

ВЛИЯНИЕ АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2,3-ДИГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДА НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ АЛКИЛЬНЫХ И АЛЬФА-ГИДРОКСИАЛКИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

© 2023 г. Г. А. Ксендзова^{а, *}, Н. И. Островская^а, Р. Л. Свердлов^{а, b}, В. Л. Сорокин^{а, b}

^а Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ,
ул. Ленинградская, 14, Минск, 220006 Беларусь

^б Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, Минск, 220030 Беларусь

*E-mail: ksja-bn@tut.by

Поступила в редакцию 03.04.2023 г.

После доработки 12.07.2023 г.

Принята к публикации 14.07.2023 г.

Изучено влияние азометиновых производных 4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида на образование продуктов радиолитического деаэрирования *n*-гексана и этанола. Показано, что катехольный фрагмент в тестируемых соединениях не оказывает существенного влияния на их реакции с углеводородцентрированными радикалами. Альдиминная группа проявляет высокую активность в качестве акцептора α -гидроксиалкильных радикалов и низкую в качестве акцептора алкильных радикалов. Введение в боковой фрагмент молекулы дополнительных радикалингибирующих групп –ОН, –SH, –NO₂, =N–NH– приводит к значительному повышению антирадикальной активности в отношении различных типов углеводородцентрированных радикалов.

Ключевые слова: альдиминная группа, антирадикальная активность, основания Шиффа, пространственно-затрудненные дифенолы, стационарный радиолитический

DOI: 10.31857/S0023119323060086, **EDN:** SECKQA

ВВЕДЕНИЕ

Алкилированные фенолы широко используются для защиты углеводородных и полимерных материалов от воздействия окислителей, а также ультрафиолетовой и ионизирующей радиации. Выявление основных закономерностей между структурными особенностями замещенных фенолов и их антирадикальными свойствами является актуальной задачей. Нами проводятся систематические исследования реакционной способности новых производных пространственно-затрудненных дифенолов в отношении различных типов органических радикалов методом стационарного радиолитического с целью поиска эффективных универсальных регуляторов свободнорадикальных реакций [1–6], которые могут быть перспективны при использовании в качестве радиопротекторов, антиоксидантов промышленного назначения, лекарственных препаратов для лечения заболеваний, обусловленных протеканием свободнорадикальных процессов.

Ранее нами было показано, что 4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензальдегид при взаимодействии с ароматическими и алифатическими аминами в мягких условиях приводит к ряду функ-

ционально замещенных альдиминов [1, 7, 8]. Некоторые из синтезированных соединений проявили себя эффективными антиоксидантами на модели радиационно-химического окисления *n*-гексана [1]. Известно, что иминопроизводные альдегидов и кетонов являются хорошими акцепторами углеводородцентрированных радикалов, что позволяет использовать радикал аддукты в синтетической органической химии для построения углерод-углеродных связей [9, 10].

Целью данного исследования является изучение влияния иминопроизводных 4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензальдегида на выход продуктов рекомбинации алкильных и α -гидроксиалкильных радикалов. Алкильные радикалы образуются при воздействии ионизирующих излучений на углеводороды и углеводородные системы, которые широко используются в технике в качестве основ для смазочных материалов, жидкостей для гидросистем, теплоносителей и т.д. [11]. α -Гидроксиалкильные радикалы возникают при облучении многих гидроксилсодержащих биологически важных соединений (углеводов, липидов, аминокислот, пептидов, нуклеозидов, нуклеотидов), что

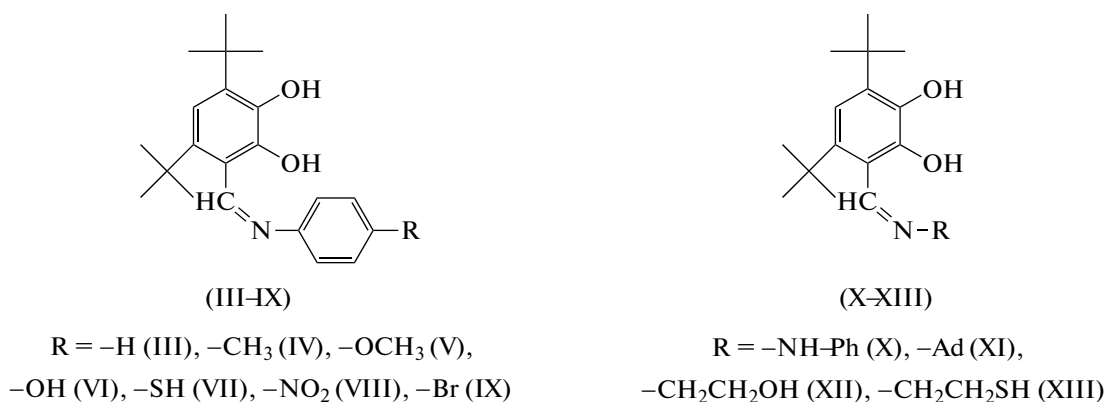


Рис. 1. Структурные формулы азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида (III–XIII), исследованных в работе.

является причиной повреждения последних [12–16], а также приводит к образованию биоактивных продуктов [14], выполняющих роль вторичных мессенджеров при клеточной пролиферации, дифференциации и апоптозе. В работе были использованы модельные системы, основанные на радиоллизе деаэрированных *n*-гексана и этанола, позволяющие оценить влияние тестируемых соединений на процессы, протекающие с участием гексильных и α -гидроксиэтильных радикалов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали *n*-додекан, 2,3-бутандиол фирмы “Sigma-Aldrich” без предварительной очистки. В качестве соединений сравнения использовали исследованные ранее в подобных модельных системах 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксibenзол (I) и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (II) [2–6, 17]. Соединение II от “Sigma-Aldrich” дополнительно очищали возгонкой. Образец I получали алкилированием пирокатехина *трет*-бутиловым спиртом в присутствии серной кислоты согласно [17]. Азометиновые производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида III–XIII (рис. 1) были получены по описанным ранее методикам [1, 7, 8, 18]. Чистота использованных в работе веществ составляла не менее 97%.

Для радиационно-химических испытаний использовали 1×10^{-3} М растворы исследуемых соединений в 97%-ном *n*-гексане (“Sigma-Aldrich”) и в спирте этиловом пищевой марки “Люкс” (96 об. %), очищенном сорбцией на цеолите марки “Wolfen Zeosorb LA” с последующей фракционной перегонкой на трёхметровой ректификационной колонне. Для приготовления деаэрированных образцов точные навески исследуемых соединений помещали в пикнометры объемом 10 мл, заливали растворителем, предварительно продутым аргонном высокой чистоты (99.9%) в течение 1 ч, и перемешивали. Далее исследуемые растворы насы-

щали аргонном еще в течение 30 мин, объем доводили до метки деаэрированным растворителем, раствор разливали в предварительно продутые аргонном ампулы и запаивали.

Растворы облучали в герметичных стеклянных ампулах на установке МРХ- γ -25М с источником ^{60}Co . Мощность поглощенной дозы составляла 0.40 ± 0.02 Гр/с. Интервал используемых поглощенных доз 0.36–2.40 кГр.

Анализ продуктов рекомбинации радикалов *n*-гексана (4,5-диэтилоктан, 5-метил-6-этилоктан, 5,6-диметилдекан) осуществляли газохроматографическим методом на кварцевой капиллярной колонке DB-5 на хроматографе GC-17AAF/APC (“Shimadzu”) с пламенно-ионизационным детектором согласно [2, 3]. Анализ продукта рекомбинации α -гидроксиалкильных радикалов (2,3-бутандиол) осуществляли газохроматографическим методом на кварцевой капиллярной колонке Stabilwax-DA на хроматографе GC-17AAF/APC (“Shimadzu”) с пламенно-ионизационным детектором, условия анализа подробно описаны ранее [5].

Радиационно-химические выходы (G, молекула/100 эВ) образования продуктов радиолиза деаэрированных *n*-гексана и этанола рассчитывали на линейных участках зависимостей их концентрации от поглощенной дозы методом наименьших квадратов. Для расчета величин радиационно-химических выходов использовали результаты трех независимых экспериментов. Ошибка определения выхода не превышала 10%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

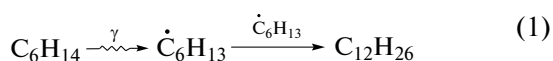
С целью исследования реакционной способности азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида по отношению к алкильным и α -гидроксиалкильным радикалам было изучено их влияние на выходы моле-

Таблица 1. Влияние азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида (III–XIII) на радиационно-химические выходы продуктов радиолиза *n*-гексана и этанола в деаэрированных растворах

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	$\Sigma G(C_{12}H_{26})$	$G(H_3CCH(OH)CH(OH)CH_3)$
Без добавок	0.81 ± 0.03	1.87 ± 0.15
I	0.11 ± 0.01	0.81 ± 0.06
II	0.62 ± 0.03	1.46 ± 0.11
III	0.58 ± 0.04	0.16 ± 0.01
IV	0.74 ± 0.06	0.18 ± 0.01
V	0.72 ± 0.06	0.15 ± 0.01
VI	0.20 ± 0.01	0.14 ± 0.01
VII	0.16 ± 0.01	0.11 ± 0.01
VIII	0.20 ± 0.02	0.13 ± 0.01
IX	0.66 ± 0.05	0.16 ± 0.01
X	0.18 ± 0.01	0.20 ± 0.02
XI	0.76 ± 0.05	0.14 ± 0.01
XII	—	0.21 ± 0.01
XIII	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.01

кулярных продуктов радиолиза деаэрированных *n*-гексана и этанола.

Удобной модельной системой для изучения способности соединений взаимодействовать с алкильными радикалами является радиолиз деаэрированного гексана, в ходе которого образуются гексильные радикалы, которые рекомбинируют друг с другом, в результате чего возникают додеканы различного строения [11, 19, 20].



Следовательно, определяя суммарный выход додеканов в присутствии добавок, можно оценить реакционную способность последних по отношению к алкильным радикалам.

В табл. 1 приведены суммарные выходы додеканов, образующихся при радиолизе деаэрированного *n*-гексана за счет рекомбинации C_2 - и C_3 -радикалов *n*-гексана, в присутствии и в отсутствие азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида.

3,5-Ди-*трет*-бутил-1,2-дигидроксibenзол (I) наиболее эффективно снижает образование додеканов: он практически в 6 раз более эффективен, нежели ионол (II). Это подтверждает полученные ранее экспериментальные и расчетные данные [2, 3, 17, 21], свидетельствующие о высокой способности пространственно экранированного катехола нейтрализовать свободные радикалы посред-

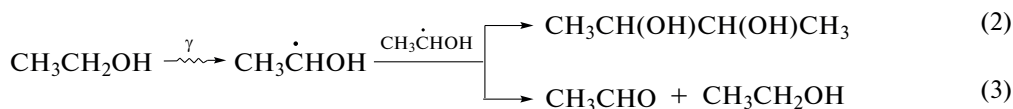
ством передачи атома водорода. При радиолизе деаэрированного *n*-гексана в присутствии соединений III–V, IX, XI суммарные радиационно-химические выходы продуктов рекомбинации гексильных радикалов снижались незначительно, что свидетельствует о низкой реакционной способности тестируемых веществ по отношению к указанному типу радикалов. Ранее для оснований Шиффа на основе 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида и ароматических диаминов было установлено наличие двух двухцентровых внутримолекулярных водородных связей в катехоальдиминном фрагменте: типа $O-H \cdots O$ и $O-H \cdots N$ [22]. Таким образом, катехольный фрагмент в тестируемых соединениях не оказывает существенного влияния на их реакционную способность в отношении алкильных радикалов за счет вовлечения гидроксильных групп во внутримолекулярные водородные связи. Низкую активность альдиминной группы в соединениях III–V, IX, XI в качестве акцептора гексильных радикалов можно связать со стерическими препятствиями, возникающими в реакциях с объемными гексильными радикалами.

Введение в *пара*-положение фенилазометинового фрагмента дополнительных радикал-активных группировок: $-OH$, $-SH$, $-NO_2$ (вещества VI–VIII, XIII), а также замена фенилазометинового фрагмента (соединение III) фенилгидразиновым (соединение X) приводит к существенному ингибированию реакций рекомбинации гексильных радикалов и

снижению уровня образования додеканов (в 4–6 раз). Наиболее активными показали себя серо-содержащие образцы VII и XIII.

Изучение влияния азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида на радиолит деаэрированного этанола позволяет оценить их способность взаимодействовать с α -гид-

роксисалкильными радикалами. Основными молекулярными продуктами радиолит деаэрированного этанола являются ацетальдегид и 2,3-бутандиол, которые образуются, главным образом, в реакциях рекомбинации (2) и диспропорционирования (3) α -гидроксиэтильных радикалов [19, 23, 24]:



Оценивая выходы 2,3-бутандиола в присутствии различных добавок, можно сделать заключение об их реакционной способности по отношению к $\text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{HONH}$ -радикалам. Получить такую информацию из величин радиационно-химических выходов ацетальдегида сложно, так как его образование может происходить не только по реакции (3), но и за счет реакций возбужденных молекул спирта [19, 23, 24]. Кроме того, на величины выходов CH_3CHO могут влиять его реакции с сольватированными электронами [19, 23, 24].

Значения выходов 2,3-бутандиола при радиолит деаэрированного этанола в присутствии и в отсутствие азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида представлены в табл. 1.

Пространственно экранированный пирокатехин (I) снижает уровень образования 2,3-бутандиола более чем вдвое, что значительно превышает ингибиторную активность ионола (II), промышленно применяемого антиоксиданта. Образцы, содержащие в своей структуре альдиминную группу (II–XIII), снижают образование 2,3-бутандиола в 9–17 раз. Столь высокая активность по отношению к α -гидроксиэтильным радикалам связана со способностью электрофильной $-\text{C}=\text{N}-$ связи азометиновой группы образовывать аддукты с углеродцентрированными радикалами по углероду и азоту [10].

Дополнительный вклад в ингибирование α -гидроксиэтильных радикалов вносят гидроксильная (соединение VI) и тиольная (соединения VII и XIII) группы бокового фрагмента по механизмам передачи атома водорода, и, возможно, образования $\text{C}-\text{O}$ и $\text{C}-\text{S}$ радикальных аддуктов.

Таким образом, по результатам данного исследования можно сделать вывод о том, что наиболее эффективно снижают процесс рекомбинации гексильных и α -гидроксиэтильных радикалов образцы VI, VII, X, XII, XIII, содержащие в боковой цепи радикалингибирующие группы $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}-\text{NH}-$.

Ранее нами было показано, что соединения V, VI, VIII, X и XIII проявляют высокую активность в отношении пероксидных радикалов, а также, не оказывая цитотоксического действия, снижают образование активных форм кислорода и хлора в нейтрофилах крови человека [1]. 4,6-Ди-*трет*-бутил-3-(4-гидроксифенилиминометил)-1,2-дигидроксibenзол (VI) был исследован в качестве стабилизатора наполненных эластомерных композиций на основе комбинации синтетических полиизопренового и полибутадиенового каучуков, применяемых для производства формовых резинотехнических изделий; образец резины с данной добавкой превосходил по термоокислительной стойкости образец с промышленным стабилизатором ионолом [25]. Таким образом, изученные в работах [1, 8, 25] азометиновые производные 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида можно рассматривать в качестве универсальных и безопасных ингибиторов свободнорадикальной деструкции углеводов, полимерных материалов и биообъектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о высокой активности азометиновых производных 4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксibenзальдегида, содержащих в боковой цепи радикалингибирующие группы $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}-\text{NH}-$ в отношении углеродцентрированных радикалов, при этом наличие в структуре молекул катехольного фрагмента не оказывает существенного влияния на радикалингибиторную активность. Альдиминная группа в тестируемых соединениях проявляет низкую активность в качестве акцептора гексильных радикалов, но высокую в реакциях с α -гидроксиэтильными радикалами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Результаты данной работы получены в рамках выполнения ГПНИ “Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганхимия” (задание № 2.2.01.05).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ксендзова Г.А., Островская Н.И., Семенкова Г.Н., Сорокин В.Л., Шишканова П.А., Шадыро О.И. // Журнал общей химии. 2019. Т. 89. № 3. С. 357.
2. Shadyro O.I., Edimecheva I.P., Glushonok G.K., Ostrovskaya N.I., Polozov G.I., Murase H., Kagiya T. // Free Rad. Res. 2003. V. 37. № 10. P. 1087.
3. Едимечева И.П., Островская Н.И., Полозов Г.И., Шадыро О.И. // Журнал общей химии. 2005. Т. 75. № 4. С. 632.
4. Шадыро О.И., Сосновская А.А., Едимечева И.П., Островская Н.И., Казем К.М. // Химия высоких энергий. 2008. Т. 42. № 2. С. 112.
5. Ksendzova G.A., Samovich S.N., Sorokin V.L., Shadyro O.I. // Rad. Phys. Chem. 2018. V. 146. P. 115.
6. Ксендзова Г.А., Островская Н.И., Сорокин В.Л., Шадыро О.И. // Химия высоких энергий. 2022. Т. 56. № 5. С. 367.
7. Loginova N.V., Polozov G.I., Koval'chuk T.V., Osipovich N.P., Faletrov Y.V., Gres A.T., Zheldakova R.A., Shadyro O.I. // Benzene and its Derivatives / Ed. by Tranfo G. New York: Nova Science Publishers. 2012. P. 23.
8. Loginova N., Gvozdev M., Osipovich N., Khodosovskaya A., Kovalchuk-Rabchinskaya T., Ksendzova G., Kotsikau D., Evtushenkov A. // ADMET and DMPK. 2022. P. 1.
9. Friestad G.K. // Tetrahedron. 2001. V. 57. № 26. P. 5461.
10. Miyabe H., Yamaoka Y., Tokemoto Y. // J. Org. Chem. 2006. V. 71. № 5. P. 2099.
11. Сараева В.В. Радиолит углеводородов в жидкой фазе. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1986.
12. Edimecheva I.P., Kisel R.M., Shadyro O.I., Kazem K., Murase H., Kagiya T. // J. Radiat. Res. 2005. V. 46. № 3. P. 319.
13. Шадыро О.И., Кисель Р.М. // Химия высоких энергий. 2007. Т. 41. № 5. С. 369.
14. Юркова И.Л. // Успехи химии. 2012. Т. 81. № 2. С. 175.
15. Shadyro O.I., Sosnovskaya A.A., Vrublevskaya O.N. // J. Radiat. Biol. 2003. V. 79. № 4. P. 269.
16. Петряев Е.П., Мощинская С.В., Тимошук В.А., Шадыро О.И. // Журнал органической химии. 1988. Т. 24. № 5. С. 982.
17. Масловская Л.А., Петрикевич Д.К., Тимошук В.А., Шадыро О.И. // Журнал общей химии. 1996. Т. 66. Вып. 11. С. 1893.
18. Шадыро О.И., Сорокин В.Л., Ксендзова Г.А., Савинова О.В., Самович С.Н., Павлова Н.И., Полозов Г.И., Бореко Е.И. // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 3. С. 20.
19. Пикаев А.К. Современная радиационная химия. Т. 2. М.: Наука, 1986.
20. G  t  mann T., Hoigne I. Aspects of Hydrocarbon Radiolysis. London: Academic Press, 1968.
21. Foti M.S., Barclay R.C., Ingold K.U. // J. Am. Chem. Soc. 2002. V. 124. № 43. P. 12881.
22. Арсеньев М.В., Баранов Е.В., Чесноков С.А., Черкасов В.К., Абакумов Г.А. // Изв. АН, Сер. хим. 2013. № 11. С. 2394.
23. Freeman G.R. Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reaction rate parameters, and spectral properties of transients. Washington: NBS, 1974. 33 p.
24. Freeman G.R. // Kinetics of nonhomogeneous processes: a practical introduction for chemists, biologists, physicists, and material scientists / Ed. by Freeman G.R. New York: Wiley-Interscience, 1987. P. 73.
25. Усс Е.П., Шашок Ж.С., Прокопчук Н.Р., Кротова О.А., Шадыро О.И., Ксендзова Г.А. // Труды БГТУ. Сер. 2. Химические технологии, биотехнология, геоэкология. 2021. Т. 241. № 1. С. 101.