

---

**СВОБОДНАЯ ТРИБУНА**

---

*Посвящается памяти академика Г. А. Толстикова*

УДК 547.563.4

## **Новые научные направления работ сибирских ученых в химии фенольных антиоксидантов**

А. П. КРЫСИН

*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)*

*E-mail: krysin\_ap@mail.ru*

### **Аннотация**

В общем виде представлена антиоксидантная система защиты человека и охарактеризованы неблагоприятные факторы, воздействующие на нее. Рассмотрены научно-технические достижения в химии фенольных антиоксидантов и модификаторов, направленные на улучшение потребительских свойств полимерных изделий и увеличение их сроков службы в экстремальных условиях эксплуатации.

**Ключевые слова:** природные и синтетические фенольные антиоксиданты, свойства антиоксидантной системы, профилактика заболеваний; промежуточные продукты синтеза и свойства фенольных модификаторов полимеров, синтез гибридных антиоксидантов

### **ВВЕДЕНИЕ**

Химия в интересах устойчивого развития человечества определяет степень защиты его от ряда неблагоприятных воздействий, в том числе путем создания средств охраны здоровья и профилактики болезней. Среди них значение фенольных антиоксидантов, как и пагубность для здоровья в отсутствии их в продуктах питания, трудно переоценить. Несколько десятков тысяч тонн синтетических фенольных антиоксидантов [1] расходуются в мире ежегодно на получение стабилизированных продуктов питания людей, животных и птиц, а также на количественное увеличение массы продуктов сельского хозяйства и снижение их потерь от окислительной порчи на пути от производителя к потребителю.

Научные направления по “антиоксидантной” тематике начаты в России Н. М. Эммануэлем и его научной школой [2]. Большой интерес к химии природных антиоксидантов и накоплению систематических знаний о них проявил академик Г. А. Толстиков [3–5]. Способность Генриха Александровича схватывать суть проблемы и находить новые и успешные пути их решения была уникальной. Работая под его руководством в отделе медицинской химии, организованном академиком в Новосибирском институте органической химии (НИОХ СО РАН), автор имел счастье дружеского обсуждения с великим ученым многих прикладных проблем химии, в частности работ по антиоксидантам, сдерживающим процессы старения органических материалов, включая биосистемы. До конца сво-

их дней Г. А. Толстиков проявлял творческую активность и заботу о своих сотрудниках.

Следует отметить большое число ключевых публикаций сибирских ученых по синтезу и использованию антиоксидантов [3–8], в которых отмечаются две причины снижения продолжительности жизни и сокращения населения Сибири (и России в целом [9]): безантиоксидантный рацион основной массы населения и неблагоприятное, стрессовое состояние условий его проживания, особенно в последние два десятилетия. Считаем целесообразным кратко охарактеризовать основные неблагоприятные факторы, воздействующие на современного человека.

#### **БЕЗАНТИОКСИДАНТНЫЙ РАЦИОН: РЕАЛЕН ЛИ ОН ДЛЯ ВАС!**

Процессы жизни человека по времени тесно связаны с питанием и функционированием защищающей его антиоксидантной системы [6, 10]. Чтобы достоверно ответить на вопрос о воздействии антиоксидантов, в течение ста дней проводились эксперименты по влиянию на организм кролей пищи, практически не содержащей антиоксидантов. В ходе эксперимента у большинства исходно здоровых животных были диагностированы: дистрофия экзокринной части поджелудочной железы, что может быть причиной острого панкреатита [11], язвообразование [12], некрозирующие изменения в сердечной мышце, связанные с нарушениями проницаемости мембран клеток миокарда [13]. Пагубные последствия безантиоксидантной диеты у экспериментальных животных проявляются на клеточном уровне и приводят к развитию патологий жизненно важных органов [14]. Эти данные указывают на то, что безантиоксидантная диета представляет серьезную опасность для жизни. Фактически на ней была основана в древние времена смертная казнь высокопоставленных пленников: их кормили бараниной и поили водой. При отсутствии антиоксидантов в пище продукты перексидного окисления жиров отравляют организм [15, с. 177].

Хорошо моделирует современную “человеческую” жизнь метод ускоренного старения животных, который предполагает безантиоксидантную диету, малоподвижный образ жизни,

звуковые воздействия, тесноту места обитания и организацию постоянного страха путем эмоциональных и болевых стрессов [16]. Преждевременное старение, обусловленное действием свободных радикалов, – одна из глобальных проблем науки [17, с. 444]. Свободные радикалы взаимодействуют с антиоксидантами системы, уменьшая их количество. В результате запасы антиоксидантов исчерпываются, и система “сгорает” под действием избытка свободных радикалов.

#### **ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЖИРОВ (ЛИПИДОВ)**

Это один из наиболее распространенных свободнорадикальных процессов в организме, поскольку эфиры ненасыщенных кислот, содержащиеся в пище, легко атакуются радикалами и пероксидами [6, 8]. Флавоноиды и другие фенольные антиоксиданты не только подавляют эту продукцию активных форм кислорода, стимулированную гранулоцитами и макрофагами, но и защищают сами клетки от токсического действия образующихся альдегидов [3].

#### **РАДИАЦИОННОЕ ОБЛУЧЕНИЕ**

Доказано, что жизнь *сокращается под действием собственной радиоактивности* тела человека: у курящего она выше на 30 % за счет попадания в легкие с дымом *радиоактивного полония*, содержащегося в табаке [18]. Дым от курения усиливает перексидное окисление липидов, вызванное радиоактивным облучением. Сочетание этих процессов сокращает жизнь курильщика на 7 лет и лежит в основе многих заболеваний, развивающихся и у курильщика, и у обкуренного им окружения [17].

Доля космических источников в общей дозе облучения человека составляет 16 %, наземных – 19 %, остальное – собственная радиация [19]. Суммарное облучение служит главной причиной гибели ослабленных клеток и играет важную роль в обновлении организма [17]. В теле протекает 25 000 распадов радиоактивных ядер в 1 с, и каждый из них вызывает возбуждение от  $10^4$  до  $10^5$  клеток, находящихся в объеме нескольких кубических миллиметров тела [17, с. 439]. Легко под-

считать, что в таком случае любая клетка тела человека один раз в течение 30 мин попадает под возбуждение, вызванное радиацией. Эти данные дают представление о серьезной опасности радиации для здоровья и необходимости ежедневной профилактической защиты от ее последствий. Ароматические соединения способны перераспределять энергию распада ядер [20], снижая тем самым максимальные значения. Возможно, такие фенольные антиоксиданты, как витамин Е и флавоноиды, выполняют в организме эту важную функцию. Задача химиков – синтезировать эти соединения для населения в достаточном количестве.

Считается, что вводимая с пищей реальная суточная доза флавоноидов, необходимая для комплексной защиты одного человека, составляет от 0.2 до 1.0 г [6, с. 194]. Расчетная потребность населения России в них достигает 20 т/сут. На предприятии ЗАО “Аметис” (Благовещенск, Россия) производится 11 т/год дигидрохверцетина. Примерно столько же производится рутина на химико-фармацевтическом комбинате “Акрихин” (г. Старая Купавна, Московская обл.). Таким образом, общего количества производимых биоантиоксидантов в России хватит для защиты ее населения всего на одни сутки. Очевидно, что проблемы защиты от ускоренного старения населения страны тесно связаны с общими экономическими и не решенными техническими проблемами.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТРЕССОВ

В ИЦиГ СО РАН (Новосибирск) проводились обширные исследования на животных, моделирующие “людские” стрессы. Животные участвовали в драках, их заставляли наблюдать за сценами насилия и ужасов, поили разбавленной водкой (в концентрации пива). По сравнению с контрольной группой особей от этих суммарных, вполне “человеческих” воздействий сокращалась продолжительность жизни животных, причем как среди “драчунов”, так и среди “наблюдателей” за ужасами драк. Результаты этих исследований систематизированы в интересной книге [21].

В главе “Флавоноиды” [7] рассмотрены структурные особенности природных феноль-

ных антиоксидантов – флавоноидов, оказывающих ингибирующее действие на многие болезни, **вызванные стрессом**: атеросклероз, канцерогенез, ишемическое и реперфузионное поражение тканей, диабет, бронхолегочные и др.

В своей статье [22] В. А. Коптюг пишет: “Здоровье есть состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие недугов и болезней (Устав Всемирной организации здравоохранения). О каком социальном благополучии можно говорить, если подавляющая часть населения России живет в условиях **жесточайшего стресса**? Люди потеряли жизненные ориентиры, веру в справедливость и добро, веру в руководителей всех рангов и в свое будущее, разрушены национальное самосознание и национальная гордость. Физически подавляет и морально угнетает растущая преступность, не говоря уже о материальных условиях бытия большей части населения, не сколько живущего, сколько выживающего. У человека в этих условиях формируется “синдром жертвы”. Он чувствует себя обреченным”. В цитируемой статье приводятся данные, что не экологические, а **социальные стрессы** жизни на грани могут быть даже страшнее, чем радиационное воздействие.

Установлено: чем больше потребление населением продуктов, содержащих флавоноиды, тем больше его продолжительность жизни и меньше число заболеваний сердечно-сосудистой системы [7, с. 171].

#### АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Антиоксидантная система человека [15, с. 171–175] требует комплексного рассмотрения действия составляющих ее компонентов. К ним относятся производные фенола, содержащиеся в рационе человека: флавоноиды, витамин Е, синтетические фенольные антиоксиданты; группа усилителей их эффективности: эфиры и другие производные на основе янтарной, сорбиновой, урсоловой, бетулиновой и ряда других кислот [7, с. 201–204]; витамин С, серо- и селенсодержащие продукты питания (чеснок, лук, капуста, морковь); продукты физиологической антиоксидантной системы, образующиеся в мышцах

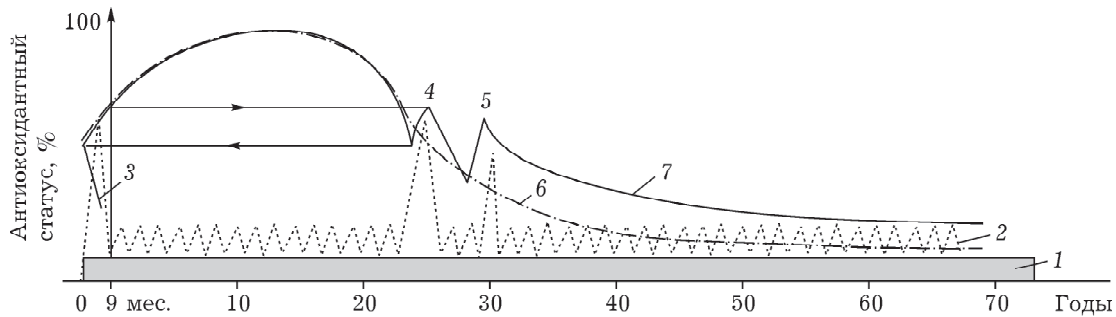


Рис. 1. Зависимость величины антиоксидантного статуса человека по времени жизни: 1 — радиационное воздействие; 2 — стрессовый фактор; 3 — аборт, выкидыш; 4 — первые роды; 5 — вторые роды; 6 — антиоксидантная кривая Воскресенского (мужчины); 7 — антиоксидантный статус женщины.

самого человека в процессе его активной физической деятельности: глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза. Все элементы антиоксидантной защиты организма действуют по разным механизмам — в эффекте синергизма смысл их совместного применения. Подробности см. в главах 3 и 4 обзора [6].

Изменения величины антиоксидантной системы человека (мужчины) по времени представлены О. Н. Воскресенским [15] (рис. 1). Видно, что ее функциональная активность с годами монотонно снижается: от высоких показателей в 20-летнем возрасте (100 %) до низких значений в пожилом (10 %) [15, с. 170–172]. Мы сочли целесообразным эти представления расширить.

В качестве примера возьмем антиоксидантную систему женщины с усредненной продолжительностью жизни в России — 64–67 лет. График построен с учетом данных медиков, курирующих здоровье женщин Томского нефтеперерабатывающего завода. Согласно их данным, у 1/3 беременных женщин, работниц завода, плод погибает. По мнению авторов, это происходит из-за выкидышей и абортов, когда течение беременности сопровождается усиленными стрессами. В Томске 50 % детей рождаются у одиноких матерей [23]. Трудно даже представить себе катастрофическую величину окислительного стресса, которую переживает одинокая беременная женщина! Это — один из примеров социальных стрессов, которые, заметим, отличаются от иных гигантской амплитудой негативного воздействия.

На рис. 1 показано единство антиоксидантной системы матери и будущего ребенка до

родов. Известно, что к концу беременности в организме женщины резко возрастает содержание антиоксидантов — гормонов [7, с. 177]. На антиоксидантной кривой наблюдается два участка, где выявляется особая опасность стрессовых проявлений для жизни женщины. Первый участок — период беременности, второй — на старости лет, когда стрессовые состояния, вызывая неконтролируемые процессы перекисного окисления липидов [15], способствуют постепенному снижению величины антиоксидантной системы защиты человека.

Необходимо отметить, что для усиления этой системы только 9 % американцев имеют возможность соблюдать полноценную антиоксидантную диету, предохраняя себя от рака, болезней сердца и других опасных заболеваний [24], так что рассматриваемая кривая не зависит от национальной принадлежности. Примером житейских встреч, которые могут оказаться губительными, может быть стрессовая встреча старушки, запас антиоксидантов у которой очень мал, с энергичным здоровяком, чей антиоксидантный статус составляет 100 %. Легко понять, что при такой встрече запас антиоксидантов у старушки быстро закончится, приведя к болезням [15, с. 172]. Мудрость старости — вот ее защита от стрессовых нападков. В интернете приводятся данные, что сок цитрусовых хорошо ингибирует проявления окислительного стресса [25]. Может быть, перед беседой такую старушку следовало бы сначала напоить, скажем, апельсиновым соком, и исход встречи был бы иным?

Понятна причина омоложения женщин после рождения ребенка: быстро растущий антиоксидантный статус ребенка до его рожде-

ния поднимает единую с матерью величину антиоксидантной системы в целом (см. рис. 1). Отметим, что данное природное явление по облегчению течения родов без осложнений в условиях, подкрепленных большим количеством антиоксидантов, породило новое направление научных работ в медицине по снижению послеоперационных осложнений у больных. В частности, в течение трех дней до операции больным было предписано принимать антиоксиданты в высоких дозах. Затем последовали новые предложения: **предварительный прием антиоксидантов** будущими клиентами больницы, т. е. **здоровым населением**. В результате резко сократилось время пребывания в больнице пациентов, которые предварительно и самостоятельно насыщались антиоксидантами, благодаря их более быстрому исцелению от случайных ран, травм и ожогов.

Но старость может наступить раньше срока для субъекта, который “избегает” в еде фрукты и овощи, любит белый хлеб. “О чем еще говорить, если даже в августе население г. Новосибирска потребляет с пищей антиоксидантов в шесть раз меньше нормы. Мы можем констатировать это как одну из причин высокой смертности в городе от сердечно-сосудистых заболеваний”, – отмечается в [26]. Из рис. 1 видно, что в пожилом возрасте жизнь “усредненного мужчины” оказывается под угрозой из-за попадания в область стрессов различного происхождения.

Многочисленные данные о биологической активности флавоноидов различной структуры, содержании их в растениях и способах применения изложены в главе 6 книги “Природные флавоноиды” [4, с. 191–220]. Для восполнения запасов флавоноидов сибирякам рекомендуется применять в питании продукты, богатые флавоноидами и витаминами, проще всего – пить зеленый чай. Наиболее богата флавоноидами зелень трав, фрукты и овощи. В ассортимент утреннего салата сибиряков должны входить: сныть, сурепка, медуница, крапива; зелень лука, редиски, моркови, укропа, петрушки, хрена и одуванчика. Известны многие другие растения, богатые флавоноидами, из которых готовится полезный калмыцкий чай. Необходимо также шире использовать в питании помидоры, капусту, свеклу, лук, разнообразные ягоды и

фрукты. Современная фармацевтика позволяет отчасти компенсировать затраты организма ежедневным приемом аевита одновременно с таблетками, содержащими биофлавоноиды: аскорутин или траксевазин (траксерутин).

Людам, которые собираются возноситься в небеса, нельзя забывать о собственной радиоактивности тела и указанных выше неблагоприятных факторах, поэтому лучше захватить с собой приличный запас огурчиков, помидорчиков, травок, витаминов и флавоноидов. На самом деле, питание космонавтов строго сбалансировано международными соглашениями [27]. Их пища должна в больших количествах содержать антиоксиданты и витамины групп В, С, Е. Имеются специальные тубы с гелем голубики, и сибирские ученые установили, что голубика [28], жимолость [29] и ее листья [30] содержат наиболее высокоактивные фенольные антиоксиданты и флавоноиды. В идеале рекомендуют чередовать прием различных ягод и фруктов, в том числе черники, черноплодной рябины и клюквы.

В целом, космонавты питаются низкокалорийной пищей с низким содержанием NaCl и холестерина, но с обязательным наличием клетчатки и микроэлементов: биоактивных Ca, Mg и Zn. Более детально о питании космонавтов см. в [27].

Большинство людей принимают лекарство, находясь в состоянии болезни или в предболезненном. Антиоксиданты контролируют иное состояние – борьбы за долголетие, а потому требуют пожизненного их приема. В связи с этим руководство ряда стран обязало производителей вводить синтетические фенольные антиоксиданты в жиры, муку и соль [6, с. 20–28].

Человеческий организм за миллионы лет эволюции научился на тонкой грани “экранировать” свою радиоактивность и стрессовые воздействия с помощью антиоксидантов, флавоноидов и продуктов их превращений в организме, эффективность которых, как оказалось в ряде случаев, бывает на порядок выше, чем исходных соединений [31]. В настоящее время в НИОХ СО РАН имеются все инструментальные возможности для изучения этих факторов, и в первую очередь – путей следования биофлавоноидов в организме и установления структуры продуктов, образующихся в процессе их метаболизма.

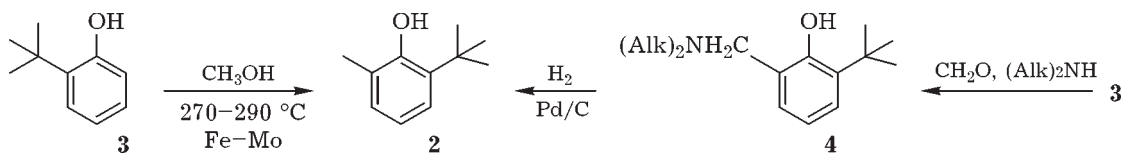


Схема 1.

Представленные здесь данные дополняют сведения о роли природных и синтетических фенольных антиоксидантов, изложенные в обзоре [32].

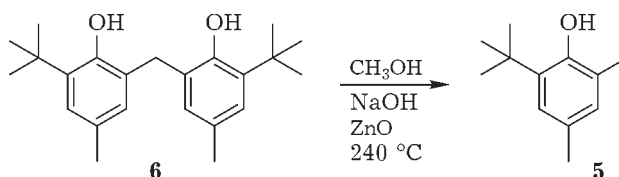
#### НОВОЕ В СОЗДАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ПОЛИМЕРАХ

Промежуточные продукты, на базе которых создана химия фенольных антиоксидантов, получены на основе 2,6-ди-*tert*-бутилфенола **1**. Синтез других 2,6-диалкилфенолов длительное время представлял сложную проблему [33], но более высокая антиоксидантная эффективность производных, полученных на их основе, в том числе и лекарственного направления, требовала изыскания новых, нестандартных, но доступных для химической технологии подходов [34]. Большая экономика начинается, как правило, с малых молекул.

В НИОХ СО РАН разработаны два новых подхода к получению 2-метил-6-*tert*-бутилфенола **2**. По одному из них *o-tert*-бутилфенол **3** в растворе метанола пропускается над железомолибденовым катализатором при температуре  $270-280^\circ\text{C}$ . Реакционная масса содержит продукт **2** (70 %) и исходное соединение (30 %) (схема 1).

При повышении температуры реакции более  $300^\circ\text{C}$  содержание соединения **2** в реакционной массе возрастает до 85 %, но селективность процесса падает вследствие образования 2,6-ксиленола [35]. Другой подход синте-

за соединения **2** основан на высокой селективности *ortho*-аминометилирования 2-*tert*-бутилфенола [36]. Выход основания Манниха **4** составил 89 %. Этот продукт восстановлен водородом на палладиевом катализаторе с получением соединения **2** с выходом 90 %:



Для получения 6-*tert*-бутил-2,4-диметилфенола **5**, необходимого для синтеза ряда лекарственных препаратов, мы предложили оригинальный подход. В качестве исходного соединения использован производящийся отечественной промышленностью 2,2'-метиленбис-(6-*tert*-бутил-4-метилфенол) **6**. При нагревании его метанольного раствора со щелочью в присутствии каталитических количеств оксида цинка при температуре  $230^\circ\text{C}$  получается соединение **5** с выходом более 90 % [35].

При метилировании 2-*tert*-бутилфенола метанолом в присутствии  $\text{ZnO}$  и щелочи при температуре  $220-250^\circ\text{C}$  образуется смесь, содержащая 70 % метиленбисфенолов и 30 % каликсаренов, которые в основном состоят из соединения **7** (схема 2).

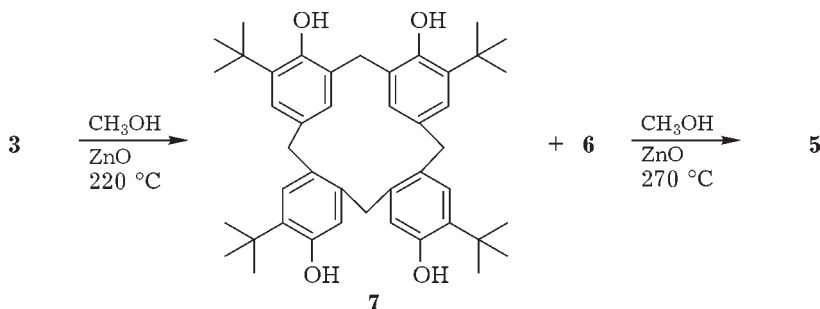


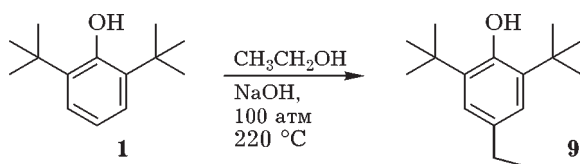
Схема 2.

Соединение **7**, как и его структурные аналоги, сочетает в себе свойства высокоэффективного свето- и высокоэффективного термостабилизатора полимеров. На практике для получения атмосферостойких пленок из полиэтилена используют всю полученную смесь, не разделяя ее на компоненты [37]. Синтез соединения **7** открывает новый подход в получении гибридных антиоксидантов.

В сельском хозяйстве целесообразно использовать 4-этил-2,6-ди-*трет*-бутилфенол **9**, поскольку он значительно менее токсичен, нежели метилированный аналог **8**. Обладая дополнительными полезными для растений свойствами, соединение **9** образует стабильную защитную масляную пленку на листьях, фруктах и растениях, предохраняя их от грибков и окисления при хранении, однако производство его в нашей стране пока не налажено.

Соединение **9** служит исходным веществом для получения ряда нетоксичных добавок к синтетическим каучукам, которые сохраняют свой натуральный цвет в процессе эксплуатации изделий медицинского назначения, прежде всего латексных нитей и других изделий, контактирующих с кровью и телом человека [33, с. 251].

Разработано три одностадийных способа С-этилирования 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [38]. Первый предполагает нагревание этого соединения в автоклаве с этанолом в присутствии щелочи и добавок катализаторов ZnO и Pd/C:

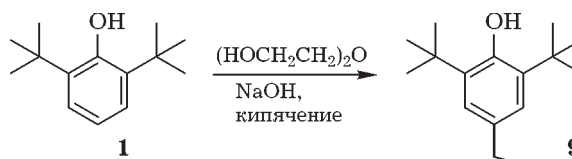


Выход соединения **9** по этой схеме составил 85 %. Однако параметры процесса этили-

рования очень жесткие: высокие температура (220–225 °С) и давление (до 100 атм) серьезно осложняют реализацию этого автоклавного процесса в промышленности.

Значительное улучшение параметров процесса достигнуто при использовании добавок паральдегида в реакционную массу. Процесс образования продуктов протекал при температуре 230 °С под давлением 20 атм в течение 20 мин. Содержание соединения **9** в реакционной массе достигало 85 % (схема 3). Хорошие антиоксидантные свойства проявляют побочные продукты реакции: 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)бутанол **10** и 1,3-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)бутан **11**.

Но самое удивительное, что соединение **9** образуется при атмосферном давлении в процессе кипячения 2,6-ди-*трет*-бутилфенола **1** в растворе ди- или триэтиленгликоля в присутствии NaOH с выходом 75 %. Это открытие может резко упростить технологию его производства [34].



В последнее десятилетие с разработкой новых разнообразных превращений совершен научный переход от производных 2,6-ди-*трет*-бутилфенола бензильного типа к получению промежуточных продуктов, содержащих функциональную группу на любом желаемом отдалении от ароматического ядра *пара*-замещенного фенола. Эта работа проведена с целью поиска неокрашивающих добавок к полимерным материалам нового поколения [34]. Ключевыми промежуточными продуктами оказались гидроксикалкилфенолы **12**, для которых мы разработали три новых одностадийных подхода.

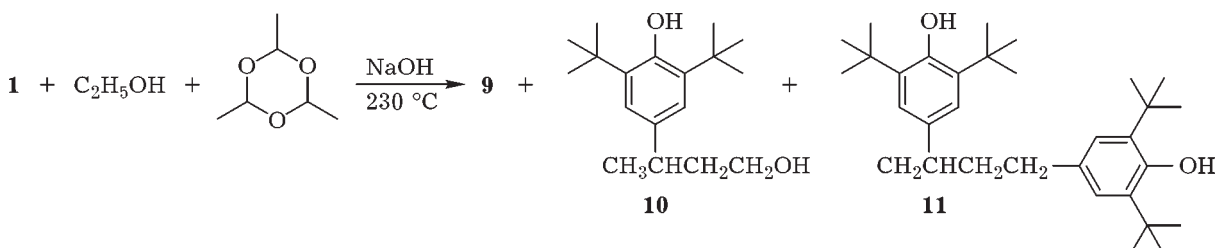


Схема 3.

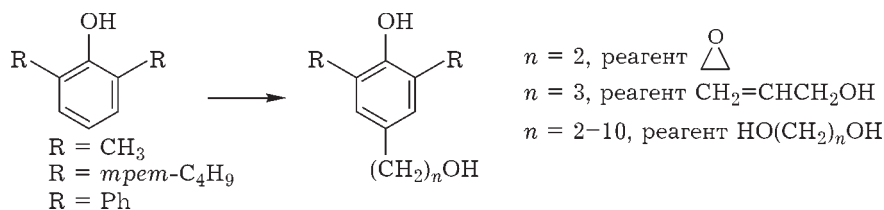


Схема 4.

Введение гидроксиэтильной группы в *para*-положение 2,6-диалкилфенолов осуществили их реакцией с оксидом этилена (или других оксиранов) в присутствии безводного  $\text{SnCl}_4$  [39]. Открыта реакция  $\gamma$ -гидроксипропилирования 2,6-диалкилфенолов аллиловым спиртом [40]. Показано, что взаимодействие двухатомных спиртов с 2,6-диалкилфенолами в щелочной среде приводит к образованию *para*-замещенных гидроксиалкил-2,6-диалкилфенолов [41] (схема 4).

Разработаны простые методы замены алифатической гидроксильной группы соединений **12** на галогенид [42] с получением на основе галоидсодержащих соединений аминопроизводных [43], сульфидов [44] и дисульфидов [45]. Каталитическое восстановление ди- и полисульфидов фенолов обеспечивает селективное получение меркаптанов [46]. Сотни новых фенольных антиоксидантов, полученных на основе указанных выше промежуточных продуктов, стали основой для дальнейших поисков антиоксидантов нового типа.

#### ОТКРЫТИЕ НОВОГО МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ-МОДИФИКАТОРОВ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ КИНЕТИКИ ТЕРМОЛИЗА ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ

Определяя температурную границу термостабильности для каждого антиоксиданта, мы хотели оценить и связанную с ней максимально возможную температуру переработки стабилизированной композиции. Всю сложность этой проблемы показали математические расчеты по определению кинетических параметров процессов деструкции фенольных антиоксидантов. Приближенные методы решения уравнения, описывающего скорость изменения навески органического вещества при равномерном повышении ее температуры, имеют вид  $F(W) = -(ZRT^2/\beta E)\exp(-E/RT)$

Решить это уравнение удалось методом идентификации параметров. Он основан на подборе значений, при которых расчетная кривая совпадает с экспериментально найденной [47]. В нашем случае кривые найдены методом термической деструкции с использованием дериватографа.

Этот подход реализован в пакете программ TERMOGRAF, позволяющем провести расчет энергии активации  $E$  и величины предэкспоненты  $Z$  процесса термолитического разложения антиоксидантов. Совпадение расчетных кривых с экспериментальными достигает 98 %.

На рис. 2 представлена зависимость  $\ln Z$  от энергии активации  $E$  для большой группы фенольных антиоксидантов. Наблюдаются две близкие к параллельным зависимости, что указывает на аналогичные механизмы процесса разложения соединений, объединенных одной прямой [47].

Исследование состава продуктов термического распада каждого из соединений этих групп выявило примечательную особенность.

Первую группу образуют следующие соединения: бис(3-этил-5-*tert*-бутил-6-гидроксифенил)трисульфид **136**; бис(3,5-ди-*tert*-

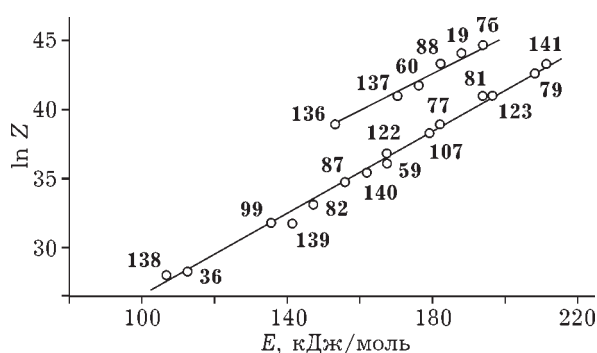


Рис. 2. Кинетическая устойчивость пространственно-затрудненных фенолов в термических процессах.



бутил-4-гидроксифенил)-дисульфид **137**; 3-бис[(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]дисульфид **88**; бис(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дисульфид **60**; 1,4-бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)бутан **19**; 4,4'-метиленис-2,6-дифенилфенол **76**. Они распадаются в процессе термолиза на два радикалосодержащих крупных фрагмента, каждый из которых является сильным окислителем, способным на химическое взаимодействие с окружающей средой. Это явление можно рассматривать как окислительный взрыв фенольного антиоксиданта, структура которого имеет специфику "взрывающихся" связей. Если окружающая среда – полимер, то образующиеся радикалы реагируют с ним, модифицируя его физико-механические свойства. По температуре начала термической деструкции таких специфических антиоксидантов определяется **минимально** возможная температура их применимости **в качестве модификаторов полимеров**. Чем ниже температура начала распада модификатора, тем шире ареал его использования, включая полимеры, перерабатываемые при самых высоких температурах. Без новых научных подходов никакие компьютерные конструирования функциональных добавок к полимерам, проведенные в последнее время, не приведут к созданию добавок нового поколения.

#### **ТЕРМОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ФЕНОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ**

Рассмотренные теоретические соображения послужили основой для практики: получены новые композиции стеклонеполненного полиамида. Для их изготовления в исходную смесь добавлены модификаторы первой группы соединений: дисульфид *о-трет*-бутилфенола **60**, дисульфид **88** и трисульфид **136**. После традиционной термической переработки из полученных композиций произведены изделия, которые по основным эксплуатационным свойствам существенно превосходят изделия, полученные традиционным методом [48].

Преимущества нового подхода в создании модифицированных полимеров с улучшенными свойствами очевидны:

1) не надо вводить в полимер функциональные группы;

2) не надо использовать высокореакционные реагенты или катализаторы;

3) не надо иметь специальную аппаратуру для их взаимодействия. Для получения модифицированных полимеров пригодна традиционная технологическая аппаратура для термической переработки композиций в изделия, а синтез добавки (модификатора) так же прост, как и получение любого другого термостабилизатора полимеров [44, 45, 49].

Преимущества созданных композиций выявляются сразу. Такие композиции стойки к воздействию воды и органических растворителей. Это относится, прежде всего, к таким "чутким" к воде полимерам, как эпоксидные смолы и сэвилен [50, 51]. Вследствие химической модификации молекулярной структуры полимеров резко выросла надежность изделий в процессе их эксплуатации в экстремальных условиях, а срок службы увеличился в 2–3 раза [52]. С использованием модификатора дисульфида 2-*трет*-бутилфенола создано покрытие, надежно защищающее микроэлектронику от внешних воздействий, включая рентгеновское излучение [53]. В отличие от живого организма, антиоксидант в полимерные композиции вводят только однократно, и функциональность изделий сохраняется до его полного расхода (либо удаления).

**Вторую группу** при термолизе соединений образуют 4-этил-2-*трет*-бутилфенол **36**; бис(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)сульфид **59**; тартрат метопролола **77**; эфир пальмитиновой кислоты  $\gamma$ -пропанола **81**; эфир стеариновой кислоты  $\gamma$ -пропанола **82**; стабилизатор СО-3 **87**; Бензон-П **99**; тиозолин **107**; фенозан-28 **122**; фенозан-30 **123**; 3,3',5,5'-тетра-*трет*-бутил-4,4'-диоксибифенил **138**; трис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-фосфат) **140**; трис(2,4-ди-*трет*-бутилфенил)фосфит **139**; диэфир 2-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислоты и этиленгликоля **141**. Эти соединения представляют собой традиционные добавки к полимерам. Для этой самой многочисленной группы антиоксидантов методом дериватографии можно определить максимально возможную температуру их использования в качестве стабилизаторов полимеров. При более высокой температуре нагрева образцов наблюдается термическое детретбути-

лирование и декарбокислирование добавок с потерей их антиоксидантной эффективности.

Эта группа антиоксидантов успешно применяется в медицине в качестве нетоксичных биоантиоксидантов. Изучены определенные закономерности изменения их эффективности в зависимости от структуры. Так, для фенолов с разной степенью экранирования их гидроксильной группы заместителями, расположенными в *орто*-положении к гидроксильной группе, в очередной раз показано, что производные 2-метил-6-*трет*-бутилфенола и полиметилфенолов значительно более эффективны, чем соединения, полученные на основе 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [50]. Дисульфиды, как биоантиоксиданты, примерно в два раза более эффективны по сравнению с моносульфидами [54]. Повышение термостабилизирующей эффективности в ряду термостабилизаторов полипропилена наблюдается при увеличении до четырех количества метиленовых звеньев алифатической цепочки, связывающей фрагмент 2,6-диалкилфенола с функциональной группой [55]. Та же закономерность увеличения свето- и термостабилизирующей биологической активности наблюдалась при изучении серии производных амидов салициловой кислоты, содержащих в структуре фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола [56].

**Третью группу** составляют соединения, которые служат **гибридными модификаторами** полимеров. Они полностью тормозят процесс полимеризации, регулируя молекулярную массу образующегося полимера, а за счет присоединения к полимерной цепи выполняют и другую функцию: химически модифицируют полимер, улучшая его физико-механические свойства. Первые представители этой группы – пространственно-затрудненные фенолы, содержащие в алифатической цепочке *пара*-заместителя меркаптогруппу.

О первом представителе в ряду таких модификаторов полимеров, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилмеркаптани, мало что известно. Имеется указание о его способности пришиваться к резинам с получением модифицированных резин, более стойких к утомлению по сравнению с традиционными, у которых не было такой сшивки [1]. Но это соединение

выделяет сероводород при термоллизе, поэтому практический интерес к нему был утрачен.

Другое соединение в этом ряду – 4-(3-меркаптопропил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенол – оказалось значительно более термически стабильным. Нами разработана технология его получения из соответствующего дисульфида без образования сточных вод в условиях опытного производства НИОХ [46]. Опытная партия полученного меркаптана успешно использована для получения промышленной партии модифицированного полистирола [57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время потребовались углубленные научные представления о факторах, влияющих на течение человеческой жизни по времени, создание условий ее устойчивости, а не гибели с точки зрения общих химических превращений. Хрупка оболочка человеческого бытия, она может быть легко разрушена под действием стрессовых воздействий.

К такому выводу можно прийти, рассматривая в свете стабилизации жизни организма биоантиоксидантами фенольного типа прежде всего социальные процессы, поскольку они для человека наиболее значимы. Именно в этом свете впервые рассмотрены особенности антиоксидантной защиты человека по времени его жизни.

Этот же подход – рассмотрение общей картины поведения фенольных антиоксидантов в условиях экстремальных воздействий – использован нами для создания общего представления о стабилизации физико-механических свойств полимеров в ходе эксплуатации изготовленных из них изделий. И в этом случае мы обнаружили особенности, связанные с новыми химическими превращениями фенольных антиоксидантов, которые не укладываются в известную радикальную схему. Можно говорить об открытии нового направления, связанного с созданием новой группы стабилизаторов-модификаторов полимерных материалов на новой химической основе.

Разработаны новые реакции получения промежуточных продуктов фенольных антиоксидантов, с их использованием получены

сотни новых антиоксидантов, изучена кинетика термических превращений. На основе теоретических представлений поведения различных антиоксидантов удалось синтезировать соединения с новыми, практически важными свойствами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Гурвич Я. А., Кумок С. Т., Лопатин В. В., Старикова О. Ф. Фенольные стабилизаторы. Состояние и перспективы. Обзорная информация. ISSN 0205-700X. Вып. 5. М.: ЦНИИТЭнефтехим, 1990. С. 9.
- 2 Эмануэль Н. М., Бучаченко А. Л. Химическая физика молекулярного разрушения и стабилизации полимеров. М.: Наука, 1988. 368 с.
- 3 Толстиков Г. А. Реакции гидроперекисного окисления. М.: Наука, 1976. С. 11-28.
- 4 Корулькин Д. Ю., Абилов Ж. А., Музыкакина Р. А., Толстиков Г. А. Природные флавоноиды. Новосибирск: Гео, 2007. 232 с.
- 5 Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. Лекарства из растительных веществ. Новосибирск: Гео, 2010. 215 с.
- 6 Сорокина И. В., Крысин А. П., Хлебникова Т. Б., Кобрин В. С., Попова Л. Н. Роль фенольных антиоксидантов в повышении устойчивости органических систем к свободнорадикальному окислению: Аналит. обзор. СО РАН; ГПНТБ; НИОХ. Новосибирск, 1997. Сер. Экология. Вып. 46. 68 с.
- 7 Зенков Н. К., Кандалицева Н. В., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б., Просенко А. Е. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2003. 328 с.
- 8 Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проантиоксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
- 9 Газета "Советская Россия". № 24 (13823) от 5 марта 2013 г. С. 1.
- 10 Бобырев В. Н., Воскресенский О. Н. // Вопр. мед. химии. 1992. Т. 2, № 4. С. 21.
- 11 Шамахов А. Х., Дубинский Н. В., Бобырев В. Н. // Тез. докл. III Всесоюз. сов. "Биоантиоксиданты". Москва, 1989. Т. 2. С. 99.
- 12 Петренко В. А. // Тез. докл. III Всесоюз. сов. "Биоантиоксиданты". Москва, 1989. Т. 2. С. 165.
- 13 Киттура Е. М. // Тез. докл. III Всесоюз. сов. "Биоантиоксиданты". Москва, 1989. Т. 2. С. 146.
- 14 Донченко Г. В., Метальникова Н. П., Гурина Н. М. // Тез. докл. I Всесоюз. сов. "Биоантиоксиданты". Черногловка, 1983. С. 53-54.
- 15 Воскресенский О. Н. // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. 1986. Т. 5. С. 163-201.
- 16 Бобырев В. Н., Девяткина Т. А., Тарасенко А. М., Воскресенский О. Н. // Тез. докл. I Всесоюз. сов. "Биоантиоксиданты". Черногловка, 1983. С. 73.
- 17 Химия окружающей среды / Дж. О. М. Бокрис. М.: Химия, 1982. С. 414-447.
- 18 Некрасов Б. В. Основы общей химии. М.: Химия, 1973. Т. 2. С. 572, Т. 1. С. 358.
- 19 Международный Чернобыльский проект. Технический доклад Международного консультативного совета. Вена. IAEA, 1992. С. 45-47.
- 20 Грасси Н., Скотт Дж. Деструкция и стабилизация полимеров. М.: Мир, 1987. С. 231-234.
- 21 Кудрявцева Н. Н. Нейробиология агрессии: мыши и люди. Новосибирск: Наука-центр, 2013. 300 С.
- 22 Коптюг В. А. Наука спасет человечество. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 1997. С. 184-188.
- 23 Федюнина И. Д., Филиппов Г. Д. Проблемы и перспективы развития Томского нефтеперерабатывающего комбината // Тез. докл. 9-го отраслевого сов. Томск, 1995. С. 146-147.
- 24 Ames B. N., Shigenoga M. K., Hagen T. M. // Chem. Abstr. 1993. Vol. 119. P. 200720.
- 25 Flavonoids in Orange Juice Suppress Oxidative Stress from High-Fat, High-Carbohydrate Meal // Science Daily. Retrieved March, 19. 2013.
- 26 Спиричев В. П. Витаминизация населения Сибири. // Ассамблея "Здоровье населения Сибири". Новосибирск, 1994.
- 27 Pence B. C., Yang T. C. Antioxydants: Radiation and Stress. Nutrition in Spaceflight and Weightless Models // L. W. a. S. Lane, D.A. CRC Press, 2000. P. 119-140.
- 28 Hakkinen S. H., Karenlampi S. O., Mukkanen H. M., Torronen A. R. // Agricultural and Food Chem. 2000. Vol. 48. P. 2960-2965.
- 29 Боярских И. Г., Юшкова Ю. В., Черняк Е. И., Морозов С. В. // Вестн. Алтайск. гос. аграрного ун-та. 2011. Т. 77, № 3. С. 39-45.
- 30 Боярских И. Г., Васильев В. Г., Кукушкина Т. А. // Раст. мир азиатской России. 2011. № 2 (8). С. 114-119.
- 31 Khymenets O., Froo M., Tourino S., Munoz-Aguayo D., Pujadas M., Torres J. L., Joglar J., Farre M., Covas M. I., Torre R. de la // Drug Metabolism and Disposition. 2010. Vol. 38, No. 9. P. 1417-1421.
- 32 Кучин А. В., Королева А. А., Федорова И. В., Шумова О. А., Чукичева И. Ю. // Изв. Уфим. науч. центра РАН. 2012. № 4. С. 80-93.
- 33 Горбунов Б. Н., Гурвич Я. А., Маслова И. П. Химия и технология стабилизаторов полимерных материалов. М.: Химия, 1981. С. 186-298.
- 34 Крысин А. П. // Химия ароматических, гетероциклических и природных соединений / Отв. ред. В. Н. Пармон. Новосибирск: Офсет, 2009. С. 621-644.
- 35 Крысин А. П., Хлебникова Т. Б., Хлебников Б. М., Васильев В. Г. Покровский Л. М. // ЖОрХ. 2009. Т. 79, Вып. 6. С. 1967-1976.
- 36 Салахутдинов Н. Ф., Крысин А. П., Коптюг В. А. // ЖОрХ. 1990. Т. 26, Вып. 4. С. 775-777.
- 37 Пат. 2265008 РФ, 2005.
- 38 Крысин А. П., Покровский Л. М. // ЖОрХ 2008. Т. 78, Вып. 9. С. 1496-1501.
- 39 Крысин А. П., Амитина С. А., Егорова Т. Г., Васильев В. Г. // ЖОрХ 2011. Т. 81, Вып. 2. С. 254-260.
- 40 Крысин А. П., Халикова Н. У., Хлебникова Т. Б., Ногина Н. И., Маматюк В. И. // ЖорХ. 2010. Т. 80, Вып. 11. С. 1826-1833.
- 41 Крысин А. П., Пустовских И. И., Коптюг В. А. // ЖОрХ. 2010. Т. 80, Вып. 10. С. 1691-1696.
- 42 А. с. 1162781 РФ, 1985.
- 43 Фурин Г. Г., Крысин А. П., Просюк Н. И., Лопырев В. А. // ЖорХ. 2006. Т. 42, № 10. С. 1446-1450.
- 44 Пат. 1238364 РФ, 1995.
- 45 А. с. 1642708 РФ, 1990.
- 46 Пат. 21844727 РФ, 2002.
- 47 Никуличева О. Н., Крысин А. П., Фадеева В. П. // ЖПХ. 2008. Т. 81, Вып. 9. С. 1517-1522.

- 48 Пат. 1387361 РФ, 1996.
- 49 Крысин А. П., Егорова Т. Г., Комарова Н. И., Васильев В. Г. // ЖПХ. 2009. Т. 82, № 11. С. 1817–1821.
- 50 А. с. 1657517 РФ, 1989.
- 51 Крысин А. П., Хлебникова Т. Б. // ЖОрХ. 2011. Т. 81, Вып. 6. С. 966–969.
- 52 А. с. 1280848 РФ, 1985.
- 53 Пат. 2391361 РФ, 2009.
- 54 Пат. 2284349 РФ, 2006.
- 55 Лугова Л. И., Макарова Г. П., Цветкова А. И., Сотникова Л. К., Дудинова Л. Н., Лазарева Н. П. // Сб. науч. тр. ОНПО “Пластполимер”. Синтез, свойства, переработка полиолефинов. Л.: изд. ОНПО “Пластполимер”, 1984. С. 152–158.
- 56 Медяник Н. П., Крысин А. П., Поздняков И. П., Сторожок Н. М. // Кинетика и катализ. 2012. Т. 53, Вып. 2. С. 170–180.
- 57 А. с. 1400038 РФ, 1986.