

ВОРОБЬЕВ Степан Владимирович

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛОВ С ФРАГМЕНТАМИ
АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ**

02.00.03- Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина» на кафедре органической химии и химии нефти.

Научный руководитель: **Кошелев Владимир Николаевич,**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Травень Валерий Федорович,**
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой Сколтеха
«Органические и гибридные материалы для
преобразования и запасаения энергии»
Российского химико-технологического
университета имени Д.И. Менделеева

Шамсутдинова Лариса Петровна,
кандидат химических наук, доцент кафедры
органической химии Казанского
национального исследовательского
технологического университета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «**Ярославский государственный
университет им. П.Г. Демидова**»

Защита состоится «24» декабря 2019 г. в 10 часов в ауд. 202 на заседании
Диссертационного совета Д 212.200.12 в ФГАОУ ВО «РГУ нефти и газа (НИУ)
имени И.М. Губкина» по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский просп., д. 65, к. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «РГУ нефти и
газа (НИУ) имени И.М. Губкина» и на сайте <http://gubkin.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.200.12
доктор химических наук, доцент



Л.В. Иванова

Общая характеристика работы

Актуальность. Фенолы и их производные применяются в различных отраслях промышленности как антиоксиданты и консерванты, ингибирующие процессы окисления, которые приводят к старению материалов, порче продуктов питания, изменению свойств полимеров, ухудшению характеристик топлив и масел.

Известно, что фенолы проявляют широкий спектр биологической активности, обладая противовоспалительным, бактерицидным, анальгетическим и другими эффектами. Так как одной из главных причин возникновения онкологических заболеваний является окислительный стресс, фенолы, способные ингибировать протекание свободнорадикальных процессов, могут применяться в комплексной терапии таких заболеваний, а также для их профилактики. Одним из существенных препятствий для применения фенолов в медицине является сравнительно высокая токсичность некоторых их представителей. Однако замещенные фенолы, особенно алкилфенолы, обычно обладают меньшей токсичностью, что расширяет возможности их практического использования.

Лактамы и циклические имиды, в свою очередь, также проявляют широкий спектр биологической активности – ноотропную, антигипоксическую и ряд других. Таким образом, актуальной задачей является комбинирование в одной молекуле двух различных фармакофорных фрагментов, что может привести к эффекту синергизма их свойств, а также к появлению новых, неустановленных для данных структурных фрагментов видов биологической активности.

Производные π -избыточных гетероциклов, таких как бензотриазол и бензимидазол, являются эффективными ингибиторами коррозии, используются в качестве средств защиты от ультрафиолетового излучения, красителей и присадок к углеводородным топливам и маслам. Также они представляют интерес при поиске новых биологически активных веществ

Так как литературные данные о соединениях, сочетающих в своей структуре фрагменты замещенных фенолов и азотсодержащих гетероциклов – лактамов, циклических имидов, бензимидазола и бензотриазола, – не систематизированы, то

разработка методов синтеза таких соединений и изучение их свойств является перспективным направлением исследований.

Цель работы. Целью исследования является разработка методов синтеза и изучение физико-химических, химических и биологических свойств замещенных фенолов с фрагментами азотсодержащих гетероциклов (лактамов, циклических имидов, бензимидазола и бензотриазола).

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Синтез алкилирующих реагентов – производных ряда азотсодержащих гетероциклов: пирролидона-2, капролактама, валеролактама, фталимида, имидазола, бензотриазола и бензимидазола.
2. Синтез целевых соединений – производных замещенных фенолов с фрагментами гетероциклов – пирролидона-2, валеролактама, капролактама, фталимида, бензимидазола и бензотриазола. Изучение физико-химических свойств полученных веществ.
3. Оптимизация методов синтеза целевых соединений.
4. Изучение региоспецифичности реакции замещения в ароматическом кольце фенолов с помощью методов квантовой химии.
5. Исследование антиокислительной и антикоррозионной активности полученных веществ, а также их биологической активности.

Научная новизна. Впервые систематически изучена реакция аминоалкилирования замещенных фенолов, производными азотсодержащих гетероциклов – лактамов, фталимида, бензотриазола и бензимидазола. Получено сорок одно новое соединение. Все синтезированные соединения охарактеризованы с помощью современных методов физико-химического анализа.

Впервые квантовохимическими расчетами подтверждена зависимость направления реакции алкилирования фенолов гидроксиметильными производными азотсодержащих гетероциклов от энергии промежуточного комплекса и от природы растворителя. Показано, что введение в молекулу фенола гетероциклического фрагмента повышает антиокислительные свойства полученных соединений.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методики синтеза производных фенолов, содержащих лактамные циклы и фрагменты бензимидазола и бензотриазола.

Разработан эффективный способ получения замещенных фенолов с фрагментами лактамов, соответствующий принципам «зеленой химии», с выходами целевых соединений, доходившими до количественного.

Ряд целевых соединений показал высокую антиокислительную эффективность и антикоррозионную активность.

Полученные соединения показали высокую вероятность проявления биологической активности при прогнозировании с помощью метода SAR.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на V Всероссийской конференции с международным участием по органической химии (Владикавказ 2018), Региональной научно-технической конференции «Губкинский университет в решении вопросов нефтегазовой отрасли России» (Москва, РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина, 2018), Научно-практической конференции «Актуальные задачи нефтеперерабатывающего и нефтехимического комплекса» (Москва, РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина, 2018), V научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2019), XX Международной научно-практической конференции имени Л.П.Кулёва для студентов и молодых ученых (Томск, ТПУ, 2019).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликованы 9 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и содержит 7 таблиц, 17 схем и 13 рисунков. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части и списка цитируемой литературы, включающего 161 источник.

Содержание работы

Во Введении даны обоснование актуальности исследования, приведены цель и задачи работы, определена научная новизна и представлены данные об апробации и публикациях.

Глава 1 содержит обзор литературы по теме диссертации. В разделе 1.1 рассмотрены методы получения и очистки алкилирующих агентов. В разделе 1.2 описан синтез аминоалкилированных производных ароматических соединений. Раздел 1.3 посвящен вопросам практического применения фенолов и неоторых азотсодержащих гетероциклов.

Во второй главе приведены полученные результаты и их обсуждение.

Раздел 2.1 посвящен синтезу производных фенолов с фрагментами азотсодержащих гетероциклов – пирролидона-2, валеролактама, капролактама, 4-фенилпирролидона-2, фталимида, бензотриазола и бензимидазола. Сначала были получены производные алкилфенолов – 2,4-ди-трет-бутилфенола **1**, 2-изопропил-5-метилфенола (тимол) **2** и 2,3,5-триметилфенола **3** (Схемы 1, 2):

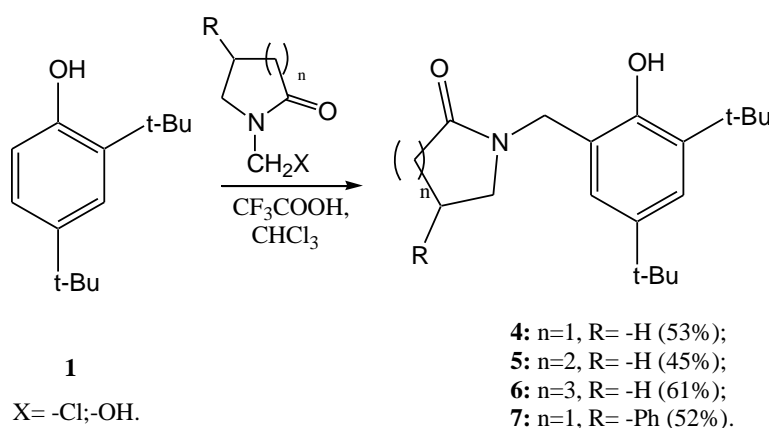


Схема 1 – получение производных 2,4-ди-третбутилфенола

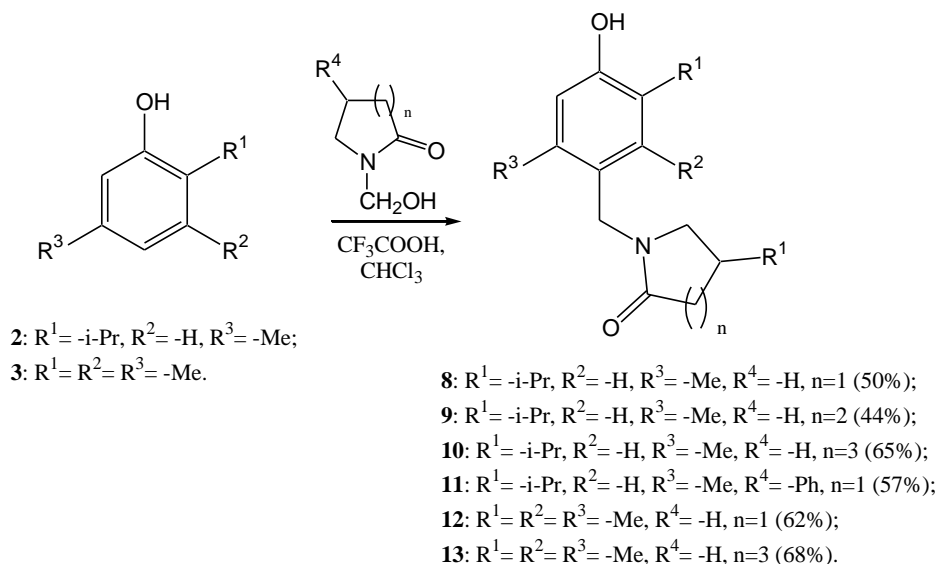


Схема 2 – получение производных тимоло и 2,3,5-триметилфенола

Показано, что выход целевых соединений не зависел от класса алкилирующего реагента – 1-хлорметил- или 1-гидроксиметиллактама. Строение продуктов было доказано с помощью данных ИК-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. Наличие в ^1H -ЯМР спектрах продуктов **8-11** двух синглетов в слабом поле от неэквивалентных протонов ароматического кольца подтверждает, что замещение в тимоле **2** проходило по четвертому положению. Структура соединений **12-13** была доказана также с помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии (Рисунок 1):

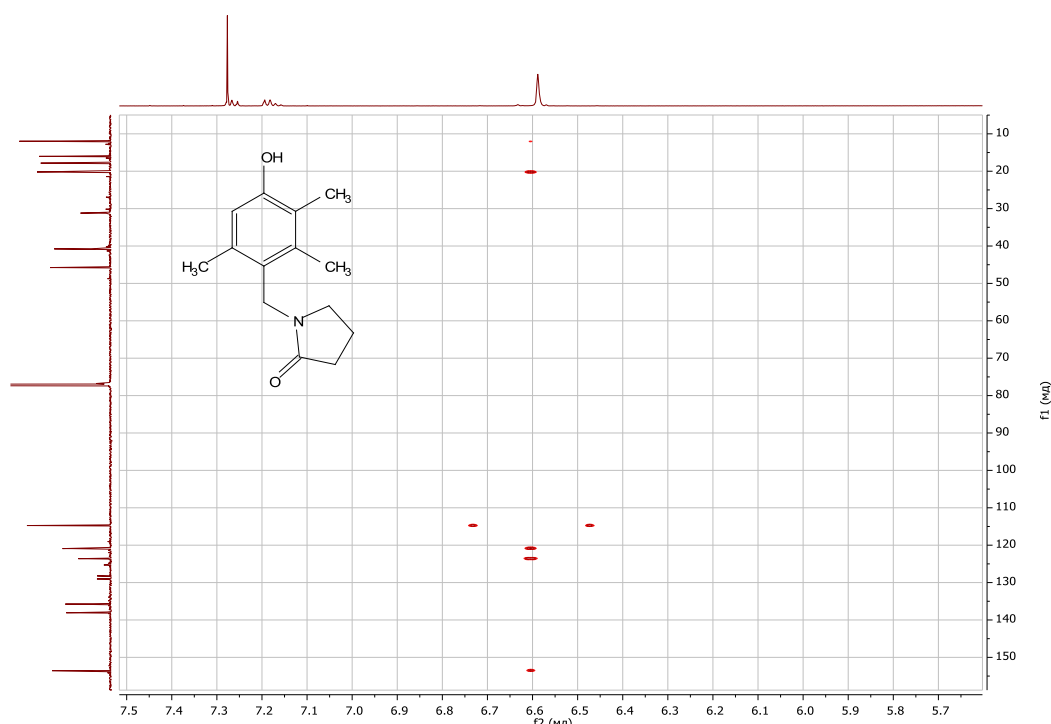


Рисунок 1 – Фрагмент спектра НМВС ^1H - ^{13}C соединения **12**

Высокую антиокислительную активность, помимо алкилфенолов, проявляют также многоатомные фенолы. Наши попытки получить лактамсодержащие производные многоатомных фенолов (пирокатехина, гидрохинона, резорцина), используя систему «хлороформ – трифторуксусная кислота», позволили выделить целевые соединения лишь с небольшим выходом, а в большинстве случаев происходило осмоление реакционной массы.

Однако нами был получен ряд продуктов из ванилина **14** – формилпроизводного метилированного пирокатехина (Схема 3):

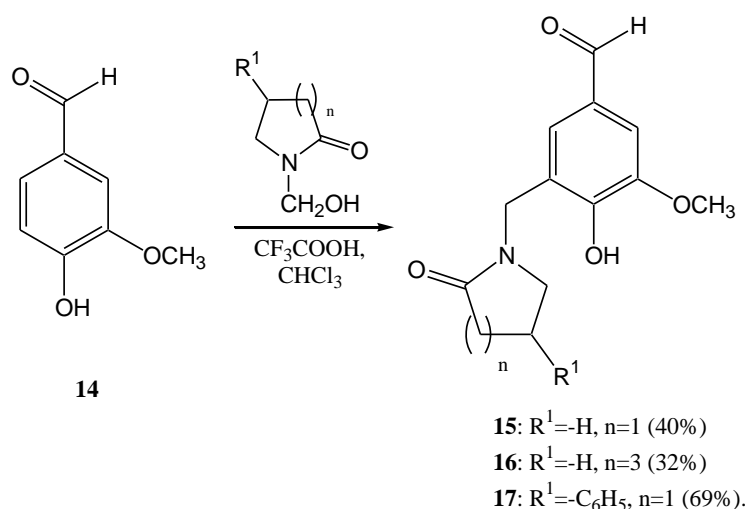


Схема 3 – получение производных ванилина

В ходе дальнейших попыток синтеза производных многоатомных фенолов нами было найдено, что при взаимодействии резорцина и алкилирующего реагента в системе «вода-уксусная кислота» обособляется осадок целевого продукта. Применение этой методики оказалось крайне эффективным, было получено 18 новых соединений, представляющих собой лактамометильные производные резорцина **18**, метилфлороглюцина **19**, флороглюцина **20**, салициловой **21** и резорциловой **22** кислот, пирогаллола **23**, галловой **24** кислоты и н-пропилгаллата **25** (Схемы 4-7):

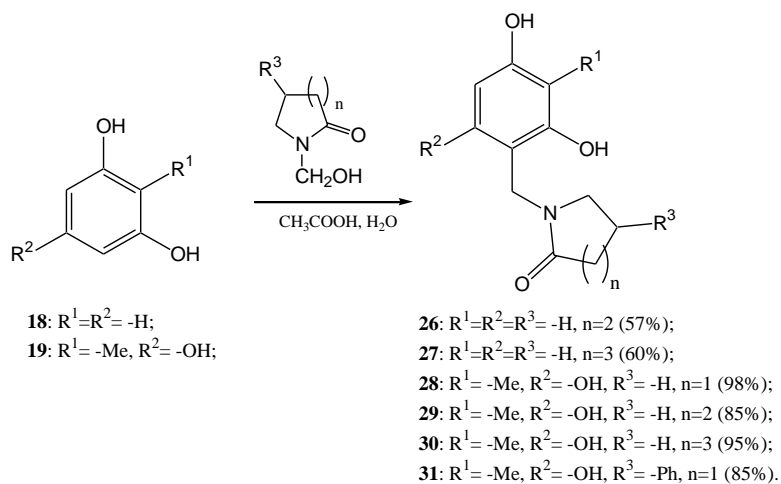


Схема 4 – получение производных резорцина и метилфлороглюцина

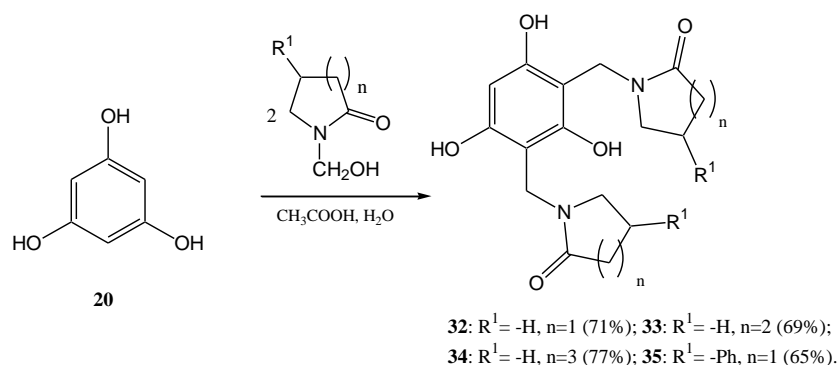


Схема 5 – получение производных флороглюцина

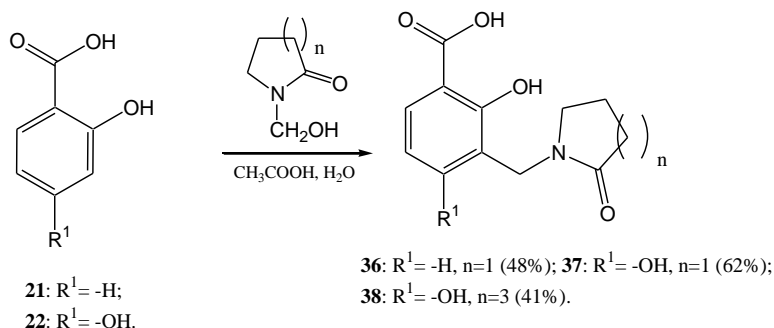


Схема 6 – получение производных салициловой β-резорциловой кислот

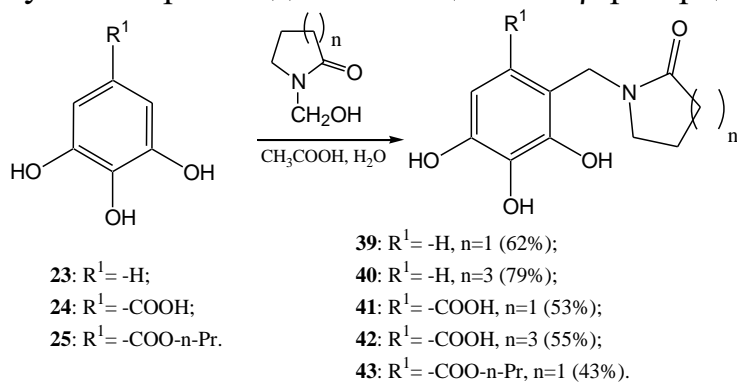


Схема 7 – получение производных пирогаллола, галловой кислоты и н-пропилгаллата

Метод получения целевых соединений с использованием системы «уксусная кислота» также имеет ограничения – нам не удалось получить в данных условиях целевые продукты 5-сульфосалициловой кислоты, 3,5-дибромсалицилового альдегида, фенола и м-крезола. При попытке провести реакцию с флороглюцинкарбоновой кислотой произошло её декарбоксилирование и были выделены продукты **32-35**. Отметим, что предложенный способ синтеза очень прост, дает хорошие выходы целевых соединений, а в качестве исходных веществ используются доступные и дешевые реактивы, что допускает его использование и в промышленности.

Затем нами были предприняты попытки получить производные фенолов с фрагментами ароматических азотсодержащих гетероциклов, что обусловлено широким спектром практического применения последних. Особый интерес представляют π -избыточные гетероциклы, способные, вследствие взаимодействия электронных пар со свободными орбиталями атомов металлов, сорбироваться на них, проявляя антикоррозионную активность. Сочетание в одной молекуле фрагментов с антиокислительной и антикоррозионной активностями может привести к синергизму их свойств.

В качестве такого гетероцикла нами был выбран бензотриазол, производные которого известны как ингибиторы коррозии. При взаимодействии 1-гидроксиметилбензотриазола с 2,4-ди-третбутилфенолом **1**, тимолом **2**, 2,3,5-триметилфенолом **3** и 2,6-ди-трет-бутилфенолом **44** в уксусной кислоте были получены целевые продукты (Схемы 8, 9):

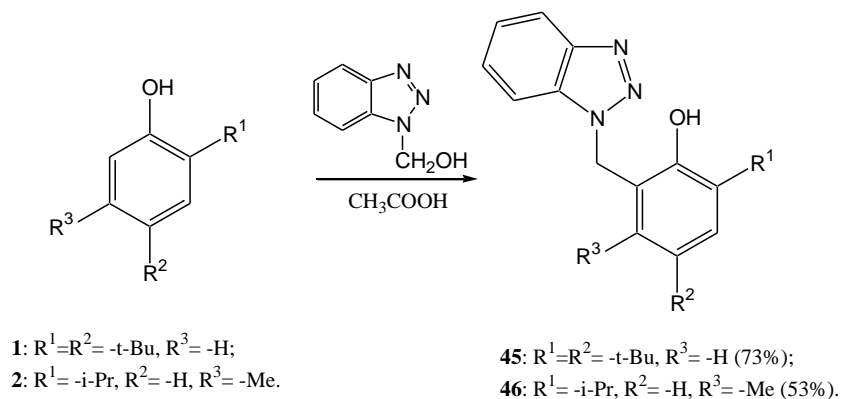


Схема 8 – получение производных 2,4-ди-трет-бутилфенола и тимола с фрагментом бензотриазола

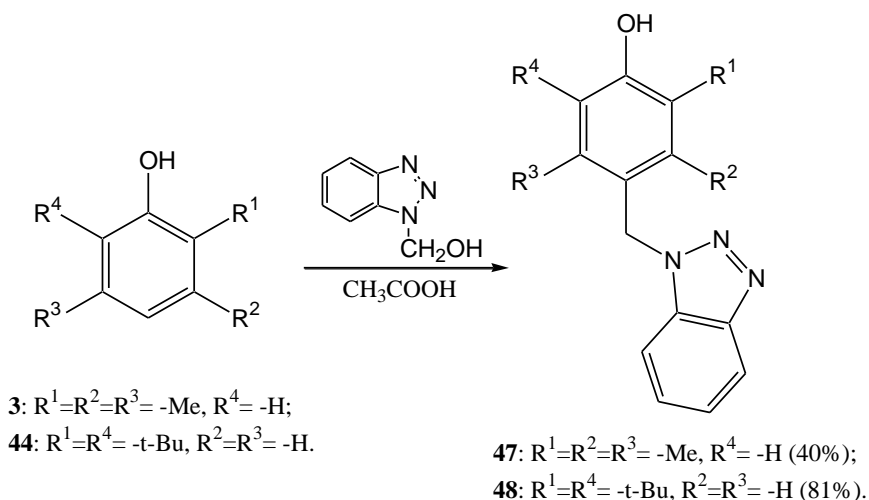


Схема 9 – получение производных 2,3,5-триметилфенола и 2,6-ди-трет-бутилфенола с фрагментом бензотриазола

Интересно отметить, что продукт **46** представляет собой производное тимола, замещенного в орто-положение, в отличие от продуктов реакции лактамометилирования **8-11**. В ЯМР-спектре вещества **46** сигналы протонов ароматического кольца тимола представляют собой АВ-систему с константой спин-спинового взаимодействия (КССВ), равной 7,68 Гц. Строение продукта **47** доказано с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии.

Согласно литературным данным, электрофильное замещение в тимоле может протекать как по четвертому, так и по шестому положению. Мы предположили, что направление замещения зависит от растворителя, и провели взаимодействие тимола **2** и 1-гидроксиметилпирролидин-2-она в уксусной кислоте. Нами был выделен продукт **8**, что показывает, что структура продукта не зависит от используемого растворителя. Объяснение закономерности замещения можно дать с помощью квантовохимических расчетов (раздел 2.2).

Для 2,6-ди-трет-бутилфенола **44** нами были получены лактамсодержащие продукты (Схема 10):

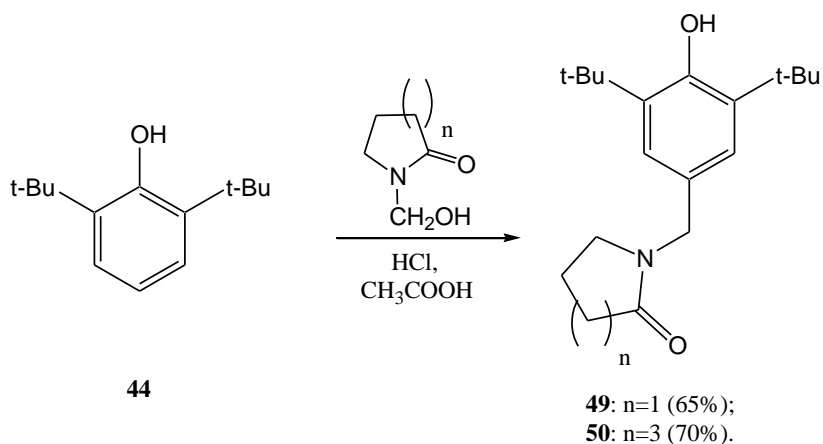


Схема 10 – получение лактамометильных производных 2,6-ди-трет-бутилфенола

Показано, что использование HCl позволяет повысить выход соединения **49** с 34-х до 65-ти процентов.

Также нами был получен ряд продуктов, содержащих фрагмент бензимидазола (Схемы 11, 12):

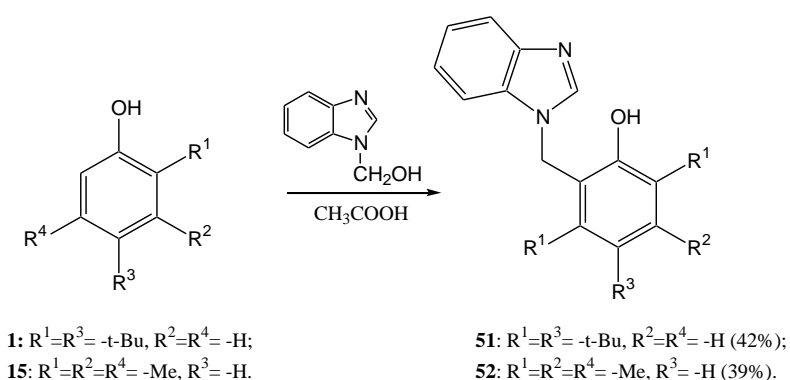


Схема 11 – получение производных 2,4-ди-трет-бутилфенола и 2,3,5-триметилфенола с фрагментом бензимидазола

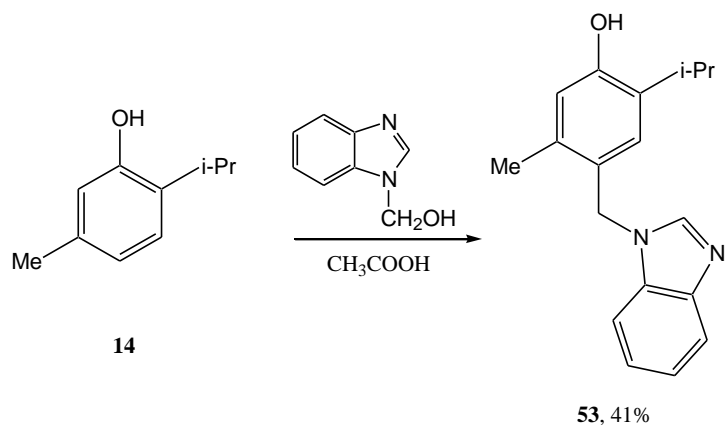


Схема 12 – синтез производного тимолола с фрагментом бензимидазола

Строение продукта **52** было доказано с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии.

Интерес представляют также тиолактамыные соединения, что обусловлено их применением в качестве синтонов в синтезе гетероциклов, а также в медицине.

Нами были синтезированы производные алкилфенолов, содержащих тиолактамыный фрагмент путем тионирования соответствующего карбонильного соединения (Схема 13):

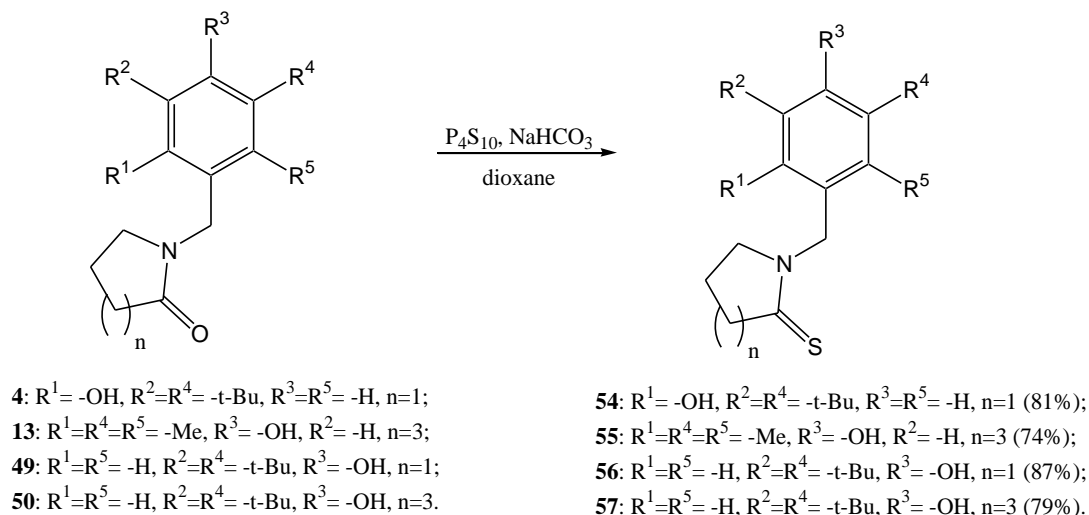


Схема 13 – тионирование лактамометильных производных фенолов

В разделе 2.2 приведены данные квантовохимических расчетов. В ходе работы нами были получены производные тимола **2** и 2,3,5-триметилфенола **3**, реакции которых с электрофильными реагентами приводили к продуктам замещения в разные положения относительно гидроксильной группы. Для объяснения данных результатов нами был выполнен анализ атомных зарядов в исходных фенолах. Мы выбрали для расчета гибридный функционал M06-2X, что обусловлено высокой точностью расчета в нем термодинамических параметров.

Анализ атомных зарядов (Рисунок 4) в рамках схемы NBO позволяет предположить направление электрофильной атаки в ароматическом кольце фенолов **2** и **3** (Рисунок 2):

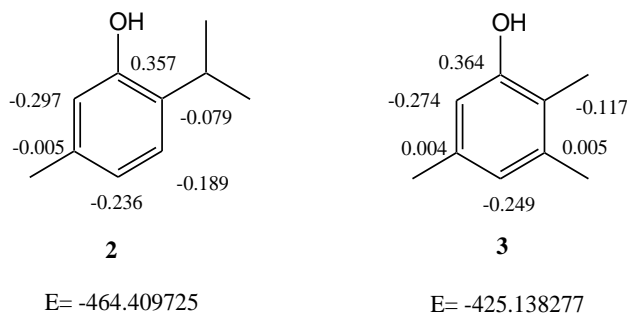


Рисунок 2 – атомные заряды в рамках схемы NBO в тимоле **2** и 2,3,5-триметилфеноле **3**. Величины полной энергии (E , а. у.) показаны для каждой из рассматриваемых молекул

Проведенный нами расчет показал, что направление электрофильного замещения нельзя надежно предсказать, принимая во внимание только плотность зарядов в молекулах реагентов. Вследствие этого, мы попробовали оценить, как соотносится структура целевых соединений с энергией их катионных интермедиатов. Наиболее стабильный комплекс (с минимальной энергией) должен указывать на наиболее вероятный путь протекания электрофильного замещения.

Квантовохимические расчеты для интермедиатов **8a**, **8b** показали, что комплексы с электрофилом в четвертом положении являются наиболее стабильными (Рисунок 3), так как их энергия меньше на 1,5 кДж/моль. Расчет энергий в программе Gaussian производится в энергиях Хартри (а. у.), полученные значения можно перевести в величины кДж/моль путем умножения полученной величины на 2625,5. Отметим, что, по данным расчета, минимум энергии для структуры **8a** соответствует π -комплексу, а структура **8b** дополнительно стабилизирована внутримолекулярной водородной связью:

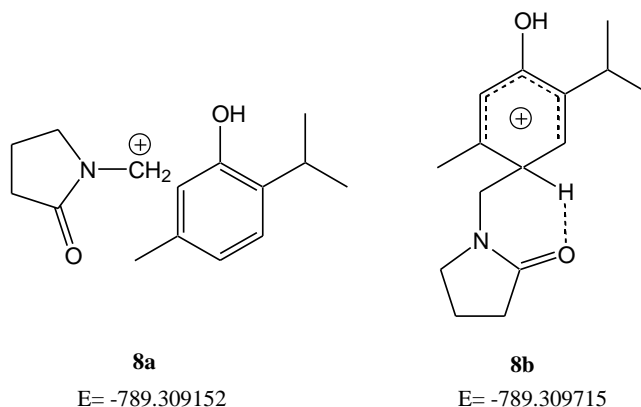


Рисунок 3 – схематическое изображение катионных интермедиатов **8a**, **8b**

При взаимодействии с производным бензотриазола оба интермедиата стабилизируются водородными связями, но минимумом энергии обладает комплекс **46a**, с энергией, меньшей на 24,0 кДж/моль. При проведении реакции с производным бензимидазола результаты расчетов показывают, что частица **53a**, также представляет собой π -комплекс с энергией, на 24,1 кДж/моль большей, чем у интермедиата **53b** (Рисунок 4):

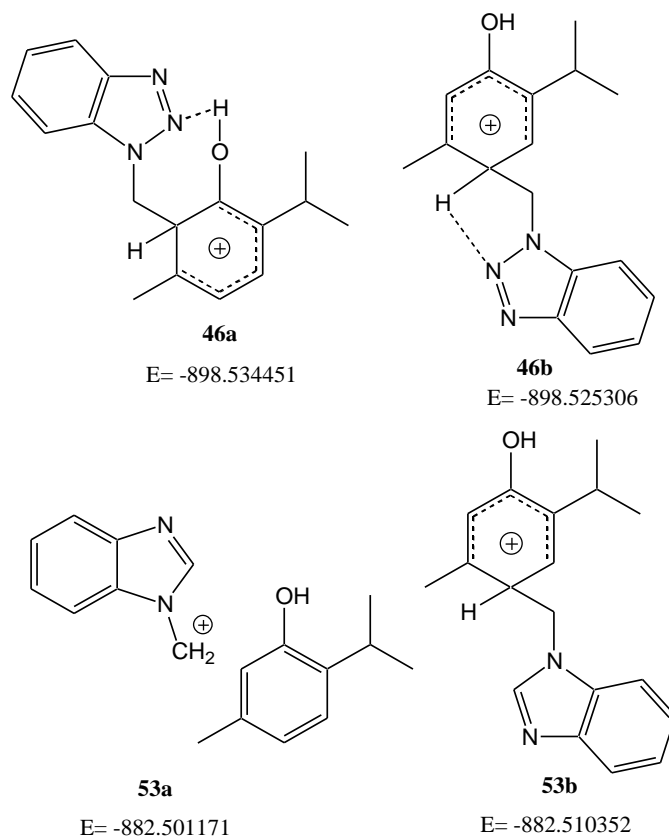


Рисунок 4 – схематическое изображение катионных интермедиатов тимолола **46a**, **46b** и **53a**, **53b**

При рассмотрении закономерностей процесса электрофильного замещения для 2,3,5-триметилфенола **3** выявлено, что замещение производным пирролидона в пара-положение предпочтительно, так как образуется σ -комплекс с меньшей на 6,9 кДж/моль энергией (Рисунок 5):

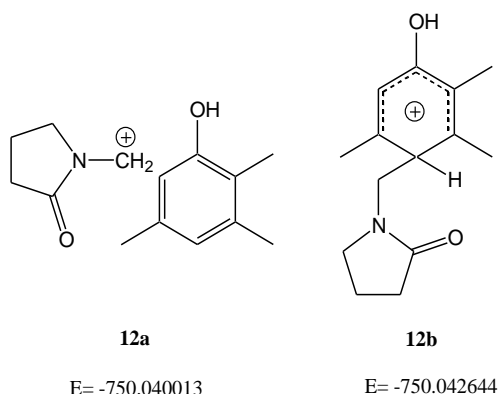


Рисунок 5 – схематическое изображение катионных интермедиатов **12a**, **12b**

В отличие от тимола, комплекс с производным бензотриазола у 2,3,5-триметилфенола **3** также более стабилен при замещении в пара-положение, выигрыш в энергии составляет 26,2 кДж/моль. Отметим, что для обеих структур, **47a** и **47b**, расчет показал образование сильных водородных связей, в первом случае ее длина составляет 1,52 Å, а во втором энергетически выгодной является миграция протона к атому азота гетероциклического фрагмента. Для продукта **52** расчет показал, что более стабильным является σ -комплекс **52a** с электрофилом в орто-положении к гидроксильной группе, обладающий энергией на 6,5 кДж/моль меньшей, чем у интермедиата **52b** (Рисунок 6):

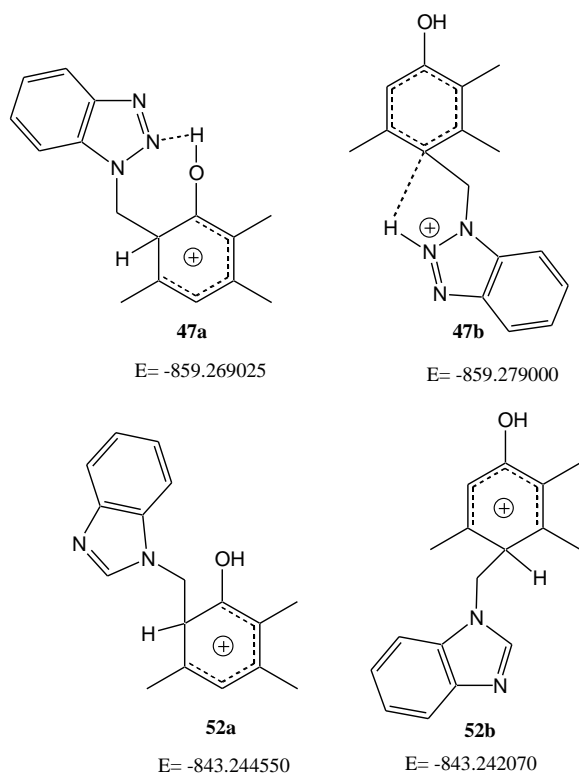


Рисунок 6 – схематическое изображение катионных интермедиатов тимола **47a**, **47b** и **52a**, **52b**

Таким образом, направление реакции алкилирования фенолов может быть предсказано с помощью анализа энергий катионных интермедиатов, а не атомных зарядов в исходных соединениях.

В разделе 2.3 приведены результаты испытаний ряда целевых веществ на способность ингибировать коррозию меди, вызванную присутствием свободной серы и сернистых соединений. В качестве модельной среды использовалось дизельное топливо, результаты приведены в таблице 1:

Таблица 1 – Величины скорости коррозии и эффективности ее ингибирования целевыми соединениями

Номер соединения	Скорость коррозии, г/(м ² *час)	Эффективность ингибирования, %	Номер соединения	Скорость коррозии, г/(м ² *час)	Эффективность ингибирования, %
4	2,787	8,0	49	2,751	9,2
45	2,819	6,9	51	1,514	50,0
46	2,491	17,8	54	2,498	17,5
48	1,991	34,3	56	1,518	49,9
Без присадки	3,029	-			

Наибольшую эффективность проявили 2-(1Н-бензимидазол-1-илметил)-4,6-ди-трет-бутилфенол **51** и 1-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксибензил)пирролидин-2-тион **56**. Отметим, что замена кислорода на серу в лактамсодержащих производных фенолов заметно повышает эффективность таких веществ. Это связано с тем, что атом серы обладает меньшей электроотрицательностью и большим радиусом, а его неподеленные электронные пары могут легче вступать в донорно-акцепторные взаимодействия.

В разделе 2.4 описаны результаты испытаний ряда полученных соединений на антиокислительную активность.

Фенолы известны своей антиокислительной активностью. Механизм ингибирования реакции окисления основывается на способности фенола обрывать цепь окислительного процесса, образуя при этом малореакционноспособные

радикалы. Антиоксидантную активность фенола можно оценить по прочности связи О-Н в гидроксильной группе. Чем выше прочность связи О-Н в феноле, тем ниже его антиоксидантная активность. Прочность связи $D(\text{ArO-H})$ вычисляется как разность теплот образования продуктов разрыва связи и теплоты образования исходного соединения (1):

$$D(\text{ArO-H}) = \Delta H_f^\circ (\text{ArO}\cdot) + \Delta H_f^\circ (\text{H}\cdot) - \Delta H_f^\circ (\text{ArO-H}) \quad (1)$$

Стандартные теплоты образования веществ могут быть рассчитаны с использованием методов квантовой химии. Нами был проведен расчет энергии диссоциации связи О-Н для ряда полученных продуктов (**4-7**, **8-12**, **45** и **52**), исходных фенолов (2,4-ди-трет-бутилфенола **1**, тимола **2** и 2,3,5-триметилфенола **3**) и ионола полуэмпирическим методом PM6. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Энергии диссоциации связи ArO-H в фенолах

Соединение	$D(\text{ArO-H})$, кДж/моль	Соединение	$D(\text{ArO-H})$, кДж/моль
1	345,2	2	343,1
4	346,4	3	326,8
5	348,1	8	329,7
6	372,0	9	328,44
7	345,6	10	329,3
4*	333,5	11	330,1
45	396,2	12	328,9
Ионол	315,5	54	420,9

* - без учета водородной связи

Согласно полученным данным, введение лактамометильного фрагмента в орто-положение к гидроксильной группе 2,4-ди-трет-бутилфенола **1** повышает энергию разрыва связи О-Н из-за образования водородной связи между гидроксильной группой и карбонильной группой лактама. Отметим, что увеличение размера цикла лактама приводит к увеличению прочности связи. Введение лактамометильного фрагмента в молекулу тимола **2** понижает энергию диссоциации связи ArO-H примерно на 15 кДж/моль, при этом размер цикла не оказывает существенного влияния.

Нами была изучена антиокислительная активность ряда продуктов в опыте по разложению гидропероксида изопропилбензола (ГПИПБ). Для оценки антиокислительной способности описываемых соединений проводили разложение гидропероксида в кумоле при температуре 80°С в течение 4-х часов. Кинетические кривые разложения ГПИПБ в растворе кумола в присутствии описываемых соединений представлены на Рисунке 7:

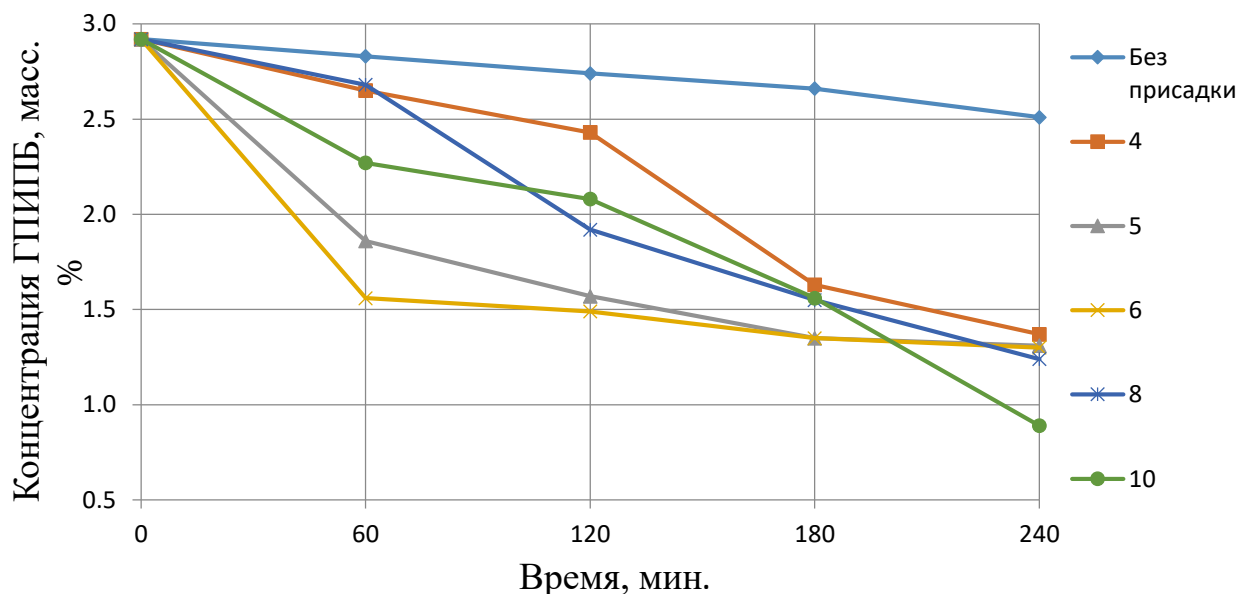


Рисунок 7 – График зависимости концентрации гидропероксида изопропилбензола в зависимости от времени в присутствии синтезированных соединений

Как видно из графика, все испытанные вещества способствуют ускорению разложения ГПИПБ. Лучшим антиокислительным эффектом обладает соединение **10**. Скорость разложения пероксида в присутствии вещества **6** выше, чем в присутствии остальных соединений, но после одного часа нагревания разложение пероксида замедляется.

Еще одним способом исследования веществ на проявление ими антиокислительной активности является циклическая вольтамперометрия. Нами были изучены окислительно-восстановительные свойства ряда целевых соединений и распространенного промышленного антиоксиданта ионола для сравнения, результаты представлены в Таблице 3:

Таблица 3 – Потенциалы окисления (E_1 , E_2) целевых веществ и ионола

Соединение	E_1 , В	E_2 , В
4	1,3	-
6	1,25	-
8	0,9	1,35
12	1,29	1,71
45	1,55	-
ионол	1,45	-

Результаты испытаний показывают, что все целевые соединения имеют потенциал окисления ниже или примерно равный таковому у ионола, что свидетельствует об их высокой антиокислительной активности.

Отметим, что полученные экспериментальные данные коррелируют с результатами квантовохимических расчетов.

В разделе 2.5 приведены данные прогноза биологической активности ряда полученных соединений с помощью программы PASS Online, базирующейся на взаимосвязи «структура-активность» (SAR). Исходя из полученных данных, синтезированные нами соединения могут проявлять антидискинетическую, сердечнососудистую, нейропротекторную и ноотропную активности. Некоторые предсказанные механизмы действия (антагонист нейротрансмиттеров, антагонист обратного захвата нейромедиаторов) также связаны с нейропротекторным и ноотропным эффектами. Наличие антигипоксического эффекта определяется как наличием фенольной группы в целевых соединениях, так и лактамов. Отметим также, что для ряда соединений прогнозируется фибринолитический эффект, причем с наибольшей вероятностью – для алкилфенолов.

Исследования *in silico* острой токсичности для крыс показало, что большинство соединений являются нетоксичными или малотоксичными (5 и 4 классы острой токсичности).

В разделе 2.6 представлены результаты испытаний некоторых синтезированных веществ на антибактериальную (на четырех штаммах

патогенных бактерий) и фунгицидную (на двух видах грибов) активности в международной лаборатории CO-ADD на базе Института молекулярной биологии университета Квинсленда (г. Брисбен, Австралия). Исследуемые вещества не показали значительного ингибирования роста патогенных микроорганизмов, что позволяет предположить их низкую токсичность (Таблица 4).

Таблица 4 – Эффективность ингибирования роста патогенных микроорганизмов целевыми соединениями

Соединение	Ингибирование роста микроорганизмов, %*						
	Sa	Ec	Kp	Ab	Pa	Ca	Cn
16	-5.68	1.8	8.96	15.58	-2.61	6.44	17.64
19	-7.5	5.37	9.41	12.23	8.42	5.08	32.25
21	-1.98	1.99	6.75	8.14	2.03	2.39	31.22
27	-1.7	7.11	8.34	11.67	-0.36	9.87	23.7
29	32.25	7.1	12.59	14.51	2.14	6.72	10.13
31	20.79	3.53	10.95	14.22	-3.26	2.46	-4.91
40	3.23	3.42	13.15	14.22	11.34	5.71	26.83
66	1.34	5.46	6.04	5.47	-10.71	16.6	29.08
67	3.4	11.72	16.38	9.43	40.61	53.58	6.76
68	-17.59	4.6	11.22	7.64	9.42	9.37	46.67
70	-0.64	7.73	10.08	14.03	-5.15	4.87	31.84

*SA – *Staphylococcus aureus*, Ec – *Escherichia coli*, Kp – *Klebsiella pneumoniae*, Ab – *Acinetobacter baumannii*, Pa – *Pseudomonas aeruginosa*, Ca – *Candida albicans*, Cn – *Cryptococcus neoformans* var. *grubi*.

В третьей части представлены описания методов синтеза и анализа исследуемых соединений, методики квантовохимических расчетов их свойств и способов проверки их возможного практического применения.

Выводы

1. Систематически изучена реакция фенолов с аминотилирующими реагентами, синтезировано и идентифицировано 41 новое соединение, в которых фенольное кольцо замещено фрагментом азотсодержащего гетероцикла – лактама, фталимида, бензотриазола или бензимидазола, представляющих интерес в качестве потенциальных антиоксидантов и биологически активных веществ.

2. Оптимизированы условия проведения реакции аминоалкилирования фенолов для увеличения выхода целевых соединений вплоть до количественного. Разработана препаративная методика получения ряда лактамометильных производных фенолов.

3. Квантовохимическими расчетами показана зависимость направления реакции электрофильного замещения не только от атомных зарядов в ароматическом кольце, но и от стабильности катионных интермедиатов. Для некоторых соединений было выявлено влияние растворителя на направление протекания реакции.

4. Выполнен квантовохимический расчет антиоксидантной активности целевых соединений, его данные были подтверждены результатами антиокислительных испытаний полученных соединений. Показано, что синтезированные соединения обладают большей активностью, чем промышленный антиоксидант ионол. Также выявлено, что некоторые из синтезированных веществ проявляют антикоррозионную активность.

5. Для целевых соединений был выполнен прогноз проявления ими биологической активности *in silico*, показавший высокую вероятность проявления ноотропного, аналептического, антигипоксического и фибринолитического эффектов полученными веществами. Предварительные биологические испытания показали, что синтезированные вещества обладают низкой токсичностью.

Благодарности. Автор выражает благодарность коллективу кафедры органической химии и химии нефти РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина за ценные советы и помощь при выполнении диссертационной работы. Автор также благодарит сотрудников лаборатории № 18 ИОХ РАН за помощь в синтезе ряда исходных соединений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. С.В. Воробьев, О.В. Примерова, В.Н. Кошелев, Л.В. Иванова. Получение лактамсодержащих производных алкилфенолов / Бутлеровские сообщения, 2018, 54, С. 124-131.
2. С.В. Воробьев, О.В. Примерова, Л.В. Иванова, В.Н. Кошелев, В.Д. Рябов. Синтез и исследование антиокислительной активности производных фенолов с гетероциклическими фрагментами / Труды РГУ нефти и газа имени И.М.Губкина, 2018, №3(292), С. 221-230.
3. С.В. Воробьев, О.В. Примерова, Л.В. Иванова, В.Д. Рябов, В.Н. Кошелев. Доступный синтез производных фенолов, содержащих лактамометильные заместители / Изв. вузов. Химия и хим. технология, 2019, 62, С. 40-48.

Тезисы докладов

4. С.В. Воробьев, О.В. Примерова, В.Н. Кошелев. Синтез новых производных фенолов, содержащих азотистые гетероциклы / V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии. 10-14 сентября 2018 г. – г. Владикавказ, С. 292.
5. С.В. Воробьев, В.Н. Кошелев, О.В. Малова. Синтез производных фенолов с гетероциклическими заместителями / Региональная научно-техническая конференция «Губкинский университет в решении вопросов нефтегазовой отрасли России». 17-21 сентября 2018 г. – г. Москва, С. 72.
6. С.В. Воробьев, О.В. Примерова, К.В. Ильков, Л.В. Иванова, В.Н. Кошелев. Синтез новых производных фенолов с фрагментами лактамов / Научно-практическая конференция «Актуальные задачи нефтеперерабатывающего и нефтехимического комплекса». 21-23 ноября 2018 г. – г. Москва, С. 107.
7. С.В. Воробьев, В.Н. Кошелев. Синтез и свойства производных гидроксibenзальдегидов с гетероциклическими заместителями / V научная

конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». 18-21 января 2019 г. – Красновидово, С. 111.

8. С.В. Воробьев. Получение производных фенолов, содержащих бензотриазольный заместитель / XX международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке». 20-23 мая 2019 г. – г. Томск, С. 154.