

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 1 2016
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

УДК 547.623,547.057

Д. П. БОЙКО, А. Л. КУРЛОВИЧ, В. А. ТАРАСЕВИЧ

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ М-ТЕРФЕНИЛА
В КАЧЕСТВЕ СТАБИЛИЗАТОРОВ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, Беларусь, e-mail: tar@ichnm.basnet.by

Рассмотрены методы синтеза производных м-терфенила – эффективных стабилизаторов полимерных материалов, антиокислителей пищевых продуктов, консервантов медицинских препаратов.

Ключевые слова: 2'-гидрокси-м-терфенил, реактив Гриньяра, реакции кросс-сочетания, халкон.

D. P. BOIKO, A. L. KURLOVICH, V. A. TARASEVICH

SYNTHESIS OF *m*-TERPHENYL DERIVATIVES AS POLYMER STABILIZERS

*Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus,
e-mail: tar@ichnm.basnet.by*

Methods for synthesis of *m*-terphenyl derivatives used as effective polymeric material stabilizers, food antioxidants, medicine preservatives have been discussed.

Keywords: 2'-hydroxy-*m*-terphenyl, Grignard reagents, cross-coupling reactions, chalcone.

Введение. Важным направлением исследования ингибирования процессов окисления по-прежнему является синтез новых стабилизаторов полимерных материалов [1, 2]. Сложность выбора антиоксиданта для этих целей заключается в том, что в зависимости от природы полимера, характера процессов его синтеза и эксплуатации в каждом случае требуется специфический стабилизатор [3].

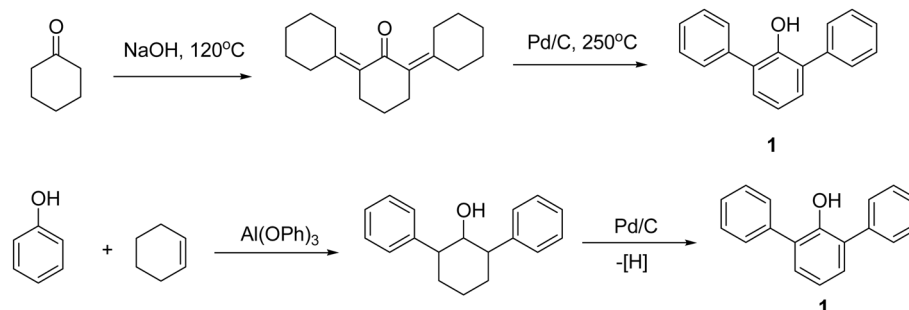
Широкое поле поиска новых антиоксидантов представляют соединения терфенильного ряда. Природные производные терфенилов обладают высокими значениями антиокислительной активности, в ряде случаев превышающими таковые широко известных синтетических ингибиторов [4]. Экспериментально установлено, что их антиокислительная активность зависит от наличия в составе гидроксильных и аминогрупп, системы сопряжения ароматических циклов, характера и положения заместителей в ароматическом цикле [5]. С этой точки зрения идеальным исходным соединением для синтеза новых терфенильных антиоксидантов выступает 2'-гидрокси-*m*-терфенил (*m*-терфенол, 2,6-дифенилфенол), поскольку синтез его наиболее доступен и в этом соединении имеются структурные элементы, обуславливающие антиокислительные свойства многих известных антиоксидантов (гидроксильная группа, сопряженная ароматическая система). Кроме того, установлено, что ряд производных 2'-гидрокси-*m*-терфенила проявляет антиокислительные свойства [6].

Методы синтеза 2'-гидрокси-*m*-терфенила. Несмотря на то что терфенилы являются потенциально очень эффективными антиокислителями, среди большого количества публикаций, посвященных исследованиям антиоксидантной активности, лишь некоторые касаются непосредственно терфенилов. Причем подавляющее число работ посвящено исследованию антирадикальных свойств природных терфенилов, экстрагированных из различных растений и грибов. Большинство известных на данный момент природных терфенилов являются производными *n*-терфенила. Производные *m*-терфенила и *o*-терфенила встречаются в природе крайне редко.

© Бойко Д. П., Курлович А. Л., Тарасевич В. А., 2016

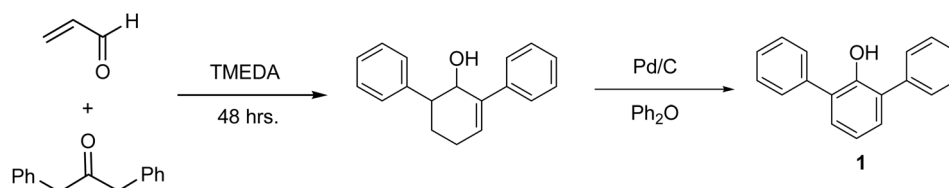
Обзор имеющихся на данный момент литературных источников показал существование нескольких основных методов синтеза *m*-терфенила и его производных. Наиболее оптимальным способом генерации 2'-гидрокси-*m*-терфенила **1** является тримеризация циклогексанона в присутствии щелочи или алкилирование фенола циклогексеном с последующим дегидрированием образующихся интермедиатов на катализаторе 5%Pd/C [7] (схема 1).

Схема 1



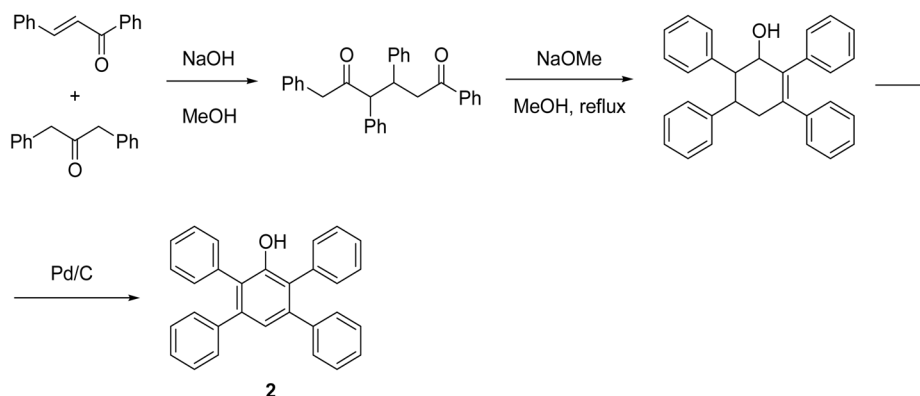
Альтернативный метод синтеза 2'-гидрокси-*m*-терфенила **1** представлен на схеме 2 [8]. Конденсация 1,3-дифенил-2-пропанона с акролеином протекает в присутствии основания (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (TMEDA)). В дальнейшем осуществляется дегидрирование продукта конденсации на катализаторе 5% Pd/C. Максимальный выход *m*-терфенола составляет 20%.

Схема 2



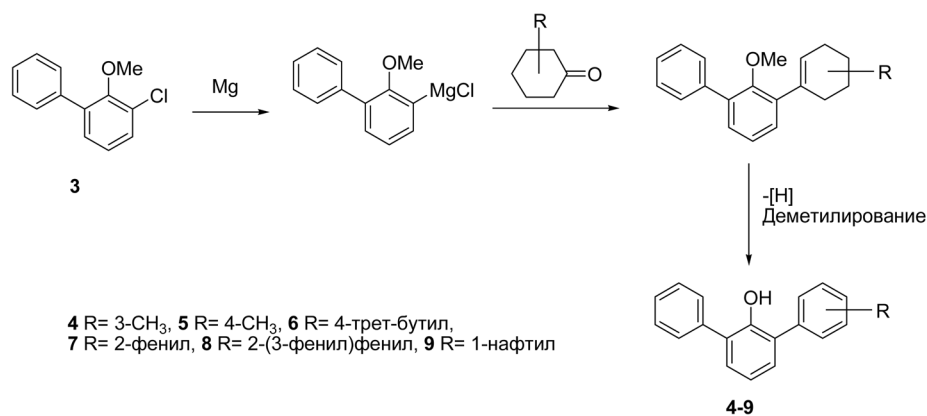
Методы синтеза производных *m*-терфенила. Использование других симметричных и асимметричных кетонов можно получить по схеме 2 разнообразные производные 2'-гидрокси-*m*-терфенила. Применяя данный метод был синтезирован 2,6-дифенил-3,5-дифенилфенол **2** [9] (схема 3).

Схема 3



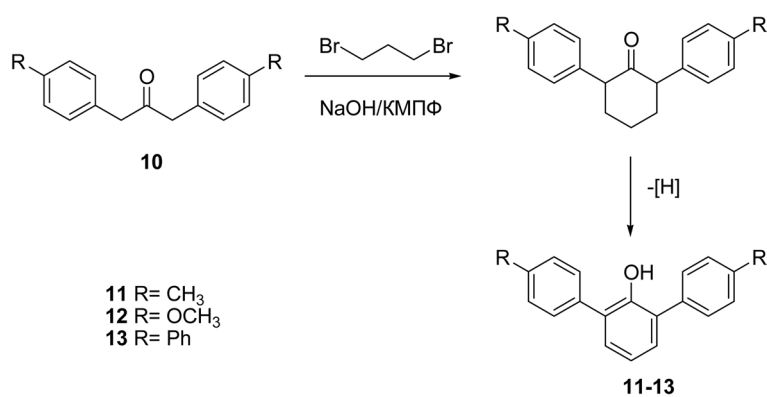
Другой способ получения производных 2'-гидрокси-*m*-терфенила, предложенный Хэем с соавторами [7], заключается во взаимодействии реактива Гриньяра с замещенными циклогексанонами и последующем дегидрировании и деметилировании полученных продуктов (схема 4). Реактив Гриньяра получали реакцией 2-хлор-6-фениланизола **3** с металлическим магнием в абсолютном эфире. Дегидрирование осуществлялось с использованием катализатора 5% Pd/C. В результате были получены 6 новых производных *m*-терфенила **4–9**.

Схема 4



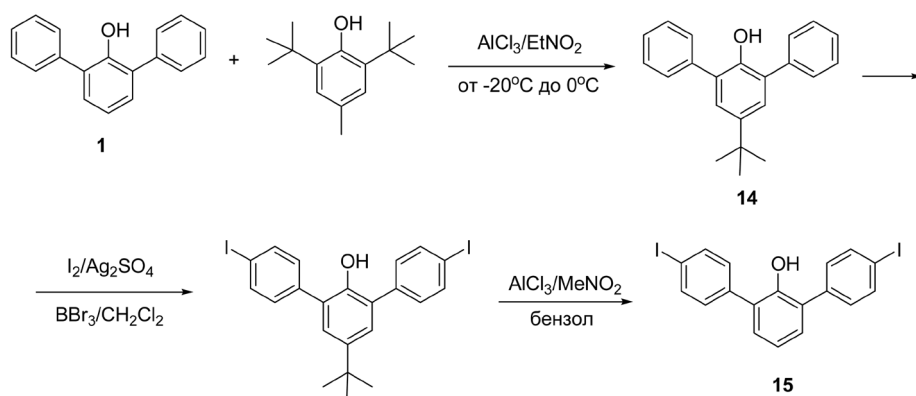
В работе [7] описан новый метод синтеза симметрично замещенных *m*-терфенилов, основанный на реакции 1,3-диарилпропан-2-она **10** с 1,3-дибромпропаном в присутствии основания и катализатора межфазного переноса (схема 5). В результате образуются 2,6-диарилциклогексаны, дегидрированием которых получают конечные продукты **11–13**.

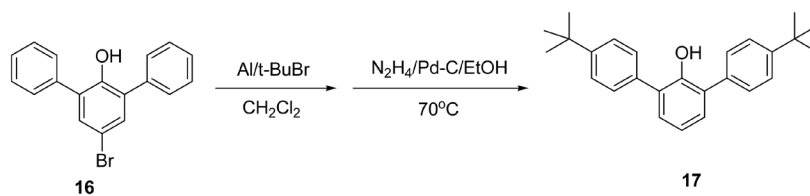
Схема 5



Используемый в данной реакции исходный кетон **10** получали обработкой этилового эфира арилуксусной кислоты реактивом Гриньяра и дегидрокарбоксилацией полученного соединения. Помимо реакции 1,3-диарилпропан-2-онов с 1,3-дибромпропаном, Хэй предложил еще несколько способов синтеза симметричных *m*-терфенилов [7] (схема 6). Так, из защищенного *трет*-бутил-2'-гидрокси-*m*-терфенила **14** иодированием и последующим снятием защиты получено иодпроизводное *m*-терфенила **15**. Алкилированием бромпроизводного соединения **16** получено соединение **17**.

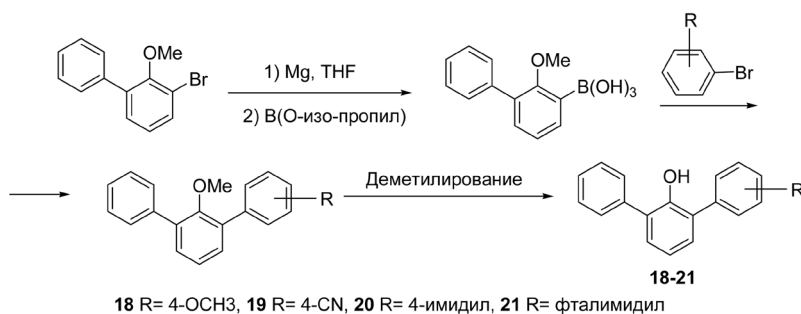
Схема 6





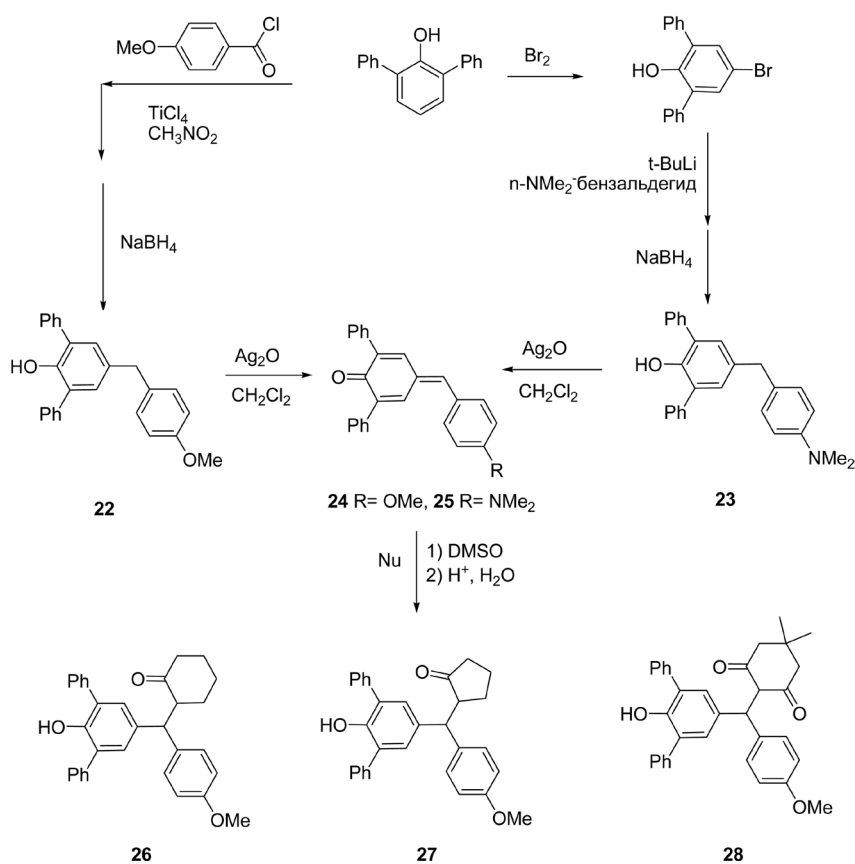
Катализируемые палладием реакции кросс-сочетания ароматических галидов с металлоорганическими соединениями для формирования углерод-углеродных связей активно изучается в последние три десятилетия [10,11]. Используя реакцию сочетания Сузуки, Хэй синтезировал ряд асимметричных производных *m*-терфенила **18–21** (схема 7) [7].

Схема 7

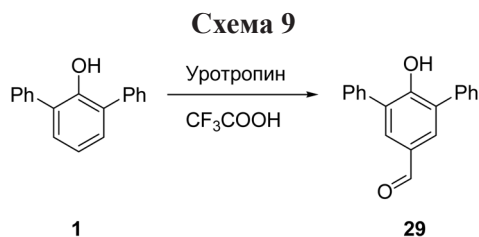


В работах Маера с соавторами [12–14] представлен синтез большого числа диарилкарбонильных соединений, в том числе и производных *m*-терфенила **22, 23** (схема 8). Окислением [(2,6-дифенил)-4-(4-метоксибензил)]фенола **22** и [(2,6-дифенил)-4-(4-диметиламинобензил)]фенола **23** раствором одновалентного оксида серебра в дихлорметане получены соединения **24** и **25** соответственно. Реакцией производного *m*-терфенила **24** с различными нуклеофилами получены соединения **26–28**.

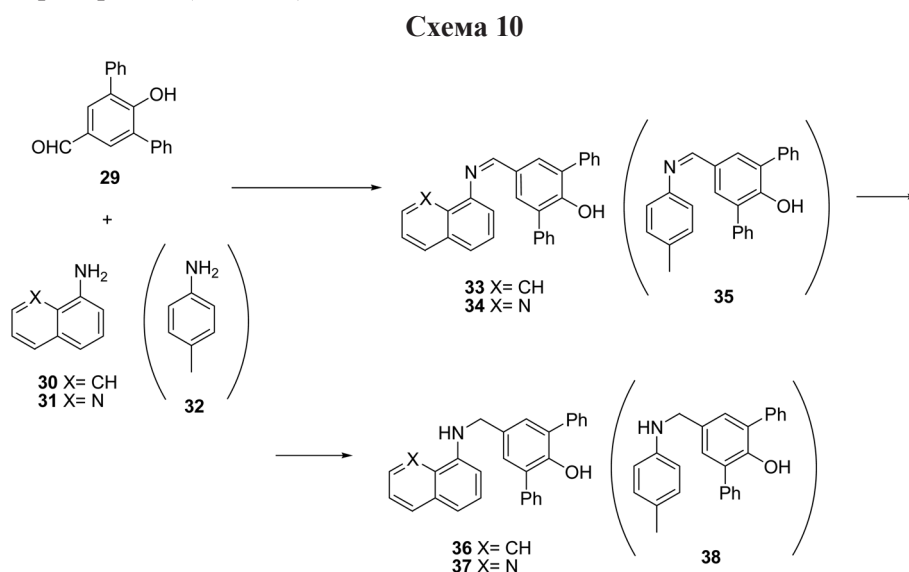
Схема 8



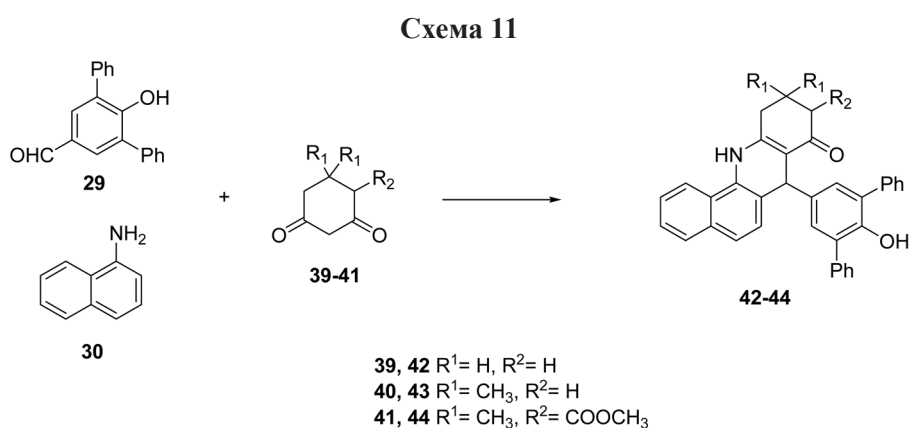
В работе [15] по реакции Даффа был получен 2'-гидрокси-[1.1';3'.1'']терфенил-5'-карбальдегид **29** с выходом 95% (схема 9).



На основании продукта **29** был синтезирован ряд аминов и иминов **37**, **38** с выходом 82–85%, исследованных в последующем в качестве стабилизаторов полимеров [16]. Для синтеза имино- и аминопроизводных использовалась конденсация ароматических аминов с альдегидами (реакция Шиффа) с последующим восстановлением натрийборгидридом или свежеприготовленным триацетоксиборгидридом (схема 10) [16].

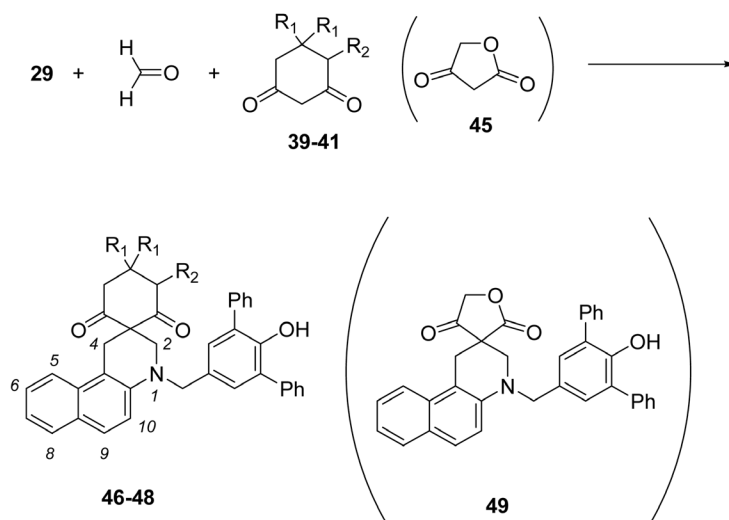


Конденсацией 2'-гидрокси-[1.1';3'.1'']терфенил-5'-карбальдегида **29** с 1-нафтиламином **30** и соответствующими 1,3-дикетонами **39–41** синтезированы производные бензо[с]акридина **42–44** (схема 11) [17, 18]. Реакцию проводили при кипячении реагентов (5 ч) в этаноле. Выходы продуктов реакции составляли 50–66%.



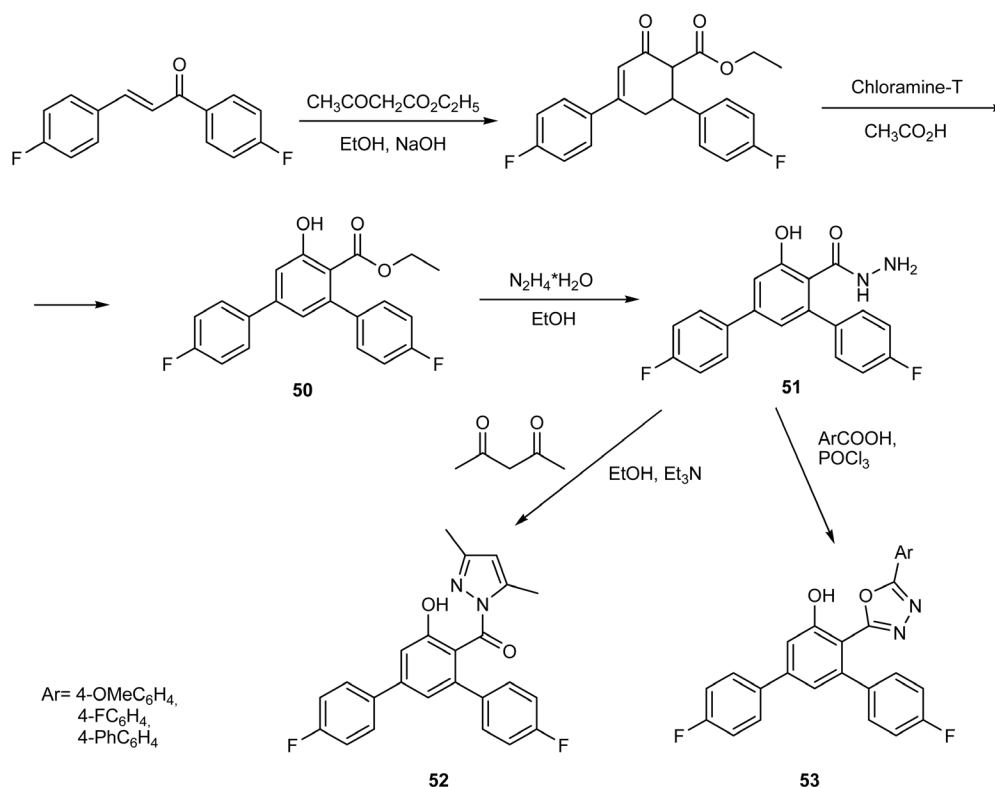
При взаимодействии 5'-[(2-нафтиламино)метил]-2'-гидрокси[1.1';3'.1'']-терфенила **29** с формальдегидом и 1,3-циклогександионом, метил-2,2-диметил-4,6-диоксоциклогексанкарбоксилатом, димедоном, фуран-2,4(3Н,5Н)-дионом, индан-1,3-дионом получены спиропроизводные азафенантрена **46–49** (схема 12) [19].

Схема 12



В качестве исходных соединений для получения производных *m*-терфенила могут выступать халконы. Авторы работы [20] приводят метод синтеза из 4,4'-дифторохалкона через стадию получения эфира **50** 4,4'-дифторо-5'-гидрокси-1,1':3,1''-терфенил-4'-карбогидразида **51**, который является предшественником для создания различных гетероциклических соединений, например производных пиразола **52** и оксадиазола **53** (схема 13). Данные производные проявляют антиоксидантные и противомикробные свойства: соединения **50–52** обладают антибактериальной активностью против штаммов *Escherichi coli* (ATTC–25922), *Staphylococcus aureus* (ATTC–25923), *Pseudomona saeruginosa* (ATCC–27853) и *Klebsiella pneumoniae*; соединение **53** обладает противогрибковой активностью по отношению к *Aspergillu sflavus* (NCIM No.524), *Aspergillus fumigates* (NCIM No.902), *Penicillium (S. aureus)* и *Trichophyton mentagrophytes*.

Схема 13



Заклучение. Обзор имеющихся в настоящий момент литературных источников показывает возможность развития синтезов, направленных на получение новых продуктов с антиоксидантной активностью на основе *m*-терфенила. Среди наиболее перспективных направлений синтеза производных *m*-терфенила следует выделить реакцию кросс-сочетания Сузуки, которая в последние годы широко используется в препаративном синтезе органических соединений, содержащих замещенные бифенильные фрагменты, а также способ синтеза *m*-терфенилов из халконов.

Список использованной литературы

1. Фенольные антиоксиданты – высокоэффективные стабилизаторы полимеров и материалов различного назначения / А. В. Кучин [и др.] // Изв. УНЦ РАН. Химия. – 2012. – № 4. – С. 80–93.
2. Synthesis of new polymeric stabilizers for polymers / J. Q. Pan [et al.] // J. Appl. Polym. Sci. – 2000. – Vol. 78, № 2. – P. 403–411.
3. *Gachter, R.* Plastics additives handbook: stabilizers, processing AIDS, plasticizers, fillers, reinforcements, colorants for thermoplastics / R. Gachter, H. Muller. – 4th. Edition, revised and enlarged. – Cincinnati: Hanser-Gardner Publications Inc., 1993. – P. 1025.
4. *Liu, J.-K.* Natural terphenyls: developments since 1877 / J.-K. Liu // Chemical Reviews. – 2006. – Vol. 106. – P. 2209–2223.
5. Substituent effects on the bond dissociation enthalpies of aromatic amines / D. Pratt [et al.] // J. of the American Chemical Society. – 2002. – Vol. 124, № 37. – P. 11085–11092.
6. *De Jonge, C. R. H. I.* Synergism of antioxidants / C. R. H. I. de Jonge // Pure and Applied Chemistry. – 1983. – Vol. 55, № 10. – P. 1637–1650.
7. *Hay, A. S.* Poly(phenylene oxide)s and poly(arylene ether)s derived from 2,6-diarylphenols / A. S. Hay // Progress in Polymer Science. – 1999. – Vol. 24, N 1. – P. 45–80.
8. *Yang, H.* Synthesis of symmetrically substituted 2,6-diphenylphenols / H. Yang, A. S. Hay // Synthesis. – 1992. – Vol. 5. – P. 467–472.
9. *Awasung, K.* // Undergrad. Rev. 2008. Vol. 4. P. 71–78.
10. *Suzuki, A.* Cross-coupling reactions via organoboranes / A. Suzuki // J. of Organometallic Chemistry. – 2002. – Vol. 653, N 1. – P. 83–90.
11. Suzuki-Miyaura cross-coupling in acylation reactions, scope and recent developments / M. Blangetti [et al.] // Molecules. – 2013. – Vol. 18, N 1. – P. 1188–1213.
12. Reference scales for the characterization of cationic electrophiles and neutral nucleophiles / H. Mayr [et al.] // J. of the American Chemical Society. – 2001. – Vol. 123, N 39. – P. 9500–9512.
13. *Lucius, R.* Kinetische untersuchungen von carbokation-carbanion-kombinationen: schlüssel zu einem allgemeinen modell polarer organischer reaktivität / R. Lucius, R. Loos, H. Mayr // Angewandte Chemie International Edition. – 2002. – Vol. 41. – P. 91–95.
14. *Loos, R.* Ambident reactivity of the thiocyanate anion revisited: Can the product ratio be explained by the hard soft acid base principle / R. Loos, S. Kobayashi, H. Mayr // J. of the American Chemical Society. – 2003. – Vol. 125, N 46. – P. 14126–14132.
15. Specific inhibitory of tyrosine-specific protein kinase. I. Synthesis and inhibitory activities of α -cyanocinnamamides / T. Shiraishi [et al.] // Chemical and Pharmaceutical Bulletin – 1988. – Vol. 36, N 3. – P. 974–981.
16. *Курлович, А. Л.* Синтез новых имино- и аминопроизводных на основе 2'-гидрокси[1,1';3',1'']терфенил-5'-карбальдегида / А. Л. Курлович, В. А. Тарасевич, Н. Г. Козлов // Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2011. – N 1. – С. 45–48.
17. *Курлович, А. Л.* Реакция 2'-гидрокси[1,1';3',1'']терфенил-5'-карбальдегида с 1-нафтиламино, 8-хинолинамином и 1,3-дикетонами / А. Л. Курлович, В. А. Тарасевич, Н. Г. Козлов // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, № 10. – С. 1519–1524.
18. *Курлович, А. Л.* Продукты реакции 2'-гидрокси[1,1';3',1'']терфенил-5'-карбальдегида с *n*-толуидином и 1,3-дикетонами / А. Л. Курлович, В. А. Тарасевич, Н. Г. Козлов // Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2010. – № 4. – С. 79–84.
19. *Курлович, А. Л.* Синтез спироциклических производных азафенантрена, содержащих гидрокси-*m*-терфенильный фрагмент / А. Л. Курлович, В. А. Тарасевич, Н. Г. Козлов // Журн. орган. химии. – 2010. – Т. 46, № 9. – С. 1324–1327.
20. Synthesis, characterization and biological evaluation of some new functionalized terphenyl derivatives / S. Samshuddin [et. al.] // International Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – P. 1–13.

Поступила в редакцию 23.10.2015