

Научная статья  
УДК 547.56 + 547.32  
doi: 10.17223/24135542/28/7

## Синтез и антирадикальная активность серосодержащих производных 2,4-диметилфенола

Юлия Николаевна Трубникова<sup>1</sup>, Семён Евгеньевич Ягунов<sup>2</sup>,  
Алёна Сергеевна Олейник<sup>3</sup>, Наталья Валерьевна Кандалинцева<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Новосибирский государственный педагогический университет,  
Новосибирск, Россия

<sup>1</sup> tru.82@mail.ru

<sup>2</sup> semenyagunov@gmail.com

<sup>3</sup> oleinikaliona@gmail.com

<sup>4</sup> aquaphenol@mail.ru

**Аннотация.** Алкилированные фенолы, содержащие в заместителях сульфидные группы, являются эффективными антиоксидантами и *in vivo* проявляют протекторные свойства при окислительном стрессе. Настоящее исследование посвящено синтезу и сравнительной оценке антиокислительных свойств структурно связанных между собой производных диметилфенолов, содержащих в *o*-, *n*-заместителях бивалентную серу.

По реакции 2,4-диметилфенола с диэтиламинотетрадодецилсульфидом в среде уксусной кислоты с выходом 73% осуществлен синтез 2-додецилтиометил-4,6-диметилфенола (**I**). Последовательным взаимодействием названного фенола с *N,N*-диэтиламиноом (при кипячении в уксусной кислоте) и 2-меркаптоэтановой кислоты (кипячение в *m*-ксилоле) получена *S*-(3,5-диметил-2-гидроксibenзил)тиоэтановая кислота (**II**), выходы по отдельным стадиям данных превращений составили 87% и 53% соответственно. Изомеры соединений **I** и **II** с диметильным *o*-замещением – 4-додецилтиометил-2,6-диметилфенола (**III**) и 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиоэтановая кислота (**IV**) – были получены по описанным ранее методикам. Состав и строение вновь синтезированных соединений подтверждены элементным анализом и спектральными данными (ИК и ЯМР <sup>1</sup>H).

Антирадикальную активность соединений **I–IV** изучали в модельной реакции AIBN-инициированного окисления кумола при 60°C с привлечением манометрического метода и установки типа Варбург. В кинетическом эксперименте были измерены константы скорости (*k*) взаимодействия синтезированных соединений с пероксидными радикалами кумола, которые составили соответственно  $6,6 \times 10^4$ ,  $7,5 \times 10^4$ ,  $2,8 \times 10^4$  и  $3,3 \times 10^4$  М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>. Уменьшение величины *k* при переходе от **I** к **III** и от **II** к **IV** может быть связано с образованием в соединениях **III** и **IV**, содержащих бивалентную серу в *o*-положении относительно фенольной группы ОН, внутримолекулярных водородных связей ОН•••S, что подтверждается спектральными данными. Так, в ИК-спектре фенола **III** присутствует интенсивная узкая полоса поглощения в области 3 619 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям свободной фенольной ОН-группы, в то же время для изомерного фенола **I** наблюдается размытая полоса поглощения в области 3 333 см<sup>-1</sup>, что характерно для валентных колебаний фенольной ОН-группы, вовлеченной в слабую водо-

родную связь. Аналогично, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  фенола **I** наблюдается смещение сигнала фенольного протона в слабое поле (6,50 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для его изомера **III** (4,54 м.д.), что также соответствует образованию слабой водородной связи.

**Ключевые слова:** фенольные антиоксиданты, тиоалкилфенолы, антирадикальная активность, водородная связь

**Для цитирования:** Трубникова Ю.Н., Ягунов С.Е., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В. Синтез и антирадикальная активность серосодержащих производных 2,4-диметилфенола // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2022. № 28. С. 76–87. doi: 10.17223/24135542/28/7

Original article

doi: 10.17223/24135542/28/7

## Synthesis and antiradical activity of sulfur-containing derivatives of 2,4-dimethylphenol

Yulia N. Trubnikova<sup>1</sup>, Semen E. Yagunov<sup>2</sup>,  
Elena S. Oleynik<sup>3</sup>, Natalia V. Kandalintseva<sup>4</sup>

<sup>1, 2, 3, 4</sup> Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia

<sup>1</sup> tru.82@mail.ru

<sup>2</sup> semenyagunov@gmail.com

<sup>3</sup> oleinikaliona@gmail.com

<sup>4</sup> aquaphenol@mail.ru

**Abstract.** Alkylated phenols containing sulfide groups in substituents are effective antioxidants and, *in vivo*, exhibit protective properties under oxidative stress. The present study is devoted to the synthesis and comparative evaluation of the antioxidant properties of structurally related dimethylphenol derivatives containing bivalent sulfur in *o*-, *n*-substituents.

By the reaction of 2,4-dimethylphenol with diethylaminomethyldodecyl sulfide in acetic acid with the yield of 73%, the synthesis of 2-dodecylthiomethyl-4,6-dimethylphenol (**I**) was carried out. By the sequential interaction of the named phenol with *N,N*-diethyl amine (when boiling in acetic acid) and 2-mercaptoethanoic acid (boiling in *m*-xylene) S-(3,5-dimethyl-2-hydroxybenzyl)thioethanoic acid (**II**) was obtained, the yields of individual stages of these transformations were 87 % and 53 % accordingly. Isomers of the compounds **I** and **II** with dimethyl *o*-substitution – 4-dodecylthiomethyl-2,6-dimethylphenol (**III**) and 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzylthioethanoic acid (**IV**) – were obtained by the methods previously described. The composition and structure of the newly synthesized compounds were confirmed by the elemental analysis and spectral data (IR and  $^1\text{H}$  NMR).

The antiradical activity of compounds **I-IV** was studied in a model reaction of AIBN-initiated oxidation of cumene at 60 °C with the usage of a manometric method and a Warburg-type installation. In a kinetic experiment, the rate constants (*k*) of the interaction of synthesized compounds with cumene peroxide radicals were measured, and composed  $6.6 \times 10^4$ ,  $7.5 \times 10^4$ ,  $2.8 \times 10^4$  and  $3.3 \times 10^4$   $\text{M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  respectively. The decrease of the *k* value during the transition from **I** to **III** and from **II** to **IV** can be

associated with the formation of the intramolecular hydrogen bonds OH...S in the compounds **III** and **IV** containing bivalent sulfur in the *o*-position relative to the phenolic OH-group, which is confirmed by the spectral data. Thus, in the IR spectrum of the phenol **III**, there is an intense narrow absorption band in the region of 3619 cm<sup>-1</sup>, corresponding to the valence vibrations of the free phenolic OH-group, while for the isomeric phenol **I**, there is a blurred absorption band in the region of 3333 cm<sup>-1</sup>, which is characteristic for the valence vibrations of the phenolic OH-group involved in weak hydrogen bonding. Similarly, in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the phenol **I**, there is a shift of the phenolic proton signal to the field weaker (6.50 ppm.) than with the similar signal for its isomer **III** (4.54 ppm.), which also corresponds to the formation of a weak hydrogen bond.

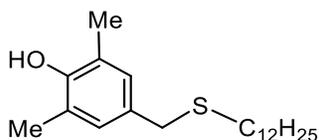
**Keywords:** phenolic antioxidants, thioalkylphenols, antiradical activity, hydrogen bonding

**For citation:** Trubnikova, Yu.N., Yagunov, S.E., Oleynik, A.S., Kandalintseva, N.V. Synthesis and antiradical activity of sulfur-containing derivatives of 2,4-dimethylphenol // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2021, 28, 76–87. doi: 10.17223/24135542/28/7

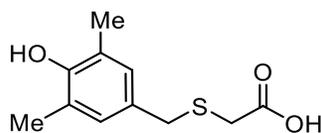
## Введение

Алкилированные фенолы, содержащие в *para*-заместителе сульфидную группу, являются эффективными антиоксидантами и при окислительном стрессе *in vivo* проявляют выраженные протекторные свойства. Так, 4-додецилтиометил-2,6-диметилфенол (антиоксидант Тиофан М, **I**) обладает противоопухолевой активностью [1], улучшает реологию крови [2], проявляет остеопротективное действие [3] и считается перспективным кандидатом в действующее начало лекарственных средств [4, 5]. Соли его гидрофильного аналога – S-(4-гидрокси-3,5-диметилбензил)тиоэтановой кислоты (**II**) – также проявляют выраженную биологическую активность [6, 7]. Вместе с тем другие авторы связывают высокую антиоксидантную активность серосодержащих алкилфенолов с тиаалкильным фрагментом, находящимся в *ortho*-положении к фенольной группе [8].

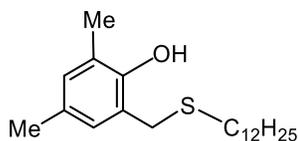
В этой связи настоящая работа посвящена синтезу соединений **III** и **IV**, изомерных биоантиоксидантам **I** и **II**, и сравнительному исследованию их антирадикальных свойств.



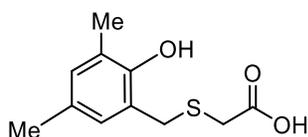
**I**



**II**



**III**



**IV**

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker DRX600 с рабочей частотой 600 МГц в  $\text{CDCl}_3$ , ИК спектры – на приборе Agilent Cary 600 Series FTIR. ВЭЖХ анализ проводили на приборе Agilent Infinity 1220 (ZORBAX SB-C18, 5 мкм,  $150 \times 4,6$  мм). ГХ/МС-анализ осуществляли на хроматографе Agilent 7890В (HP-5MS UI,  $30 \text{ м} \times 0,25$  мм, газ-носитель – гелий) с масс-детектором Agilent 5977А (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проводился в Аналитическом центре НГПУ. Температуры плавления определяли в капилляре на приборе Mettler Toledo MP50.

В работе были использованы коммерчески доступные реагенты и растворители (Sigma-Aldrich, Merck, Реахим). Растворители перед использованием очищали по стандартным методикам [9].

Соединения **I**, **II** были синтезированы по методикам [10] и [11] соответственно.

**2-Додецилгидрометил-4,6-диметилфенол (III)**. Смесь 2,4-диметилфенола (1,83 г, 15 ммоль), (N,N-диэтиламинометил)додецилсульфида (3,02 г, 10,5 ммоль) и 2,5 мл  $\text{AcOH}$  кипятили с обратным холодильником 1 ч в атмосфере аргона. Далее реакционную массу охладили до  $\sim 20^\circ\text{C}$ , обработали петролейным эфиром, органический слой отделили, промыли раствором  $\text{NaCl}$  до нейтральной среды, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отогнали. Получили 0,46 г (74%) продукта в виде смолы соломенного цвета. Найдено, %: С 74,59; Н 10,67; S 9,32.  $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{OS}$ . Вычислено, %: С 74,94; Н 10,78; S 9,53. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 0,89 (т, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}$ ,  $J = 7,2$  Гц); 1,29 (м, 18H,  $(\text{CH}_2)_9$ ); 1,53 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ); 2,20 (с, 6H, Me); 2,34 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$ ,  $J = 7,2$  Гц); 3,69 (с, 2H,  $\text{SCH}_2\text{Ar}$ ); 6,50 (с, 1H, OH); 6,81 (с, 2H, ArH).

**2-(N,N-диэтиламинометил)-4,6-диметилфенол**. К раствору 0,37 г (3,0 ммоль) 2,4-диметилфенола в 20 мл бензола прибавляли смесь 0,11 г (3,3 ммоль) параформа и 0,34 мл (3,3 ммоль) диэтиламина и кипятили 20 ч. Далее растворитель отгоняли, остаток очищали на колонке  $\text{SiO}_2$  (элюент – этилацетат/гексан 1/4), получали 0,54 г (87%) целевого амина. Найдено, %: С 75,20; Н 10,26; N 6,81.  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$ . Вычислено, %: С 75,32; Н 10,21; N 6,76. ИК-спектр,  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ : 3 200 ( $\text{OH}\cdots\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,11 (т, 6H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7,0$ ), 2,20 (с, 3H, Me), 2,22 (с, 3H, Me), 2,61 (кв, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7,0$ ), 3,71 (с, 2H,  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ), 6,63 (д, 1H, ArH,  $J = 1,2$ ), 6,85 (д, 1H, ArH,  $J = 1,2$ ).

**S-(3,5-Диметил-2-гидроксибензил)тиоэтановая кислота (IV)**. Смесь меркаптоэтановой кислоты (2,58 г, 25,05 ммоль), 2-(N,N-диэтиламинометил)-4,6-диметилфенола (3,29 г, 15 ммоль) и 15 мл *m*-ксилола кипятили с обратным холодильником 4 ч в инертной атмосфере, охладили до комнатной температуры, разбавили толуолом и промыли насыщенном раствором  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл). Затем отделили водный слой, подкислили  $\text{HCl}$  и обработали толуолом, далее промыли раствором  $\text{NaCl}$  до нейтральной среды и высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отогнали растворитель. Остаток 2,21 г кристаллизовали из смеси 8 мл толуола и 8 мл гексана, получили 1,80 г (53%) кислоты **IV**, т. пл.  $82,5\text{--}84^\circ\text{C}$ . Найдено, %: С 58,47, Н 6,18, S 14,24.  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %:

C 58,39, H 6,24, S 14,17. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2,21 с (6H, Me), 3,19 с (2H, ArCH<sub>2</sub>), 3,87 с (2H, CH<sub>2</sub>COOH), 6,79 д (1H, ArH,  $J = 1.6$ ), 6,88 д (1H, ArH,  $J = 1.6$ ), 7,5–12,5 уш. с (1H, OH + 1H, COOH).

### Методы исследования

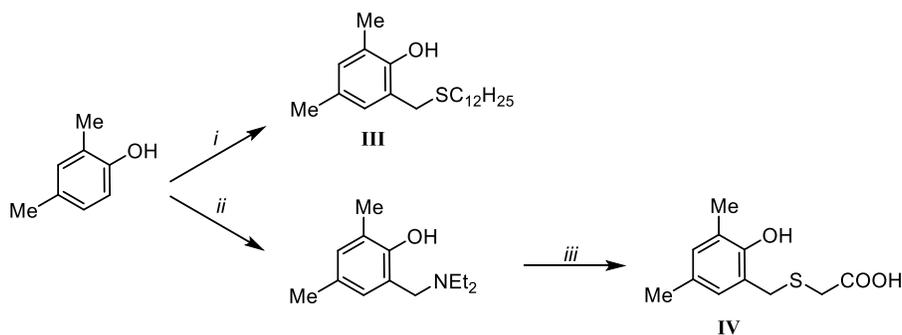
Иницированное окисление кумола проводили при 60°C. Исследуемые соединения и инициатор вводили в пробу в виде растворов в хлорбензоле. Рабочие концентрации компонентов в пробе составляли:  $[\text{RH}] = 6,9 \text{ M}$ ,  $[\text{ArOH}] = 0,049 \text{ mM}$ ,  $[\text{AIBN}] = 6 \text{ mM}$ , объем пробы – 2,06 мл. Скорость иницирования  $W_i$  ( $5,1 \cdot 10^{-8} \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ ) определяли методом ингибиторов по времени окончания периода индукции  $\tau$  окисления кумола в присутствии ионора. Среднюю длину цепей окисления рассчитывали как отношение скоростей неингибированного поглощения кислорода к скорости иницирования, она составляла не менее 142 звеньев. Все измерения проводили в 3–7-кратной повторности, средняя квадратичная ошибка во всех случаях не превышала 20%.

За интенсивностью окислительного процесса следили по скорости поглощения кислорода, объем которого измеряли с использованием манометрической установки типа Варбург. Построение кинетических кривых и их математическую обработку проводили в программе OriginPro 8.

### Результаты и их обсуждение

Соединения **I** и **II** были получены из 2,6-диметилфенола описанными ранее способами – по реакциям с (диэтиламинотил)додецилсульфидом [10] и формальдегидом и тиогликолевой кислотой [11] соответственно.

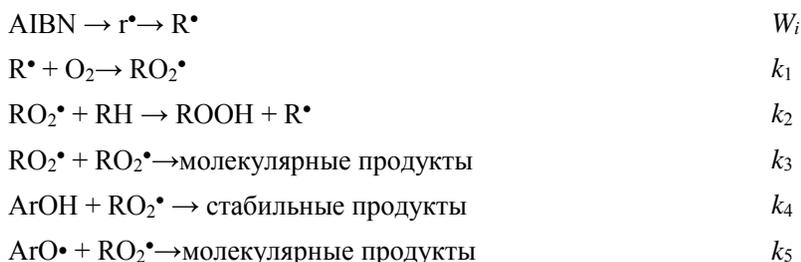
Фенол **III** синтезировали алкилтиометилированием 2,4-диметилфенола в условиях, использованных ранее для синтеза его изомера **I**, реакция прошла гладко, что позволило получить целевой продукт с выходом 73%. В то же время, в отличие от 2,6-диметилфенола, конденсация 2,4-диметилфенола с формальдегидом и тиогликолевой кислотой протекала неселективно, с образованием значительного количества побочных продуктов. В этой связи синтез кислоты **IV** осуществили в две стадии с промежуточным получением основания Манниха:



Суммарный выход **IV** по двум стадиям превращений составил 46%.

Реагенты и условия: *i.* Et<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>SC<sub>12</sub>H<sub>25</sub>, AcOH, Δ; *ii.* Et<sub>2</sub>NH, AcOH, Δ; *iii.* HSCH<sub>2</sub>COOH, *m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>, Δ

Антирадикальные свойства соединений **I–IV** сравнивали в модельной реакции AIBN-инициированного окисления кумола при 60°C. Согласно [12] данный процесс протекает в соответствии со следующей схемой:



Здесь  $\text{r}^\bullet$  – радикал, образующийся из инициатора;  $\text{R}^\bullet$  и  $\text{RO}_2^\bullet$  – алкильный и пероксидный радикалы окисляющегося углеводорода;  $\text{RH}$  – окисляющийся углеводород;  $\text{ArOH}$  – фенольный ингибитор;  $\text{ArO}^\bullet$  – радикал ингибитора;  $W_i$  – скорость иницирования;  $k_1$ – $k_5$  – константы скоростей соответствующих реакций.

Кинетический анализ данной схемы [12] приводит к уравнению (1) которое используют для нахождения из экспериментальных данных отношения  $k_1/k_4$ . Константу скорости взаимодействия молекулы ингибитора с пероксидными радикалами  $k_4$  как ключевой параметр антирадикальной активности вычисляют с использованием известных значений  $k_1$ :

$$\frac{\Delta[\text{O}_2]}{[\text{RH}]} = -\frac{k_1}{k_4} \ln\left(1 - \frac{t}{\tau}\right), \quad (1)$$

где  $\Delta[\text{O}_2]$  – количество поглощенного кислорода, отнесенное к объему пробы;  $\tau$  – период индукции.

Начальные участки полученных нами экспериментально кинетических кривых хорошо спрямлялись в координатах уравнения (1) (рис. 1), что свидетельствует о том, что окисление протекает в соответствии с вышеприведенной схемой. По этим кинетическим кривым определяли период индукции как точку пересечения двух касательных к кинетической кривой, тангенсы углов наклона которых составляют 0,5 и 0,75 от тангенса угла наклона прямой неингибированной реакции.

При расчете абсолютных величин констант  $k_4$  использовали литературное значение  $k_1$  для кумола – 1,75 М<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup> [13]. При этом величины  $k_4$ , вычисленные нами для реперных антиоксидантов – 2,6-ди-*трет*-бутил-4 метилфенола и 2,4,6-триметилфенола – хорошо совпали с литературными данными (таблица).

Согласно полученным данным, все исследованные соединения обладали выраженной способностью ингибировать свободнорадикальное окисление кумола. При этом в ряду соединений **I–IV** более высокие значения константы  $k_4$  наблюдались для серосодержащих производных 2,6-диметилфенола: по

реакционной способности в отношении кумилпероксидных радикалов соединения **I** и **II** в  $\sim 2-4$  раза превосходили свои изомеры **III** и **IV**.

Данные различия могут быть связаны с возможностью образования в молекулах соединений **III** и **IV** водородных связей с участием атома водорода фенольной ОН группы.

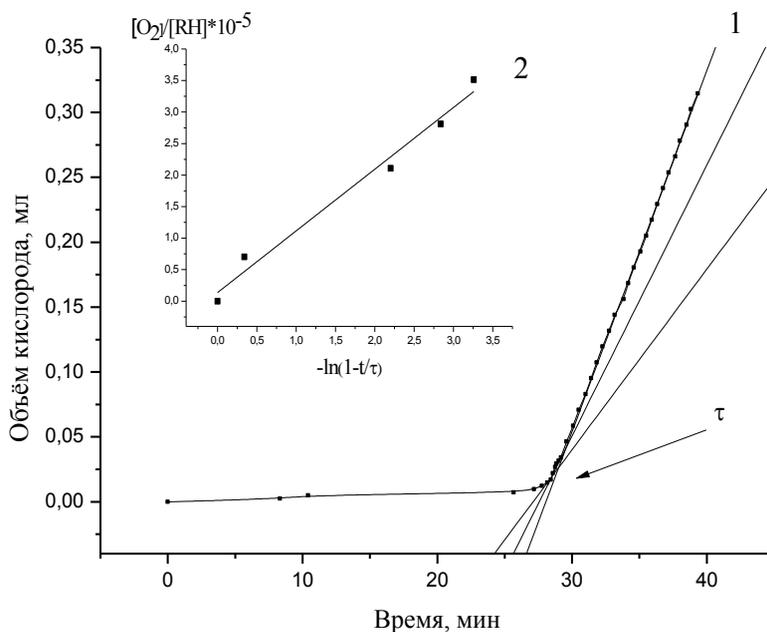


Рис.1. Кинетическая кривая поглощения кислорода в реакции инициированного окисления кумола при  $60^{\circ}\text{C}$  в присутствии  $0,049$  мМ фенола **II** (1) и её анаморфоза (2) в координатах уравнения (1)

#### Значения константы скорости $k_4$ для исследованных фенолов

АгОН	$k_4 \cdot 10^{-4}, \text{M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$
<b>I</b>	6,6
<b>II</b>	7,5
<b>III</b>	2,8
<b>IV</b>	3,1
2,6-ди- <i>трет</i> -бутил-4-метилфенол	2,0, лит.: 2,17 [14]
2,4,6-триметилфенол	10,5, лит.: 10,4 [15]

В пользу образования такой связи свидетельствует сопоставление полос поглощения группы Аг–ОН в ИК-спектрах соединений **I** и **III** (рис. 2). В то время как в спектре 2,6-диметилфенола **I** присутствует интенсивная узкая полоса поглощения в области  $3\ 619\ \text{cm}^{-1}$ , соответствующая валентным колебаниям свободной от внутри- и межмолекулярных взаимодействий фенольной ОН-группы, в ИК-спектре его 2,4-диметилзамещенного изомера **III** наблюдается размытая полоса поглощения в области  $3\ 333\ \text{cm}^{-1}$ , что харак-

терно для валентных колебаний фенольной ОН-группы, вовлеченной в слабую водородную связь.

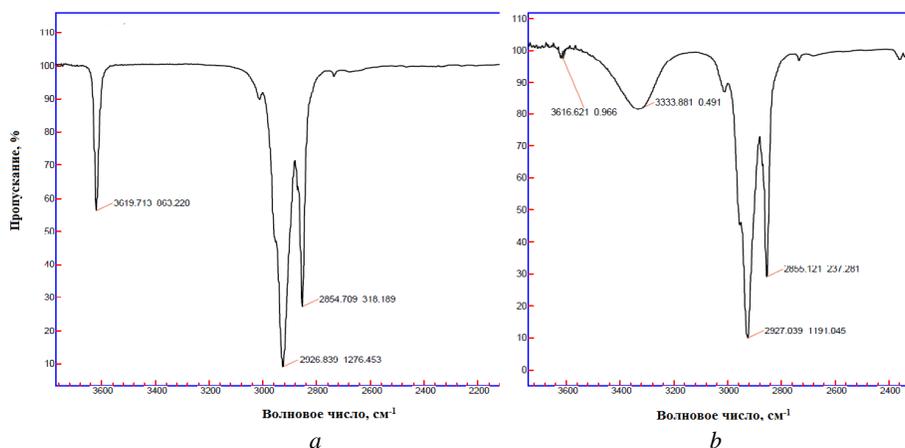


Рис. 2. Фрагменты ИК-спектров соединений I (a) и III (b)

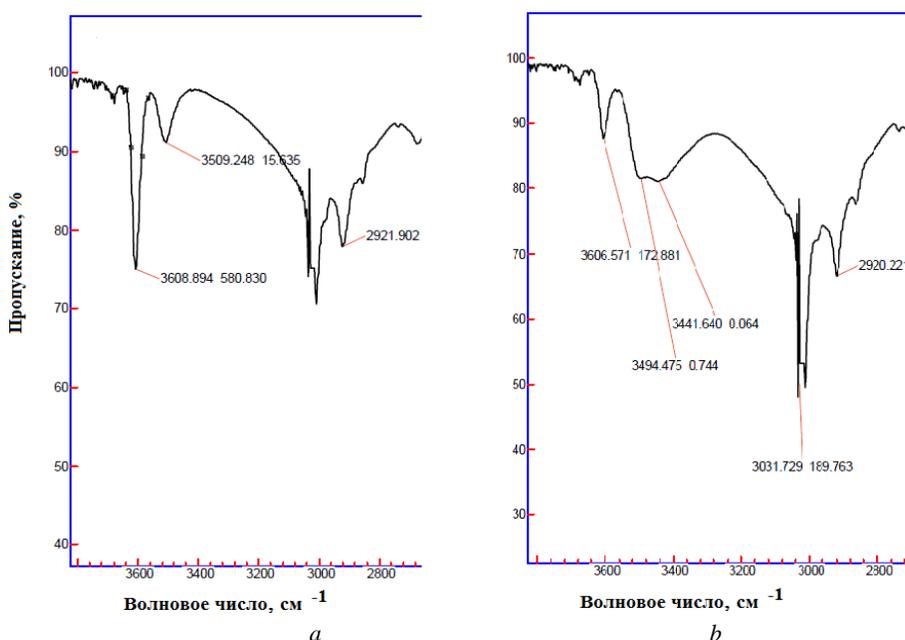
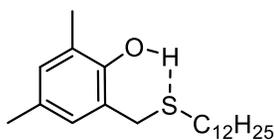


Рис. 3. Фрагменты ИК-спектров соединений II (a) и IV (b)

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H фенола III также наблюдается смещение сигнала фенольного протона в слабое поле (6,50 м.д.) по сравнению с аналогичным сигналом для его изомера I (4,54 м.д.) [10], что также соответствует образованию слабой водородной связи:



III

Аналогичные различия наблюдаются и в спектральных характеристиках изомерных кислот **II** и **IV**. Так, в ИК-спектре тиоэтановой кислоты **II** имеют место четкие полосы поглощения в области  $\sim 3\,609\text{ см}^{-1}$  и  $\sim 3\,509\text{ см}^{-1}$ , соответствующие фенольной и карбоксильной OH-группам (рис 3). В то же время в ИК-спектре кислоты **IV** отмечаются снижение интенсивности полосы поглощения, характерной для свободной группы Ar-OH, и появление широкой полосы поглощения в области  $3\,510\text{--}3\,440\text{ см}^{-1}$ , соответствующей группам OH, вовлеченным в образование водородной связи. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кислоты **II** сигналы протонов OH-групп выходят отдельно: 5,4 уш. с (1H, ArOH) и 11,5 уш. с (1H, COOH) [11], в спектре ее изомера **IV** происходят уширение и смещение этих сигналов в слабое поле, сопровождающиеся их слиянием (см. экспериментальную часть).

### Выводы

1. На основе 2,4-диметилфенола осуществлен синтез новых соединений – 2-додецилтиометил-4,6-диметилфенола и S-(3,5-диметил-2-гидроксибензил)-тиоэтановой кислоты, являющихся изомерами соединений, обладающих выраженной биоантиоксидантной активностью.

2. В модельной реакции инициированного окисления кумола измерены константы скорости взаимодействия синтезированных соединений с кумилпероксидными радикалами при  $60^\circ\text{C}$ . Установлено, что соединения **III** и **IV**, с *орто*-расположением O- и S-содержащих функциональных групп уступают по реакционной способности своим *пара*-изомерам **I** и **II**.

3. С привлечением ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии показано, что снижение реакционной способности соединений **III** и **IV** в отношении активных радикалов может быть обусловлено участием их феноксильных групп в образовании внутримолекулярной водородной связи.

### Список источников

1. Средство для коррекции цитотоксических эффектов паранеопластических процессов и химиотерапии, обладающее противоопухолевой активностью: патент Рос. Федерации № 2447888; опубл. 20.04.2012, Бюл. № 11.
2. Средство, обладающее антиагрегантной, уменьшающей повышенную вязкость крови и антитромбогенной активностью: патент Рос. Федерации № 2368376; опубл. 27.09.2009, Бюл. №25.
3. Средство и способ коррекции нарушений структуры костной ткани, вызванных длительным употреблением глюкокортикоидов: патент Рос. Федерации № 2710599 С2; опубл. 30.12.2019, заявка № 2018117812 от 14.05.2018.
4. Шинко Т.Г., Терентьева С.В., Ягунов С.Е., Кандалинцева Н.В., Просенко О.И., Ивановская Е.А., Пинко П.И. Определение примесей в перспективных антиоксидантах

- бис-[3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфиде и додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфиде // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022. Т 11, № 1. С. 106–112.
5. Шинко Т.Г., Терентьева С.В., Ягунов С.Е., Просенко О.И., Кандалинцева Н.В., Ивановская Е.А. Разработка методик количественного определения нового антиоксиданта додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида // Медицина. 2021. Т. 9, № 3 (35). С. 99–110.
  6. Коваль Ю.И., Шатунова М.П., Бокова Т.И., Шалдыева Е.М., Кандалинцева Н.В. Влияние водорастворимых соединений с антиоксидантными свойствами на развитие микроскопических грибов в кормах для сельскохозяйственной птицы // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). 2011. Т. 2, № 18. С. 60–66.
  7. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Zenkov N.K., Cherenkevich S.N., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V. Mechanisms of redox regulation of chemoresistance in tumor cells by phenolic antioxidants // Biophysics. 2017. Vol. 6 (62). P. 942–949.
  8. Meier H., Kuenzi H., Knobloch G., Rist G., Szelagiewicz M. Reactions of sulfur containing phenolic antioxidants for elastomers // Phosphorus, Sulfur and Silicon. 2008. № 1. P. 275–300.
  9. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Elsevier, 2013. 1002 p.
  10. Бугаев И.М., Просенко А.Е. Новый метод алкилтиометилирования фенолов // Известия академии наук. Сер. химическая. 2010. № 4. С. 843–844.
  11. Степанова Т.С., Трубникова Ю.Н., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В., Гаас Н.А., Марков А.Ф., Просенко А.Е. Синтез и противоокислительная активность гидроксibenзилтиоэтановых кислот // Бутлеровские сообщения. 2012. № 1. С. 47–54.
  12. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность. М. : Наука, 1988. 247 с.
  13. Denisov E.T., Denisova T.G. Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions. Boca Raton, FL : CRC Press LLC, 2000, 289 p.
  14. Цепалов В.Ф., Харитонов А.А.; Гладышев Г.П.; Эммануэль Н.М. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования фенолов-антиоксидантов с помощью модельной цепной реакции // Кинетика и катализ. 1977. № 5. С. 1261–1267.
  15. Хольшин С.В., Чеблуква В.П., Ягунов С.Е., Олейник А.С., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Синтез и антиоксидантные свойства додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2015. № 25. С. 112–121.

## References

1. Agent for correcting cytotoxic effects of paraneoplastic processes and chemotherapy showing anticancer activity: patent RF № 2447888; publish. 20.04.2012, Bul. №11. In Russian.
2. Remedy having antiaggregant activity, activity decreasing blood hyperviscosity and antithrombogenic activity: patent RF № 2368376; publish. 27.09.2009, Bul. №25. In Russian.
3. Agent and method for correction of bone structure disorders caused by prolonged consumption of glucocorticoids: patent RF № 2710599 C2; publish. 30.12.2019, Priority to RU2018117812A 14.05.2018. In Russian.
4. Shinko T.G.; Terentyeva S.V.; Yagunov S.E.; Kandalintseva N.V.; Prosenko O.I.; Ivanovskaya Ye.A.; Pinko P.I. Determination of Impurities in New Promising Antioxidants Bis-[3-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)propyl]sulfide and Dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide. Drug development & Registration. 2022, 11, 1, 106-112. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-106-112
5. Shinko T.G.; Terentyeva S.V.; Yagunov S.E.; Prosenko O.I.; Kandalintseva N.V.; Ivanovskaya Ye.A. Development of Methods for Quantitative Determination of The New

- Antioxidant Dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide. *Medicine*. 2021, 9, 3 (35), 99-110. DOI:10.29234/2308-9113-2021-9-3-99-110.
6. Koval Y.I.; Shatunova M.P.; Bokova, T.I.; Shaldyaeva E. M.; Kandalintseva N.V. The effect of water-soluble compounds with antioxidant properties on the development of microscopic fungi in poultry feed. *Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agricultural University)*. 2011, 2(18), 60-66. In Russian
  7. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V., Zenkov N.K., Cherenkevich S.N., Menshchikova E.B., Kandalintseva N.V. Mechanisms of redox regulation of chemoresistance in tumor cells by phenolic antioxidants *Biophysics*. 2017. Т. 62. № 6. P. 942–949.
  8. Meier, H.; Kuenzi, H.; Knobloch, G.; Rist, G.; Szelagiewicz, M. Reactions of sulfur containing phenolic antioxidants for elastomers. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 2008. № 1. P. 275–300.
  9. Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, 2013, p.1002.
  10. Bugaev I.M.; Prosenko A.E. A new method for thiomethylation of phenols. *Russian Chemical Bulletin*. 2010, 4, 843–844.
  11. Stepanova T.S.; Trubnikova Y.N.; Olejnik A.I.S.; Gaas N.A.; Markov A.I.F.; Kandalintseva N.V.; Prosenko A.E. The Synthesis and Antioxidant Activity of Hydroxybenzylsulfanylacetic Acids. *Butlerov Communications*. 2012, 1, 47-54.
  12. Roginsky, V.A. *Phenolic antioxidants: Reactivity and effectiveness*; Moscow: Nauka, 1988, p. 247.
  13. Denisov, E.T.; Denisova, T.G. *Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions*, CRC Press LLC, Boca Raton, FL, 2000, p. 289.
  14. Tsepalov V.F.; Kharitonova A.A.; Gladyshev G.P.; Emanuel N.M. Determination of rate constants and coefficients of inhibition of antioxidant phenols using a model chain reaction. *Kinetics and catalysis*. 1977, 5, 1261-1267.
  15. Kholshin S.V.; Cheblukova V.P.; Yagunov S.E.; Olejnik A.I.S.; Kandalintseva N.V.; Prosenko A.E. The Synthesis and Antioxidant Activity of Dodecyl-(3-(4-hydroxyaryl)propyl)selenides. *Science for Education Today*. 2015, 25, 112-121.

***Сведения об авторах:***

**Трубникова Юлия Николаевна** – старший преподаватель кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета, Новосибирск, Россия. E-mail: tru.82@mail.ru

**Ягунов Семён Евгеньевич** – старший преподаватель кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета, Новосибирск, Россия. E-mail: semenyagunov@gmail.com

**Олейник Алёна Сергеевна** – канд. хим. наук, доцент Новосибирского государственного педагогического университета, Новосибирск, Россия. E-mail: oleinikaliona@gmail.com

**Кандалинцева Наталья Валерьевна** – д-р хим. наук, директор Института естественных и социально-экономических наук Новосибирского государственного педагогического университета, Новосибирск, Россия. E-mail: aquarphenol@mail.ru

***Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.***

***Information about the authors:***

**Trubnikova Yulia N.** – Senior Lecturer of the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: tru.82@mail.ru

**Yagunov Semen E.** – Senior Lecturer of the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: semenyagunov@gmail.com

**Oleynik Elena S.** – Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: oleinikaliona@gmail.com

**Kandalintseva Natalia V.** – Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor, Director of the Institute of Natural and Socio-Economic Sciences of Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: aquaphenol@mail.ru

*Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.*

*The authors declare no conflicts of interests.*

*Статья поступила в редакцию 21.11.2022; принята к публикации 29.11.2022*

*The article was submitted 21.11.2022; accepted for publication 29.11.2022*