

А. А. Володькин, Г. Е. Заиков, Н. М. Евтеева, С. М. Ломакин,
Н. Н. Мадюшкин, О. Н. Кузнецова, С. Н. Русанова

СТРУКТУРА И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРЕТ.БУТИЛОВОГО ЭФИРА 3-(3',5'-ДИ-ТРЕТ.БУТИЛ-4'-ГИДРОКСИФЕНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ключевые слова: трет.бутиловый эфир 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)пропионовой кислоты, структура, приближение РМ6, антиоксидант, ЯМР и ИК- спектры.

трет.Бутиловый эфир 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты обладает аномально высокой антиокислительной эффективностью в радикальной реакции в условиях инициированного окисления изо-пропилбензола с константой ингибирования $k_7 = 3 \cdot 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и числом обрыва цепи $f = 5$. На основании результатов квантово-химических расчетов вычислены энергии образования (E_f°), энтальпии (H_f°), энтропии (S_f°) и энергии гомолиза связей О–Н структур трет.бутилового и метилового эфиров 3-(3,5-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовых кислот.

Keywords: antioxidant, tert.butyl ester 3-(3',5'-di-tert.butyl-4'-hydroxyphenyl) propanoic acid, approach PM6, NMR and IR-spectrums.

The tert.butyl ester 3-(3',5'-di-tert.butyl-4'-hydroxyphenyl)-propanoic acid possesses anomalously high antioxidative efficacy in radical reaction in the conditions of the initiated oxidation of isopropyl benzene with an inhibition constant $k_7 = 3 \cdot 10^6 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ and number of stopping of chain $f = 5$. On the basis of results of quantum-chemical calculations enthalpies (H_f°), entropies (S_f°) and energy of a homolytic cleavage of communications HO–of frames tert.butyl and methyl esters 3-(3,5-di-tert.butyl-4'-hydroxyphenyl) propanoic acid are calculated energy of formation (E_f°).

Введение

В условиях инициированного окисления изо-пропилбензола (ArH) образуется пероксильный радикал $\text{ArOO}^\cdot$, который участвует в продолжении цепи радикально-цепного окисления [1-3]. Константы скорости реакции пероксильных радикалов с фенольными антиоксидантами (k_7) находятся в пределах $10^3 - 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, а величины энергии разрыва связи О–Н зависят от энергии активации этой реакции [3-5]. Установлена линейная зависимость величин энергии гомолиза связей О–Н (D_{OH}) от констант k_7 [6], что позволило использовать расчетные процедуры для прогнозирования эффективности антиоксидантов от их структур [7-8]. Однако по данным [9] реакции ряда производных полиоксинафтохинонов с гидропероксильным радикалом обратимы и равновесие смещено в сторону исходных компонентов. Эти данные не согласуются с теорией ингибированного окисления, по которой реакция радикала $\text{RO}_2^\cdot$ с ингибитором (InOH) необратима [3]. Анализ данных по исследованию ингибированного окисления не позволяет однозначно характеризовать эффективность антиоксиданта по совокупности параметров: k_7 и числу обрыва цепи (f). Возникла необходимость учета структурных факторов, вытекающих из геометрических и энергетических параметров антиоксиданта.

В настоящей работе синтезирован трет.бутиловый эфир 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)пропионовой кислоты. В реакции ингибированного окисления изо-пропилбензола (кумола) указанный антиоксидант взаимодействует с $\text{ArOO}^\cdot$ с $k_7 = 3 \cdot 10^6 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ и $f = 5$. Из квантово-химических расчетов в приближении РМ6 вычислены геометрические и энергетические

параметры структур трет.бутилового и метилового эфиров 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовых кислот и проведены результаты, учитывающие трансформации промежуточных структур при взаимодействии субстрата с пероксильным радикалом.

Экспериментальная часть

ЯМР ^1H спектры исходных и полученных соединений регистрировали на приборе «Bruker WM-400» относительно сигнала остаточных протонов. ИК-спектры записывали на спектрометре «PERKIN-ELMER 1725-X» в кристаллах методом диффузного отражения.

Расчет параметров структур полученных соединений проводили по методу Хартри-Фока (UHF), используя программу МОРАС 2009 [10]; математическую обработку результатов выполняли в программе Origin 6.1.

Метилловый эфир 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)пропионовой кислоты (1) получали по методу [11], т.пл. 66-67 °С (ср.лит. [11] 66 °С).

трет.Бутиловый эфир 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)пропионовой кислоты (2). К раствору 11.2 г (0.1 моль) $^t\text{BuOK}$ в 200 мл $^t\text{BuOH}$ прибавили 29.7 г (~ 0.1 моль) хлорангидрида 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-пропионовой кислоты, реакционную смесь выдерживали при температуре кипения ~2.5 ч, растворитель отгоняли, остаток экстрагировали эфиром. Из маточного раствора выделяли 29 г (87%) соединения 2, т.пл. 70-71 °С (из гексана). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.44 (с, 18 H, ^tBu); 1.56 (с, 9 H, COO^tBu); 2.62 (т, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.89 (т, 2 H, CH_2CO); 5.1 (с, 1 H, OH); 7.1 (с, 2 H, Ar). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3643 (OH); 2957 (CH); 1717 (COO); 1433; 1366; 1135 (C–O–C);

Найдено (%): C, 75.38; H, 10.43. C₂₁H₃₄O₃.
Вычислено (%): C, 75.40; H, 10.25.

Бис[2,2'-(метилкарбоксиметил)-2,6-ди-трет.бутилметиленихинон] (1b). Смесь 0.9 г (~ 3.0 ммоль) соединения **1** и 4 г (~17 ммоль) Ag₂O в 30 мл гексана выдерживали ~1 ч при 20°C. После отделения Ag₂O растворитель отгоняли в вакууме. Из остатка дробной кристаллизацией с последующим хроматографированием на Al₂O₃ выделили 0.42 г (49%) **1b**; т.пл. 161 °C (ср.лит.[12] 159-161 °C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.24 (с, 18 H, ^tBu, Ar); 1.32 (с, 18 H, ^tBu, Ar); 1.84 (с, 6 H, COOCH₃); 4.19 (д, 2 H, CH=CHCO, J = 9.1 Гц); 5.88 (д, 2 H, CH=CHCO, J = 9.1 Гц); 6.73 (с, 2 H, Ar); 7.29 (с, 2 H, Ar).

Бис[2,2'-(трет.бутилкарбоксиметил)-2,6-ди-трет.бутилметиленихинон] (2b) получали аналогично из 1 г (~ 3.0 ммоль) соединения **2** и 4 г (~17 ммоль) Ag₂O. Выход **2b** 0.13 г (~14%); т.пл. 193-194 °C (из гексана). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.25 (с, 18 H, ^tBu, Ar); 1.33 (с, 18 H, ^tBu, Ar); 1.43 (с, 18 H, COO^tBu); 4.20 (д, 2 H, CH=CHCO, J = 9.2 Гц); 5.90 (д, 2 H, CH=CHCO, J = 9.2 Гц); 6.75 (с, 2 H, Ar); 7.31 (с, 2 H, Ar). УФ-спектр (λ max, нм, гексан) 292 (lg ε=4.02) и 315 (lg ε=4.34); ИК-спектр, ν /см⁻¹: 1735 (COO^tBu), 1655 (C=O), 1640 (C=C). Найдено (%): C, 75.98; H, 9.53. C₄₂H₆₂O₆. Вычислено (%): C, 76.13; H, 9.39.

Иницированное окисление *изо*-пропилбензола (ArH) кислородом

А. В реакционный сосуд газометрической установки помещали 20 мл раствора 2.6 - 3·10⁻⁵ моль·л⁻¹ соединения **1** (или **2**), 5·10⁻³ моль·л⁻¹ азодиизобутиронитрила (ADBН) в *изо*-пропилбензоле (ArH), термостатировали при 50 °C и наполняли O₂ до давления 101325 Па. Кинетические измерения проводили по методу ².

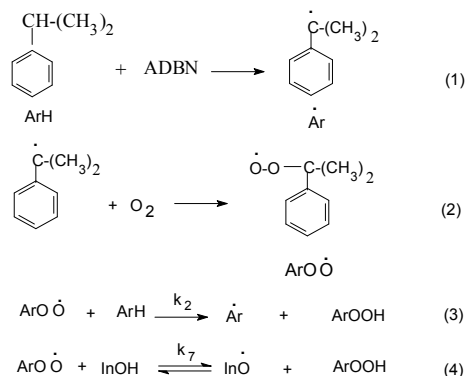
Б. В ёмкость на 100 мл помещали 50 мл раствора, содержащего 2·10⁻² моль·л⁻¹ соединения **2**, 2·10⁻² моль·л⁻¹ ADBН в ArH, и при 50 °C выдерживали в O₂ при атмосферном давлении в течение 50 мин. Растворитель вакуумировали, к остатку прибавили 10 мл гексана, нагревали до 50 °C, далее охлаждали до 0-3 °C, фильтровали, остаток растворяли в CDCl₃ и анализировали методом ЯМР ¹H. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 0.92 (с, 6 H, CH₃); 1.39 (с, 18 H, ^tBu, Ar); 1.51 (с, 18 H, COO^tBu); 2.74 (т, 1 H, CH₂-CH-Ar, J = 7.4 Гц); 2.93 (д, 2 H, CH₂-CHCO, J = 7.4 Гц); 5.22 (с, 1 H, OH); 7.1 (м, 7 H, Ar) соответствует структуре трет.бутилового эфира 3-(3',5'-ди-трет.бутил-4'-гидроксифенил)-3-(2'-перокси-2',2'-диметилбензил)пропионовой кислоты. При хроматографировании на Al₂O₃ происходит разложение.

Обсуждение результатов

Механизм радикально-цепного окисления углеводородов известен и основан на кинетике элементарных стадий [2]. В практике исследования закономерностей используют иницированное окисление с постоянной скоростью образования алкильных радикалов. При иницированном

окислении *изо*-пропилбензола (ArH) в присутствии азодиизобутиронитрила, кислорода и антиоксиданта реакции протекают в соответствии со схемой 1.

Схема 1



ADBН азодиизобутиронитрил; InOH - антиоксидант (**1**, **2**)

Радикал *изо*-пропилбензола (Ar[•]) образуется в реакции азодиизобутиронитрила (ADBН) с ArH, из которого в присутствии кислорода образуется пероксильный радикал ArOO[•] (2). Продолжение радикально-цепного окисления протекает в реакции ArOO[•] с ArH (3) с константой реакции k₂ (по данным [4] k₂ = 1.75 л·моль⁻¹·с⁻¹); ингибирование – в реакции ArOO[•] с антиоксидантом InOH (4) с константой реакции k₇. Величину константы скорости реакции (k₇) определяли из зависимости Δ[O₂]/[ArH] = -k₂/k₇·ln(1 - τ·t⁻¹), где [ArH] – концентрация ArH (7.18 моль·л⁻¹), Δ[O₂] – количество кислорода, вступившего в реакцию с ArH. Период торможения окисления ArH кислородом с участием антиоксиданта (τ) и коэффициент обрыва цепи (f) при постоянной скорости иницирования (W_i = 1.5·10⁻⁸ моль л⁻¹·с⁻¹) определяли газометрическим методом (рис.1).

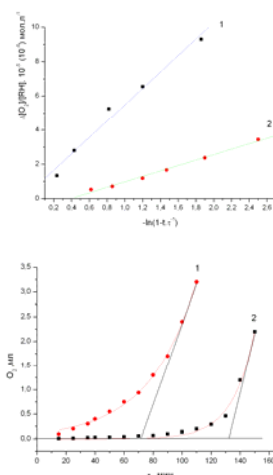
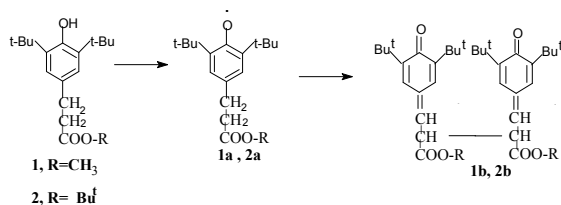


Рис. 1 - Кинетические зависимости расхода кислорода в реакции иницированного окисления ArH при 50 °C в присутствии антиоксидантов **1** и **2** и их анаморфозы. [1]₀ = 3·10⁻⁵; [2]₀ = 2.6·10⁻⁵ моль·л⁻¹. Для **2** величина Δ[O₂]/[RH] · 10⁶ (по оси Y)

Метилловый эфир 3-(3',5'-ди-*трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионово́й кислоты (**1**) известен в качестве антиоксиданта [12] и характеризуется величинами $k_7 = 2.3 \cdot 10^4$ л·моль⁻¹·с⁻¹, $f = 2$, и эти данные подтверждены настоящей работой. Однако в результате ингибированного окисления в присутствии *трет.*бутилового эфира 3-(3',5'-ди-*трет.*бутил-4'-гидроксифенил)-пропионово́й кислоты (**2**) реакция протекает с кон-стантой скорости реакции $k_7 = 3.0 \cdot 10^6$ л·моль⁻¹·с⁻¹, коэффициент обрыва цепи $f = 5$.

*трет.*Бутильные группы в орто положениях молекулы фенола экранируют гидроксильную группу, а перекрывание атомных орбиталей атомов водорода соседних групп характеризуется энергией пространственного взаимодействия (steric energy). Аналогичное влияние оказывает *трет.*бутильный заместитель при кислороде карбоксильной группы, экранируя соседний атом углерода. Именно этим можно объяснить различия в реакционной способности двух гомологов - производных 3-(3',5'-ди-*трет.*-бутил-4'-гидроксифенил)пропионово́й кислоты, отличающихся между собой алкильными заместителями: метильной или *трет.*бутильной при атоме кислорода карбоксильной группы. Известно [1], что в ингибированном окислении в присутствии антиоксиданта из класса фенолов образуются феноксильные радикалы, свойства которых могут оказывать влияние на процесс ингибированного окисления. Также известно [13], что при одноэлектронном окислении соединения **1** реакция протекает в соответствии со схемой 2.

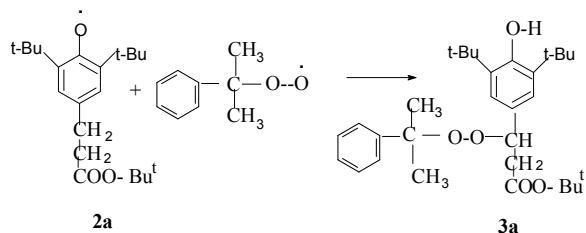
Схема 2.



С учетом этих данных, констатирующих факт образования феноксильных радикалов и продуктов их трансформаций по схеме 2, проведено окисление соединений **1** и **2** в сравнительных условиях. При окислении антиоксиданта **1** Ag₂O при 20 °С в течение 1 ч образуется соединение **1b** (R=Me) с выходом 49%, при окислении **2** в аналогичных условиях - выход **2b** 14%. Последний результат интерпретирован как следствие влияния *трет.*бутильного заместителя при кислороде карбоксильной группы, что приводит к снижению выхода метилбензохинона **2b** по сравнению с **1b** (14% против 49%). В работе рассмотрена возможность рекомбинации феноксильного радикала **1a** с радикалом ArOO[•]. Образование перекиси **3a** подтверждено данными ЯМР ¹H спектра по наличию сигналов от протонов CH₂ (2.93 м.д.) и CH (2.74 м.д.) групп в реакционной массе после иницированного окисления AgH в присутствии соединения **2** (схема 3). Примеры реакций феноксильных радикалов с пероксильными радикалами

известны, а продукты их рекомбинаций распадаются с выделением кислорода [14.15].

Схема 3



Структура перекиси **3a** основана на данных расчетов квантово-химическим методом в приближении PM6, исходя из энергий образования структур **3a** – **3d**. Минимуму энергии образования ($H_f^0 = -804.9$ кДж·моль⁻¹) соответствует структура **3a**. Для структур: **3b**, $H_f^0 -692.9$; **3c**, -710.7 ; **3d**, -717.1 кДж·моль⁻¹.

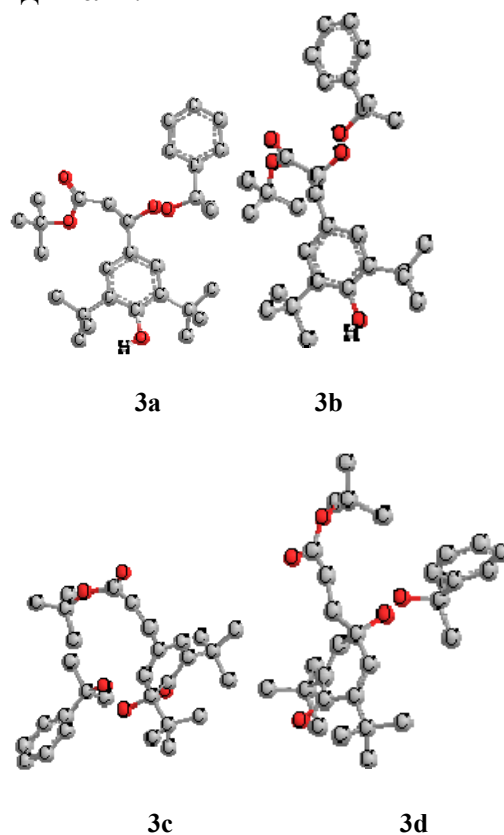


Рис. 2 - Структуры продуктов рекомбинации феноксильного радикала **2a** с ArOO

Структуры **3a** и **3b** – являются аналогами фенола, структуры **3c** и **3d** – аналоги циклогексадиенонов. Из расчета структур **3a** и **3b** в программе MM2 следует, что энергия стерического взаимодействия (H_s) в **3a** равна 76.9 кДж·моль⁻¹, в **3b** > 1000 кДж·моль⁻¹, что, по-видимому, является следствием влияния стерического фактора на направление рекомбинации радикалов из антиоксиданта **2**.

Обратимость реакции (4) следует из полуэмпирических квантово-химических расчетов в приближении PM6 пакета программ мопад 2009. Для соединений **1** и **2** вычислили энергии образования (E_f^0), энтальпии (H_f^0), энтропии (S_f^0), а

энергию гомолиза связи O – H (D_{OH}) в антиоксидантах **1** и **2** (табл. 1) определили из формулы [16]: $D_{(OH)} = -E_f^\circ(In\cdot) + H_f^\circ(H) - (-E_f^\circ InH)$; $H_f^\circ(H) = 218.0$ кДж·моль⁻¹

Таблица 1 - Энергии образования, энтальпии, энтропии и энергии O-H связей фенольного гидроксила в соединениях 1 и 2 и их феноксильных радикалах 1a и 2a, 298 К

Соединение	$-E_f^\circ$	H_f°	S_f°	D_{OH}
	кДж·моль ⁻¹	кДж·моль ⁻¹	Дж·К·моль ⁻¹	кДж·моль ⁻¹
1	667.4	16.2	170.4	310.5
1a	569.4	16.1	174.2	
2	769.9	19.1	191.5	313.4
2a	674.0	19.0	198.1	

Исходя из расчетных данных энтальпии и энтропии соединений, участвующих в реакции антиоксидантов **1** и **2** с $AgOO^\cdot$, по уравнению Гиббса вычислили константы термодинамического равновесия (K) (табл. 2).

Таблица 2 - Изменение термодинамических функций и энергии Гиббса в реакции соединений 1 и 2 (InH) с $AgOO^\cdot$, 298 К

Соединение	ΔH_f° Дж·моль ⁻¹	ΔS_f° Дж·К·моль ⁻¹	ΔG_f° Дж·моль ⁻¹	K°
1	+200.03	+0.94	-80.68	1.03
2	+283.14	+3.79	-846.28	1.41

^x Энергия образования $AgOO^\cdot$, $E_f^\circ = -46.4$ кДж·моль⁻¹; $AgOOH$, $E_f^\circ = -50.3$ кДж·моль⁻¹.

Из этих данных следует, что в изолированных условиях константа равновесия близка к 1, что подтверждает возможность равновесия в реакции (4). В неполярном растворителе равновесие смещается в сторону образования $AgOOH$ и $InO^\cdot$ [17].

Таким образом, экспериментальные и расчетные данные ингибированного окисления AgH

в присутствии антиоксидантов **1** и **2** позволяют интерпретировать результаты с учетом влияния структуры антиоксиданта. В данном случае, образующийся феноксильный радикал ($In^\cdot$) взаимодействует с $AgOO^\cdot$, что приводит к увеличению скорости ингибирования и увеличению времени индукционного периода окисления AgH кислородом.

Литература

1. Е. Т. Денисов, *Окисление и деструкция карбоциклических полимеров*, Химия, Ленинград, 192, (1990).
2. Н. М. Эмануэль, Е. Т. Денисов, З. К. Майзус, *Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе*, Наука, Москва, 375, (1965).
3. В. А. Рогинский, *Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность*, Наука, Москва, 247, (1988).
4. О. И. Дюбченко, В. В. Никулина, Е. И. Терах, А. Е. Просенко, И. А. Григорьев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1107, (2007).
5. В. А. Рогинский, *Кинетика и катализ*, 546, (1990).
6. В. А. Беляков, Е. Л. Шанина, В. А. Рогинский, В. Б. Миллер, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2685, (1975).
7. Е. Т. Денисов, *Ж. физ. хим.*, **69**, 623, (1995).
8. С. Л. Хурсан, *Сборник лекций на VII международной конференции «Биоантиоксидант»*, Москва, 195 (2010).
9. Д. В. Бердышев, В. П. Глазунов, В. Л. Новиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 400, (2007).
10. J. J. P. Stewart, *J. Mol. Mod.*, **13**, 1173, (2007).
11. А. А. Володькин, Г. Е. Заиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2031, (2002).
12. Н. М. Сторожок, М. Г. Перевозкина, Г. А. Никифоров, *Изв. АН, Сер. хим.*, 323, (2005).
13. Л. И. Кудинова, А. А. Володькин, В. В. Ершов, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2797, (1978).
14. В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин, *Пространственно-затрудненные фенолы*, Химия, Москва, 151, (1972).
15. J. Kovarova-Lerchova, J. Pospisil, *Eur. Polymer*, **3**, 975, (1977).
16. Е. Т. Денисов, *Методы определения энергии диссоциации O-H связи в фенолах, Сборник лекций на VII международной конференции «Биоантиоксидант»*, Москва, 50, (2010).
17. V. B. Luzhkov, *Chem. Phys.*, **314**, 211, (2005).

© А. А. Володькин – д-р хим. наук, проф. вед. науч. сотр. Ин-та биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; Г. Е. Заиков - д-р хим. наук, гл. науч. сотр., проф. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН . chembio@sky.chph.ras.ru; Н. М. Евтеева - канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; С. М. Ломакин – канд. хим. наук, зав. лаб. Института биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН; О. Н. Кузнецова – к.х.н., доц. каф. ТПМ КНИТУ, С. Н. Русанова - к.т.н., доц. каф. ТПМ КНИТУ.