

© С. В. Хольшин, В. П. Чеблукова, С. Е. Ягунов, А. С. Олейник, Н. В. Кандалинцева, А. Е. Просенко

DOI: [10.15293/2226-3365.1503.11](https://doi.org/10.15293/2226-3365.1503.11)

УДК 542.06 + 547.56 + 547.1'123

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ДОДЕЦИЛ-(3-(4-ГИДРОКСИАРИЛ)ПРОПИЛ)СЕЛЕНИДОВ

С. В. Хольшин, В. П. Чеблукова, С. Е. Ягунов, А. С. Олейник, Н. В. Кандалинцева,
А. Е. Просенко (Новосибирск, Россия)

В работе представлен синтез структурно-связанного ряда додецил-3-(4-гидроксиарил)пропилселенидов с различным числом и строением орто-алкильных заместителей. В качестве исходных синтонов были использованы соответствующие 3-(4-гидроксиарил)-1-бромпропаны, 1-хлордодекан, металлический селен и сульфит натрия, синтез целевых соединений осуществлен через промежуточное получение бис-додецилдиселенида.

Установлено, что синтезированные додецил-3-(4-гидроксиарил)пропилселениды являются полифункциональными антиоксидантами, способными ингибировать окислительные процессы по реакциям как с активными радикалами, так и пероксидами. Антирадикальную активность названных соединений изучали в модельной реакции иницированного окисления кумола при 60 оС. Экспериментально измеренные константы скорости взаимодействия с кумилпероксидными радикалами варьировали в диапазоне от $2.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ для орто-незамещённого додецил-3-(4-гидроксибензил)пропилселенида до $1.3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$ для его 3,5-диметилированного

Хольшин Сергей Викторович – младший научный сотрудник, НИИ химии антиоксидантов, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: s.kholshin@gmail.com

Чеблукова Валентина Павловна – магистрант кафедры химии, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: vally-25@mail.ru

Ягунов Семен Евгеньевич – аспирант кафедры химии, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: syagunov@yandex.ru

Олейник Алёна Сергеевна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: asoleinik@yandex.ru

Кандалинцева Наталья Валерьевна – кандидат химических наук, доцент, директор института естественных и социально-экономических наук, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: aquaphenol@mail.ru

Просенко Александр Евгеньевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии, Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск, Россия

E-mail: chemistry@ngs.ru

аналога. Показано, что замена атома селена в молекулах додецил-3-(4-гидроксиарил)пропилселенидов на атом серы не приводит к значимым изменениям в антирадикальных свойствах соединений. Вместе с тем, исследование кинетики разложения гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты при 60 оС в присутствии додецил-3-(4-гидроксиарил)пропилселенидов и соответствующих додецил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов позволило выявить существенные различия в пероксидной активности данных классов соединений: в условиях проведенного эксперимента сульфиды взаимодействовали с гидропероксидом кумола в эквимольных количествах, а селениды проявляли более высокую активность и разлагали весь присутствующий в системе пероксид (6-кратный избыток).

Ключевые слова: селениды, полифункциональные фенольные антиоксиданты, селеносодержащие антиоксиданты.

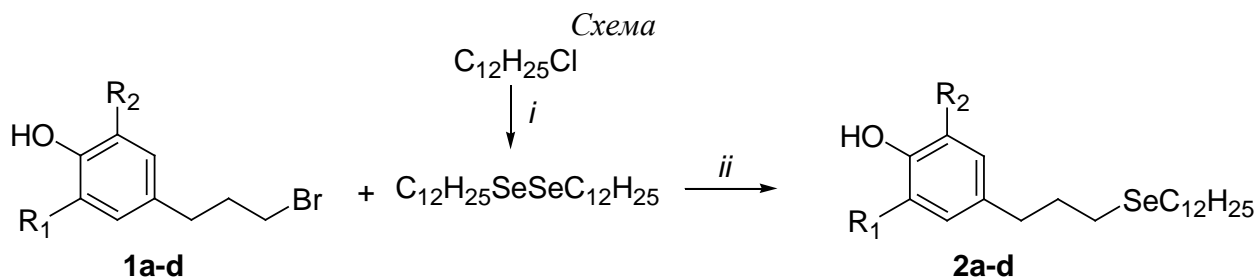
К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о важной роли соединений селена в сохранении антиоксидантного статуса живых организмов [1]. В составе селеноцистеина селен входит в структуру белков, регулирующих активность гормонов щитовидной железы, а также глутатионпероксидаз и тиоредоксинредуктаз – ферментов, обеспечивающих антиоксидантную защиту [2–3]. Для большого числа синтетических селеноорганических производных в системах *in vivo* и *in vitro* показано наличие глутатионпероксидазной активности [4–5], а также нейро- и гепатопротекторных, противовоспалительных и противоопухолевых свойств [4–7]. Это определяет значительный интерес исследователей к органическим соединениям селена как биоантиоксидантам и кандидатам в действующие начала фармацевтических препаратов [8–9].

Перспективным путем создания новых антиоксидантов для использования в биологии и медицине является направленный синтез полифункциональных соединений, молекулы которых содержат несколько антиоксидантно-

активных групп. В идеологии данного подхода были синтезированы α -серо(селено)токоферолы [10], алкилтио(селено)замещенные *трет*-бутилфенолы [11], а так же додецилтиометилированные алкилфенолы [12], в ряду которых для 4-додецилтиометил-2,6-диметилфенола были выявлены незаурядные биоантиоксидантные [13], гемореологические [14] и противоопухолевые свойства [15].

В настоящей работе осуществлен синтез новых селеносодержащих производных алкилфенолов – додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов и проведена первичная оценка их противоокислительных свойств.

Целевые соединения получали по последовательности превращений, представленной на схеме. Первоначально по реакции додецилхлорида с Na_2SeSO_3 , образующимся *in situ* из Na_2SO_3 и металлического селена [16–17], получали бис-додецилдиселенид. Последний обрабатывали борогидридом натрия и вводили во взаимодействие с 3-(4-гидроксиарил)-1-бромпропанами **1a-d** аналогично описанному в [18], в результате с выходами до 93 % получали соответствующие додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селениды **2a-d**:



$R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$ (a); $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (b); $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (c); $R_1 = R_2 = \text{H}$ (d);

i: Na_2SeSO_3 , H_2O , Δ ; *ii*: NaBH_4 , THF-EtOH , $r.t. \rightarrow \Delta$.

Чистоту получаемых продуктов контролировали с использованием ГХ, ВЭЖХ и ГХ/МС. Состав и строение синтезированных соединений подтверждали элементным анализом, спектральными данными и данными масс-спектрометрии.

Наличие атома селена в молекулах синтезированных соединений **2a-d** обуславливает

характерную структуру изотопных линий в пиках их молекулярных ионов. Экспериментально полученные масс-спектры пиков молекулярных ионов указанных соединений хорошо согласуются с симуляциями, полученными с использованием программы “*Isotope Distribution Calculator*” (рис. 1).

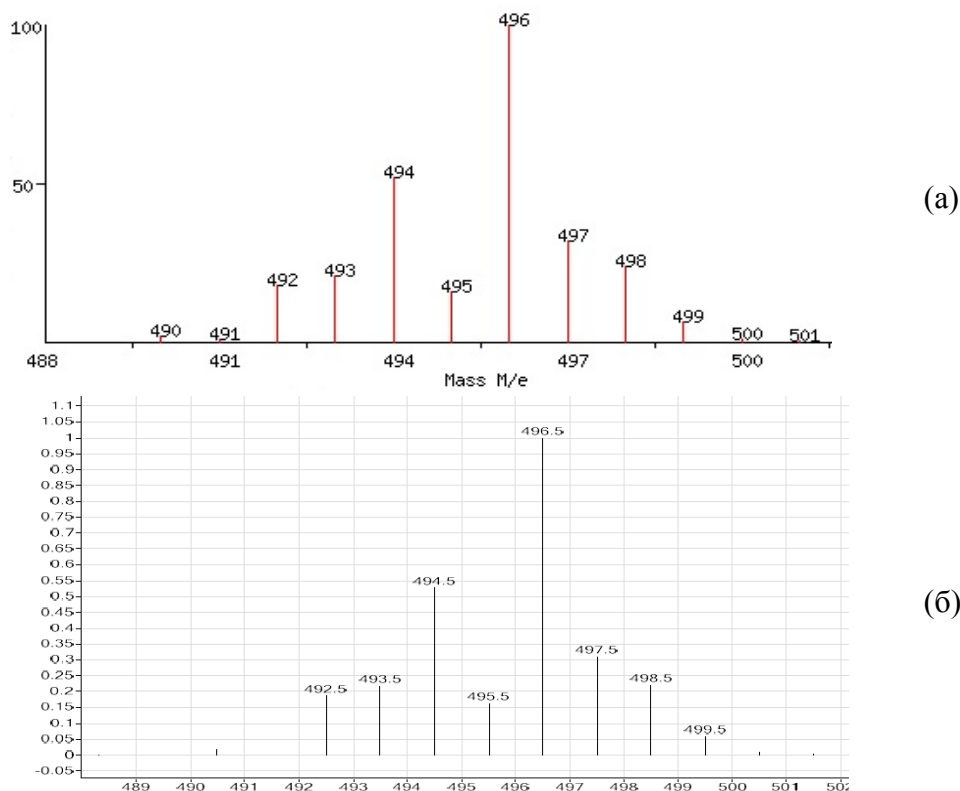
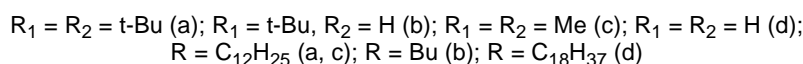
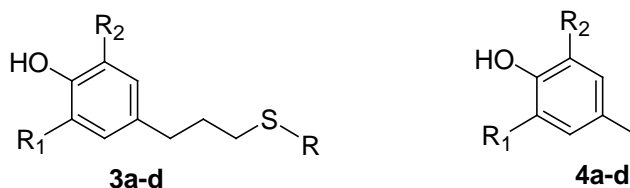


Рисунок 1. Масс-спектры соединения 2a: пик молекулярного иона вычисленный (а) и экспериментальный (б)

Антирадикальную активность синтезированных соединений изучали в модельной реакции инициированного окисления кумола [19]. В результате данного исследования было установлено что селениды **2** существенно разнятся по реакционной способности в отношении активных радикалов: константы скорости их взаимодействия с кумилпероксидными радикалами k изменялись в диапазоне от $2.6 \cdot 10^4$

$M^{-1} \cdot c^{-1}$ для **2d** до $1.3 \cdot 10^5 M^{-1} \cdot c^{-1}$ для **2c**. При этом абсолютные значения величин констант k и характер их изменения в зависимости от числа и структуры *орто*-заместителей в ряду соединений **2** соответствовали таковым в аналогичных рядах алкил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидов **3** и 4-метилфенолов **4** (табл.).



Таблица

Значения констант скорости взаимодействия соединений 2-4 с кумилпероксидными радикалами (k)

Соединение	$k \cdot 10^{-4}, M^{-1} \cdot c^{-1}$	Соединение	$k \cdot 10^{-4}, M^{-1} \cdot c^{-1}$	Соединение	$k \cdot 10^{-4}, M^{-1} \cdot c^{-1}$
2a	2.7 ± 0.3	3a	2.2 [20]	4a	2.4 [20]
2b	8.7 ± 1.0	3b	7.6 [20]	4b	5.5 [20]
2c	13.4 ± 2.2	3c	15.2 [20]	4c	10.4 [20]
2d	2.6 ± 0.3	3d	1.7 [20]	4d	1.3 [21]

Таким образом, наличие атома селена в структуре соединений **2** не оказывало существенного влияния на их антирадикальные свойства, и способность названных соединений ингибировать инициированное окисление кумола определялась активностью их фенольных фрагментов.

О противопероксидной активности синтезированных соединений судили по их спо-

собности взаимодействовать с гидропероксидом кумола (ГПК) в среде уксусной кислоты при $60^\circ C$ [22]. На рис. 2 на примере соединений **2a, 3a** показано, что в условиях проведенного эксперимента сульфиды **3** взаимодействовали с ГПК в эквимольных количествах, а селениды **2** проявляли более высокую противопероксидную активность, полностью разлагая весь присутствующий в системе ГПК (6-кратный избыток).

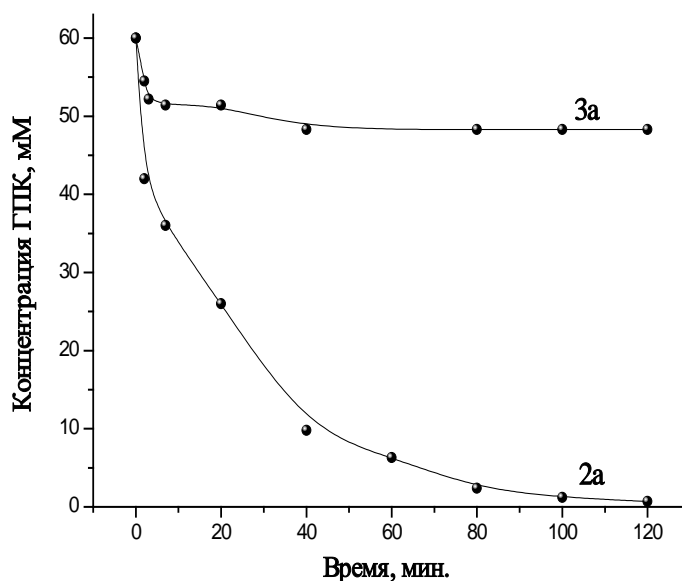


Рисунок 2. Кинетические кривые разложения ГПК под действием 10 мМ селенида 2а и сульфида 3а

В целом, в рамках настоящей работы был предложен и успешно апробирован путь синтеза несимметричных селенидов на основе бромзамещенных алкилфенолов с различной степенью пространственной затрудненности фенольной ОН-группы. Показано, что синтезированные додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селениды являются полифункциональными антиоксидантами, способными ингибировать окислительные процессы по путям взаимодействия как с активными радикалами, так и гидропероксидами. По антирадикальным свойствам синтезированные додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селениды не уступают соответствующим додецил-(3-(4-гидроксиарил)пропил)сульфидам, а по противопероксидной активности существенно их превосходят. Принимая во внимание, что названные сульфиды известны как высокоэффективные ингибиторы окисления различных органических материалов [23], синтезированные в рамках данной работы соединения представляют

несомненный интерес для дальнейших исследований в качестве потенциальных практически ценных антиоксидантов.

Экспериментальная часть

В работе были использованы коммерчески доступные реагенты и растворители (*Sigma-Aldrich*, *Merck*, Реахим). Исходные 3-(4-гидроксиарил)-1-бромпропаны получали известными способами – **1a** по [24], **1b-d** по [25]. Растворители перед использованием очищали и высушивали по стандартным методикам [26].

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре «*Bruker DRX600*» с рабочей частотой 600 МГц в CDCl_3 , ИК спектры – на приборе «*Agilent Cary 600 Series FTIR*», УФ спектры – на спектрометре «*Agilent Cary 60 UV-Vis*». Данные ГХ получены на хроматографе «*Agilent 7820A*» (HP-5, 30 м × 0.25 мм, газ-носитель – азот). ВЭЖХ анализ проводили на приборе «*Agilent Infinity 1220*» (ZORBAX SB-

C18, 5 мкм, 150 × 4.6 мм). ГХ/МС анализ осуществляли на хроматографе «Agilent 7890В» (НР-5MS UI, 30 м × 0.25 мм, газ-носитель – гелий) с масс-детектором «Agilent 5977А» (ЭУ, 70 эВ). В описании масс-спектров приведены пики ионов с интенсивностью $\geq 10\%$, включающих наиболее распространенные изотопы. Температуры плавления определяли в капилляре на приборе *MP50 Mettler Toledo*.

В кинетических исследованиях применяли манометрический метод определения величины константы скорости взаимодействия фенолов с пероксидными радикалами [27], объем поглощенного кислорода измеряли с помощью высокочувствительного капилляра. Окисление кумола (*Acros Organics*) проводили при 60 °С в присутствии 3 мМ азо-*бис*-изобутиронитрила (АИБН, *Acros Organics*). Скорость иницирования W_i составляла $3.4 \times 10^{-8} \text{ M} \times \text{с}^{-1}$, длина цепей окисления – не менее 125 звеньев. Исследуемые соединения вводили в пробы в количестве $2.5 \times 10^{-5} \text{ M}$. Все измерения проводили в 5–7-кратной повторности, в таблице представлены средние значения и доверительные интервалы величин k ($p = 0.95$).

Кинетику разложения гидропероксида кумола (ГПК, *Aldrich*) изучали при 60 °С в среде ледяной уксусной кислоты при исходных концентрациях ГПК – 60 мМ, исследуемых соединений – 10 мМ. Изменение концентрации ГПК контролировали железороданидным методом по классической методике [28].

Бис-додецилдиселенид. Раствор Na_2SO_3 (100.83 г, 800 ммоль) в 660 мл воды и порошок селена (15.79 г, 200 ммоль) нагревали до кипения и перемешивали до полного растворения селена. Далее к полученному раствору при 70 °С по каплям прибавляли раствор $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Cl}$ (36.86 г, 180 ммоль) в 660 мл EtOH , смесь перемешивали в течение 90 часов при 70 °С. Охлаждали, органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали гексаном (3 × 100 мл),

органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (3 × 50 мл), высушивали над MgSO_4 , растворитель отгоняли, получали 43.6 г (98 %) желтой смолы, которую кристаллизовали из гексана. Получали 32.9 г (74 %) желтых кристаллов с т. пл. 29.5–31 °С. Найдено (%): С, 57.89; Н, 10.20; $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{Se}_2$; Вычислено (%): С, 58.05; Н, 10.15. ИК-спектр (CCl_4), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3 469, 2 957, 2 927, 2 855, 1 466. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 (т, 6 Н, $\text{SeC}_{11}\text{H}_{22}\text{CH}_3$, $J = 7.2$), 1.25–1.39 (м, 36 Н, $\text{Se}(\text{CH}_2)_2\text{C}_9\text{H}_{18}\text{CH}_3$), 1.70 (м, 4 Н, $\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_{21}$), 2.86 (т, 4 Н, $\text{SeCH}_2\text{C}_{11}\text{H}_{23}$, $J = 7.2$).

Додецил-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенид (2а). К раствору бис-додецилдиселенида (1.74 г, 3.5 ммоль) в 17.5 мл THF и 17.5 мл EtOH , при комнатной температуре в токе инертного газа, прибавляли NaBH_4 (0.26 г, 7 ммоль). После полного обесцвечивания смесь нагревали и перемешивали при 80 °С в течение 20 минут. Далее к полученному раствору по каплям прибавляли раствор бромпропана **1а** (2.62 г, 7 ммоль) в 17.5 мл EtOH , полученную смесь кипятили в течение 2 часов. Затем охлаждали, подкисляли HCl , обрабатывали PhMe (3 × 30 мл); органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl (4 × 20 мл) до $\text{pH} = 7$, высушивали над MgSO_4 , растворитель отгоняли, остаток 3.32 г (содержание основного вещества (СОВ) 88 % по ВЭЖХ, 89 % по ГХ) очищали на колонке SiO_2 (элюент 10 % PhMe в петролейном эфире), получали 2.94 г (85 %) смолообразного продукта (СОВ 97.1 % по ВЭЖХ, 98.8 % по ГХ). Найдено (%): С, 70.62; Н, 10.51; $\text{C}_{29}\text{H}_{52}\text{OSe}$; Вычислено (%): С, 70.27; Н, 10.57. Спектр УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 275 (3.42). ИК-спектр (CCl_4), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3 647, 3 470, 2 958, 2 927, 2 855, 1 435, 1 233, 1 160. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 496 $[\text{M}]^+$ (31), 277 (13), 246 (85), 231 (74), 219 (51),

189 (99), 147 (14), 57 (100). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 (т, 3 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $J = 7.2$); 1.26–1.31 (м, 18 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1.43 (м, 18 H, $t\text{-Bu}$); 1.63 (м, 2 H, $\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_{21}$); 1.91 (м, 2 H, ArCH_2CH_2); 2.52 (м, 4 H, CH_2SeCH_2); 2.59 (т, 2 H, ArCH_2 , $J = 7.2$); 4.91 (с, 1 H, ArOH); 6.88 (с, 2 H, ArH).

Аналогично **2a** получали соединения **2b-d**:

Додecil-(3-(3-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)пропил)селенид (2b). Получали 2.8 г (91 %) смолообразного продукта (СОВ 95.3 % по ВЭЖХ, 96.4 % по ГХ). Найдено (%): С, 68.05; Н, 10.14; $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{OSe}$; Вычислено (%): С, 68.31; Н, 10.09. Спектр УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 226 (4.0), 278 (3.5). ИК-спектр (CCl_4), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3608, 3467, 2957, 2927, 2855, 1724, 1609, 1503, 1418, 1328, 1246, 1180, 1083. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 440 $[\text{M}]^+$ (21), 277 (13), 215 (13), 190 (100), 175 (78), 147 (22), 133 (67), 107 (10), 57 (42). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 (т, 3 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $J = 7.2$); 1.25–1.31 (м, 18 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1.38 (м, 9 H, $t\text{-Bu}$); 1.62 (м, 2 H, $\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_{21}$); 1.90 (м, 2 H, ArCH_2CH_2); 2.49 (м, 4 H, CH_2SeCH_2); 2.60 (т, 2 H, ArCH_2 , $J = 7.2$); 4.48 (с, 1 H, ArOH); 6.47 (д, 1 H, ArH , $J = 7.8$); 6.79 (дд, 1 H, ArH , $J = 7.8$, $J = 1.8$), 6.97 (д, 1 H, ArH , $J = 1.8$).

Додecil-(3-(3,5-диметил-4-гидрокси-фенил)пропил)селенид (2c). Получали 2.63 г (92 %) бесцветных кристаллов с т. пл. 37–38.5 °С (СОВ 98.1 % по ГХ). Найдено (%): С, 67.2;

Н, 9.92; $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{OSe}$; Вычислено (%): С, 67.13; Н, 9.80. Спектр УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 277 (3.31). ИК-спектр (CCl_4), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3 621, 3 469, 2 957, 2 927, 2 854, 1 489, 1 466, 1 233, 1 196, 1 151. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 412 $[\text{M}]^+$ (8), 162 (100), 147 (28), 135 (43). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.90 (т, 3 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $J = 7.2$); 1.25–1.38 (м, 18 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1.61 (м, 2 H, $\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_{21}$); 1.87 (м, 2 H, ArCH_2CH_2); 2.18 (с, 6 H, ArCH_3); 2.47 (м, 4 H, CH_2SeCH_2); 2.53 (т, 2 H, ArCH_2 , $J = 7.2$); 4.24 (с, 1 H, ArOH); 6.69 (с, 2 H, ArH).

Додecil-(3-(4-гидроксифенил)пропил)селенид (2d). Получали 2.57 г продукта (СОВ 95.5 % по ГХ), перекристаллизовывали из гексана, получали 2.49 г (93 %) бесцветных кристаллов с т. пл. 45–46 °С (СОВ 100 % по ВЭЖХ, 99.4 % по ГХ). Найдено (%): С, 65.63; Н, 9.58; $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{OSe}$; Вычислено (%): С, 65.77; Н, 9.46. Спектр УФ (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 224 (4.03), 278 (3.35). ИК-спектр (CCl_4), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3 612, 3 468, 2 957, 2 927, 2 855, 1 724, 1 613, 1 514, 1 465, 1 256, 1 171. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 384 $[\text{M}]^+$ (6), 134 (100), 107 (31). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.88 (т, 3 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $J = 7.2$); 1.25–1.36 (м, 18 H, $\text{Se}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$); 1.60 (м, 2 H, $\text{SeCH}_2\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_{21}$); 1.90 (м, 2 H, ArCH_2CH_2); 2.47 (м, 4 H, CH_2SeCH_2); 2.61 (т, 2 H, ArCH_2 , $J = 7.2$); 4.35 (с, 1 H, ArOH); 6.65 (д, 2 H, ArH , $J = 8.4$); 6.98 (д, 2 H, ArH , $J = 8.4$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Tapiero H., Townsend D. M., Tew K. D.** The antioxidant role of selenium and seleno-compounds // Biomed. Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 57. – pp. 134–144.
2. **Selenium** in Biology: Facts and Medical Perspectives / J. Kohrle, R. Brigelius-Flohe, A. Bock, R. Gartner, O. Meyer, L. Flohe // Biol. Chem. – 2000. – Vol. 381. – pp. 849–864.
3. **Birringer M., Pilawa S., Flohe L.** Trends in selenium biochemistry // Nat. Prod. Rep. – 2002. – Vol. 19. – pp. 693–718.

4. **Mugesh G., du Mont W.-W., Sies H.** Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds // Chem. Rev. – 2001. – Vol. 101. – pp. 2125–2179.
5. **Nogueira C. W., Zeni G., Rocha J. B. T.** Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – pp. 6255–6285.
6. **Parnham M. J., Graf E.** Pharmacology of synthetic organic selenium compounds // Progr. Drug Res. – 1991. – Vol. 36. – pp. 9–47.
7. **Ebselen** Induced C6 Glioma Cell Death in Oxygen and Glucose Deprivation / H. Shi, S. Liu, M. Miyake, K. J. Liu // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19. – pp. 655–660.
8. **Bhabak K. P., Mugesh G.** Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some Ebselen Analogues // Chem. Eur. J. – 2007. – Vol. 13. – pp. 4594–4601.
9. **Synthesis** and Evaluation of Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer's Disease Based on the Fusion of Donepezil and Ebselen / Z. Luo, J. Sheng, Y. Sun, C. Lu, J. Yan, A. Liu, H. Luo, L. Huang, X. Li // J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 56. – pp. 9089–9099.
10. **Synthesis** and Antioxidant Profili of of all-rac- α -Selenotocopherol / D. Shanks, R. Amorati, M. G. Fumo, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, L. Engman // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71. – pp. 1033–1038.
11. **Organochalcogen** Substituents in Phenolic Antioxidants / R. Amorati, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, H. Johansson, L. Engman // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12. – No 10. – pp. 2326–2329.
12. **Синтез** и исследование антиокислительных свойств алкилзамещённых гидроксibenзилдодецилсульфидов / А. Е. Просенко, О. И. Дюбченко, Е. И. Терах, А. Ф. Марков, Е. А. Горох, М. А. Бойко // Нефтехимия. – 2006. – Т. 46. – № 4. – С. 310–315.
13. **Синтез** и антиокислительная активность 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиододекана / М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, И. С. Иванов, Г. А. Чернышева, А. Е. Просенко, Н. В. Кандалинцева // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44. – № 3. – С. 65–67.
14. **Средство**, обладающее антиагрегантной, уменьшающей повышенную вязкость крови и антитромбогенной активностью / М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, И. С. Иванов, Г. А. Чернышева, А. Е. Просенко, М. А. Гросс, М. А. Бойко ; Пат. РФ № 2368376 (2009).
15. **Средство** для коррекции цитотоксических эффектов паранеопластических процессов и химиотерапии, обладающее противоопухолевой активностью / А. Е. Просенко, М. А. Гросс, Н. В. Кандалинцева, Т. Г. Толстикова, И. В. Сорокина ; Пат. РФ. № 2447888 (2012).
16. **Price T. S., Jones L. M.** The Benzyl and Nitrobenzyl Selenosulphates and the Benxyl and Nityobenzyl Diselenides // J. Chem. Soc. – 1909. – Vol. 95. – pp. 1729–1738.
17. **Klayman D. L.** The Synthesis of Aminoethyl-Substituted Selenium Compounds // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – pp. 2454–2456.
18. **Gunther W. H., Mautner H. G.** Analogs of Parasympathetic Neuroeffectors. Acetylselenocholine, Selenocholine, and Related Compounds // J. Med. Chem. – 1964. – Vol.7. – pp. 229–232.
19. **Цепалов В. Ф.** Метод количественного анализа антиоксидантов с помощью модельной реакции инициированного окисления. // Исследование синтетических и природных антиоксидантов in vivo и in vitro: сб. науч. статей. – М.: Наука, 1992. – С. 16–26.
20. **Просенко А. Е.** Полуфункциональные серо-, азот-, фосфоросодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения: дис. ... докт. хим. наук / НИОХ СО РАН. – Новосибирск, 2010. – 462 с.
21. **Denisov E. T., Denisova T. G.** Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions. – CRC Press LLC, 2000.

22. **Изучение** реакционной способности тиоалкилфенолов по отношению к кумилпероксидным радикалам и гидропероксиду кумола / Е. И. Терах, Н. В. Кандалинцева, В. В. Никулина, П. И. Пинко, А. Е. Просенко // Нефтехимия. – 2004. – Т. 44. – С. 237–240.
23. **Синтез** и антиокислительная активность алкил-3-(4-гидроксиарил)пропилсульфидов / А. Е. Просенко, А. Ф. Марков А. С. Хомченко, М. А. Бойко, Е. И. Терах, Н. В. Кандалинцева // Нефтехимия. – 2006. – Т. 46. – С. 471-475.
24. **Способ** получения 4-галоидалкил-2,6-ди-*трет*-бутилфенолов / А. Е. Просенко, А. Ф. Марков, П. И. Пинко, А. П. Крысин, В. А. Коптюг ; Пат. РФ № 1376511 (1993).
25. **Синтез** и антиоксидантные свойства S-[3-(гидроксиарил)пропил]тиосульфатов и [3-(гидроксиарил)пропан]-1-сульфонатов натрия / А. С. Олейник, Т. С. Куприна, Н. Ю. Певнева, А. Ф. Марков, Н. В. Кандалинцева, А. Е. Просенко, И. А. Григорьев // Известия АН. Серия химическая. – 2007. – Т. 6. – С. 1094–1101.
26. **Armarego W. L. F., Chai C. L. L.** Purification of Laboratory Chemicals – Elsevier, 2013.
27. **Рогинский В. А.** Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность. – М.: Наука, 1988. – 247 с.
28. **Лясковская Ю. Н., Пиульская В. И.** Методы исследования окислительной порчи жиров. – М.: ГОСИНТИ, 1960. – 52 с.

DOI: [10.15293/2226-3365.1503.11](https://doi.org/10.15293/2226-3365.1503.11)

Kholshin Sergey Viktorovich, Junior Researcher, Research Institute of Chemistry of Antioxidants, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: s.kholshin@gmail.com

Cheblukova Valentina Pavlovna, Master, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: vally-25@mail.ru

Yagunov Semen Evgen'evich, PhD-student, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: syagunov@yandex.ru

Oleynik Alena Sergeevna, PhD, Docent, Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: asoleinik@yandex.ru

Kandalintseva Natalia Valer'evna, PhD, Docent, Director of Institute of Natural and Socio-Economic Sciences, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: aquaphenol@mail.ru

Prosenko Alexander Evgen'evich, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of Department of Chemistry, Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.

E-mail: chemistry@ngs.ru

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF DODECYL-(3-(4-HYDROXYARYL)PROPYL)SELENIDES

Abstract

The article presents a synthesis of structurally related series of dodecyl-(3-(4-hydroxyaryl)propyl)selenides with different number and different structure of the ortho-alkyl substituents. Corresponding 3-(4-hydroxyaryl)-1-bromopropanes, 1-chlorododecane, selenium, and sodium sulfite were used as synthons. The synthesis of the target compounds were carried out via preparation of the bis-dodecylselenide as intermediate.

The synthesized dodecyl-(3-(4-hydroxyaryl)propyl)selenides were active in reactions with peroxide radicals and peroxides, hence it work like hybrid antioxidants. Antiradical activity of these compounds studied in the model reaction of initiated cumene oxidation at 60 °C. Experimentally measured rate constant interaction with cumylperoxy radicals ranged from $2.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for ortho-unsubstituted dodecyl-(3-(4-hydroxyphenyl)propyl)selenide to $1.3 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for its 3,5-dimethylated analogue. It has been shown, that replacement of selenium in the molecules of dodecyl-(3-(4-hydroxyaryl)propyl)selenides to sulfur does not lead to significant changes in antiradical properties of the compounds. However, the study of the kinetics of decomposition of cumene hydroperoxide in acetic acid at 60 °C in the presence of dodecyl-(3-(4-hydroxyaryl)propyl)selenides and corresponding dodecyl-(3-(4-

hydroxyaryl)propyl)sulfides revealed significant differences in peroxide destruction activity these classes of compounds. In conditions of the experiment sulfides were reacted with equimolar amounts of cumene hydroperoxide, while selenides exhibited higher activity and digested whole peroxide (6-fold excess).

Keywords

Selenides, polyfunctional phenolic antioxidants, selenium-containing antioxidants

REFERENCES

1. Tapiero H., Townsend D. M., Tew K. D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed. Pharmacotherapy*. 2003, vol. 57, pp. 134–144.
2. Kohrle J., Brigelius-Flohe R., Bock A., Gartner R., Meyer O., Flohe L., Selenium in Biology: Facts and Medical Perspectives. *Biol. Chem.* 2000, vol. 381, pp. 849–864.
3. Birringer M., Pilawa S., Flohe L. Trends in selenium biochemistry. *Nat. Prod. Rep.* 2002, vol. 19, pp. 693–718.
4. Mughesh G., du Mont W.-W., Sies H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.* 2001, vol. 101, pp. 2125–2179.
5. Nogueira C. W., Zeni G., Rocha J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.* 2004, vol. 104, pp. 6255–6285.
6. Parnham M. J., Graf E. Pharmacology of synthetic organic selenium compounds. *Progr. Drug Res.* 1991, vol. 36, pp. 9–47.
7. Shi H., Liu S., Miyake M., Liu K. J. Ebselen Induced C6 Glioma Cell Death in Oxygen and Glucose Deprivation. *Chem. Res. Toxicol.* 2006, vol. 19, pp. 655–660.
8. Bhabak K. P., Mughesh G. Synthesis, Characterization, and Antioxidant Activity of Some Ebselen Analogues. *Chem. Eur. J.* 2007, vol. 13, pp. 4594–4601.
9. Luo Z., Sheng J., Sun Y., Lu C., Yan J., Liu A., Luo H., Huang L., Li X. Synthesis and Evaluation of Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer's Disease Based on the Fusion of Donepezil and Ebselen. *J. Med. Chem.* 2013, vol. 56, pp. 9089–9099.
10. Shanks D., Amorati R., Fumo M. G., Pedulli G. F., Valgimigli L., Engman L. Synthesis and Antioxidant Profile of all-*rac*- α -Selenotocopherol. *J. Org. Chem.* 2006, vol. 71, pp. 1033–1038.
11. Amorati R., Pedulli G. F., Valgimigli L., Johansson H., Engman L. Organochalcogen Substituents in Phenolic Antioxidants. *Org. Lett.* 2010, vol. 12, no. 10, pp. 2326–2329.
12. Prosenko A. E., Dyubchenko O. I., Terakh E. I., Markov A. F., Gorokh E. A., Boiko M. A. Synthesis and Investigation of Antioxidant Properties of Alkylated Hydroxybenzyl Dodecyl Sulfides. *Petroleum Chemistry*. 2006, vol. 46, no. 4, pp. 283–288. (In Russian)
13. Plotnikov M. B., Prosenko A. E., Smoljakova V. I., Ivanov I. S., Chernisheva G. A., Kandalintseva N. V. Synthesis and anti-oxidative activity of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyltiododecane. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2010, vol. 44, no. 3, pp. 65–67. (In Russian)
14. Plotnikov M. B., Prosenko A. E., Smoljakova V. I., Ivanov I. S., Chernisheva G. A., Prosenko A. E., Gross M. A., Boiko M. A. Agents with antiplatelet, reduces blood viscosity and increased anti-thrombogenic activity. Russian patent No 2368376 (2009). (In Russian)
15. Prosenko A. E., Gross M. A., Kandalintseva N. V., Tolstikova T. G., Sorokina I. V. Agent for correcting the cytotoxic effects of chemotherapy and paraneoplastic processes having antitumor activity. Russian patent No 2447888 (2012). (In Russian)
16. Price T. S., Jones L. M. The Benzyl and Nitrobenzyl Selenosulphates and the Benzyl and Nityobenzyl Diselenides. *J. Chem. Soc.* 1909, vol. 95, pp. 1729–1738.

17. Klayman D. L. The Synthesis of Aminoethyl-Substituted Selenium Compounds. *J. Org. Chem.* 1965, vol. 30, pp. 2454–2456.
18. Gunther W. H., Mautner H. G. Analogs of Parasympathetic Neuroeffectors. Acetylselenocholine, Selenocholine, and Related Compounds. *J. Med. Chem.* 1964, vol. 7, pp. 229–232.
19. Tsepalov V. F. Method of quantitative analysis using antioxidants model reaction initiated oxidation. *The study of synthetic and natural antioxidants in vivo and in vitro*. Collected articles. Nauka Publ., 1992, pp. 16–26. (In Russian)
20. Prosenko A. E. *Polyfunctional sulfur-, nitrogen-, phosphorus-containing antioxidants based on alkylated phenols: synthesis, properties and application prospects*. Novosibirsk, 2010, 462 p. (In Russian)
21. Denisov E. T., Denisova T. G. *Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies and Enthalpies of Reactions*. – CRC Press LLC Publ., 2000.
22. Terakh E. I., Kandalintseva N. V., Nikulina V. V., Pinko P. I., Prosenko A. E. Study of the Reactivity of Thioalkylphenols toward Cumyl Peroxide Radicals and Cumene Hydroperoxide. *Petroleum Chemistry*. 2004, vol. 44, pp. 211–214. (In Russian)
23. Prosenko A. E., Markov A. F., Khomchenko A. S., Boiko M. A., Terakh E. I., Kandalintseva N. V. [Synthesis and antioxidant activity of alkyl 3-\(4-hydroxyaryl\)propyl sulfides](#). *Petroleum Chemistry*. 2006, vol. 46, pp. 442–446. (In Russian)
24. Prosenko A. E., Markov A. F., Pinko P. I., Krisin A. P., Koptuyug V. A. *A method for preparing 4-haloalkyl-2,6-di-tert-butylphenols*. Russian patent No 1376511 (1993). (In Russian)
25. Oleynik A. S., Kuprina T. S., Pevneva N. Yu., Markov A. F., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Grigor'ev I. A. Synthesis and antioxidant properties of sodium S-[3-(hydroxyaryl)propyl]thiosulfates and [3-(hydroxyaryl)propane]-1-sulfonates. *Russ. Chem. Bull.* 2007, vol. 56, pp. 1135–1143. (In Russian)
26. Armarego W. L. F., Chai C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Elsevier, 2013.
27. Roginsky V. A. *Phenolic antioxidants. Reactivity and efficiency*. Moscow, Nauka Publ., 1988. 247 p. (In Russian)
28. Lyacovskaya Yu. N., Piul'skaya V. I. *Methods of study of oxidative deterioration of fats*. Moscow, GOSINTI Publ., 1960. 52 p. (In Russian)