Детальный критический анализ имеющихся в литературе данных показал, что халконы, содержащие в своем составе фрагмент пространственно-затрудненного фенола в реакциях с тиокарбамидом и его производными, не изучены. В целях восполнения этого литературного пробела мы решили заняться исследованиями реакций, известного в литературе халкона (12) с вышеприведенными нуклеофильными реагентами. Как известно, при взаимодействии тиокарбамида и его производных с карбонильными соединениями на первом этапе реакции могут образовываться гидрокси-производные тиомочевины, дегидратация которых может привести к N-замещенным тиокарбамоил иминам, дальнейшая внутримолекулярная циклизация которых может сопровождаться образованием тионов или тиолов.

Как показали проведенные нами исследования [33, с. 108], взаимодействие халкона 12 с тиокарбамидом в растворе этилового спирта под действием микроволнового излучения протекает в направлении образования тиона 24.



Дело в том, что выход этого продукта не большой (около 35%). И структура его доказана методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Такой низкий выход может быть обусловлен альтернативным процессом протекания реакции с участием имино-тиольной формы исходного нуклеофильного реагента. Но, детальный анализ спектра выделенного нами продукта показал образование именно соединения 24. Мы не исключаем вариант циклизации в другом направлении. В протонном спектре (Рис. 2.5.1) синтезированного соединения (24) – 6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенилпиримидин-2(1H)-тиона сигнал протона СН-группы связанной с атомом азота изза экранирования объемными ди-трет-бутильными фенильными радикалами резонирует в области, а сигнала протона СН-группы двойной связи проявляется в области 4.7. м.д. Также видим, что наблюдаемые сигналы в виде синглетов при 0.61 м.д., 4.67 м.д, 4.98 м.д. и 9.71 м.д. полностью идентифицируют протоны *трет*-бутильных групп, ОН-группы, СН-группы и NH-групп соответственно. Кроме того, выявлен также мультиплетный сигнал в области 6.31 – 7.28 м.д. который характеризует семь протонов ароматических колец.

А в углеродном спектре соответствующие углеродные атомы имеют синглет в области 89 и 61 м.д. соответственно. Если бы происходила бы циклизация с участием тиольной формы, то в спектре ^{13}C отсутствовал бы сигнал в области 190 м. д., а такой сигнал присутствует, и он характеризует атом углерода, связанного с атомом серы, находящегося вне цикла (приложение 9, стр. 169).

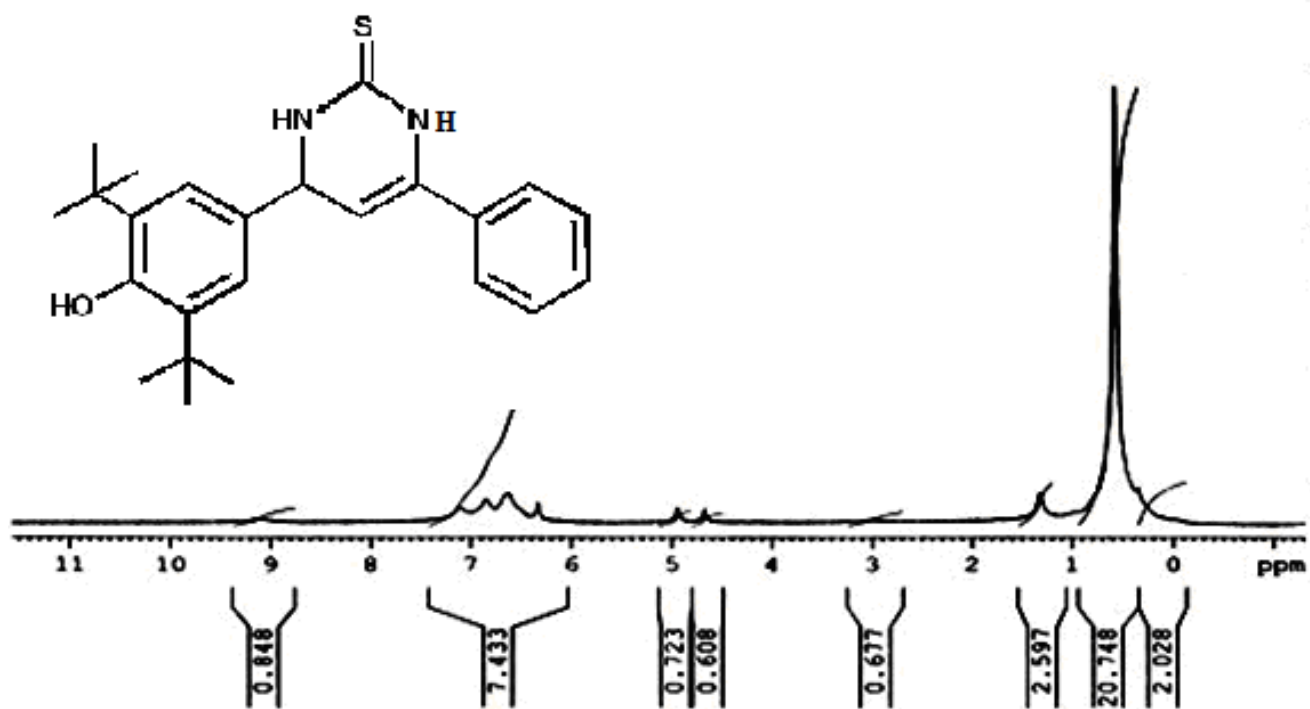
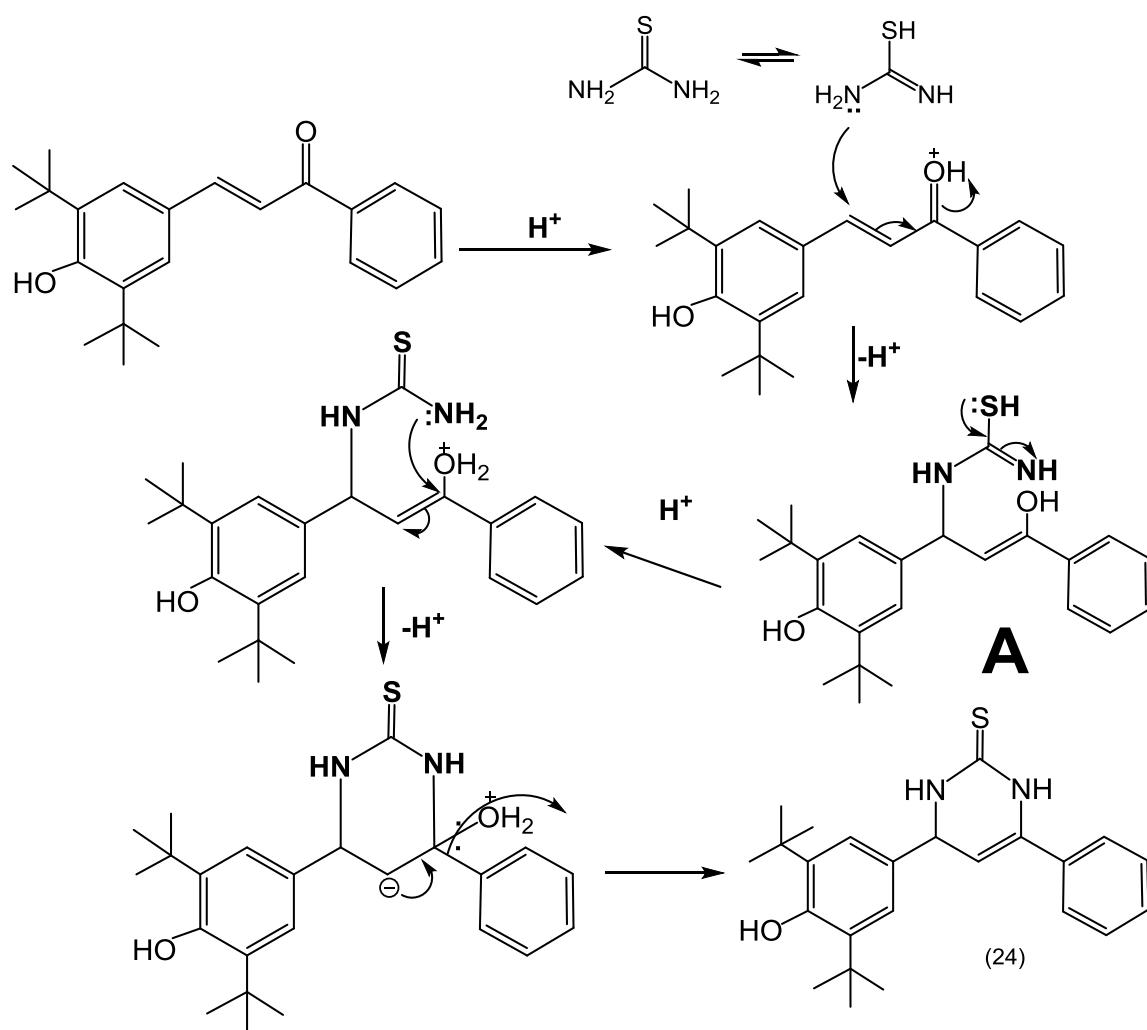


Рис. 2.5.1. ¹H ЯМР спектр 6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенилпиримидин-2(1H)-тиона (24).

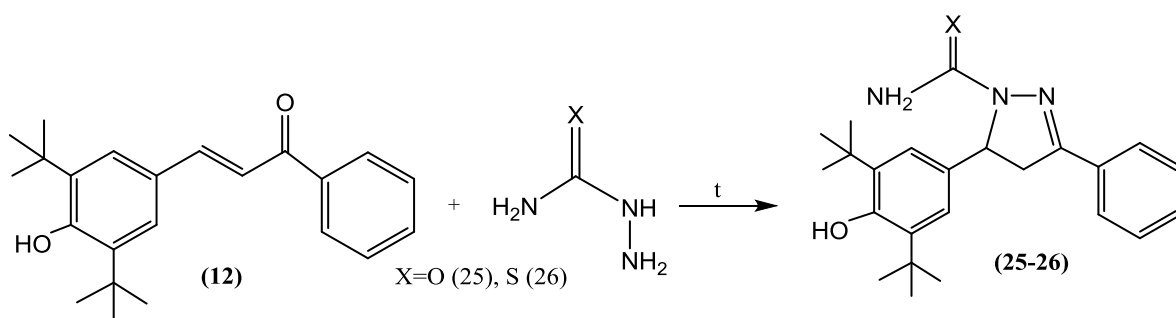


Вероятно, на первом этапе реакции, происходит протонирование карбонильного атома кислорода и далее нуклеофильная атака за счет неподеленной электронной пары атома азота тиокарбамида, способного существовать в резонансной форме, по С=С связи халкона с формированием структуры промежуточного продукта присоединения (А). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация аддукта (А) по нижеприведенной схеме приводит к формированию структуры гетероцикла (24).

2.5.2. Взаимодействие 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) с семикарбазидом и тиосемикарбазидом.

Известно, что тиосемикарбазиды представляют значительный интерес для органического синтеза. Так как они содержат несколько активных реакционных центров, их представляется возможным использовать для получения разнообразных гетероциклов. Это разнообразие также объясняется тем что, тиосемикарбазиды ведут себя как динуклеофилы. Факт сочетания высоких синтетических потенциалов тиосемикарбазида и полученных с его помощью соединений является объяснением интереса, который проявляют химики к этой области.

В свою очередь, полученные реальные возможности протекания реакции халкона (12) с тиокарбамидом натолкнуло нас на мысль изучения реакционной способности этого халкона в реакциях с тиосемикарбазидом и карбазидом. Выбор этих нуклеофильных реагентов был обусловлен доступностью, разнообразностью взаимозаменяемости предшественника (тиокарбамидом), а также способностью обеспечить синтез целевой структуры с разнообразием заместителей и возможности синтеза нового функционализированного гетероцикла. Как показали проведенные исследования, аналогичное взаимодействие с тиосемикарбазидом и карбазидом протекает в направлении гетероциклических соединений 25-26, структуры которых доказаны различными спектральными данными.



Структуры полученных 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-карбоксамид (25) и 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-карботиомида (26) подтверждены ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопиями (Рис. 2.5.3).

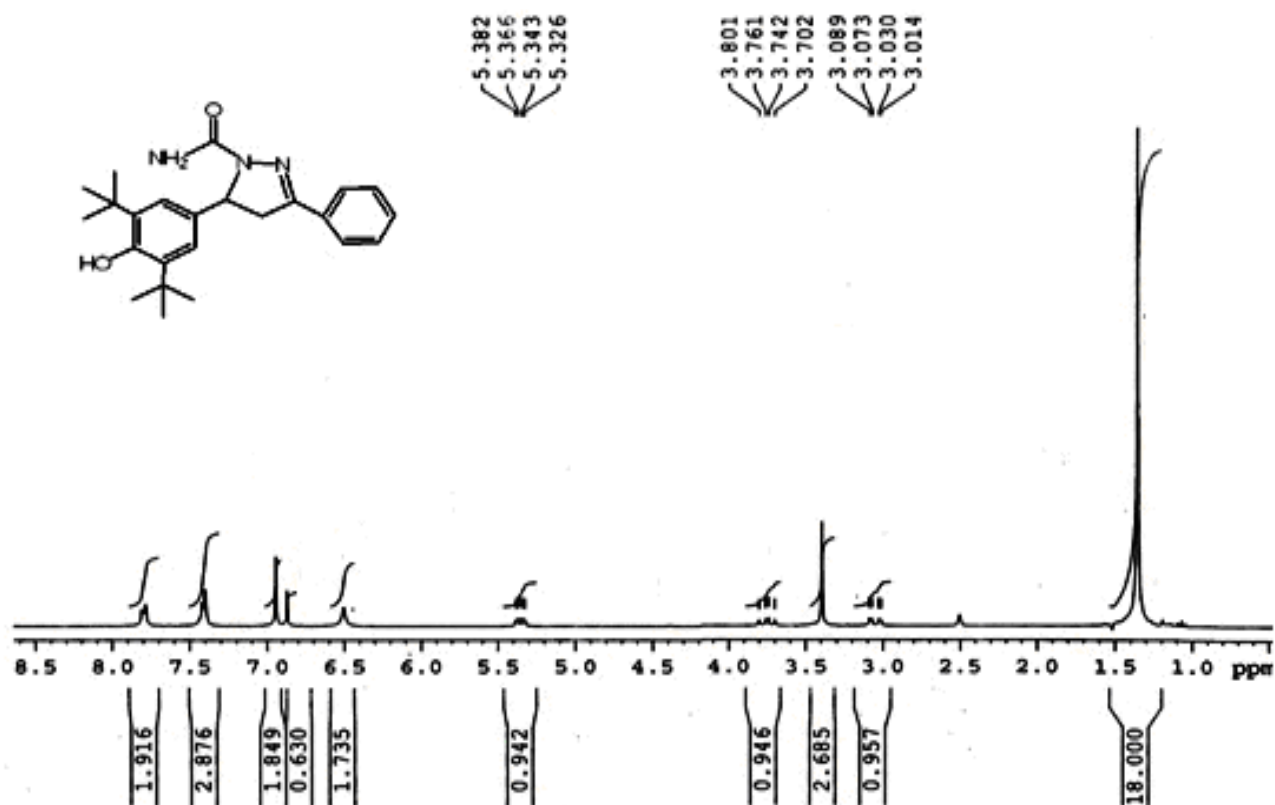


Рис. 2.5.3. Протонный спектр соединения (25).

Как видим, выявленные сигналы полностью идентифицируют структуру синтезированного соединения: синглет при 1.38 м.д. восемнадцати протонов шести метильных групп *трет*-бутильного фрагмента, двойные дублеты при 3.05 м.д. одного протона CH_2 -группы, при 3.75 м.д. второго протона этой же CH_2 -группы и при 5.35 м.д. протона CH -группы кольца, синглеты при 6.51 м.д. двух протонов amino-группы, при 6.87 протона ароматической гидроксильной группы и при 6.96 м.д. двух протонов ароматического кольца, и наконец

мультиплетный сигнал при 7.41-7.79 м.д. остальных пяти протонов ароматического кольца.

При сравнении протонных спектров синтезированных производных (25) и (26) выясняется, что протоны NH_2 группы для вещества (25) визуализируются в виде синглетного сигнала при 6.51 м.д., однако сигнал тех же протонов в соединении (26) смещается в область слабого магнитного поля (7.82 м.д.), что является результатом различного распределения электронной плотности в зависимости от природы (электроотрицательности) введенного атома. По остальным же параметрам сигналы соответствующих протонов практически идентичны.

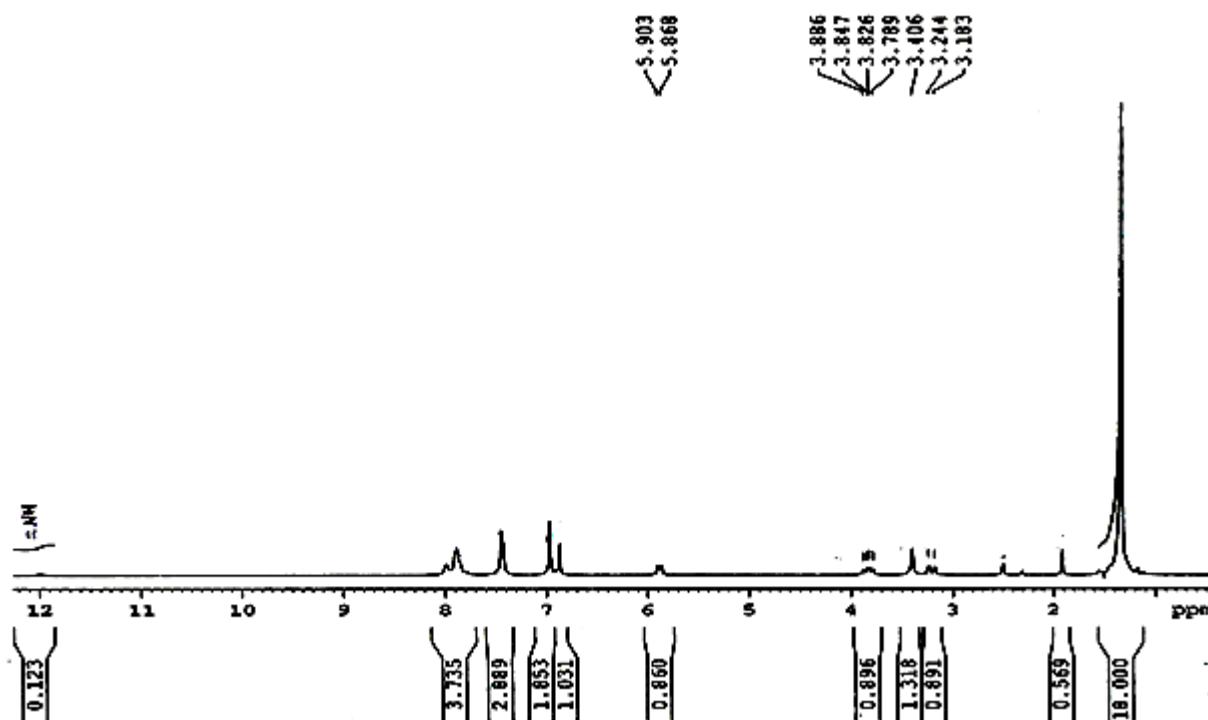


Рис. 2.5.4. Протонный спектр соединения (26).

Хотелось бы отметить, что нуклеофильность атома серы выше нуклеофильности атома азота, и конечно, высока была вероятность формирования тиольной формы. Однако по причине того, что реакция проводилась в кислых условиях, то для данного соединения предпочтительной является его тионная форма, а значит и циклизация в процессе синтеза соединения (26) должна протекать с участием именно атома азота тиосемикарбазида, а не серы, что и было доказано с

помощью рентгеноструктурного анализа полученных соединений. Сказанное также подтверждается углеродными спектрами соединений (25) и (26), с которыми можно ознакомиться в приложениях 10 и 11, на страницах 169-170.

Таким образом, проведенные исследования по целенаправленному синтезу гетероциклических систем (24-26) дали нам возможность повысить функциональность известных производных пространственно-затрудненных фенолов и синтезировать гетероциклы с фрагментами мочевины и тиомочевины.

Табл. 2.5.1.

Некоторые физико-химические характеристики соединений (22-26)

№	Молекулярная формула	Молекулярная масса, M_r	$T_{пл} \text{ } ^\circ\text{C}$	Выход, %	R_f
24	$C_{24}H_{28}N_3OS$	392.56	128	62.5	0.70
25	$C_{24}H_{31}N_3O_2$	393.53	252	63	0.66
26	$C_{24}H_{31}N_3OS$	409.59	255	72	0.76

Для полученных гетероциклов можно предсказать потенциальную биологическую и антиоксидантную активность, что подтвердилось дальнейшими испытаниями, результаты которых приведены в разделе 2.5. С другой стороны, нам удалось расширить синтетические возможности халкона (12) в реакциях с нуклеофильными реагентами и разработать, простые в реализации эффективные методы синтеза новых представителей полифункциональных пространственно-затрудненных фенольных антиоксидантов.

2.6. Кристаллическая структура и анализ поверхности Хиршвельда 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамид (25)

Соединения, содержащие пиразоловое кольцо известны своими фармакологическими свойствами, такими как антимикробная, анти-инфламаторная, анальгетическая, противоконвульсионная, противораковая, антигельминтная, антиоксидантная [112, с. 192-195] активности. Этот класс соединений является предметом ЯМР-исследований в них водородных связей, кето-енольной таутомерии в

растворах [113, с. 234-238; 114, с. 147-152]. А структурные свойства ряда этих соединений охарактеризованы исходя из их кристаллических данных [35, с. 852; 93, с. 947]. Донорно-акцепторные свойства нековалентных связей пиразолов или подобных азотных соединений имеют большое значение в организации супрамолекулярных структур, выявлении их каталитической активности, растворимости и т.д. [152, с. 377-380]. Для решения многих задач химии, таких как исследование межмолекулярных контактов и упаковки молекул, оценка степени физиологической активности и др. используют понятие площади поверхности. Суть метода заключается в том, что с квантовомеханической точки зрения, отдельно взятая молекула не имеет точных границ, поэтому ее ограничивают поверхностью, вне которой электронная плотность имеет достаточно низкое значение. Поверхность Хиршвелда - это метод разделения пространства кристалла на отдельные участки, на основе распределения электронной плотности индивидуальных молекул. Иначе говоря, поверхность Хиршвелда ограничивает кристаллическое пространство на столько, что внутри этого пространства вклад в общую электронную плотность кристалла от сферических атомов данной молекулы превышает вклад от атомов других молекул. С помощью метода поверхности Хиршвелда можно определять различные интегральные параметры кристаллов, такие как, заряд, объем, площадь поверхности, способ упаковки молекулярных фрагментов и типы межмолекулярных взаимодействий. Наиболее распространенные параметры, которые были нанесены на молекулярные поверхности Хиршвелда – это d_e (расстояние от точки на поверхности до ближайшего атома вне поверхности), d_i (расстояние от точки на поверхности до ближайшего атома внутри поверхности), S (индекс формы – мера вогнутости), C (индекс формы – Мера кривизны), d_{norm} (нормализованные расстояния между контактами). Также есть понятие 2D-развертки, которая представляет собой особый метод обработки информации о кристаллической структуре молекулы в виде цветной карты, так называемого «отпечатка» межмолекулярных взаимодействий. В этих развертках отображается частота реализации каждой комбинации d_e и d_i для точек поверхности. Точки на участках развертки соответствуют каждой паре d_e и d_i , к тому же цвет каждой точки соответствует относительной площади поверхности. Если

поверхность неокрашенная, то это участок без вклада, если увет поверхности синий через зеленый до красного, то имеется определенный вклад (синий – редкая встречаемость, красный – наибольшая встречаемость).

В диссертационной работе представлена кристаллическая структура (Рис.2.6.1) и анализ поверхности Хиршвелда для 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-карбоксамид (25) [34, с. 1467-1470].

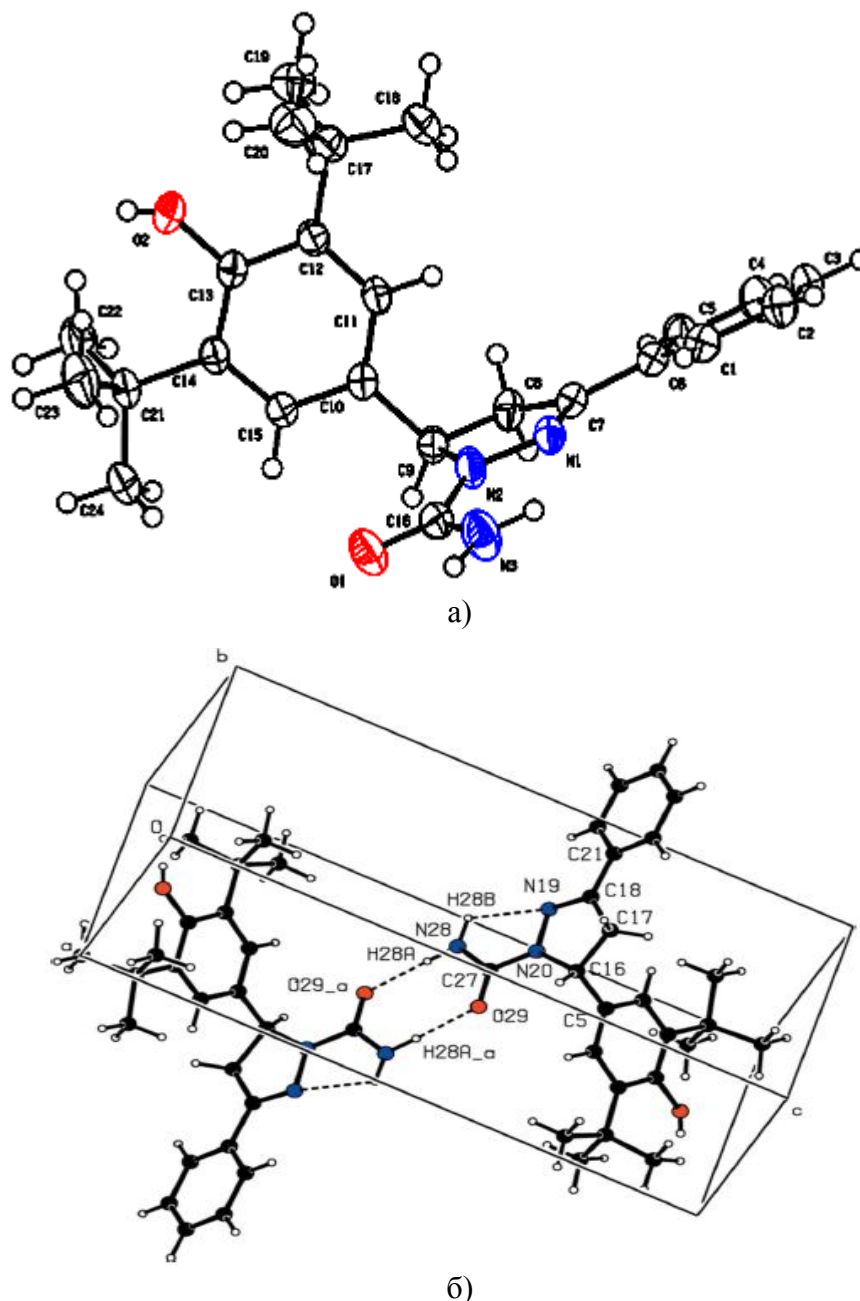


Рис.2.6.1. Молекулярная структура (а) и двумерный вид молекулы (б), образованной N-Н...О водородными взаимодействиями и N-Н...N короткими контактами (пунктир) 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1Н- пиразол-1-карбоксамид (25).

Как видно из рис.2.6.1, соединение содержит 3 кольца: пиразоловое А ($N_{19}-N_{20}-C_{16}-C_{17}-C_{18}$, конформация вокруг связи $C_{16}-C_{17}$ - твист), фенильное В ($C_{21}-C_{22}-C_{23}-C_{24}-C_{25}-C_{26}$) и бензольное С ($C_1-C_2-C_3-C_4-C_5-C_6$). Два из них В и С наклонены к основному центральному кольцу А [максимальное отклонение 0.080 Å] с диэдральными углами 11.99(9) (в случае В) и 84.49 (8) (в случае С) соответственно. Атомы N_2 , C_{16} , O_1 и N_3 являются копланарными с торсионными углами $N_1N_2C_{16}N_3$ и $N_1N_2C_{16}O_1$ равными -4.1(2) и 176.10 (14)° соответственно. Все длины связей и углы находятся в соответствии с указанными параметрами для подобных соединений [104, с. 1050]. В молекуле обнаружены N-H...N короткие контакты, которые генерируют замкнутый мотив S (5).

Супрамолекулярные особенности и анализ поверхности Хиршвельда 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-карбоксамиды (25). В кристалле, пары N-H...O водородных связей влияют на подвижность молекулы и образуют димеры с замкнутым мотивом $R_2^2(8)$ параллельно плоскости (Рис.2.6.1). C-H...π или π-π стекинги не обнаружены.

Анализ поверхности Хиршвельда, который был осуществлен с помощью Crystal Explorer 3.1 [170] состоял из d_{nom} поверхностных участков и двумерных участков «отпечатков». Темно-красные участки d_{nom} поверхности являются результатом сильных коротких межатомных взаимодействий N-H...O (Рис.2.6.2) в то время как белые участки соответствуют более слабым внутримолекулярным взаимодействиям. Ярко-красные участки характеризуют их роль либо в качестве донора либо в качестве акцептора. Также проявляются участки голубых и красных зон, которые соответствуют положительному и отрицательному потенциалу поверхности Хиршвельда [158, с. 377] (Рис.2.6.2). Индекс формы поверхности Хиршвельда – это мера визуализации «π-π-стекингов», что выражается в наличии красных и голубых смежных треугольников (Рис.2.6.3). Если не наблюдаются смежных красных или голубых треугольников, значит π-π стекинги отсутствуют. Рис.2.6.3 подтверждает, что в указанном соединении отсутствуют π-π взаимодействия. На рисунке 2.6.4 показаны двумерные отпечатки суммы

взаимодействий, которые имеют вклад в поверхность Хиршвельда. Наиболее значимые внутримолекулярными взаимодействиями для данного соединения является Н-О (69.6%) ($<2.0 \text{ \AA}$) (Рис. 2.6.4).

Суммарное число Н...Н, С...Н/Н...С, Н...О/О...Н и Н...N/N...Н взаимодействий вносит ощутимый вклад в формирование структуры и дизайн молекулы, что позволяет нам сделать вывод, что вандервальсовы взаимодействия, водородная связь и другие виды нековалентных контактов играют важную роль в упаковке кристаллов [172, с. 563].

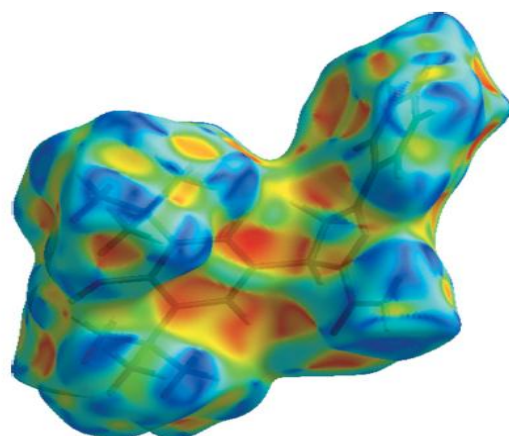
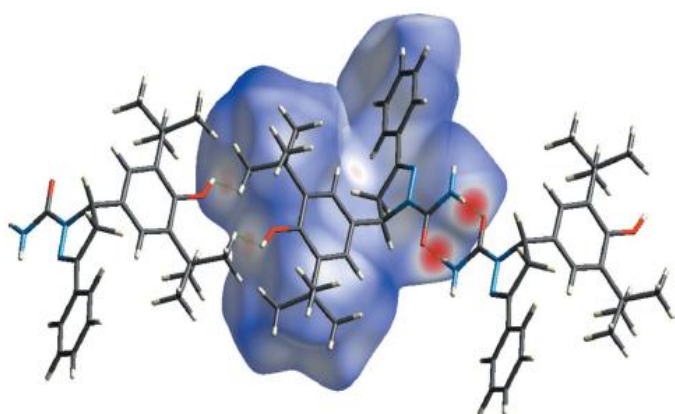


Рис.2.6.2. Трехмерное изображение поверхности Хиршвельда соединения (25) нанесенная на карту через d_{norm} в диапазоне от -0.5426 до 1.7721 а.е.

Рис.2.6.3. Поверхность Хиршвельда соединения (25) нанесенная на индекс формы.

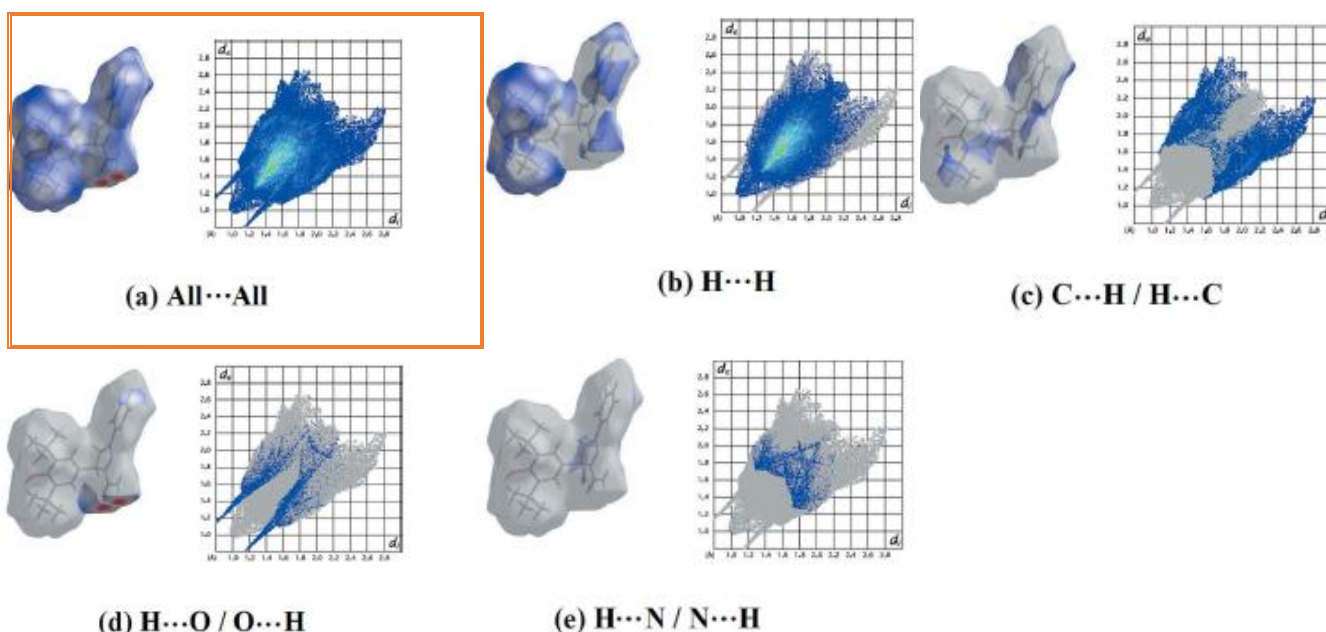


Рис.2.6.4. Поверхность Хиршвельда и полные двумерные графики отпечатков пальцев соединения (25) (d_i и d_e - ближайшие внутренние и внешние расстояния (в \AA) от заданных точек на поверхности Хиршвельда)

2.7. Масс-спектрометрическое исследование некоторых синтезированных соединений

Одним из наиболее эффективных физико-химических методов анализа является масс-спектрометрия. Основным принципом этого метода является перенос молекул анализируемого соединения в ионное состояние, дальнейшее разделение и регистрация полученных ионов. Хотя наиболее универсальными методами анализа по-прежнему являются ЯМР и РСА, тем не менее метода масс-спектрометрии также обладает рядом преимуществ. Так, например, наряду с высокой степенью чувствительности, надежности и информативности, метод не предусматривает необходимости использования веществ – стандартов, оперируя при этом такими простейшими характеристиками веществ как масса молекул и ее отдельных фрагментов. Любой масс-спектрометр осуществляет работу по следующим этапам: ионизация образца (превращение молекулы в заряженную частицу), разделение ионов по значению отношения их масс к заряду (в анализаторе), регистрация ионов (в детекторе) и графическое представление ионов (масс-спектр).

Одним из наиболее эффективных современных видов ионизаторов является электрораспылительный («электронспрей») ионизатор. Этот метод ионизации иногда называют электродинамическим, так как ионизация происходит при взаимодействии сильного электростатического поля с поверхностью жидкости. Элюент распыляется (небулизуется) в камеру с атмосферным давлением при наличии сильного электростатического поля и нагретого сухого газа. К исследуемому образцу добавляют малые количества ионных солей, которые провоцируют образование ионов. Далее под действием электростатического поля происходит дальнейший распад аналита и находясь под действием нагретого сухого газа растворитель испаряется в виде капель. Когда размер капли начинает уменьшаться, концентрация заряда увеличивается и в конце концов сила отталкивания между ионами начинает преобладать над силой поверхностного натяжения. Ионы перейдя в газовую фазу, притягиваются к капилляру и через отверстие попадают непосредственно в масс-спектрометр.

Оптимизация условий эксперимента подразумевала верный выбор

растворителя и напряжения на капилляре, которые обеспечивают максимальную интенсивность пиков в спектре за минимальное время, а интенсивность пиков – это показатель эффективности ионизации. Напряжение на игле электрораспыления составляла 3 кВ. Для подготовки проб ГК к анализу навеску образца (1 мг) растворяли в 1 мл 10% раствора аммиака в дистиллированной воде. Полученный раствор сразу же разбавляли, используя в качестве растворителя дихлорметан. Во всех экспериментах вещество в концентрации 0.4 мг/л вводилось в прибор с помощью микрошприца.

В представленной диссертационной работе проводилось масс-спектрометрическое исследование следующих соединений:

13 - 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он - $C_{23}H_{27}BrO_2$: m/z : M^+ 414.12 (приложение 15, стр. 177)

14 – 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он) – $C_{25}H_{33}BrO_3$: m/z : M^+ 460.16 (приложение 16, стр. 172)

15 - 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпропан-1-он - $C_{24}H_{31}BrO_3$: m/z : M^+ 446.15 (приложение 17, стр. 173)

16 - 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипропокси)-1-фенилпропан-1-он - $C_{25}H_{33}BrO_4$: m/z : M^+ 476.16 (приложение 18, стр. 173)

18 - 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-изобутокси-1-фенилпропан-1-он - $C_{27}H_{37}BrO_3$: m/z : M^+ 488.19 (приложение 19, стр. 174)

20-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диэтокси-1-фенилбутан-1-он - $C_{27}H_{38}O_4$: m/z : M^+ 426.28 (приложение 20, стр. 174)

Результаты масс-спектрометрического исследования также подтверждают состав полученных соединений.

2.8. Антимикробные свойства синтезированных соединений

Известно, что микроорганизмы (бактерии, грибы, паразиты и др.) играют важную роль в жизни живых существ и человека. Размеры этих микроорганизмов, а также их способность с легкостью адаптироваться к окружающей среде и внешним воздействиям позволяет им поселяться и выживать там, где мно-

гие организмы погибают. В зависимости от вида жизнедеятельности микроорганизмы разделяют на полезных бактерий и паразитов (вредные, патогенные). К первой группе относятся дрожжевые грибы, молочные бактерии, бактерии, которые задерживают азот на корнях некоторых растений и др.

Однако, в жизнедеятельности человека не исключено и отрицательное влияние второй группы микроорганизмов. В результате их деятельности, человек заражается рядом нежелательных болезней: дизинтерия, сифилис, туберкулез, грибковые болезни и др. Лечение этих болезней сопряжено с использованием сильных антибиотиков. Однако парадокс в том, что, применяя известных антибиотиков в лечении той или иной болезни, микроорганизмы начинают мутировать и начинают зарождаться такие штаммы, которые проявляют устойчивость к данным препаратам. Сей факт, ставит новые задачи перед химиками и медицинскими работниками: синтезировать новые еще более эффективные препараты для подавления влияния бактерий и грибов.

Изучая литературные данные, выявляется, что антимикробные свойства производных аминспиртов, содержащих пространственно-затрудненный фрагмент, достаточно широко изучены. Среди этих исследований, как наиболее значимое, можно отметить работы [43, с. 427-432; 10, с. 107-109; 18, с.11-15; 46, с. 1069-1073; 16, с. 11-22; 4, с. 4-22].

Так, например, в работе [43, с. 427-432] установлена взаимосвязь между интенсивностью полосам поглощения колебания ОН-групп в ИК-спектре и антимикробной активностью фенолов. Если гидроксильная группа в орто положении молекулы, то образуются внутримолекулярные водородные связи. Наиболее же активными в фармакологическом плане являются пространственно-затрудненные фенолы с не связанными гидроксильными группами.

Авторы [10, с. 107-109] исследовали антибактериальную и антифунгальную активность комплексов цинка с лигандами фенольного ряда (производные 2,6-дигидрокси-бутилфенола). Все исследуемые комплексы показали высокую антибактериальную и умеренную антифунгальную активность, в ряде случаев превосходящую активность таких препаратов как нистатин, тербинафин и амфотерицин.

В работе [87, с. 84-89] показаны биологические свойства комплексов золота

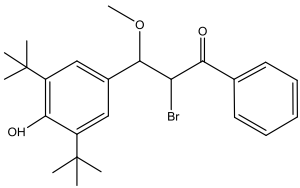
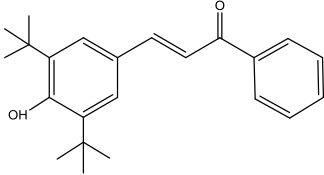
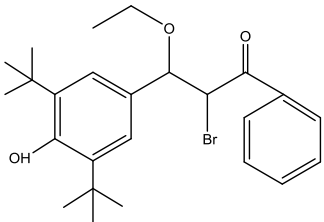
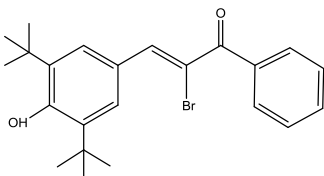
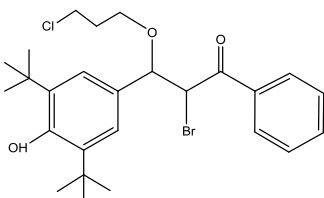
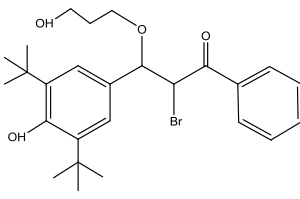
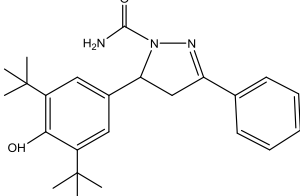
PPh_3AuSR и $[(\text{Ph}_3\text{PAu})_2\text{SR}]_2(\text{BF}_4)_2$, которые содержат антиоксидатную группу R (R–3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил). В исследованиях проводили скрининг по митохондриальным функциям, по перекисному окислению липидов, тубулиновой полимеризации, активности глутатион-редуктазы и жизнеспособности клетки. Установлено наличие высокой степени токсичности для AuPPh_3Cl , заметно уменьшает цитотоксичность комплексов золота. Вследствие этих данных, открылась новая глава в дизайне новых низкотоксичных фармакологических агентов на основе золота. Особо хотелось бы подчеркнуть, что халконы также обладают значительной активностью против таких микроорганизмов как *E.Coli*, *ASpergillus niger*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus albus*, *candida albicans*, *Rhodolorulla rubera* и т.д. [40, с. 2485-2486].

Вещества, содержащие электродонорные заместители, такие как, метокси-этокси или гидроксигруппы, проявляют самую высокую степень противомикробной активности [56, с.45]. А те халконы, в структуре которых содержатся несколько атомов хлора или фтора, обладают противогрибковой, а также противомикробной активностью.

Наиболее ценными свойствами халконов являются инициация апатоза раковых клеток [48, с.1-15] и угнетение митохондриального дыхания. Причем в работе [58, с. 49] отмечается, что халконы с меньшим числом гидроксильных групп в кольцах более эффективны, чем халконы с большим числом ОН-групп. Авторы объясняют эту разницу кислотностью фенольных гидроксильных групп. Соединения с электродонорными заместителями, например, метокси-, гидроксигруппами, показывают наибольшую противомикробную активность [96, с. 732]. Халконы, содержащие один-два атома хлора или фтора, проявляют высокую противогрибковую и противомикробную активность [21, с. 505-508].

Учитывая все вышесказанное, мы могли предположить, что синтезированные нами соединения являются потенциальными носителями антибактериальных и антифунгицидных свойств. Для подтверждения этих рассуждений, некоторые из синтезированных соединений были протестированы на физиологическую активность. С этой целью нами были отобраны 8 образцов синтезированных соединений, в основном это халкон и его производные и

представлены кафедре «Медицинской микробиологии и иммунологии» Азербайджанского Медицинского Университета.

Образец (1)		2-бromo-3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидрокси-фенил)-3-метокси-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (14)
Образец (2)		3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (12)
Образец (3)		2-бromo-3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидрокси-фенил)-3-этокси-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (15)
Образец (4)		2-бromo-3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (13)
Образец (5)		2-бromo-3-(3-хлорпропокси)-3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (16)
Образец (6)		2-бromo-3-(3-гидроксипропокси)-3-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпроп-2-ен-1-он – соединение (17)
Образец (7)		5-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1Н-пиразол-1-карбоксамид – соединение (25)

Из данных образцов были приготовлены 1% растворы в ДМСО. Затем проводили разбавление каждого образца в пропорциях: 1:100, 1:200, 1:400, 1:800 (I, II, III, IV).

Антимикробное действие данных соединений изучалось в сравнении с

широкоиспользуемыми этиловым спиртом, фурацилином и нитрофунгином. В качестве тест-культуры использовали: из грамм-положительных микроорганизмов – золотистый стафилококк (*St. aureus*), *Pseudomonas aeruginosa*, из грамм-отрицательных - кишечную палочку (*E. coli*), из грибков - *Cand.albicans* из рода кандиды.

Выбор именно этих микробов логически объясняется следующими справочными данными. Известно, что *Staphylococcus aureus*, относящийся к роду стафилококков, является причиной многих инфекционных заболеваний, таких как пневмония, карбункул, фурункул, сепсис, бактериэмия, менингит, острый панкреатит и др. Кроме того, пищевые отравления, как правило, являются результатом влияния энтеротоксинов стафилококка.

Pseudomonas aeruginosa – относится к пигментобразующему классу (зелено-синие палочки) бактерий и является источником таких инфекционных и фоликулярных заболеваний как гангренозная бактеремия, эндокардит, синусит, злокачественный отит при диабете, септический артрит, пиодермия, инфекции мочевыделительных путей и т. д.

Escherichia coli (кишечная палочка) – относится к Грамм-отрицательным бактериям и встречается в кишечнике человека и теплокровных животных. Основные штаммы этой бактерии являются безопасными, но есть те виды, которые являются источниками некоторых тяжелых патогенных процессов. Например, *E. coli* (штамм: O157:H7) производит токсины, которые нарушают биологический баланс в кишечнике. Кроме того, такие патогенные штаммы являются причиной спазмов, поноса, острой почечной недостаточности, гемолитической анемии или пищевого отравления.

Candida albicans из рода кандиды является самым опасным из более чем ста видов грибков, так как этот микроб создает кандидоз. *Cand.albicans* - патогенный микроб, который живет, адаптируясь к микрофлоре кожи и кишечника. При снижении иммунитета у человека, его сопротивляемость тоже падает, эти грибки начинают «проявлять свою истинную сущность» и закладывают основу ряду патогенных процессов. Развитие кандидоза приводит к существенному повреждению кожи и слизистых оболочек. А

также, в результате кандидоза подталкивает к углублению состояния иммунодефицита, растройствам эндокринной системы и обмена веществ, гиповитаминозу.

Для выращивания бактерий брали агар-агар, а для выращивания грибов среду, насыщенную *Saburo*.

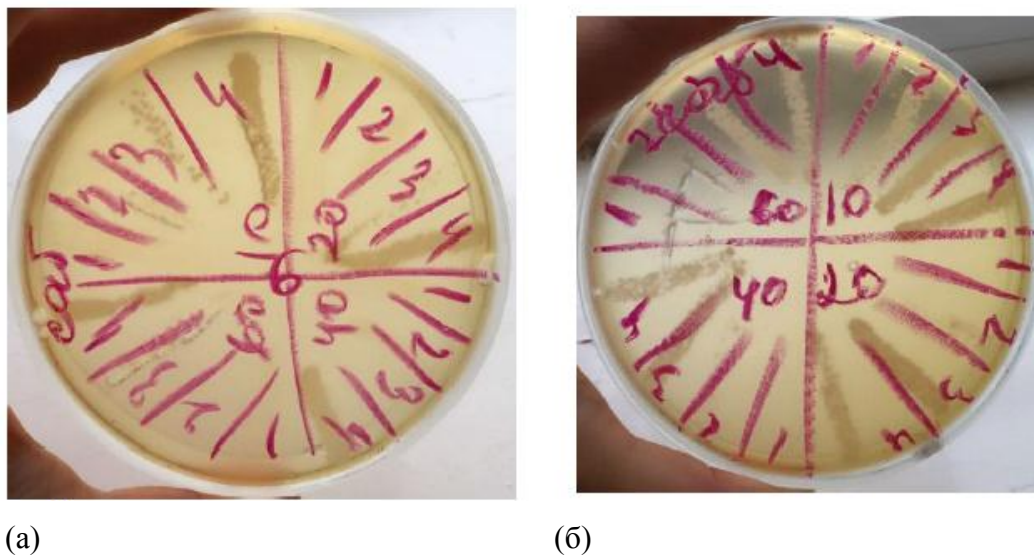


Рис. 2.8.1. Антибактериальный эффект соединения (17) (а) против *E.Coli* в сравнении с ДМСО (б).

Посевы бактерий выдерживали в термостате в течение 24 часов, при температуре 37°C, а посевы грибов в течение 48 часов при температуре 28°C.

Во время проведения эксперимента, в каждую пробирку (при каждом отдельном разбавлении) добавляли 1 каплю эмульсии, содержащей 500 млн. микробных частиц в 1 мл. Из каждой пробирки, через каждые 10-20 минут в течение 1 часа проводились посевы. Антимикробное действие контрольных образцов в таблице 2.8.1, а действие синтезированных соединений представлены в таблице 2.8.2.

Как видно из таблицы 2.8.2, синтезированные соединения по-разному реагируют на различных представителей микроорганизмов. Среди них самыми активными являются образцы (1), (5), (6) и (8) (Рис. 2.8.1.). Каждый из этих 4-х препаратов показали уничтожительное действие на представителя грибов *Candida albiansa* в разбавлении 1:200 в течение 10 минут, в то время как растворитель этих соединений – ДМСО при разбавлении 1:200 начинает действовать только в течение 40 минут. Образец (5) воздействовал на стафилококки в течение 60 минут при разбавлении 1:200, в то время как растворитель ДМСО вообще не проявляет уничтожительного действия.

Образец (6) при разбавлении 1:200 уничтожает стафилококки за 40 минут, а кандиду за 20 минут.

Антимикробные свойства остальных относительно сходны с таковыми у ДМСО. Таким образом, на основании проведенных исследований ясно, что образцы (1), (5), (6) и (8) могут использоваться как противогрибковое средство, а образцы (5) и (6) при разбавлении 1:200 можно использовать и как средство против стафилококков, так и как антибактериальное средство.

Табл. 2.8.1.

Антимикробное действие контрольных соединений

Тест культуры	Время экспозиции (мин)	Исследованные соединения															
		ДМСО				Этанол				нитрофуны				фурацилин			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
<i>St.aureus</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	60	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
<i>Ps.aeruginoza</i>	10	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	60	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
<i>E.coli</i>	10	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
	20	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
	40	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
	60	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+
<i>Cand.albicans</i>	10	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	20	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+

Условные обозначения: I (1:1000), II (1:2000), III (1:4000), IV (1:8000) разбавление.

“+” указывает на полное завершение

“-” указывает на неполное завершение

Табл. 2.8.2.

Антимикробное действие синтезированных соединений

культуры	Время экспозиции (мин)	Исследованные соединения																																
		1				2				3				4				5				6				7				8				
		I	III	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
<i>St.aureus</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	60	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
<i>P.aeruginosa</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+		
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+
	60	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>E.coli</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	20	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	40	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
	60	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	
<i>Cand.albican</i>	10	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	
	20	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	
	40	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	
	60	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	

Условные обозначения: I (1:1000), II (1:2000), III (1:4000), IV (1:8000) разбавление.

“+” указывает на полное завершение

“-” указывает на неполное завершение

В заключение можно отметить, что некоторые из изученных образцов проявляют высокую антибактериальную и антифунгальную активность, что согласуется с известными литературными данными о том, что фенолы являются сильнейшими антибактериальными агентами. Видимо, наличие объемных *трет*-бутильных заместителей в орто-положении к гидроксильной группе достаточно хорошо повышают антимикробную активность этих соединений. Учтем тот факт, что физиологическая активность синтезированных соединений изучалась при использовании их растворов в ДМСО, который как известно, является биполярным, а значит и более универсальным. Однако сам растворитель ДМСО также проявляет довольно эффективную антибактериальную активность, вследствие чего, прогнозируемая антимикробная активность некоторых образцов не наблюдалась в полной мере. Фармакологические исследования соединений данного типа, могут быть предметом дальнейших исследований.

Глава III. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Физико-химические исследования

Кристаллографические исследования проводили на автоматическом трехкружном дифрактометре с координатным детектором Bruker SMART 1K ($\lambda\text{MoK}\alpha$ - излучение, графический монохроматор, φ и ω -сканирование) и Bruker SMART APEX ($\lambda\text{MoK}\alpha$ - излучение, графический монохроматор, φ и ω -сканирование). Полные кристаллографические данные и параметры уточнения для синтезированных соединений, а также координаты неводородных атомов представлены в приложениях. Все кристаллические структуры расшифрованы прямым методом с использованием комплекса программ SHELXT [151, с. 112-121]. Уточнение структур проводилось так называемым «методом наименьших квадратов» по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. В сольватных молекулах воды и этанола водородные атомы объективно локализованы в распределении Фурье и уточнены с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. А расположения остальных атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении с фиксированными позиционными (подвижная модель) и тепловыми параметрами.

Все использованные реагенты были марки х.ч. или выше. Диметилсульфоксид-d6 (Merck) в ампулах по 0.7мл, изотопной чистоты 99.9% атомных, содержал не более 0.02% воды.

Все коммерчески доступные реагенты использовались без дополнительной очистки. Температура плавления синтезированных веществ определялась в стеклянных капиллярах на приборе Fisher-Johns MP и не корректировались.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C сняты на спектрометре Bruker-300 (300 МГц) системы AVANCE (растворитель ДМСО-d6).

Масс-спектры записаны на масс-спектрометре с типом ионизатора «электроспрэй» ESI-MS с анализатором типа «ионная ловушка». Для «электрон-

спрэй» ионизации, сушка газа и его подача оптимизированы в соответствии с особенностями каждого образца с помощью небулайзера с давлением 35 psi. Сканирование осуществляли в растворе дихлорметана, а значения m/z от 50 до 1000.

ИК спектры записаны на приборе «Specord-75-IR» в вазелиновом масле. Чистоту полученных веществ, а также состав реакционных смесей контролировали методом ТСХ с использованием Silufol-254 (элюент: изопропиловый спирт: гексан – 3:1, проявление парами йода).

Реакции, которые осуществлялись при микроволновом излучении проводились в реакторе Anton Paar Monowave 300 с использованием 10 мл-ой пробирки с диаметром 10 мм, которая оснащена ротационной системой и ИК-датчиком температуры.

Углеродный и водородный элементный анализ проводился с использованием элементного анализатора 2400 CHN.

Анализ поверхности Хиршвелда проводился на кафедре физики Университета Эрчис (Кайсери, Турция) с помощью программы CrystalExplorer17.

Антиоксидантные свойства синтезированных соединений изучались в Институте Химии Присадок им. А.Кулиева Национальной Академии Наук Азербайджана в лаборатории «Химия присадок».

Антимикробные и антифунгицидные свойства синтезированных соединений изучались на кафедре «Медицинской микробиологии и иммунологии» Азербайджанского Государственного Медицинского Университета.

3.2. Методики синтеза

2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил) фенол (1).

Соединение (1) синтезировано химическим путем в три стадии исходя из промышленно доступного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [97, с. 1]. Получение 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-гидрокси-хлорпропана-1 (2). В стеклянную колбу с мешалкой и капельной воронкой помещали раствор 20 г 2,6-ди-*трет*-

бутилфенола в 20 мл трихлорэтилена. К охлажденному раствору до -3°C прибавляли при перемешивании 4 мл перегнанного SnCl_4 и при этой температуре в течение 30 минут в реактор медленно прибавляли 6 мл эпихлоргидрина. Также в реактор помещали новую порцию 4 мл SnCl_4 и при температуре $0-3^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут в реактор прибавляли новую порцию раствора 5 мл эпихлоргидрина в 4 мл трихлорэтилена, следя за тем, чтобы температура в реакторе не повышалась выше $5-7^{\circ}\text{C}$. В реактор вводят новую порцию 4 мл SnCl_4 и в течение 40 минут в реактор вводят раствор 5 мл эпихлоргидрина в 4 мл трихлорэтилена при температуре в реакторе не выше 5°C . Затем реакционную массу выдерживают при перемешивании при температуре $10-15^{\circ}\text{C}$ в течение 20 мин, после чего в реактор небольшими порциями вводили 20 мл охлажденной воды, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не превышала комнатную. Органический слой отделяли, промывали водой до нейтральной реакции и упаривали растворитель. Из полученного масла отгоняют под вакуумом 4,6 г не вступившего в реакцию 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Кубовый остаток -масло (20 г) - растворяют в 10 мл петролейного эфира и полученный раствор выдерживают сутки при температуре -15°C . Осадок отфильтровывают и промывают 10 мл охлажденного петролейного эфира. Получают 13,9 г 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-гидрокси-1-хлорпропана (2). Объединенные фильтраты упаривали и перегоняли под вакуумом, собирая 3,7 г фракции с т. кип. $160^{\circ}\text{C}/1$ мм рт.ст. Ее кристаллизовывали из гексана и получали дополнительно 2,1 г соединения (2) с т.пл. $97-98^{\circ}\text{C}$. Общий выход соединения (2) составил 16 г (53%). Со всеми физико-химическими показателями данного соединения можно ознакомиться в работе [97, с. 1].

4-[3-(бензиламино)-2-гидроксипропил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (2).

Смесь 0.6 ммоль 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил)-фенола) и 1.2.ммоль бензиламина перемешивали при нагревании при 100°C в присутствии 10 мл воды и 25 ммоль гидроксида натрия в течение 8 часов. После завершения реакции, смесь охлаждали, а нерастворившийся в воде продукт реакции отделяли фильтрованием и очищали путем

перекристаллизации из изопропилового спирта.

Выход 80.97%, $T_{пл} = 135^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.35 (*s*, 18H, 6CH₃); 1.98 (*s*, 1H, NH); 2.49 (*d*, 2H, CH_{2Ar}); 3.67 (*s*, 4H, 2CH₂N), 4.62 (*s*, 1H, OH), 6.91-7.27(*m*, 8H, 2Ar-H+OH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) δ 30.90, 34.83, 42.11, 53.63, 54.92, 71.36, 125.79, 126.92, 128.40, 128.52, 130.75, 139.21, 141.34, 152.29

4-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-2-гидроксипропил]-морфолин-4-иум гидрохлорид (3).

Методика синтеза аналогична (2). Однако в данном случае продукт реакции получали в виде смолистой массы, которую после многократного промывания высушивали в эксикаторе с CaCl₂, а затем продукт растворяли в 10 мл сухого бензола, охлаждали в ледяной бане перемешивали в ледяной бане и пропускали сухой HCl через содержимое. В результате перечисленных манипуляций, продукт выпадал в виде гидрохлорида, который затем отфильтровывали, промывали сухим бензолом и высушивали в эксикаторе.

Выход 64%. $T_{пл} = 230^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.37 (*s*, 18H, 6CH₃); 2.60 (*d*, 2H, CH_{2Ar}); 3.14 (*t*, 4H, 2CH₂N); 3.41 (*t*, 2H, CH₂N); 3.88 (*t*, 4H, 2CH₂O); 4.22 (*m*, 1H, CH); 5.56 (*s*, 1H, OH); 6.78 (*s*, 1H, HCl); 6.96 (*s*, 2H, 2CH_{ar}); 10.79 (*s*, 1H, OH_{ar}).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) δ 30.92, 34.90, 41.67, 51.45, 52.83, 61.98, 63.41, 66.11, 126.02, 129.06, 139.41, 152.72

4-[2-гидрокси-3-(4-гидрокси-циклогексиламино)-пропил]-2,6-ди-*трет*-бутилфенол (4).

Смесь 60 ммоль 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(3-хлоро-2-гидроксипропил)фенола и 120 ммоль 4-гидрокси-циклогексиламина перемешивали в течение 8 часов при нагревании и при температуре 100°C в присутствии 10 мл воды и 25 ммоль гидроксида натрия. По окончании реакции, смесь охлаждали, а нерастворенный в воде продукт реакции отделяли фильтрованием, подвергая в дальнейшем

перекристаллизации из изопропилового спирта.

Выход 72%. $T_{пл} = 161^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.08 (*kv*, 4H, 2CH₂); 1.38 (*s*, 18H, 6CH₃); 1.76 (*d*, 4H, 2CH₂); 2.09 (*s*, 1H, NH); 2.24 (*d*, 2H, CH₂N); 2.41 (*d*, 2H, CH₂Ar); 2.58 (*m*, 1H, CHN); 3.35 (*m*, 1H, CH_{arom}); 3.61 (*m*, 1H, CHO); 4.54 (*s*, 1H, OH); 6.69 (*s*, 1H, OH_{ar}); 6.93 (*s*, 2H, 2CH_{ar}).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) δ 30.90, 31.38, 34.27, 34.83, 42.02, 52.78, 56.29, 69.31, 71.45, 125.7, 130.76, 139.23, 152.27.

4-Гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегид (5).

К раствору 300 ммоль борной кислоты и 900 ммоль уротропина в 75 мл этиленгликоля, нагретому до 130°C, добавляли по каплям 450 ммоль 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Реакционную смесь перемешивали 180 мин при 130-135°C, затем медленно приливали 75 мл разбавленной (30%) серной кислоты. Выпавшее масло при охлаждении кристаллизовалось. Кристаллы промывали холодным этанолом, фильтровали. При этом получали белые кристаллы. Выход 70%, $R_f=0.93$. Элюент - изопропиловый спирт:гексан 1:1; $T_{пл}=185-186^{\circ}\text{C}$. Подробные физико-химические характеристики данного вещества представлены в труде [156, с. 2].

(E)-5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилиден)-1,3-тиазолидин-2,4-дион (6).

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, насадкой Дина-Старка с обратным холодильником и механической мешалкой прилили 1 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегида и 1 ммоль тиазолидин-2,4-диона. Затем к смеси исходных веществ прибавили 25 мл бензола. Перемешивание продолжали в течение 6 часов при температуре 80-85°C. После завершения реакции, смесь охлаждали, и растворитель удаляли. Образовавшуюся массу перекристаллизовывали из этанола. Образовались желтоватые кристаллы.

Выход продукта 86 % . $T_{пл} = 150^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.32 (*s*, 18H, 6CH₃); 7.15 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.81 (*s*, 1H, CH=); 8.52 (*s*, 1H, NH), 7.01 (*s*, 1H, OH_{arom})

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 31.58 (6 CH_3), 32.22 (2 $\text{C}_{\text{четв}}$), 120.89 (=C $_{\text{четв}}$), 123.98 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 129.12 ($\text{C}_{\text{ар}}$), 136.40 (2 $\text{C}_{\text{ар}}$), 143.96 (Аром- $\text{CH}=\text{N}$), 152.90 ($\text{C}_{\text{ар}}$), 172.50 (N-C=O), 175.52 (N-C=O).

2,6-ди-*трет*-бутил-4(((4-фенилтиазол-2-ил)-имино) метил) фенол (7).

В трехгорлую колбу, снабженную насадкой Дина-Старка, обратным холодильником, термометром и механической мешалкой добавили 30 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида, 30 ммоль 2-амино-4-фенилтиазола и 20 мл сухого бензола. Перемешивание проводили в течение 6 часов при температуре 80-85°C. После завершения реакции, смесь охлаждали, а растворитель удаляли. Образовавшуюся массу перекристаллизовывали из этанола. Выпадали желтые кристаллы.

Выход 83%. $T_{\text{пл}}=103-104^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.48 (*s*, 18H, 6 CH_3); 7.27 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.20-7.58 (*m*, 3H, 5Ar-H); 8.05 (*s*, 1H, - $\text{CH}=\text{N}$); 9.18 (*s*, 1H, $\text{OH}_{\text{ар}}$).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 30.50 (6 CH_3), 32.71 (2 $\text{C}_{\text{четв}}$), 118.16 (S=C $_{\text{четв}}$), 125.52 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.40 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.18 (2 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.77 (1 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 128.89 (1 $\text{C}_{\text{ар}}$), 132.26 (1 $\text{CH}_{\text{аром}}$), 136.95 (2 $\text{C}_{\text{ар}}$), 155.01 (1 $\text{C}_{\text{ар}}$), 160.05 (=C-N), 165.98 (N=C-N), 170.50 (- $\text{CH}=\text{N}$).

4,6-бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1,3,5-триазиан-2-тион (8).

В трехгорлую колбу добавили 10 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида, 10 ммоль тиокарбамида и 10 ммоль аммиака (0,2 мл 10%-ного раствора). Также в реакционную смесь прилили 20 мл бензола. Оставили стоять под тягой в течение 7 дней при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Постепенно реакционная смесь изменила цвет от белого к желтому. Перемешивание продолжали в течение двух дней. После окончания реакции, реакционную смесь охлаждали, промывали 10 мл воды, осушали с помощью сухого сульфата натрия, фильтровали, бензол удаляли методом дистилляции, а оставшуюся сухую массу перекристаллизовывали из этилового

спирта. Образовались желтые кристаллы. Выход 35 %. $T_{пл}=147-148^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.37 (s, 36H, 12CH₃); 3.42 (s, 2H, 2NH); 5.31 (s, 2H, 2N-CH); 7.12 (s, 2H, 2OH_{аром}); 7.18(s, 4H, 4CH_{аром}); 8.79 (s, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 30.07 (12CH₃), 32.90 (4C_{четв}), 69.51 (2-CH-Ar), 123.48 (4CH_{аром}), 130.03 (2C_{ар}), 138.00 (4C_{ар}), 154.39 (2C_{ар}), 178.93 (N-C=S).

4,6-бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-5-(2-гидроксиэтил)-1,3,5-триазиан-2-тион (9).

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром и добавили 25 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида (1) и 25 ммоль тиокарбамида и 25 ммоль этаноламина. Затем к смеси прилили 20 мл бензола. Температуру реакционной смеси поддерживали при 72°C. Перемешивание продолжали в течение двух дней. После окончания реакции, реакционную смесь охлаждали, промывали 10 мл воды, осушали с помощью сухого сульфата натрия, фильтровали, бензол удаляли методом дистилляции, а оставшуюся сухую массу перекристаллизовывали из этилового спирта. Образовались желтые кристаллы. Выход составил 46 %. $T_{пл}=130-131^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.40 (s, 36H, 12CH₃); 0.98 (t, 6H, 2CH₃); 1.06 (t, 3H, CH₃); 2.49 (k, 2H, NCH₂); 3.41 (k, 4H, 2NCH₂); 5.39 (s, 2H, 2N-CH); 7.14 (s, 2H, 2OH_{аром}); 7.21 (s, 4H, 4CH_{аром})

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 30.96 (12CH₃), 32.82 (4C_{четв}), 49.00 (CH₂), 59.03 (1-CH-OH), 81.56 (2-NH-CH-Ar), 125.90 (4CH_{аром}), 130.30 (2C_{ар}), 137.10 (4C_{ар}), 152.88 (2C_{ар}), 178.90 (C=S).

5-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)((4-фенилтиазол-2-ил)амино)-метил)тиазолидин-2,4-дион (10).

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром и добавили 10 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида, 10 ммоль фенилтиазоламина, 10 ммоль тиазолидин-2,4-диона и 20 мл н-бутанола. Температуру реакционной смеси поддерживали при

115-120°C. Перемешивание продолжали в течение двух дней. После охлаждения реакционной смеси выпали желтые кристаллы, которые были отфильтрованы, промыты гексаном и высушены.

Выход составил 22%. $T_{пл}=132-133^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.38 (s, 18H, 6CH₃); 4.32 (t, 1H, S-CH); 5.17 (t, 1H, NH-CH-Ar); 6.61 (s, 1H, NH); 6.98 (s, 1H, =CH); 7.12 (s, 2H, OH_{аром}); 7.21 (d, 2H, 2CH_{аром}); 7.29 (s, 2H, 2CH_{аром}); 7.35 (t, 1H, CH_{аром}); 7.60 (d, 2H, 2CH_{аром}); 9.84 (s, 1H, CO-NH-CO).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 30.91 (6CH₃), 29.80 (CH₂-CH), 35.01 (2C_{четв}), 47.56 (-CH-S), 51.96 (-NH-CH-CH₂), 107.30 (S-CH=), 122.00(2CH_{аром}), 125.03 (2CH_{аром}), 127.01 (2CH_{аром}), 128.67 (CH_{аром}), 131.01 (C_{четв}), 132.18 (C_{ар}), 136.36 (2C_{четв}), 152.46 (N-C=), 153.12 (C-OH), 168.50 (NH-C=N), 169.18 (-C=O), 170.01(NH-C=O).

3-((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)((4-фенилтиазол-2-ил)амино)-метил)пентан-2,4-дион (11).

В трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, обратным холодильником и термометром добавили 10 ммоль 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензальдегида, 10 ммоль 2-амино-4-фенилтиазола, 10 ммоль ацетилацетона и 20 мл *н*-бутанола. Температуру реакционной смеси поддерживали при 115-116°C. Перемешивание продолжали в течение двух дней. После охлаждения реакционной смеси выпали желтые кристаллы, которые были отфильтрованы, промыты гексаном и высушены.

Выход составил 44 %. $T_{пл}=195^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.38 (s, 18H, 6CH₃); 2.29 (s, 6H, 2CH₃); 3.65 (t, 1H, CO-CH-CO); 4.88 (t, 1H, NH-CH-Ar); 6.60 (s, 1H, NH); 6.97 (s, 1H, =CH); 7.13 (s, 2H, OH_{аром}); 7.22 (d, 2H, 2CH_{аром}); 7.31 (s, 2H, 2CH_{аром}); 7.35 (t, 1H, CH_{аром}); 7.62 (d, 2H, 2CH_{аром})

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 30.30 (6CH₃), 30.11 (CH₂-CH), 35.03 (2C_{четв}), 48.90 (-CH-S), 50.18 (-NH-CH-Ar), 107.36 (S-CH=), 121.50(2CH_{аром}), 124.63 (2CH_{аром}), 128.91 (2CH_{аром}), 128.82 (CH_{аром}), 131.12 (C_{четв}), 133.85 (C_{ар}), 136.45

($2C_{\text{четв}}$), 152.86 (N-C=), 153.50 (C-OH), 167.65 (NH-C=N), 169.43 (S-C=O), 170.45(NH-C=O).

Изопропилбензол (Кумол). (ММ 120.2, $t_{\text{кип}}=152^{\circ}\text{C}$, $d_{29.3}$ 862 $\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$, $n_D^{29.3}$ 1.49146). После промывки и сушки кумол перегоняли в вакууме. Чистоту кумола контролировали кинетически по инициированному АИБН окислению на монометрической установке при 333 К [8].

Гидропероксид кумила. (ММ 152, $t_{\text{кип}} = 53^{\circ}\text{C}/13.3$ Па, $d_{29.3}$ 1062 $\text{кг}\cdot\text{м}^{-3}$, $n_D^{29.3}$ 1.5240). Технический гидропероксид кумила встряхивали со свежепрокаленным оксидом алюминия при двух–трехкратной смене адсорбента. Осадок отделяли фильтрованием, после чего ГПК дважды перегоняли в вакууме при давлении 13.3 Па. Чистоту контролировали по показателю преломления, плотности и содержанию активного кислорода, определяемого иодометрическим способом.

(E)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (12) (CCDC 918143).

Данное соединение было получено кипячением 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида (4.3 ммоль) с ацетофеноном (4.3 ммоль) в метаноле (10 мл) в присутствии каталитического количества серной кислоты в течение трех часов. Затем, реакционная смесь охлаждалась. После проведенных процедур, желтые кристаллы осаждаются, отделяются, промываются дистиллированной водой и высушиваются в эксикаторе. Затем, продукты перекристаллизовываются из этилового спирта. Выход продукта составил 67%. Дополнительные физико-химические характеристики данного продукта представлены в работе [93, с. 947].

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (13) (CCDC 1862075).

Данное производное было синтезировано путем добавления при температуре $0-10^{\circ}\text{C}$ брома (1.25 ммоль) (по каплям) к 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-

гидроксифенил-1-фенил-проп-2-ен-1ону (12) (1.19 ммоль) в среде метиленхлорида (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение трех часов при комнатной температуре и далее смесь эвапорировали с использованием ротора-испарителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из бензола в виде монокристаллов.

Выход продукта равен 70%. $T_{пл}$ 148°C;

1H NMR (DMSO- d_6 , δ , м.д.) 1.41 (s, 18H, 6CH₃), 7.48-7.84 (m, 9H, 5CH_{arom}+ 2CH_{arom}+CH= +OH_{arom}).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ , м.д.) δ 30.92 (6CH₃), 35.05 (2C_{четв.}), 119.07 (C_{arom}), 124.80 (C_{arom}), 128.52 (CH_{arom}), 129.36 (CH_{arom}), 129.82 (CH_{arom}), 132.86 (CH_{arom}), 137.32 (C_{arom}), 138.90 (C_{arom}), 145.19 (CH=), 157.21 (=C_{четв.}), 191.38 (C=O).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (14).

Данное производное было синтезировано путем добавления при температуре 0-10°C брома (1.25 ммоль) (по каплям) к 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил-1-фенил-проп-2-ен-1ону (12) (1.19 ммоль) в среде метиленхлорида (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение трех часов при комнатной температуре и далее смесь эвапорировали с использованием ротора-испарителя, для избавления от остатков Br₂ и HBr сырой продукт промыли водой. При перекристаллизации сухого продукта из этанола, получается соединение (14). $T_{пл}$ 143°C, Выход 65%.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.99 (t, 3H, CH₃); 1.39 (s, 18H, CH₃); 3.27 (k, 2H, CH₂O); 4.79 (d, 1H, CH-Br); 5.58 (d, 1H, CH-O); 6.96 (s, 1H, OH_{ar}); 7.22 (s, 2H, 2CH_{ar}); 7.55 (t, 2H, CH_{ar}); 7.68 (t, 1H, CH_{arom}); 8.12 (d, 2H, 2CH_{arom})

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.50 (CH₃), 30.93 (6CH₃); 34.99 (C_{четв.}), 49.03 (CH-O), 64.93 (CH₂O), 82.00 (CH-Br), 124.85 (CH_{ar}), 129.12 (C_{четв.}), 129.31 (3CH_{ar}), 134.28 (CH_{ar}), 135.12 (C_{ar}), 135.27 (C_{четв.}), 139.03 (2C_{четв.}), 154.35 (C_{четв.}), 193.59 (C=O).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенил-

пропан-1-он (15).

(Z)-2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1 ммоль) (13) растворяют в метаноле (5 мл) и нагревают. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре кипения растворителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 85 %; $T_{пл}$ 165°C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.44 (*s*, 18H, 6CH₃); 3.08 (*s*, 3H, CH₃O); 4.70 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H} = 9.6$); 5.65 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H} = 9.6$); 6.99 (*s*, 1H, OH_{аром}); 7.20 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.56 (*t*, 1H, 1Ar-H); 8.12 (*d*, 2H, 2Ar-H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 30.96 (6CH₃), 35.09 (2C_{четв}), 48.69 (CH-Br), 57.42 (CH₃O), 83.87 (CH-O), 124.97 (CH_{аром}), 128.40 (C_{ар}), 129.37 (4CH_{аром}), 134.42 (CH_{аром}), 135.12 (C_{ар}), 139.12 (2C_{ар}), 154.67 (O-C_{ар}), 193.97 (C=O).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-(3-гидроксипрокси)-1-фенилпропан-1-он (16).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1 ммоль) (13) растворяют в этиленгликоле (5 мл) и нагревают. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре кипения растворителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 74%, $T_{пл}$ 115°C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.44 (*s*, 18H, 6CH₃); 3.33 (*m*, 4H, CH₂O); 4.86 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H} = 9$), 5.60 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H} = 9.3$); 6.98 (*s*, 1H, OH_{ар}); 7.23 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.56 (*t*, 2H, 2Ar-H); 7.68 (*t*, 1H, 1Ar-H); 8.12 (*d*, 2H, 2Ar-H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 31.01 (6CH₃), 35.33 (2C_{четв}), 49.39 (CH-Br), 60.57 (CH₂O), 71.75 (CH₂O), 82.56 (CHO), 125.06 (CH_{аром}), 128.97 (C_{ар}), 129.37 (3CH_{аром}), 134.38 (2CH_{ар}), 135.22 (C_{ар}), 139.02 (C_{ар}), 154.39 (O-C_{ар}), 193.54 (C=O).

2-бromo-3-(3-хлорпроокси)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-

фенилпропан-1-он (17).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1 ммоль) (13) растворяют в 2-хлорэтаноле (5 мл) и нагревают. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре кипения растворителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 56%; $T_{пл}$ 167 °C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.43 (*s*, 18H, 6CH₃); 3.52 (*m*, 4H, CH₂O+CH₂Cl); 4.89 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H}$ = 9.3), 5.62 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H}$ = 9.6); 6.99 (*s*, 1H, OH_{ar}); 7.20 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.57 (*t*, 2H, 2Ar-H); 7.69 (*t*, 1H, 1Ar-H); 8.13 (*d*, 2H, 2Ar-H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 30.91 (6CH₃), 35.02 (C_{четв}), 44.00 (CH₂Cl), 48.75 (CH-Br), 69.84 (CH₂O), 82.15 (CHO), 125.14 (2CH_{arom}), 128.49 (C_{ar}), 129.34 (2CH_{arom}), 129.39 (2CH_{arom}), 134.38 (CH_{arom}), 135.15 (C_{ar}), 139.03 (C_{ar}), 154.47 (O-C_{ar}), 193.44 (C=O).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-изобутоксипропан-1-он (18).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1 ммоль) (13) растворяют в третичном бутиловом спирте (5 мл) и нагревают. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре кипения растворителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 72%; $T_{пл}$ 126°C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.66 (*d*, 6H, 2CH₃N); 1.53 (*m*, 1H, CH); 2.99 (*d*, 2H, CH₂O), 4.75 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H}$ = 9.6); 5.53 (*d*, 1H, CH, $^3J_{H-H}$ = 9.3); 6.97 (*s*, 1H, OH); 7.22 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.53 (*t*, 2H, 2Ar-H); 7.67 (*t*, 1H, 1Ar-H); 8.11 (*d*, 2H, 2Ar-H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 19.40 (CH₃), 19.54 (CH₃), 28.40 (CH), 31.15 (6CH₃), 34.98 (C_{четв}), 49.37 (CH), 76.14 (CH₂O), 82.58 (CH), 124.80 (2CH_{arom}),

128.97 (C_{ar}), 129.26 (2CH_{arom}), 129.29 (2CH_{arom}), 134.38 (CH_{arom}), 134.26 (CH_{arom}), 134.26 (CH_{arom}), 135.41 (C_{ar}), 138.99 (C_{ar}), 154.32 (O-C_{ar}) 193.80 (C=O).

3-(бензилокси)-2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпропан-1-он (19).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1 ммоль) (13) растворяют в бензиловом спирте (5 мл) и нагревают. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре кипения растворителя. Сырой продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 55%; T_{пл} 163°C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.47 (*s*, 18H, 6CH₃); 4.32 (*s*, 2H, CH₂O); 4.97 (*d*, 1H, CH, J_{H-H} = 9), 5.73 (*d*, 1H, CH, ³J_{H-H} = 9.3); 7.04-8.16 (*m*, 13H, 11Ar-H + NH₂).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 30.95 (6CH₃), 35.06 (2C_{четв}), 49.10 (CH), 71.35 (CH₂), 82.24 (CH), 125.13 (CH_{arom}), 127.91 (2CH_{arom}), 127.98 (2CH_{arom}), 128.49 (3CH_{arom}), 128.49 (3CH_{arom}), 128.55 (3CH_{arom}), 129.36 (2C_{ar}), 134.39 (CH_{arom}), 135.24 (C_{ar}), 138.25 (C_{ar}), 139.15 (C_{ar}), 154.52 (O C_{ar}), 193.67 (C=O).

3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4,4-диэтокси-1-фенилбутан-1-он (20).

К раствору 2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (1 ммоль) (13) в этаноле (5 мл) добавляют диэтиламин или фенилендиамин (1.1 ммоль) и кипятят в течение 30 минут. После охлаждения реакционной смеси выпадают кристаллы, которые отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 30%; T_{пл} 124°C. Данная методика также осуществлена в условиях микроволнового излучения, при этом наблюдалось завершение реакции за 3 минуты.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 0.84 (*t*, 3H, CH₃); 1.02 (*t*, 3H, CH₃); 1.38 (*s*, 18H,

6CH₃); 3.24 (*k*, 2H, CH₂O); 3.56 (*k*, 2H, CH₂O), 4.99 (*d*, 1H, CH); 5.09 (*d*, 1H, CH); 6.88 (*s*, 1H, OH_{arom}); 7.21 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.47 (*t*, 3H, 3Ar-H); 8.07 (*d*, 2H, 2Ar-H).

¹³C ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): 15.50 (CH₃), 30.85 (6CH₃), 34.99 (2C_{четв}), 56.00 (CH), 62.21 (CH₂), 63.31 (CH₂), 104.94 (CH), 125.62 (CH_{arom}), 126.57 (C_{ar}), 128.97 (2CH_{arom}), 129.14 (2CH_{arom}), 133.57 (2CH_{arom}), 137.13 (C_{ar}), 139.54 (2C_{ar}), 153.45 (O-C_{ar}), 198.43 (C=O).

2-бromo-3-(3-(*трет*-бутил)-5-бromo-4-гидроксифенил)-3-метокси-1-фенилпропан-1-он (21) (CCDC 1523181).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (13) (1.00 mmol) растворяют в 5 мл метанола и добавляют (3.0 mmol) HBr/CH₃COOH (3.0 ммоль). Раствор подвергают действию микроволнового излучения (20 W, 80°C, 10 мин). После того, как реакция завершится, растворитель удаляют, а осадок промывают водой. Путем перекристаллизации из этанола получают чистый продукт (21). Белые кристаллы; выход 56%; T_{пл} 168°C.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 1.42 (*s*, 9H, 3CH₃); 3.08 (*s*, 3H, CH₃O); 4.88-4.91 (*d*, 1H, CH); 5.63-5.66 (*d*, 1H, CH); 6.63 (*s*, 1H, OH), 6.99-8.12 (7H, Ar).

¹³C NMR (DMSO-d₆, δ, м.д.): 30.99 (3CH₃), 35.10 (C_{четв}), 49.02 (CHBr), 57.56 (CH₃O), 83.91 (CH-O), 115.00 (C_{четв}-Ar), 124.99 (CH_{ar}), 129.02 (CH_{ar}), 130.11 (CH_{ar}), 133.63 (CH_{ar}), 134.31 (CH_{ar}), 135.14 (C_{четв}-Ar), 139.09 (C_{четв}-Ar), 154.54 (C_{четв}-Ar), 193.52 (C=O).

Данные элементного анализа для C₂₀H₂₂Br₂O₃: Вычислено: С 51.09, Н 4.72; найдено: С 50.97, Н 4.65.

2-бromo-3-(3-(*трет*-бутил)-5-бromo-4-гидроксифенил)-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (22) (CCDC 1523182).

2-бromo-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (13) (1.00 mmol) растворяют в 5 мл этанола и добавляют (3.0 mmol) HBr/CH₃COOH (3.0 ммоль). Раствор подвергают действию микроволнового

излучения (20 W, 80°C, 10 мин). После того, как реакция завершится, растворитель удаляют, а осадок промывают водой. Путем перекристаллизации из этанола получают чистый продукт (22). Белые кристаллы; выход 58%; $T_{пл}$ 172 °C.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.89-0.93 (*t*, 3H, CH_3), 1.43 (*s*, 9H, 3CH_3), 3.24-3.31 (*q*, 2H, CH_2O), 4.79-4.82 (*d*, 1H, CH), 5.57-5.60 (*d*, 1H, CH), 6.36 (*s*, 1H, OH), 6.98-8.18 (7H, Ar).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 15.95(CH_3), 31.01 (3CH_3), 35.42 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 49.14 (CH-Br), 64.99 (CH_2O), 82.02 (CH-O), 114.99 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 124.89 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 128.99 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 129.81 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 132.86 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 134.48 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 135.69 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 139.14 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 154.56 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 193.75 (C=O).

Данные элементного анализа для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_3$: Вычислено: C 52.09, H 5.00; найдено: C 52.01, H 4.97.

3-(3-(*трет*-бутил)-5-хлоро-4-гидроксифенил)-2-хлоро-3-этокси-1-фенилпропан-1-он (23) (CCDC 1523183).

3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (12) (1.00 mmol) растворяют в 5 мл этанола и добавляют (3.0 mmol) HCl (33%)/ CH_3COOH (3.0 mmol). Раствор подвергают действию микроволнового излучения (20 W, 80°C, 10 мин). После того, как реакция завершится, растворитель удаляют, а осадок промывают водой. Путем перекристаллизации из этанола получают чистый продукт (22). Белые кристаллы; выход 52%; $T_{пл}$ 181°C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.92-96 (*t*, 3H, CH_3), 1.42 (*s*, 9H, 3CH_3), 3.61-89 3.67 (*q*, 2H, CH_2O), 4.90-4.93 (*d*, 1H, CH), 5.71-5.74 (*d*, 1H, CH), 6.13 (*s*, 1H, OH), 7.01-8.19, (7H, Ar).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 17.51 (CH_3), 32.02 (3CH_3), 36.13 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 50.04 (CH-Cl), 65.98 (CH_2O), 83.65 (CH-O), 120.03 ($\text{C}_{\text{четв-Cl}}$), 126.84 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 130.02 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 130.04 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 134.49 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 136.02 ($\text{CH}_{\text{ар}}$), 137.01 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 140.50 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 154.56 ($\text{C}_{\text{четв}}$), 194.35 (C=O).

6-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-4-фенилпиримидин-2(1H)-тион (24).

К раствору 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-фенилпроп-2-ен-1-она (12) (1 ммоль) и тиокарбамида (1.2 ммоль) добавляли каталитическое количество три-фтор-уксусной кислоты. Реакционную смесь помещали в микроволновую печь на 2 мин. После охлаждения смеси, продукт осадился в виде желтого порошка, который в дальнейшем перекристаллизовывался из этилового спирта. Выход 62.5%; $T_{пл}$ 128°C.

5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карбоксамид (25) (CCDC 1934997).

К раствору халкона (12) (1.2 ммоль) в 10 мл этанола добавили гидрохлорид семикарбазида (1.1 ммоль). Реакционную смесь переимешивали при кипячении в течение 3 часов. После охлаждения, осадились желтые кристаллы. Их отфильтровали, промыли водой и переикристаллизовали из этилового спирта. Выход 64%; $T_{пл}$ 252°C.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.38 (*s*, 18H, 6CH₃); 3.05 (*dd*, 1H, CH₂, $^3J_{\text{H-H}} = 12.9$); 3.75 (*dd*, 1H, CH₂, $^3J_{\text{H-H}} = 5.7$), 5.35 (*dd*, 1H, CH₂, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$); 6.51 (*s*, 2H, NH₂); 6.87 (*s*, 1H, OH_{ar}); 6.96 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.41-7.83 (*m*, 5H, 5Ar-H).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 30.79 (6CH₃), 34.94 (2C_{четв}), 43.00 (CH₂), 60.32 (CH), 121.79 (2CH_{arom}), 126.90 (2CH_{arom}), 129.39 (2CH_{arom}), 130.02 (CH_{arom}), 132.18 (C_{ar}), 134.96 (C_{ar}), 139.67 (C_{ar}), 151.13(N=C_{четв}), 153.23 (O-C_{ar}) 155.56 (NC=O).

5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-3-фенил-3,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамид (26).

К раствору халкона (12) (1.2 ммоль) в 10 мл этанола добавили тиосемикарбазида (1.1 ммоль) и каталитическое количество концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь переимешивали при кипячении в течение 3 часов. После охлаждения, осадились желтые кристаллы. Их отфильтровали, промыли водой и переикристаллизовали из этилового

спирта. Выход 72 %; $T_{пл}$ 255°C.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 1.37 (*s*, 18H, 6CH₃); 3.21 (*dd*, 1H, CH₂); 3.84 (*dd*, 1H, CH₂), 5.88 (*d*, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 10.5$); 6.87 (*s*, 1H, OH_{ar}); 6.98 (*s*, 2H, 2Ar-H); 7.40-8.00 (*m*, 7H, 5Ar-H+NH₂); 12.05 (*s*, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 30.81 (6CH₃), 34.93 (2C_{четв}), 42.86 (CH₂), 63.30 (CH), 122.35 (2CH_{arom}), 127.56 (2CH_{arom}), 129.19 (2CH_{arom}), 130.97 (CH_{arom}), 131.46 (C_{ar}), 133.86 (C_{ar}), 139.35 (2C_{ar}).

ВЫВОДЫ

1. Предложен эффективный метод синтеза ряда новых 1,2-аминоспиртов. На основе хлоргидрина, полученного алкилированием по Фриделю-Крафтсу 2,6-ди-*трет*-бутилфенола 1,2-эпоксид-3-хлорпропаном в присутствии SnCl_4 .
2. Осуществлен целенаправленный синтез практически значимых 1,3,5-триазин-4-тионов, тиазолидин-2,4-дионов, а также производных тиазоламина на основе двух- и трехкомпонентной конденсации, полученного по реакции Даффа, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензальдегида, с нуклеофилами.
3. Установлено, что в результате взаимодействия бром-халкон производного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола со спиртами в нейтральной среде наблюдается присоединение спирта по двойной связи, в то время как если реакция проводится в кислой среде наряду с присоединением Михаэля протекает элиминирование одной из *трет*-бутильных групп с заменой его на атом галогена.
4. При реакции бром-халкон производного 2,6-ди-*трет*-бутилфенола с аминами в среде спирта, взаимодействие протекает с участием спирта, который изначально играет роль растворителя, а амины проявляют лишь каталитическую активность.
5. Выяснено, что молекулы синтезированных соединений образуют супрамолекулярные ансамбли за счет наличия водородных и галогеновых взаимодействий.
6. В результате анализа поверхности Хиршвельда гетероциклического продукта взаимодействия проп-2-ен-1-она с семикарбазидом установлено, что из суммарного числа выявленных нековалентных взаимодействий, вклад Н-О взаимодействий является наибольшим.
7. Выявлено, что синтезированные соединения проявляют высокую антиокислительную активность. У ряда халкон-производных наблюдается наличие антимикробных и антифунгицидных свойств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Əsgərova, A.R. 2,6-di-üçlü-butilfenol əsasında 1,2-aminspirtlərin sintezi // BU-xəbərləri, təbiət elmləri seriyası, - 2016. №4, - p.31-37
2. Əsgərova, A.R., Həsənova, N.V., Məhərrəmov, A.M. Allahverdiyev, M.Ə. Üçkomponentli kondensləşmədə 2,6-diüçlübutilbenzaldehydin iştirakı // Bakı Dövlət Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı, - Bakı: - 2009, - s.24-25
3. Xəlilov, Ə.N. 1-(2',4',6'-trimetilfenil)-3-xlorpropanol-2 əsasında bəzi ariləvəzli 1,2-aminospirtlərin sintezi / Ə.N.Xəlilov, A.M.Məhərrəmov, M.Ə.Allahverdiyev [və b.] // Kimya problemləri jurnalı, - 2006. № 1, - s.122-127
4. Алексеева, А.А. Фармакологическая активность проризводных бензимидазола, содержащих пространственно-затрудненные фенольные заместители и их аналошов, проявляющих антиоксидантные и антирадикальные свойства / Автореферат диссертации кандидата фармацевтических наук, - Пятигорск, 2007. - 22 с.
5. Аскерова, А.Р., Магеррамов, А.М., Халилов, А.Н., Аллахвердиев, М.А., Курбанов, А.В., Бабаева, Е.М. Синтез 6-(3,5-дитретбутил-5-гидроксифенил)-4-фенил-1Н-пиримидин-2-тиона в условиях микроволнового излучения // XXVI Международная школа-конференция по органической химии, - Пятигорск: - 14 сентября-16 сентября, - 2013, - с.74
6. Аскерова, А.Р., Магеррамов, А.М., Халилов, А.Н., Курбанов, А.В., Садыхова, Н.Д., Аллахвердиев, М.А. Синтез и рентгеноструктурный анализ 4-(3-(бензиламино)-2-гидроксипропил)-2,6-ди-трет-бутилфенола на основе 2,6-ди-трет-бутил-4-(3-хлор-2-гидроксипропил)-фенола // Международной заочной научно-практической конференции « Вопросы образования и науки: теоретические и методические аспекты», - Тамбов, - 30 апреля 2012 г, с.27-29
7. Быков, Я.В. Селективность реакции халконов с производными анилина / Я.В.Быков, В.Д. Пак, Н.Н.Яганова // Бутлеровские сообщения, - 2015. т.44 (4), -

с. 116-118

8. Валид, А.А. Моно- и полиядерные гетероциклические соединения с фрагментами экранированного фенола. Синтез и применение / Автореферат диссертации на соискание степени доктора химических наук, - Москва. 2007, - с. 26
9. Горбунов, А.И. Синтез и окислительно-восстановительные реакции гетероциклов с фрагментом пространственно-затрудненного фенола / А.И.Горбунов, Т.М.Чигорина // Материалы тезисов докладов Международной конференции по химии гетероциклических соединений: - Москва. - 2005, - с. 148
10. Гресь, А.Т. Антимикробная активность комплексов цинка с пространственно-затрудненными производными фенольного ряда / А.Т.Гресь, Т.В.Ковальчук, Н.В.Логинова [и др.] // 9 Международная конференция «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы»: - Минск. - 2011, - с. 107-109
11. Домнина, Н.С. Структурные факторы активности макромолекулярных фенольных антиоксидантов / Н.С.Домнина, В.Б.Вольева // Журнал Органической. Химии, -2011. т. 47, № 4, - с. 484-489
12. Ключкова, И.Н. Новые гетероциклические ансамбли на основе карбонильных субстратов и тиокарбамидных реагентов / И.Н. Ключкова. – Саратов: Научная книга, - 2008. - с. 121
13. А.М.Магеррамов, А.Р.Аскерова, А.Н.Халилов, М.А.Аллахвердиев, Ф.Н.Нагиев, Е.Я.Мамедов, А.В.Курбанов, Бабаева Е.М. Синтез 1,2-аминоспиртов, содержащих фрагмент пространственно-затрудненного фенола, XXVI Международная школа-конференция по органической химии, Пятигорск, 14-16 сентября 2013, с.73
14. Магеррамов, А.М.Некоторые производные 4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутил-бензальдегида в качестве антиокислителей в процессе окисления кумола / А.М.Магеррамов, А.Р.Аскерова, Э.Я.Мамедов [и др.] // Журнал Прикладной

химии, 2012, т. 85, вып. 4, с. 628-534

15. Нонхибел, Д. Химия свободных радикалов / Д.Нонхибел, Д.Уолтен, -Москва: Мир, - 1977. - 606 с.
16. Олудина, Ю.Н. Синтез модифицированных пространственно-затрудненных фенолов и исследование их способности защищать ДНК бактерий от повреждения УФ / Ю.Н.Олудина, М.А.Сазыкина, Е.В.Празднова, [и др.] // Химико-фармацевтический журнал, - 2014. т. 48, №12, - с. 19-22
17. Петрова, Е.М. Эффект микроволнового излучения в химических реакциях / Е.М.Петрова, Л.М.Юнусова, Т.М.Богачева и др. // Вестник Казанского Технологического Университета, 2015, т. 18, №3, с. 28-32
18. Полин, А.Н. Антимикробная и мембранолитическая активность экранированных фенолов, / А.Н.Полин, Н.С. Белостоцкая, Н.Л.Комиссарова // «Антибиотики и химиотерапия», - 1998. т 43, №8, - с.11-15
19. Рзаева, И.А. Синтез и исследование антиокислительной активности различных производных 2-амино-4-фенил-1, 3-тиазола / И.А.Рзаева, С.Э.Садигова, Т.М.Векилова [и др.] // Нефтехимия, - 2005. т. 45, №6, - с.470-475
20. Рулев, А.Ю. Геминально-активированные галогенолефины в реакциях с нуклеофилами, В.А.Рулев // Успехи химии,-1998, т. 67(4), - с. 317-337.
21. Степкина, Н.Н. Зависимость биологической активности халконов от их строения / Н.Н.Степкина, А.В.Великордов // Фундаментальные исследования, - 2015. №11, - с. 505-510
22. Фарзалиев,В.М. Замещенные тиетаны – эффективные ингибиторы окисления кумола / В.М.Фарзалиев, М.А.Аллахвердиев, А.М.Магеррамов [и др.] // Журнал Прикладной Химии, - 2004. т. 74 (1), - с. 110-113
23. Abakumov, G. Functionalization of Sterically Hindered o-Benzoquinones: Amino-Substituted 3,6-Di(tert-butyl)-o-benzoquinones / G. Abakumov, V. Cherkasov, T. Kocherova [et.al.] // Chemical Information, - 2008. v.39, №34, - p. 341-347
24. Abdulwahab, M.K. Synthesis of the Hydrazones of 2-((3,5-Di-tert-butyl-4-

- hydroxybenzyl) thio) acetohydrazide and the study of their radical scavenging activity by the DPPH assay and the computational method / M.K. Abdulwahab, A. A Ariffin, W.A. Yehye [et.al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society, - 2015. v. 36, - p. 2716–2724
25. Abraham, R.M. A Novel substrate controlled chemoselective synthesis of aryl bis(thiazole-2-imine) methanes from 2-aminothiazoles and aldehydes / R. Abraham, P. Periakaruppan // Tetrahedron Letters, - 2017. v. 58, - p. 3057-3063
 26. Abuhijleh, A.L. Mononuclear copper(II) aspirinate or salicylate complexes with methylimidazoles as biomimetic catalysts for oxidative dealkylation of a hindered phenol, oxidation of catechol and their superoxide scavenging activities / Latif Abuhijleh // Inorganic Chemistry Communications, - 2011. v. 14, - p. 759–762
 27. Ahmad, S.A. Significant effect of 5,10,15,20-mesotetraarylporphyrinatoiron(III) chloride/triflate and acidic/neutral/ basic imidazolium ionic liquids in catalytic oxidation of phenols / Sohail Ahmad, Renu Gautam, Anchal Singhal [et. al.] // Journal of Molecular Liquids, - 2018. v. 260, - p.292-303
 28. Ahsan, S. Anti-HIV cytotoxicity enzyme inhibition and molecular docking studies of quinoline based chalcones as potential non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRT) / S. Ahsan, I. Ahman, M. Sara // Bioorganic Chemistry, - 2016. v. 65, - p. 175-182
 29. Aichaoui, H. Synthesis and pharmacological evaluation of antioxidant chalcone derivatives of 2(3*H*)-benzoxazolones / Hocine Aichaoui, Faouzi Guenadil, Coco Kapanda [et.al.] // Medical Chemistry Research, - 2009. v. 18, - p. 467–476
 30. Antonova, N. Study of the Antioxidant Properties of Porphyrins and Their Complexes with Metals / N. Antonova, V. Osipova, M. Kolyada [et.al.] Macroheterocycles, 2010. v.3, № 2-3, p. 139-144
 31. Ao, G.Z. Discovery of novel curcumin derivatives targeting xanthine oxidase and urate transporter 1 as anti-hyperuricemic agents / G.Z. Ao, M.Z. Zhou, Y.Y.Li [et.al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, -2002, v. 12, №7, -p. 993-995

32. Ariffin, N. A. PASS-assisted design, synthesis and antioxidant evaluation of new butylated hydroxytoluene derivatives / N. A. Ariffin, W. A. Rahman, A. A. Yehye [et.al.] // European Journal of Medicinal Chemistry, - 2014, v. 87, -p. 564-577
33. Asgarova, A. R. 2,6-Di-*tert*-butyl-4-(3-chloro-2-hydroxypropyl) phenol / A. R.Asgarova, A. M.Maharramov, A. N. Khalilov [et.al.] // Acta Crystallographica, 2011. E67, - o852
34. Asgarova, A. R. 4-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-2,6-di-*tert* –butylphenol / A. R. Asgarova, M. A.Allahverdiyev, A.N.Khalilov // Acta Crystallographica, 2011. E67, - o2024
35. Asgarova, A.R. Crystal structure of (Z)-2-bromo-3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one / A.R.Asgarova, A.N.Khalilov, A.V. Gurbanov [et al.] // Zeitschrift Fur Kristallographie - New Crystal Structures, - 2018, 233(6), -p. 1019-1020
36. Asgarova, A.R. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-3-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamide // Acta Crystallographica E, -2019, v.75, part 10, - p.1467-1471
37. Asgarova, A.R. Hydrogen and halogen bonding in the haloetherification products in chalcone / A.R.Asgarova, A.N.Khalilov, I.Brito [et al.] // Acta Crystallographica C, - 2019. C75, - p.342-347
38. Asgarova, A.R. The interaction of 3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one with n-nucleophiles // Journal of Baku Engineering University, Chemistry and biology, - 2018. v.2, №2, - p. 107-113
39. Asgarova, A.R., Maharramov, A.M., Naghiyev, F.N., Gurbanov, A.V., Khalilov, A.N. Synthesis and in vitro antimicrobial activity o new di-*tert*-butylhydroxylated chalcone derivatives // European School of medicinal chemistry (XXXVI Advanced course of medicinal chemistry and “E.Duranti” National seminar for PhD students), - Urbino, - 2016, - p.13
40. Azad, M. Antimicrobial activity and synthesis of uinone-based chalcones /

- Muhammad Azad, Munawar Munawar, Hamid Siddiqui // Journal of Applied Sciences, - 2007. v. 7, №17, - p. 2485-2489
41. Banik, B.K. Microwave-assisted rapid and simplified hydrogenation / Bimal Banik, Khaled Barakat, Dilip Waagle // Journal of Organic Chemistry, - 1999. v. 64, №16, - p. 5746-5753
 42. Barsukova, T.A. Synthesis of acylhydrazones of sterically hindered hydroxybenzaldehydes based on phloroglucinol / T.A. Barsukova, G.N. Nugumanova, S.V. Bukharov [et.al.] // Journal of organic chemistry, - 2014, v. 50, № 6, -p. 805–809
 43. Belikov, M.V. Infrared spectra and pharmacological activity of hindered phenols / M.V. Belikov, G.I. Polozov, I.V. Skorniyakov [et.al.] // Journal of applied spectroscopy, - 2011. v.78, №3, - p. 427-432
 44. Belykh, D.V. Asymmetrically substituted tetra(meso_aryl) porphyrins bearing peripheral 2,6-diisobornylphenol and 2,6-di_tert_butylphenol moieties / D.V. Belykh, T.K. Rocheva, E.V. Buravlev // Russian Chemical Bulletin, International Edition, - 2017. v. 66, №11, - p. 2131—2135
 45. Bernini, R. Convenient oxidation of alkylated phenols and methoxytoluenes to antifungal 1,4-benzoquinones with hydrogen peroxide (H₂O₂)/methyltrioxorhenium (CH₃ReO₃) catalytic system in neutral ionic liquid / R. Bernini, E. Mincione, M. Barontini [et.al.] // Tetrahedron, - 2006. v.62, -p. 7733–7737
 46. Bukharov, S.V. Synthesis of phosphorylated derivatives of isatin with sterically-hindered phenol fragments / S.V. Bukharov, A.R. Burilov, Y.N. Oludina // Phosphorous, sulfur and silicon and the related elements, - 2016. v. 191, №7, - p. 1069-1074
 47. Busfield, K. W. The stereoselectivity of addition of benzoyloxy radicals to trans-Ar-octalin / Ken Busfield, Karl Byriel, Darren Grice // Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2, - 2000. - p.757-760
 48. Cabral, B.L. A novel chalcone derivatives LQFM064 induces breast cancer cells

- deth / B.L. Cabral, A.C. daSilva, R.I. deAvila [et.al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences, - 2017. v.30, №107, - p.1-15
49. Canard, G. Meso-Ester Corroles / Gabriel Canard, Di Gao, Anthony D'al [et.al.] // Chemical European Journal, -2015. v. 21, №21, - p.7760-7771
50. Chakraborty, B. Oxidative C–C Bond Cleavage of α -Keto Acids by Cobalt(II) Complexes of Nitrogen Donor Ligands / Biswarup Chakraborty, Partha Halder, Priya Ranjan. [et.al.] // European Journal of Inorganic Chemistry, - 2012. -p.5843–5853
51. Chao. Y.H. A crosslinked fullerene matrix doped with an ionic fullerene as a cathodic buffer layer toward high-performance and thermally stable polymer and organic metalhalide perovskite solar cells / Yi Chao, Yi Huang, Yu Chang [et.al.] // Journal of Materials Chemistry A, -2015. v. 3, - p. 20382-20389
52. Cheneviere, Y. Gold-catalyzed oxidation of substituted phenols by hydrogen peroxide / Yohan Cheneviere, Valerie Caps, Alain Tuel // Applied Catalysis A. General, - 2010. v.387, - p. 129–134
53. Cho, N. In-situ Doping and Crosslinking of Fullerenes to Form Efficient and Robust Electron-Transporting Layer for Polymer Solar Cells / N.Cho, C.Li, H.Yip [et.al.] // Science, - 2014, v. 7, - p. 638-643.
54. Company, A. Dioxygenase-Like Reactivity of an Isolable Superoxo–Nickel(II) Complex / Anna Company, Shenglai Yao, Kallol Ray [et.al.] // Chemical European Journal, - 2010. № 16, -p. 9669 – 9675
55. Constantinou-Kokotou, V.S., Synthesis and biological activities of long chain 2-amino alcohols // Letters in Peptide Science, - 2002. v.9, - p.143-152
56. Dhar R. 2,4-dihydroxy-3',4',6'-trimethoxychalcone from chromolaena odorata possesses anti-inflammatory effects via inhibition of NH-kB and P38 MAPK in lipopolysaccharide-activated PAW / R. Dhar, R. Kimseng, R. Chokchaisiri [et.al.] // Immunopharmacology and immunotoxicology, - 2018. v. 40, №1, - p. 43-51
57. Ding, Y. Switching of the Tautomerism and Conformation of a Dioxoporphyrin for Integrated Binary Subtraction / Yubin Ding, Xin Li, Jonathan Hill [et.al.] //

Chemistry European Journal, - 2014, v. 20, -p. 1 – 8

58. Dinoiu, V. 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane with 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-containing chalcone / V. Dinoiu, M. Caproiu T., C. Draghici // *Revue Roumaine de Chimie*, - 2005. v. 50, №1, - p. 47-51
59. Dinoiu, V. Selective anodic fluorination of electrophilic alkenes / V. Dinoiu, K. Kanno, T. Fukuhara [et.al.] // *Journal of fluorine chemistry*, - 2005. v. 126, №5, - p. 753 – 758
60. Dohi μ T. σ -Bridged Hypervalent Iodine(III) Compound as an Extreme Oxidant for Aqueous Oxidations / Toshifumi Dohi, Tomofumio Nakae, Naoko Takenaga [et.al.] // *Synthesis*, - 2012, v.44, - p.1183–1189
61. Du, Z.Y. Curcumin Analogs as Potent Aldose Reductase Inhibitors / Z.Y. Du, Y.D. Bao, Z.I. Wei-Qiao [et.al.] // *Archives of Pharmaceutical Chemistry, Life Sciences*, - 2006. v. 339, - p. 123 – 128
62. Dudley, G.B. On the existence of and mechanism for microwave – specific reaction rate enhancement / Gregory Dudley, Ranko Richert // *Chemical Sciences*, - 2015. v. 6, №4, - p. 2144-2152
63. Dyubchenko, O. Synthesis and inhibitory activity of alkyl(hydroxyaryl)amines / O.I. Dyubchenko, V.V. Nikulina, E.I. Terakh [et.al.] // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, - 2007. v. 56, №6, - p. 1149-1155
64. Dyubchenko, O.I. Synthesis and hepatoprotector activity of water-soluble derivatives of aminoalkylphenols / O.I. Dyubchenko, V.V. Nikulina, A.F. Markov [et.al.] // *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, - 2006. v. 40, №. 5, - p. 10-13
65. Eisch, J.J. Selective oxophilic imination of ketones with bis(dichloroaluminum)phenylimide / J.J. Eisch, R.J. Sanches // *Journal of Organic chemistry*, - 1981. v. 51, - p. 1848-1851
66. Enes, R. Synthesis and Antioxidant Activity of [60] Fullerene–BHT Conjugates / Rojer Enes, Augusto Tom, Jos Cavaleiro [et.al.] // *Chemistry European Journal*, - 2006. v. 12, - p. 4646 – 4653

- 67.** Enes, R.F. Synthesis and antioxidant activity of [60] fullerene–flavonoid conjugates / R.F. Enes, A.F. Farinha, A.C. Tomer [et.al.] // *Tetrahedron*, 2009. v.65, -p. 253–262
- 68.** Faizia, M. Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis and pharmacological evaluation / Mehrdad Faizia, Reza Jahania, Seyed Abbas [et.al.] // *EXCLI Journal*, - 2017. v. 16, -p. 52-62
- 69.** Farid, U. Stereoselective reorganisations with chiral hypervalent Iodine reagents / Umar Farid, Florence Malmedy, Romain Claveau, Lena Albers [et.al.] // *Angewandte Communications*, - 2013.v.52, - p. 7018-7022
- 70.** Furina, G.G. Reactions of Perfluoro(2-methylpent-2-ene) and Perfluoro(5-azanon-4-ene) with Primary Amines Containing a 2,6-Di-tert-butylphenol Fragment / G.G.Furina, A.P. Krysinina, N.I. Protsuk N [et.al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*, - 2006. v. 42, № 10, -p. 1429–1434
- 71.** Gazizov, M.B. Reactions of 4-Hydroxy-3,5-di-tert-butylbenzylidene chloride with amines / M.B. Gazizov, R.K. Ismagilov, L.P. Shamsutdinova [et.al.] // *Russian Journal of General Chemistry*, - 2006. v. 76, №7, - p. 1176-1177
- 72.** Golota, S. Facile one – pot synthesis of 5-aryl/heterylidene-2-(2-hydroxyethyl- and 3-hydroxypropylamino)- thiazol-4-ones via catalytic aminolysis / Sergii Golota, Ivan Sydorenko, Roman Surma [et.al.] // *Synthetic Communications*, - 2017. - p. 7909-7911
- 73.** Gondru, R. Synthesis and characterization of chalcone-pyridinium hybrids as potential anti-cancer and anti-microbial agents / Ramesh Gondru, Ratni Saini, Krishnaiah Vaarla [et.al.] // *Chemistry select*, - 2018, v. 3, №5, - p. 1424-1431
- 74.** Groom, C. R. The cambridge structural database / C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot [et.al.] // *Acta Crystallographica*, - 2016. B72, - p. 171-179
- 75.** Gu, R. Synthesis, structure and structure–activity relationship analysis of 3-tert-butoxycarbonyl-2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as potential antibacterial agents / Rong Gu, Van Snick, Koen Robeyns [et.al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*, - 2009. 44, - p. 3903–3908

- 76.** Hassanein, M.A. Oxidation of 2,6-Di-tert-butylphenol by Dioxygen Catalyzed by Tetrasodium Phthalocyaninatocobalt(II) Tetrasulfonate in Aqueous Micellar Media / M.A. Hassanein, M.M. Sakaran, S.A. Shendy // Journal of Iranian Chemical Society, - 2010. v. 7, No 1, -p. 128-133
- 77.** Hayashi, Sh. Oxocyclohexadienylidene-substituted subporphyrins / Shin-ya Hayashi, Jooyoung Sung, Young Sung [et.al.] // Angewandte chemie, International Edition, - 2011. v. 50, - p. 3253–3256
- 78.** Hayat, F. Antiprotozoal activity of chloroquinoline based chalcones / F. Hayat, E. Moseley, A. Salahuddin [et.al.] // European Journal of Medicinal Chemistry, - 2011. v. 46, №5, - p. 1897-1905
- 79.** Hobza, P. Non-covalent Interactions: theory and experiment / P. Hobza, K. Muller-Dethlefs, -London; Royal Society of Chemistry Publishing, - 2010. – 250 p.
- 80.** Iovan, D. Reactivity of a stable copper–dioxygen complex / Diana Iovan, Alexandra Wrobel, Asthur McClelland [et.al.] // Chemical Communications, - 2017. v. 53, - p.10306-10311
- 81.** Ishihara, Sh. Reversible Photoredox Switching of Porphyrin-Bridged Bis-2, 6-di-tert-butylphenols / Shinsuke Ishihara, Jonathan Hill, Atsuomi Shundo [et.al.] // Journal of American Chemical Society, -2011. v. 133, -p. 16119–16126
- 82.** Ivanchikova, I. User-friendly synthesis of highly selective and recyclable mesoporous titanium-silicate catalysts for the clean production of substituted p-benzoquinones / Irina Ivanchikova, Mikhail Kovalev, Maksim Mel'gunov [et.al.] // Catalysis Science Technology, - 2014. v. 4, - p. 200-213
- 83.** Jadhav, J. Remarkable anti-breast cancer activity of ferrocene tagged multifunctionalized 1,4-dihydropyrimidines / J. Jadhav, A. Juvekar, R. Kurane // Journal of medicinal chemistry, - 2013. v.65, - p. 232-239
- 84.** Jana, A. Breaking aggregation in a tetrathiafulvalene-fused zinc porphyrin by metal–ligand coordination to form a donor–acceptor hybrid for ultrafast charge separation and charge stabilization / Atanu Jana, Habtom Gobeze, Masatoshi [et.al.]

// Dalton transactions, - 2015. v.44, №1, -p. 359-367

85. Jeong, T.S. Inhibitory effects of multi-substituted benzydenethiazolidine-2,4-diones on LDL-oxidation / T.S.Jeong, J.R.Kim, K.S.Kim [et.al.] // Bioorganic and medicinal chemistry, 2002. v. 12, №15, - p. 4017-4023
86. Jian-Quan, W. Synthesis and fungicidal activity of hydrazones containing 4-methylbenzo[d]thiazole moiety/ W.Jian-Quan, T. Cheng-Xia, L. Xing-Hai, Journal of Pesticide Science, - 2012. 37 (2), - 164-168
87. Jin, F.Z. Synthesis tricyanovinyl derivatives via one-pot tandem reactions with heterogeneous catalyst Au@Cu(II)-MOF / Fa-Zheng Jin, Chao-Qun Chen, Qun Zhao [et.al.] // Catalysis Communications, - 2018. v. 111, - p. 84-89
88. Kang, T.S. Synthesis and antioxidant activities of 3,5-dialkoxy-4-hydroxycinnamides / T.S. Kang, H.O. Jo, W.K. Park [et.al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, - 2008 v.18, -p.1663–1667
89. Kant, G. QSAR study of substituted 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy styrene; a series with anti-inflammatory activity / G. Kant, N. Parate, S. Chatuarverdi // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, -2005. v. 67, №1, - p.116-119
90. Kas'yan, L.I. Cage-like amino alcohols. synthesis, reactions, and application / L.I. Kas'yan, V.A. Pal'chikov // Russian Journal of Organic Chemistry, - 2010. v. 46, №1, - p. 1–42
91. Kato, T. Practical Synthesis of Novel Cardioprotective Drug CP-060S / Tatsuya Kato, Tomokazo Ozaki, Kouichi Tsuzuki [et.al.] // Organic Process Research & Development, - 2001, v. 5, - p.122-126
92. Katsumi, I. Studies on styrene derivatives. II. Synthesis and antiinflammatory activity of 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxystyrenes / I. Katsumi, H. Kondo, Y. Fuse // Chemical & Pharmaceutical Bulletin, - 1986. v.34, № 4, - p. 619-1627
93. Khalilov, A.N. Crystal structure of (E)-3-(3,5-di-tert-butyl-4- hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one / A.N. Khalilov, A. R. Asgarova, A. V. [et.al.] // Zeitschrift fur Kristallographie NCS, - 2018. 233 (5), - p. 947-948

- 94.** Klochkova, I.N. Selected method for synthesis and modification of heterocycles / I.N. Klochkova, N.N. Semenova – Moscow: IBS Press, - 2002. v.1, - p. 189-208
- 95.** Koa, T. Cooperative Indium(III)/Silver(I) system for oxidative coupling/ annulation of 1,3-dicarbonyls and styrenes: construction of five-membered heterocycles / Tae Koa, So Youn // *Advances to Synthetic Catalysis*, - 2016. v.358, - p.1934 – 1941
- 96.** Konieczny, M.T. Acid-catalyzed synthesis of oxathiolone fused chalcones. Comparison of their activity toward various microorganisms and human cancer cells line / M.T. Konieczny, W.T. Konieczny, M.S. Sabisz [et.al.], // *European Journal of Medicinal Chemistry*, - 2007. v. 42. № 5, - p. 729-733
- 97.** Krysin, A. P. Di-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-hydroxy-1-(n-isopropyl-amino) propane succinate with antiarrhythmic activity / A. P. Krysin, T. G. Tolstikova, A. O. Bryzgalov [et.al.] // *Russian Patent*, -2010. RU 2396248 C1.
- 98.** Krysin, A.P. Development of a One-Stage Synthesis of 2,6-Di-tert-4-ethylbutylphenol from 2,6-Di-tert-butylphenol / A.P. Krysin, L. M. Pokrovskii // *Russian Journal of General Chemistry*, - 2008. v. 78, №9, -p. 1728–1733
- 99.** Krysin, A.P. β -Hydroxyalkylation of sterically hindered phenols with epoxides in acid medium / A.P. Krysin, S.A. Amitina, T.G. Egorova [et.al.] // *Russian Journal of General Chemistry*, -2011. v. 81, №2, -p. 354–360
- 100.** Kurata, H. Synthesis, structure, and Properties of quinone methides incorporating thiophene and bithiophene derivatives: new overcrowded extended quinonoid π -systems / H. Kurata, T. Inoue, T. Suzuki // *Synthetic letters*, - 2016. v. 27, - p. 2085-2090
- 101.** Lee, J.Y. Mechanistic Insights into the Oxidation of Substituted Phenols via Hydrogen Atom Abstraction by a Cupric–Superoxo Complex / Jung Lee, Ryan Peterson, Kei Ohkubo [et.al.] // *Journal of American Chemical Society*, - 2014, v. 136, № 28, - p. 9925–9937
- 102.** Li, J.Z. Efficient synthesis and in vitro photodynamic anticancer study of new purpurinimide-hydrazone conjugates / Jia Li, Li Li, Jung Kim [et.al.] // *Journal of*

Porphyrins and Phthalocyanines, - 2011. v. 15, - p. 264–270

103. Li, W. Total Synthesis of (\pm)-Quadrangularin A / W.Li, H.Li, Y.Li [et.al.] // *Angewandte Chemie. International Edition*, - 2006. v. 45, - p. 7609–7611
104. Li, X. / X. Li, Z.-G. Wang, H.-H. Chen [et al.] // *Acta Crystallographica*, -2014. C70, - p. 1050–1053
105. Lin, Y. Efficient metal-free catalytic reaction pathway for selective oxidation of substituted phenols / Yangming Lin, Bo Li, Zhenbao Feng [et.al.] // *ACS Catalysis*, - 2015. v.5, - p.5921–5926
106. Loginova, I.V. Oxidation of Substituted Phenols with Chlorine Dioxide / I.V. Loginova, I.Y. Chukicheva, A.V. Kuchin // *Russian Journal of Organic Chemistry*, - 2011. v. 47, № 10, - p. 1501–1503
107. Lozynskiy, A. Synthesis and cytotoxicity of new thiazolo[4,b-b]pyridine-2(3H)-one derivatives based on α,β -unsaturated ketones and α -ketoacids / A.Lozynskiy, B.Zimenovsky, L. Radko [et.al.] // *Chemical Papers*, - 2018. v. 72, - p. 669-681
108. Maayan, G. Direct aerobic apoxidation of alkenes cataluzed by metal nanoparticles stabilized by th H6PV2Mo10O40 polyoxometalate / G. Maayan, R. Neumann // *Chemical communications*, - 2005. №36, - p. 4595-4597
109. Maharramov, A.M. Non-covalent interactions in the synthesis and design of new compounds / A.M. Maharramov, K.M. Mahmudov, M.N. Kapylovich [et.al.]. – USA: Wiley, - 2016. - 460 p.
110. Maiti, D. Reactions of a copper(II) superoxo complex lead to C-H and O-H substrate oxygenation: modeling copper-monooxygenase C-H, hydroxylation / Debabrata Maiti, Don-Heon Lee, Katya Gaoutchenova [et.al.] // *Angewandthe Chemie, International Edition*, - 2008. v.47, - p.82–85
111. Malhotra, V. Substituted pyrazolidines and thair cardiovascular activity / V. Malhotra, S.Pathak, M.Rajendra [et.al.] // *Indian Journal of chemistry, Section B – Organic and medicinal chemistry*, - 2002. v. 41, №6, - p. 1310-1313

- 112.** Mamedov, I.G. Dependence of biological activities of some chalcone derivatives from the molecular structure / I.G. Mamedov, Y.V. Mamedova, V.N. Khrustalev [et.al.] // *Indian Journal of Chemistry*, - 2017. v.56B, - p. 192-196
- 113.** Mamedov, I.G. Molecular dynamics of 6-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one and 6-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one (flavonone) derivatives in a solution studied by NMR spectroscopy / I.G. Mamedov, M.R. Bayramov, Y.V. Mamedova // *Magnetic Resonance Chemistry*, - 2013, v.51, - p. 234-239
- 114.** Mamedov, I.G. New synthesis on the base of 2-allyloxy chalcone and NMR studies of its derivatives / I.G. Mamedov, M.R. Bayramov, Y.V. Mamedova // *Magnetic Resonance Chemistry*, - 2015. №53, - p. 147-153
- 115.** Manda, S. Design, synthesis and P-gp induction activity of aryl phosphonate esters. Identification of tetraethyl-2-phenylethene-1,1-diylidiphosphonate as an orally bioavailable P-gp inducer. / S. Manda, A. Wani, S. Bharati [et.al.] // *Medicinal Chemistry Communication*, - 2016. v. 41, -p, 1121-1128
- 116.** Markin, G.V. Synthesis of 3'-H-Cyclopropa [1,9] (C60-Ih) [5,6] fullerenes from 2'-Aryl-1',1'-dimethyl-2',5'-dihydro-1'H-pyrrolo [3',4':1,9] -(C60-Ih)[5,6]fulleren-1-ium Iodides / G.V.Markin, S.Y.Ketkov, M.A.Lopatin [et.al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry*, - 2017, v. 53, № 3, -p. 445-448
- 117.** Martinez-Castaneda, A. Highly enantioselective synthesis of α -azido- β -hydroxy methyl ketones catalyzed by a cooperative proline-guanidinium salt system / Angel Martinez-Castaneda, Kinga Kedroza, Ivan Lavandera [et.al.] *Chemical Communications*, - 2014. 50, - p. 2598-2601
- 118.** Meng, C.O. Phenolic antioxidants for the treatment of disorders including arthritis, asthma and coronary artery disease, patent US 2006/0020038 A1. / C.O. Meng, J.A. Sikorski
- 119.** Mikhalev, O.V. Synthesis and study of new phenolic antioxidants with nitroaromatic and heterocyclic substituents / O.V. Mikhalev, D.B. Shpakovsky, Y.N.

- Gracheva [et.al.] // Russian Chemical Bulletin, - 2018. v. 67, №4, - p. 712-720
- 120.** Mitu, L. Template synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new complexes with isonicotinoyl hydrazone ligands / L. Mitu, N. Raman, A. Kriza [et.al.] // Journal of Serbian Chemical Society, - 2009. v.74, №10, - p. 1075–1084
- 121.** Mohaparta, D.K. Chalcone Scaffolds as anti-ingective agents: structural and molecular target perspectives / D.K. Mohaparta, S.K. Bharti, V.J. Asati // European Journal of Medicinal chemistry, - 2015. v. 33, - p. 6612-6619
- 122.** Moore, G.,F. Optical and electrochemical properties of hydrogen-bonded phenol-pyrrolidino[60]fullerenes / G.F.Moore, J.D.Megiatto, M.M.Hambourger [et.al.] // Photochemical and Photobiological Sciences - 2012. v. 6, -p. 1604-1609
- 123.** Naghiyev, F.N. One-pot insertion of chalcones into the benzoylacetone backbone / F.N.Naghiyev, A.V.Gurbanov, A.M.Maharramov [et.al.] // Journal of Iran Chemical Society, - 2016. v.13, - p. 1-6
- 124.** Nam, N.H. Cytotoxic 2,5-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity / N.H. Nam, Y.D.Kim, Y.J. Yon [et.al.] // European Journal of Medicinal Chemistry, - 2003. v. 38, №2, - p. 179-187
- 125.** Naoda, K. Cross-conjugated hexaphyrins and their bis-rhodium complexes / Koji Naoda, Young Sung, Jong Lim // Chemistry European Journal, - 2014, v. 20, - p.1 – 9
- 126.** Nikolayevski, R.G. Antioxidant activity of hydrazones with sterically hindered phenol fragments / R.G. Nikolayevski, A.A. Kniga, A.N. Khizhan [et.al.] // Russian journal of Physical chemistry, - 2012. v. 86, №12, - p. 1816-1820
- 127.** Nowakowska Z.A. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones // European Journal of Medicinal chemistry, - 2007. v. 42, №2, -p. 125-137
- 128.** Nugumanova, G.N. Synthesis of sterically hindered phenolic compounds from indole and its derivatives / G.N. Nugumanova, S.V. Bukharov, R.G. Tagasheva [et.al.] // Russian Journal of Organic Chemistry, -2007. v. 43, №12, -p. 1797–1803
- 129.** Oppermann, S.N. Novel N-phenyl-substituted thiazolidines protect neural cells against glutamate and t-Bid-induced toxicity / S.N. Oppermann, F.C. Schrider, C.C.

- Florian [et.al.] // Journal of Pharmacology and experimental therapeutics, - 2014. v. 350, №2, -p. 273-289
- 130.** Owsika, I.S. Oxidation of 2,6-di-tert-butylphenols to diphenoquinones catalysed by Schiff base-Cu(II) systems immobilized on polymer support / I.S. Owsika, B.N. Kolarza, J.P. Jezierska // Catalysis Letters, - 2006. v. 107, -p. 3-4
- 131.** Padmaja, A.S. Synthesis and antioxydant activity of a new class of sulfone (sulfonamide-linked bis(oxadiazoles), bis (thiazoles) and bis (triazoles) / A.S.Padmaja, D.A.Pedemakondiah, G.A.Sravya [et.al.] // Medicinal chemistry research, - 2015. v. 25, №5, -p. 2011-2020
- 132.** Patai, S. The chemistry of carbon-nitrogen double bond, - London-New York: interscience Publisher, - 1970. - 794 p.
- 133.** Paul, S. Mild, efficient and green procedure for Michael addition of active methylene compounds to chalcone under microewave irradiation / S.Paul, M.Gupta, P.Singh P [et.al.] // Synthetic Communications, - 2005. v. 35, №2, - p. 325-333
- 134.** Pauling, L. Chemistry / L.Pauling, P.Pauling - San Francisco: W.H.Freeman&Company, - 1975. – 767 p
- 135.** Pavlinac, J. Transformations of Organic Molecules with F-TEDA-BF₄ in Ionic Liquid Media / Jasminka Pavlinac, Marko Zupan, Stojan Stavber // Molecules, - 2009. No 14, - p. 2394-2409
- 136.** Pihko, P.M. Hydrogen bonding in organic synthesis - Wiley-VCH Verlag GmbH Co KgaA, - 2009. - 773p.
- 137.** Podyachev, S.N. Synthesis of hydrazones containing sterically hindered phenolgroups and tetrathiacalix [4] arene fragment / S.N. Podyachev, S.V. Barsukova, V.V. Bukharov [et.al.] // Russian Journal of Organic Chemistry, - 2012. v. 48, №10, - p. 1360–1365
- 138.** Polovkovych, S.V. Synthesis of New 5-Acetyl(arylmethyliden)- 4-thiazolidones / Svyatoslav Polovkovych, Andrii Karkhut, Natalia Marintsova [et.al.] // Heteroatom Chemistry, - 2010. v. 21, №6, - p. 392-396

- 139.** Pontiki, E. Design, synthesis and pharmacobiological evaluation of novel acrylic acid derivatives acting as lipoxygenase and cyclooxygenase-1 inhibitors with antioxidant and anti-inflammatory activities / E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, K. Litinas // *European Journal of Medicinal Chemistry*, - 2011, v.46, -p. 191-200
- 140.** Prishchenko, A. Synthesis of Phosphorus Derivatives of 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol / A.A. Prishchenko, M.V. Livantsov, O.P. Novikova [et.al.] // *Russian Journal of General Chemistry*, - 2006. v. 76, № 11, - p. 1753-1756
- 141.** Prosenko, A.E. Interaction of functionally substituted 4-alkyl-2,6-di-tert-butylphenols with hydrohalic acids / A.E. Prosenko, A.A. Skorobogatov, O.I. Dyubchenko [et.al.] // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, - 2007. v. 56, № 6, -p. 1119—1124
- 142.** Pui A. Synthesis, characterization and catalytic activity of the tetra-chlorosalen and tetra-chlorosalophen copper(II) complexes / Pui A. // *Revue Roumaine de Chimie*, - 2006. v.51, № 12, -p. 1157–1162
- 143.** Ramanarayanan, G.V. A Novel and One Step Procedure for Preparation of α -Bromo- α , β -unsaturated Carbonyl Compounds / G.V. Ramanarayanan, V.G. Shukla, K.G. Akamanchi // *Synthetic letters*, - 2002. v, 12, - p. 2059-2061
- 144.** Rocheva, T.K. Synthesis and Antiradical Activity of Tetra(3,5-diisobornyl-4-hydroxyphenyl) porphyrin Metal Complexes / T.K. Rocheva, E.V. Buravlev, L.I. Mazaletskaya [et.al.] // *Macroheterocycles*, - 2014, v. 7, № 3, -p. 262 -266
- 145.** Roussaki, M. Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone-chalcone series / M. Roussaki, B. Hall, S. Lima [et.al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, - 2013, v.23, № 23, -p. 6436-6441
- 146.** Sabzevarib, O. Molecular cytotoxic mechanisms of anticancer hydroxylchalcones / O. Sabzevarib, G. Galati, Moridani M. [et.al.] // *Chemical Biological Interactions*, - 2004. v. 148, №1-2, - p. 57-67
- 147.** Sedova, V.F. Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones and Pyrimidin-2(1H)-ones by the Biginelli Reaction with 3,5-Di-tert-butyl-4-hyd-

- roxybenzaldehyde / V.F. Sedova, V.P. Krivopalov, O.P. Shkurko // Russian Journal of Organic Chemistry, - 2009. v. 45, №10, - p. 1535–1540
- 148.** Sehl, T. Multi-step synthesis strategies towards 1,2-amino alcohols with special emphasis on phenylpropanolamines / T.Sehl, Z.Maugeri, D.Rother, // Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, - 2015. v. 114, - p.65–71
- 149.** Selvaraj, M. N. Highly active and green mesostructured titanosilicate catalysts synthesized for selective synthesis of benzoquinones // Catalysis Sciences Technology, - 2014. v. 4, - p. 2674-2681
- 150.** Sheldrick, G. SADABS: Program for empirical absorption correlation of Area detector data, University of Gottingen, Germany, 2010
- 151.** Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica, - 2008, A64, - p. 112-122
- 152.** Shikhaliyev, N. Q. / N. Q. Shikhaliyev, N. E. Ahmadova, A. V. Gurbanov [et al.] // Dyes Pigments, -2018. v.150, - p. 377–381.
- 153.** Shundo, A. Volatile and Nonvolatile Molecular Memories: Fluorescence Switching Based on Fluoride-Triggered Interconversion of Simple Porphyrin Derivatives / A. Shundo, J. Hill, T. Ariga // Koordination Chemical European Journal, -2009. v. 15, - p. 2486 – 2490
- 154.** Siddiqui, Sh. Ionic Liquid Promoted Facile One-Pot Synthesis of 1-Pyridylimidazo[1,5-a] pyridines from Dipyridylketone and Aryl Aldehydes /Shafi Siddiqui, Taterao Potewar, Rajgopal Lahoti [et.al.] // Synthesis, - 2006. №17, -p. 2849–2854
- 155.** Singh, R. Derivatizing L-histidine to develop a novel additive for a polyol-based biolubricant / Raj Singh, Shubham Pandey, Rakesh Saxena // New journal of chemistry, - 2015. v. 39, №7, - p. 5354-5359
- 156.** Smith, W.E., Process for making aromatic aldehydes, patent 3833660, USA / W. E. Smith, N.Y. Schenectady
- 157.** Song, Z.C. Synthesis, structure and structure–activity relationship analysis of 3-tert-

- butoxycarbonyl-2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid derivatives as potential antibacterial agents / Z.C. Song, GaoYuan Ma, Peng-Cheng Lu [et.al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*, - 2009. v. 44, - p. 3903–3908
- 158.** Spackman, M. A. / M. A. Spackman, J. J. McKinnon, D. Jayatilaka // *CrystEngComm*, - 2008. 10, - p. 377–388
- 159.** Spesia, M.B. Synthesis, properties and photodynamic inactivation of *Escherichia coli* by novel cationic fullerene C60 derivatives / M.B.Spesia, M.E.Milanesio, E.N. Durantini // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, v.43, №4, - p. 853-861
- 160.** Srivastava, S. {Cu²⁺–Co³⁺–Cu²⁺} and {Cu²⁺–Fe³⁺–Cu²⁺} Heterobimetallic Complexes and Their Catalytic Properties / Sumit Srivastava, Afsar Ali, Adish Tyagi [et.al.] // *European Journal of Inorganic Chemistry*, - 2014. - p. 2113–2123
- 161.** Stella. L.A. Stabilization of radicals by captodative substitution—carbon-carbon addition to radicophilic olefins / L.A. Stella, Z.S. Janousek, R.A.Merenyi [et.al.] // *Angewandte Chemie*, - 1978, v. 90, №9, - p. 741–742
- 162.** Stepovik L.P. Titanium tetra-tert-butoxide-tert-butyl hydroperoxide oxidizing system: physicochemical and chemical aspects / L.P. Stepovik, M.V. Gulenova, I.M. Martynova [et.al.] // *Russian Journal of General Chemistry*, - 2008, v. 78, №2, -p. 266 -276
- 163.** Stone, A. J. Are halogen bonded structures electrostatically driven? // *Journal of American Chemical Society*, -2013, 135, - p. 7005–7009
- 164.** Sun, Y.F. The synthesis, spectroscopic characterization and structure of three bis(arylmethylidene)cyclopentanones / Y.F. Sun, Z.Y. Wang, X.B. Zhao [et.al.] // *Dyes and Pigments*, - 2010. v.86, - p. 97-105
- 165.** Sutar, K.T. Study of phenols in bulk oil and thin film oxidation conditions in lubricants / K.T.Sutar, P.U.Singare // *Rasayan Journal of Chemistry*, - 2018. v.11, №2, - p. 465-474
- 166.** Tagasheva, R.G. Synthesis and antioxidant activity of modified sterically hindered phenols / R.G. Tagasheva, S.V. Bukharov, G.N. Nugumanova, // *Russian Journal of*

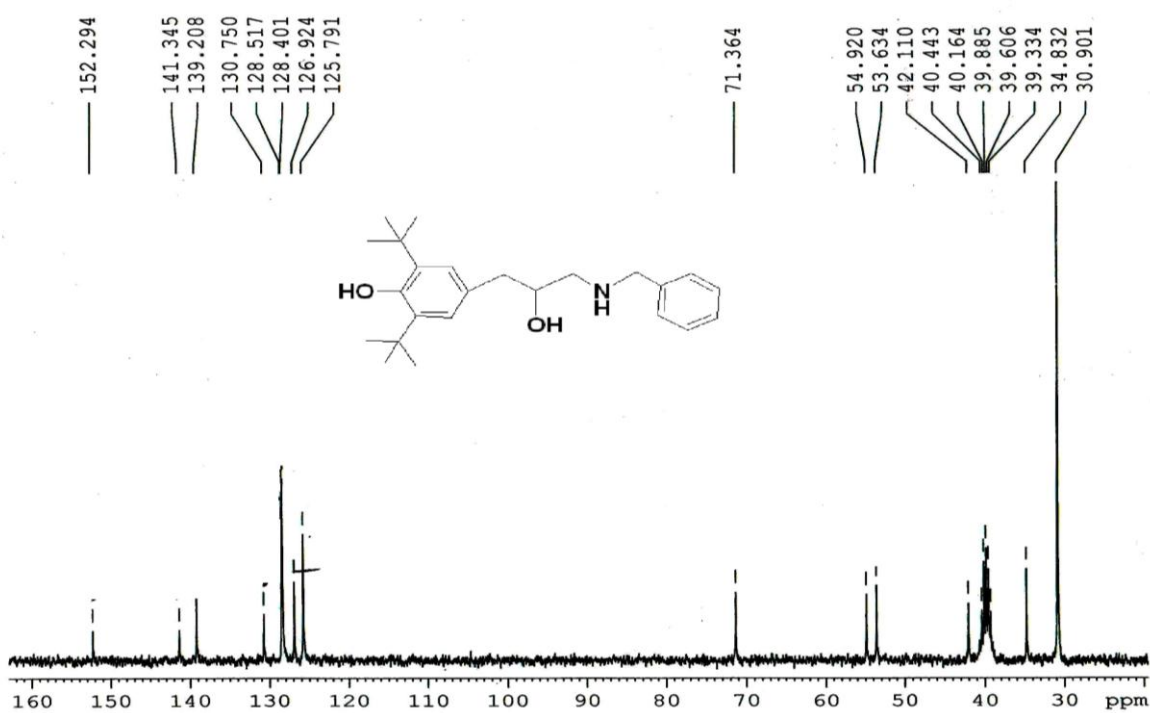
General chemistry, - 2016. v. 86, №3, - p. 602-606

- 167.** Takao, Y. Preparation of copper complexes coordinated by *N*21, *N*22-etheno bridged porphyrin and the application to photooxidation of phenol derivatives / Yuko Takao, Fukashi Matsumotoa, Kazuyuki Moriwakia [et.al.] // Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, - 2015. v. 19, -p.1–8
- 168.** Tesakova, M.V. Electrochemical determination of antioxidant properties of a series of tetraphenylporphyrin derivatives and their zinc complexes / Maria Tesakova, Aleksandr Semeikin, Vladimir Parfenyuk // Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, - 2015. v.19, - p. 1–7
- 169.** Thomas, R. Antioxidants, Polymers / Richard Thomas, Marin Dexter, Ronald King, Kirk-Othmer Encyclopedia of chemical technology, John Wiley and sons inc., - 2002. - p. 102-103
- 170.** Turner, M. J. / M. J. Turner, J. J. McKinnon, S. K. Wolff [et.al.] // CrystalExplorer17. University of Western Australia, 2017
- 171.** Tyurin, V.Y. Comparative Study of Redox Characteristics and Antioxidant Activity of Porphyrins with 2,6-Dialkylphenol Groups / V.Y. Tyurin, J.W. Zhang, A. A. Moiseeva [et.al.] // Letters of Chemistry, - 2013. v. 450, - p.152-155
- 172.** Hathwar, V. R. / V. R. Hathwar, M. Sist, M. R. Jørgensen [et.al.] // International Crystallographic Journal, -2015. 2, - p. 563–574
- 173.** Velagapudi, S.P. Defining the RNA internal loops preferred by benzimidazole derivatives via 2d combinatorial screening and computational analysis / Sai Velagapudi, Steven Seedhouse, Jonathan French [et.al.] // Journal of American Chemical Society, - 2011, v.133, - p.10111–10118
- 174.** Venugopala, K. Design, synthesis and computational studies on dihydropyrimidine scaffolds as potential lipoxygenase inhibitors and cancer chemopreventive agents / K. Venugopala, R. Govender, M. Khedr [et.al.] // Drug design, Development and therapy, - 2015. v. 9, - pp. 911-921
- 175.** Vol'eva, V.B. Anionic Condensations of 3,5-Di-tert-butyl-4(2)-

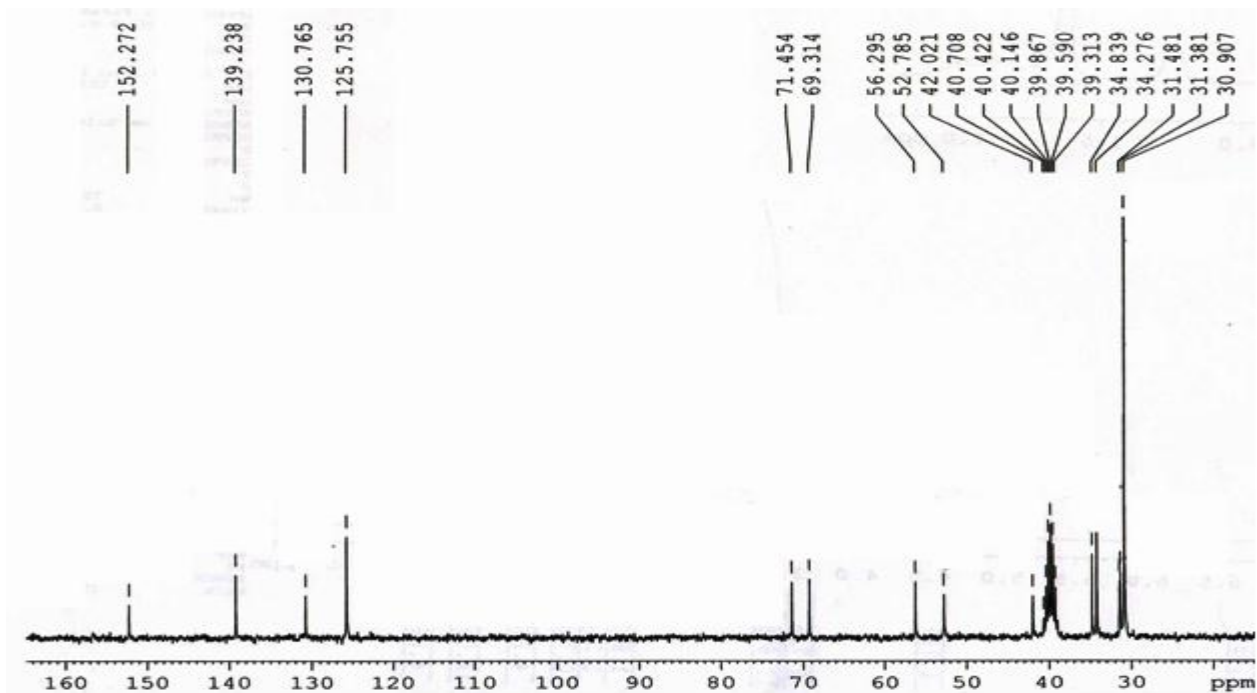
- hydroxybenzaldehydes in the Presence of Weak Bases / V.B.Vol'eva, I.S.Belostotskaya, N.L. Komissarova [et.al.] // Russian Journal of Organic Chemistry, - 2008, v.44, №6, .p 803–806
- 176.** Volod'kin, A. A. Potassium and sodium 2,6-di-tert-butylphenoxides and their properties / A. A. Volod'kin, G. E. Zaikov // Russian Chemical Bulletin, International Edition, - 2006. v. 55, №12, - p. 2220—2225
- 177.** Volod'kin, A.A. Alkylation of 2,6-di-tert-butylphenol with methylacrylate catalyzed by potassium 2,6-di-tert-butylphenoxide / A.A. Volod'kin, G.E. Zaikov // Russian chemical Bulletin, - 2007. v.56, №10, - p. 2038-2042
- 178.** Volod'kin, A.A. Mechanism of catalytic alkylation of 2,6-di-tert-butylphenol by methylacrylate / A.A. Volod'kin, G.E. Zaikov // Chemistry and chemical technology, - 2012. v. 6, №1, - p. 31-34
- 179.** Wang, L. Improved synthesis of 4-benzylidene-2,6-di-tert-butylcyclohexa-2,5-dienone and its derivatives / L. Wang, Y. Jia, J. Zhang [et.al.] // Monatsche fur chemie, -2014. v.145, №12, - p.1941-1945
- 180.** Warner-Lambert company. 3,5-Di-tertiarybutyl-4-hydroxy-phenylmethylene derivatives of 2-substituted thiazolidinones, oxazolidinones and imidazolidinones as antiinflammatory agents // Patent of USA, 1992. USA 5143928
- 181.** Xu, Y. Design, synthesis and molecular docking of α,β -unsaturated cyclohexanone analogous of curcumin as potent EGFR inhibitors with antiproliferative activity / Y.Xu, Y.Cao, H.Ma [et.al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry, - 2013. v.21, - p. 388-394
- 182.** Yadav, A. Aerobic oxidation of 2,4,6-tri-tert-butylphenol to quinones catalyzed by copper(II) complexes of an N-octylated bis-benzimidazolyl ligand / Anjana Yadav, Pavan Mathur // Inorganica Chimica Acta, - 2015. - p. 206-214
- 183.** Yehye, W. N-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-hydroxybenzohydrazide methanol solvate / Wagee Yehye, Azhar Ariffin, Seik Weng Ng // Acta Crystallographica, - 2008, E64, - p. o961

- 184.** Yehye, W.A. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): a review / W.A. Yehye, N.A. Rahman, A. Ariffin [et.al.] // *European Journal of Medicine*, - 2015. v. 101, - p. 295-312
- 185.** Yoshida, H. The structure and reactions of imidoyl triphenylphosphonium methylides / H. Yoshida, T. Ogata, S. Inokawa // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, - 1977. v. 50, №12, - p. 3315-3319
- 186.** Young, I.S. Protecting-group-free synthesis as an opportunity for invention / I.S. Young, P.S. Baran // *Nature Chemistry*, - 2009. №1, - p. 193
- 187.** Zaikov, G.E. Alkylation of 2,6-di-tert-butylphenol with methylacrylate catalyzed by potassium 2,6-di-tert-butylphenoxide / G.E. Zaikov, A.A. Volod'kin // *Chemistry and chemical technology*, - 2010. v. 4, № 2, - p. 101-105
- 188.** Zaikov, G.E., Alkylation of 2,6-di-tert-butylphenol with methylacrylate, catalyzed by potassium 2,6-di-tert-butylphenoxide / G.E. Zaikov, A.A. Volod'kin // *Oxidation communications*, - 2012. v. 35, No 1, - p. 1-8
- 189.** Zhuang, C. Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry / C. Zhuang, W. Zhang, C. Sheng [et.al.] // *Chemical Reviews*, - 2017. v. 117, - p. 7762-7810

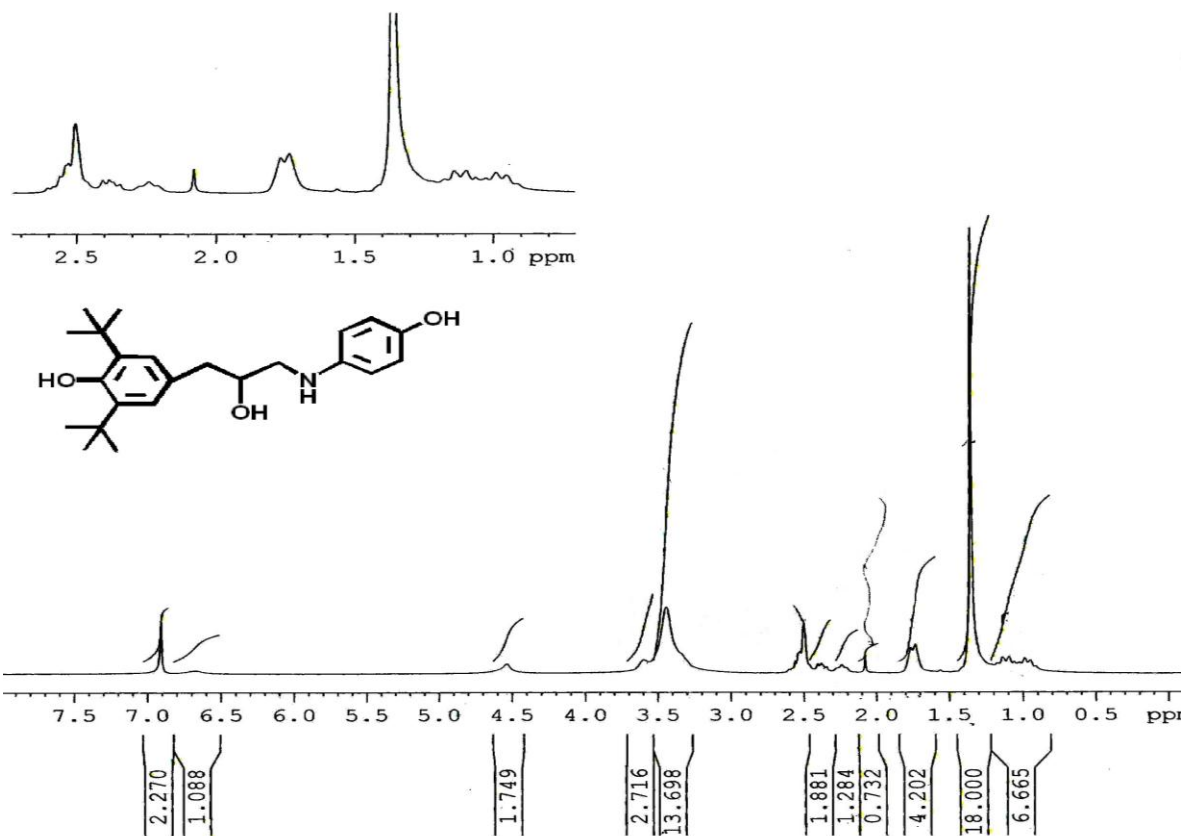
ПРИЛОЖЕНИЯ



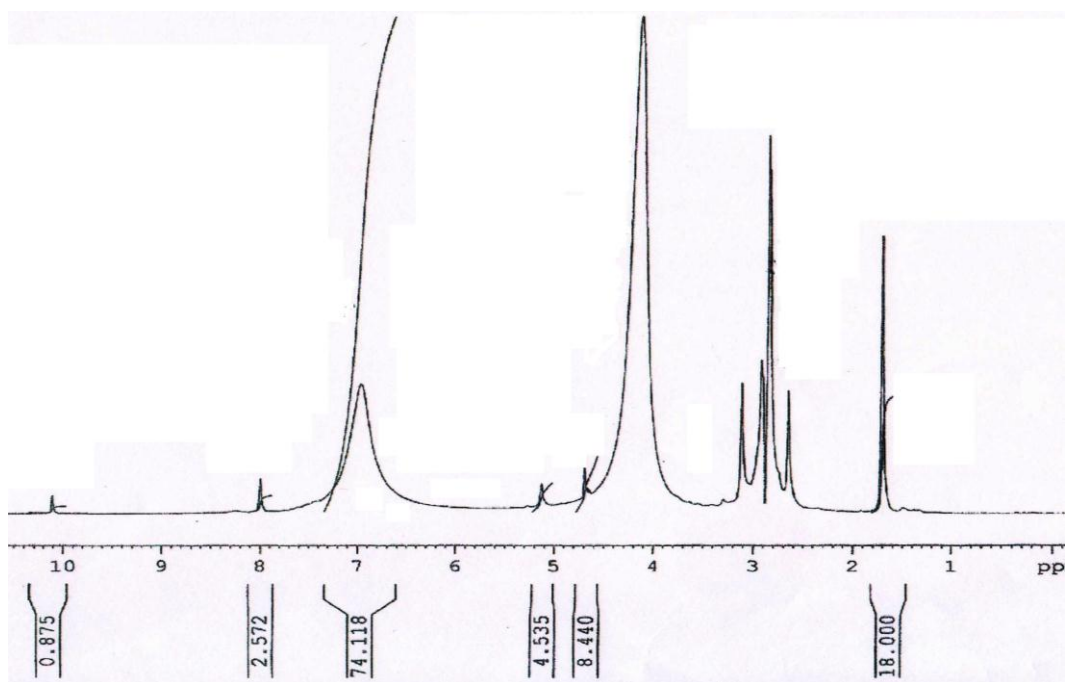
Приложение 1. ¹³C ЯМР спектр соединения (2).



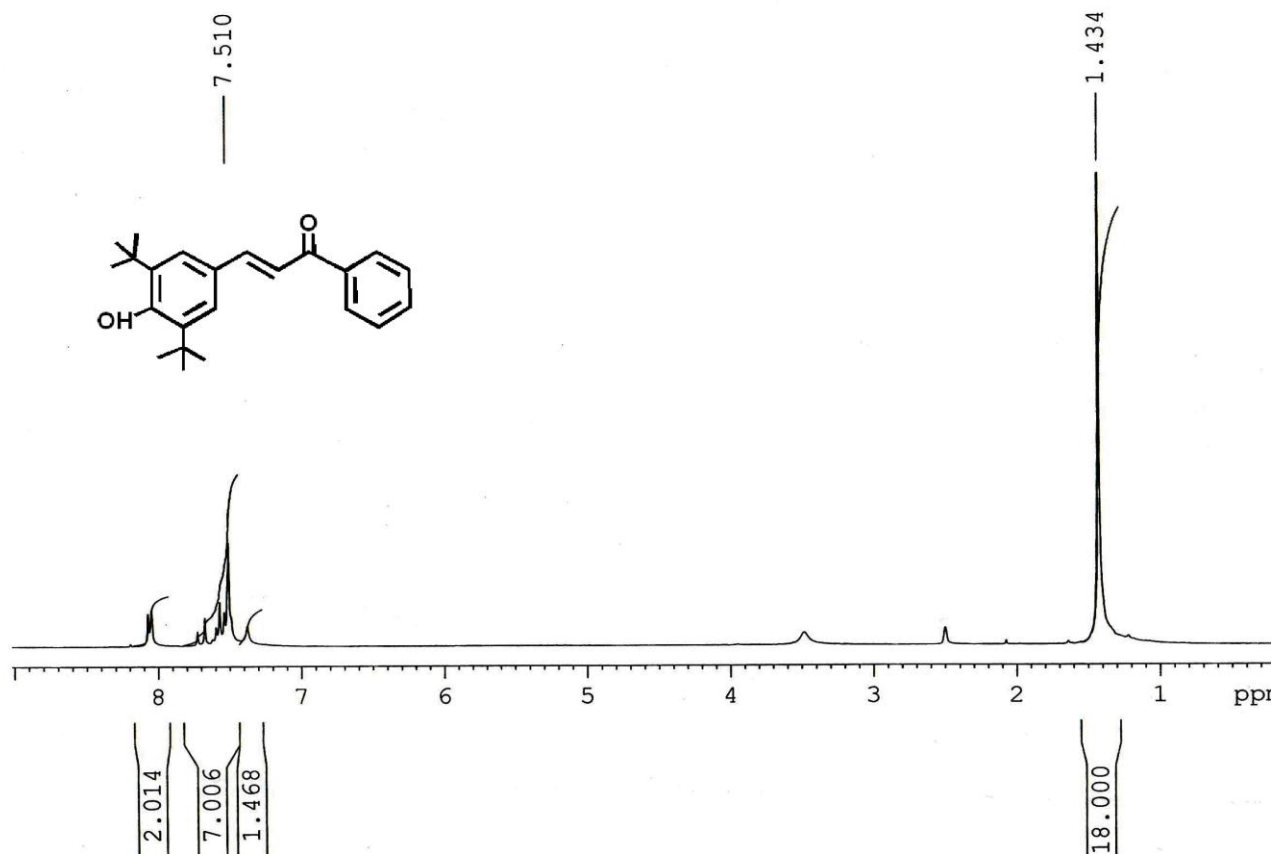
Приложение 2. ¹²C спектр соединения (4)



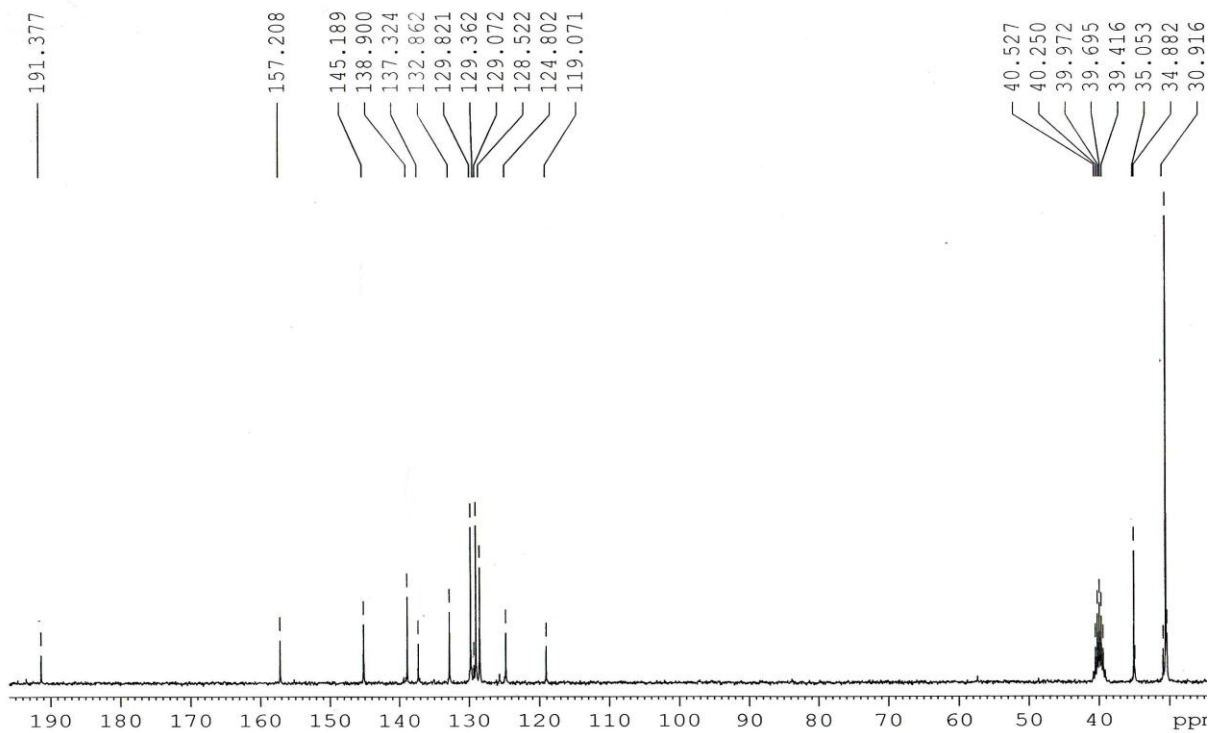
Приложение 3. ¹H ЯМР спектр синтезированного соединения (4).



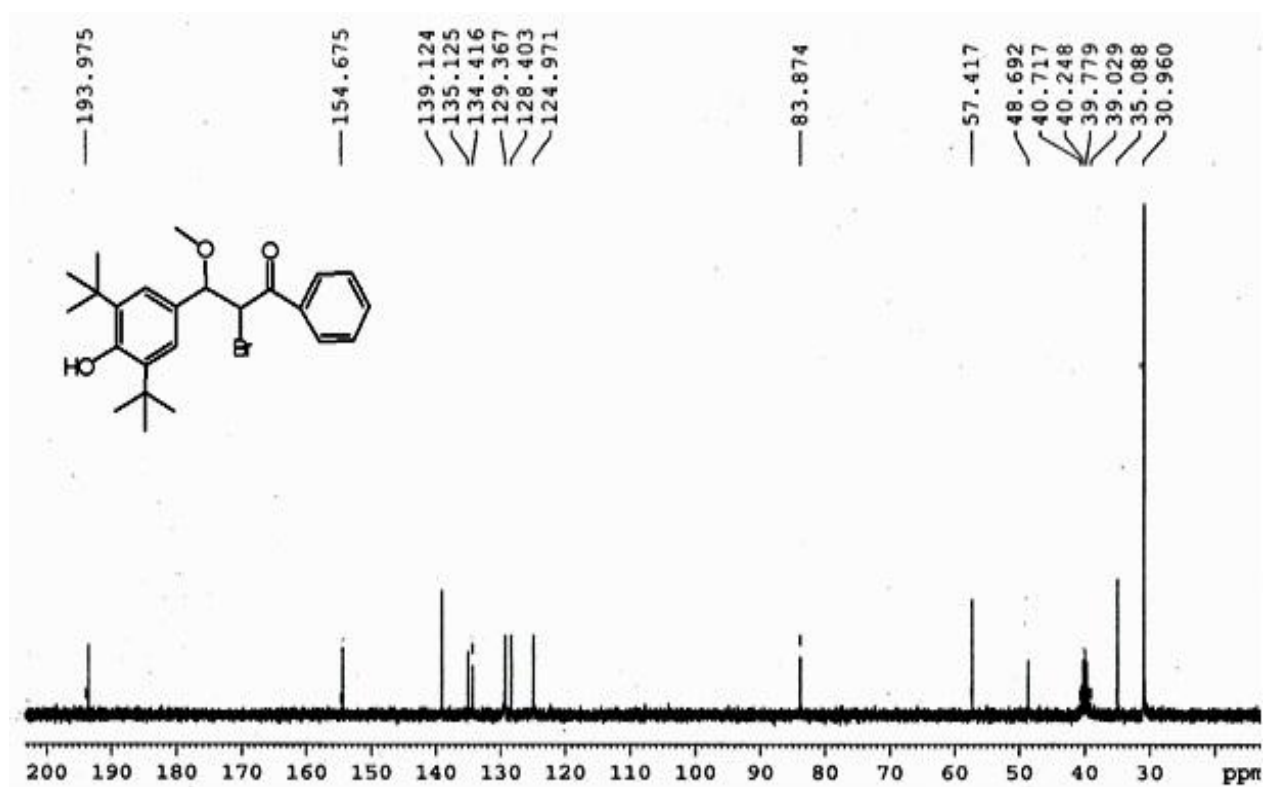
Приложение 4. ¹H ЯМР спектр синтезированного соединения (5).



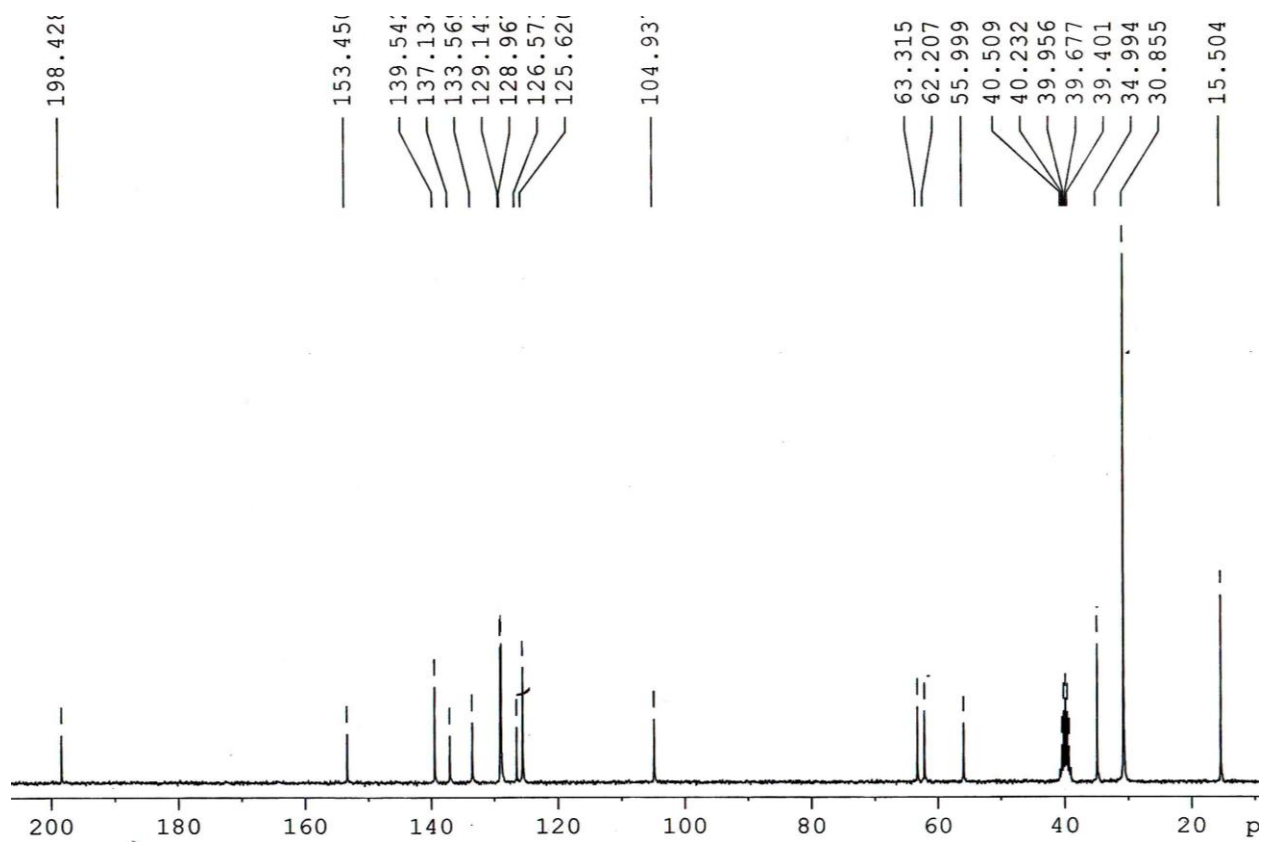
Приложение 5. ^1H ЯМР спектр синтезированного соединения (12).



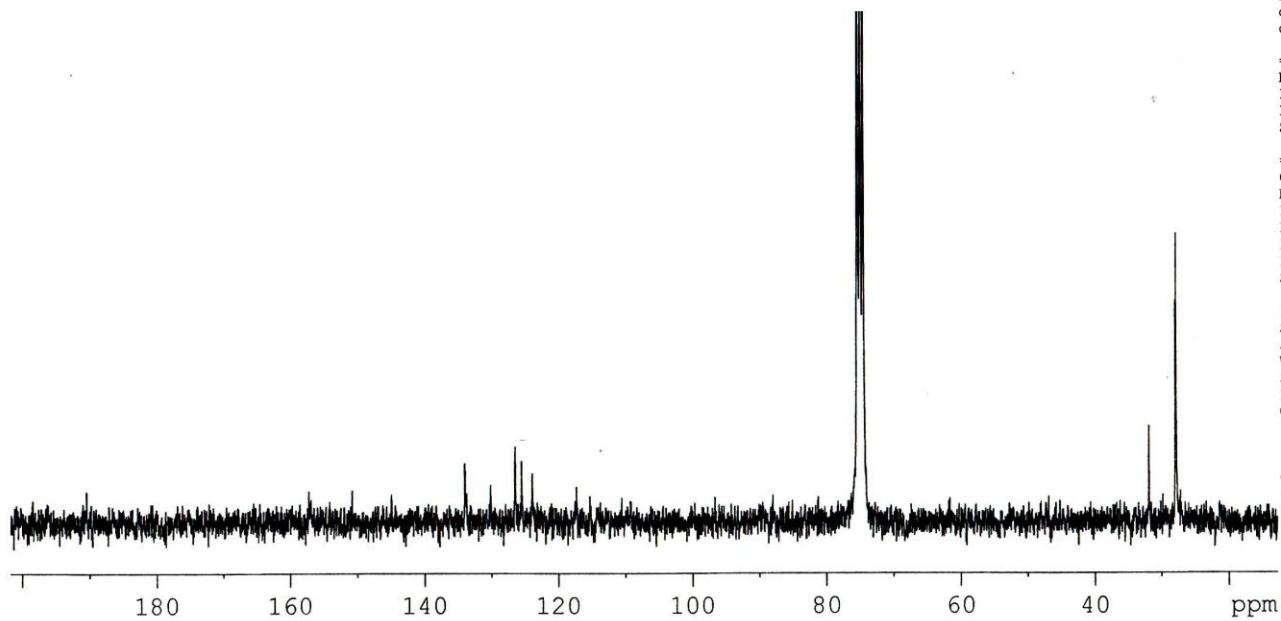
Приложение 6. ^{13}C спектр соединения (13).



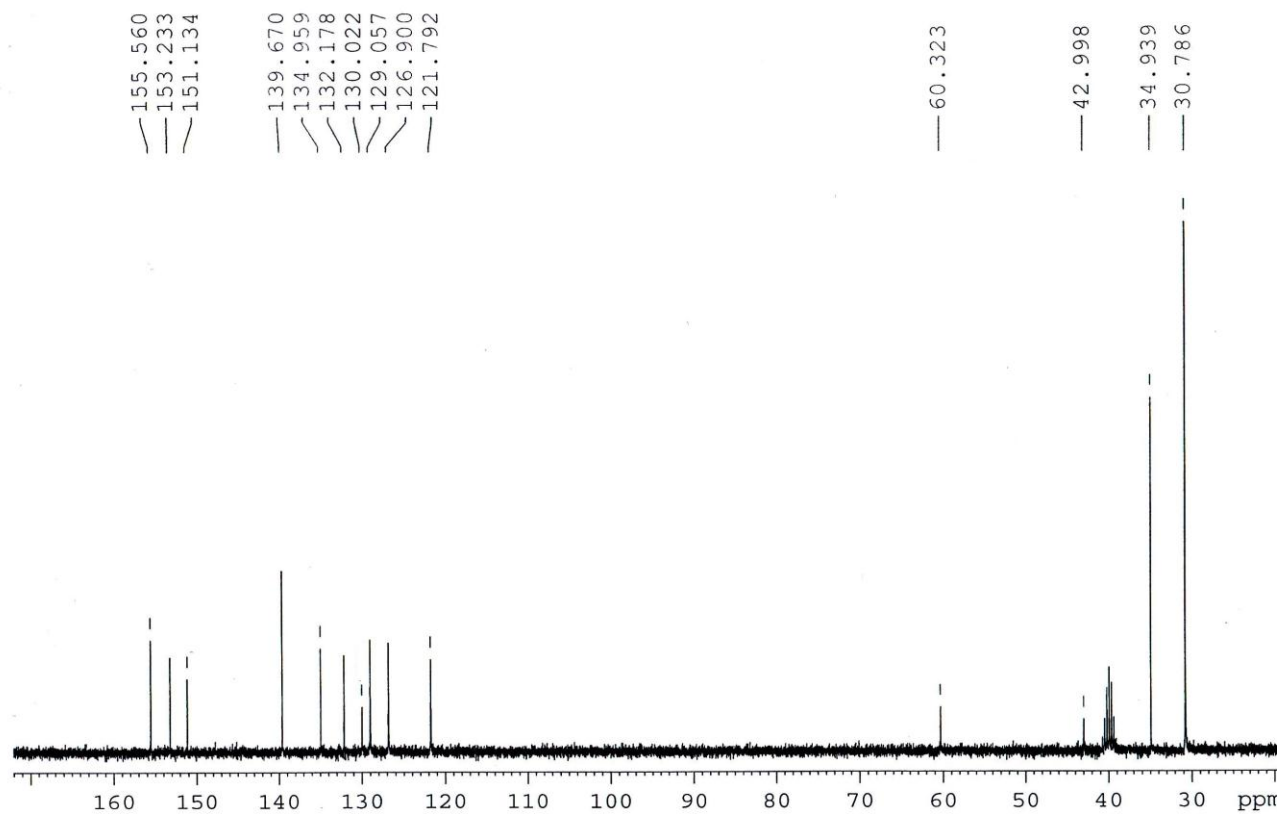
Приложение 7. ^{13}C ЯМР спектр соединения (15).



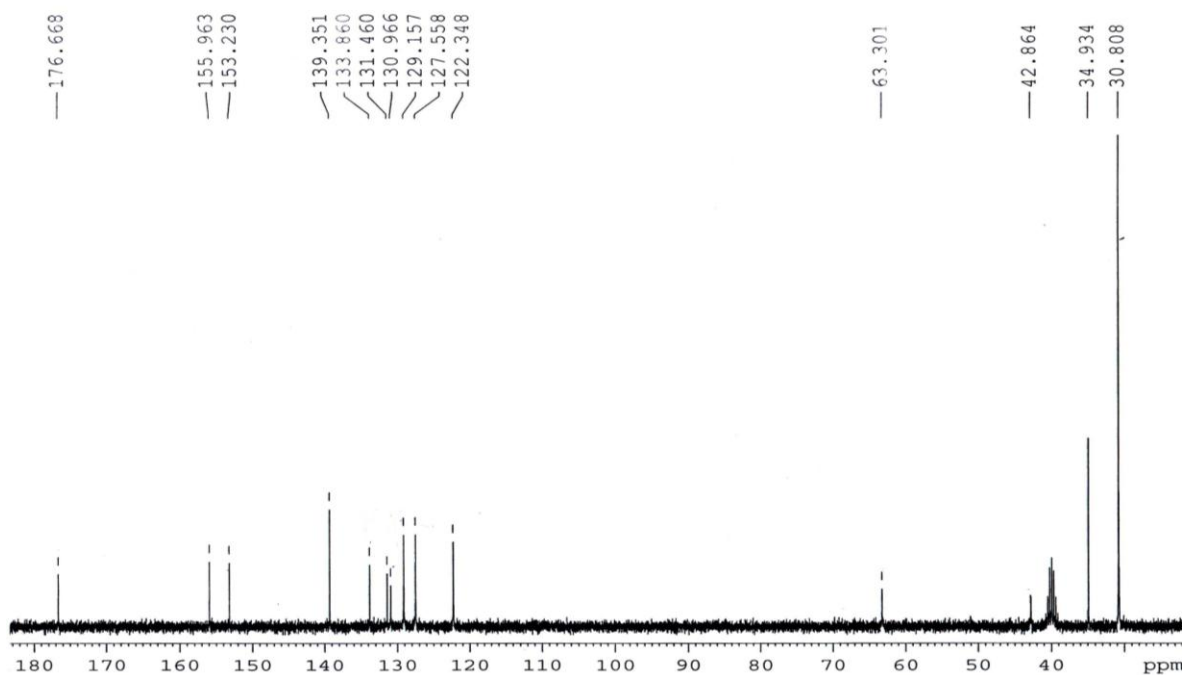
Приложение 8. ^{13}C спектр соединения (20)



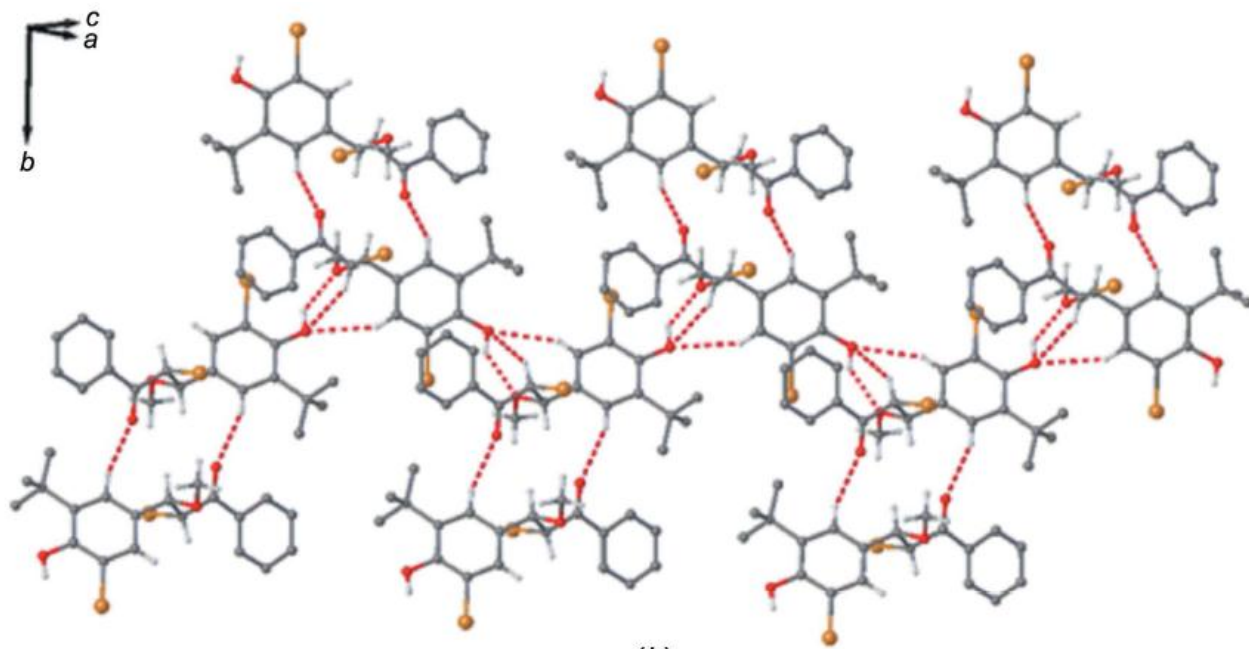
Приложение 9. ^{13}C спектр соединения (24)



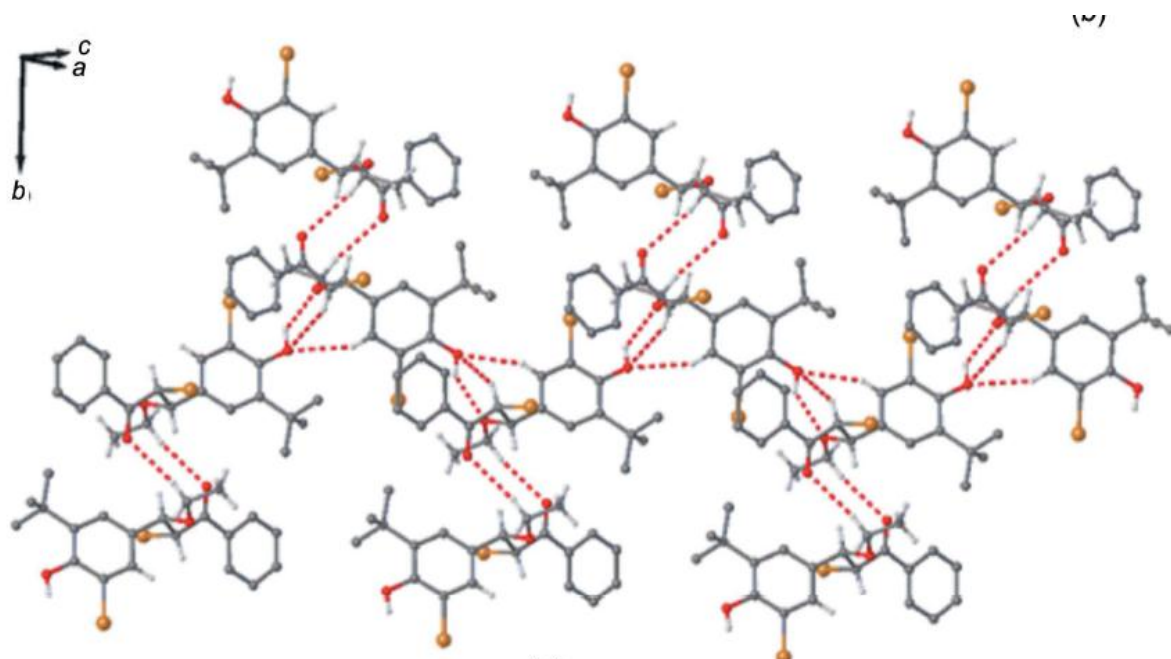
Приложение 10. ^{13}C спектр соединения (25)



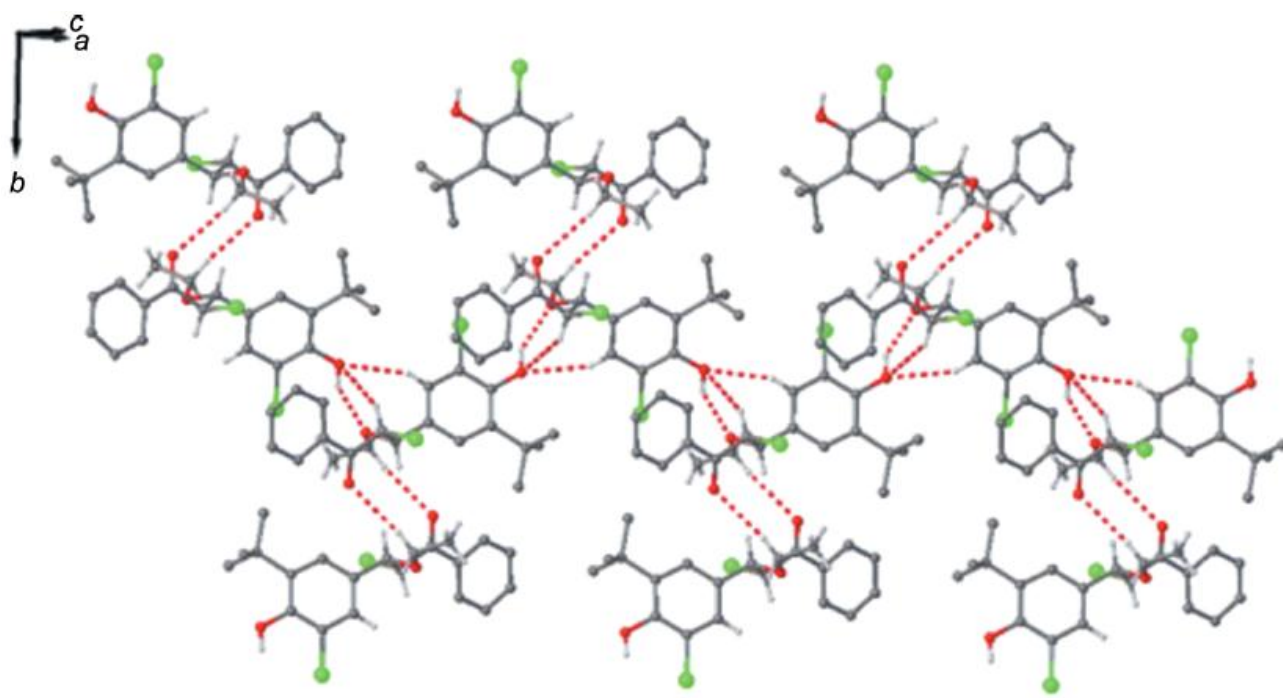
Приложение 11. ^{13}C спектр соединения (26)



Приложение 12 Упаковка в структуре соединения (21). Водородные связи показаны пунктиром.

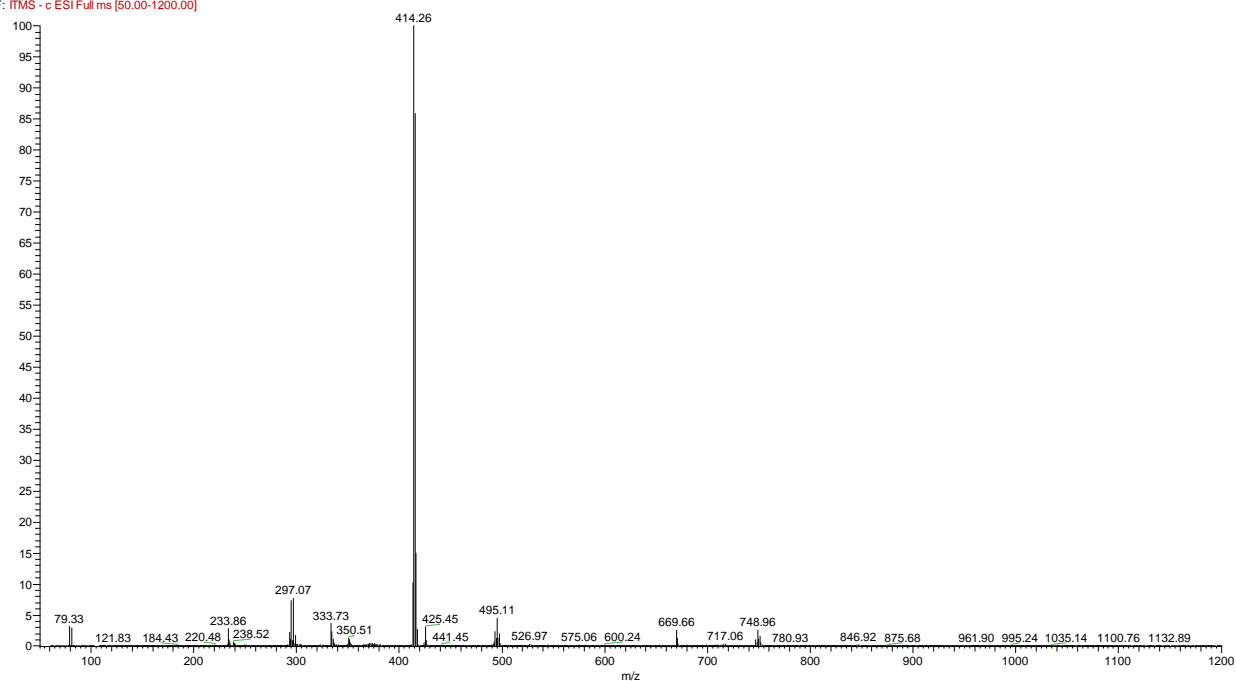


Приложение 13 Упаковка в структуре соединения (22). Водородные связи показаны пунктиром.



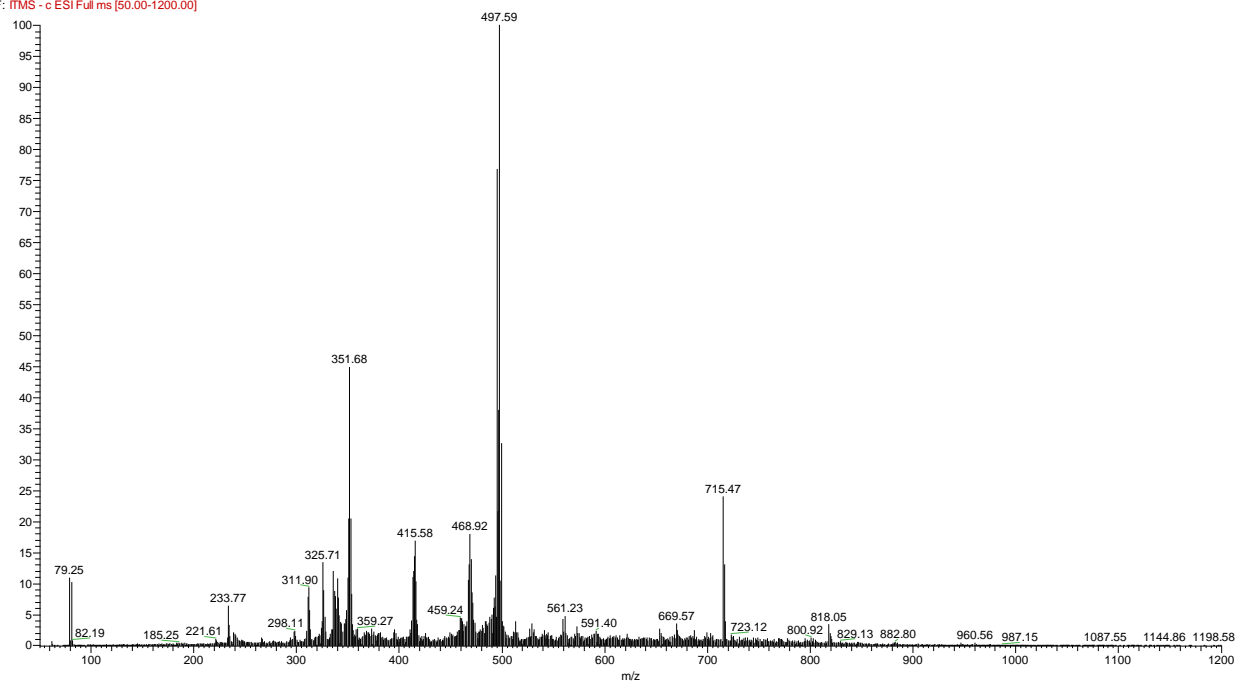
Приложение 14. Упаковка в структуре соединения (23). Водородные связи показаны пунктиром.

6 #181-334 RT: 1.10-2.23 AV: 154 NL: 1.01E4
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1200.00]



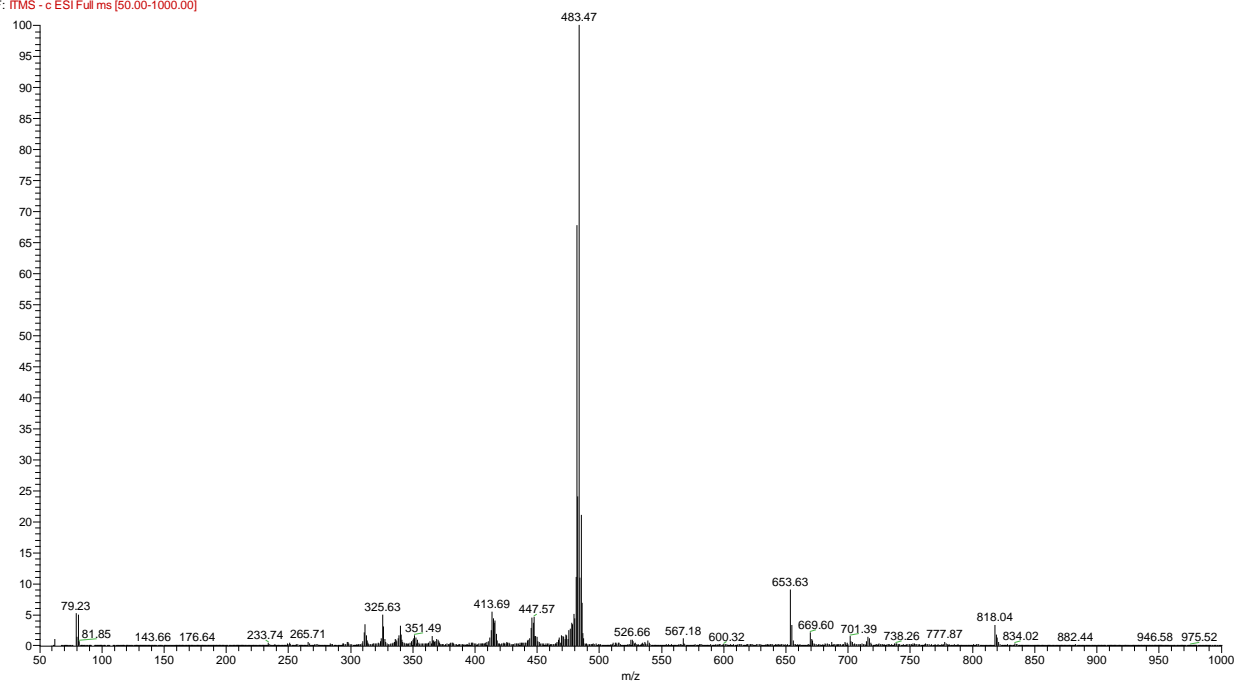
Приложение 15. Масс-спектр соединения (13)

2 #152-174 RT: 1.72-1.99 AV: 23 NL: 3.74E2
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1200.00]



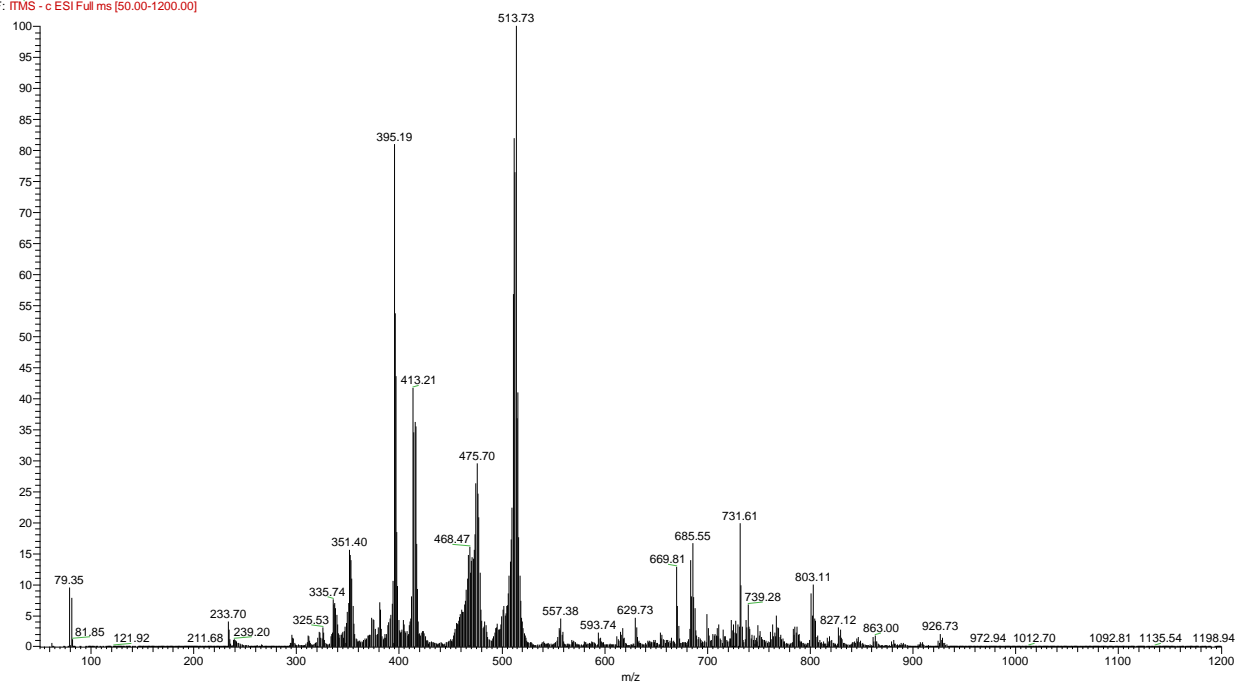
Приложение 16. Масс-спектр соединения (14)

1(9) #5-44 RT: 0.05-0.51 AV: 40 NL: 7.93E2
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1000.00]



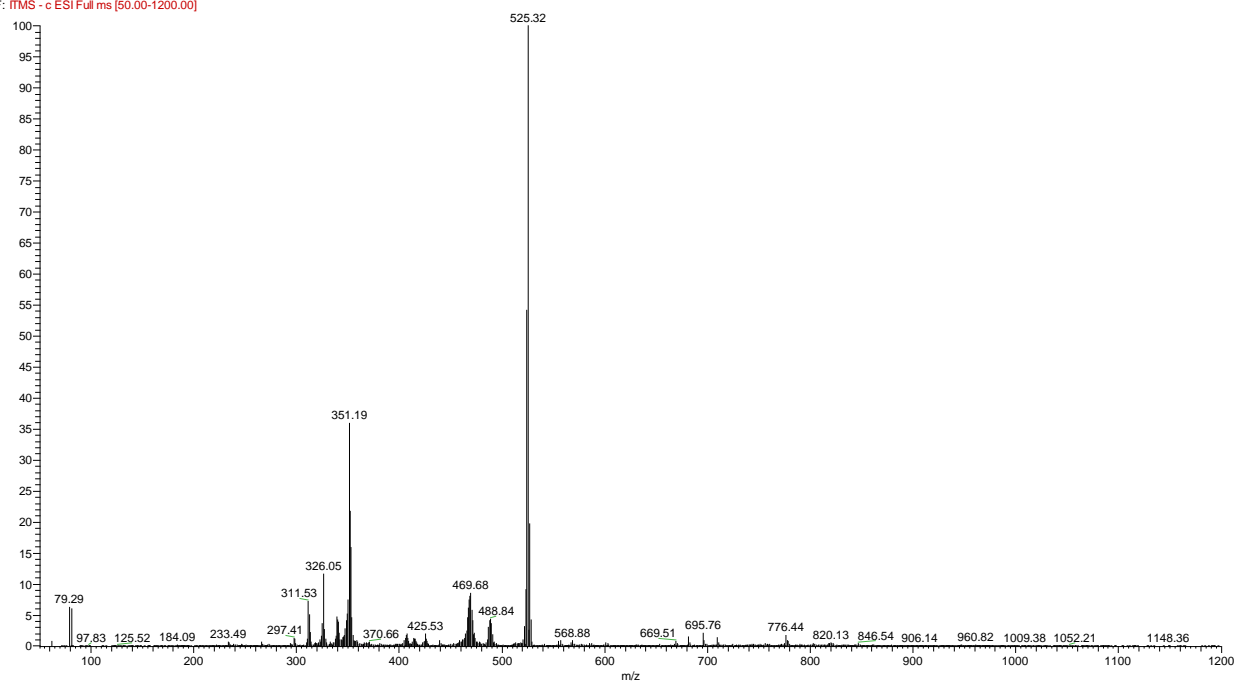
Приложение 17. Масс-спектр соединения (15)

3(10)_160606113041 #149-242 RT: 0.94-1.65 AV: 94 NL: 2.00E3
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1200.00]



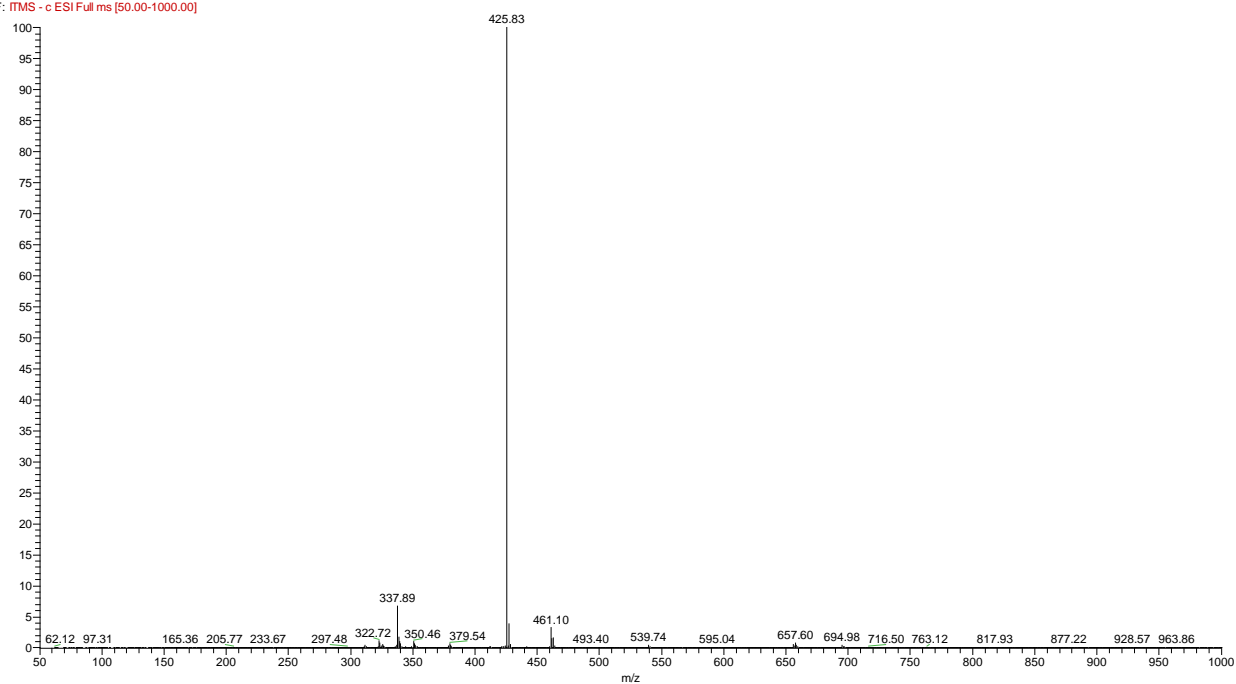
Приложение 18. Масс-спектр соединения (16)

4(12) #139-152 RT: 1.50-1.66 AV: 14 NL: 7.93E2
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1200.00]



Приложение 19. Масс-спектр соединения (18)

5(7) #11-121 RT: 0.06-0.81 AV: 111 NL: 4.30E4
F: ITMS - c ESI Full ms [50.00-1000.00]



Приложение 20. Масс-спектр соединения (20)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИБН** – азоизобутиронитрил
БОК₂О – трет-бутил-оксикарбонил-ангидрид
ГПК – гидропероксид кумола
ДБУ – дибензоил
ДДХ – дихлоро-дициано-бензохинон
ДМИ – 1,3-диметил-2-имидазолидинон
ДМСО – диметилсульфоксид
ДФПГ – 2,2' - дифенил-1-пикрилгидразил
ЛДА-литий-диизопропиламид
МВИ - микроволновое излучение
МОМ-СІ – хлорметил-метилловый эфир
МЭМ-СІ – метокси-этил-метил-хлорид
ПТСК – пара-толуол-сульфокислота
РСА - рентгеноструктурный анализ
ТГФ – тетрагидрофуран
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТТФ – тетрагидрофуран
ТФК – трифторуксусная кислота
ЭПХ – эпихлоргидрин
ЯМР-ядерно-магнитный резонанс