

**С. В. Бухаров, Г. Н. Нугуманова,
Р. Г. Тагашева**

**ГЕТЕРЦИКЛИЧЕСКИЕ
ПРОСТРАНСТВЕННО
ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ ОКИСЛЕНИЯ**

Монография



Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»

С. В. Бухаров, Г. Н. Нугуманова, Р. Г. Тагашева

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО
ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
ОКИСЛЕНИЯ

Монография

Казань
Издательство КНИТУ
2017

УДК 542.978 : 547.7/8
ББК Г544.332.2 : Г26
Б94

*Печатается по решению редакционно-издательского совета
Казанского национального исследовательского технологического университета*

Рецензенты:

*зав. лабораторией ЭОС им. А. Н. Пудовика ИОФХ им. А. Е. Арбузова
КНЦ РАН д-р хим. наук, проф. А. Р. Бурилов
д-р хим. наук, проф. каф. ВМ и ЭО соединений КФУ И. В. Галкина*

Бухаров С. В.

Б94 Гетероциклические пространственно затрудненные фенольные ингибиторы свободнорадикальных процессов окисления : монография / С. В. Бухаров, Г. Н. Нугуманова, Р. Г. Тагашева; Минобрнауки России, Казан. нац. исслед. технол. ун-т. – Казань : Изд-во КНИТУ, 2017. – 100 с.

ISBN 978-5-7882-2059-8

Рассмотрены синтетические подходы к получению гетероциклов с пространственно затрудненными фенольными фрагментами: синтез гетероциклов на основе пространственно затрудненных фенолов, введение пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических соединений, трансформация одних гетероциклов в другие. Приведены результаты исследований по синтезу, антиоксидантной и антибактериальной активности пространственно затрудненных фенольных производных индола, изатина и гидразида 4-пиридинкарбоновой кислоты.

Рассчитана на научных сотрудников, преподавателей, аспирантов и студентов вузов, работающих в области синтеза и применения ингибиторов радикально-цепных окислительных процессов.

Подготовлена на кафедре «Технология основного органического и нефтехимического синтеза».

**УДК 542.978 : 547.7/8
ББК Г544.332.2 : Г26**

ISBN 978-5-7882-2059-8 © Бухаров С. В., Нугуманова Г. Н.,
Тагашева Р. Г., 2017
© Казанский национальный исследовательский
технологический университет, 2017

ВВЕДЕНИЕ

Кислородосодержащая среда обитания обуславливает важную роль радикально-цепных окислительных процессов в жизни и хозяйственной деятельности людей. Эти процессы лежат в основе окисления различных углеводородных сред, например смазочных масел и топлив, а также старения и ухудшения эксплуатационных свойств полимерных материалов. Установлено важное значение окислительных процессов, протекающих в организме человека с участием активных форм кислорода. В последние годы появилось большое количество работ, посвященных окислительному стрессу и его коррекции с помощью природных и синтетических антиоксидантов. В условиях физиологической нормы свободнорадикальные процессы находятся под контролем антиоксидантной системы человека, в которую входит ряд ферментов, витаминов и низкомолекулярных веществ. Однако в наше время организм человека находится под воздействием большого количества чужеродных веществ (ксенобиотиков) и часто не может самостоятельно справиться с нейтрализацией всех избыточных свободных радикалов. Повышенное содержание последних наблюдается также у спортсменов при больших физических нагрузках, облучении, активизации аутоиммунных процессов, при выходе из гипоксических состояний (например, «кислородный парадокс» при восстановлении нормального кровообращения в ходе лечения мозгового инсульта).

В настоящее время доказано участие свободных радикалов в патогенезе очень многих заболеваний (шоковые состояния различного генеза, атеросклероз; нарушение мозгового, коронарного и периферического кровообращения; сахарный диабет и диабетическая ангиопатия; ревматоидные, воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательной системы; поражения глаз, легочные заболевания; онкологическая патология, термические поражения, различные интоксикации; реперфузионные поражения) и преждевременного старения. Поэтому использование антиоксидантных препаратов показано при первичной и вторичной профилактике многих заболеваний. Известно, что применение антиоксидантов в период интенсивной терапии усиливает эффективность действия многих лекарств. Имеются также данные об антибактериальной, антивирусной, противоопухолевой активности фенольных антиоксидантов. Сообщается об антиаллергическом и противовоспалительном действии некоторых замещенных пространственно затрудненных фенолов и об

их ДНК – протекторной активности при радиационном облучении, а также об их применении для лечения рассеянного склероза.

Эффективным средством подавления радикально-цепных окислительных процессов является применение природных и синтетических антиоксидантов, способных обрывать эти процессы на различных стадиях. Так, основной областью практического применения пространственно затрудненных фенолов является ингибирование радикально-цепных окислительных процессов, лежащих, как указано выше, в основе старения полимеров, окисления углеводородов и биологических сред, а также различных патологических процессов в организме животных и человека. При этом следует иметь в виду, что как в антиоксидантной терапии, так и при стабилизации полимеров универсального антиоксиданта, способного блокировать все пути образования активных форм кислорода и ингибировать все реакции перекисного окисления липидов или эффективно стабилизировать различные полимеры, не существует. Поэтому разработка новых эффективных антиоксидантов является важной и актуальной задачей.

Одним из наиболее перспективных подходов к совершенствованию фенольных антиоксидантов является разработка на их основе полифункциональных стабилизаторов или гибридных структур, способных ингибировать радикально-цепные процессы по различным механизмам. Аналогичный принцип реализуется и при создании новых лекарственных препаратов – конструирование биологически активных веществ, содержащих в своей структуре две и более фармакофорные группы, способные к выполнению двух и более полезных функций.

На основе гетероциклических соединений получены эффективные стабилизаторы – антиоксиданты полимерных материалов, смазочных масел, автомобильных и ракетных топлив. Кроме того, гетероциклические соединения обладают многими видами биологической активности. Как известно, более 60% лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями [1]. Это обстоятельство обуславливает большой интерес к синтезу и исследованию свойств гибридных соединений на основе гетероциклов и пространственно затрудненных фенолов. Достаточно сказать, что за последние 10 лет на эту тему защищены две докторские диссертации [2, 3].

Монография состоит из трех глав. В первой главе рассмотрены основные подходы к синтезу пространственно затрудненных фенольных производных гетероциклических соединений. Анализ

литературных данных показывает, что в синтезе гетероциклических соединений с пространственно затруднёнными фенольными фрагментами можно выделить три подхода. Первый заключается в синтезе гетероциклов на базе соединений с пространственно затруднёнными фенольными фрагментами, второй – во введении пространственно затруднённых фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических соединений и третий – в трансформации одних гетероциклов в другие. Поскольку для осуществления первых двух подходов могут быть использованы одни и те же производные пространственно затруднённых фенолов, эти подходы в монографии рассматриваются вместе и систематизированы по типам используемых производных фенолов.

Во второй и третьей главах представлены в основном результаты собственных исследований, посвященных синтезу и свойствам пространственно затруднённых фенольных производных индола, изатина и гидразида 4-пиридинкарбоновой кислоты (изониазида).

ГЛАВА 1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

1.1 Синтез гетероциклов на основе пространственно затрудненных фенолов и введение пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических соединений

Для синтеза четырех-, пяти- и шестичленных гетероциклов с пространственно затрудненными фенольными фрагментами находят применение различные производные стерически затрудненных фенолов. К ним относится 2,6-ди-трет-бутилфенол, 2,6-ди-трет-бутилбензохинон, стерически затрудненные диеноны, соответствующие меркаптаны, амины, карбонильные соединения, основания Шиффа, кислоты и их производные, 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные производные.

1.1.1 Реакции 2,6-ди-трет-бутилфенола, 2,6-ди-трет-бутилбензохинона и диенонов

Алкилированием и ацилированием 2,6-ди-трет-бутилфенола получены пространственно затрудненные фенольные производные γ -бутиролактона **1** и фуран-3-карбоновых кислот **2** [4,5]:

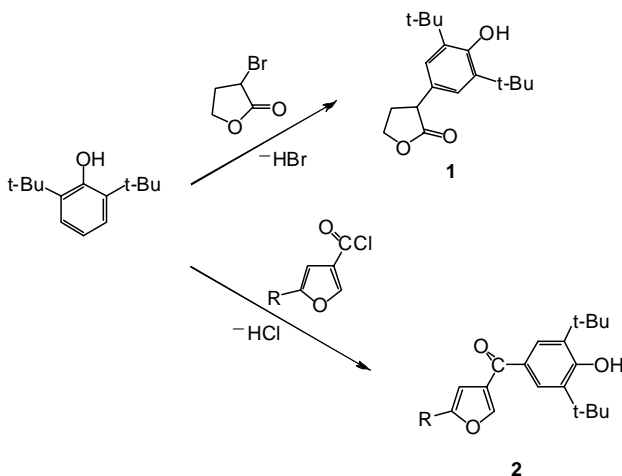


Схема 1

В работах [6, 7] сообщается о синтезе N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)бензтиазол-2-тиона **3** по реакции Манниха в растворе изопропилового спирта или диметилформамида в присутствии основания – дибутиламина.. Соединение **3** известно как опытно-промышленный стабилизатор – антиоксидант Агидол-70 [8, 9]. В присутствии кислотного катализатора – конц. HCl аналогичная реакция бензтиазол-2-тиона с 2-трет-бутил-4-метилфенолом приводит к образованию S-бензильного производного **4** [10]:

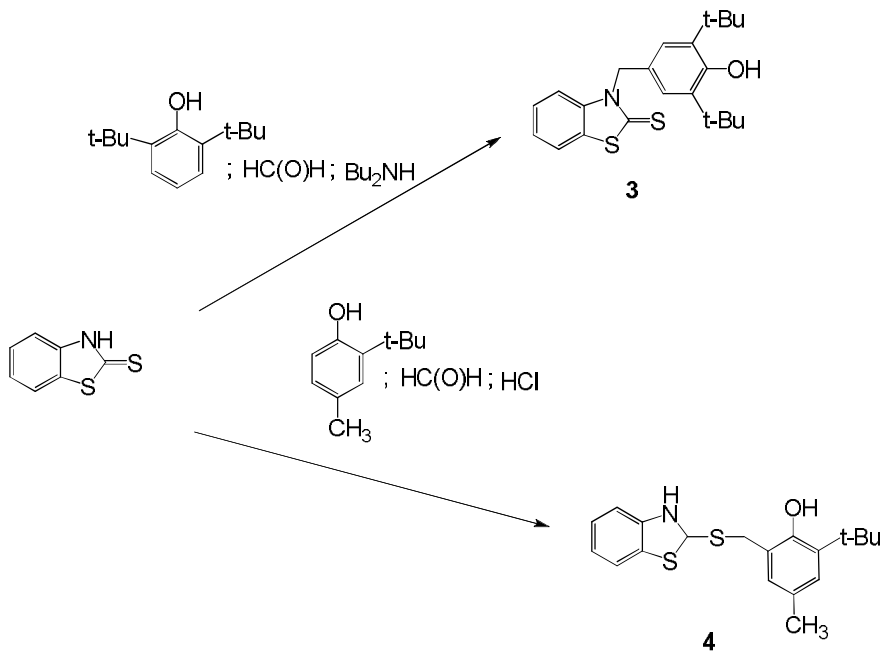


Схема 2

Взаимодействием 2,4-ди-трет-бутилфенола **5** с уротропином в условиях реакции Даффа получена смесь N-замещенных 3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксibenзиламинов **6**, **7** и редокс-сопряженных бензоксазинов **8**, **9** [11]. Интересно отметить, выход ожидаемого авторами 3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксibenзальдегида **10** не превышал 3%, т.е. взаимодействие 2,4-ди-трет-бутилфенола с уротропином протекает аномально (схема 3).

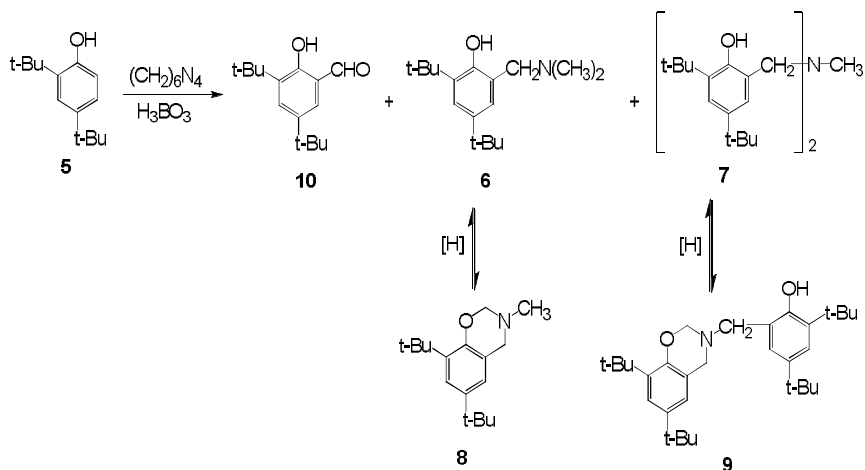


Схема 3

2,4- и 2,5-Ди-трет-бутилфенолы, содержащие в положении 6 дополнительные заместители (Br , NH_2 , OH , CH_2NR_2), способны гетероциклизоваться с образованием производных дибензофурана, феноксазина, бенздиоксазинов.

Бромирование и окислением 2,4-ди-трет-бутилфенола **5** получают хинобромид **10**, который в присутствии изопропилового спирта под действием соляной кислоты превращается в гидроксидибензофуран **11** (схема 4). Использование серной кислоты в качестве катализатора приводит к образованию изопропоксихинолида **12** [12].

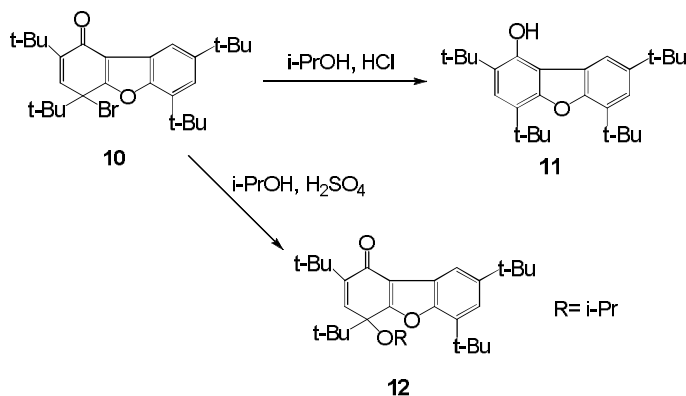


Схема 4

Обратный порядок реакций – окисление фенола **5** в бисфенол **13** и последующее бромирование – приводит к образованию *тетра*-трет-бутилдифенофурана **14** [13, 14]:

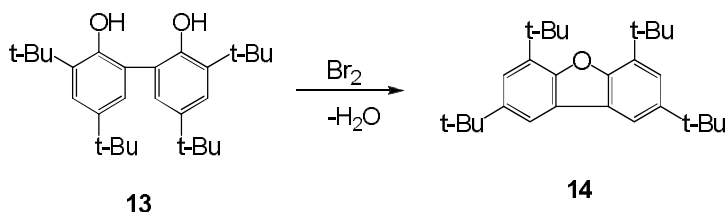
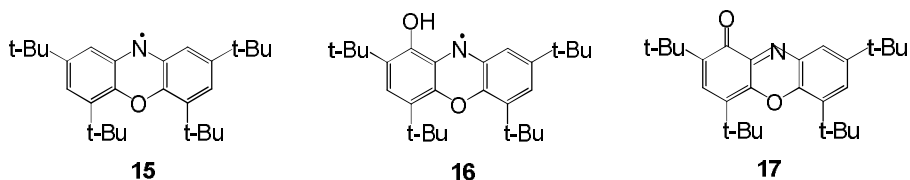


Схема 5

При восстановлении 6-нитро-2,4-ди-трет-бутилфенола, окислении 6-амино-2,4-ди-трет-бутилфенола, автоокислении 3,5-ди-трет-бутилпирокатехина в присутствии NH_3 , а также восстановлении 3,5-ди-трет-бутил-*o*-бензохинона NaBH_4 образуются производные феноксазина – тетрабутилфеноксазиновый **15** и гидрокситетрабутилфеноксазиновый **16** радикалы и тетра-трет-бутилфеноксазинон **17** [15]:



Алкилирование [16, 17, 18] пиразолов и бензимидазолов 4-хлор-2,4,6-три-трет-бутилциклогекса-2,5-диеноном **18** протекает по NH -группе гетероцикла с образованием ряда продуктов (схема 6).

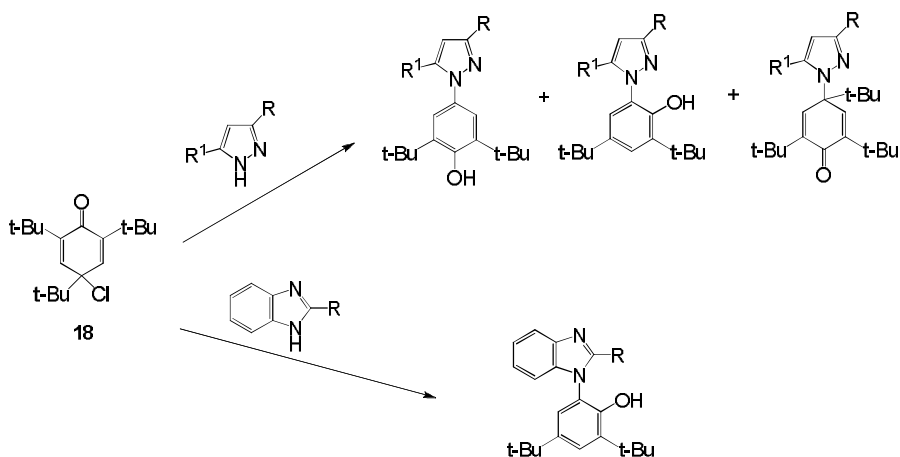


Схема 6

Взаимодействие 1-метилимидазола с 2,6-ди-трет-бутилбензохиноном **19** и бутиллитием приводит к циклогексадиенону **20**, каталитическим гидрированием которого получают продукт C-ариллирования 1-метилимидазола – 1-метил-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)имидазол **21** [19]. Продукт N-ариллирования **22** получен в реакции бензохинона **6** с 2-амино-5-метилтиазолом [20]:

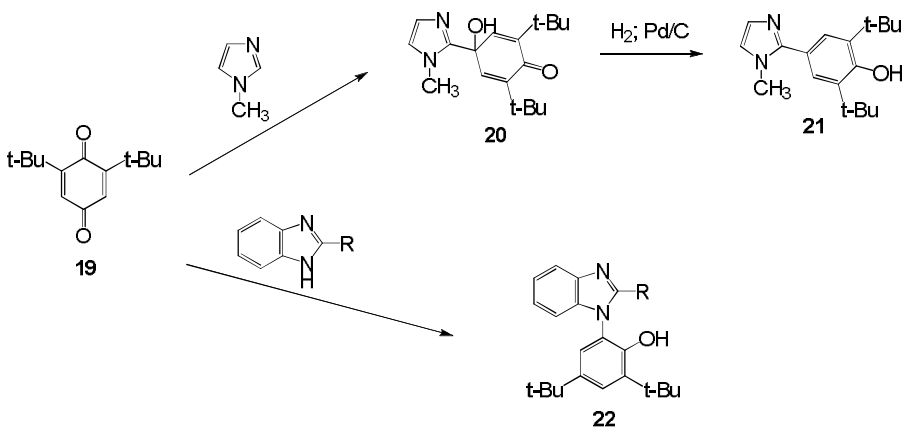


Схема 7

При взаимодействии имидазола [21] с устойчивым метиленхиноном – α -(4-метоксифенил)-2,6-ди-трет-бутил-4-метиленхиноном **23** получен продукт присоединения по сопряженной системе метиленхинона – 1-[α -(4-метоксифенил)-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил]имидазол **24** (схема 8).

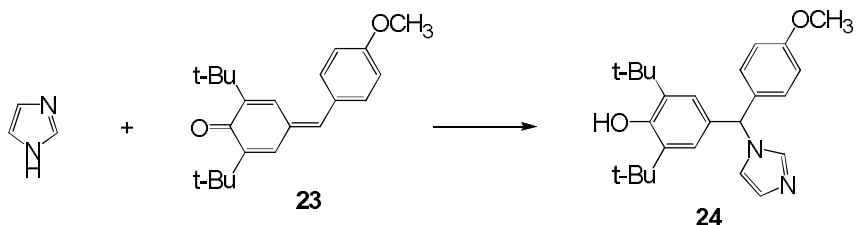


Схема 8

1.1.2 Реакции 2,6-ди-трет-бутил-4-меркаптофенола

2,6-Ди-трет-бутил-4-меркаптофенол **25** применяют для введения 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилсульфидных фрагментов в молекулы гетероциклических соединений. Для этой цели используют галогенсодержащие гетероциклы. Так, взаимодействие меркаптофенола **25** с 3,3-диметил-5-(4-хлорбутоксид)индолил-2-оном приводит к образованию сульфида **26** [22] (схема 9).

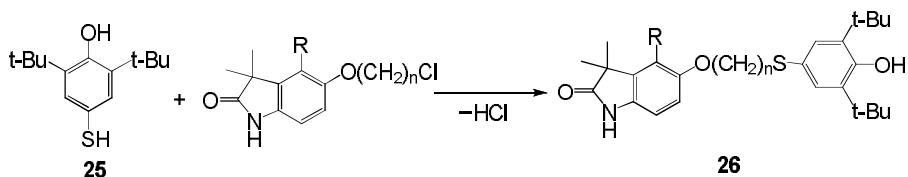


Схема 9

Аналогичные реакции меркаптофенола **25** с α -бром- γ -бутиролактоном, 2-хлорметил- Δ^2 -имидазолинами и хлорметил-1,3,5-триазидами приводят к получению производных **27** [23], **28** и **29** [24] (схема 10).

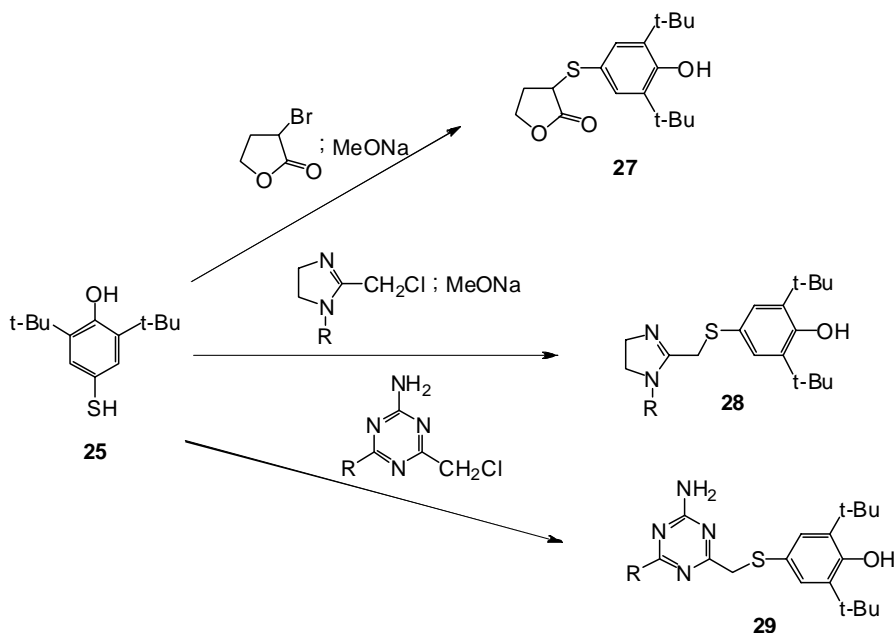


Схема 10

Симметричные производные 1,3,5-триазина, содержащие фрагменты экранированного фенола – соединения **30** и **31** [25] получены в реакциях меркаптофенола **25** и бензилмеркаптана **32** с цианурхлоридом (схема 11).

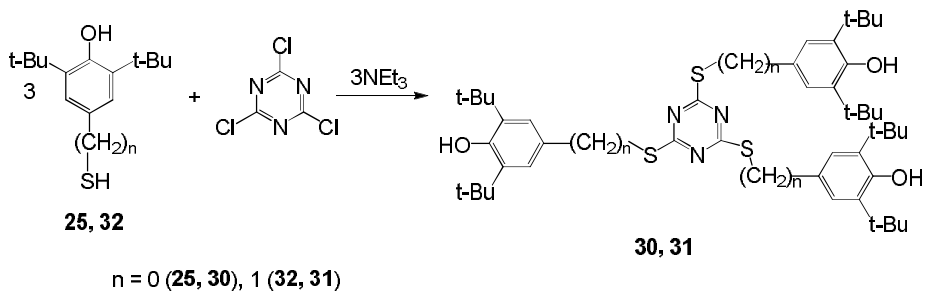
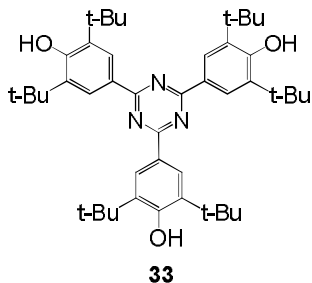


Схема 11

Производные 1,3,5-триазина с пространственно затрудненными фенольными фрагментами применяются в качестве стабилизаторов термостойких полимеров, смазочных масел и топлив [26, 27, 28]. Кроме

того, производные 1,3,5-триазина являются биологически активными соединениями, нашедшими применение в медицине, фармакологии, микробиологии и в сельском хозяйстве [29, 30]. Так симметричное производное триазина **33** применяется в качестве абсорбера ультрафиолетового излучения в косметических, фармацевтических и ветеринарных препаратах [31].



1.1.3 Реакции карбонильных соединений ряда пространственно затрудненных фенолов

3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегид **34** достаточно широко используется в синтезе пространственно затрудненных фенольных гетеоциклических соединений, как в реакциях введения фенольных фрагментов в гетероциклы, так и в реакциях замыкания гетероциклов.

При взаимодействии альдегида **34** с первичными аминами гетероциклического ряда [32, 33] образуются гетерилсодержащие азометины (схема 12).

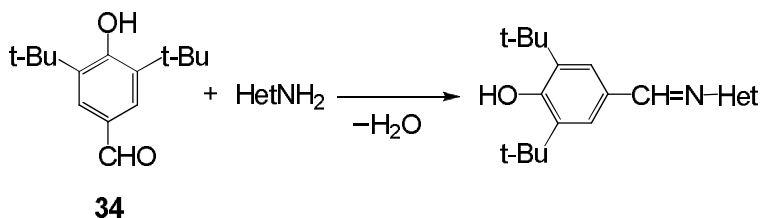


Схема12

Реакции альдегида **34** с 4-(3,4-диметоксифенил)-5-аминопиразолами **35** и метил-3-амино-5-метил-4-(3,4-диметоксифенил)тиофен-2-карбоксилатом **36** не останавливаются на стадии образования азометинов и сопровождаются замыканием конденсированных гетероциклических систем [24]:

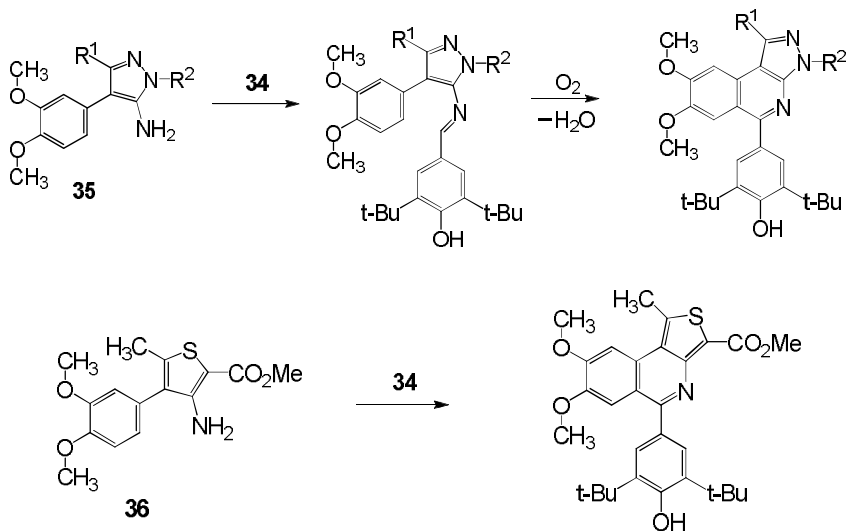


Схема 13

Конденсированный бензимидазольный цикл замыкается и в реакции бензальдегида **34** с *орто*-фенилендиаминами [34, 35]:

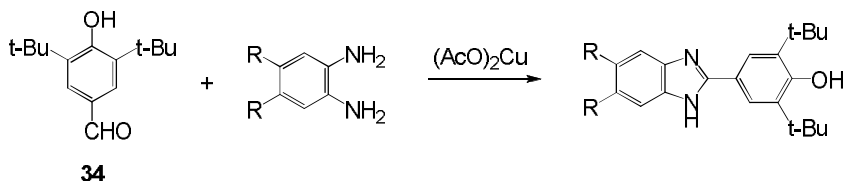


Схема 14

Конденсацией Кневенагеля бензальдегида **34** с рядом гетероциклов [36, 37] получены их 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксбензилиденные производные **37**, **38**, **39** (схема 15).

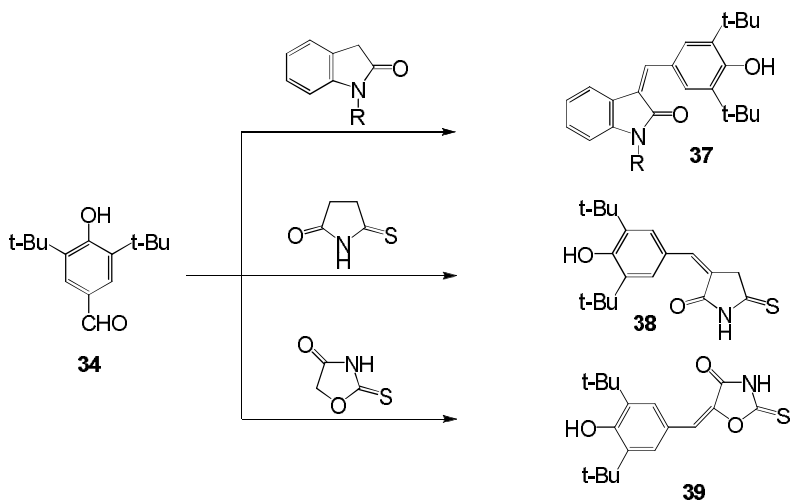


Схема 15

Конденсацией бензальдегида **34** с дибензоилом и ацетатом аммония или бензоилглицином и ацетатом натрия получены 2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-4,5-дифенилимидазол **40** и 4-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилиден)-2-фенилоксазол-5-он **41** [23, 38]:

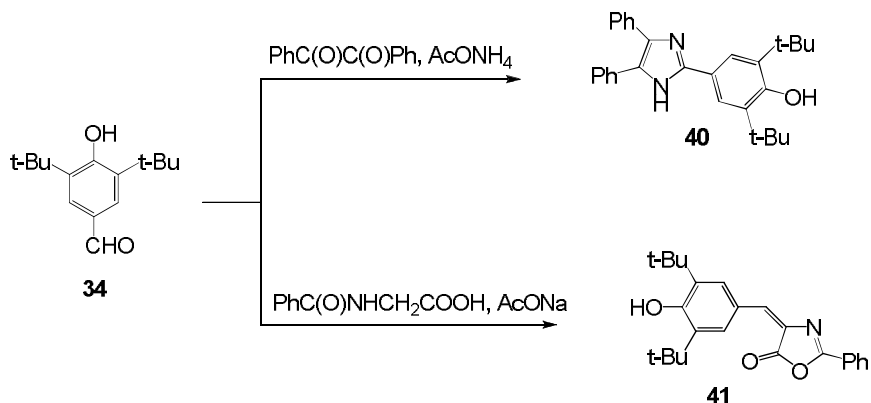


Схема 16

При взаимодействии α -бромацильных производных **42** с формамидом, тиомочевинной и дитиокарбаматом аммония [39, 40] получены производные оксазола и тиазола **43-45** (схема 17).

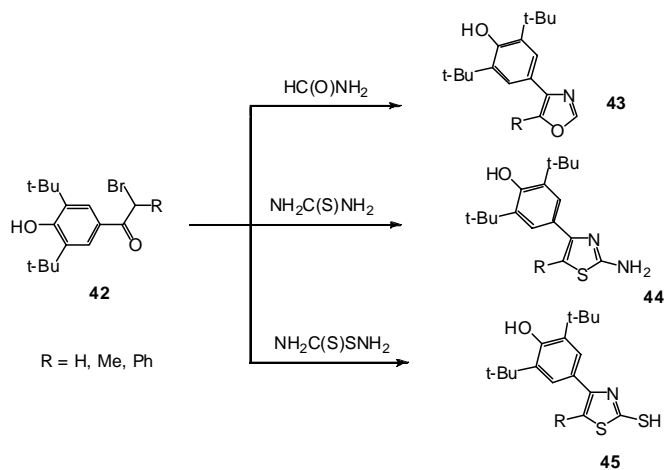


Схема 17

В результате конденсации кетонов **42** с аминопроизводными азотсодержащими гетероциклами образуются новые гетероциклические системы с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензильным фрагментом – соединения **46-50** [41, 42]:

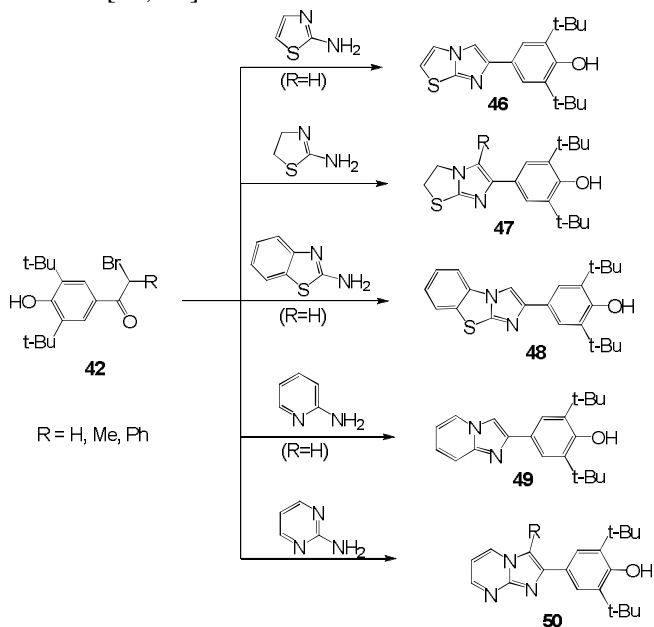


Схема 18

1.1.4 Реакции оснований Шиффа на основе 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида

Основания Шиффа, полученные на основе 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида и различных аминов также широко используются в реакциях замыкания гетероциклических систем и во взаимодействиях с гетероциклами. В последнем случае, как правило, имеет место трансформация одного гетероцикла в другой.

Конденсацией оснований Шиффа **51** и различных производных карбоновых кислот получены четырех- и пятичленные гетероциклы с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенильным фрагментом **52-55** [2, 24, 43]:

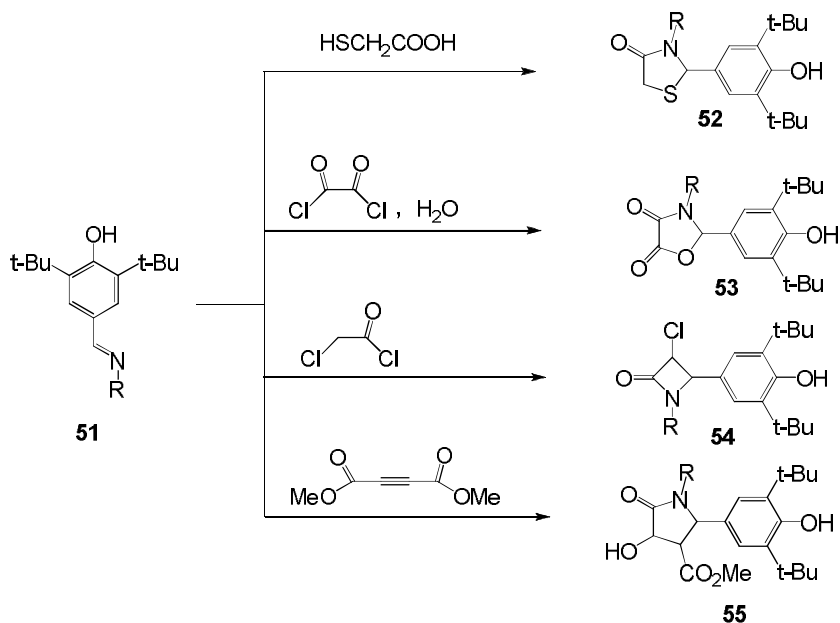


Схема 19

1-R-3-хлор-4-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)азетидин-2-оны **54** обладают широким спектром антимикробного действия и являются одновременно ингибиторами β -лактомаз.

Использование в подобных превращениях бис-азометинов **56**, **57** позволяет получать две одинаковые гетероциклические системы, связанные между собой метиленовым мостиком **58** (схема 20), а также симметричные производные имидазолидина **59** (схема 21) [2, 24, 44].

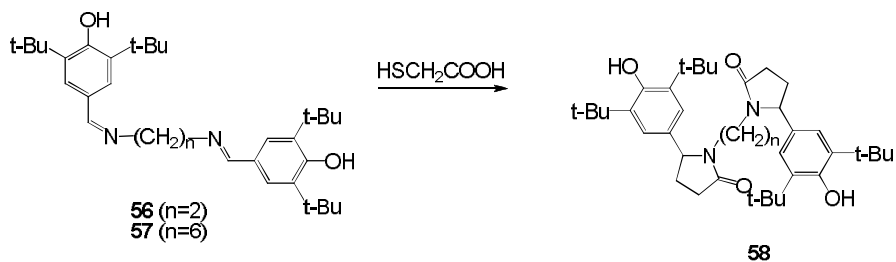


Схема 20

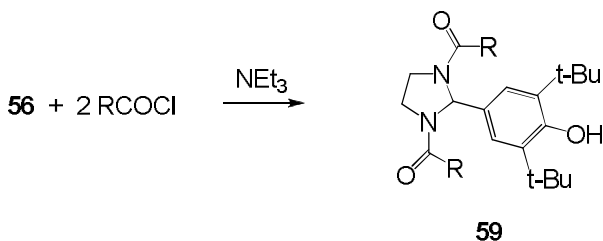


Схема 21

Интересно отметить, что имидазолидин с двумя пространственно затрудненными фенольными фрагментами **61** образуется в реакции этилендиамина **60** с ароматическими или гетероциклическими альдегидами (схема 22).

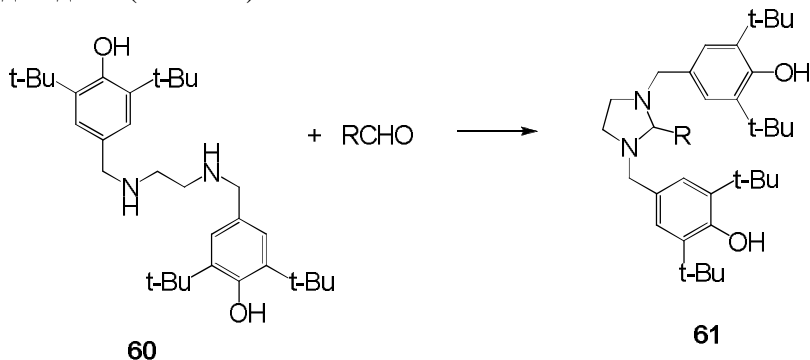


Схема 22

Установлено [2, 24, 44], что реакции пространственно затрудненных фенольных оснований Шиффа **51** с некоторыми кислородсодержащими гетероциклами приводят к производным **62-64**,

в которых гетероциклический атом кислорода замещен на атом азота (схема 23).

Соединение **63** ($R=C_8H_{17}$) обладает высокой противоопухолевой активностью.

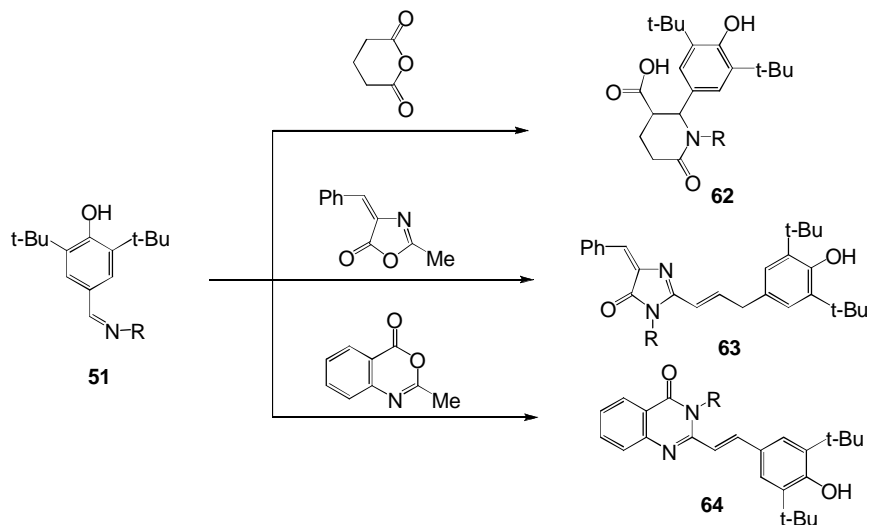


Схема 23

Реакционноспособные 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы в мягких условиях подвергаются термическому декарбонилированию. Образующиеся при этом неустойчивые арилкетены реагируют *in situ* по типу $4\pi + 2\pi$ -циклоприсоединения с соединениями, содержащими кратные связи, в том числе - с основаниями Шиффа [24]. При кипячении эквимолекулярных количеств азометина **51** и 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона **65** в безводном бензоле образуется 3-замещённый 6-арил-2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-2,3-дигидро-4Н-1,3-оксазин-4-он **66** (схема 24).

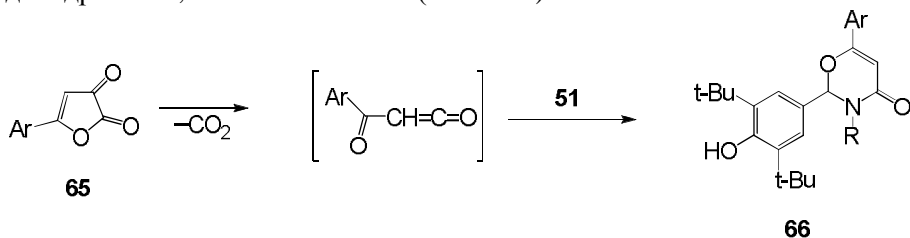


Схема 24

4,5-Дигидро-1,2,4-оксадиазолы (Δ^2 -1,2,4-оксадиазолины) **67** могут быть получены в результате реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения N-оксидов ароматических нитрилов (1,3-диполей) **68** к азометинам **51**. 1,3-Диполи получают из хлорангидридов гидроксамовых кислот **69** в присутствии диполярофилов – азометинов **51** (схема 25).

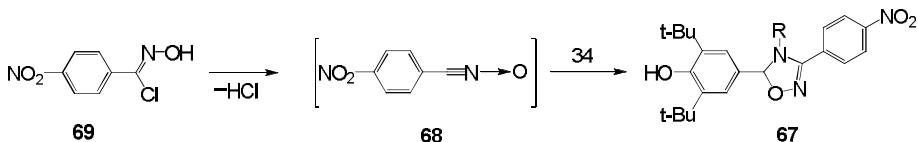


Схема 25

1.1.5 Реакции производных карбоновых кислот, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты

Пространственно затрудненные фенольные карбоновые кислоты и их производные, такие как гидразиды, хлорангидриды, эфиры и иминоэфиры, тиоамиды и другие могут быть использованы в синтезе гетероциклических антиоксидантов. В реакциях гидразида 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиоуксусной кислоты **70** с β -дикетонами и ацилуксусными эфирами получены пиразолы **71** и пиразолонны **72** [24] (схема 26).

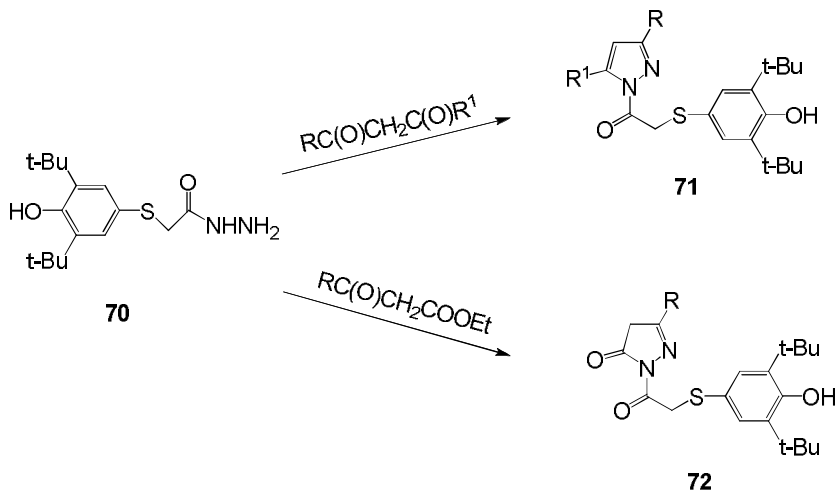


Схема 26

Альтернативным подходом к использованию гидразидов является превращение их в ацилтиосемикарбазиды с последующим замыканием гетероциклической системы подходящим реагентом [2, 24]. Таким образом получены производные окса(тия)дiazолов **74**, **76** и триазолинтиона **75a-c** (схема 27).

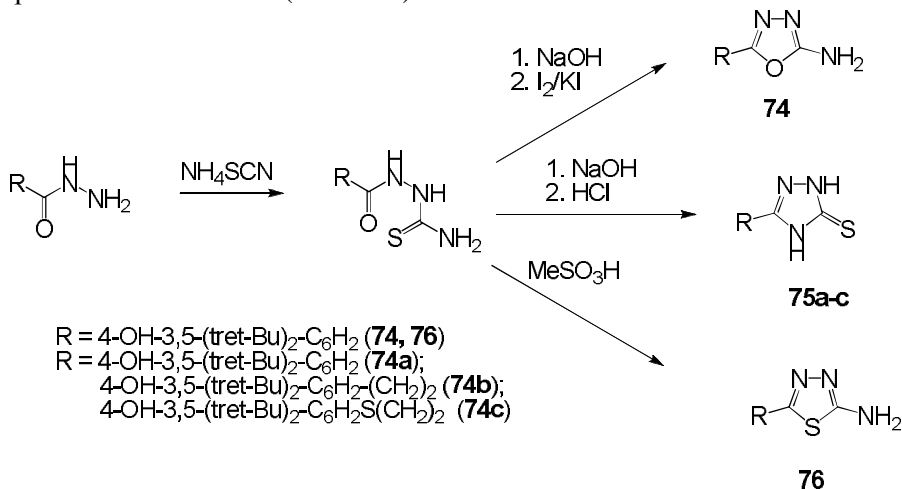


Схема 27

Для синтеза 3-замещенных 4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов **77**, **78** из гидразидов **79** и **80** были получены метиловые эфиры 3-ацилдитиокарбазининовых кислот **81**, **82**, которые при кипячении в спирте с избытком гидразингидрата циклизовались в 3-R замещенные 4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолы **77** и **78** [45] (схема 28).

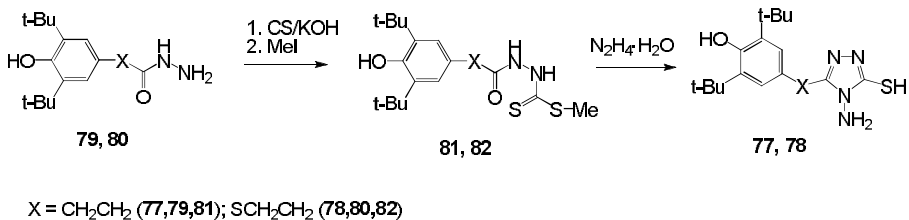


Схема 28

Бензимидазолы **83** и **84** и бензоксазолы **85** и **86**, содержащие пространственно затрудненные фенольные фрагменты, получены конденсацией замещенных *орто*-фенилендиаминов и *орто*-

аминофенолов с 3,5-ди-третбутил-4-гидроксibenзойной **87** или 3,5-ди-третбутил-4-гидроксикоричной **88** кислотами [46, 47]:

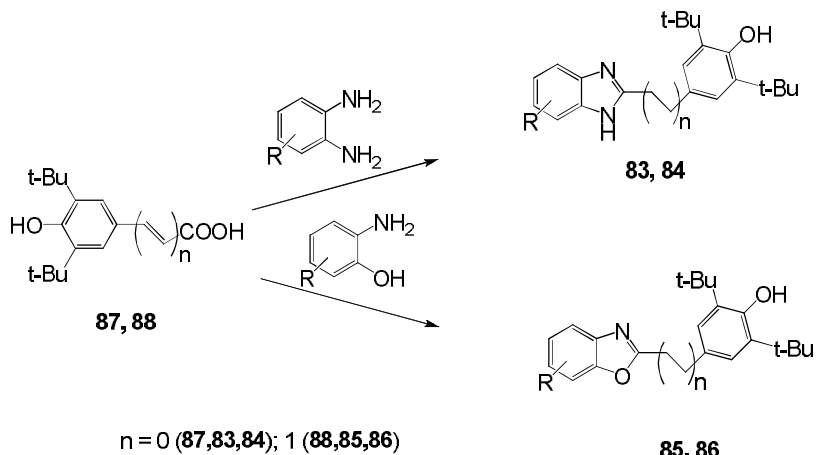


Схема 29

В реакциях метилового эфира β -(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты **89** с этилендиаминами, *орто*-фенилендиамином и *орто*-гидроксианилином получены замещенные имидазолы **90**, бензимидазол **91** и бензоксазол **92** [48-51]:

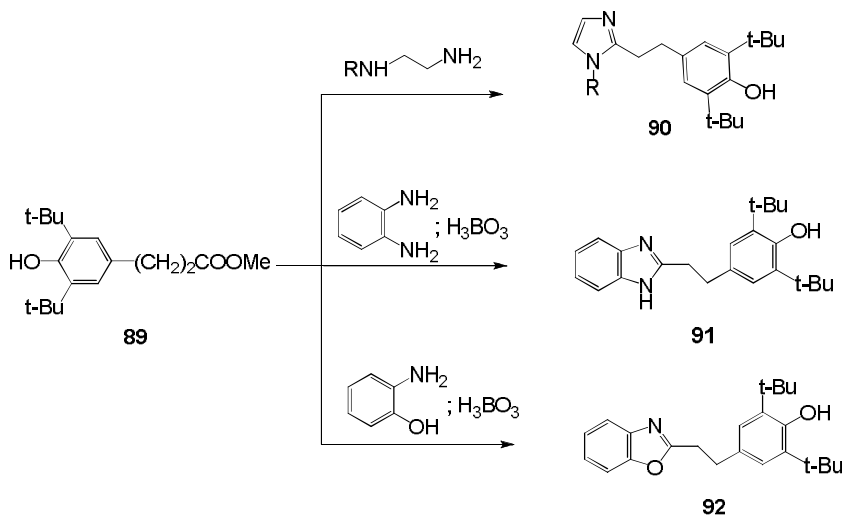


Схема 30

Ацилированием фуранов, тиафенов и пирролов хлорангидридами карбоновых кислот **93** получены соответствующие пространственно затрудненные фенольные производные этих гетероциклов **94-96** [5, 52, 53] (схема 31).

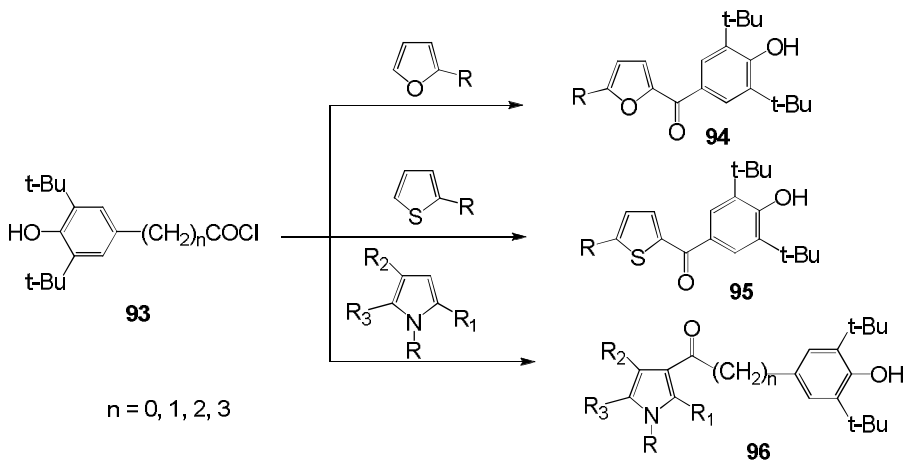


Схема 31

Конденсацией хлорангидрида 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты с аминогидроксипиридинами получены соответствующие изомерные оксазолопиридины **97, 98** [41] (схема 32).

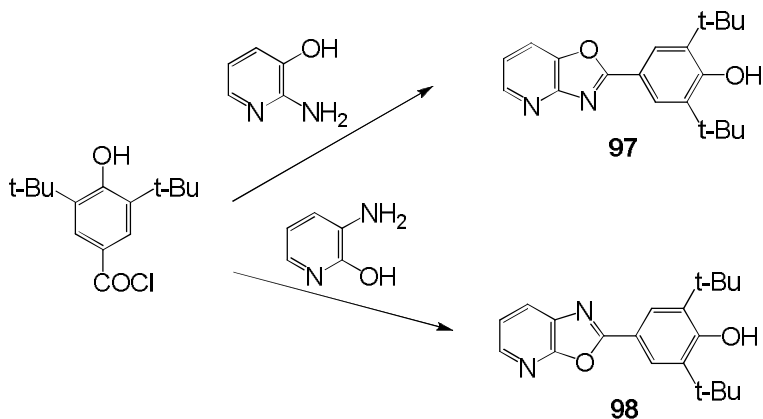


Схема 32

В работе [2] для синтеза тиазолов **99**, содержащих фрагмент экранированного фенола использована конденсация тиамида 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты с α -галогенметилкетонами (схема 33).

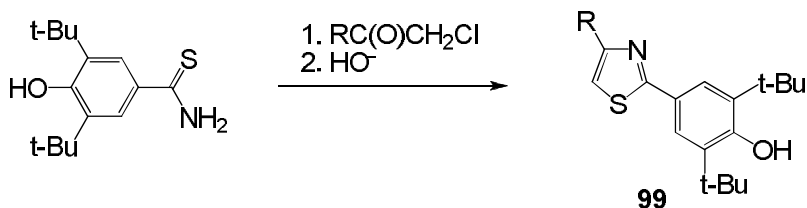


Схема 33

Большие синтетические возможности для синтеза гетероциклов с пространственно затрудненными фенольными фрагментами имеют иминоэфиры **100**, **101**, **103** [2, 24] (схема 34, 35).

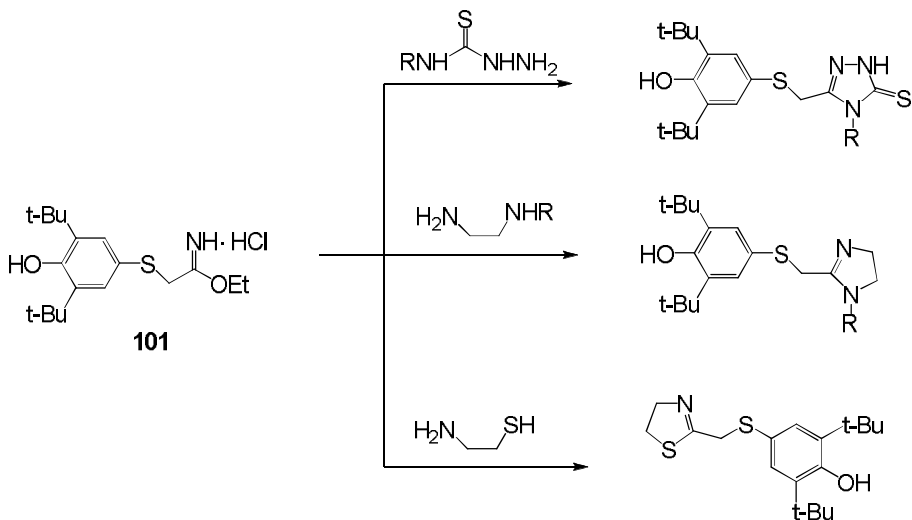


Схема 34

1,3,4-Оксадiazол с фрагментом экранированного фенола **102** [54] получен с использованием гидрохлорида иминоэфира **103** (схема 35).

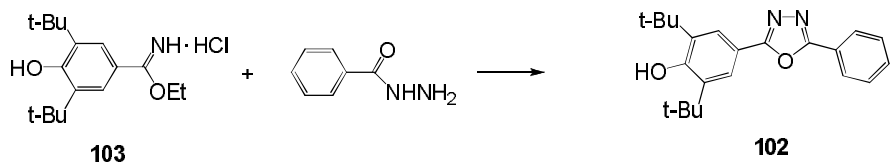


Схема 35

Получен также ряд конденсированных гетероциклических соединений **104-110** конденсацией шестичленных азот- и серосодержащих гетероциклов с фенольными производными иминоэфиров **100** (схема 36), **101** (схема 37) [55, 56].

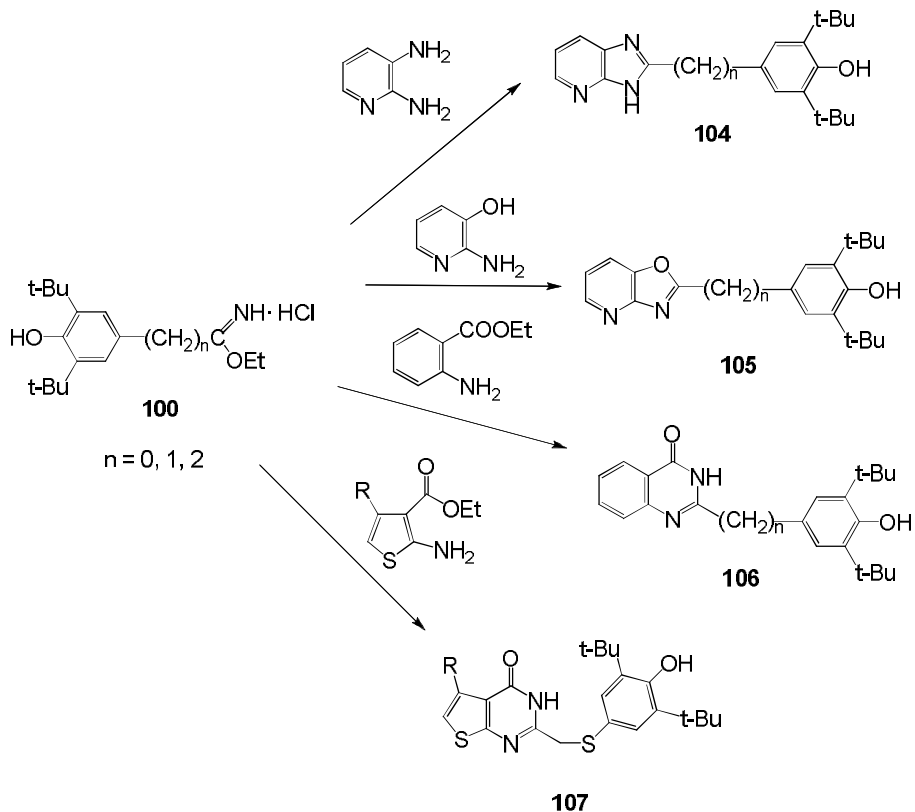


Схема 36

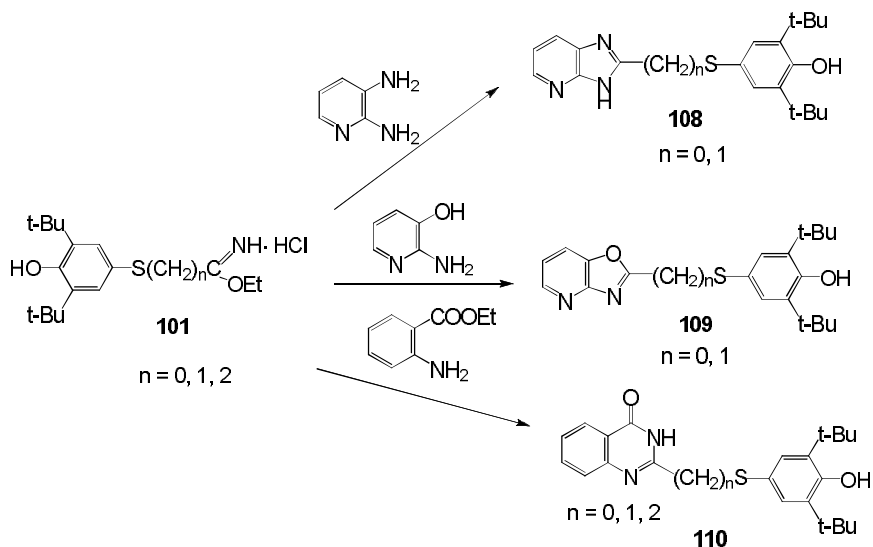


Схема 37

1.1.6 Реакции 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильных производных

Использование 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильных производных **111a-e** для введения пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических нуклеофилов основано на способности этих производных выступать в качестве предшественников соответствующего 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильного карбокатиона **A** и 2,6-ди-*трет*-бутилметилехинона **112**. Образующийся при кислотном катализе бензильный карбокатион **A** способен взаимодействовать со слабыми нуклеофилами с образованием целевых продуктов. В качестве побочного процесса при этом возможно превращение бензильного карбокатиона в метилехинон **112** с последующим образованием продуктов его димеризации и диспропорционирования. В присутствии оснований происходит отщепление протона гидроксильной группы бензильного производного, образование метилехинона **112** и дальнейшая его реакция с каким-либо нуклеофильным реагентом. В случае малой реакционной способности нуклеофилов в качестве

побочных продуктов образуются продукты димеризации и диспропорционирования метиленихинона **112** - соединения **113** и **114**. [57] (схема 38).

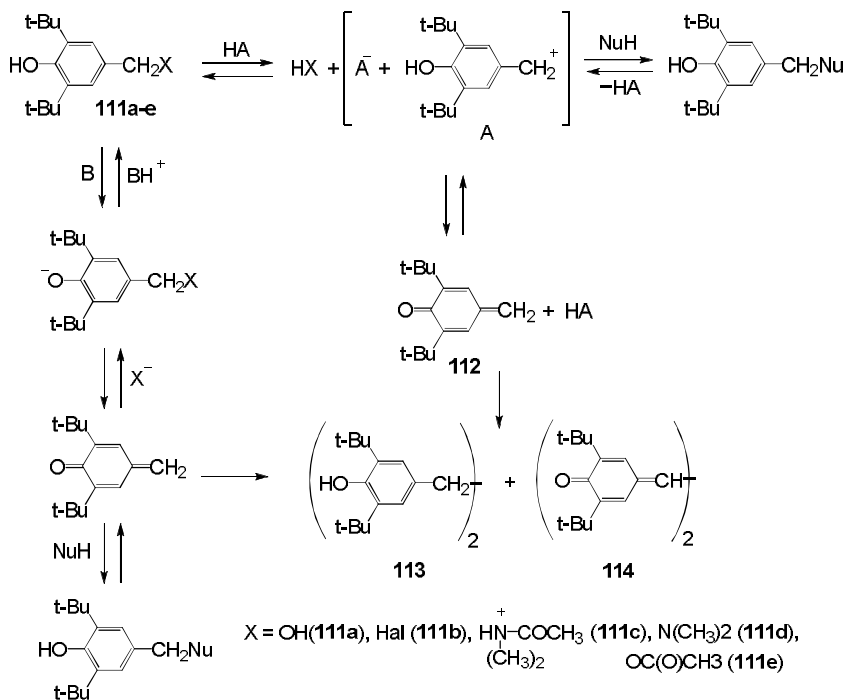


Схема 38

Алкилирование пирролидина и 2-R- Δ^2 -имидазолинов экранированным гидроксibenзилбромидом описано в работах [58, 59]:

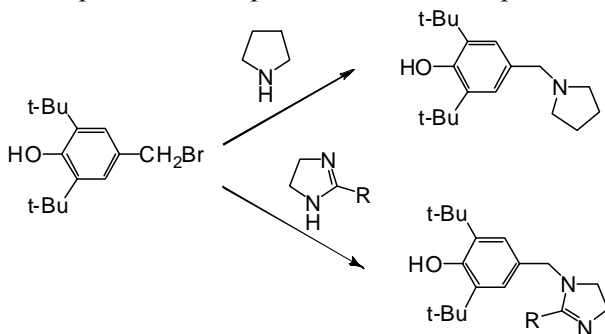


Схема 39

Кислотнокатализируемым алкилированием 2-(2-гидрокси-5-метилфенил)-2Н-бензтриазола (светостабилизатора полимеров Беназона II) метиловым эфиром 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильового спирта [60] или ацетатом этого спирта [61] синтезирован 2-[2-гидрокси-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-5-метилфенил]-2Н-бензтриазол **115** (схема 40).

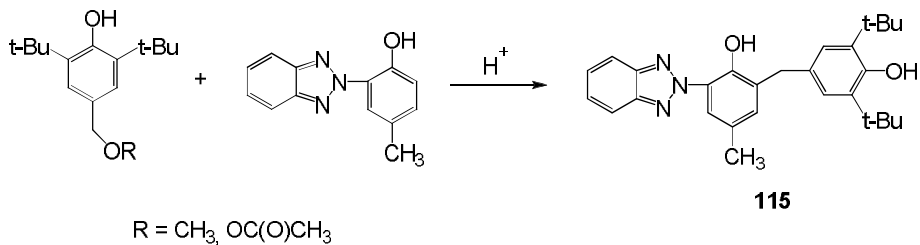


Схема 40

Алкилированием имидазола и бензимидазолов экранированным гидроксibenзильовым спиртом и гидроксibenзилхлоридом получены соответствующие N-бензильные производные **116** и **117** [62, 63]:

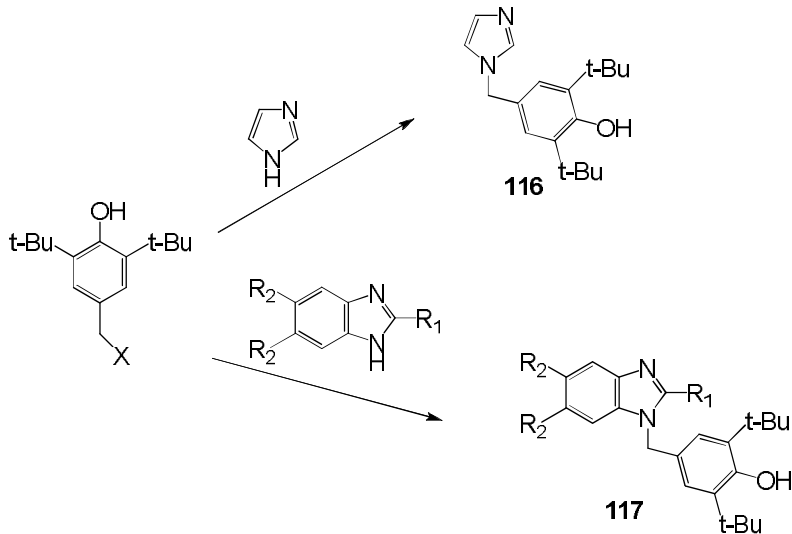


Схема 41

В работе [24] описан синтез «гибридных» соединений **118** на основе 1,3,5-триазинов и экранированных фенольных оснований Манниха.

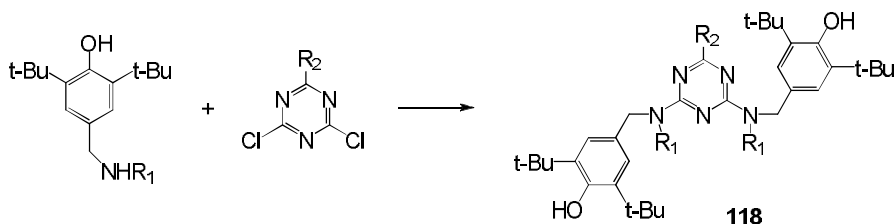


Схема 42

Пространственно затрудненные фенольные производные морфолина и пиперазина получены бензилированием этих гетероциклов 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом (схема 43) [64].

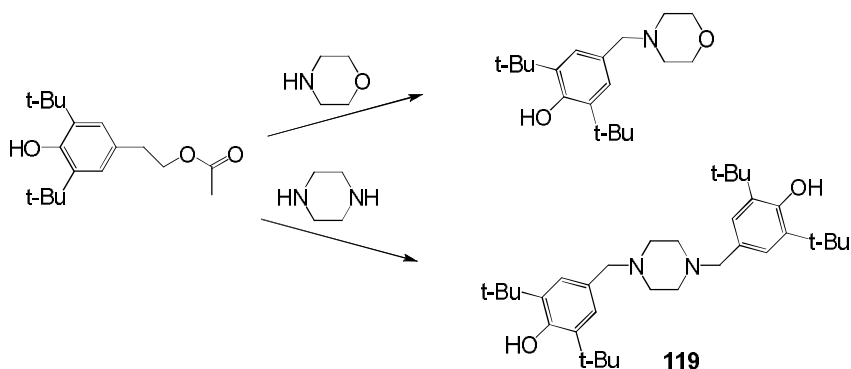


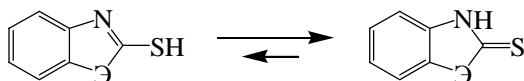
Схема 43

Соединение **119** известно как стабилизатор полимеров Агидол 15.

Большой практический интерес представляют 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные производные бензазол-2-тионов. Производные бензазол-2-тионов широко используются в качестве добавок к полимерам (стабилизаторы, ускорители вулканизации, антикоррозионные средства) [8, 9, 65, 66]. Кроме того, они являются биологически активными соединениями, обладающими противовоспалительным, обезболивающим, антибактериальным и фунгицидным действием [67-71]. Этот факт обуславливает интерес к

получению и изучению свойств пространственно затрудненных фенольных производных бензтиазол-2-тионов [72].

Для бензтиазол (оксазол и имидазол)-2-тионов характерна тион-тиольная таутомерия, обуславливающая возможность получения, как N-, так и S- производных этих соединений [73]. Согласно литературным данным, бензтиазол-2-тионы [6, 74] в растворе и расплаве существуют в тионной форме:



Реакция бензтиазол-2-тиона с бензиловым спиртом **111a** в присутствии серной кислоты протекает с образованием S-бензильного производного **5** [75]. В то же время бензилбромид **111b** и четвертичная аммонийная соль **111c** реагируют с бензтиазол-2-тионом в присутствии триэтиламина с образованием N-бензильного производного **3** [76]. Противоречивые данные имеются относительно реакции бензтиазол-2-тиона с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензиламином **111d**. В работах [6, 17, 77] показано, что данная реакция в растворе диметилформамида и абсолютного этилового спирта приводит к образованию соединения **3**. В то же время в патенте [78] сообщается, что эта реакция в растворе толуола протекает с образованием соединения **3a** (схема 44).

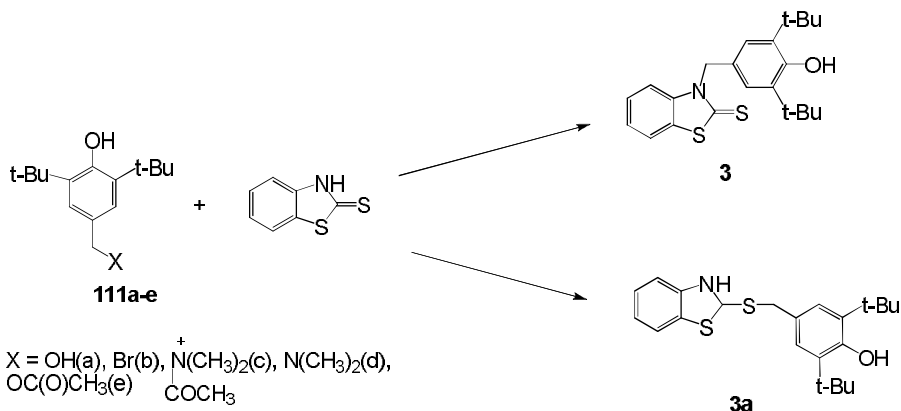


Схема 44

В патенте [7] описана изомеризация тиоэфира **3a** в тион **3**, происходящая при нагревании в растворителе или без него. Изомеризация ускоряется в полярных растворителях и в присутствии основных катализаторов.

В работах [79, 80] исследовано взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата **111e** с бензтиазол-2-тионом. Известно, что активация бензилацетата **111e** в реакциях со слабыми нуклеофилами происходит под действием кислот, оснований и в растворах диполярных апротонных растворителей [79] (схема 45).

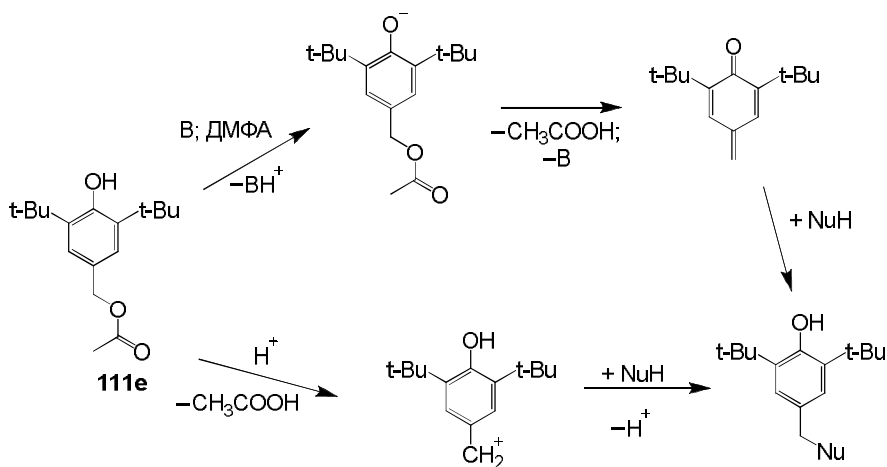


Схема 45

Реакцию проводили в растворе ДМФА или смеси ацетона с муравьиной кислотой (1:1) при температуре 40-50 °С в течение 2-3 часов и в присутствии КОН при комнатной температуре. Установлено, что во всех случаях взаимодействие бензилацетата **111e** с бензтиазол-2-тионом протекает с образованием двух изомеров – продуктов N- и S-бензилирования. Авторы показали, что соединения **3a** и **3** являются продуктами кинетического и термодинамического контроля соответственно. Проведение реакции в более мягких условиях позволяет получать S-бензильное производное **3a**, а в более жестких – N-бензильное производное **3**.

Согласно литературным данным, реакции алкилирования и ацилирования бензоксазол-2-тиона также могут протекать с образованием продуктов N- и S-замещения [66]. В работах [81, 82]

установлено, что взаимодействие бензоксазол-2-тиона с бензилацетатом **111e** в растворе ДМФА и в смеси ацетона с муравьиной кислотой при нагревании, а также в смеси ацетона с муравьиной кислотой и в присутствии КОН при комнатной температуре приводит к образованию N-бензильного производного **112** (схема 46).

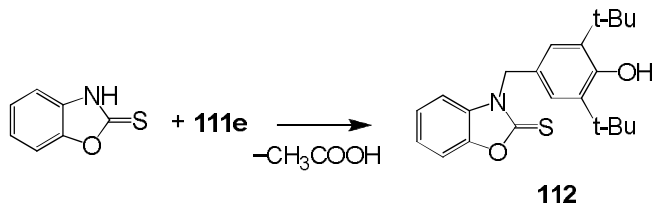
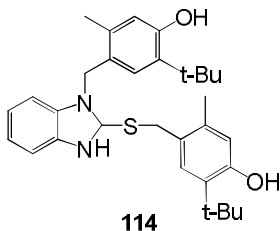


Схема 46

В патенте [83] описан синтез 2-тиоимидазолов и имидазолин-2-тионов, содержащих одну или более пространственно затрудненные *para*-гидроксифенильные группы, предназначенных для применения в минеральных и растительных маслах, жирах, каучуках и резинах, полиуретанах и полиолефинах в качестве антиоксидантов. Так ди-N-бензильное производное **113** получено при многочасовом нагревании до 120-130° С бензимидазол-2-тиона с основанием Манниха **111d** либо с 2,6-ди-трет-бутилфенолом и параформом в присутствии диметиламина. Следует отметить, что, согласно данным того же патента, реакция 2-трет-бутил-4-диметиламинометил-5-метилфенола с 1,3-дигидробензимидазол-2-тионом в соотношении 1:2 приводит к образованию 2-(2'-метил-4'-гидрокси-5'-трет-бутилбензильтио)-3-(2"-метил-4"-гидрокси-5"-трет-бутилбензил)бензимидазола **114**:



В работе [81] установлено, что реакция 1,3-дигидробензимидазол-2-тиона с бензилацетатом **111e** в растворе ДМФА при соотношении реагентов 1:2, соответственно, протекает с

образованием ди-N-бензильного производного **113** (схема 47). Аналогичное превращение в растворе ацетона с муравьиной кислотой приводит к получению S-бензильного производного **115**.

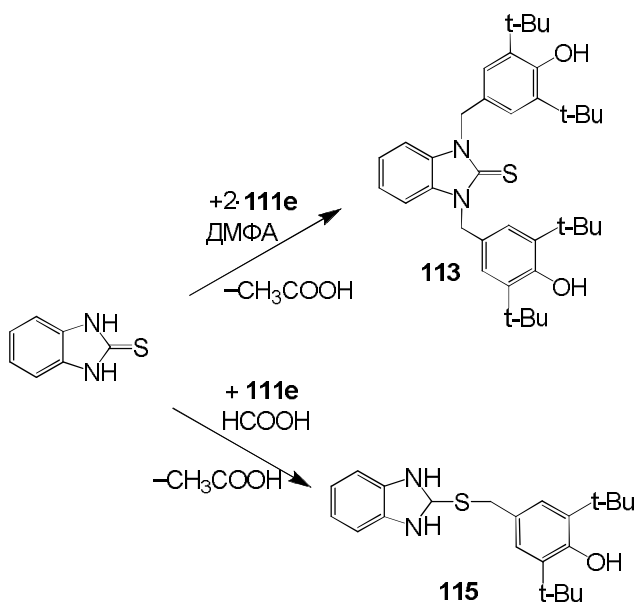


Схема 47

Как показано в начале этого раздела, применение бензилирующих агентов для введения пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических нуклеофилов основано на превращениях этих агентов в высокореакционноспособные интермедиаты, и, в частности в 2,6-ди-*трет*-бутилметилехинона **112**. Метилехиноны, имеющие заместители у атома углерода экзоциклической двойной связи являются более устойчивыми соединениями [84]. Они могут быть сами использованы в качестве бензилирующих агентов. Так 1-[α -(4-метоксифенил)-4-гидрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензил]имидазол **116** получен при взаимодействии имидазола с α -(4-метоксифенил)-2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилехиноном **117** [21] (схема 48).

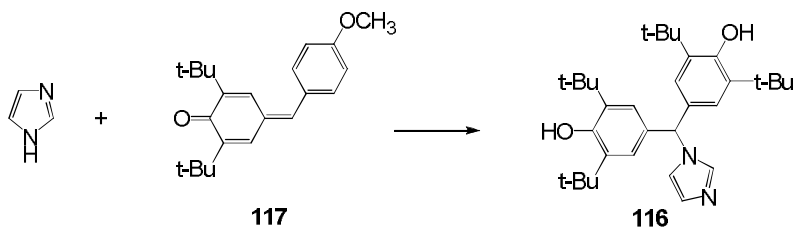


Схема 48

В работе [85] получен ряд фосфорилированных гетероциклических соединений **119-121**, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты с использованием фосфорилированных метиленихионов **118** (схема 49).

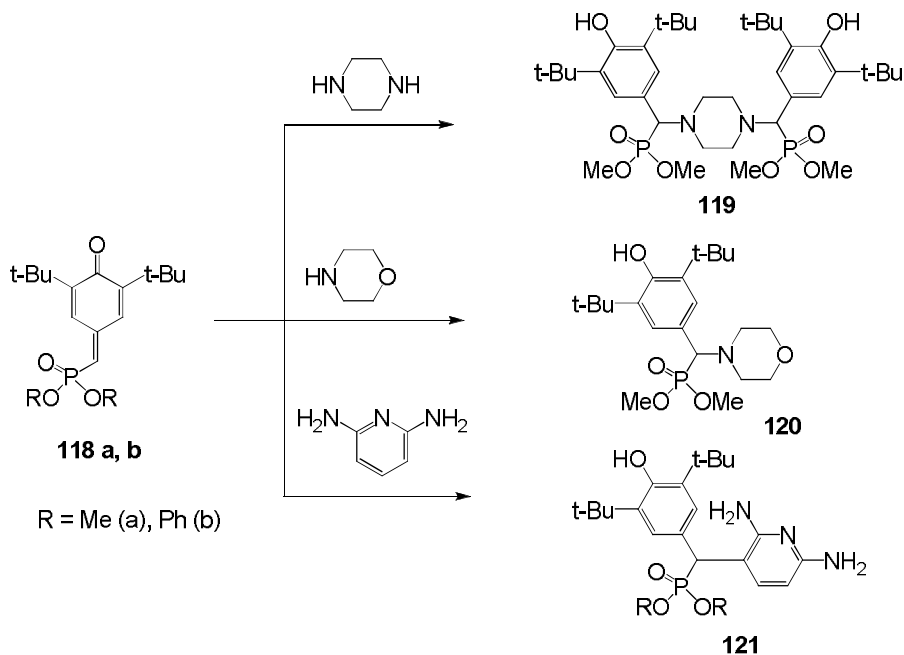


Схема 49

При взаимодействии метиленихинона **118b** с 2-метилрезорцином в соотношении 1:1 при кислотном катализе с выходом 63% получено гетероциклическое соединение **122**. Реакция

метитиленхинона **118b** с *орто*-фенилендиамином протекает с образованием производного бензимидазола, которое было выделено в виде комплекса с фосфористой кислотой состава 1:1 **123** [86]:

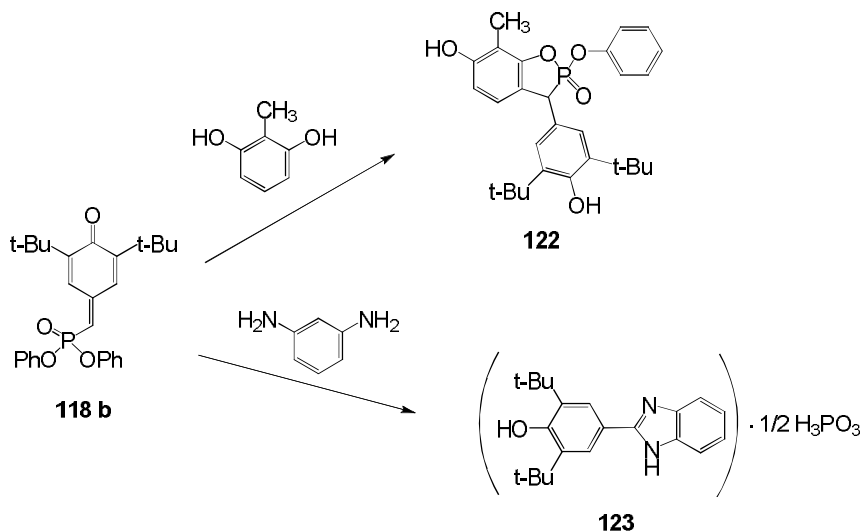


Схема 50

С использованием метиленхинонов **118** получены макроциклические гетероциклические системы на основе каликс[4]резорцинов **124** [87] (схема 51) и порфиринов **125**, **126** [88] (схема 52).

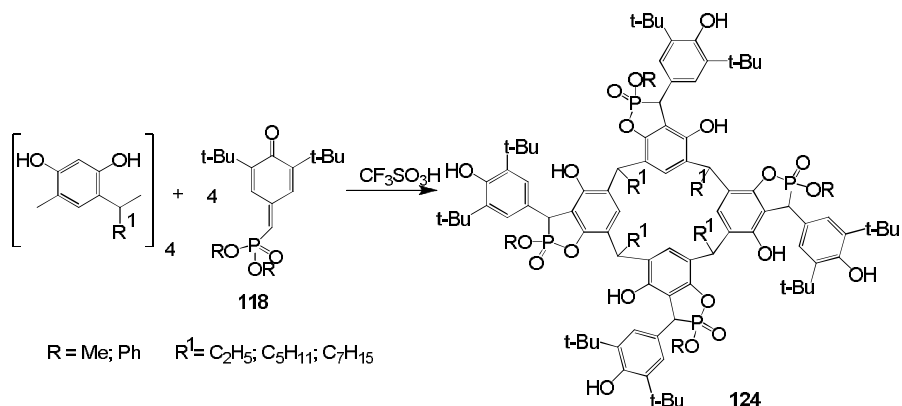


Схема 51

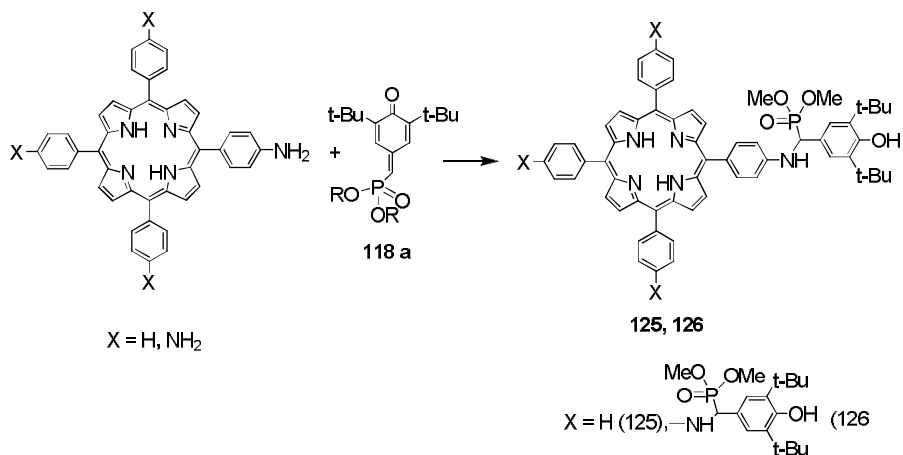


Схема 52

Следует отметить, что макроциклические гетероциклические системы на основе каликс[4]резорцинов с фрагментами экранированных фенолов получены в реакциях каликс[4]резорцинов **127a-d** с метилдихлорфосфонатом (схема 53) и с диметилдихлорсиланом (схема 54) [89].

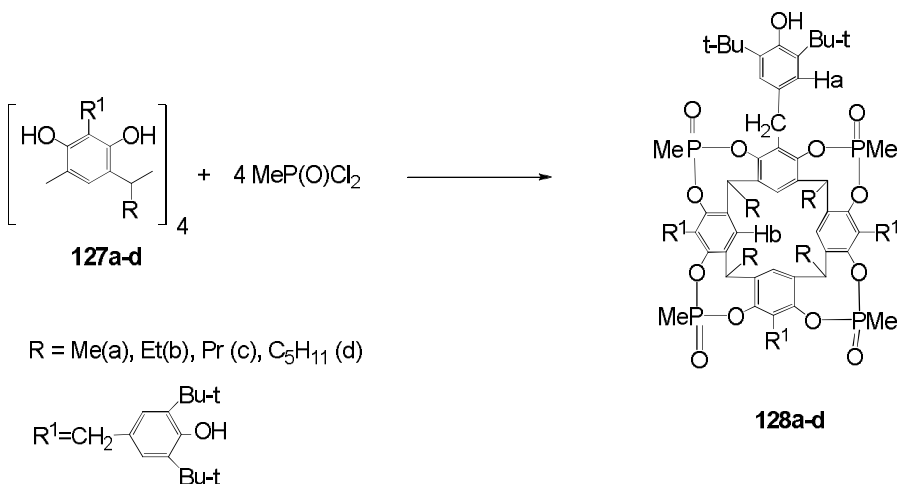


Схема 53

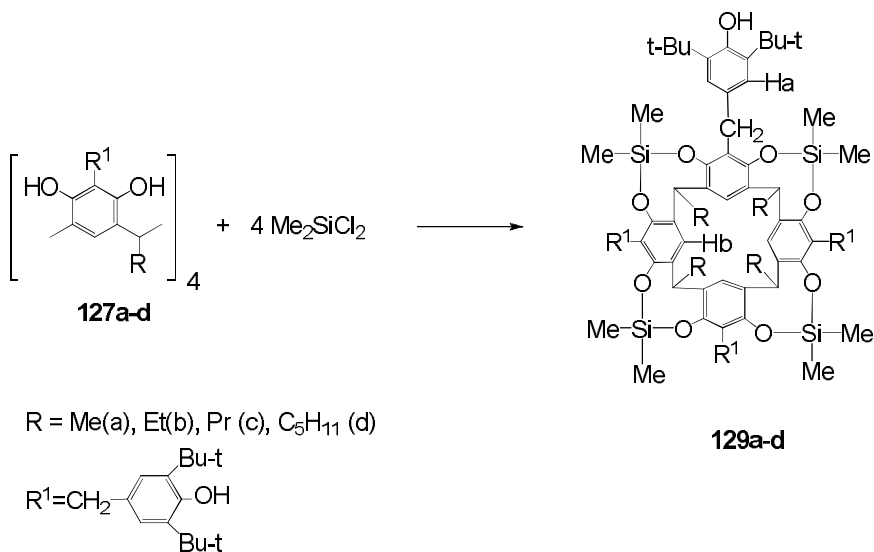
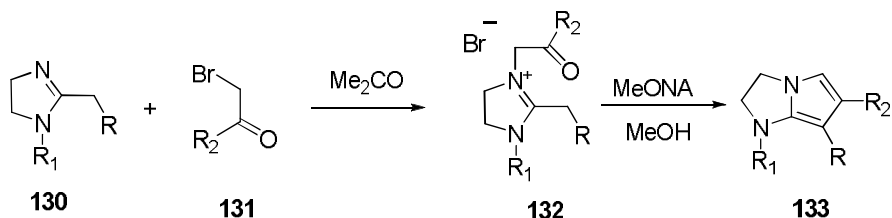


Схема 54

1.2 Синтез новых пространственно затрудненных фенольных гетероциклических систем в реакциях трансформации гетероциклов

Трансформация одних гетероциклов в другие также может быть использована в качестве эффективного синтетического приема для построения новых гетероциклических систем, содержащих фрагменты экранированного фенола.

Кватернизация Δ^2 -имидазолинов **130** фенацилбромидом **131** приводит к образованию 1,2,3-тризамещённых бромидов имидазолиния **132**. При нагревании солей Δ^2 -имидазолиния **132** в метаноле образуются 4- R_1 -5- R -6-фенил- и 4- R_1 -5- R -6-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]имидазолы **133** [90] (схема 55).



$R = 4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2$; $4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{CH}_2$;

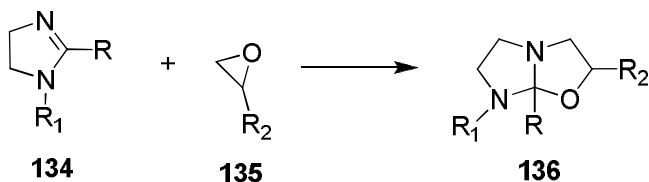
$4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{SCH}_2$

$R_1 = 4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_3$; PhCH_2

$R_2 = 4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2$; Ph

Схема 55

Реакция Δ^2 -имидазолинов **134** с оксиранами **135** протекает с циклизацией по связи $\text{C}=\text{N}$ гетероцикла с образованием биядерных гетероциклических соединений с фрагментами экранированного фенола **136** (схема 56).



$R = 4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2$; $4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{CH}_2$;

$4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2\text{SCH}_2$

$R_1 = 4\text{-OH-}3,5\text{-(tert-Bu)}_2\text{-C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2)_3$; PhCH_2

$R_2 = \text{Ph}$; Me ; MeOCH_2

Схема 56

Триазолинтионы - универсальные синтоны для создания различных конденсированных гетероциклических систем с ядром 1,2,4-триазола. В работе [91] исследована возможность синтеза конденсированных гетероциклов с фрагментами экранированного фенола. Реакция 1,2,4-триазолин-5-тионов **137** и α -бромкетонов **131** приводит к 3-замещённым 5-(R' -карбонилметилтио)-1,2,4-триазолам **138**, которые при нагревании в фосфорилхлориде циклизируются в тиазоло[2,3-с]1,2,4-триазолы **139**.

Гидрированные тиазоло[2,3-с]-1,2,4-триазолы **140** (схема 57) получены алкилированием триазилин-5-тионов **137** дибромэтаном [91]:

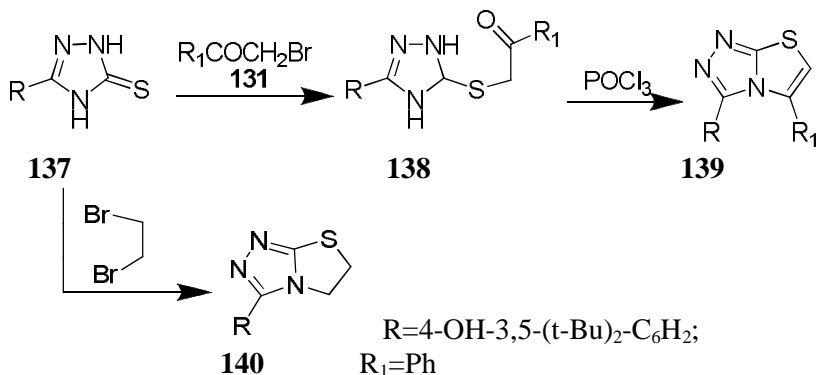


Схема 57

Разработан альтернативный метод – циклизация 2-(2-ацилгидразино)-4-(5-нитрофурил-2)тиазолов. При нагревании эквимолекулярных количеств 2-гидразино-4-(5-нитрофурил-2)тиазолов **141** с эфиром β -(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)пропионовой кислоты в смеси диметилформаид–диоксан образуются ацилгидразины **142**. Ацилгидразин **142** в фосфорилхлориде циклизуется в тиазоло[2,3-с]1,2,4-триазол **139** [91]:

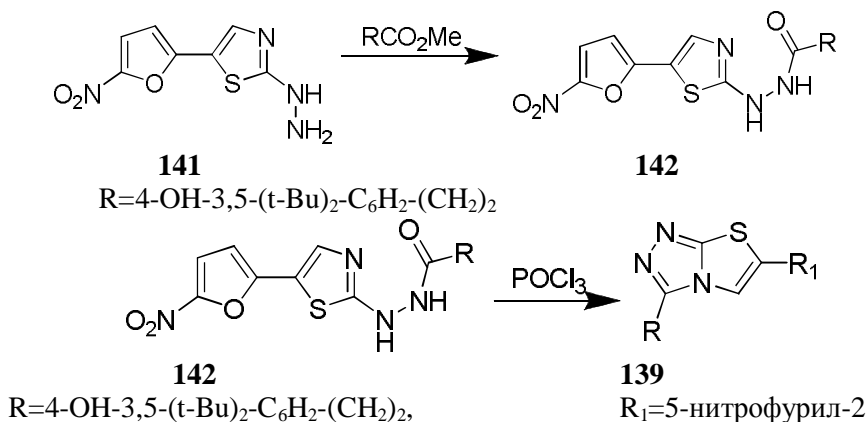


Схема 58

Для превращений 4-амино-5-меркапто-1,2,4-триазолов **143** в биядерные гетероциклы использован широкий набор различных реагентов. При нагревании триазолов **143** с карбоновыми кислотами в фосфорилхлориде получены 3,6-дизамещенные 1,2,4-триазоло[3,4-b]1,3,4-тиадиазолы **144**. Длительное нагревание эквимольных количеств триазолов **143** и арилизотиоцианатов в безводном диметилформамиде приводит к 3-R-6-ариламино-1,2,4-триазоло[3,4-b]1,3,4-тиадиазолам **145** [45] (схема 59).

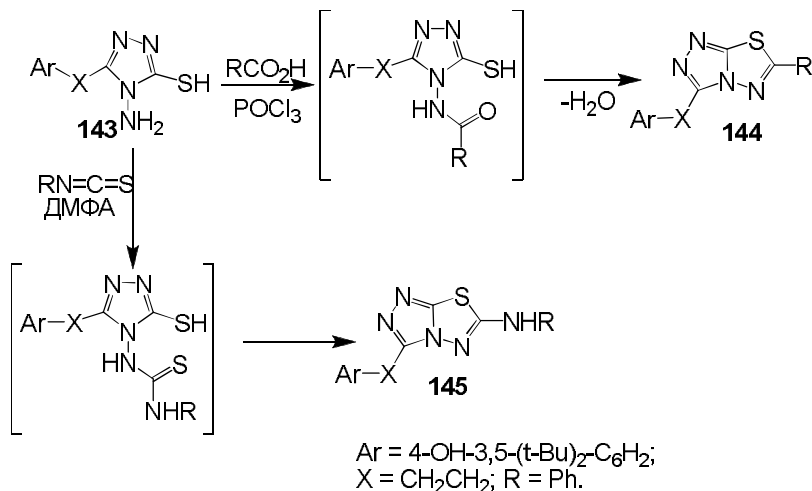
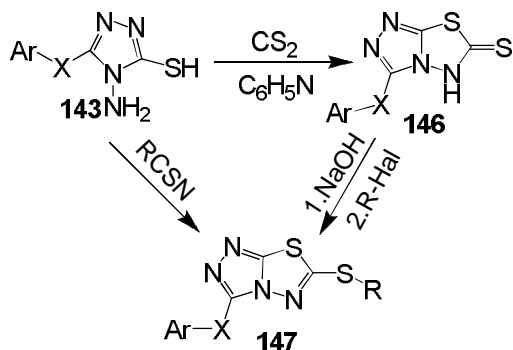


Схема 59

Реакция аминотионов **143** с сероуглеродом в сухом пиридине протекает с образованием 3-R-5,6-дигидро-1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазол-6-тионов **146** (схема 60). 3-R-6-(R_1 -Тио)-1,2,4-триазоло[3,4-b]тиадиазолы **147** получены двумя методами – взаимодействием эквимолекулярных количеств **143** и тиоцианатов в полифосфорной кислоте и алкилированием тиолятов 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазол-6-тионов **146** метилиодидом [45].



Ar = 4-OH-3,5-(t-Bu)₂-C₆H₂; X = CH₂CH₂; R = Me.

Схема 60

Для синтеза азолотриазинов с остатком экранированного фенола **148a,b** и **149a,b** в работе [24] были использованы 2-амино-1,3,4-оксадиазолы **150a** и 2-амино-1,3,4-тиадиазолы **150b** (схема 60).

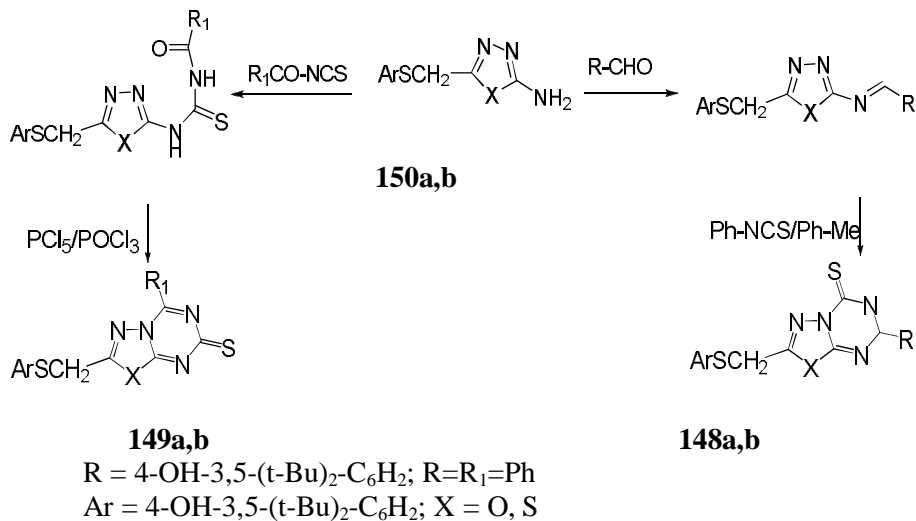
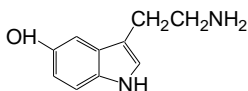


Схема 60

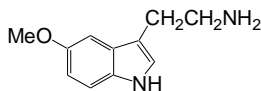
ГЛАВА 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

2.1 Синтез производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами

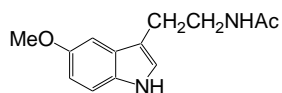
Производные индола известны как биологически активные вещества и стабилизаторы полимерных материалов. В частности, 2-арилиндола являются свето- и термостабилизаторами поливинилхлорида и других хлорсодержащих полимеров [92]. С другой стороны, некоторые производные индола – триптофан, серотонин, мелатонин, мексамин [1], грамин являются лекарственными препаратами и биологически активными соединениями. Серотонин применяется для лечения от тромбозов (является гемостатиком). Мексамин используют для профилактики и лечения лучевой болезни. Мелатонин используют как снотворное [1].



серотонин



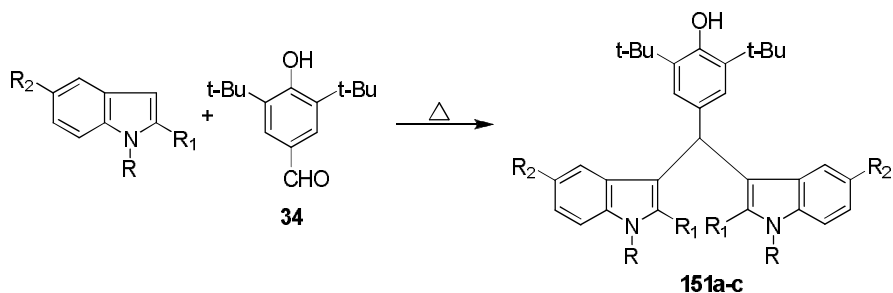
мексамин



мелатонин

Это обстоятельство обуславливает интерес к синтезу производных индола, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты.

В результате конденсации индолов, не имеющих заместителя в положении 3, с 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом **34** (соотношение реагентов 2:1) в бензоле (кипячение, 1,5 ч) с выходом 35-53% образуются бис(1-R-2-R¹-S- R²-индолин-3)(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)метаны **151a-c** [36] (схема 61).



R=R₁=R₂=H (**a**); R₁=R₂=H, R₁=Me (**b**); R=R₁=Me, R₂=MeO (**c**)

Схема 61

Конденсацией Кневенагеля бензальдегида **34** с 1-R-оксииндолами в этаноле в присутствии пиперидина (кипячение, 8-10 ч) [36] синтезированы бензилиденовые производные **152** с выходом 28-31% (схема 62).

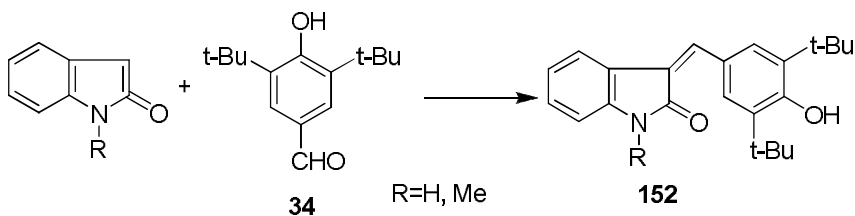


Схема 62

Пространственно затрудненные фенольные производные индола **153** и **154**, содержащие ацилгидразонные фрагменты, получены в реакциях гидразида β-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)пропионовой **155** и (1H-индол-3-ил)уксусной кислот **156** с 3-формилиндолом и 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензальдегидом соответственно [2] (схема 63). Ацилгидразоны **153** и **154** образуются с высокими выходами при кипячении (2-5 ч) эквимолекулярных количеств гидразида и соответствующего альдегида в этаноле или диоксане в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты.

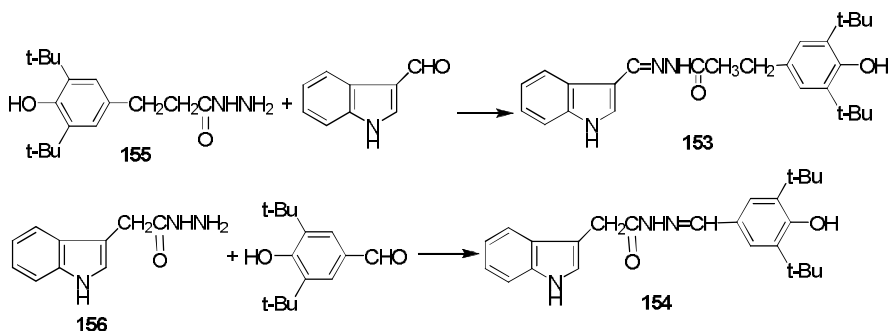


Схема 63

По аналогичной схеме получен ацилгидразон **157** на основе гидразида 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиоуксусной кислоты **158** и гетероциклического альдегида **159** [24]:

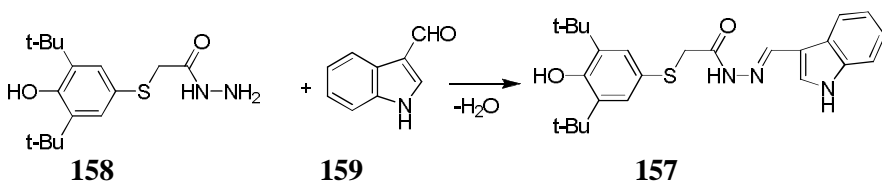


Схема 64

Алкилирование индола, 3-метил- и 2,3-диметилиндола 4-гидрокси-3,5-диметилбензиловым спиртом **111a** или соответствующим бензилхлоридом **111b** происходит в присутствии эфирата трифторида бора. Из индола в этих условиях с выходом 75-80% образуется 3-замещенный индол **160**; 3-метилиндол алкилируется в положение 2 и дает 2-(4-гидрокси-3,5-диметилбензил)-3-метилиндол **161** с выходом 68%. [93-95]:

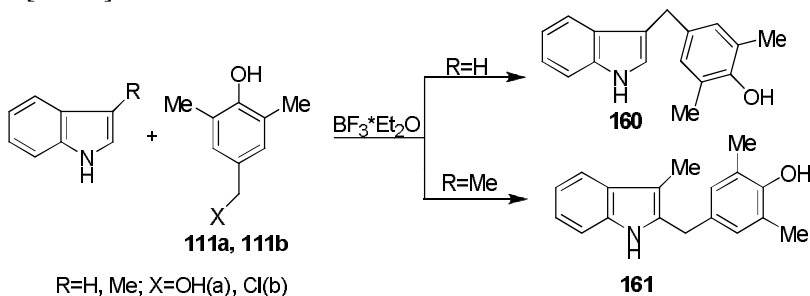


Схема 65

В то же время при нагревании эквимолекулярных количеств 3-метил- или 2,3-диметилиндола и спирта **111a** в диоксане в отсутствие катализатора алкилирование проходит по атому азота с образованием 1-(4-гидрокси-3,5-диметилбензил)индолов **162** с выходом 32-35% [93] (схема 66). Реакция 2,3-диметилиндола со спиртом **111a** в CH_2Cl_2 в присутствии эфира трифторида бора приводит к индолениновому производному **163**, которое при нагревании в кислой среде перегруппировывается в 1-замещенный индол **162** [95].

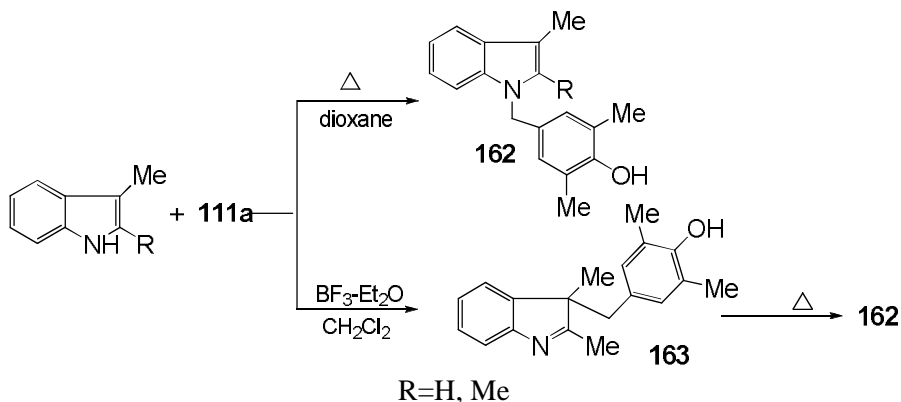


Схема 66

В КНИТУ исследовалось бензилирование индола 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом **111e** [96, 97]. Известны несколько методов активации бензилацетата **111e** в реакциях со слабыми нуклеофилами [79] (схема 67). Они основаны на генерировании в мягких условиях реакционноспособных интермедиатов 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метил-ен-циклогекса-2,5-диенона **112** и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильного карбокатиона (**A**) из бензилацетата **111e** в результате процессов его кислотной диссоциации под действием оснований и диполярных апротонных растворителей или ионизации по механизму алкильного расщепления в растворах простейших спиртов и в присутствии кислотных агентов [79].

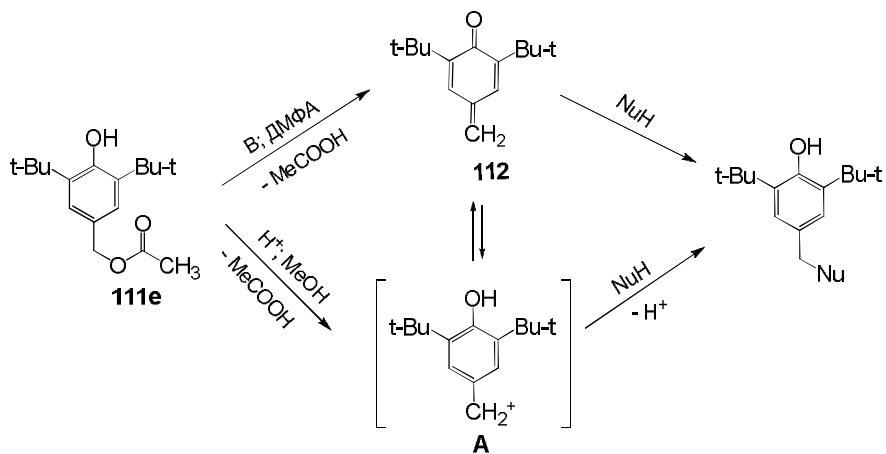


Схема 67

Склонность индола **164** к полимеризации в кислой среде [98] не позволила получить продукт взаимодействия индола **164** с бензилацетатом **111e** через бензильный карбокатион (A). Также не увенчались успехом попытки получить продукт взаимодействия индола **164** с бензилацетатом **111e** в присутствии оснований и в растворах диполярных апротонных растворителей. По-видимому, индол **164** обладает низкой реакционной способностью по отношению к метиленхинону **112** из-за малой основности ($pK_a -2.4$ [99]) и, следовательно, нуклеофильности. При указанных способах генерирования 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилен-циклогекса-2,5-диенона **112** из бензилацетата **111e** в получаемой реакционной смеси основными компонентами являются побочные продукты димеризации и диспропорционирования метиленхинона **112** – соединения **113** и **114** (схема 68).

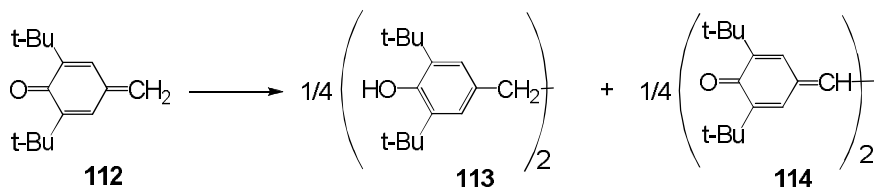


Схема 68

Известно [100], что в растворах простейших спиртов бензилацетат **111e** находится в равновесии с метиленхиноном **112** (схема 69), содержание которого в этом случае можно регулировать изменением концентрации и температуры раствора. При увеличении концентрации раствора снижается равновесная концентрация метиленхинона **112** и, следовательно, интенсивность образования побочных продуктов димеризации и диспропорционирования метиленхинона **112**.

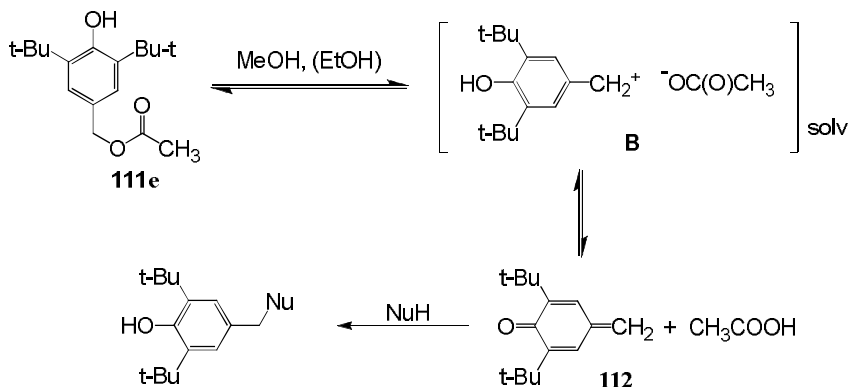


Схема 69

Действительно, при 24-часовом перемешивании при 50°C 0,025-молярного метанольного раствора 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетата **111e** и индола **164** (в мольном соотношении 3:1, соответственно), из реакционной смеси выделены бензилированный индол **168** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метоксиметилфенол **9** (выход продукта **165** – 15% по индолу **164**, выход эфира **166** – 20% по бензилацетату **111e**) [96, 97]:

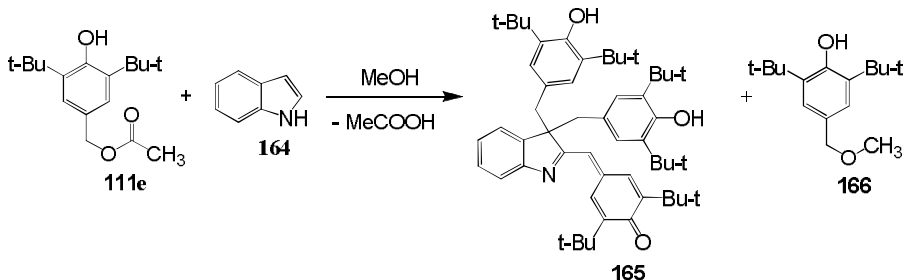


Схема 70

В отличие от индола **164**, 2,3-дигидроиндол **167**, обладающий более выраженными нуклеофильными свойствами, легко реагирует с бензилацетатом **111e** в ДМФА с образованием 1-(3',5'-ди-*tert*-бутил-4'-гидроксипензил)-2,3-дигидроиндола **168** [101]:

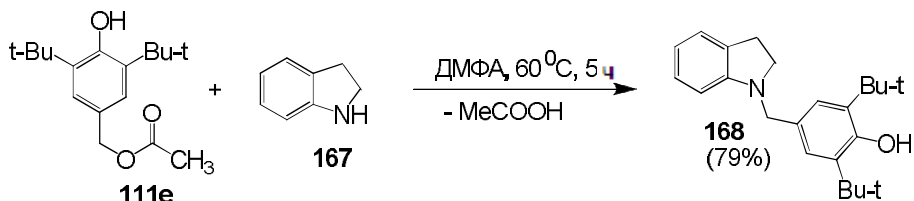


Схема 71

Триптофан **169** также характеризуется более высокой нуклеофильностью ($\text{pK}_a(\text{NH}_2)$ 9.39 [102]) по сравнению с индолом **164**, и его взаимодействие с бензилацетатом **111e** может протекать в любом растворителе [96, 97] (схема 72). Выбор ДМСО обусловлен лишь плохой растворимостью самого триптофана в других растворителях.

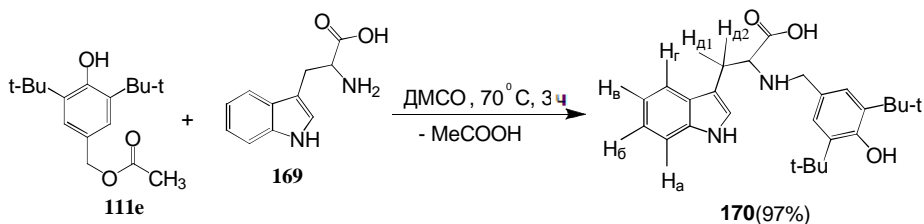
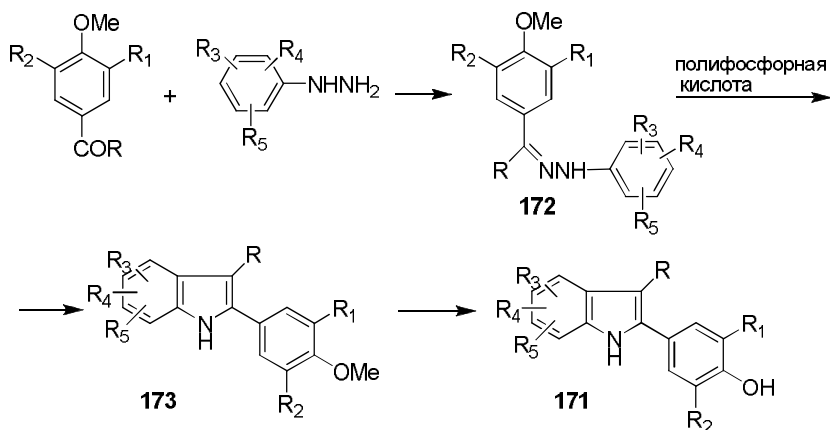


Схема 72

Известны методы получения пространственно затрудненных фенольных производных индола, в которых индольный гетероцикл образуется в ходе реакции. Описано получение 2-(4-гидрокси-3,5-диалкилфенил)индолов **171** по реакции Фишера-Арбузова исходя из 4-метокси-3,5-диалкилбензальдегидов или 4-алканойл-2,6-диалкиланизолов и соответствующих арилгидразинов. Промежуточные арилгидразоны **172** при нагревании в полифосфорной кислоте циклизируются в 2-(4-метокси-3,5-диалкилфенил)индолы **173**, кислотный гидролиз приводит к целевым индолам **171** (схема 73).



R=H, Alk; R₁= R₂= Alk C₁-C₃; R₁=Me, R₂=i-Pr, C₁₂H₂₅, cyclo-C₆H₁₁;
R₃-R₅=H, Alk, AlkO, AlkS, Hal, NO₂, OH, CN, NH₂

Схема 73

В то же время в работе [103] сообщалось о неудачной попытке получения 2- или 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)индола по методу Фишера-Арбузова.

В литературе имеются также сведения о получении индолов, содержащих в качестве заместителей фрагменты экранированного фенола, с использованием в качестве ключевых соединений 4-(α-бромацил)-ди-трет-бутилфенолов. Например, конденсацией ароматических аминов с α-бромкетонами **174a,b** по реакции Бишлера (150°C, 0,5 ч, атмосфера N₂) с невысокими выходами (таблица 2.1) синтезированы 1-R₁-3-R-2-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)индолы **175a-g** [103]. В некоторых случаях из реакционной смеси были выделены также 1-R₁-2-R-3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-индолы **176a-c** (схема 74).

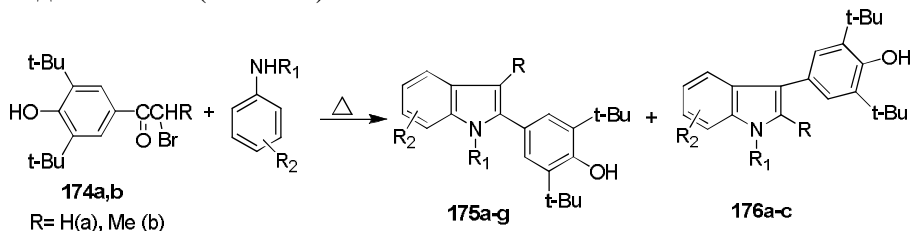


Схема 74

Таблица 2.1 – Выход соединений **175** и **176**

Соединение	R	R ₁	R ₂	Выход 175 , %	Выход 176 , %
a	H	Me	H	2,5	12
b	Me	H	H	30	9
c	Me	H	6-MeO	49	8,2
d	Me	H	S-MeO	14	
e	Me	H	7-MeO	5,5	
f	H	H	6-Me	31	
g	H	H	H	15	

В работе [45] предлагается простой одностадийный метод получения производных индола, содержащих в положении 3 β-замещенную этильную группировку, по реакции Фишера-Арбузова с использованием в качестве ключевых соединений 5-замещенных пентанонов-2 **177** и **178** (схема 75).

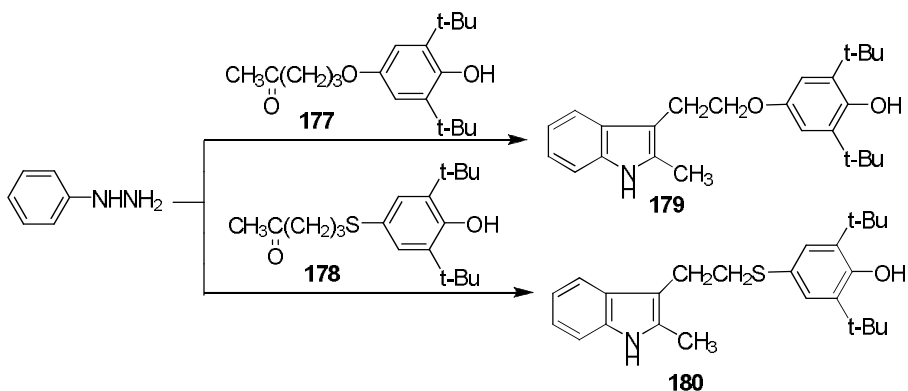


Схема 75

Показано, что при конденсации эквимольных количеств фенилгидразина и соединений **177** и **178** при 170-180°C в присутствии каталитических количеств Cu₂Br₂ наблюдалось сильное осмоление реакционной массы. В то же время соединения **179**, **180** с выходом 60-70 % удалось синтезировать при кипячении исходных реагентов в этаноле в присутствии каталитических количеств H₂SO₄.

В диссертации Силина М.А. [2] описаны пространственно затрудненные фенольные производные индола, включающие и другие азотсодержащие гетероциклы.

Соединение **181** с фрагментом имидазолидина получено при кипячении (5-8 ч) эквимольных количеств 1-ацетил-3-формилиндола **182** и N,N'-ди(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбензил)этилендиамина **183** в бензоле в присутствии 10% мас. катионита КУ-2/8 с азеотропным удалением воды (схема 76).

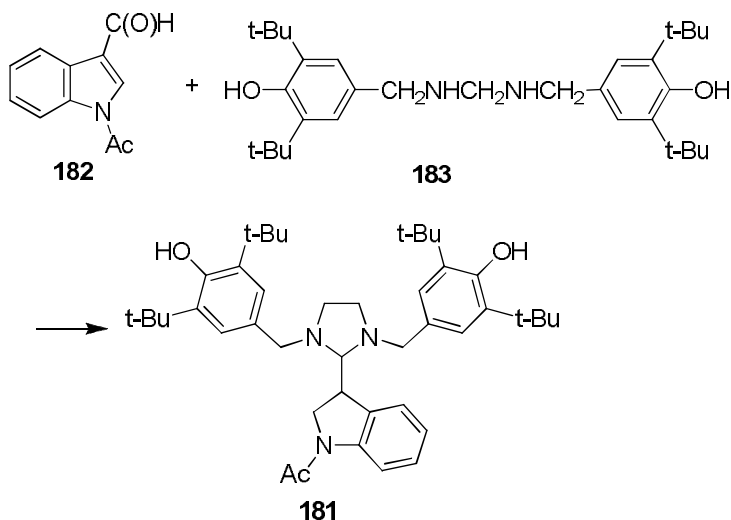


Схема 76

Следует отметить, что 3-формилиндол в указанных выше условиях не вступает в реакцию с диамином **183**, по-видимому, из-за недостаточной электрофильности атома углерода карбонильной группы.

Конденсацией N-ацилгидразона 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида **184** с тиогликолевой кислотой при кипячении в бензоле или диоксане в течение 10-12 ч с выходом 65% синтезировано производное индола **185**, содержащее фрагмент тиазолидина и пространственно затрудненного фенола (схема 77).

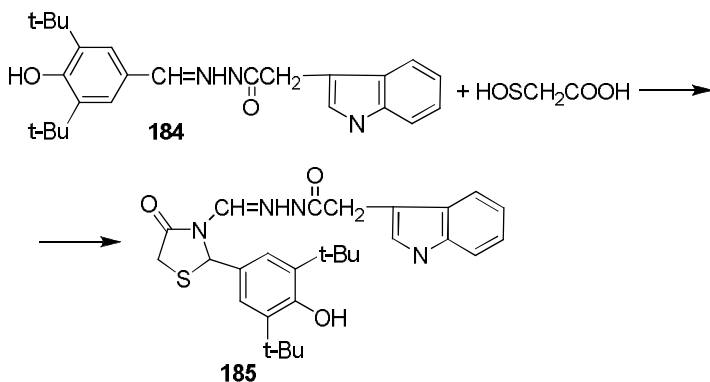


Схема 77

В реакциях иминоэфира **186** или гидрохлорида иминоэфира **187 а-с** с амидоксимом **188** и гидразидом **189** получены соответствующие производные индола **190** и **191а-с**, содержащие оксадиазолиновые гетероциклы (схема 78).

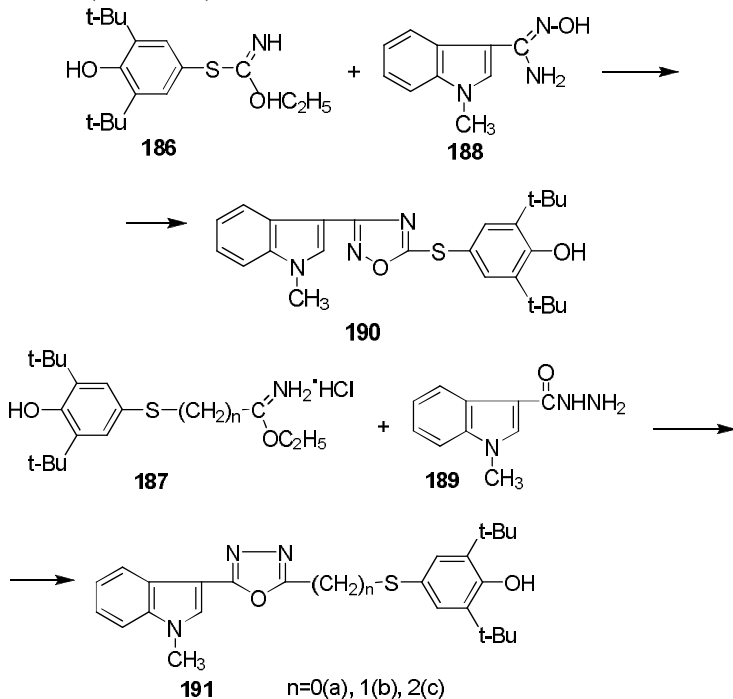
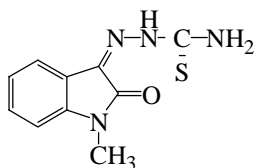


Схема 78

2.2 Функционализация изатинов замещением NH-протона 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильным фрагментом

Изатин и его производные на протяжении многих лет привлекают внимание исследователей благодаря своей высокой и разнообразной реакционной способности, а также биологической активности [104, 105]. В настоящее время известно, что производные изатина проявляют широкий спектр биологической активности, такой как противовирусная [105], антибактериальная [106], в том числе и противотуберкулезная [107-114], антимикотическая [115]. В этом плане наибольший интерес представляют производные изатина с C-N и C=N связями, т.е. основания Манниха, основания Шиффа, гидразоны и тиосемикарбозоны изатина, поскольку эти классы соединений сами по себе обладают биологической активностью [112, 116-118]. Так известным противовирусным препаратом, применяемым для лечения оспы, является тиосемикарбазон N-метил изатина – метисазон [105].

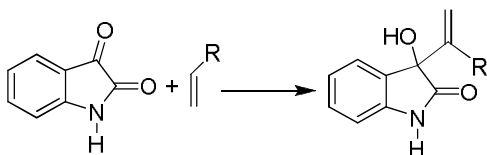


метисазон

Важно отметить, что терапевтический эффект метисазона можно усилить или улучшить при его применении совместно с кортизоном [104], обладающим способностью тормозить образование супероксидного, гидроксильного и других свободных радикалов кислорода, т.е. проявлять антиоксидантные свойства [119]. Поэтому модификация тиосемикарбазона изатина пространственно затрудненными фенольными фрагментами может привести к положительному терапевтическому эффекту.

В КНИТУ проведены исследования по синтезу производных изатина, модифицированных пространственно затрудненными фрагментами. Следует отметить, что в литературе описано большое количество реакций замещения, конденсации, трансформации пятичленного гетероцикла производных изатина [105, 106]. В то же время примеры реакции их присоединения по кратным связям, протекающие с разрывом N-H связи изатина, весьма немногочисленны [120-123], причем большинство из них протекают через стадию

предварительной активации кратной связи путем превращения ее в ионный интермедиат. По всей видимости, это связано с конкуренцией со стороны карбонильной группы в 3-положении молекулы изатина, которая обуславливает протекание реакций с непредельными соединениями по приведенной ниже схеме [124]:



Попытки провести конденсацию изатина **192** с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом и формалином оказались неудачными. По данным спектроскопии ЯМР ^1H в реакционной смеси, полученной при кипячении раствора изатина с фенолом и формалином в этаноле, зафиксировано лишь незначительное количество 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-1H-индол-2,3-диона **193** [96, 97]:

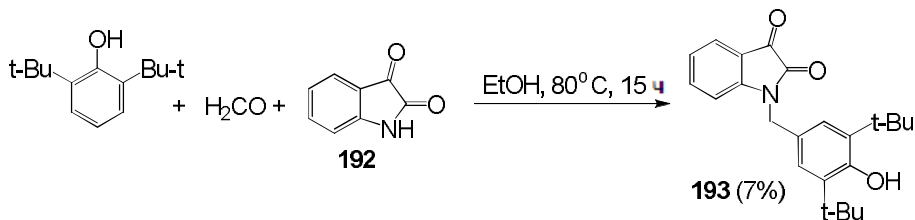


Схема 79

Достаточно легко протекает образование 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-1H-индол-2,3-диона **193** при взаимодействии изатина **192** 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетатом **111e** [96, 97]:

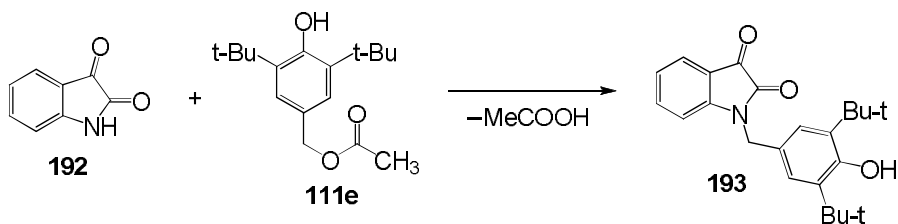


Схема 80

В этой реакции активацию бензилацетата **111e** можно проводить как кислотными агентами, так и диполярными апротонными растворителями. В данном случае для генерирования 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильного карбокатиона **A** в качестве кислотного агента использована муравьиная кислота, поскольку ввиду протекания окислительно-восстановительных процессов невозможно использование для этих целей обычно применяемых сильных минеральных кислот (H_2SO_4 , HClO_4). В растворе HCOOH происходит быстрое превращение бензилацетата **111e** в 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-бензилформиат **194**, который является более активным бензилирующим агентом [79]:

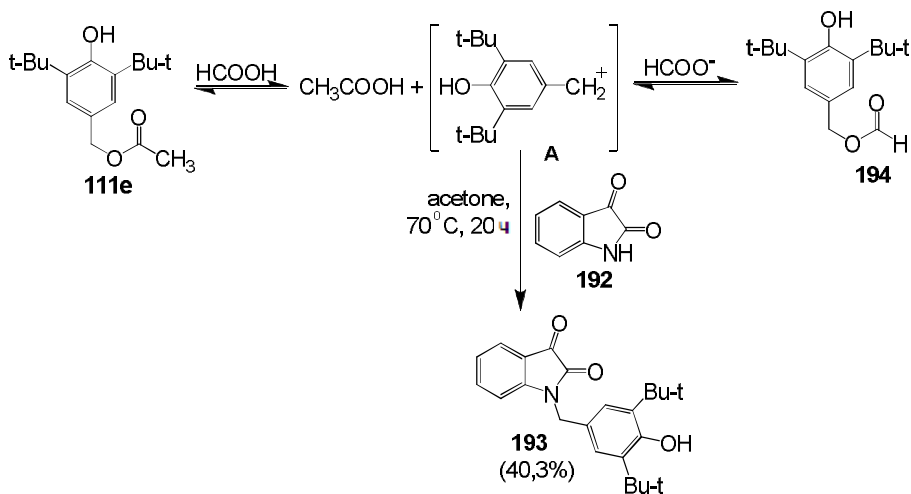


Схема 81

Поскольку нуклеофильность NH-группы в изатине **192** еще менее выражена, чем в индоле **164**, его взаимодействие с бензилацетатом **111e** в растворе ДМФА протекает, по-видимому, через протонирование карбонильной группы метиленхинона **112** кислым NH-протоном изатина **192**. Аналогично в растворах диполярных апротонных растворителей бензилацетат **111e** реагирует со слабыми кислотами, например с сероводородом [79] (схема 82).

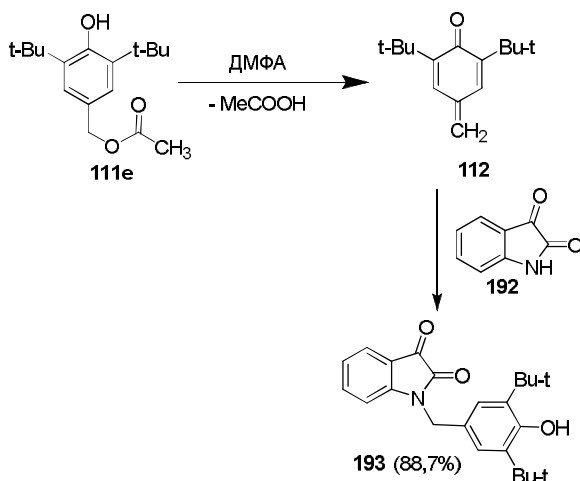


Схема 82

Таким образом, вышеописанную реакцию можно рассматривать как непосредственное присоединение изатина **192** по кратной связи метиленихинона **112**, образующегося из бензилацетата **111e** в присутствии ДМФА.

Аналогичным образом осуществлено введение 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильного фрагмента в молекулы производных изатина **195a-d** [125]:

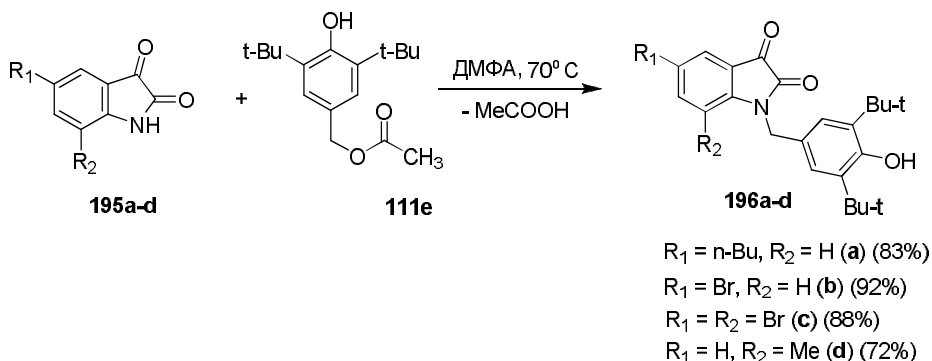


Схема 83

Обработкой бензильных производных **196a-d** трис-(диэтиламино)фосфинотом получены симметричные пространственно затрудненные фенольные производные изоиндиги **197a-d** (схема 84).

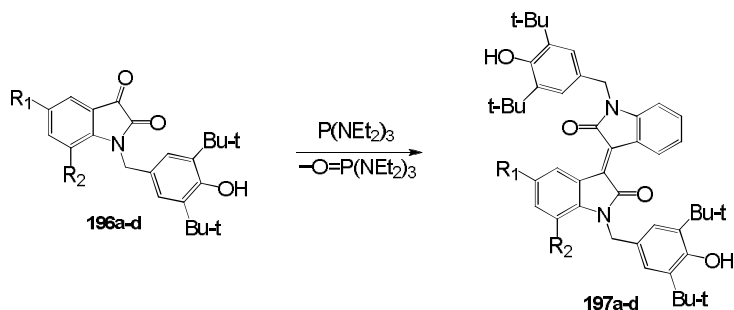


Схема 84

В реакции моно-*N*-замещенных изоиндиго **198** с бензилацетатом **111e** получены несимметричные пространственно затрудненные фенольные производные изоиндиго **199** [126]:

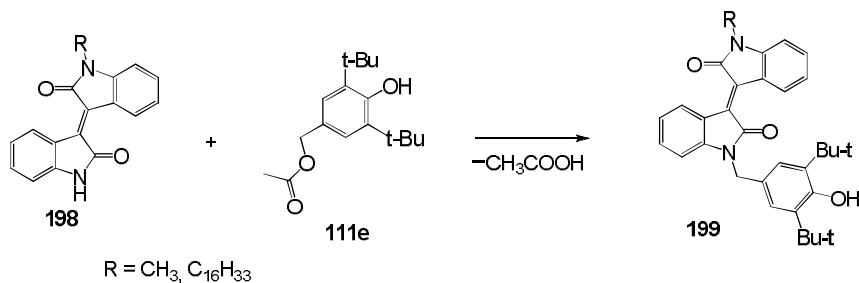


Схема 85

Достаточно легко также протекает взаимодействие изатин- β -оксида **200** с 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилацетатом **111e** при $50^\circ C$ в ДМФА с образованием, в зависимости от соотношения исходных реагентов, монобензилированного (по HO -группе изатин- β -оксида **200**) или дибензилированного продуктов **201** и **202** (схема 86) [127].

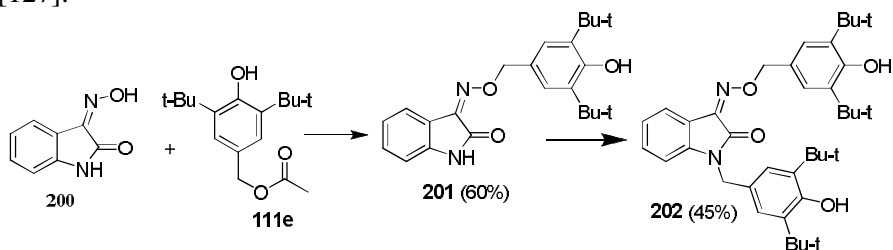


Схема 86

Интерес к подобным соединениям обусловлен тем, что производные изатин-β-оксима, содержащие бензильные заместители у атома азота пятичленного цикла и атома кислорода =N-O-группы, являются эффективными антагонистами возбуждающих NMDA и AMPA-рецепторы аминокислот, вызывающих гибель нейронов при нарушениях мозгового кровообращения [128], а также активаторами SK/KI-каналов и могут использоваться для лечения респираторных заболеваний, ишемии, депрессии, болезни Альцгеймера и др. [129].

Как непосредственное присоединение производных изатина по кратным углерод–углеродным связям можно рассматривать также взаимодействие диметил-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-оксо-2,5-циклогексаденилиден)метилфосфоната **203** с изатинами **192** и **195a** в присутствии каталитического количества триэтиламина [130, 131] (схема 87).

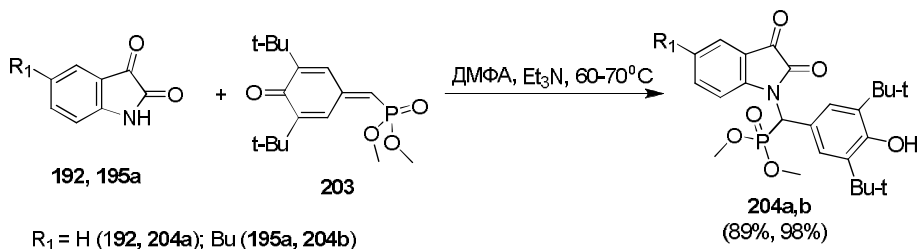


Схема 87

2.3 Синтез пространственно затрудненных фенольных производных изатинов, функционализированных по C-3 атому

3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилированные фенилгидразон **205** и тиосемикарбазоны **206a-e** получены при кипячении спиртовых растворов исходных реагентов в присутствии триэтиламина [96, 97, 125] (схема 88).

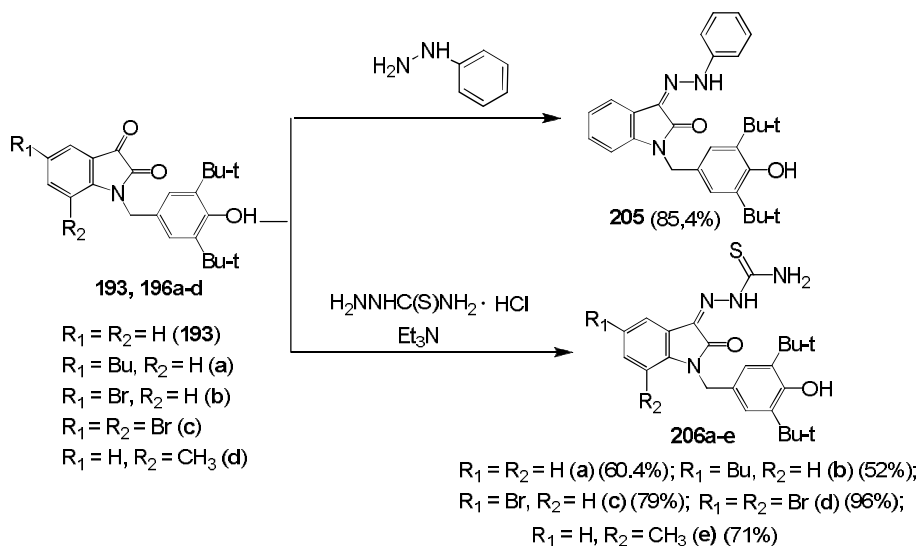


Схема 88

Кипячением бензилированного тиосемикарбазона **206a** с ацетатом кобальта (II) в этаноле получено металлокомплексное соединение **207** [132]:

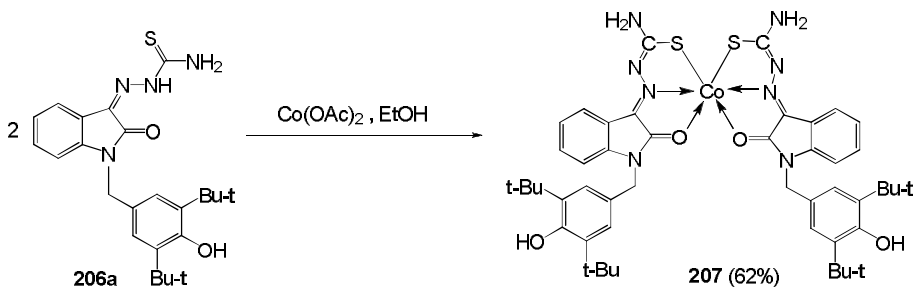


Схема 89

Молекулярное строение комплекса **207** представлено на рис. 2.1.

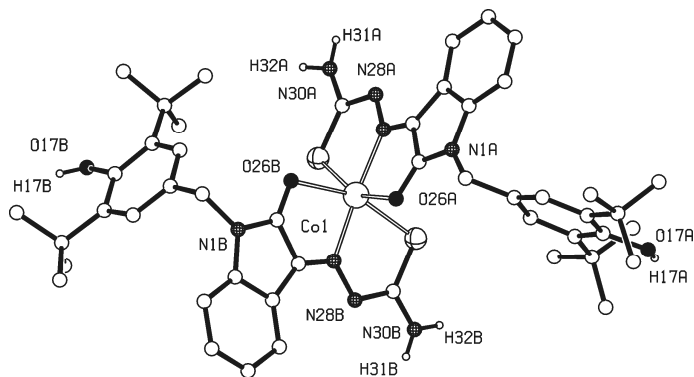


Рис. 2.1. Молекулярное строение комплекса **207**.
Показаны только атомы водорода HO- и NH₂-групп.

Ацилгидразоны изатина **208a-f**, содержащие пространственно затрудненные фенольные фрагменты, получены кипячением спиртовых растворов соответствующих производных изатина с гидразидом 3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты **209** [96, 97, 133]. При синтезе ацилгидразонов **208b-f** использовались каталитические количества уксусной или трифторуксусной кислот (схема 90).

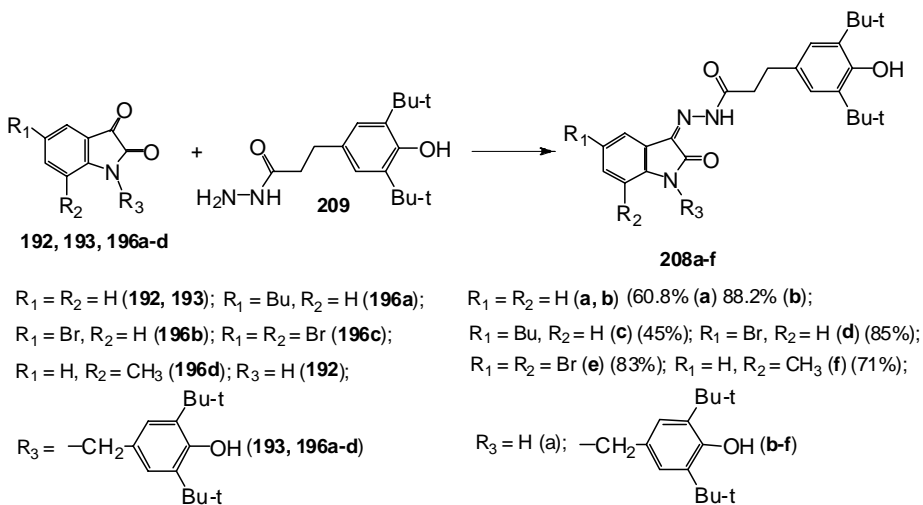
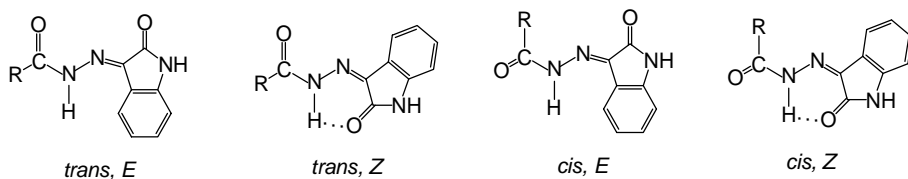


Схема 90

Для ацилгидразонов альдегидов характерна реализация пространственных структур, обусловленных *cis/trans* изомерией амидной группы, заторможенным вращением вокруг связи N–N и геометрической изомерией *E/Z* относительно двойной связи C=N [134]. Z_{N-N} конформация гидразонов, как правило, не реализуется поскольку в этом случае стерические затруднения приводят к нарушению копланарности фрагмента C=N–NH и, как следствие, π – π сопряжения [135, 136]. Следовательно, для ацилгидразона **208a** следует ожидать реализации следующих пространственных форм:



Согласно данным РСА (рис. 2.2) и спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C ацилгидразон **208a** выделен в виде *Z* и *E* изомеров относительно связи C=N [135]. *Z*-Изомер характеризуется сильным слабopольным сдвигом протона NH-группы ацилгидразонового фрагмента в ЯМР ^1H спектре (12.9 м.д.), обусловленным наличием внутримолекулярной водородной связи [137]. Спектр ЯМР ^1H *Z*-изомера ацилгидразона **208a** содержит двойной набор сигналов ряда протонов, свидетельствующий о наличии *cis/trans* изомерии амидной группы.

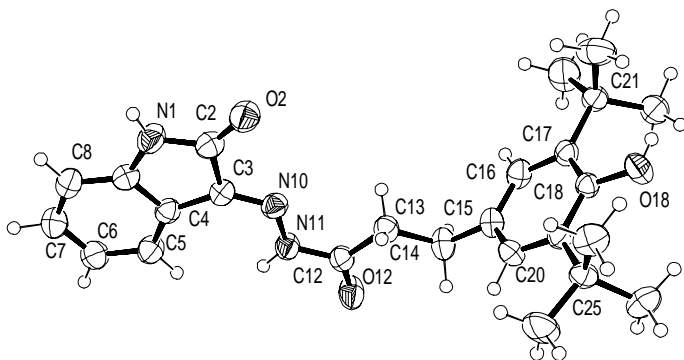
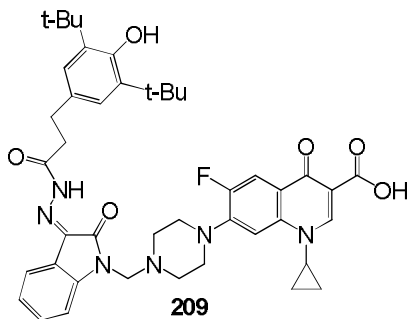


Рис. 2.2. Геометрия молекулы *E*-изомера ацилгидразона **208a** в кристалле

Ацилгидразон **208b** также образуется в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров относительно C=N связи. При длительном кипячении (20 ч) смеси *E*- и *Z*-изомеров ацилгидразона **208b** в этаноле наблюдалась изомеризация в *Z*-изомер, стабилизированный внутримолекулярной водородной связью.

Ацилгидразоны **208c-f** являются *Z*-изомерами относительно C=N-связи, об этом свидетельствует наличие в спектрах этих соединений слабого сигнала протона NH-группы в области 12-13 м.д. [125]. Характеристическое удвоение сигнала протона, находящегося в 4-положении изитинового гетероцикла, а также протонов CH₂C(O)- и NH-групп в ЯМР ¹H спектрах ацилгидразонов **208c-f** указывает на их существование в виде смеси *cis*- и *trans*-форм относительно C(O)N-связи.

Взаимодействием ацилгидразона **208a** с антибактериальным препаратом ципрофлоксацином и формальдегидом (реакция Манниха) получено производное фторхинолона **209**, содержащие несколько фармакофорных фрагментов [138]:



Синтез ацилгидразонов **210a,b**, содержащих два фрагмента 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилированного изитина, осуществлен кипячением спиртовых растворов бензилированного изитина **193** и дигидразидов **211a,b** в условиях кислотного катализа уксусной кислотой [139] (схема 91).

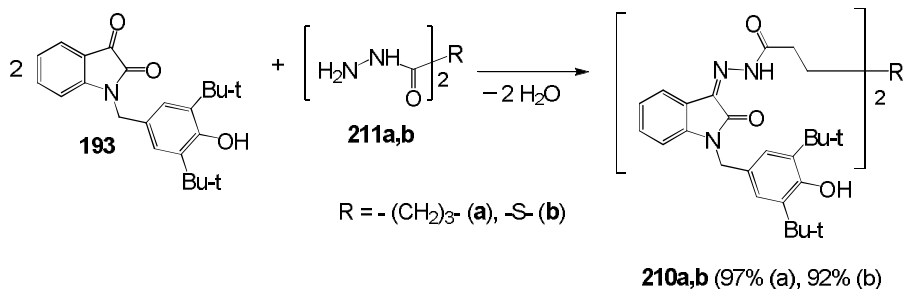


Схема 91

Анализ спектров ЯМР ^1H ацилгидразонов **210a,b** показал, что эти соединения, также как и описанные выше ацилгидразоны **208a-f**, получены в виде смеси *E/E-*, *E/Z-*, *Z/Z-* изомеров при связи $\text{C}=\text{N}$ и *cis*- и *trans*-конформеров относительно амидных групп.

Конденсацией изатинов **192** и **193** с гидразидами **212a,b** в кипящем изопропанол или этаноле получены ацилгидразоны **213a-d**, содержащие 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзильную группировку в изатиновом или ацилгидразонном фрагменте [24, 140, 141] (схема 92).

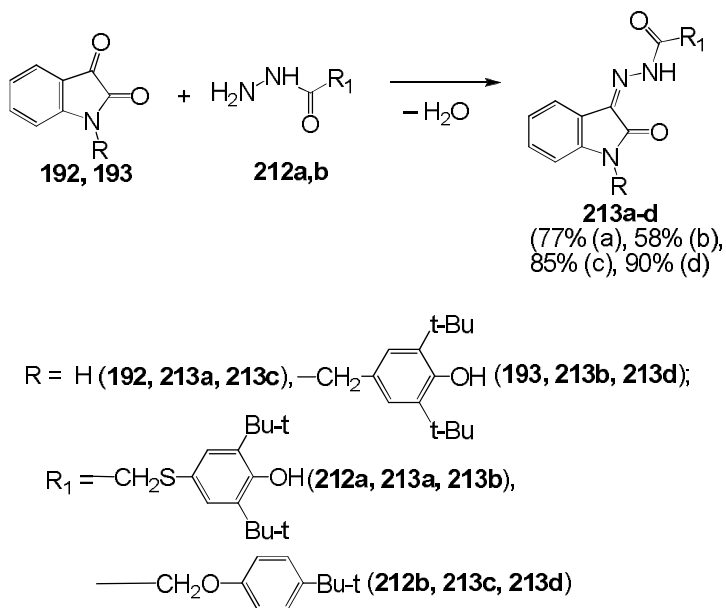


Схема 92

Для ацилгидразонов **213a-d** также характерны изомерия *E/Z* при связи C=N и изомерия *cis/trans* при амидной связи. Кипячение смеси изомеров ацилгидразонов **213a-d** в этаноле приводит к изомеризации *E*-изомера в *Z*-изомер.

Тиосемикарбазоны **214a,b** и ацилгидразоны **215a,b** изатинов, содержащие дополнительную фармакофорную группировку – фосфонатный фрагмент, синтезированы в виде индивидуальных *Z*-изомеров или смеси *E*- и *Z*-изомеров относительно C=N связи [142, 143] (схема 93).

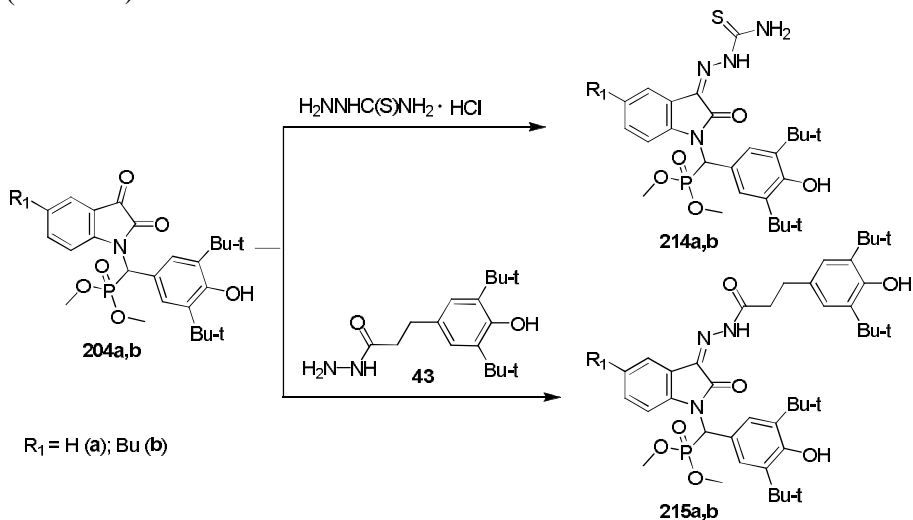


Схема 93

2.4 Биологическая и антиоксидантная активность производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами

2.4.1 Антибактериальная активность пространственно затрудненных фенольных производных изатина

Авторами работы [144] изучена антибактериальная активность ряда производных изатина, содержащих фрагменты пространственно затрудненного фенола на наиболее значимых для ветеринарии штаммах микроорганизмов.

Для первоначального скрининга антибактериальной активности использованы образцы с концентрацией 1%; антибактериальная активность определялась методом диффузии в агар (метод лунок) по диаметру зон подавления роста микроорганизмов. Методом серийных разведений определялась минимальная подавляющая концентрация (МПК) – наименьшая концентрация, приводящая к видимому подавлению роста микроорганизмов.

Как видно из представленных на рис. 2.3 данных, исследованные пространственно затрудненные фенольные производные изатина проявляют рост-ингибирующий эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Соединения **193**, **205**, **206a**, **208a,b** в отношении к *Streptococcus aureus* проявляют большую антибактериальную активность по сравнению с сульфадимезином [144]. Значения показателя МПК производных изатина **193**, **206a**, **208a,b** находятся в диапазоне от 15,6 до 62,5 мкг/мл (табл. 2.2) [144]; по данному показателю соединения **193** и **208a** находятся на уровне левомицетина, а соединения **206a** и **208b** превосходят левомицетин.

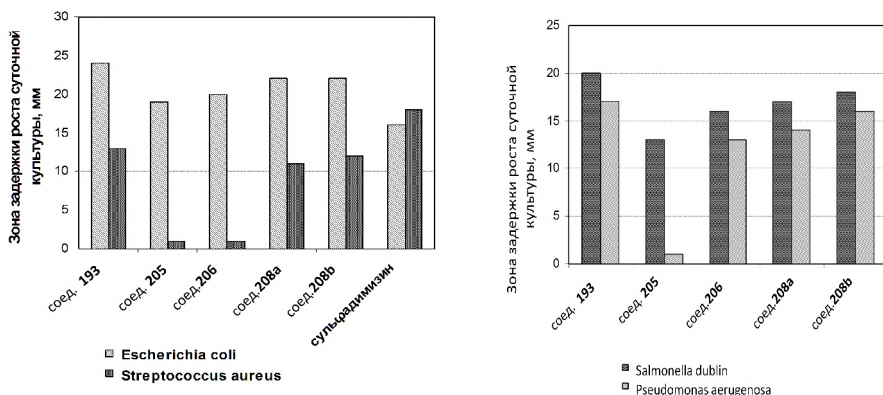
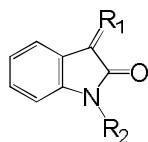


Рис. 2.3. Антибактериальная активность 1%-ных растворов производных изатина в ДМСО

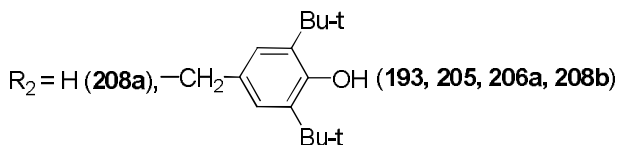
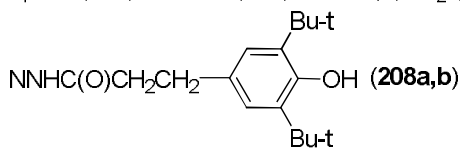
Таблица 2.2 – Минимальная подавляющая концентрация (МПК) производных изатина в ДМСО

Соединение	МПК, мкг/мл			
	<i>Streptococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella dublin</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
193	62,5	500	125	250
205	125		500	
206a	15,6		500	
208a	62,5		500	
208b	31,25	500	125	500
Левомецитин	62,5			
Тетрациклин	15,6			
Бензилпенициллин		500		

$R_1 = O$ (**193**), $NNHPh$ (**205**), $NNHC(S)NH_2$ (**206a**),



193, 205, 206a, 208a,b

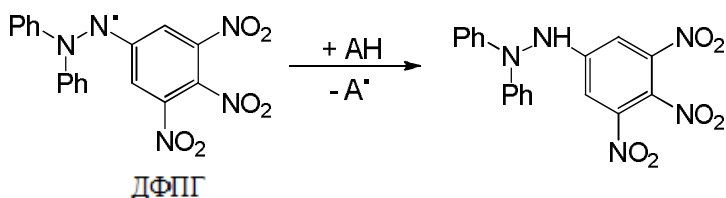


2.4.2 Антиоксидантная активность пространственно затрудненных фенольных производных индола и изатина

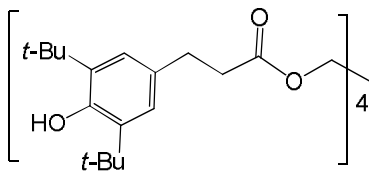
Антиоксидантная активность 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил содержащих производных индола и изатина определена в модельной реакции их взаимодействия со свободным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) [145, 146]. Данный метод широко используется для оценки антиоксидантных свойств в биологических системах [147, 148]. Определяемая по данному методу антирадикальная активность веществ, хорошо коррелирует с антиоксидантной, и может служить тестом для количественной оценки антиоксидантных свойств [75, 76].

В видимой области спектра ДФПГ в органических растворителях имеет максимум поглощения в диапазоне длин волн 515-520 нм, который исчезает при взаимодействии радикала с веществами – донорами атомов водорода [151]. Фиксируя убывание оптической плотности при 520 нм раствора ДФПГ с антиоксидантом во времени, можно рассчитать константу скорости взаимодействия исследуемого вещества с ДФПГ.

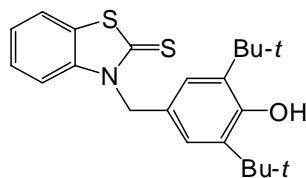
Реакцию производных индола и изатина с ДФПГ проводили при 20°C в условиях псевдопервого порядка по радикалу в среде безводного 1,4-диоксана. В этом растворителе взаимодействие ДФПГ с антиоксидантом протекает преимущественно по механизму НАТ (Hydrogen Atom Transfer) [152], который заключается в гомолитическом отрыве атома водорода от молекулы вещества (АН) и его переносе на радикал ДФПГ:



Антиоксидантную активность оценивали по величине относительной константы скорости $k_{\text{отн.}}$ (табл. 2.3), которая определялась как отношение константы скорости взаимодействия исследуемого соединения с ДФПГ к аналогичной константе, определенной для высокоэффективного антиоксиданта пентаэритрил-тетракис-3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропионат (Ирганокс 1010). В качестве антиоксиданта сравнения использовали также гетероциклический антиоксидант N-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)бензтриазол (Агидол 70).



Ирганокс 1010



Агидол 70

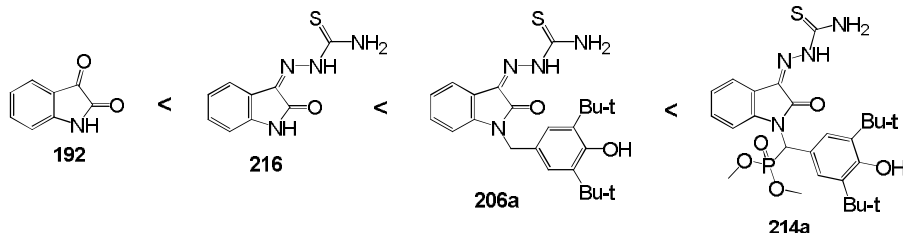
Таблица 2.3 - Относительные константы скорости реакций взаимодействия производных индола и изатина с ДФПГ

Соединение	$k_{отн}$	Соединение	$k_{отн}$
164	0,027	208b	0,891
165	0,908	210a	0,233
168	0,411	210b	0,270
192	0,033	213c	0,086
193	0,267	214a	0,685
204a	0,362	216	0,104
206a	0,188	Агидол 70	0,176
208a	0,500		

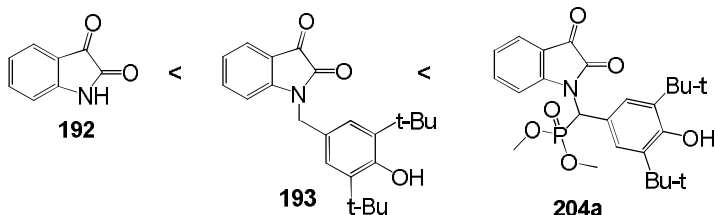
Из данных табл. 2.3 [145, 146] видно, что все синтезированные 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил содержащие производные индола и изатина обладают выраженной антиоксидантной активностью, причем прослеживаются определенные тенденции.

Индол, изатин и ацилгидразон **213c**, не содержащий пространственно затрудненный фенольный фрагмент, проявляют низкую антиоксидантную активность. Данный факт свидетельствует о том, что NH-протоны пятичленного индольного и изатинового цикла и NH-протоны гидразонного фрагмента вносят малый вклад в антиоксидантное действие исследуемых соединений.

Константа скорости взаимодействия производных изатина с ДФПГ возрастает в ряду «изатин **192** – тиосемикарбазон изатина **216** – бензилированный тиосемикарбазон изатина **206a** – фосфорилированный тиосемикарбазон изатина **214a**».

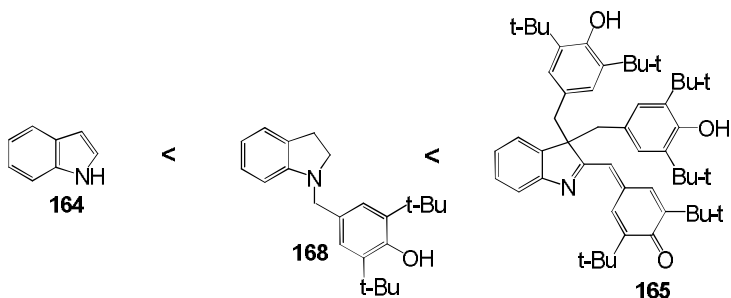


Аналогичная зависимость прослеживается и в ряду «изатин **192** – бензилированный изатин **193** – фосфорилированный бензилированный изатин **204a**».



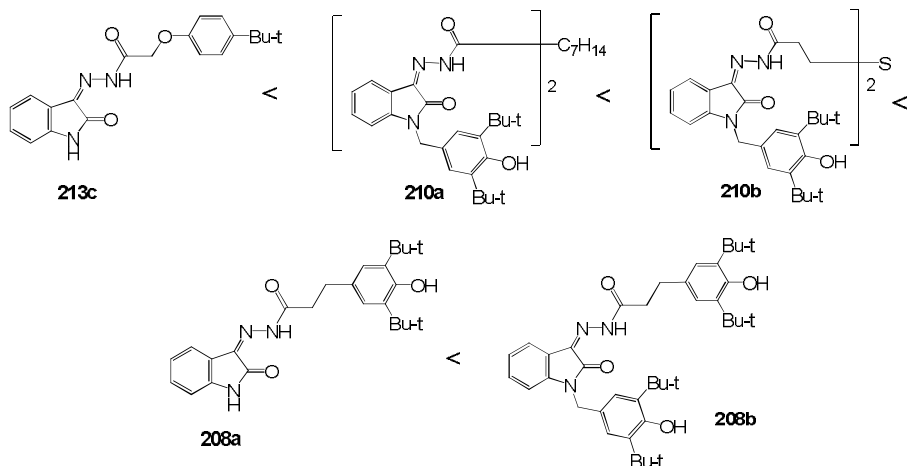
Таким образом, введение в молекулу изатина пространственно затрудненного фенольного фрагмента приводит к увеличению антиоксидантной активности. Наличие в составе молекулы, наряду с пространственно затрудненным фенольным фрагментом, фосфонатной группировки обеспечивает наибольший антиоксидантный эффект.

В ряду «индол **164** – бензилированный дигидроиндол **168** – бензилированный индол **165**» антиоксидантная активность увеличивается с ростом в составе молекулы количества пространственно затрудненных фенольных фрагментов.



В ряду ацилгидразонов **208a,b**, **210a,b** и **213c** введение в молекулу изатинового производного пространственно затрудненного фенольного фрагмента приводит к увеличению антиоксидантной активности. Наличие пространственно затрудненного фенольного фрагмента в положении 3 изатинового фрагмента [ацилгидразоны (**208a,b**)] обеспечивает более высокую антирадикальную активность, чем замена NH-протона пятичленного изатинового цикла на аналогичный фрагмент [ацилгидразоны (**210a,b**)]. При этом следует

отметить, что согласно литературным данным [153] в антиоксидантную активность гидразонов гидроксibenзальдегидов основной вклад вносит как раз NH-группа гидразонного фрагмента.



В целом исследованные пространственно затрудненные фенольные производные индола и изатина являются перспективными антиоксидантами, превосходящими по величине константы скорости реакции с ДФПГ гетероциклический антиоксидант Агидол 70. Наибольшую антирадикальную активность среди исследованных соединений проявили соединения **165** и **208b**, сравнимые по активности с высокоэффективным тетракис-фенольным антиоксидантом Ирганокс 1010.

2.4.3 Антиоксидантная активность пространственно затрудненных фенольных производных индола и изатина в галобутилкаучуках

Антиоксидантную активность производных индола и изатина, содержащих фрагменты пространственно затрудненного фенола, определяли в условиях термоокислительного старения хлор- (ХБК) и бромбутилкаучуков (ББК) [139, 154, 155]. Данные полимеры широко используются в шинной и резинотехнической промышленности и для изготовления полимерных изделий медицинского назначения [156].

Галоидированные бутилкаучуки требуют разностороннего подхода к их стабилизации, включающей ингибирование процессов

дегидрохлорирования, термоокислительной деструкции и структурирования во время их выделения, сушки и дальнейшей переработки [157]. Именно поэтому, стабилизирующие системы для ХБК и ББК должны содержать компоненты, способные акцептировать катализирующий дальнейшую деструкцию полимера галогенводород и выполнять функцию антиоксиданта. Синтезированные пространственно затрудненные фенольные производные индола и изатина (165, 168, 170, 193, 205, 206a, 208a,b, 210a,b, 213a-c, 216) являются полифункциональными соединениями, которые могут обеспечивать антиокислительное действие за счет наличия пространственно затрудненного фенольного, гидразонного, азометинового, сульфидного фрагментов и NH-группы пятичленных индольного или изатинового колец.

Известно, что ионы металлов, содержащиеся в полимере либо как остатки каталитической системы, либо попадающие извне, способствуют процессам дегидрохлорирования, и являются катализаторами термоокислительной деструкции полимерных цепей [158]. Следовательно, в стабилизирующие композиции для ХБК целесообразно также включать соединения, способные образовывать устойчивые комплексы с металлами. Комплексообразующая способность гидразонов и тиосемикарбазонов изатина известна и широко освещена в научной литературе [159-162].

Ингибирующий эффект изучаемых соединений на процесс дегидрогалогенирования галобутилкаучуков оценивали по величине индукционного периода (время до начала выделения галогенводорода), который представляет собой относительную оценку эффективности антиоксиданта. Тенденцию к выделению галогенводорода в условиях термоокислительного старения ХБК и ББК определяли по ГОСТ 14014-91 (ИСО 182/1-90) [163].

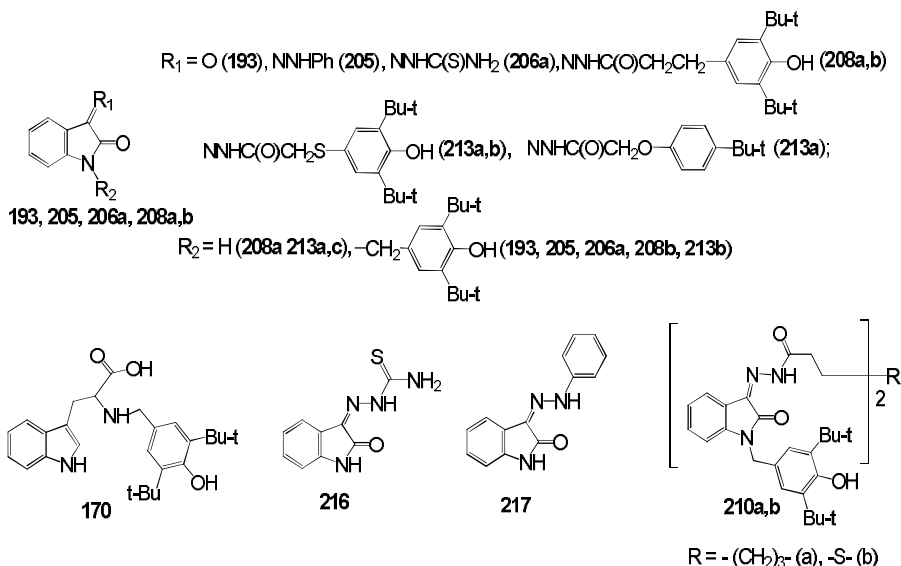
Помимо исследуемых производных индола и изатина, все стабилизирующие рецептуры имели в своем составе постоянные компоненты: акцепторы галогенводорода – Эпоксом (эпоксидированное соевое масло) и стеарат кальция, являющийся также антиагломератором. В качестве антиоксиданта сравнения использовали промышленный стабилизатор Ирганокс-1010, используемый на ОАО «Нижекамскнефтехим» для стабилизации ХБК и ББК.

Полученные экспериментальные данные (табл. 2.4) свидетельствуют о том, что все синтезированные 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил содержащие производные индола и изатина обладают выраженной стабилизирующей способностью. Индукционные периоды

дегидрохлорирования образцов ХБК, стабилизированных исследуемыми соединениями, находятся на уровне образца, содержащего высокоэффективный антиоксидант Ирганокс-1010, или превосходят его.

Таблица 2.4 - Время до начала выделения галогенводорода (τ) при термоокислительной деструкции галобутилкаучуков (170 °С, $[C_{AO}] = 0,1$ % масс., $[C_{\text{ЭПОКСОМ}}] = 1,5$ % масс., $[C_{(CaSt_2)}] = 1,5$ % масс.)

Соединение	τ , мин		Соединение	τ , мин	
	ХБК	ББК		ХБК	ББК
Без стабилизатора	79	43	208a(II)	120	56
Ирганокс-1010	120	56	208b	105	73
164	89	56	210a	137	43
165	153	58	210b	132	49
170	113	51	213a	127	48
192	95	55	213b	132	54
193	139	56	213c	82	43
205	167	70	216	133	55
206a	164	62	217	124	54
208a(I)	80	56			



Введение пространственно затрудненного фенольного фрагмента практически во всех случаях приводит к увеличению индукционного периода дегидрохлорирования образцов ХБК, при этом, основываясь на низкой активности незамещенных индола, изатина и ацилгидразона **213с**, можно сделать вывод, что изатиновый и гидразонный фрагменты вносят незначительный вклад в стабилизирующее действие. В условиях термоокисления ХБК данная тенденция прослеживается для соединений **164** и **165**, **192** и **193**, **217** и **205**, **216** и **206a**.

В ряду ацилгидразонов изатина **208a,b**, **210a,b** и **213a-c** введение в молекулу изатинового производного атома серы приводит к увеличению индукционного периода дегидрохлорирования ХБК. Следует отметить, что ацилгидразоны **208a(I)** и **208a(II)** являющиеся *E*- и *Z*-изомерами при двойной связи C=N значительно различаются по стабилизирующей активности в условиях термоокисления ХБК. Индукционные периоды дегидрохлорирования образцов ХБК, стабилизированных *Z*- и *E*-изомерами, составляют 120 мин и 80 мин, соответственно. Образец ХБК, стабилизированный ацилгидразоном **208b**, представляющим собой смесь *E*- и *Z*-изомеров, характеризуется промежуточным значением индукционного периода дегидрохлорирования, что может быть объяснено суммарным ингибирующим эффектом изомеров, различающихся пространственным строением.

Процесс дегидробромирования бромбутилкаучука характеризуется гораздо меньшими индукционными периодами по сравнению с дегидрохлорированием хлорбутилкаучука вследствие меньшей прочности связи C–Br (табл. 4) [164]. В условиях термоокисления ББК производные индола и изатина **193**, **165**, **205**, **206a**, **208a-b**, **213b**, содержащие пространственно затрудненные фенольные фрагменты, оказывают стабилизирующее действие, сравнимое с таковым для промышленного стабилизатора Ирганокс-1010. Относительный вклад пространственно затрудненного фенольного и гидразонного фрагментов, а также NH-протонов пятичленного индольного и изатинового циклов в антиокислительную активность исследованных соединений в условиях термоокисления ББК, по-видимому, не столь однозначен, как в случае ХБК. Так, замена NH-протона изатинового кольца в гидразоне **217** на 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильный фрагмент приводит к существенному увеличению антиокислительной активности соединения **205**. В то же время образец ББК, стабилизированный незамещенным изатином **192** и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилированным изатином **193**, имеет

практически одинаковый индукционный период дегидробромирования. Также не отмечается различий в эффективности ингибирующего действия *Z*- и *E*-изомеров ацилгидразонов **208a**.

Таким образом, производные индола и изатина, содержащие 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильные фрагменты, являются перспективными антиоксидантами и могут быть использованы для стабилизации свойств галобутилкаучуков в условиях их получения, переработки и эксплуатации.

ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА 4-ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Гидразид 4-пиридинкарбоновой (изоникотиновой) кислоты **52** – изониазид – является ключевым препаратом, входящим в состав практически всех схем профилактики и лечения туберкулеза животных и человека [112, 165, 166]. Механизм действия изониазида на микобактерии точно не известен, хотя предполагается, что он может блокировать фермент, ответственный за биосинтез высших жирных кислот, участвующих в формировании клеточных стенок микобактерий [167].

Известно, что изониазид является токсичным препаратом [168], при продолжительном применении вызывает серьезные побочные эффекты, а некоторые штаммы микобактерий быстро приобретают к нему резистентность [169]. Важно отметить, что токсичность изониазида связана в основном с его метаболитами [170], поэтому синтез аналогов этого препарата, возможно, с другим типом метаболизма, приводящим к снижению токсичности, вызывает особый интерес и является перспективной задачей. Так, в патентах [171, 172] описан новый препарат – никотиноилгидразон диметилового эфира 4-кето-2-метилпент-2-илфосфоновой кислоты **219**, который обладает высокой антитуберкулезной активностью (МИК 10 мкг/мл), а его токсичность в 10-15 раз меньше токсичности изониазида. Гидразон **219** получен взаимодействием изониазида **218** с диметилowym эфиром 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты (димефосфон) **220**, который обладает широким спектром биологической активности, в том числе и антиоксидантными свойствами [173]:

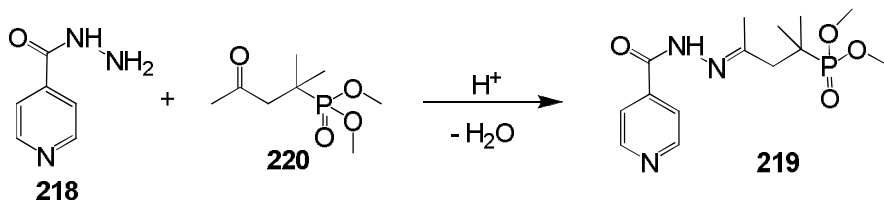
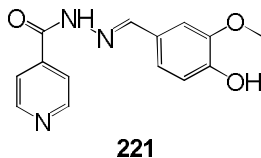


Схема 94

Среди противотуберкулезных препаратов на основе изониазида известен также фтивазид **221** [173, 174], в состав молекулы которого

входит 3-метокси-4-гидроксифенильный фрагмент, обладающий антиоксидантными свойствами [175]. Фтивазид **221** характеризуется меньшей токсичностью при близкой к изониазиду противотуберкулезной активности [176].



Таким образом, введение в молекулу изониазида антиоксидантных фрагментов может быть перспективным способом снижения токсичности этого препарата.

В работе [177] описан синтезирован ряда гибридных структур на основе изониазида и пространственно затрудненных фенолов. Взаимодействием 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзилацетата **111e** с изониазидом **218** получено производное изониазида **222**, содержащее два фрагмента пространственно затрудненного фенола (схема 95).

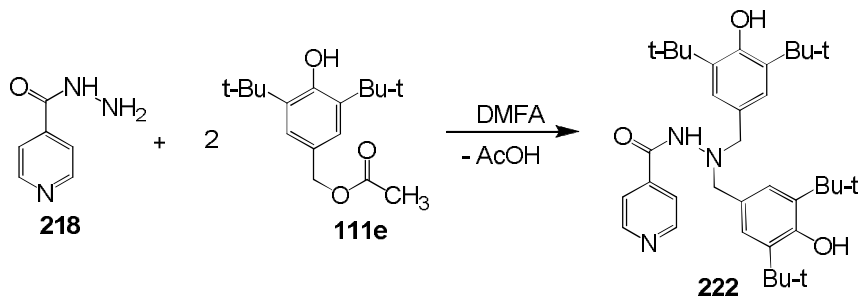


Схема 95

Гидразон **222** существует в виде двух стабильных во временной шкале ЯМР ^1H пространственных форм. По-видимому, это *цис*- и *транс*-формы, обусловленные затрудненным вращением вокруг связи $\text{C}(\text{O})\text{-N}$, что часто наблюдается в гидразидах и гидразонах [134]. Следует отметить, что в одной из форм, ввиду затрудненности вращения вокруг связей C-N , метиленовые протоны не эквивалентны и проявляются в виде уширенной АВ-системы (рис. 3.1). В другой пространственной форме вращение вокруг связей C-N свободное и протоны CH_2 -группы проявляются в виде синглета. Соотношение пространственных форм 1 : 1.5

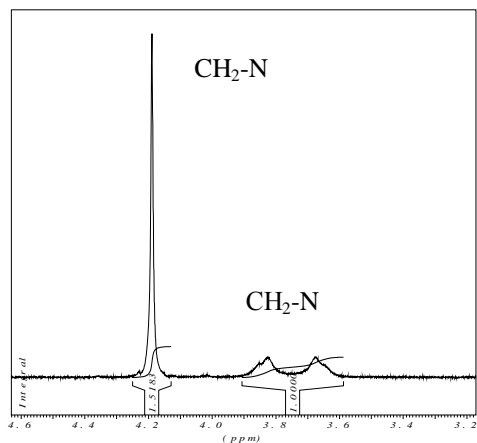


Рис. 3.1. Фрагмент спектра ЯМР ^1H (CDCl_3) соединения **222**

При взаимодействии изониазида **218** с альдегидами **223-225** с высокими выходами получены ацилгидразоны **226-228** с фрагментами пространственно затрудненного фенола [24, 177]:

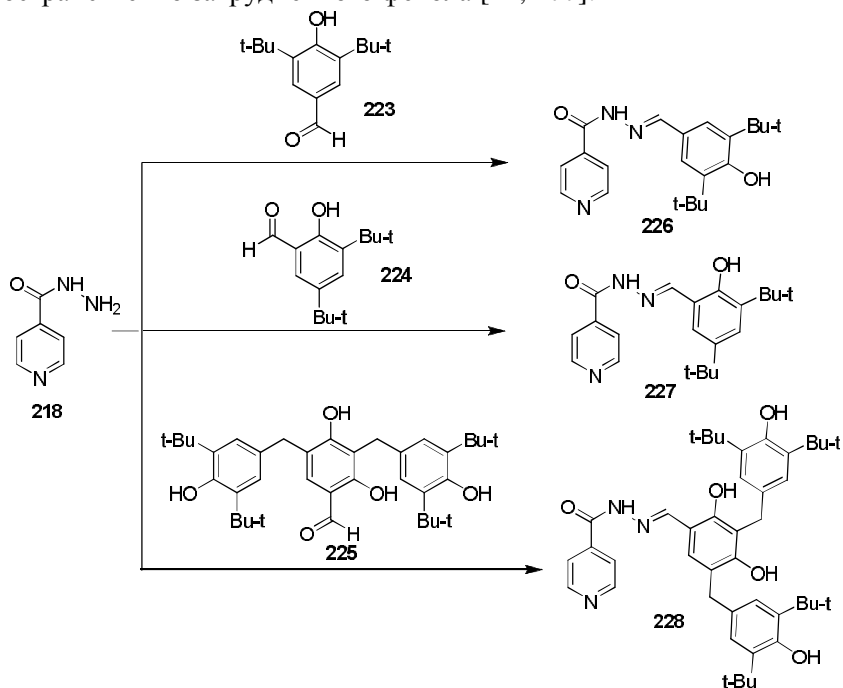
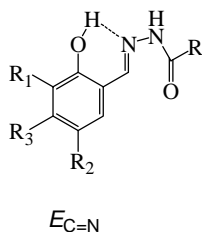


Схема 96

Согласно спектру ЯМР ^1H , ацилгидразон **226** получен в виде двух изомеров, по-видимому, *Z*- и *E*-изомеров относительно связи $\text{CH}=\text{N}$ в соотношении 5 : 1. На это указывает двойной набор сигналов протонов групп NH , CH , OH , ArH , относительная интенсивность которых соответствует указанному соотношению.

Ацилгидразоны **227** и **228** получены в виде изомера $E_{\text{C}=\text{N}}$, о чем свидетельствует наличие в ЯМР ^1H спектрах этих соединений слабополюного сигнала протона HO -группы, находящейся в *орто*-положении к фрагменту $\text{C}=\text{N}-\text{NH}$ (11.8 м.д.).



В работе [85] осуществлено 1,6-присоединение изониазида к фосфорилированному метиленхинону **203a** (схема 97).

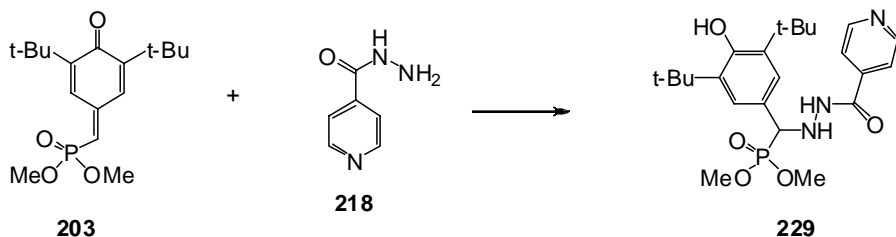


Схема 97

Известно, что основания Шиффа, полученные из *N*-замещенных изатинов и изониазида, обладают значительной противотуберкулезной активностью и могут быть использованы для терапии туберкулезных инфекций, резистентных к изониазиду [178]. В работах [179] описаны новые гибридные соединения **230a-c** и **231**, содержащие фрагменты изониазида, изатина и пространственно затрудненного фенола (схема 98).

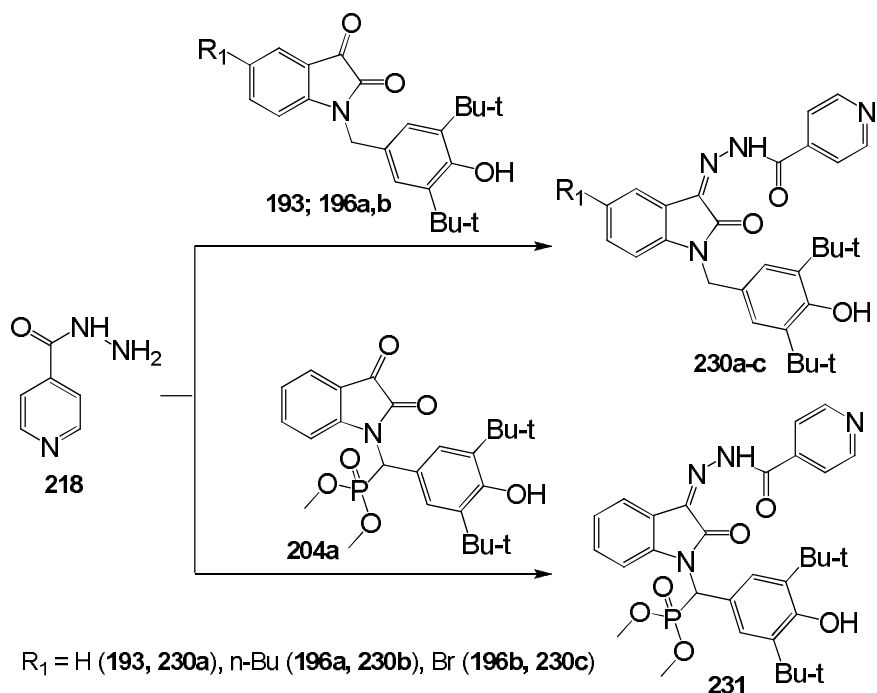
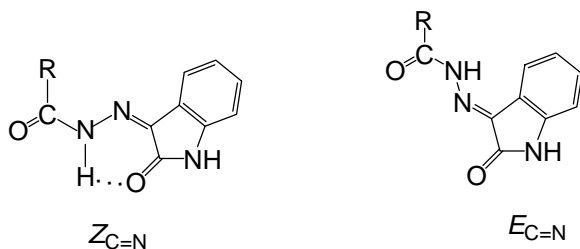


Схема 98

Соединения **230a-c**, **231** получены в виде $Z_{C=N}$ изомеров, стабилизированных внутримолекулярной водородной связью (хим. сдвиг NH протона у ацилгидразона **230b** равен 14.2 м.д.)



Геометрия соединения **230a** приведена на рис. 3.2.

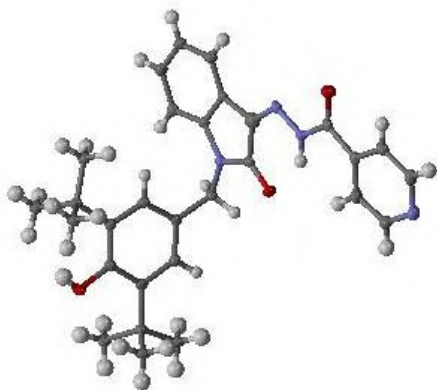


Рис. 3.2. Геометрия молекулы **230a** в кристалле

Результаты исследования туберкулостатической активности и токсичности производных изониазида **222**, **226-228** и **230a** приведены в работе [85, 180]. Острая смертельная доза (LD_{50} ; *per os*) синтезированных производных изониазида **222**, **226-228** и **230a** находится в диапазоне от 800 до более чем 2000 мг/кг (табл. 3.1), что значительно превосходит аналогичный показатель для изониазида (LD_{50} около 178 мг/кг, II класс опасности, вещество высокоопасное) [168]. По способности вызывать острое отравление соединения **222**, **226-228** и **230a** можно отнести к «веществам умеренно-опасным» (III класс опасности) [168].

Таблица 3.1 - Острая токсичность и туберкулостатическая активность производных изониазида **222**, **226-228** и **230a**

Соединение	Токсичность острая (LD_{50} , мыши, <i>per os</i> ; мг/кг)	Туберкулостатическая активность (МИК; мг/л)	Терапевтический индекс ($LD/МИК$)
Изониазид	≈200	0,1	≈2000
222	≥2000	12,5	≥160
226	≥2000	6,1	≥328
227	≈800	12,5	≈64
228	≥2000	12,5	≥160
228a	≈1000	0,1	≈10000
230a	≥2000	12,5	>160

Среди пространственно затрудненных производных изониазида наилучшим терапевтическим индексом характеризуется соединение **220a**. Туберкулостатическая активность соединения **228** сопоставима с аналогичным показателем известного противотуберкулезного препарата – тиацетазона (тибона), минимальная ингибирующая концентрация которого равна 5 мкг/мл [112]. Следует отметить, что широкому практическому применению тибона препятствует его относительно высокая токсичность [166].

Таким образом, введение пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулу изониазида приводит к значительному снижению токсичности этого противотуберкулезного препарата. «Гибридные структуры» на основе изониазида и пространственно затрудненных фенолов, и прежде всего соединения **60**, представляют интерес для дальнейших углубленных исследований возможности их применения для противотуберкулезной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей монографии обобщены и систематизированы результаты исследований по синтезу и свойствам гибридных гетероциклических пространственно затрудненных фенольных антиоксидантов. Рассмотрены синтетические подходы к получению этих соединений.

Впервые синтезированы фосфорилированные пространственно затрудненные фенольные производные изатина. Разработаны методы синтеза новых полифункциональных ингибиторов радикально-цепных окислительных процессов на основе пространственно затрудненных фенолов – производные индола, изатина и гидразида 4-пиридинкарбоновой кислоты (изониазида).

Установлена высокая бактериостатическая активность пространственно затрудненных фенольных производных изатина в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, превосходящая в ряде случаев в отношении к *Streptococcus aureus* аналогичные показатели сульфадимезина и левомицетина.

По антиоксидантной активности, определенной в модельной реакции взаимодействия со свободным хромоген-радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ), некоторые 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилсодержащие производные индола и изатина превосходят гетероциклический антиоксидант Агидол 70 и сравнимы с высокоэффективным промышленным антиоксидантом Ирганокс 1010.

Выявлена высокая антиоксидантная активность производных индола и изатина, содержащих фрагменты пространственно затрудненного фенола, в условиях термоокислительного старения хлор- и бромбутилкаучуков. Установлено, что $E_{C=N}$ - и $Z_{C=N}$ -изомеры пространственно затрудненных фенольных ацилгидразонов изатина значительно различаются по стабилизирующей активности в условиях термоокисления ХБК. Установлено, что модификация изониазида пространственно затрудненными фенольными фрагментами приводит к снижению токсичности этого противотуберкулезного лекарственного средства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Мир, 2003. – 192с.
2. Силин М.А. Азотсодержащие гетероциклические системы, включающие фрагменты пространственно затруднённого фенола и гетерильные заместители. Синтез, свойства, применение: дис. ...докт. хим. наук: 02.00.03 / Силин Михаил Александрович – М., 2005. – 564 с.
3. Келарев В.И. Синтез производных Δ^2 -имидазолин-5-она и имидазолидина, содержащих остаток пространственно затруднённого фенола / В.И. Келарев, М.А. Силин, О.А. Борисова // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – №6. – С.856-862.
4. Pat. 62-57553 Japan (1986) / I. Katsumi, H. Kondo, K. Yamashita, T. Hidaka // C.A. – 1986. Vol. 105. – 78816.
5. Pat. 4357345 USA (1983). Substituted furans / G.G.I. Moore; заявитель и патентообладатель Riker Laboratories. – № US4357345 A; заявл. 23.11.1981; опубл. 02.11.1982.
6. Н.А. Мукменева, Е.Н. Черезова, О.А. Черкасова, В.Х. Кадырова, А.В. Ильясов, Ш.К. Латыпов, И.А. Литвинов, О.Н. Катаева, В.А.Наумов // Журнал органической химии. – 1990. – Т.26. – Вып.12. – С. 2493-2497.
7. Pat. 5097039 US (1992). Phenolic benzothiazole derivatives and their use as corrosion inhibitors / A. Braig, H-R. Meier, D.G. Leppard, R.C. Wasson, E. Phillips; заявитель и патентообладатель Ciba-Geige Corporation. № US 07/393,612; заявл. 14.08.1989; опубл. 17.03.1992.
8. Пат. 2019558 Россия, МКИ C10L1/18, C10L1/22. Присадка к топливу / И.А. Голубева, Т.П. Вишнякова, Т.В. Попова, Е.В. Клинаяева, Ф.Б. Гершанов, О.А. Воронина, Н.В. Любимов, В.С. Яковлев, А.П.Крючкова; заявитель и патентообладатель Стерлитамакский нефтехимический завод. - № 5035656/04; заявл. 02.04.1992; опубл. 15.09.1994.
9. Пат. 2042709 Россия, МКИ C10L1/22, C10L1/24. Присадка к топливу / Ф.Б. Гершанов, О.А. Воронина, Е.В. Клинаяева, Н.В.Любимов, И.А. Голубева; заявитель и патентообладатель Стерлитамакский нефтехимический завод. - № 5035658/04; заявл. 02.04.1992; опубл. 27.08.1995.

10. Pat. 3281473 US (1966). Method of preparing dibenzol sulfides / F.X. O'Shea. заявитель и патентообладатель US Robber Co. № US3281473 A; заявл. 01.08.1963; опубл. 25.10.1966.
11. Новые возможности реакции Даффа / И.С. Белостоцкая [и др.] // Журнал органической химии. – 2005. – Т.41. – Вып.5. – С.718-721.
12. Окислительная гетероциклизация 6-бром-2,4-ди-трет-бутилфенола / И.С. Белостоцкая [и др.] // Известия АН СССР. Сер. Химич. – 1986. – №3. – С.703-706.
13. Вольева В.Б. Дегидратация 2,2'-дигидрокси-3,3',5,5'-тетра-трет-бутилфенила под действием молекулярного брома – новый путь к производным дибензофурана / В.Б. Вольева, И.С. Белостоцкая, В.В.Ершов // Известия АН. Сер. Химич. – 1996. – №3. – С.784-785.
14. Твердофазное бромирование пространственно затрудненных фенолов / В.Б. Вольева [и др.] // Известия АН. Сер. Химич. – 1996. – №3. – С.1310-1312.
15. Взаимодействие изомерных 3,6- и 3,5-ди-трет-бутил-орто-бензохинонов с аммиаком / В.Б. Вольева [и др.] // Известия АН. Сер. Химич. – 1995. – №9. – С.1789-1793.
16. Fukata G. Cyclohexadienones. 9. Reaction of 4-Halo-2,4,6-tri-*tert*-butyl-2,5-cyclohexadien-1-ones with Pyrazoles and Preparation of 1-(2-Hydroxyphenyl)- and 1-(4-Hydroxyphenyl)pyrazoles / G. Fukata, T. Itoh, M.Tashiro // Heterocycles. – 1982. – Vol.19. – №8. – P.1487-1489.
17. Fukata G. Cyclohexadienones. 5. Reaction of 4-Halo-2,4,6-tri-*tert*-butyl-2,5-cyclohexadien-1-ones with Imidazoles / G. Fukata, T. Itoh, M.Tashiro // Heterocycles. – 1981. – Vol.16. – №4. – P.549-554.
18. Tashiro M. Selective Preparations; 36¹. A Convenient Preparation of 2- and 4-(1-Imidazolyl)-phenols and their Benzo Analogs using the *t*-Butyl Group as a Positional Protective Group / M. Tashiro, T. Itoh, G.Fukata // Synthesis. – 1982. – №3. – P.217-219.
19. Pat. 4335165 USA (1986) / G.G.I. Moore // C.A. – 1986. – Vol.104. – 34081.
20. Pat. 87-87580 Japan (1987) / K. Kanai, K. Goto, K. Hashimito, Y.Tsuda // C.A. – 1987. – Vol.107. – 134239.
21. Jurd. L. Synthesis of mannich bases of bioactive benzylphenols / L. Jurd // J. Heterocycl. Chem. – 1984. – Vol.21. – №1. – P.81-84.
22. Ger. Offen 3143327 / E. Mueller, I. Niclke, I. Roch, B. Narr, W.Hearmann, I.M. Weisenberger // C.A. – 1982. – Vol.97. – 144768.

23. Studies on Styrene Derivatives. I.: Synthesis and Antiinflammatory Activities of α -Benzylidene- γ -butyrolactone Derivatives / I. Katsumi [и др.] // Chem. Pharm. Bull. – 1986. – Vol.34. – №1. – P.121-129.

24. Абу-Аммар В.М. Моно- и полиядерные гетероциклические соединения с фрагментами экранированного фенола. Синтез и применение: автореф. дис. ...докт. хим. наук: 02.00.03 / Абу-Аммар Валид Молхем. – М., 2007. – 49с.

25. Синтез, структура и антиокислительные свойства симметричных серосодержащих трисфенолов / Т.А. Барсукова [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т.26. – №9. – С.19-25.

26. Келарев В.И. Стабилизаторы и модификаторы органических материалов на основе производных *сим*-триазина / В.И. Келарев, В.Н.Кошелев, И.А. Голубева, О.В. Маслова. – М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1996. – 64с.

27. Синтез и исследование сульфидов ряда *симм*-триазина в качестве полифункциональных присадок к смазочным маслам / В.И. Келарев [и др.] // Нефтехимия. – 2004. – Т.44. – №4. – С.313-317.

28. Исследование ингибирующего действия тиопроизводных *симм*-триазина, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного фенола, при окислении реактивного топлива / В.Н. Кошелев [и др.] // Нефтепереработка и нефтехимия. – М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1995. – №1. – С.25-28.

29. Мельников Л.И. Химические средства защиты растений. Справочник / Л.И. Мельникова, К.В. Новожилов, Т.Н. Нылова. – М.: Химия, 1980. – 385с.

30. Политриазины / Г.М. Погосян [и др.]. – Ереван: Изд. АН АрмССР, 1987. – 615с.

31. Пат. 2191178 РФ, МКИ C07D251/24, A61K7/06. Симметричные производные триазина и способы получения / заявитель и патентообладатель Циба специалти кемикалс холдинг – №99113456/04; заявл. 10.11.1997; опубл. 20.10.2002.

32. Pat. 283857 Eur. (1989) / W. Kloetzer, M. Montavon, R.Muessner, N. Singewald // C.A. – 1989. – Vol.110. – 95236.

33. В.Н. Кошелев, Н.В. Белов, В.И. Келарев, Г.В. Морозова, Р.А.Караханов, Я. Богуславская // VII Междунар. Собрание по химич. реактивам «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Тез. докл. – Уфа. – М., 1994. – С. 56.

34. Pat. 72-09748 Japan (1972) / K. Mori, Sh. Ikebe, H. Konihiro, N.Kowano // C.A. – 1972. – Vol.77. – 153703.

35. Pat. 72-097448 Japan (1972) / K. Mori, Sh. Ikebe, H. Konihiro, N.Kowano // C.A. – 1972. – Vol. 77. – 141326.

36. Жунгиеру, Г.И Взаимодействие индолов и оксииндолов с некоторыми альдегидами / Г.И Жунгиеру, Г.А. Драгалина, Г.Н.Дорофеев // Химия гетероциклических соединений. –1979. – №1. – С.40-43.

37. Synthesis and biological evaluation of 5-[[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]methylene]oxazoles, -thiazoles, and -imidazoles: novel dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors with antiinflammatory activity / P.C. Unangsi [и др.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol.37. – №2. – P. 322-328.

38.Coheti L.A. The Interaction of p-Phenolate Ions with Side-chain Electrophiles / L.A. Coheti, W.M. Jones // J. Amer. Chem. Soc. – 1962. – Vol.84. – №10. – P.1629-1632.

39. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. Part III / Y. Isomura [и др.] // Chem. Pharm. Bull. – 1984. – Vol.32. – №1. – P.152-157.

40. А.Н. Горбунов, В.Н. Монастырская, А.А. Амбарцумян, М.Ю. Тобоева, О.Ю. Охлобыстин // Всесоюзное совещ. «Перспективы расширения ассортимента химич. реактивов». Тез. докл. – Ярославль, 1987. – с. 144.

41. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. Part I / Y. Isomura [и др.] // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – Vol. 31. – №11. – P. 3168-3178.

42. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position. Part II / Y. Isomura [и др.] // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – Vol. 31. – №11. – P. 3179-3183.

43. Влияние производных Δ^2 -имидазолина и тиазолидин-4-она, содержащих фрагменты экранированного фенола, на термоокислительную стабильность синтетических масел / В.И.Келарев [и др.] // Нефтехимия. – 2000. – Т. 40. – № 1. – С. 53-57.

44. Келарев В.И. Синтез производных Δ^2 -имидазолин-5-она и имидазолидина, содержащих остаток пространственно затруднённого фенола / В.И. Келарев, М.А. Силин, О.А. Борисова // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – №6. – С. 856-862.

45. Синтез производных 1,2,4-триазоло[3,4-b]-1,3,4-тиадиазола, содержащих фрагменты пространственно затруднённого фенола /

В.И. Келарев [и др.] // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2003. – Т. 46. – №7. – С. 3-7.

46. Ger. Offen 2008414/ R.H. Biland, M. Duennenberger // C.A. – 1970. – Vol. 73. – 120604.

47. Pat. 93-255275 Japan / C.A. – 1994. – Vol. 120. – 217653.

48. Кошелев В.Н. Синтез и превращения пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений с двумя и тремя гетероатомами. Дис... д-ра хим.наук. М.: ГАНГ, 1995 г.

49. Кошелев В.Н. Синтез 1,2-дизамещенных имидазолинов на основе производных 3-(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил)-пропионовой кислоты / В.Н. Кошелев, В.И. Келарев, А.Ф. Лунин // Журн. Всесоюз. Хим. общ-ва им. Д.И. Менделеева. – 1984. – Т.29. – №4. – С. 110.

50. В.Н. Кошелев, В.И. Келарев, Г.В. Оглоблина, Р. Фазлиева // Республиканская научно-технич. конф. «Проблемы химии и химич. технологии». Тез. докл. – Уфа, 1984. – С.38.

51. Ger. Offen 2008464/ R.H. Biland, M. Duennenberger // C.A. – 1970. – Vol.73. – 120608.

52. Pat. EP0269981 3-Alpha-(3,5-di-t-butyl-4-hydroxyphenyl)-alkanoyl pyrroles, their de-oxy analogs, and therapeutic uses thereof / I.M. Muchowski, R.I. Greenhouse, I.M. Young, D.V.K. Murthy, B.H. Vickerg, K.A.M. Walker, R.C.Chin, A. Prince, M.M.Povzhitov, I.O. Gardner // C.A. – 1988. – Vol. 109. – 14340.

53. Pat. 4677113 USA (1987). Di-t-butylphenols substituted by a thenoyl group / R.L. Bell, G.G.I. Moore; заявитель и патентообладатель Riker Laboraratories. – № US4677113 А; заявл. 22.04.1986; опубл. 30.06.1987.

54. Келарев, В.И. Синтез 2,5-дизамещённых 1,3,4-оксадиазолов, содержащих пространственно затруднённую 4-гидрокси-3,5-ди(трет-бутил)фенильную группировку / В.И. Келарев, В.Н. Кошелёв, М.А.Силин // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – №6. – С.822-828.

55. Синтез 2-замещённых и 2,3-дизамещённых хиназолин-4-онов, содержащих остаток пространственно затруднённого фенола / В.И. Келарев [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – №5. – С. 729-735.

56. Синтез и применение гетероциклов с фрагментами экранированного фенола. Часть I. Иминоэфиры карбоновых кислот в синтезе конденсированных гетероциклов с фрагментом

экранированного фенола / В.М. Абу-Аммар [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2006. – Т. 10. - №7. – С. 40-46.

57. Бухаров С.В. Новые методы синтеза и свойства пространственно затрудненных фенольных стабилизаторов: автореф. дисс. ...докт. хим. наук: 02.00.03 / Бухаров Сергей Владимирович – Казань, 2004. – 44 с.

58. Брук Ю. А. Экранированные фенолы I. Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилбромида с аминами / Ю.А. Брук, Р.Ю. Рачинский // Журнал общей химии. – 1964. – Т.34. – №9. – С.2983-2987.

59. Hypolipidemic imidazoles / R.H. Baggaley [и др.] // J. Med. Chem. – 1975. – Vol.18. – №8. – P.833-838.

60. Pat. 31302 Eur. (1981) / I. Rody, M. Slondo // C.A. – 1981. – Vol. 95. – 187267.

61. Горбунов Д.Б. Производные 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-N,N-диалкилбензиламинов в реакциях бензилирования: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Горбунов Дмитрий Борисович – Москва, 1994. – 118 с.

62. M. Wakselman, J.C. Robert, G. Decodts, M. Vilkas // Bull. Soc. Chim. Fr. Pt.2. – 1973. – №3. – P.1179-1182.

63. J. Herdan, A.T. Balaban, N. Negoita, N. Green // Rev. Roum. Chim. – 1983. – Vol. 28. – №2. – P.129-132.

64. Бухаров С.В. Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилacetата с аминами / С.В. Бухаров, Г.Н. Нугуманова, Н.А. Мукменева // Журнал общей химии. – 1998. – Т.68. – №10. – С.1678-1681.

65. Пат. 2059629 Россия, МКИ C07D277/74. Способ получения S-(3,5-дитрет-бутил-4-гидроксibenзил)-2-бензтиазолилсульфида / В.Х. Кадырова, Н.А. Мукменева, Р.Н. Зиятдинов, А.А. Серпокрылов, Л.М.Пилишкина, Р.С. Жукова, Е.Н. Черезова; заявитель и патентообладатель Казанский государственный технологический университет. – № 94005396/04; заявл. 15.02.1994; опубл. 10.05.1996.

66. Узоков Г. И. Синтез и исследование свойств сополимеров винилхлорида с непредельными производными 2-меркаптобензоксазола: автореф. дисс. ...канд.хим.наук: 02.00.06 / Узоков Ганижон Ибрагимович – Ташкент, 1991. – 22с.

67. Synthesis, characterization and biological activity of various substituted benzothiazole derivatives / Н. Kaur [и др.] // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2010. – Vol. 5. – №1. – P. 67-76

68. Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzothiazole derivatives / V. Devmurari [и др.] // *Int. J. ChemTech Res.* – 2010. – Vol. 2. – №1. – P. 681-689.

69. De Wever H. Biodegradation and toxicity of benzothiazoles / H. De Wever, H. Verachtert // *Water Research.* 1997. – Vol.31. – №11. – P.2673-2684.

70. Yan C.W. Investigation of inhibition of 2-mercaptobenzooxazole for cooper corrosion / C.W. Yan, H.C. Lin, C.N. Cao // *Electrochimica Acta.* 2000. – Vol. 45. – № 17 – P. 2815-2821.

71. Алкилирование и аминометилирование 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тиона / А.Я. Беспалов [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* 2014. – №11. – С.1684-1696

72. Каниболоцкая Л.В., Одарюк В.В., Бураков Н.И., Одарюк И.Д., Каниболоцкий А.Л., Шендрик А.Н. Гибридные антиоксиданты, содержащие фенольный и азольный фрагменты. IX Международная конф. «Биоантиоксидант», Москва, 2015 г., С.80.

73. Metzger Jacques V. The Chemistry of heterocyclic compounds. Thiazole and its derivatives. Part 2 / V. Metzger Jacques, John Wiley. – Interscience publishers, 1979. – Vol.34. – P. 377-380.

74. Гришин Б.С. Материалы резиновой промышленности (информационно-аналитическая база данных) Часть 2 Казань, КГТУ, С.259.

75. Pat. 3215641 US, МКИ C07D277/74, C08K5/46. Phenol derivative / A.L. Rocklin, W. Greek, P.H. Williams; заявитель и патентообладатель Shell Oil Co. – № US3215641 A; заявл. 13.11.1962; опубл. 02.11.1965.

76. Соль ацетилхлорида и 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзиламина в реакции бензилирования / Д.Б. Горбунов [и др.] // *Изв. АН Сер. хим.* 1994. – №1. – С.98-102.

77. А.с. 1164233 СССР (1985). α -(4-Окси-3,5-ди-трет-бутилбензил)-бензтиазолтион-2 в качестве пассиватора металлов переменной валентности в поли-4-метилпентене-1 и полипропилене / П.А. Кирпичников, Н.А. Мукменева, В.Х. Кадырова, А.Г. Лиакумович, Ф.М. Ибраева, В.М. Демидова, Л.В. Ширяева, Л.И. Лугова // *Б.И.* – 1985. № 3.

78. Пат. 2059629 РФ, МКИ C07D277/74. Способ получения S-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-2-бензтиазолилсульфида / В.Х.Кадырова, Н.А. Мукменева, Р.Н. Зиятдинов, А.А. Серпокpылов, Л.М. Пилишкина, Р.С. Жукова, Е.Н. Черезова; заявитель и

патентообладатель КГТУ. – №94005396/04; заявл. 15.02.1994; опубл. 10.05.1996.

79. Синтез пространственно затрудненных фенольных соединений на основе 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата / С.В. Бухаров [и др.] // Журнал органической химии. – 2004. – Т.40. – Вып. 3. – С.327-334.

80. Реакция 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата с бензтиазол-2-тионом / Д.Р. Гатауллина [и др.] // [Вестник технологического университета](#). – 2016. – Т. 19. – №10. – С. 11-12.

81. Реакции бензтиазол-2-тионов с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом / Р.Г. Тагашева [и др.] // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87. – Вып. 1 – С. 26-32.

82. Синтез 2-меркаптобензооксазола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами / Р.Г. Тагашева, С.В. Бухаров, Г.Н. Нугуманова, Н.А. Мукменева, Л.В.Мавромати // Сб. материалов Всероссийской конф. с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» Казань. – 2010 г. – С.123.

83. Pat. GB 1363233 (1974) / A. Amery, J.W. Crook, V.R. Sharma.

84. Володькин А.А. Стабильные метиленхиноны / А.А. Володькин, В.В. Ершов // Усп. химии. – 1988. – Т.57. – N4. – С.595-624.

85. Шаехов Т.Р. Синтез новых фосфорорганических аминов, фенолов, полифенолов, содержащих 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильные фрагменты: автореф. дисс. ... канд. хим. наук / Т.Р. Шаехов. – Казань, 2012. - 21 с.

86. Дифенил[(3,5-ди-трет-бутил-4-оксо-2,5-циклогексидиенилиден)метил]фосфонат в реакциях с О-фенилендиаминами / Э.М. Гибадуллина [и др.] // Журнал общей химии. – 2015. – Т.85. – №2. – С. 340-342.

87. Фосфорсодержащие пространственно-затрудненные метиленхиноны в реакциях с N- и C-нуклеофилами – путь к синтезу новых антиоксидантов / Э.М. Гибадуллина, Т.Р. Шаехов, А.К. Бадртдинов, Ю.К. Воронина, В.В. Янилкин, А.Р. Бурилов // Материалы Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине», Новосибирск. – 2013, часть 1. – с.62.

88. Synthesis and binding ability of mono- and tetrasubstituted aminophosphonate Zn-tetraarylporphyrins towards N- and O-containing organic substrates / G. Mamardashvili [и др.] // *Supramolecular Chemistry*. – Vol. 26. – Issue 5-6. – 2014. – P. 427-434.

89. Синтез и некоторые свойства тетракис-3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилированных калекс[4]резорцинов / Э.М.Касымова [и др.] // ЖОХ. – 2007. – Т. 77. – Вып. 3. – С. 494-504.

90. Производные Δ^2 -имидазолина в молекулярном дизайне конденсированных гетероциклов с фрагментами экранированного фенола / В.М. Абу Аммар [и др.] // Химия и химическая технология. – 2007. – Т. 50. – Вып.9. – С.105-109.

91. Кобраков К. И. Поиск перспективных антиоксидантов и термостабилизаторов для синтетических волокон в ряду производных азотсодержащих гетероциклов / К.И. Кобраков, В. И. Келарев, Е.В.Черноглазова // Химические волокна. – 2003. – №6. – С. 17-21.

92. Глазунова Н.А. Стабилизаторы поливинилхлорида и сополимеров винилхлорида / Н.А. Глазунова, И.П. Маслова, В.М.Кочина и др. // Тематич. обзор. М.: ЦНИИТЭХим., 1968. – 96 с.

93. M. Wakselman, G. Decodts, M. Vilkas // C.R. Hebd. Seansec Acad. Sci. – 1968. – Vol. 266. – №1. – P. 135-137.

94. M. Wakselman, G. Decodts, M. Vilkas // C.R. Hebd. Seansec Acad. Sci. – 1968. – Vol. 266. – №1. – P. 1089-1092.

95. M. Wakselman, G. Decodts, M. Vilkas // C.R. Hebd. Seansec Acad. Sci. – 1968. – Vol. 266. – №1. – P. 1063-1066.

96. Синтез пространственно затрудненных фенольных соединений на основе производных индола / Г.Н. Нугуманова [и др.] // [Вестник Казанского технологического университета](#). – 2005. – №2. – С. 157-163.

97. Синтез пространственно затрудненных фенольных соединений на основе индола и его производных / Г.Н. Нугуманова [и др.] // Журнал органической химии. – 2007. – Т.43. – №12. – С.1796-1801.

98. Кочетков Н.А. Общая органическая химия / Н.А. Кочетков. – М.: Химия, 1985. – Т. 8. С. 515.

99. Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1990. – Т. 2. С. 456.

100. Сольволиз 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетата в спиртовых растворах / С.В. Бухаров [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т.72. – Вып. 6. – С. 988-991.

101. Тагашева Р.Г. Реакция 2,3-дигидроиндола с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева, Ю.Н. Олудина, П.А. Гуревич // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXI Рос. молодеж. науч. конф., посвящ.150-летию со дня рожд. академика

Н.Д. Зелинского, Екатеринбург, 19-23 апреля 2011 г. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. С. 77-79.

102. Химическая энциклопедия. Ред. Зефинова Н.С. М.: Изд-во Большой Российской энциклопедии, 1999. – Т. 5. – С. 5.

103. Isomura Y. Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2,6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position / Y. Isomura, I. Noriki, H. Hiroshige, A. Tetsushi, K. Kazuo // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – Vol.31. – №12. – P.3168-3173.

104. Жунгиету Г.И. Изатин и его производные / Г.И Жунгиету, М.А. Рехтер – Кишинев: Штиинца, 1977. – 228 с.

105. Joaquim F.M. da Silva. The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999 / F.M. da Silva Joaquim, S.J. Garden, A.C. Pinto // J. Braz. Chem. Soc. – 2011. – V.12. – №3. – P. 273-324.

106. Ravichandran V. Synthesis and antimicrobial activity of Mannich bases of isatin and its derivatives with 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid / V. Ravichandran, S. Mohan, K.Suresh Kumar // Arkivok. – 2007. – XIV. – P. 51-57.

107. Sriram D. Newer aminopyrimidiniminoisatin analogues as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors for HIV and other opportunistic infections of AIDS: design, synthesis and biological evaluation. / D. Sriram, TR Bal, P Yogeewari. // II Farmaco. – 2005. – Vol.60. – P.377-384.

108. Sriram D. Synthesis and antimycobacterial evaluation of various 7-substituted ciprofloxacin derivatives / D. Sriram, T.R. Bal, P. Yogeewari // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P.5774-5778.

109. Sriram D. Synthesis, anti- HIV and antitubercular activities of lamivudine prodrugs/ D. Sriram, P. Yogeewari, G.Gopal // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol.40. – P.1373-1376.

110. Karal N. Synthesis and antitubercular activity relationship of 1H-indole-2,3-dione derivatives / N. Karal, A. Kocabalkanli, A. Gursoy, O. Ates // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol.15. – P. 5888-5904.

111. Hung T.V. Study on the antituberculosis effect of some thiosemicarbazone and isonicotinoylhydrazone derivatives of isatin and 5-halogeno-isatin / T.V. Hung, N.Q. Dat, L.N. Van, L.T. Tap // Tap Chi Duoc Hoc. – 2000. – P.15-17.

112. Жунгиету Г.И. Основные принципы конструирования лекарств / Г.И. Жунгиету, В.Г. Граник. – Кишинев: МолдГУ, 2000. – 276с.

113. Aboul-Fadl T. Synthesis, antitubercular activity and pharmacokinetic studies of some shiff bases derived from 1- alkylisatin and

isonicotinic acid hydrazide (INH) / T. Aboul-Fadl, F.A. Mohammed, E.A.Hassan // Arch. Pharm. Res. – 2003. – 26. – P. 778-784.

114. Месропян Э.Г. Новые производные изатина / Э.Г.Месропян, А.А. Аветисян // Журнал органической химии. – 2009. – Т.45. – Вып.11. – С.1599-1607.

115. Aboul-Fadl T. Anti-Tubercular Activity of Isatin Derivatives / T.Aboul-Fadl, F.A.S. Bin-Jubair // Int. J. Res. Pharm. Sci. – 2012. – Vol.1. – №2. – P. 113-126.

116 Китаев Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.Н. Бузыкин, М.: Наука – 1974. – 416с.

117. Томчин А.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Строение. Превращения и фармакологическая активность. Антигипоксическое и актопротекторное действие производных имидазо (4,5-в)индола/ А.Б. Томчин, В.С. Вележева, Е.Б. Шустов // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32. – № 2. – С.7-10.

118. Федорова О.В. Синтез и туберкулостатическая активность поданнов с фрагментом семи- или тиосемикарбазона в условиях *invitro* / О.В. Федорова // Химико-фармацевтический журнал. – 1998. – Т. 32. – № 2. – С.11-12.

119. Гуссель В.А. Справочник педиатра по клинической фармакологии / В.А. Гуссель, И.В. Маркова. – Л. «Медицина» 1989. – 320 с.

120. Yavari I. A synthesis of dialkyl phosphorylsuccinates from the reaction of NH-Acids with dialkyl acetylenedicarboxylates in the presence of trialkyl(aryl)phosphites / I.Yavari, Z.O. Hossaini, E.K. Hossa // Monatshefte fur Chemie. – 2007. – Vol. 138. – P.1267-1268.

121. Baharfar R. An efficient synthesis of substituted alkyl acrylates using α -keto amides / R. Baharfar, M. Tajbakhsh, A. Hamedaninejad, S.J.Hosseini // Chinese Chemical Letters. – 2008. – 19. – P.175-177.

122. Bayat M. Simple Synthesis of Highly Functionalized Ketenimines / M. Bayat, H. Imanieh, E. Hossieninejad // Synthetic Communications. – 2008. – Vol. 38. – P.2567-2579.

123. Imanzadeh G.H. Aza-Michael Addition of Isatin and Phthalimide to Symmetrical Fumaric Esters in Ionic Liquid Media / G.H. Imanzadeh, M.Mollaei Tavana, M.R. Zamanloo, Y. Mansoori // Chinese Journal of Chemistry. – 2009. – 27. – P. 389-396.

124. Mohammadi S. Isatin as a Strategic Motif for Asymmetric Catalysis / S. Mohammadi, R. Heiran, Dr.R.P. Herrera, Dr.E. Marqués-López // ChemCatChem. – 2013. – Vol. 5. – № 8. – P.2131-2148.

125. Bogdanov A.V. A catalyst-free and easy nucleophilic addition of certain isatins to sterically hindered 2,6-di-tert-butyl-4-methylenecyclohexa-2,5-dienone/ A.V. Bogdanov, S.V. Bukharov, Y.N. Oludina, L.I. Musin, G.N. Nugumanova, V.V. Syakaev, V.F. Mironov// Arkivoc. – 2013. – III. – P.424-435.

126. Конденсация некоторых 1-моноалкилизиндиго с 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзилацетатом / А.В. Богданов [и др.] / Журнал Общей химии. – 2015. – Т.85. – №2. – С. 343-344.

127. Пространственно затрудненные фенольные производные оксима изатина / Р.Г. Тагашева [и др.] // Вестник Казан. технол. ун-та. – 2010. – №7. – с.70-72.

128. Patent EP 0432648 B1, MKI C07D209/40, A61K31/40. Isatine derivatives, their preparation and use / Frank Watjen, Jorgen Drejer, Leif Helth Jensen; заявитель и патентообладатель Neurisearch A/S. – №90123474.0; заявл. 06.12.1990; опубл. 02.08.1995.

129. Patent WO 2000033834 A1, MKI C07D209/60. Use of isatin derivatives as ion channel activating agents / [Philip K Ahring](#), [Palle Christophersen](#), [Bo Skaaning Jensen](#), [Tino Dyhring Joergensen](#), [Soeren Peter Olesen](#), [Dorte Stroebaek](#), [Lene Teube](#); заявитель и патентообладатель Neurisearch A/S. – №PCT/DK1999/000679; заявл. 03.12.1999; опубл. 15.06.2000.

130. Синтез фосфорилированных пространственно затрудненных фенольных производных изатина / Ю.Н. Олудина [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – №1. – С.115-117.

131. Олудина Ю.Н. Синтез и антиокислительная активность фосфорилированных 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильных производных изатина / Ю.Н. Олудина, С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова // VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделев-2012» – г. Санкт-Петербург, 2012. – С.85-86.

132. Синтез и структура комплекса ацетата кобальта(II) с тиосемикарбазоном N-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзил)-1H-индол-2,3-диона / Е.Е. Зверева [и др.] // Известия Академии наук, Серия химическая. – 2012. – №10. – С.1894-1901.

133. Синтез и строение ацилгидразонов изатина с пространственно затрудненными фенольными фрагментами / Г.Н. Нугуманова [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2009. – № 9. – С.1873-1877.

134. Флегонтов С.А. Пространственное строение бензоилгидразонов ароматических альдегидов / С.А. Флегонтов,

З.С.Титова, Б.И. Бузыкин, Ю.П. Китаев // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1976. – № 3. – С. 559-565.

135. Молекулярная и кристаллическая структура ароил- и ацетилгидразонов уксусного и бензойного альдегидов / И.А.Литвинов [и др.] // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1991. – №1. С. 75-81.

136. Строение ароилгидразонов, содержащих внутри-молекулярную водородную связь / С.А. Флегонтов [и др.] // Изв. АН СССР. Сер. Хим. – 1979. – № 5. – С. 1014-1019.

137. Syakaev V.V. NMR study of conformation and isomerization of aryl- and heteroarylaldehyde 4-tert-butylphenoxyacetylhydrazones / V.V.Syakaev, S.N. Podyachev, B.I. Buzykin, S. K. Latypov, W.D. Nabicher, A.I. Kononov // J. Mol. Struct. – 2006. – 788- p. 55-62.

138. Новые ацилгидразоны изатина, содержащие затрудненные фенольные фрагменты / А.В. Богданов [и др.] // Журнал общей химии 2014. – Т. 84. – №9. – С.1577-1579.

139. Тагашева Р.Г. Синтез и стабилизирующая активность в хлорбутилкаучуке бисацилгидразонов изатина, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты / Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров // [Вестник Казан. технол. ун-та](#). – 2012. – Т. 15. – [№9](#). – С. 135-137.

140. Тагашева Р.Г. Производные индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами. Синтез, строение, свойства: автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03 / Тагашева Роза Геннадьевна. – Казань, 2009. – 19 с.

141. Синтез и исследование антиокислительной активности производных гидразида 4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилбутилфенилтиоуксусной кислоты и азотсодержащих гетероциклов на его основе / В.И. Келарев [и др.] // Изв. ТулГУ. – 2004. – Вып.4. – С. 68-82.

142. Синтез фосфорилированных пространственно затрудненных фенольных производных изатина / Ю.Н. Олудина [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2014. – №1. – С.115-117.

143. Олудина Ю.Н. Синтез и антиокислительная активность фосфорилированных 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзильных производных изатина / Ю.Н. Олудина, С.В. Бухаров, Р.Г. Тагашева, Г.Н. Нугуманова // VI Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделев-2012» - г. Санкт-Петербург, 2012 – С.85-86.

144. Биологическая активность производных изатина, функционализированных пространственно затрудненными фенолами /

Г.Н. Нугуманова [и др.] // [Вестник Казан. технол. ун-та](#). – 2010. – №10. – С. 91-95.

145. Антирадикальная активность пространственно затрудненных фенольных производных индола / Г.Н. Нугуманова [и др.] // [Вестник Казан. технол. ун-та](#). – 2012. – Т. 15. – №7. – С. 26-28.

146. Антиоксидантная активность ацилгидразонов изатина с пространственно затрудненными фенольными фрагментами / Г.Н. Нугуманова [и др.] // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85. – Вып. 1. – С. 58-61.

147. Molyneux P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity / P.Molyneux // Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2004. – 26(2). – P.211-219.

148. Sánchez-Moreno C. Review: Methods Used to Evaluate the Free Radical Scavenging Activity in Foods and Biological Systems / C. Sánchez-Moreno // Food Science and Technology International. – 2002. – Vol. 8 (3). – P.121-137.

149. Bondet V. Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH• Free Radical Method / V. Bondet, W. Brand-Williams, C.Berset // LWT - Food Science and Technology. – 1997. – Vol. 30. – P. 609-615.

150. Гибридные макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно затрудненных фенолов / Д.В. Арефьев [и др.] // Изв. Академии наук, Сер. хим. – 2007. – №4. – С. 751-760.

151. Розанцев Э.Г. Органическая химия свободных радикалов / Э.Г. Розанцев, Е.Г. Шолле. – М.: Химия, 1979. – 334 с.

152. Litwinienko G. [Abnormal solvent effects on hydrogen atom abstraction. 2. Resolution of the curcumin antioxidant controversy. The role of sequential proton loss electron transfer](#) / G. Litwinienko, K. U. Ingold // J.Org. Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 5888-5896.

153. Антирадикальная активность арил- и гетарилгидразонов в реакциях окисления этилбензола / Е.И. Хижан [и др.] // Журнал общей химии. – 2013. – Т. 83. – №8. – С. 1298-1305.

154. Стабилизация галобутилкаучуков пространственно затрудненными фенольными производными индола / Г.Н. Нугуманова [и др.] // [Вестник Казан. технол. ун-та](#). – 2009. – №1. – С. 33-35.

155. Тагашева Р.Г. Пространственно затрудненные фенольные производные индола и изатина: синтез, строение, свойства / Р.Г.Тагашева, Г.Н. Нугуманова, С.В. Бухаров, Н.А. Мукменева // Тез. докл. 12 международной конференции молодых ученых, студентов и

аспирантов «Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений – IV Кирпичниковские чтения». – Казань, 2008. – С.97.

156. Большой справочник резинщика (под ред. Резниченко С.В., Морозова Ю.Л.). – М.: ООО «Издательский центр «Техинформ» МАИ», 2012. – С. 222-223.

157. Фойгт И. Стабилизация синтетических полимеров против действия света и тепла / И. Фойгт. – Л.: Химия, 1972. – 544 с.

158. Старение и стабилизация полимеров / Под ред. М.Б. Неймана М.: Наука, 1964. 332 с.

159. Rodriguez-Argüelles M.C. Transition-metal complexes of isatin- β -thiosemicarbazone. X-ray crystal structure of two nickel complexes / M.C. Rodriguez-Argüelles [и др.] // Journal of Inorganic Biochemistry. – 1999. – Vol. 73. – P. 7-15.

160. Иванов В.Е. Комплексные соединения Cu(II) и Cu(I) с тиосемикарбазонами изатина / В.Е. Иванов, Н.Г. Тихомирова, А.Б.Томчин // Журнал общей химии. – 1988. – Т. 58. – Вып. 12. – С. 2737-2743.

161. Самусь Н.М. Координационные соединения меди (II), никеля (II) и кобальта (II) с β -тиосемикарбазонами изатина и N-метилизатина / Н.М. Самусь, В.И. Цапков, А.П. Гуля // Журнал общей химии. – 2004. – Т. 74. – Вып. 9. – С. 1539-1543.

162. Rodriguez-Argüelles M.C. Synthesis, characterization and biological activity of Ni, Cu and Zn complexes of isatin hydrazones / M.C.Rodriguez-Argüelles, M.B. Ferrari, F. Bisceglie, C. Pelizzi, G. Pelosi, S. Pinelli, M. Sassi // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2004. – Vol. 98. – P. 313-321.

163. [ГОСТ 14041-91 \(ИСО 182-1-90\). Пластмассы. Определение тенденции к выделению хлористого водорода и других кислотных продуктов при высокой температуре у композиций и продуктов на основе гомополимеров и сополимеров винилхлорида. Метод конго красный.](#) - М.: Издательство стандартов, 1992. – 9 с.

164. Энциклопедия полимеров / Под ред. Карнягина В.А. М.: Советская энциклопедия, 1972. 362 с.

165. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: Progress, challenges, and the road ahead / A.M. Ginsberg // Tuberculosis. – 2010. – Vol. 90. – P. 162-167.

166. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.Машковский Харьков, 1998. – Т.2. С.331-333.

167. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2008 г. – 1595с.
168. Булавин С.П. Фармакологическая характеристика тубазида / С.П. Булавин // Бюллетень ВИЭВ. – 1982. – Вып.48. – С.61-62
169. Пресс-релиз международной конференции "Разработка противотуберкулезных терапевтических агентов нового поколения. Проблемы, подходы, перспективы" ЦВТ ХИМРАР, Химки, Московская обл., 28.12.2006, chemrar.ru
170. Скакун Н.П. Сущность гепатотоксического действия изониазида / Н.П. Скакун, В.В. Шманько // Врачебное дело. – 1984. – № 1. – С.49-52
171. Пат. 2457212 Россия, МКИ C07F9/40. Изоникотиноилгидразондимефосфона, обладающий противотуберкулезной активностью / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, В.Ф. Миронов, Р.В. Честнова, Р.С. Гараев, Л.Р. Кашапов, Е.В. Миронова, Д.А. Татаринов, А.А. Костин; заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии ИМ. Ф.Е.Арбузова КНЦ РАН. – № 2011115502/04; заявл. 19.04.2011; опубл. 27.07.2012.
172. Пат. 2471787 Россия, МКИ C07D251/34, A61K31/662, A61P31/06. Никотиноилгидразон димефосфона, обладающий противотуберкулезной активностью / Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин, В.Ф. Миронов, Р.В. Честнова, Р.С. Гараев, Л.Р. Кашапов, Е.В. Миронова, Д.А. Татаринов, А.А. Костин; заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии ИМ. Ф.Е.Арбузова КНЦ РАН. – № 2011130393/04; заявл. 20.07.2011; опубл. 10.01.2013. – Бюл. № 1.
173. Данилов. В.И. Димефосфон. Применение в нейрохирургии и неврологии / В.И. Данилов // Поликлиника. – 2008. – №2. – С.12-13.
174. Бурбелло А.Т. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача (3-е издание, переработанное и дополненное) / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров, П.П. Денисенко – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2006 – 896с.
175. Rappoport Z. The Chemistry of Phenols / Z. Rappoport (ed.). - John Wiley & Sons, Jerusalem, 2003. – P. 842.
176. Маньковский В.В. Туберкулостатики – сегодня и завтра / В.В. Маньковский., Е.Г. Щекина, Т.М. Чернова // Провизор. – 2002. – № 10. – С. 44-46.

177. Синтез производных изониазида с пространственно затрудненными фенольными фрагментами / С.В.Бухаров [и др.] / [Вестник Казан. технол. ун-та](#). – 2010. – №8. – С.23-27.

178. Aboul-Fadl T. Synthesis, antitubercular activity and pharmacokinetic studies of some shiff bases derived from 1-alkylisatin and isonicotinic acid hydrazide (INH) / T. Aboul-Fadl, F.A. Mohammed, E.A.Hassan // Arch. Pharm. Res. – 2003. – 26 – P. 778-784.

179. Олудина Ю.Н. Синтез и свойства новых гибридных структур на основе азот- и фосфорсодержащих пространственно затрудненных фенолов: автореф. дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03 / Юлия Николаевна Олудина. – Казань, 2014. – 21 с.

180. Синтез, токсичность и противотуберкулезная активность производных изониазида, содержащих пространственно затрудненные фенольные фрагменты / Ю.Н. Олудина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. – №1. – С.8-10.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ	6
<i>1.1 Синтез гетероциклов на основе пространственно затрудненных фенолов и введение пространственно затрудненных фенольных фрагментов в молекулы гетероциклических соединений</i>	6
<i>1.2 Синтез новых пространственно затрудненных фенольных гетероциклических систем в реакциях трансформации гетероциклов</i>	37
ГЛАВА 2. ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМИ ФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ	42
<i>2.1 Синтез производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами</i>	42
<i>2.2 Функционализация изатинов замещением NH-протона 3,5-ди-трет- бутил-4-гидроксibenзильным фрагментом</i>	53
<i>2.3 Синтез пространственно затрудненных фенольных производных изатинов, функционализированных по C-3 атому</i>	58
<i>2.4 Биологическая и антиоксидантная активность производных индола с пространственно затрудненными фенольными фрагментами</i>	64
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИДА 4-ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83

Ответственный за выпуск проф. Ф. Р. Гариева

Подписано в печать 28.04.2017

Формат 60×84 1/16

Бумага офсетная

Печать ризографическая

5,81 усл. печ. л.

6,25 уч.-изд. л.

Тираж 100 экз.

Заказ

Издательство Казанского национального исследовательского
технологического университета

Отпечатано в офсетной лаборатории Казанского национального
исследовательского технологического университета

420015, Казань, К. Маркса, 68