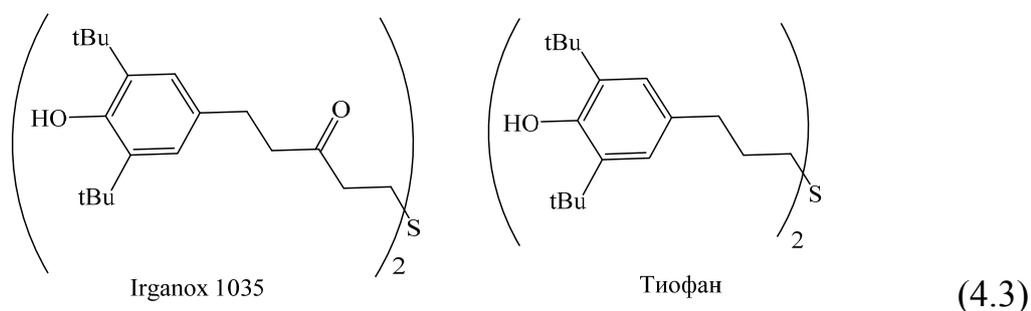
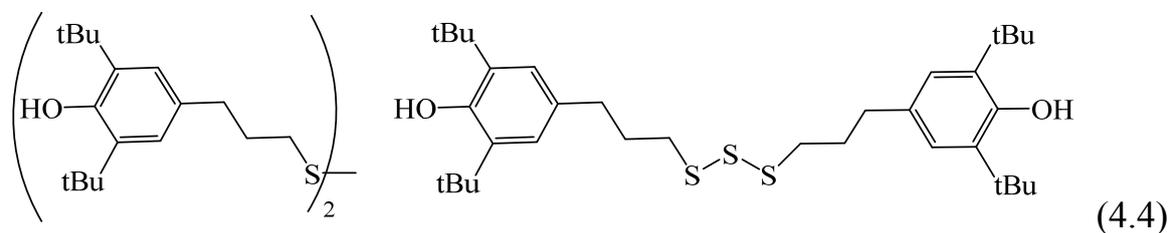


ческих препаратов [8]. Сульфиды, содержащие ароматические группы, являются подходящими строительными блоками для синтеза потенциальных лекарственных препаратов [9], органических материалов и полимеров [10].

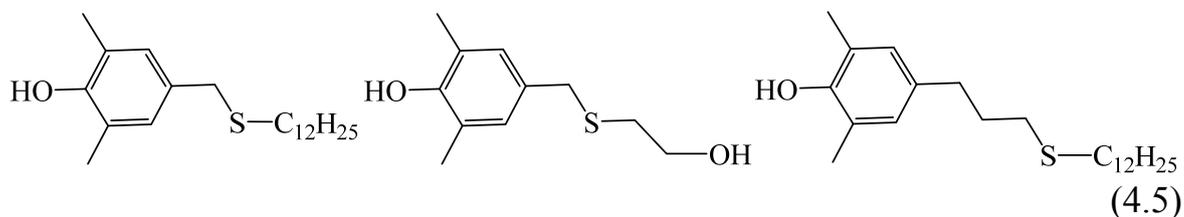
Введение атомов халькогенов (S, Se, Te) в структуру фенольных антиоксидантов способствует расширению диапазона редокс-свойств соединений и возникновению множественного механизма антиоксидантного действия, включая первичную, вторичную антиоксидантную активность, антирадикальные свойства, хелатирующую способность. Вещество Irganox 1035 – полифункциональный антиоксидант, обладающий способностью к обрыву цепных радикальных реакций за счет фенольных фрагментов, а также играющий роль деструктора пероксидов (схема 4.3). Близкий по структуре аналог – тиофан также проявляет выраженную антиоксидантную активность [11, 12].



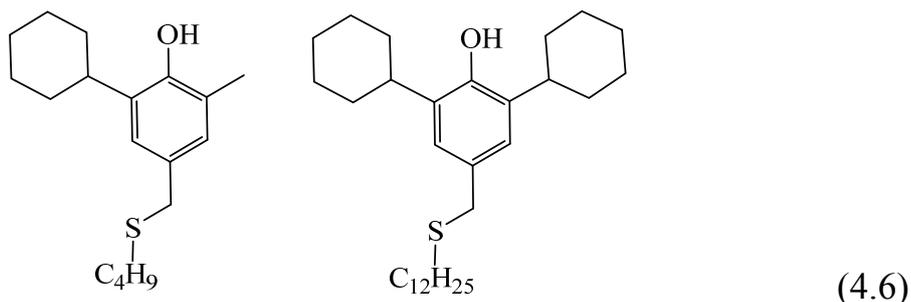
Модификация подобного рода полифункциональных соединений может происходить по нескольким направлениям: наращивание полисульфидной цепи, получение несимметричных тиоэфиров, варьирование углеводородных групп в фенольном фрагменте, изменение состояния окисления атома серы, замена атома серы на селен. Обнаружено, что ди- и трисульфиды, содержащие фенольные фрагменты, являются эффективными ингибиторами аутоокисления липидов [13] (схема 4.4).



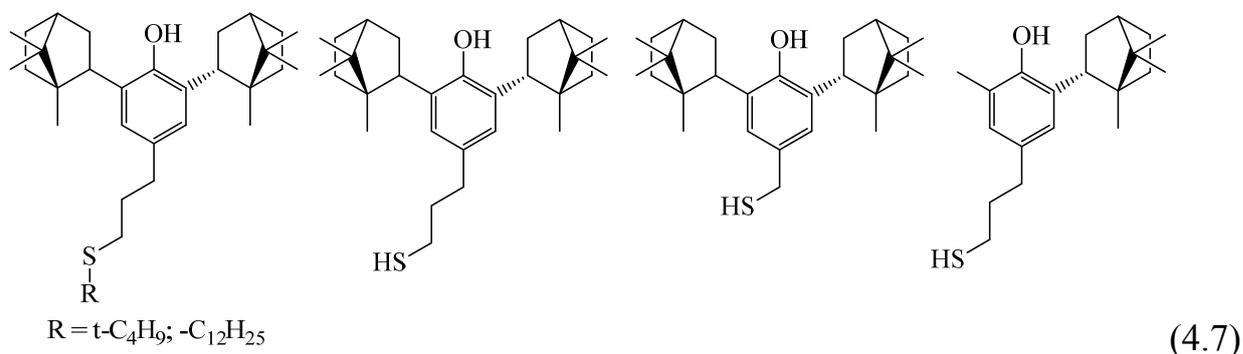
Несимметричные тиоэфиры на основе 4-тиоалкил-2,6-диметилфенола характеризуются выраженным антиоксидантным эффектом, не проявляют генотоксичность и мутагенные свойства [14] (схема 4.5).



Обнаружено, что 4-тиоалкилфенолы с метильными и циклогексильными группами, находящимися в *орто*-положении по отношению к гидроксилу фенольного кольца, являются эффективными ингибиторами аутоокисления минеральных масел [15] (схема 4.6).

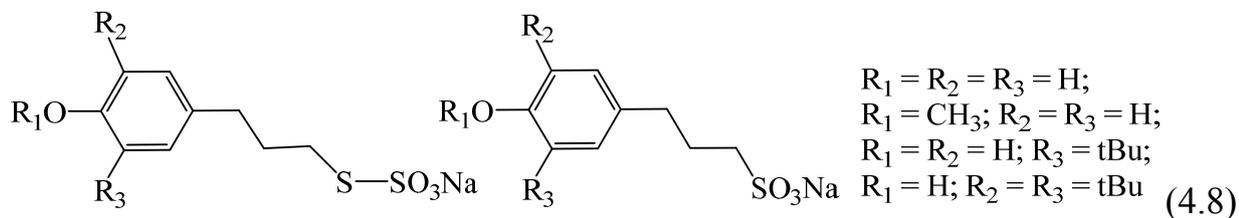


Недавно были получены изоборнилфенолы, в *пара*-положении которых находятся различные серосодержащие группы [16] (схема 4.7).

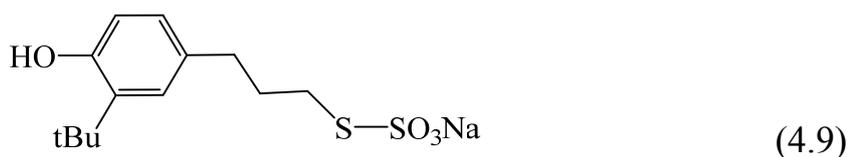


Исследования антиоксидантных свойств на примере ряда модельных реакций показали, что наибольшую активность проявляют фенольные производные с дополнительной тиольной группой. Число терпеновых заместителей в ароматическом кольце и длина мостикового углеводородного спейсера оказывают влияние на проявляемый антиоксидантный эффект.

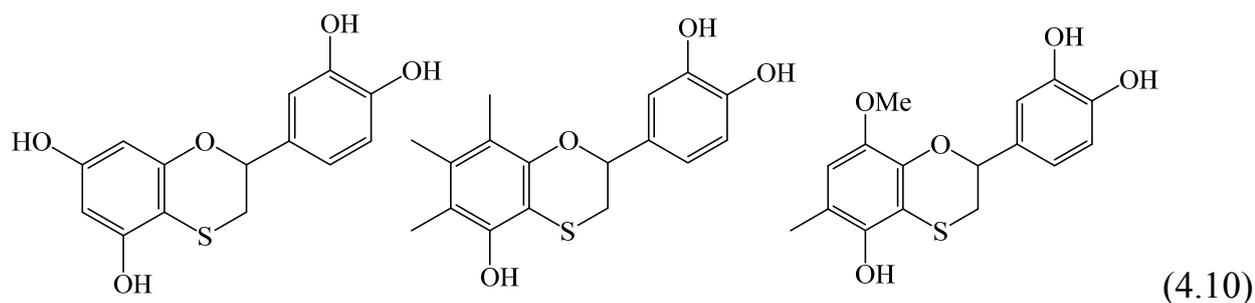
Замена 4-алкилтиогруппы на S-алкилтиосульфонатную и S-алкилсульфонатную привела к получению серии замещенных фенолов, обладающих широким спектром действия (схема 4.8). Данные соединения способны ингибировать процесс ПОЛ и проявлять противовоспалительную и антиоксидантную активность [17–19].



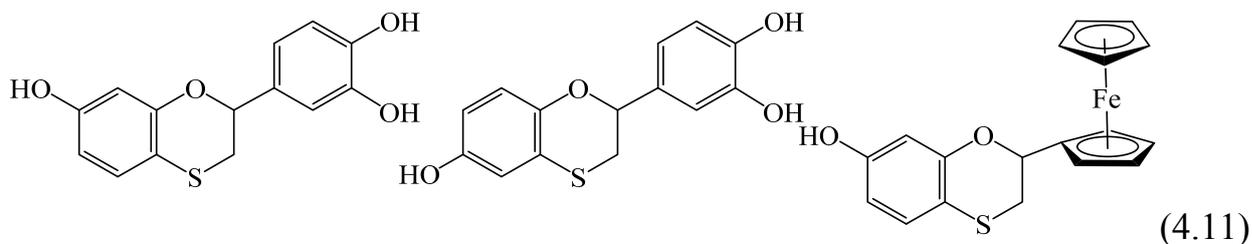
Для вышеуказанных соединений получены аналоги (S-(3-гидроксиарилпропил) тиосульфаты и [3(гидроксиарил)пропил]-1-сульфонаты натрия), содержащие гидрофобные циклогексильные и *трет*-бутильные группы в положениях 3,5-фенольного кольца. Обнаружено, что синтезированные антиоксиданты эффективно нейтрализуют липопероксидные радикалы [20]. В ряду изученных фенольных антиоксидантов выявлено водорастворимое соединение – лидер (ТС-13), обладающее выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активностью на различных моделях *in vitro*, *in vivo* [21–23] (схема 4.9). Сочетание данного фенольного антиоксиданта с известными противоопухолевыми агентами увеличивает их активность [24].



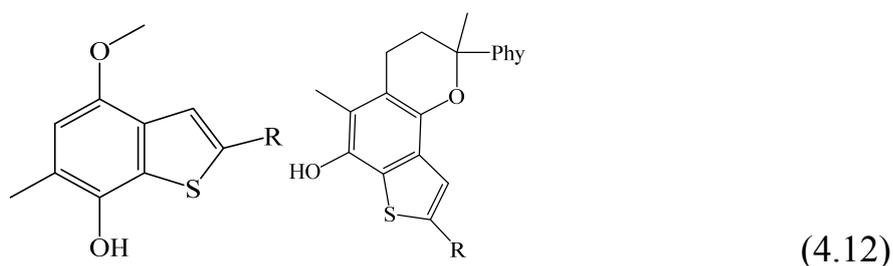
Синтетические производные флавоноидов – 4-тиафлаваны спирокатехиновыми фрагментами (схема 4.10). Данные о константах скорости реакции с пероксильными радикалами и энергия диссоциации связи О-Н этих соединений сопоставимы с данными, полученными для витамина Е [25].



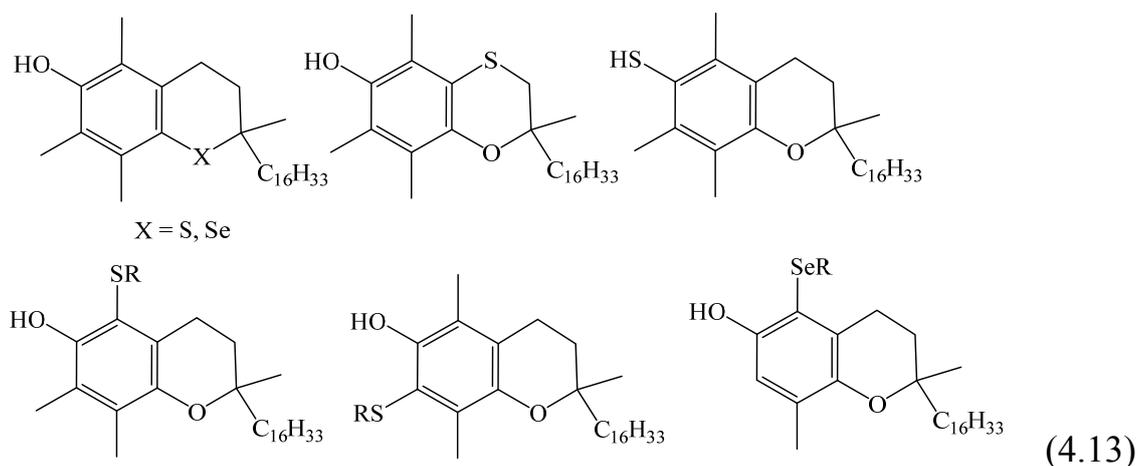
Модификация тиафлаванового фрагмента может достигаться путем введения редокс-активных фенольных и пирокатехиновых групп, а также ферроценильного фрагмента [26], который сочетает в себе ряд свойств: высокую липофильность; наличие циклопентдиенильных колец, являющихся биоизостерами фенильных групп; редокс-активность; цитотоксичность в окисленном состоянии; способность генерировать активные формы кислорода [27] (схема 4.11).



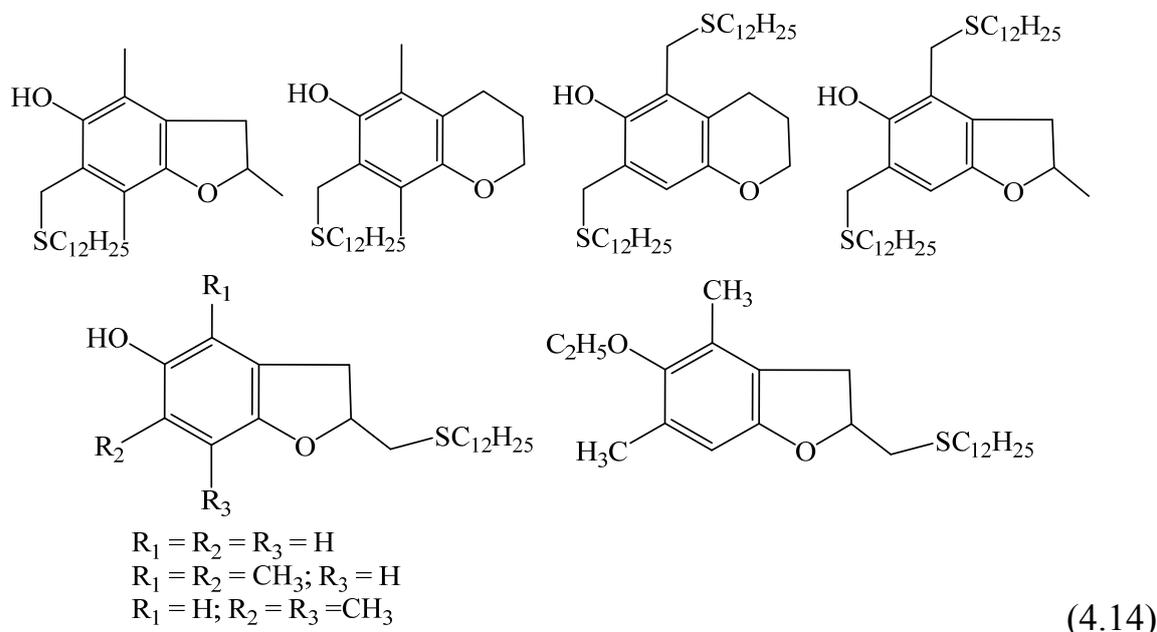
Особое внимание исследователей привлекают серосодержащие синтетические аналоги витамина Е, особенностью которых является возможность образования нековалентных взаимодействий сера – кислород, стабилизирующих генерируемые в радикальных реакциях феноксильные радикалы [28] (схема 4.12).



Для повышения антиоксидантной емкости токоферолов их модификация ведется путем замены атома кислорода на серу, селен или введением алкилтио-, алкилселеногрупп [29] (схема 4.13).

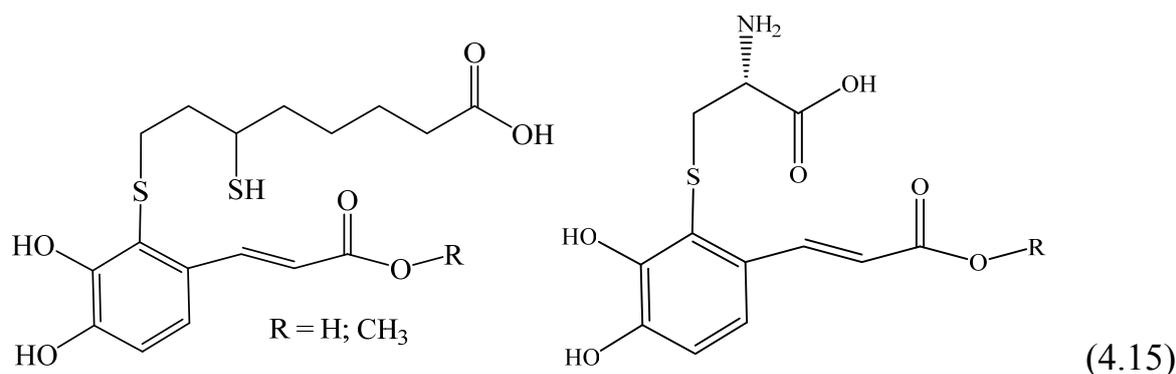


Группой исследователей под руководством А. Е. Просенко и Н. В. Кандалицевой были синтезированы алкилтио-замещенные аналоги витамина Е (схема 4.14) и на примере реакции аутоокисления метилолеата показана их антиоксидантная активность [30–32].



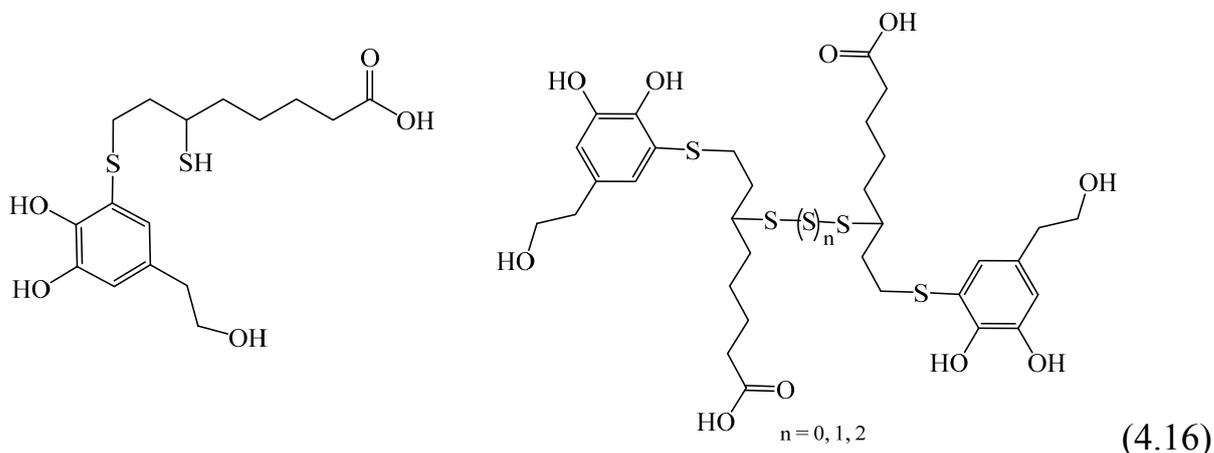
Большинство антиоксидантов являются электрохимически активными соединениями, поэтому введение дополнительного редокс-центра в виде тиоэфирной группы приводит к росту числа доступных редокс-состояний. Сульфиды при окислении образуют сульфоксиды, сульфоны, что способствует увеличению их биологической активности [33].

В последнее время особый интерес вызывают антиоксиданты, сочетающие несколько биологически активных фрагментов. Ярким примером служат производные кофеиновой кислоты, объединяющие фрагменты дигидролипоевой кислоты или цистеина [34] (схема 4.15).



Соединения на основе дигидролипоевой кислоты являются эффективными ингибиторами тирозингидролазы, допаоксидазы и тирозиназы [35, 36].

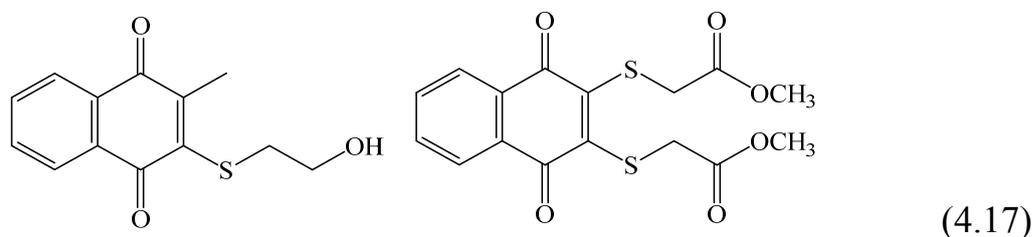
Синтезированы близкие по строению производные гидрокситирозола при взаимодействии с дигидролипоевой кислотой. 5-S-липоилгидрокситирозол проявляет выраженную антирадикальную активность по отношению к пероксильным радикалам [37]. В присутствии серы получены и охарактеризованы ди-, три- и тетрасульфиды (схема 4.16).



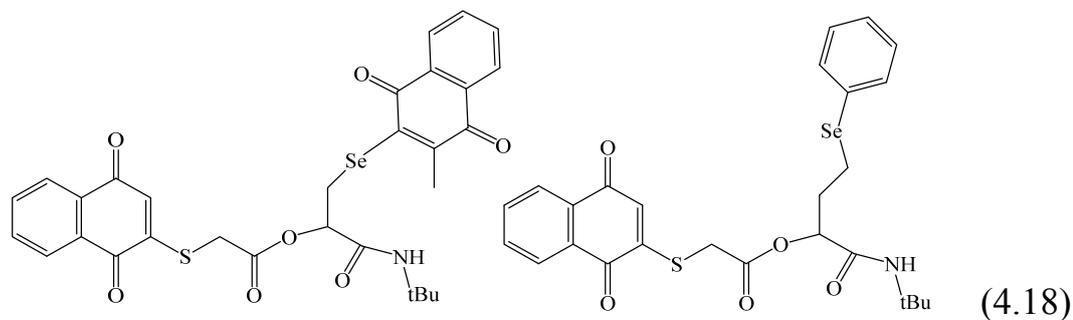
Серосодержащие производные гидрокситирозола обладают повышенной антиоксидантной емкостью, являются более эффективными перехватчиками дифенилпикрилгидразильного радикала (ДФПГ) по сравнению с тролоксом. Вещества эффективно нейтрализуют гидроксильные радикалы, образующиеся в реакции Фентона, оказывают протекторное влияние в клетках против активных форм кислорода и значительно превышают активность исходного гидрокситирозола [38]. Кроме того, 5-*S*-липоилгидрокситирозол является хелатором ионов тяжелых металлов и ему свойственен цитопротекторный эффект, что было показано на примере взаимодействия с сулемой [39].

4.1. Серосодержащие хиноидные соединения

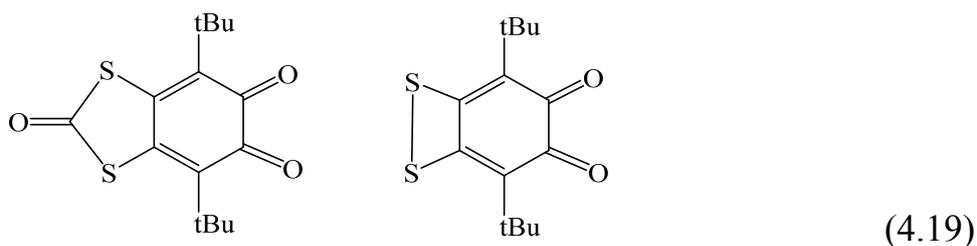
Фенолы, пирокатехины, гидрохиноны, будучи редокс-активными соединениями, участвуют в реакциях переноса электрона, образуя окисленные формы. Окисленные формы пирокатехинов (гидрохинонов), содержащие тиогруппы, *o*- и *p*-бензохиноны, также обладают выраженной биологической активностью. Тиоэфиры на основе нафтохинонов проявляют CDC25 фосфатазную ингибирующую активность [40] (схема 4.17).



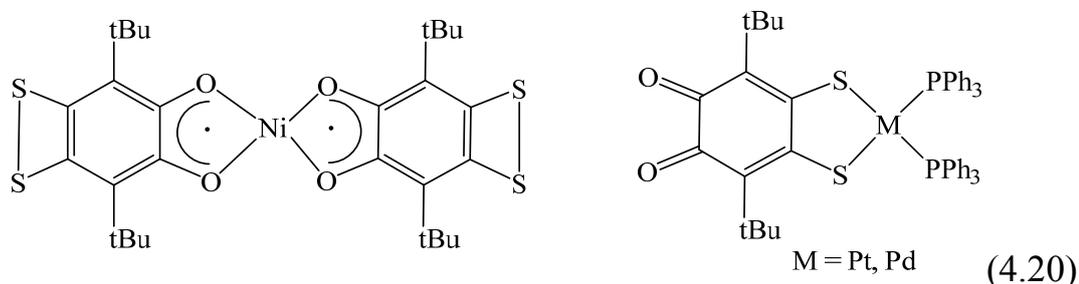
На серии раковых клеток показано, что халькоген содержащие хиноны (схема 4.18) индуцируют апоптоз раковых клеток, опосредованный генерацией активных форм кислорода, снижением концентрации глутатиона и протеканием окислительного стресса [41].



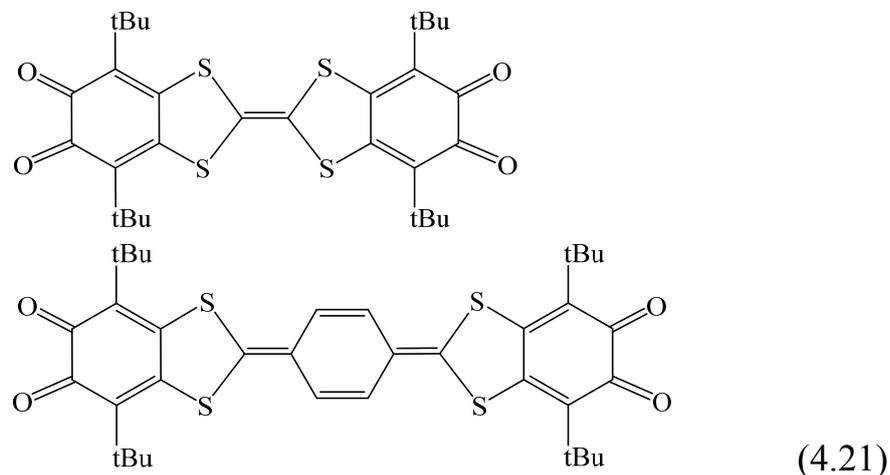
Серосодержащие *o*-бензохиноны привлекают внимание исследователей ввиду возможности хелатирования ионов переходных металлов и создания комплексов, обладающих необычными свойствами [42]. Наличие дополнительного редокс-центра позволяет не только генерировать в электрохимических условиях одно- и двухэлектронно восстановленные формы соединений, но и фиксировать катион-радикалы при одноэлектронном окислении. Пространственно-затрудненный *o*-хинон, аннелированный дитиетным циклом, является бифункциональным лигандом, сочетающим в своей структуре два халькогеновых редокс-активных координационных центра: диоксоленовый и дитиоленовый [43] (схема 4.19).



На примере комплексов никеля, платины и палладия было показано (схема 4.20), что данный *o*-хинон может образовывать комплексы различного строения, в которых задействованы диоксоленовый или дитиоленовый координационные сайты [44, 45].

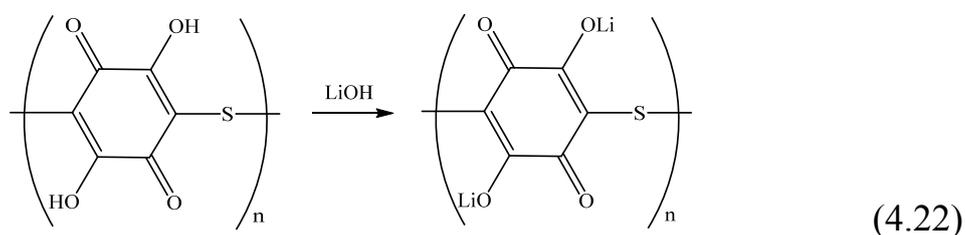


Введение тетрафульваленового или расширенного *n*-фенилен тетрафульваленового мостикового фрагмента, взаимодействующего непосредственно с двумя *o*-хиноновыми группами, приводит к созданию лигандов, содержащих донор-акцептор-донорную триаду (схема 4.21).

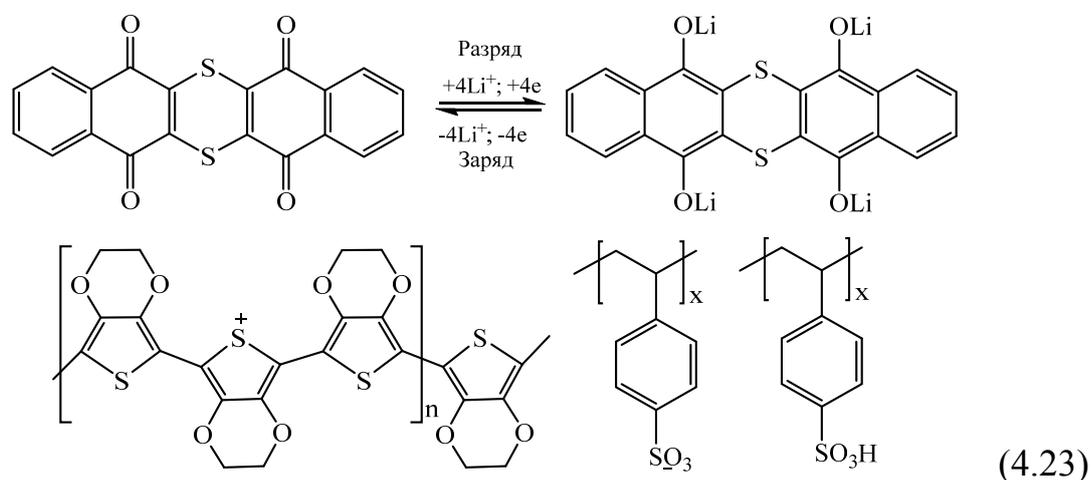


Подобного рода соединения выступают в качестве основы для построения линейных, 2D или 3D молекулярных ансамблей и рассматриваются в качестве строительных блоков для создания молекулярных устройств [46–49].

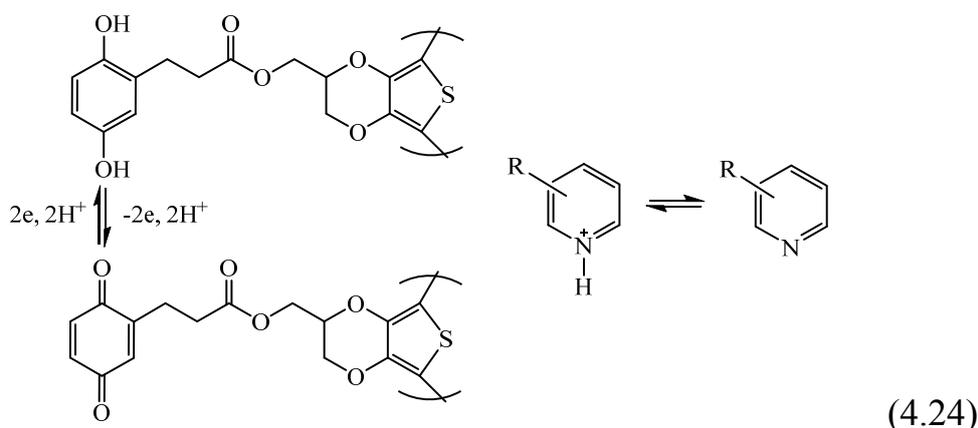
Хиноны представляют собой особый класс соединений, используемых при разработке систем для хранения электрохимической энергии и создания органических электродных материалов [50, 51]. При создании литий-, натрий-ионных аккумуляторных катодов часто применяются хиноны различного строения [52]. Серосодержащие хиноны широко используются в качестве основы для создания литий-ионных батарей [53] (схема 4.22).



Серосодержащие гетероциклические хиноны (схема 4.23) широко используются как катоды в комбинации с проводящим полимером на основе тиофена, выступающего в роли многофункционального связующего для перезаряжаемых литий-ионных батарей [54].



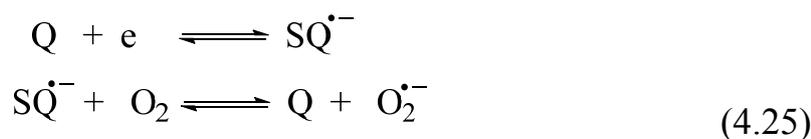
Сочетание редокс-активного хинонового фрагмента с серосодержащим проводящим редокс-полимером позволило получить полностью органическую батарею (схема 4.24).



Двехиноновые группы, объединенные редокс-полимером, были использованы в качестве положительного и отрицательного электродных материалов при сборке протонной батареи с использованием полужидкой смеси органических кислот и оснований в качестве электролита, обладающего свойствами ионной жидкости [55].

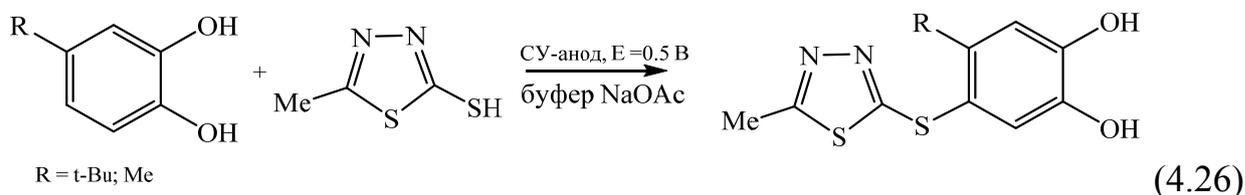
4.2. Электросинтез биологически активных тиозэфиров

Электрохимические методы являются общепризнанными для изучения свойств и создания редокс-модулирующих агентов [56, 57] и рассматриваются в качестве полезного инструментария для моделирования различных биологических (метаболических) редокс-реакций [58, 59]. Электрохимические подходы позволяют не только оценить потенциальную антирадикальную активность [60, 61], но и объяснить возможный механизм действия исследуемых соединений [62, 63]. В присутствии кислорода циклические редокс-превращения пирокатехин/*o*-семихинон (SQ) /*o*-бензохинон (Q) обуславливают анти/прооксидантную активность данной редокс-пары ввиду возможности генерации супероксид анион-радикала [64] (схема 4.25).

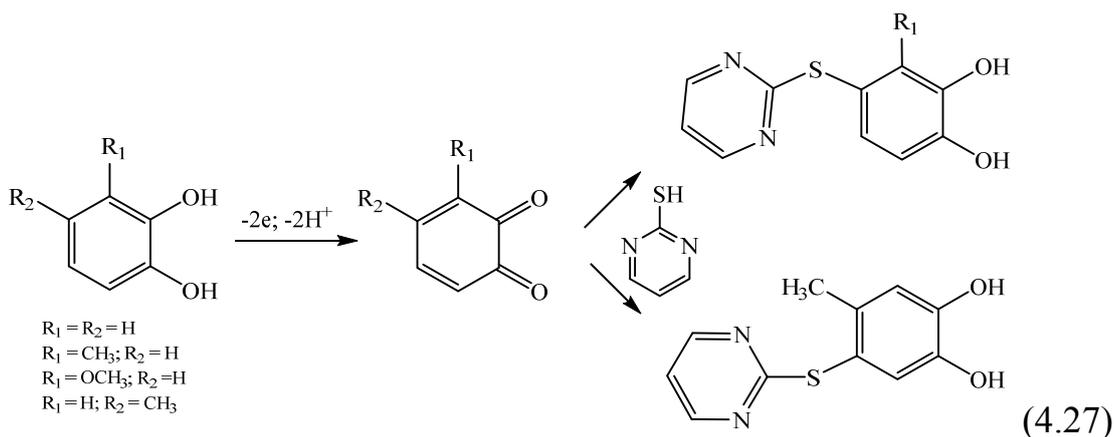


Тиозэферы, содержащие пирокатехиновый/*o*-бензохиноновый фрагменты, являются объектом особого внимания ввиду возможности варьирования

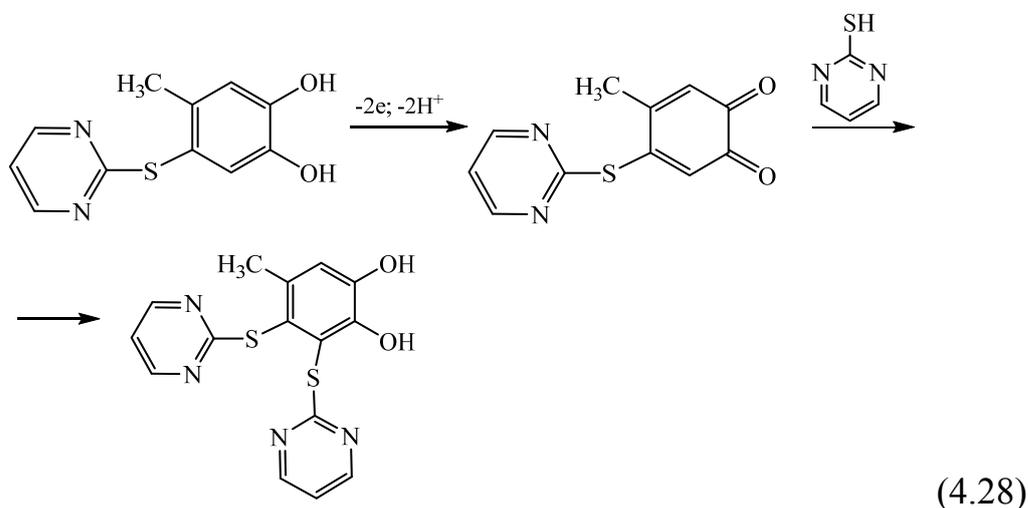
их редокс-свойств путем сочетания различных дополнительных редокс-групп в пределах одного соединения. Существует несколько основных способов получения подобного рода соединений. Электросинтез пирокатехин тиоэфиров преобладает среди наиболее часто используемых методов. Анодная активация пирокатехинов в присутствии 5-метил-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола приводит к образованию продуктов функционализации пирокатехина с выходом до 92 % [65, 66] (схема 4.26).



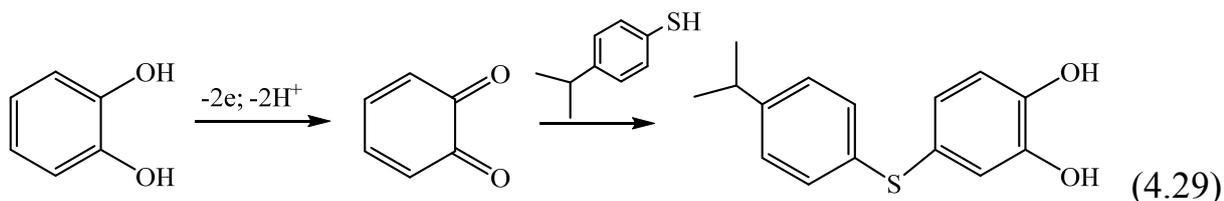
Электроокисление пирокатехинов при наличии нуклеофильного агента – 2-меркаптопиримидина в водной среде приводит к реакциям нуклеофильного присоединения тиола к электрогенерированному *o*-хинону с первоначальным образованием монозамещенных пирокатехинов [67] (схема 4.27).



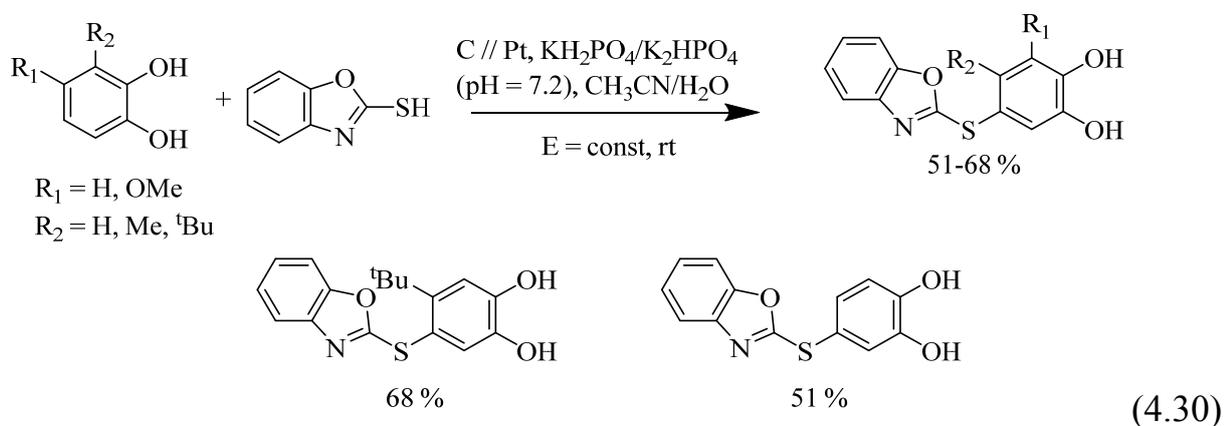
Дальнейшее протекание реакции электроокисления полупродуктов способствует накоплению дизамещенных пирокатехинов (схема 4.28).



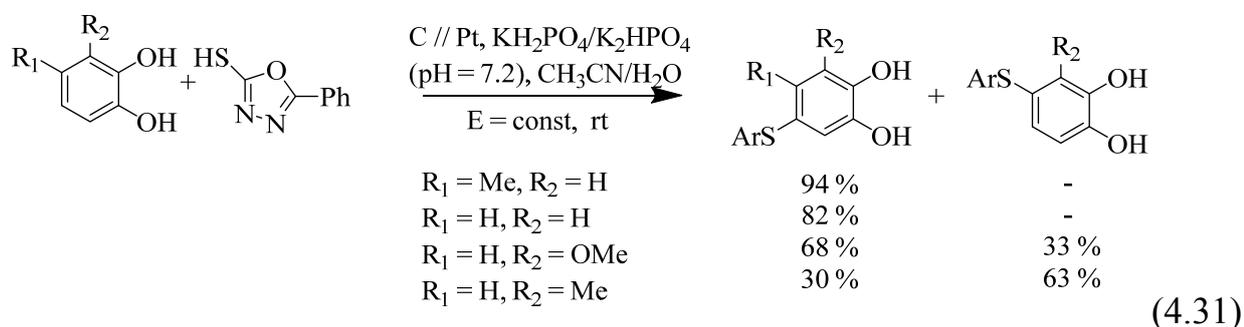
Использование микропоточного электрохимического реактора позволяет получать в ацетонитриле монозамещенный пирокатехин тиоэфир ввиду малого времени контакта [68] (схема 4.29).



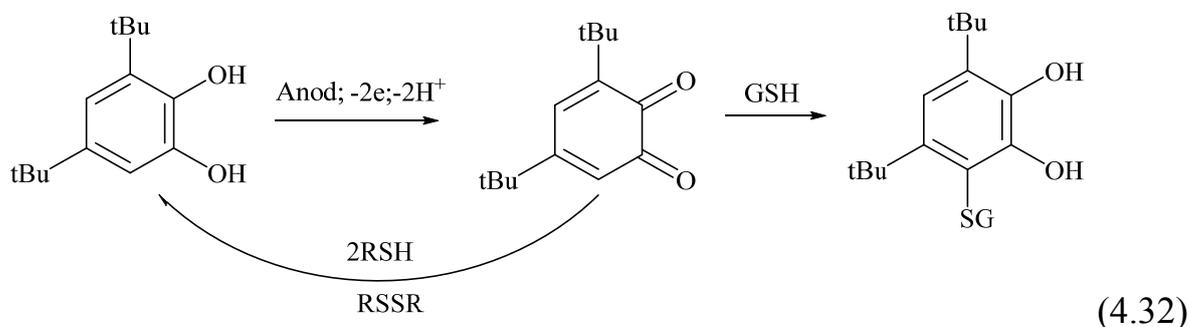
o-Бензохиноны, генерированные при электроокислении соответствующих пирокатехинов, легко вступают в реакции с 2-меркаптобензоксазолом при pH 7,2, образуя пирокатехинтиоэфиры по механизму ЕС [69] (схема 4.30).



Аналогичная реакция замещенных пирокатехинов в присутствии 5-фенил-1,3,4-оксазол-2-тиола приводит к получению целевых тиоэфиров (схема 4.31). Наличие в ароматическом кольце заместителя в положении 3 способствует образованию двух видов продуктов, а в случае незамещенного пирокатехина и 4-метил-пирокатехина образуется лишь продукт присоединения по положению 4 [70].

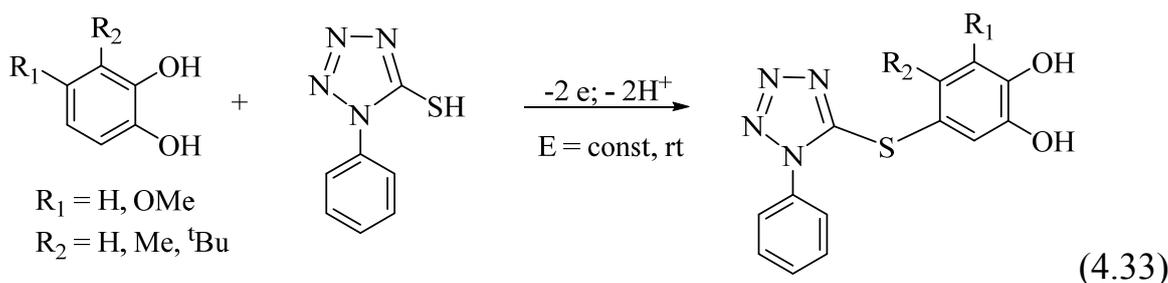


Взаимодействие электрогенерированного 3,5-ди-*tert*-бутил-*o*-бензохинона с гомоцистеином и цистеином (RSH) протекает по каталитическому механизму ЕС, приводящему к образованию исходного пирокатехина и дисульфидам (RSSR) (схема 4.32).

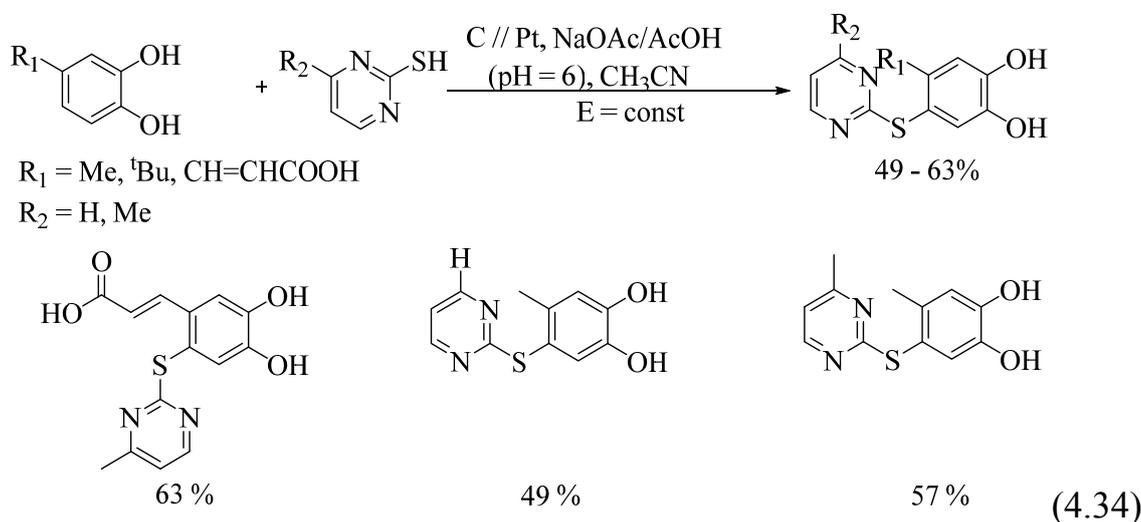


Согласно данным исследования [71], в случае взаимодействия пространственно-затрудненного *o*-бензохинона с глутатионом (GSH) наблюдалось образование продукта функционализации пирокатехина, что согласуется с результатами по взаимодействию 3,5-ди-*tert*-бутил-*o*-бензохинона с глутатионом [72].

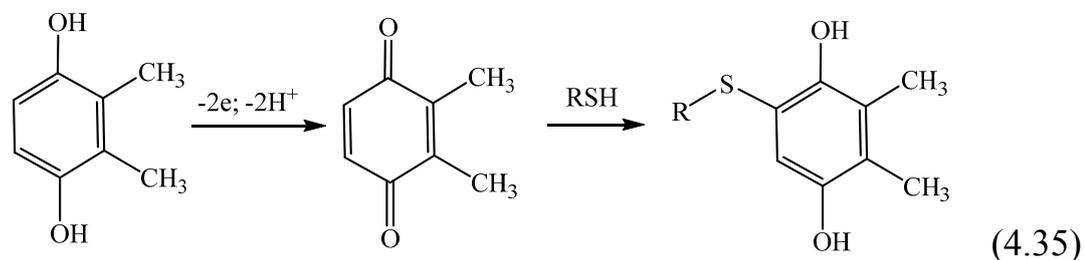
Электросинтез активно используется для получения пирокатехинтиоэфиров, содержащих бензоксазолитетразольные фрагменты (схема 4.33). Подобного рода соединения проявляют антибактериальную и антиоксидантную активность [73].



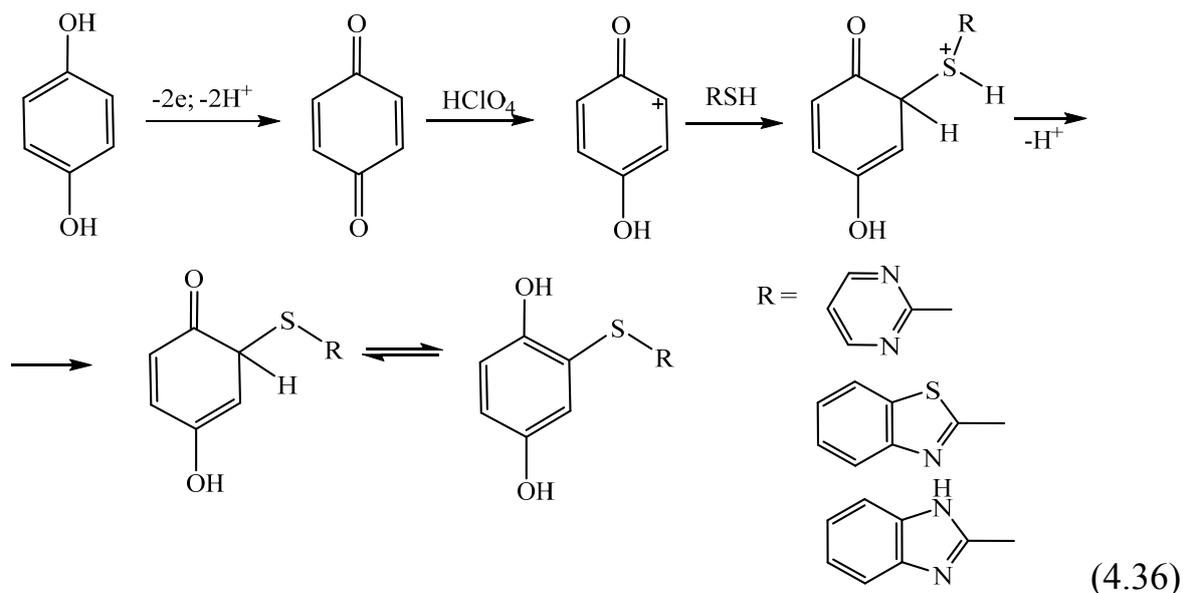
В работе [74] успешно проведена реакция с 2-тиопиримидина и некоторыми производными пирокатехина (схема 4.34). Для пирокатехинов, имеющих заместитель в положении 4, генерируются только монопиримидилтиоэфиры. Однако, если заместитель находится в положении 3, наблюдается образование моно- и дипиримидилтиоэфиров.



Наряду с реакциями пирокатехинов широко исследованы реакции анодно-активируемых гидрохинонов с серосодержащими нуклеофилами. Взаимодействие окисленной формы 2,3-диметилгидрохинона с 2-меркаптобензотиазолом, 2-меркаптобензоксазолом (RSH) приводит к образованию продуктов присоединения по Михаэлю [75] (схема 4.35).



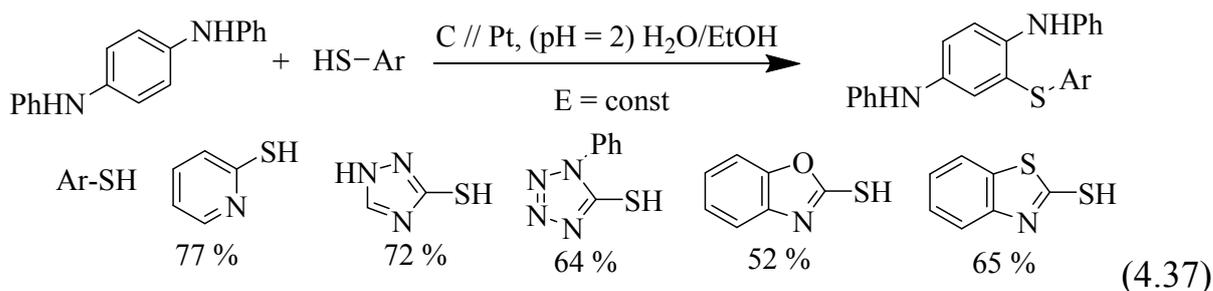
Сходные электросинтезы были проведены для незамещенного гидрохинона в ацетонитриле при взаимодействии с 2-меркаптобензотиазолом [76]. Электролиз гидрохинона в присутствии хлорной кислоты позволил значительно увеличить выход тиоэфиров [77] (схема 4.36).



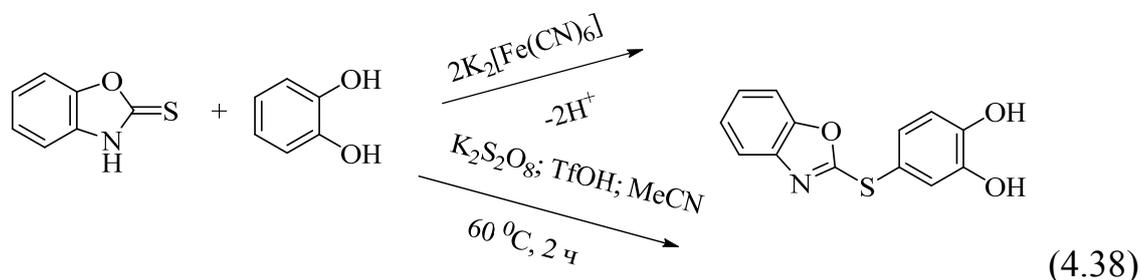
Взаимодействие электрохимически генерированного антрадихинона с 2-меркаптобензотиазолом и 2-меркаптобензоксазолом в смеси этанол-вода приводит к образованию соответствующих дизамещенных антрахионтиоэфиров по механизму ЕСЕС [78], аналогичному для ранее рассмотренного на примере пирокатехинов [67].

Электроокисление ацетаминофена приводит к образованию реакционноспособного N-ацетил-*n*-бензоиминохинона, который может вступать и в реакции с серосодержащими нуклеофилами [79]. На примере взаимодей-

ствия *n*-бензоиминохинона с глутатионом и N-ацетилцистеином показано, что протекает каталитическая реакция, приводящая к образованию исходного ацетаминифена и соответствующих дисульфидов, как и в случае реакции 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с глутатионом [72]. Анодная активация N,N-дифенил-1,4-диамина в присутствии различных тиолов протекает по механизму, идентичному механизму реакций с пирокатехинами: электрохимически генерируемый хинондиимин (сильный акцептор по Михаэлю) атакуется тиолом с последующим образованием тиоэфира [80] (схема 4.37).

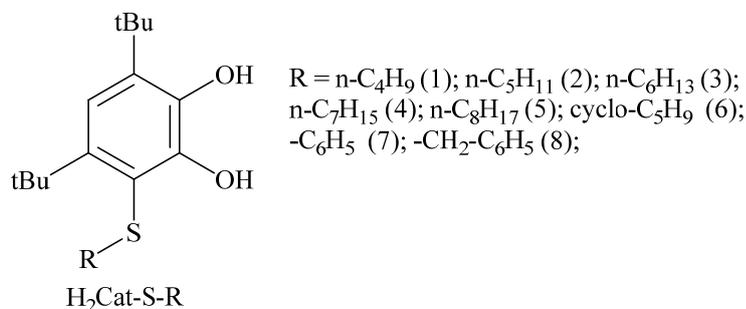


В качестве замены действия электрического тока могут использоваться химические окислители, например ферроцианид калия или калия персульфат (схема 4.38), для генерирования соответствующих хинонов в реакциях с серосодержащими нуклеофилами [81, 82].



4.3. Редокс-превращения и антирадикальная активность несимметричных тиоэфиров с редокс-активным пирокатехиновым фрагментом

Для синтеза несимметричных тиоэфиров удобной является реакция непосредственно 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона с различными тиолами [83]. В результате взаимодействия этих соединений была получена серия тиоэфиров, содержащих различные гидрофобные углеводородные группы (схема 4.39).



(4.39)

Информации по электросинтезу подобного рода соединений достаточно много, но данные о редокс-свойствах, механизме электрохимических превращений тиоэфиров, о влиянии тиоэфирной группы на реакционную способность по отношению к супероксид анион-радикалу, KO₂, дифенилпикрилгидразилу отсутствуют.

Методом ЦВА нами были изучены электрохимические свойства вышеуказанных пирокатехинов в ацетонитриле на СУ-электроде. Значения редокс-потенциалов исследуемых соединений представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Потенциалы окисления соединений 1-8 по данным метода ЦВА (СУ-электрод, CH₃CN, $\nu = 0,20 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, 0,1 М NBu₄ClO₄, C = 3 ммоль·л⁻¹, Ar, Ag/AgCl/KCl (нас.))

№	E^{ox1} , В	$E^{\text{ox2}} / E^{\text{ox}}_{1/2}$, В	I_c / I_a	$E^{\text{red}}_{1/2} (\text{Q/SQ})$, В	$E^{\text{ox}} (\text{CatH-S-R})$, В
1	1,20	1,60 / 1,55	0,38	-0,40	-0,07
2	1,21	1,59 / 1,54	0,33	-0,41	-0,06
3	1,19	1,60 / 1,55	0,33	-0,40	-0,07
4	1,20	1,59 / 1,55	0,40	-0,39	-0,08
5	1,20	1,59 / 1,54	0,39	-0,40	-0,08
6	1,21	1,59 / 1,55	0,58	-0,41	-0,06
7	1,23	1,63 / 1,60	0,40	-0,37	0,01
8	1,18	1,54 / 1,51	0,70	-0,40	-0,05
Q2	1,58	—	—	-0,41	—

Примечания: E^{ox1} , E^{ox2} – значения потенциалов анодных пиков; $E_{1/2}$ – значение потенциала полуволны для второго квазиобратимого пика окисления; I_c / I_a – отношение значений токов обратного катодного и прямого анодного пиков; $E^{\text{red}}_{1/2} (\text{Q/SQ})$ – значение потенциала полуволны восстановления электрогенерированных *o*-бензохинонов (Q); $E^{\text{ox}} (\text{CatH-S-R})$ – значение потенциала пика окисления однократно депротонированной формы пирокатехин тиоэфиров.

В ацетонитриле электроокисление сульфидов 1-8 при развертке потенциала до +1,80 В протекает для всех соединений однотипно – в две последовательные стадии (рис. 4.1, кривые 1, 2).

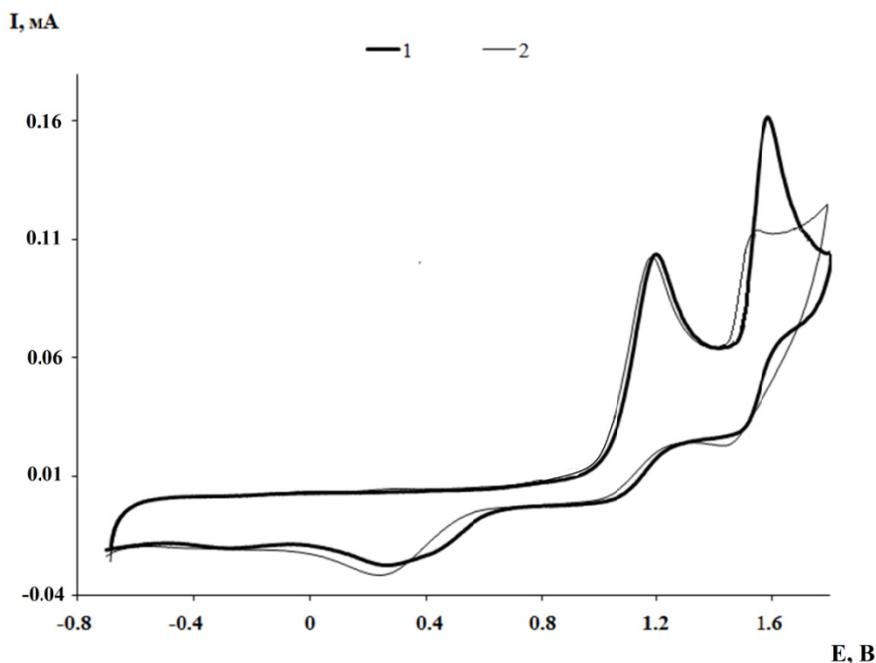
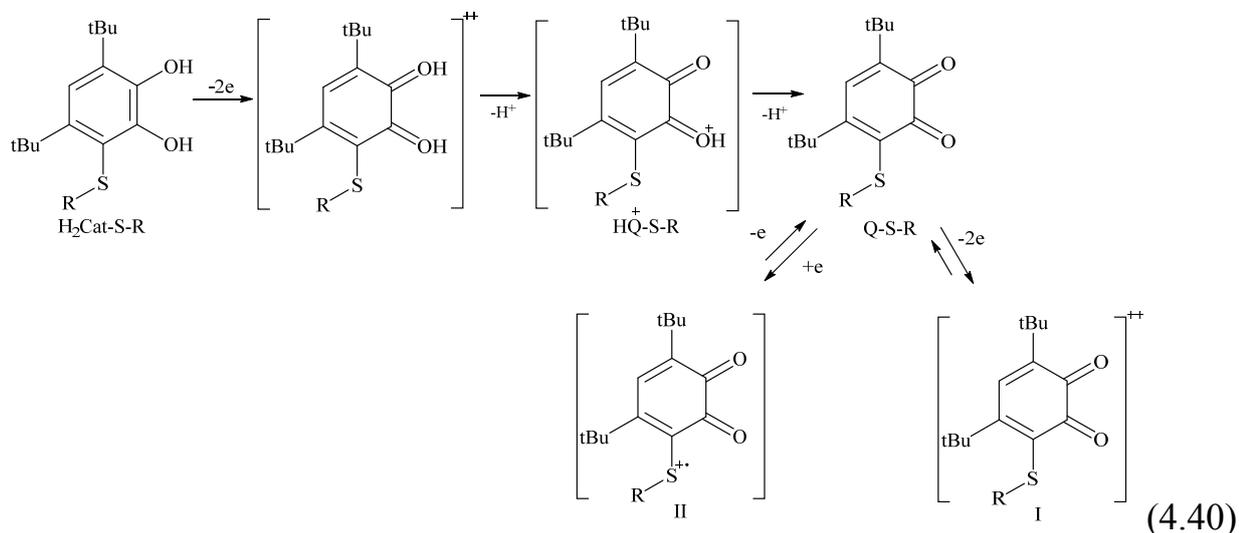


Рис. 4.1. ЦВА окисления тиоэфиров 4 (кривая 1) и 8 (кривая 2) – в диапазоне развертки потенциала от $-0,7$ до $+1,8$ В (CH_3CN , СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $0,1$ М NBu_4ClO_4 , $C = 3$ ммоль·л $^{-1}$, $\nu = 0,2$ В·с $^{-1}$, аргон)

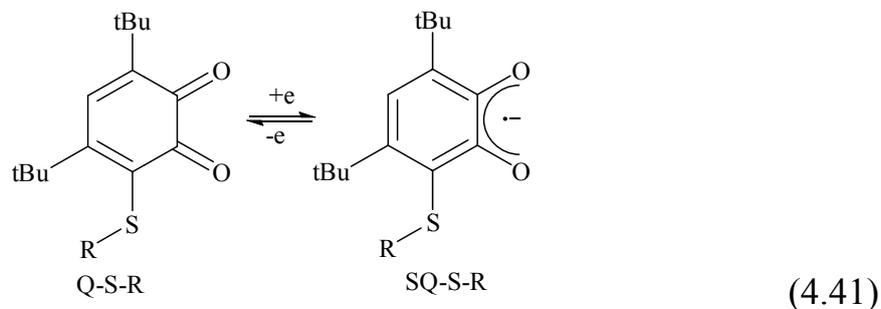
Первый двухэлектронный пик является необратимым и отвечает окислению пирокатехинового фрагмента. На значение потенциалов окисления соединений 1-5 не влияет длина цепи углеводородной группы. При переходе от соединения 3 к соединению 7 происходит незначительное смещение потенциала окисления в анодную область ($0,04$ В). Присутствие тиоэфирной группы в пирокатехиновом фрагменте способствует анодному сдвигу потенциалов окисления соединений 1-8 по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином ($+1,11$ В), что указывает на ее электроноакцепторный характер. Катодный пик, наблюдаемый на обратных ветвях вольтамперограмм в диапазоне от $0,44$ до $0,30$ В, предположительно отвечает восстановлению $\text{H}^+\text{Q-S-R}$ формы, которая образуется в результате химической реакции, следующей за переносом электрона [81]. В апротонных органических растворителях для пирокатехинов реализуется ЕСЕ-механизм, при этом наблюдается сливание двух ЕС стадий (Е – электрохимическая; С – химическая) в один электродный процесс [84, 85]. Электрохимическое окисление тиоэфиров 1-8 первоначально приводит к генерированию нестабильного дикатиона, подвергающегося частичному депротонированию в растворе (схема 4.40).



Введение тиоэфирной группы приводит к расширению диапазона редокс-свойств исследуемых соединений за счет появления дополнительного редокс-перехода при потенциале окисления 1,54–1,63 В (табл. 4.1). Известно, что электрохимическое окисление сульфидов в зависимости от строения, природы растворителя, наличия нуклеофильного реагента протекает как одно- или двухэлектронный процесс [86]. Исследуемые тиоэфиры можно разделить на две группы: первая – соединения 1-5 (рис. 4.1, кривая 1), которым свойственно участие двух электронов во втором анодном процессе (схема 4.40 (I)); вторая – тиоэфиры 6-8 (рис. 4.1, кривая 2), характеризующиеся одноэлектронным уровнем по току.

Низкая стабильность дикатионов (I), генерируемых при электроокислении соединений 1-5 (I_c / I_a , табл. 4.1), указывает на следующую за переносом электрона химическую стадию: разрыв связи C-S, образование сульфоксидов, сульфонов или сульфониевых солей [84]. Для соединений с циклопентильной или бензильной группами регистрируется образование относительно стабильных катион-радикалов (схема 4.40 (II)). Подобная электрохимическая картина фиксировалась ранее в диметилформамиде при потенциале 1,65 В ($I_c / I_a = 0,53$) для 3,6-ди-*tert*-бутил-*o*-бензохинона, содержащего аннелированное 1,2-дителиетное кольцо [46].

Микроэлектролиз соединений 1-8 (2 ч) при контролируемом значении потенциала +1,40 В приводит к снижению интенсивности первого пика окисления по пирокатехиновому фрагменту (степень превращения достигает 80 %), а второй анодный пик остается неизменным по току и потенциалу. В катодной области фиксируется квазобратимый одноэлектронный пик, отвечающий редокс-переходу *o*-бензохинон/*o*-бензосемихинон (Q-S-R /SQ-S-R) (схема 4.41).



В ИК-спектрах продуктов электролиза наблюдаются полосы, отвечающие валентным колебаниям связей C=O в *o*-хинонах (1 740 и 1 640–1 670 см⁻¹). В УФ-видимом спектре поглощения продуктов электролиза регистрируется интенсивный максимум поглощения в диапазоне 500–510 нм (рис. 4.2).

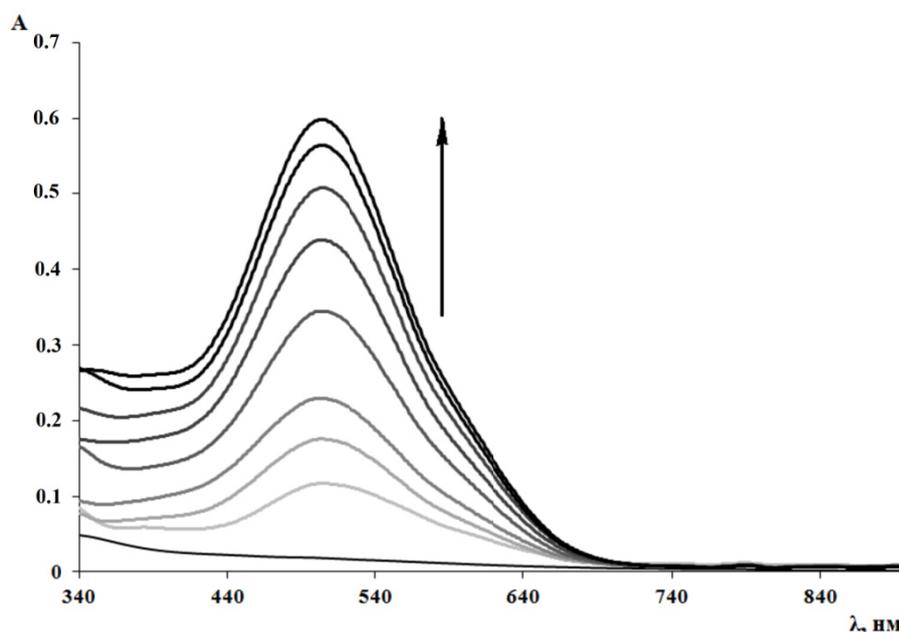
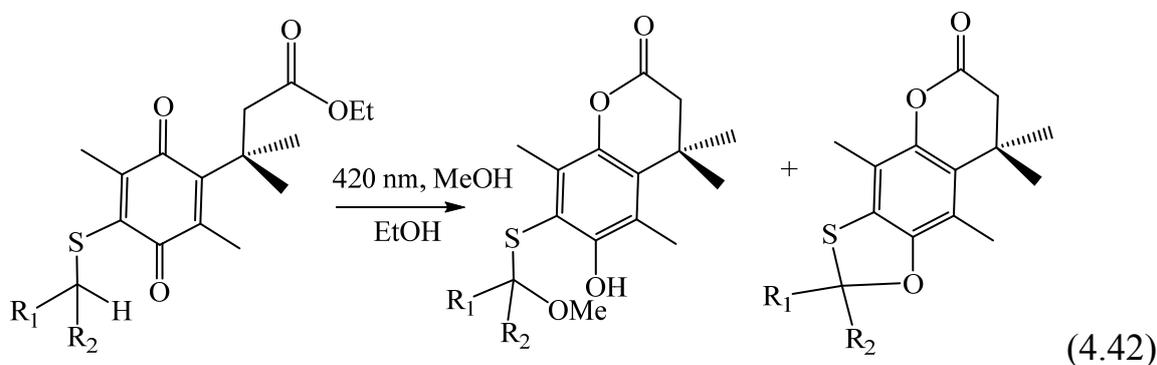


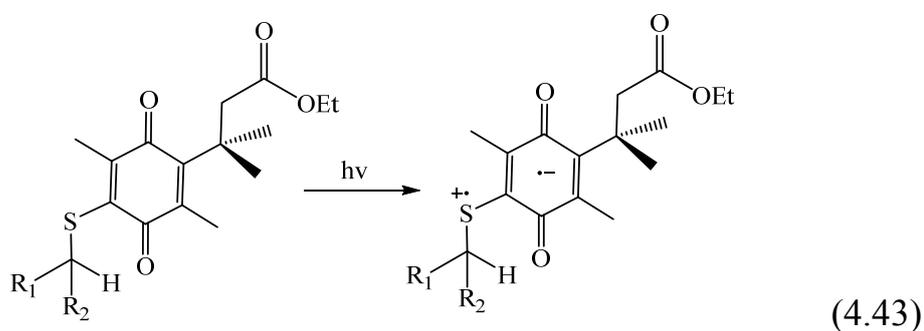
Рис. 4.2. Изменение во времени электронного спектра поглощения соединения 1 в ходе электролиза при контролируемом значении потенциала +1,40 В (Ag/AgCl/KCl) в течение 45 минут ($C = 0,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, CH₃CN)

Спектроэлектрохимические исследования соединений 1 и 8 при потенциале окисления +1,40 В сопровождаются появлением в видимой области спектра максимума поглощения при длине волны 505 нм, интенсивность которого возрастает во времени, что подтверждает образование соответствующих *o*-бензохинонов.

Соединения, содержащие хиноидный фрагмент и тиоэфирную группу, рассматриваются в качестве эффективных фототриггеров, механизм действия которых основан на внутримолекулярной редокс-реакции бензохинонов, несущих сульфидный заместитель [87] (схема 4.42).



Широкая полоса поглощения в видимом диапазоне спектра является характерной особенностью для подобного типа соединений и отвечает переносу заряда между двумя фрагментами молекулы: донорным – тиоэфирным и акцепторным – *o*-бензохиноновым (схема 4.43).



Для электрогенерированных серосодержащих *o*-бензохинонов полоса поглощения в видимой области спектра также соответствует частичному внутримолекулярному переносу заряда между граничными редокс-орбиталями (ВЗМО – НВМО), вовлекающими тиоэфирную группу и *o*-хиноновый фрагмент. Величина энергетической щели (ΔE), рассчитанная на основании спектральных данных (показатель краевого поглощения абсорбционного спектра), для полученных *o*-хинонов составляет в среднем 2,2 эВ. Электрохимические данные могут использоваться также для определения $\Delta E = E_{1/2}^{\text{ox}} - E_{1/2}^{\text{red}}$ только в случае *o*-хинонов, генерируемых из соединений 6-8, для которых характерно одноэлектронное окисление. В результате получены значения 1,96, 1,97 и 1,91 эВ близкие со спектральными данными. Для электрогенерированных *o*-хинонов природа углеводородной группы при атоме серы не оказывает выраженного влияния на значения потенциалов для редокс-пары – *o*-хинон/*o*-семихинон. Введение атома серы в *o*-хиноидное кольцо приводит к смещению потенциала восстановления в анодную область на 0,1 В по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутил-*o*-бензохиноном, что согласуется с электроноакцепторным эффектом гетероатома.

Значение редокс-потенциала пары хинон/гидрохинон (пирокатехин) используется при прогнозировании анти/прооксидантной активности. Соот-

ношение окисленной/восстановленной форм влияет на баланс цитотоксичных и цитопротекторных свойств соединений данного класса [88, 89]. Особенностью гидрохиноновых/пирокатехиновых тиоэфиров является легкость окисления по сравнению с исходными незамещенными ароматическими диолами. Одним из интермедиатов, вовлекаемых в редокс-цикл хинонов, является супероксид анион-радикал, который входит в пул активных форм кислорода (АФК), находит применение в электрокатализе, синтезе органических соединений, нейтрализации опасных химических отходов [90, 91]. Вследствие этого, изучено взаимодействие пирокатехин-тиоэфиров с супероксид анион-радикалом.

На ЦВА-кривых восстановления кислорода (рис. 4.3) при введении в раствор пирокатехинов наблюдается изменение электрохимической картины. На прямой ветви вольтамперограммы возникает предпик (А) при потенциале, смещенном в анодную область.

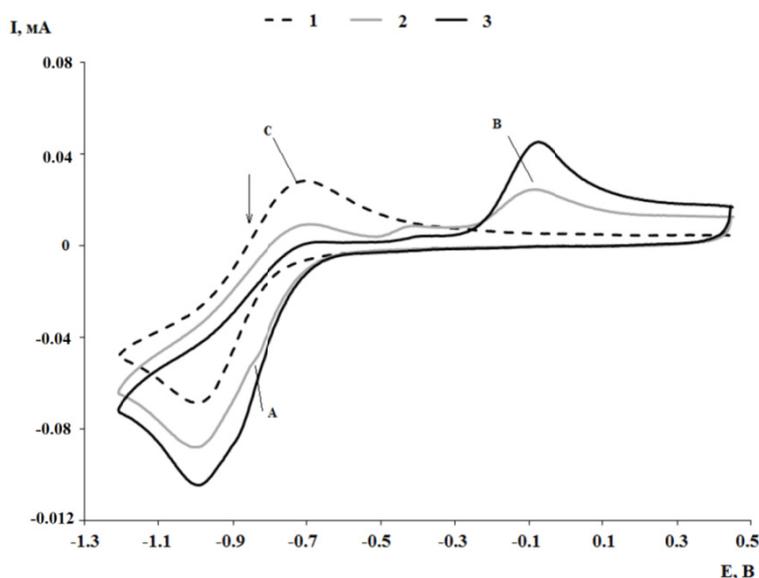


Рис. 4.3. ЦВА-кривые восстановления кислорода при различных концентрациях соединения 4: кривая 1 ($0 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$); кривая 2 ($2 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$), кривая 3 ($4 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$) (при развертке потенциала от $+0,5$ до $-1,20 \text{ В}$) (CH_3CN , Cu -электрод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $0,1 \text{ MNBu}_4\text{ClO}_4$, $\nu = 0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$)

На реверсной ветви вольтамперограммы анодный пик окисления супероксид анион-радикала (С) снижается по току, также появляется дополнительный пик (В) в диапазоне потенциалов от $-0,08$ до $0,01 \text{ В}$. Увеличение концентрации пирокатехинов снижает обратимость процесса восстановления кислорода при уменьшении тока анодного пика (С). Этот факт объясняется участием электрогенерированного супероксид анион-радикала в гомогенной химической реакции в растворе. Для оценки эффективности перехва-

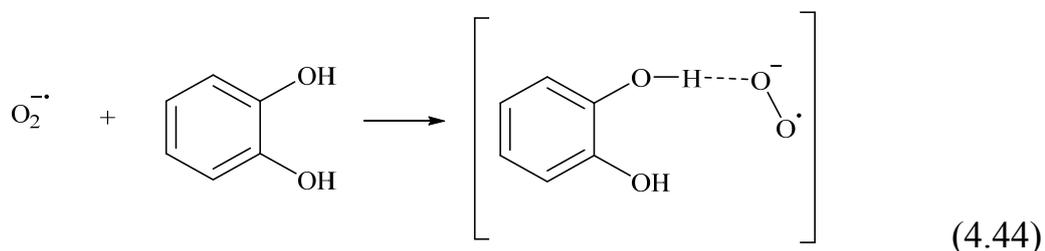
та $O_2^{\cdot-}$ использовали ранее предложенную формулу для расчета IC_{50} по изменению анодного тока окисления супероксид анион-радикала в присутствии добавок пирокатехинов [92]:

$$\Delta I_{pa} (\%) = ((I_{pa}^i - I_{pa}^0) / I_{pa}^0) \cdot 100 \%$$

Для пирокатехин тиозэфиров 1-5 данный показатель фиксируется в узком диапазоне значений от 3,8 до 4,2 ммоль·л⁻¹. Минимальное значение IC_{50} получено для сульфидов 6 и 7 (3,6 и 3,2 ммоль·л⁻¹ соответственно). Для соединения 8 данный показатель составляет 4,5 ммоль·л⁻¹. Пирокатехин-тиозэферы 1-8 проявляют умеренную активность по отношению к $O_2^{\cdot-}$, которая находится на уровне ретиноевой кислоты и биотина, превышая данные для α -токоферола [92].

Для оценки антиоксидантных свойств исследуемых соединений также может служить значение ΔE_p , равное разности потенциалов предпика (А) (при концентрации пирокатехина IC_{50}) и катодного пика кислорода. На примере флавоноидов – эпикатехин, рутин, кверцетин – показано, что большее ΔE_p указывает на увеличение реакционной способности по отношению к супероксид анион-радикалу [93]. По изменению данного показателя исследуемые соединения можно расположить в следующем порядке: 3 (95 мВ) < 2 (100 мВ) < 1 \approx 4 (110 мВ) < 5 (116 мВ) < 8 (102 мВ) < 6 (125 мВ) < 7 (140 мВ). Соединения 6 и 7 проявляют максимальную активность, как и в случае показателя IC_{50} .

Предпик (А) на ЦВА-кривых был зафиксирован для флавоноидов, содержащих пирокатехиновый фрагмент и пирокатехинов с электроноакцепторными группами. Формирование данного пика обусловлено образованием комплекса между анион-радикалом кислорода и субстратом, стабилизированного водородными связями [94] (схема 4.44).



Недавно проведенные квантово-химические расчеты для незамещенного пирокатехина также подтверждали существование подобного комплекса [95].

Для установления природы образующегося интермедиата (В) изучено взаимодействие соединений 1-8 с гидроксидом тетрабутиламмония. Введение двух эквивалентов основания в раствор пирокатехинов 1-8 приводит к исчезновению редок-перехода по пирокатехиновому фрагменту и появле-

нию нового пика окисления в диапазоне потенциалов от 0,01 до –0,08 В. Для 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина ранее регистрировалось аналогичное поведение, которое объясняется образованием моноаниона [96]. Формирование дианиона возможно в результате диспропорционирования *о*-семихинонового радикала или в процессе его одноэлектронного восстановления на электроде. Дианион, обладая высокой основностью, протонируется до моноаниона спиртом или следами воды в растворителе.

Изучено взаимодействие пирокатехин тиозэфиров 4,5 с KO_2 в диметилформамиде в присутствии *цис*-дициклогексан-18-краун-6 эфира. Введение KO_2 в раствор пирокатехина 4 приводит к окрашиванию раствора в течение 30–90 минут, что сопровождается быстрыми изменениям спектра поглощения: возникает широкая полоса ($\lambda = 500\text{--}510$ нм), и плечо в диапазоне 320–330 нм. Фиксируемые изменения аналогичны выше рассмотренным и отвечают образованию *о*-хинона и соответствующего моноаниона [96].

о-Бензохиноны, наблюдаемые в реакции, являются конечными продуктами взаимодействия супероксид анион-радикала с пирокатехинами, поэтому принципиальным остается вопрос о механизме их образования. В качестве основных интермедиатов, приводящих к *о*-бензохинонам, могут выступать 2-гидроксифеноксильный радикал, возникающий при отрыве атома водорода, или *о*-семихиноновый анион-радикал, генерируемый при одноэлектронном переносе, сопряженном с отщеплением двух протонов. Реакция с пероксидом калия приводит к окислению пирокатехина с образованием соответствующего *о*-семихинонового производного, спектр ЭПР которого представляет собой дублет с изотропным *g*-фактором равным 2,0049 (рис. 4.4).

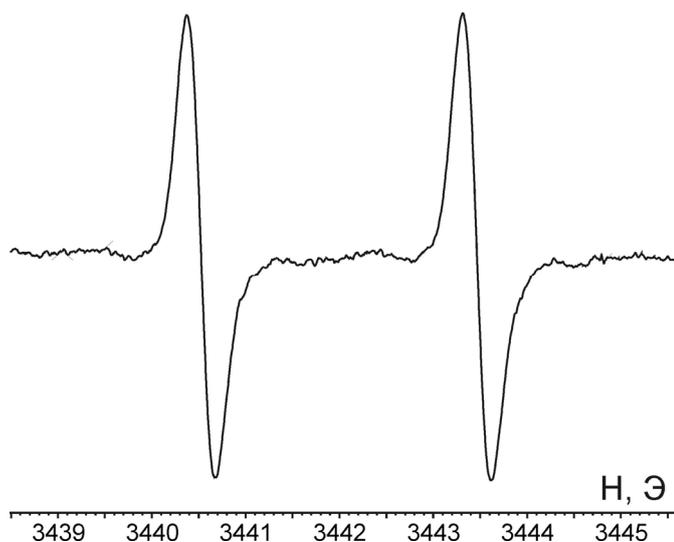
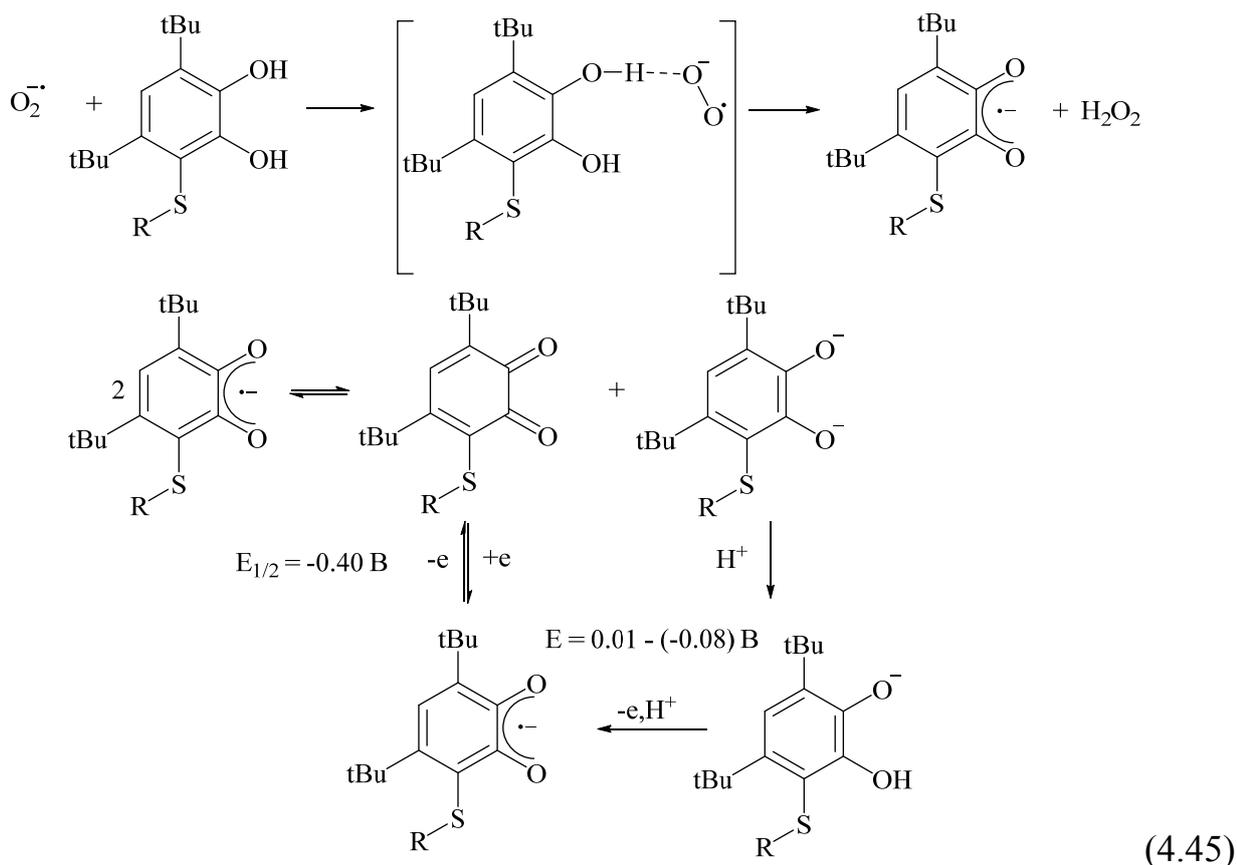


Рис. 4.4. Спектр ЭПР *о*-семихинолята калия – производного $\text{H}_2\text{Cat-S-C}_5\text{H}_{11}$ в ДМФА, образующийся при взаимодействии 2 ($C = 1$ ммоль·л⁻¹) с KO_2 ($C = 2$ ммоль·л⁻¹), в присутствии *цис*-дициклогексан-18-краун-6 эфира ($C = 0,05$ моль·л⁻¹) 293 К

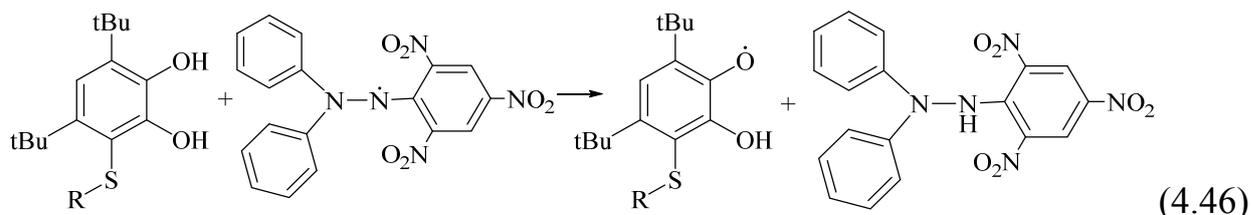
Константа сверхтонкого взаимодействия (СТВ) неспаренного электрона с протоном в положении 5 ароматического кольца *o*-семихинонового радикала составляет $a_i(^1\text{H}) = 2,95$ Э. С течением времени интенсивность спектра быстро падает и за 15 минут снижается примерно в 20 раз, что связано с диспропорционированием *o*-семихинонового радикала до *o*-хинона.

Таким образом, зафиксированно образование именно *o*-семихинонового анион-радикала, что в совокупности с электрохимическими и спектральными данными дает представление о механизме реакции супероксид анион-радикала с исследуемыми пирокатехинами (схема 4.45).



Первоначально образуется комплекс между супероксид анион-радикалом и пирокатехином, фиксируемый только во времени ЦВА эксперимента, далее следует перенос электрона и двух протонов, приводящий к *o*-семихиноновому анион-радикалу. Диспропорционирование последнего способствует генерированию *o*-хинона, наблюдаемого в УФ-видимом спектре, на вольтамперограммах, и дианиона легко протонируемого до моноаниона, окисление которого наблюдается на обратных ветвях ЦВА-кривых. Предложенная схема превращений пирокатехин тиоэфиров согласуется с недавними результатами, учитывающими перенос электрона, сопряженный с отрывом двух протонов [95, 96].

Для пирокатехинов 1-8 показано, что различные заместители в тиоэфирной группе оказывают влияние на реакционной способности по отношению к супероксид анион-радикалу. Интересно было оценить существует ли подобная зависимость при нейтрализации стабильного 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильного радикала (ДФПГ), часто используемого для оценки антирадикальной активности моно- и полифенольных соединений [97]. Реакцию тиоэфиров 1-8 с ДФПГ проводили в деаэрированном растворе CH_3CN (298 К) (схема 4.46).



Антирадикальную активность тиоэфиров определяли по изменению EC_{50} , TEC_{50} и АЕ, как комплексного показателя, позволяющего оценить не только способность вещества к отрыву атома водорода, но и скорость реакции с радикалом ДФПГ. Сравнительные данные по антирадикальной активности представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Показатели антирадикальной активности соединений 1-8
в тесте с ДФПГ радикалом (CH_3CN , 298 К)

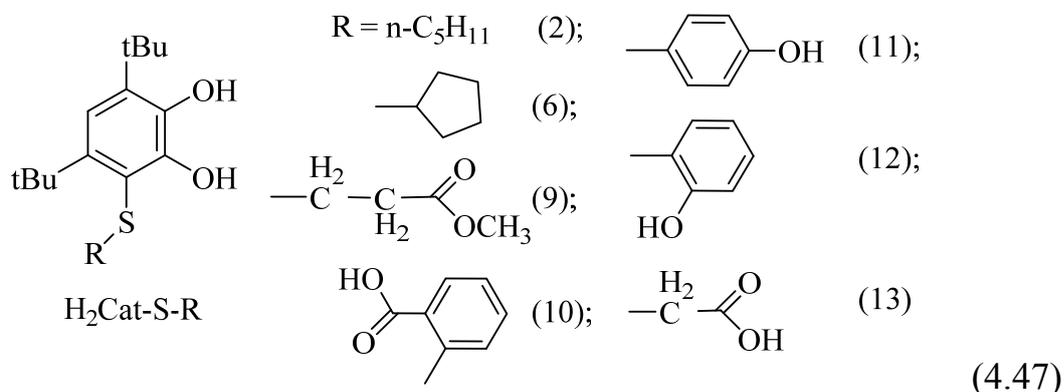
№	Соединение	EC_{50} , $\text{ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$	TEC_{50} , мин	АЕ, 10^{-3}
1	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_4\text{H}_9$	$12,0 \pm 0,5$	50	1,67
2	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_5\text{H}_{11}$	$16,0 \pm 0,4$	40	1,56
3	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_6\text{H}_{13}$	$15,9 \pm 0,7$	40	1,57
4	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_7\text{H}_{15}$	$12,8 \pm 0,3$	50	1,56
5	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_8\text{H}_{17}$	$14,5 \pm 0,6$	40	1,72
6	$\text{H}_2\text{Cat-S-cyclo-C}_5\text{H}_9$	$11,1 \pm 0,9$	35	2,57
7	$\text{H}_2\text{Cat-S-C}_6\text{H}_5$	$12,0 \pm 0,7$	40	2,08
8	$\text{H}_2\text{Cat-S-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$11,5 \pm 0,4$	32	2,71
	3,5-ди- <i>трет</i> -бутилпирокатехин	$13,1 \pm 1,3$	60	1,33

Пирокатехин тиоэфиры в целом проявляют достаточно высокую антирадикальную активность, которая сопоставима с эфирами галловой кислоты [98]. Минимальные значения EC_{50} получены для соединений 6-8, что согласуется данными по их взаимодействию с супероксид анион-радикалом.

Для тиоэфиров 1-5 увеличение числа атомов углерода в гидрофобной углеводородной группе не ведет к значительному изменению как показателя EC_{50} , так и TEC_{50} . Присутствие тиоэфирной группы способствует снижению времени достижения равновесного состояния по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином, что указывает на увеличение антирадикальной активности тиоэфиров. Следует отметить, что снижение параметра TEC_{50} для тиоэфиров 6-8, что будет значительно влиять на их реакционную способность по отношению к короткоживущим радикалам, образующимся в биологических системах, что находит подтверждение в реакции с супероксид анион-радикалом. Число превращенных молекул дифенилпикрилгидразила для соединений 2, 3 и 5 составляет менее двух. Для большинства соединений $n_{дфпг} \geq 2$. Полученные результаты согласуются с электрохимическими данными по числу электронов, участвующих в первой анодной стадии. Эффективность антирадикального действия (АЕ), как комплексный показатель, позволяет провести сравнительную оценку исследуемых соединений. В соответствии с ранее предложенной классификацией [99] тиоэфиры 1-8 характеризуются средней величиной показателя АЕ ($AE > 1 \cdot 10^{-3}$). Наличие тиоэфирной группы с циклопентильным, фенильным и бензильным заместителями в случае соединений 6-8 приводит к увеличению реакционной способности пирокатехинового фрагмента по отношению к супероксид анион-радикалу дифенилпикрилгидразилу.

Таким образом, введение дополнительной функциональной группы способствует расширению диапазона редокс-свойств соединений 1-8 за счет возможности окисления сульфидного мостика. С привлечением совокупности электрохимических и спектральных методов анализа изучено взаимодействие соединений 1-8 с супероксид анион-радикалом и KO_2 . Сравнительная оценка реакционной способности позволила установить, что заместители в тиоэфирной группе – циклопентильный, фенильный и бензильный оказывают большее влияние на антирадикальную активность, чем алкильные фрагменты. Механизм взаимодействия супероксид анион-радикала пирокатехинами предполагает одноэлектронный перенос, сопряженный с отрывом двух протонов. Определены основные показатели антирадикальной активности соединений 1-8 в тестеДФПГ радикалом. Установлено, что наличие тиоэфирной группы способствует сокращению времени реакции, а, следовательно, увеличению показателя АЕ.

Для оценки влияния различных групп при атоме серы были получены тиоэфиры, сочетающие пирокатехиновый фрагмент с различными малополярными, полярными и редокс-активными группами (схема 4.47).



Исследованы электрохимические свойства и антиоксидантная активность в реакциях с ДФПГ радикалом, промотированном окислении глутатиона, окислительном повреждении ДНК и пероксидном окислении липидов гомогената печени крыс Wistar.

Методом ЦВА изучены электрохимические свойства вышеуказанных пирокатехинов в ацетонитриле на СУ-электроде. Значения редокс-потенциалов исследуемых соединений представлены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Потенциалы окисления соединений 9-13 по данным метода ЦВА и результаты антирадикальной активности тиоэфиров в реакции с ДФПГ радикалом (СУ-электрод, CH₃CN, $\nu = 0,20 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$, $0,1 \text{ М N Bu}_4 \text{ ClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, Ar, Ag/AgCl/KCl (нас.))

Соединение	E^{ox1} , В	E^{ox2} , В	EC ₅₀ , ммоль	TEC ₅₀ , мин	AE · 10 ³
9	1,21	1,64	13,0 ± 0,6	13,3 ± 0,3	5,78 ± 0,35
10	1,00	1,63	14,0 ± 0,9	10,3 ± 0,2	7,14 ± 0,40
11	1,13	1,26 1,61	11,5 ± 0,8	30,1 ± 0,5	2,90 ± 0,24
12	1,21	1,34 1,59	13,0 ± 0,5	4,5 ± 0,2	17,10 ± 1,58
13	1,21	1,67	13,2 ± 0,9	10,0 ± 0,4	7,61 ± 0,80
CatH ₂	1,11	–	13,5 ± 1,3	60,0 ± 1,0	1,33 ± 0,15
α-Токоферол	0,97	–	12,0 ± 0,5	15,1 ± 0,4	5,55 ± 0,1

Для соединений 9, 10 и 13 фиксируется электрохимическое поведение аналогичное поведению ранее рассмотренных тиоэфиров с гидрофобными углеводородными группами: на ЦВА наблюдаются два пика окисления, первый из которых отвечает электроокислению пирокатехинового фрагмента, а второй – редокс-превращениям сульфидного мостика (рис. 4.5). Особенностью соединений 11 и 12 является присутствие дополнительной электроактивной фенольной группы, что оказывает влияние на редокс-поведение.

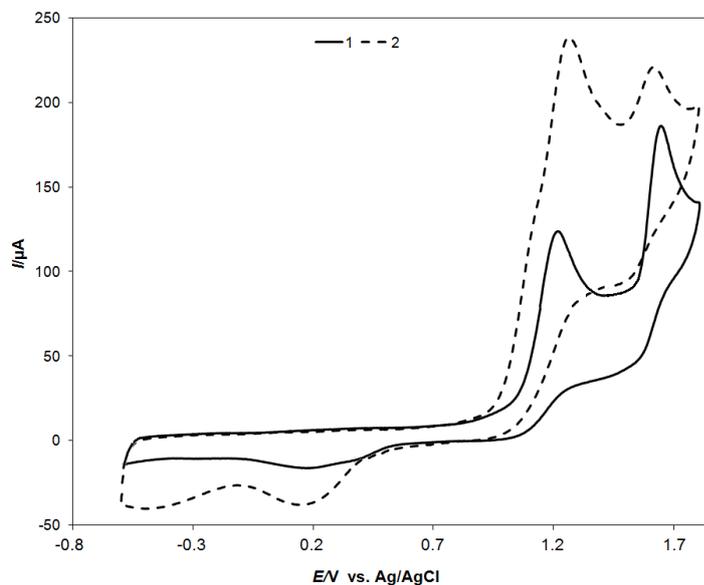


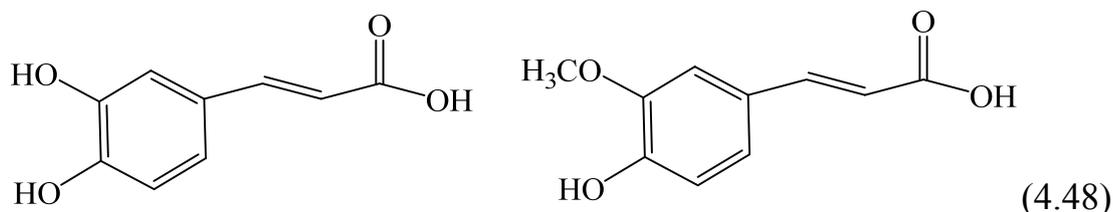
Рис. 4.5. ЦВА окисления тиоэфиров 9 (кривая 1) и 11 (кривая 2) – в диапазоне развертки потенциала от $-0,6$ до $+1,8$ В (CH_3CN , СУ-анод, $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}$, $0,1\text{MNBu}_4\text{ClO}_4$, $C = 3 \text{ ммоль}\cdot\text{л}^{-1}$, $\nu = 0,2 \text{ В}\cdot\text{с}^{-1}$, аргон)

Электроокисление соединений 11 и 12 протекает в три последовательные стадии (рис. 4.5 (2)). Первый редокс-переход вовлекает пирокатехиновую группу и ведет к генерированию *o*-бензохинона. Значение $E^{\text{ox}1}$ для соединения 11 смещается в катодную область на $0,08$ В по сравнению с другими пирокатехинами. Несмотря на более катодный потенциал окисления соединение 11 является термодинамически более стабильным по сравнению с тиоэфиром 12, который имеет тенденцию к аутоокислению в аэробных условиях. Вторым анодным пиком при $1,26$ В ($1,34$ В) наблюдается только соединений 11 и 12, что предполагает участие фенольной группы в электрохимической реакции. Значение потенциала третьего пика идентично вышеописанным соединениям и указывает на вовлечение тиоэфирного линкера в редокс-процессе. Однако низкая интенсивность тока третьего анодного характеризует протекание химических реакций в растворе, приводящих к частичной деструкции электрогенерированных интермедиатов.

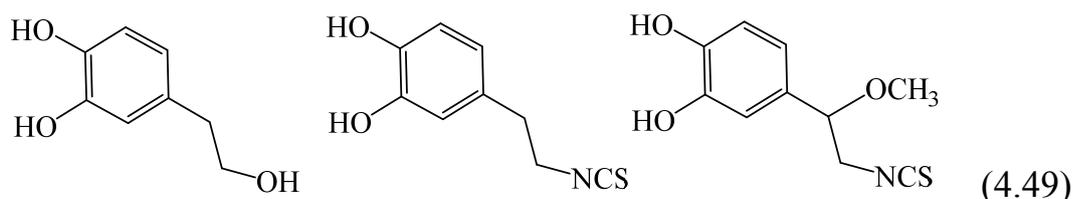
Значения редокс-потенциалов часто используются для прогнозирования антиоксидантной активности, поскольку величины потенциалов окисления взаимосвязаны с электронодонорными свойствами молекул, которые определяют антирадикальные свойства. Соединения с менее положительным потенциалом окисления обладают большей антирадикальной активностью. Однако не только значение редокс-потенциала влияет на антиоксидантный эффект, но и способность к ионизации полярных групп, возможное число доступных редокс-состояний, стабильность образующихся интермедиатов, генерируемых при окислении. В случае соединений 11 и 12 комбинация пи-

рокатехинового и фенольного фрагментов приводит к смещению второго потенциала окисления в катодную область по сравнению с известным фенольным антиоксидантом – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом (1,50 В) [100].

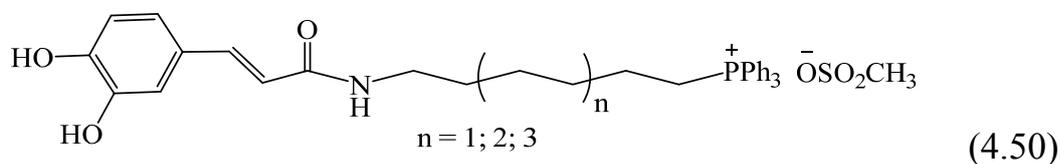
Реакция с ДФПГ-радикалом одна из наиболее часто используемых для оценки антирадикальных свойств природных и синтетических антиоксидантов. Вследствие этого продолжены исследования тиоэфиров 9-13 в тесте с ДФПГ. Ранее на примере реакции ДФПГ с аскорбиновой кислотой и витамином Е было показано, что достижение равновесного состояния происходит быстро и параметр EC_{50} позволяет рассчитать стехиометрию реакции, т. е. количество радикалов нейтрализуемых одной молекулой антиоксиданта [101]. Для всех исследуемых тиоэфиров наблюдаются близкие значения данного параметра в диапазоне 4,5–60 минут при комнатной температуре. Исследуемые соединения имеют более низкие значения показателя EC_{50} , чем коффеиновая и феруловая кислоты, также содержащие пирокатехиновый фрагмент [102] (схема 4.48).



Результаты, полученные для соединений 9-13, сопоставимы с данными для ряда соединений с пирокатехиновым фрагментом: природный аналог – гидрокситирозол ($13,4 \pm 0,6$ ммоль), синтетические производные с тиоцианатной группой ($16,6 \pm 1,0$ ммоль) и гидрохлоридом допамина [103] (схема 4.49).



В тоже время значение EC_{50} для тиоэфиров 9-13 снижается вдвое по сравнению с синтетическими митохондриотопными антиоксидантами, также характеризующимися наличием пирокатехинового кольца и различных линкерных групп (углеводородной цепи или фрагмента полиэтиленгликоля) [104–106] (схема 4.50).



Анализ вышеперечисленных данных свидетельствует о выраженной антирадикальной активности полученных тиоэфиров. В то же время достижения равновесного состояния значительно различаются для исследуемых соединений. Наличие тиоэфирного мостикового фрагмента благоприятствует снижению TEC_{50} по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином. Варьирование полярности заместителей при атоме серы пентил (2), циклопентил (6), 4-гидроксифенил (11), эфирной (9) или карбоксильных (10,13) способствует понижению показателя TEC_{50} . Данный параметр связан с реакционной способностью соединений по отношению к короткоживущим радикальным интермедиатам, генерируемым в биологических системах. Положение гидроксильной группы в фенильном кольце также влияет на TEC_{50} , поскольку соединение 12 имеет минимальное значение, в то время как пирокатехин 11 менее активен.

Показатель эффективности антирадикального действия (АЕ) сочетает два параметра EC_{50} и TEC_{50} , что позволяет оценить и способность к отдаче электрона (или атома водорода) и скорость реакции с ДФПГ радикалом. В соответствии с предложенной классификацией [99] тиоэфиры 9, 10, 12 и 13 характеризуются высоким значением АЕ, превосходящим данные для алкилгаллатов и α -токоферола [107]. Наиболее активным соединением в тесте с ДФПГ радикалом является тиоэфир 12, содержащий гидроксильную группу в *орто*-положении фенильного кольца. Возможность ионизации по кислотному типу в случае соединений 10 и 13 значительно снижает показатель TEC_{50} , что обуславливает рост эффективности антирадикального действия.

Число превращенных молекул ДФПГ радикала ($n_{ДФПГ}$) согласуется с результатами, полученными для пирокатехинов в ацетонитриле [108, 109]. Для соединений 9, 10 и 13 данный показатель близок к двум, что предполагает окисление пирокатехинового фрагмента до *о*-бензохинона и согласуется с данными электрохимических исследований.

Для соединений 11 и 12 данный показатель не превышает значение 2,2, что также указывает на участие только пирокатехинового фрагмента в реакции с ДФПГ.

В целях установления механизма окисления тиоэфиров 11 и 12 проведена реакция с оксидом свинца (IV) [110]. Окисление соединения 11 протекает с образованием *о*-семихинолятных производных свинца и спектр ЭПР с дублетом ($g_i = 2,0004$) и сателлитным расщеплением является типичным для *о*-семихинолятов свинца(II) (рис. 4.6).

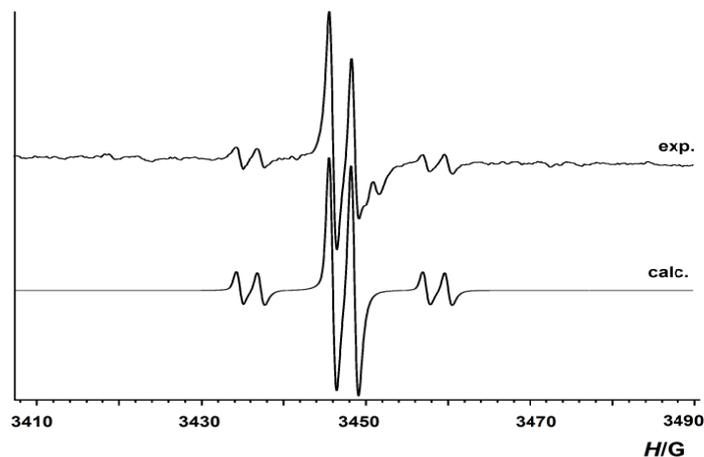
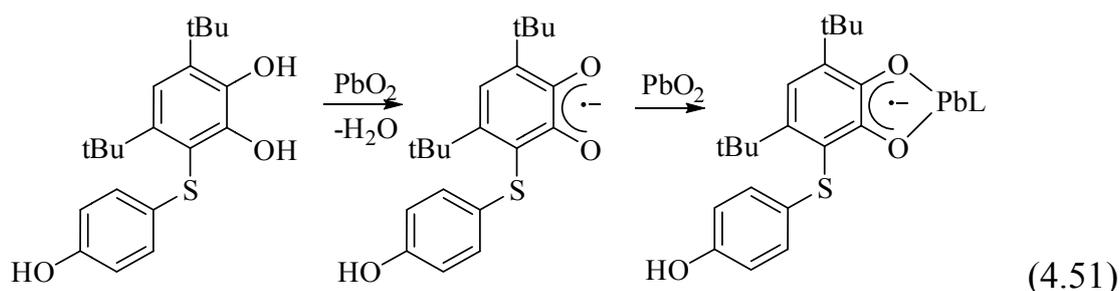


Рис. 4.6. Спектр ЭПР системы «11 + PbO₂» в толуоле при нагревании при 60 °С в течение 30 минут

Подобное поведение можно объяснить первоначальным образованием *o*-семихинонового анион-радикала, который далее координируется на металл (схема 4.51).



Сверхтонкая структура спектра обусловлена расщеплением сигнала на ядре протона в 5-м положении *o*-семихинонового шестичленного кольца с сателлитным расщеплением на магнитном изотопе свинца (²⁰⁷Pb, 22,1%, $I = 1/2$): $a_i(^1\text{H}) = 2,65 \text{ G}$, $a_i(^{207}\text{Pb}) = 22,75 \text{ G}$ [91]. Кроме основного сигнала наблюдаются также сигналы меньшей интенсивности, свидетельствующие об образовании *o*-семихиноновых производных свинца различного строения. Реакция тиоэфира 12 с оксидом свинца(IV) протекает без нагревания и приводит к образованию *o*-семихинолятных производных. Эти данные согласуются с большей реакционной способностью пирокатехина 12 по отношению к ДФПГ радикалу. Следует отметить, что в данном случае при окислении образуется смесь большего числа парамагнитных продуктов. Основной спектр представляет собой дублет с сателлитами на магнитном изотопе свинца (рис. 4.7).

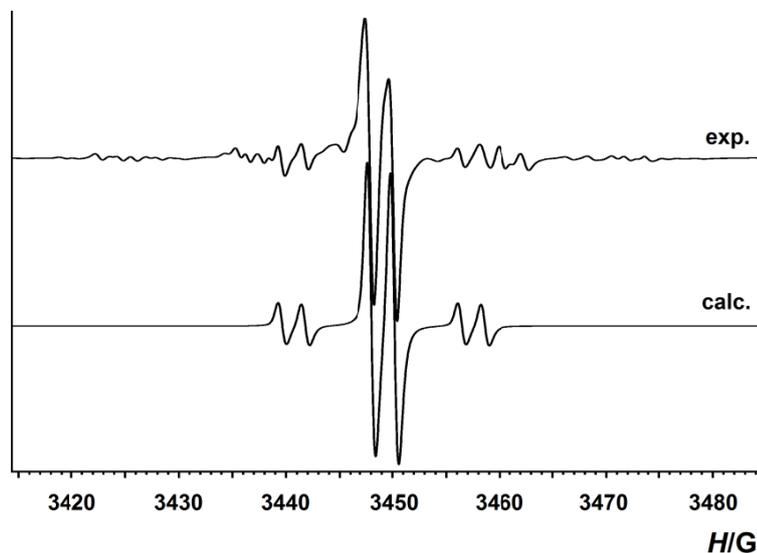
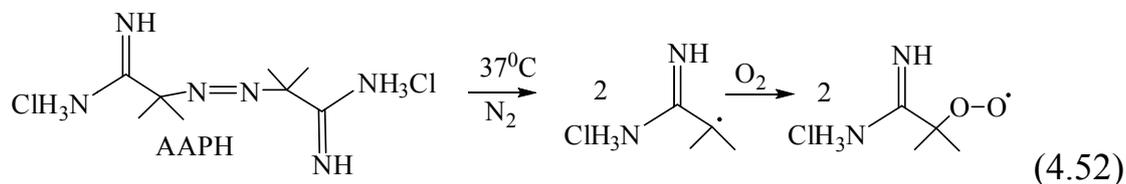


Рис. 4.7. Спектр ЭПР системы «12 + PbO₂» в толуоле при комнатной температуре в течение 1 часа

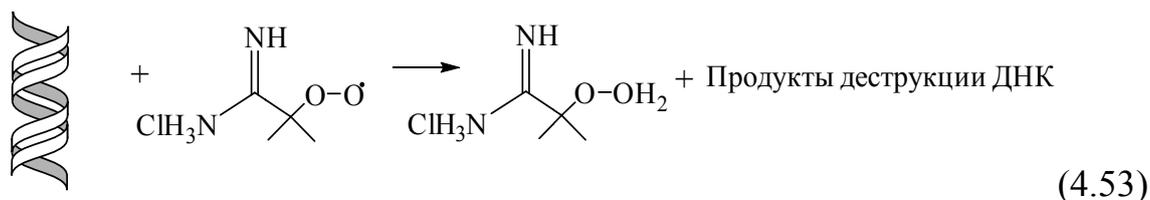
Параметры данного спектра близки к параметрам спектра, полученного для пирокатехина 11: $g_i = 2,0000$, $a_i(^1\text{H}) = 2,2 \text{ G}$, $a_i(^{207}\text{Pb}) = 16,8 \text{ G}$. Некоторое уменьшение константы СТВ на магнитном изотопе свинца может свидетельствовать о дополнительной координации гидроксильной группы в *орто*-положении фенильного кольца на атом свинца.

Нарушение структуры молекулы ДНК соединениями, обладающими пирокатехиновым структурным фрагментом, обусловлено генерацией *о*-семихиноновых анион-радикалов, которые далее легко трансформируются в соответствующие *о*-бензохиноны. Редокс-превращения *о*-семихиноновых радикалов в присутствии кислорода приводят к образованию активных форм кислорода (АФК), неконтролируемое генерирование которых способствует нарушениям в структуре ДНК [111]. Влияние исследуемых тиоэфиров 2, 6, 9-13, а также 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина (CatH₂) и тролокса (водорастворимого аналога витамина E) на промотируемое окислительное повреждение ДНК в реакции с 2,2'-азобис(2-амидинпропан) дигидрохлоридом (AAPH) оценивали по количеству образующихся карбонильных соединений, формирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный комплекс (TBARS) [112, 113].

Инициатор (AAPH) разлагается при температуре 37 °C с образованием алкильных радикалов, которые в присутствии кислорода превращаются в пероксильные радикалы (ROO•) (схема 4.52).



Радикальный инициатор промотирует окислительные повреждения молекул ДНК, что приводит к образованию продуктов деструкции ДНК, образующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой (TBARS) (схема 4.53).



В присутствии добавок тиоэфиров и тролокса наблюдается снижение концентрации TBARS по сравнению с контрольным экспериментом (рис. 4.8), что указывает на ингибирующее влияние соединений.

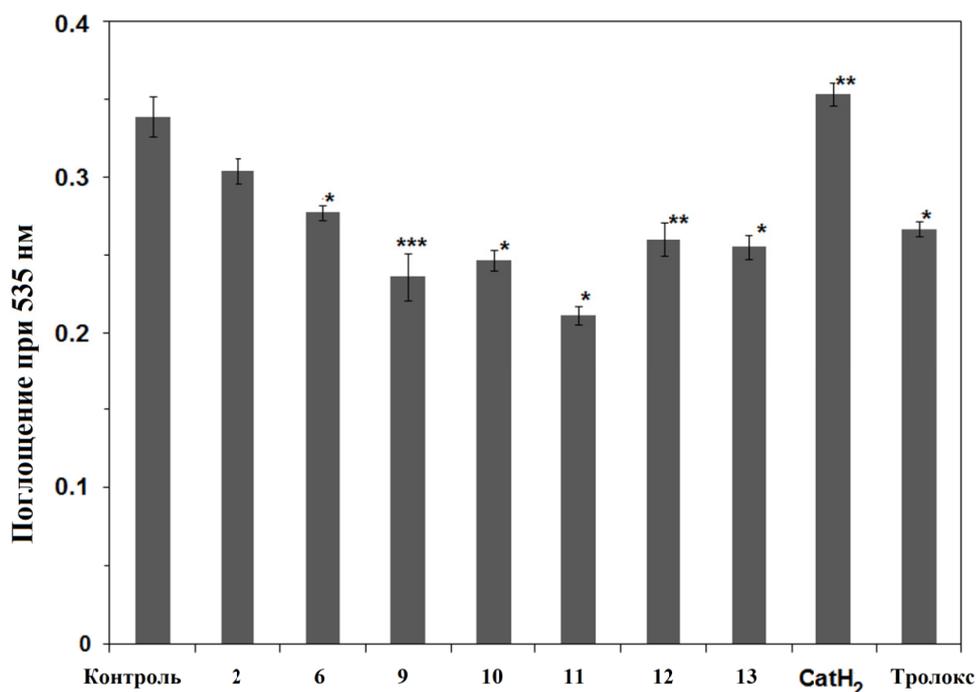
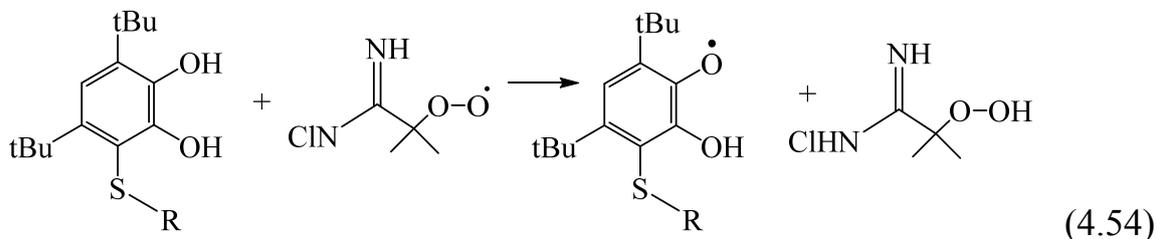


Рис. 4.8. Изменение поглощения TBARS в процессе промотированного повреждения ДНК (мг·мл) индуцированного 40 ммоль ААРН в присутствии исследуемых соединений, CatH₂ и тролокса (50 ммоль) (**p* < 0,005; ***p* < 0,01; ****p* < 0,05)

Следовательно, в данном тесте целевые вещества выступают в роли антиоксидантов, ингибируя окислительные повреждения молекул ДНК (схема 4.54).



Гидрофобные тиозфиры 2 и 6 являются менее активными: концентрация TBARS снижается незначительно на 10,3 и 18,2 %. Соединения 9-11, содержащие полярные группы проявляют более выраженное антиоксидантное действие, уменьшая содержание TBARS: $69,6 \pm 4,4$ % (9), $72,7 \pm 1,9$ % (10), $62,3 \pm 1,8$ % (11). Антиоксидантная активность соединений 12 и 13 сопоставима с данными, полученными для тролокса. В данном эксперименте показано, что введение тиозэфирной группы в пирокатехиновое кольцо способствует появлению ингибирующих свойств у исследуемых соединений по сравнению с 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином, который характеризуется слабым промотирующим эффектом ($103,1 \pm 3,8$ %). Наиболее многообещающие результаты получены для соединения 11 с дополнительной фенольной группой, в то же время тиозфир 12 не проявляет подобной высокой активности ($76,8 \pm 2,9$ %). Как и в случае реакции с ДФПГ радикалом наиболее активными соединениями являются вещества 9-11 с полярными группами.

Для оценки влияния тиозэфиров, содержащих различные гидрофобные группы при атоме серы, на концентрацию TBARS исследованы соединения 1-4, 7, 8 (рис. 4.9).

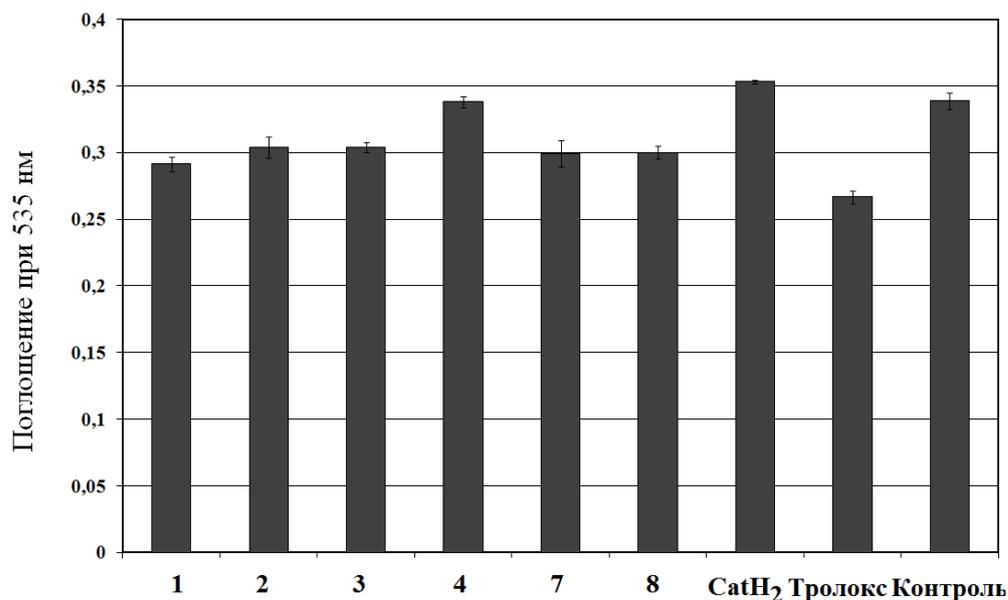


Рис. 4.9. Изменение поглощения TBARS

в процессе промотированного повреждения ДНК (мг·мл) индуцированного 40 ммоль ААРН в присутствии исследуемых соединений, CatH₂ и тролокса (50 ммоль)

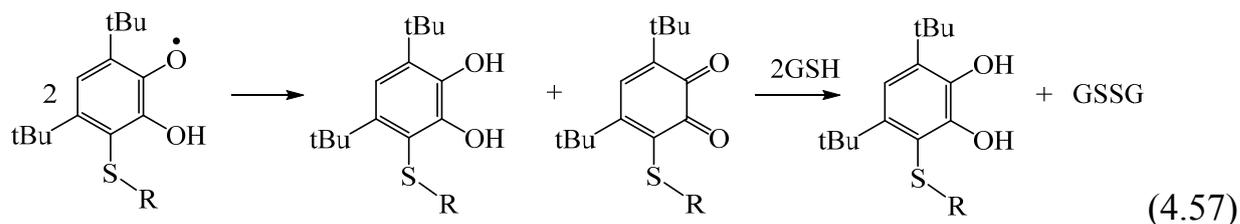
**Изменение концентрации глутатиона во времени в присутствии инициатора ААРН и исследуемых тиоэфиров, CatH₂, Тролокса (С = 0,1 ммоль).
Реакционную смесь (GSH + ААРН), содержащую 2,0 ммоль ААРН и 0,1 ммоль GSH в фосфатном буфере рН 7,4, инкубировали при температуре 37 °С в течение 180 минут**

Соединение	1 ч	2 ч	3 ч
2	80,6 ± 1,8	67,2 ± 1,4	43,1 ± 1,5
6	80,2 ± 0,9	70,7 ± 2,9	48,2 ± 0,7
9	70,9 ± 0,8	58,8 ± 1,2	37,9 ± 0,5
10	46,3 ± 2,3	27,2 ± 0,5	9,8 ± 1,1
11	57,5 ± 0,6	37,9 ± 1,1	21,1 ± 1,0
12	77,5 ± 0,9	68,2 ± 1,6	40,9 ± 1,5
13	59,1 ± 1,3	42,0 ± 1,2	29,6 ± 0,8
CatH ₂	59,6 ± 0,8	42,6 ± 0,6	30,3 ± 0,7
Тролокс	80,2 ± 0,4	68,3 ± 0,4	46,6 ± 0,3
Контроль	75,3 ± 0,8	62,4 ± 3,0	40,2 ± 2,8

В зависимости от проявляемого эффекта исследуемые тиоэфиры можно разделить на две группы. Первая группа содержит вещества 2, 6 и 12, в присутствии которых наблюдается слабый ингибирующий эффект: концентрация глутатиона незначительно превышает данные контрольного эксперимента. Полученные результаты указывают на протекторное влияние соединений по отношению к промотируемому окислению глутатиона. Наилучшие показатели получены для соединения 6, поскольку концентрация глутатиона уменьшается только на 18 % от исходной за первый час. В ходе длительно протекающего процесса антиоксидантная эффективность соединения 6 практически не изменяется. Все три соединения имеют сопоставимую с Тролоксом ингибирующую активность.

Вторую группу соединений представляют вещества 9-11 и 13, а также 3,5-ди-трет-бутилпирокатехин, оказывающие значительный промотирующий эффект. Концентрация глутатиона снижается до 10 и 30 ммоль по сравнению с контрольным экспериментом. Подобное поведение можно объяснить образованием соответствующих *o*-бензохинонов. При взаимодействии пирокатехинов с пероксильными радикалами наличие полярных групп способствует быстрому диспропорционированию первоначально образующихся 2-гидроксифеноксильных радикалов до *o*-бензохинонов. Наличие инициатора в растворе и восстанавливающего агента (GSH) благоприятствует цикли-

ческим превращениям пирокатехи/*o*-бензохинон, что ведет к значительному снижению концентрации глутатиона (схема 4.57). Подобное поведение ранее наблюдалось для производных галловой кислоты [116].



Антиоксидантный эффект соединений 2,6 и 12 можно объяснить их большей гидрофобностью. Соединения 2 и 6 в ряду рассмотренных являются наиболее гидрофобными, но, тем не менее, проявляют антиоксидантную активность в гидрофильной среде. Ранее подобные закономерности наблюдались для природных антиоксидантов, содержащих пирокатехиновые фрагменты гидрофобные углеводородные группы [117]. Способностью соединений 2 и 6 к образованию мицелл или других агрегатов в водной фазе возможно объяснить подобное поведение. Образование мицелл может потенциально благоприятствовать увеличению стабильности генерированных интермедиатов. Для соединения 12 свойственно протекание процесса аутоокисления, кроме того реакция с окислителями – оксидом свинца(IV) протекает легко, без нагревания. Присутствие пирокатехинового и дополнительного фенольного фрагмента позволяет эффективно нейтрализовать радикальные частицы, что приводит к появлению выраженного антиоксидантного действия.

В реакции глутатиона с ААРН несколько соединений оказались прооксидантами, вследствие этого интересно оценить их прооксидантный потенциал в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс (Wistar), как неферментативного процесса, протекающего при наличии $(\text{NH}_4)\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ и аскорбиновой кислоты в растворе. Интенсивность процесса ПОЛ оценивал и по количеству продуктов TBARS [118]. Окисление полиненасыщенных жирных кислот в радикально-цепных процессах приводит к образованию карбонильных соединений, формирующих окрашенный комплекс с тиобарбитуровой кислотой (TBARS), что позволяет дать приблизительную оценку интенсивности окислительного стресса, обусловленного реакцией пероксидного окисления липидов. Концентрацию TBARS определяли методом УФ-видимой спектроскопии при длине волны 535 нм (рис. 4.10).

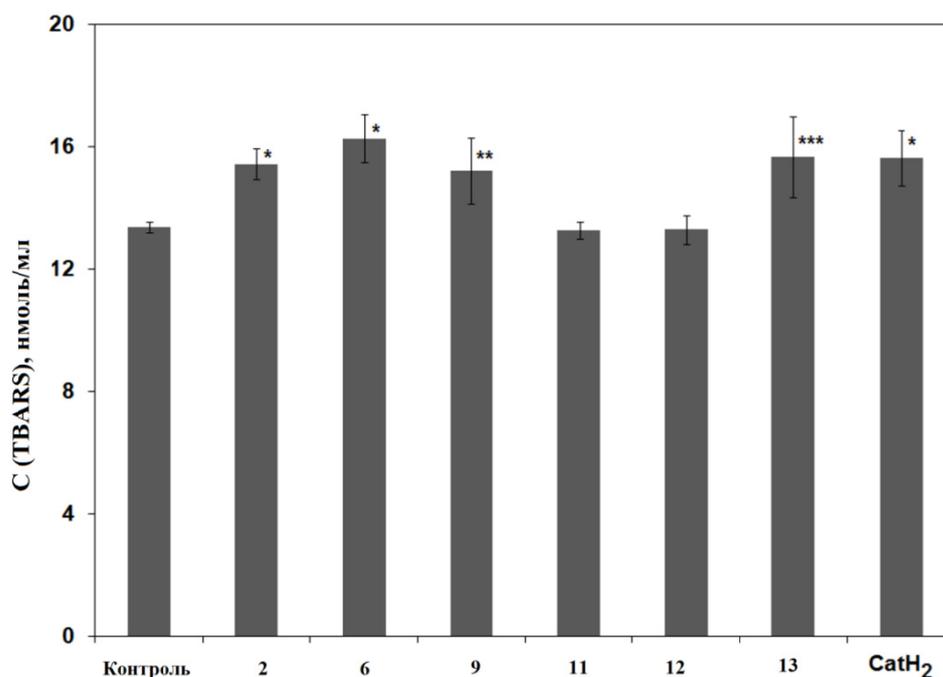


Рис. 4.10. Содержание TBARS в гомогенатах печени крыс (Wistar) *in vitro*, в присутствии целевых соединений и CatH₂ (концентрация тиоэфиров в реакционной среде 0,1 ммоль, 1 ч, без добавок – контроль (* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$))

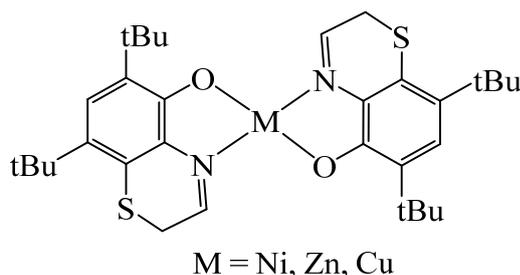
В противоположность эксперименту по промотированному окислительному повреждению молекул ДНК, незначительное повышение концентрации TBARS (13–20 %) наблюдалось при инкубации соединений 2, 6, 9 и 13 с гомогенатом печени крыс. Полученные данные указывают на слабое промотирующее влияние соединений на процесс ПОЛ. В тоже время для растворов, содержащих соединения 11 и 12, уровень ПОЛ остается идентичным контрольному эксперименту. Для соединений фенольного типа свойственна инверсия свойств с течением времени, поэтому на примере соединения 11 было увеличено время инкубации до трех часов. В результате в контрольном опыте концентрация TBARS увеличилась до $17,02 \pm 0,28$ нмоль/мл, а для раствора, содержащего тиоэфир 11 данный показатель составил $14,24 \pm 0,40$ нмоль/мл. Таким образом, показано, что в целом тиоэфир с фенольной группой с течением времени проявляет слабое антиоксидантное действие, снижая уровень TBARS на 17 %.

Антиоксиданты, часто являясь редокс-активными молекулами, в определенных условиях могут оказывать прооксидантное действие. Соединения 9 и 13, а также 3,5-ди-трет-бутилпирокатехин имеют склонность к промотированию реакции окисления глутатиона и интенсификации процесса ПОЛ гомогената печени крыс. В отличие от них тиоэфиры с фенольными группа-

ми оказывают противоположный эффект на реакцию промотора с глутатионом, но в тоже время не проявляют выраженный антиоксидантный эффект в реакции пероксидного окисления липидов. Кроме того, для тиоэфиров 10, 13 и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина свойственно промотировать реакцию окисления глутатиона, что может указывать на их потенциальное токсическое действие на живые организмы.

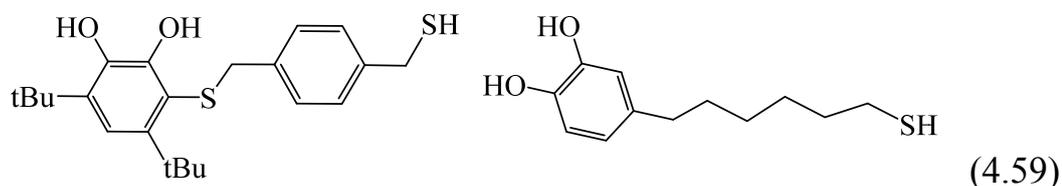
Таким образом, для пирокатехин тиоэфиров с различными функциональными группами характерно две стадии окисления по пирокатехиновой группе и тиоэфирному линкеру. Наличие фенольной группы при атоме серы приводит к появлению дополнительного редокс-перехода. В реакции с ДФПГ радикалом присутствие полярных групп при атоме серы не влияет на стехиометрию реакции, но значительно снижает время достижения равновесного состояния. В процессе окислительного повреждения ДНК все исследуемые тиоэфиры проявляют выраженную ингибирующую активность. В большинстве модельных реакций соединениям 2, 6 и 11 свойственно антиоксидантное действие. Вещества 9, 10 и 13 с полярными ионизируемыми группами при атоме серы обладают двойственным действием: антиоксиданты в реакциях с ДФПГ радикалом и процессе ингибирования промотированного повреждения молекул ДНК, прооксиданты в реакции промотированного окисления глутатиона и пероксидного окисления липидов печени крыс. Варьирование природы вспомогательных групп в тиоэфирном фрагменте позволяет модулировать свойства подобного рода соединений, что, в свою очередь, открывает перспективы для создания веществ с заданной активностью.

Синтез новых тиоэфиров, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного пирокатехина, представляет интерес, как с точки зрения исследования антиоксидантных свойств полифункциональных соединений, так и новых объектов координационной химии. В ряду подобного рода лигандов наиболее активно исследуемыми являются производные 4,6-ди-*трет*-бутилпирокатехина, содержащие в положении 3 тиоэфирные группу. Получены комплексы Cu(II), Zn(II), Ni(II) на основе производных пространственно-затрудненного пирокатехина с фрагментами цистамина и цистеина [119, 120] (схема 4.58).

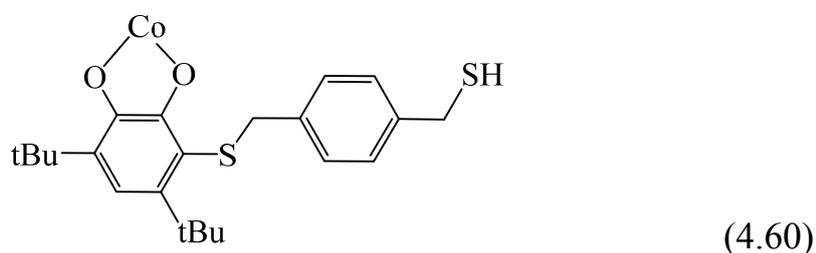


(4.58)

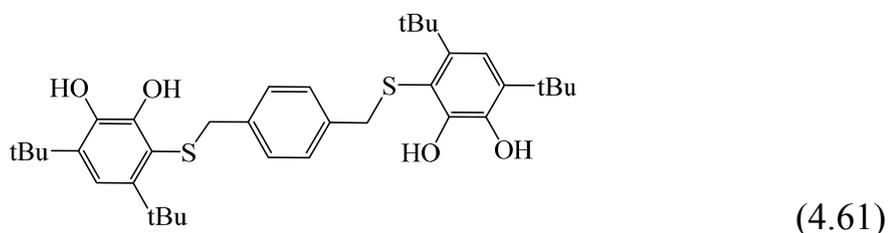
Сочетание пирокатехинового фрагмента и свободной меркапто-группы позволяет получать бифункциональные соединения, обладающие как хелатирующими свойствами, так и способностью к адсорбции на поверхности [121] (схема 4.59).



Тио-линкер позволяет образовывать также ковалентные связи с металлом, в частности с золотом. Для комплексов кобальта с катехолатным лигандом подобного типа свойственно явление редокс-изомерии [122] (схема 4.60).



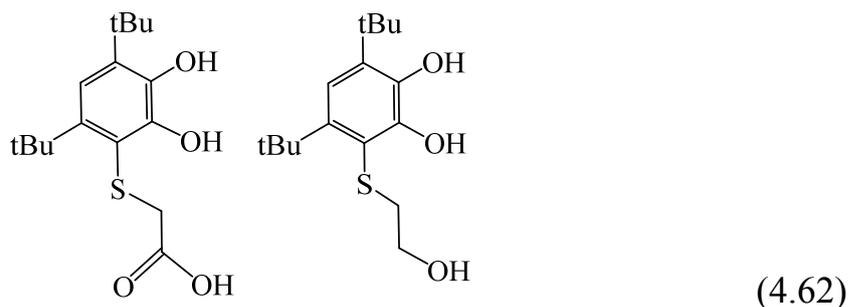
Взаимодействие свободной тиокси-группы со второй молекулой 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинона приводит к образованию мостикового бис-пирокатехина (схема 4.61).



На основе данного лиганда получен биядерный комплекс кобальта. В зависимости от используемого вспомогательного азотсодержащего тетрадентатного лиганда наблюдается различное распределение заряда между низкоспиновым Co(III)-катехолатным фрагментом и высокоспиновой Co(II)-*о*-семихинолятной формой лиганда. Серосодержащие функционализированные диоксоленовые лиганды являются новыми строительными блоками для дизайна молекулярных переключателей [123].

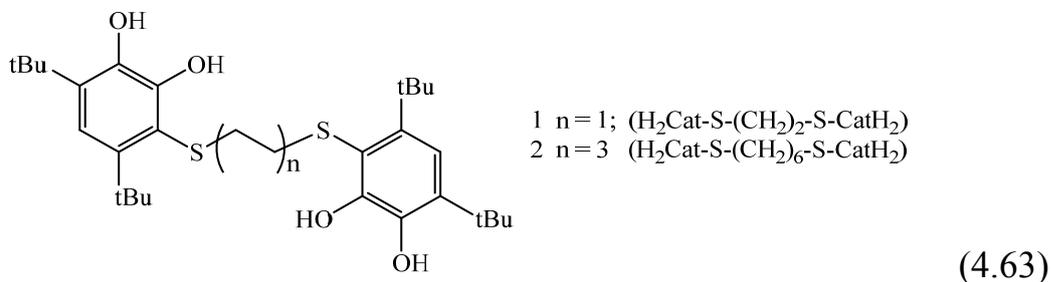
Соединения металлов на основе серосодержащих катехолатных/*о*-семихинолятных лигандов наряду с возможностью проявления редокс-изомерии обладают биологической активностью. Комплексы меди(II)(CuL₂) с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,2-бензолдитиолом и

2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной кислотой характеризуются выраженной антигрибковой активностью [124] (схема 4.62).



Для соединений железа(II), меди(II), а также родственных комплексов кобальта(II), никеля(II) и цинка(II), содержащих производные 2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной и 2-[4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил] уксусной кислот обнаружена антибактериальная активность [125]. Комплексы меди(II), кобальта(II) и никеля(II) с 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,2-бензолдителиолом наряду с антигрибковой активностью оказывают ингибирующее влияние на репликацию вируса иммунодефицита человека [126].

Ввиду широкого спектра активности, выявленной для данного типа функционализированных пирокатехинов, были новые бис-пирокатехины (1,2), содержащие тиоэфирную связь (схема 4.63).



Изучены их антиоксидантные свойства в реакциях со стабильным дифенилпикрилгидразильным радикалом (ДФПГ), в процессе аутоокисления олеиновой (*цис*-октадекаеновой) кислоты, в ходе индуцированного 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлоридом (ААПГ) окисления глутатиона по сравнению с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)-уксусной кислотой (3) и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехином (4).

Бис-пирокатехины 1,2 получены по реакции нуклеофильного присоединения по Михаэлю алкандитиолов к 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинону в гексане. Исследование антирадикальной активности соединений 1-4 с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильным радикалом проведено в деаэрированном растворе CH_2Cl_2 при температуре 298 К (рис. 4.11).

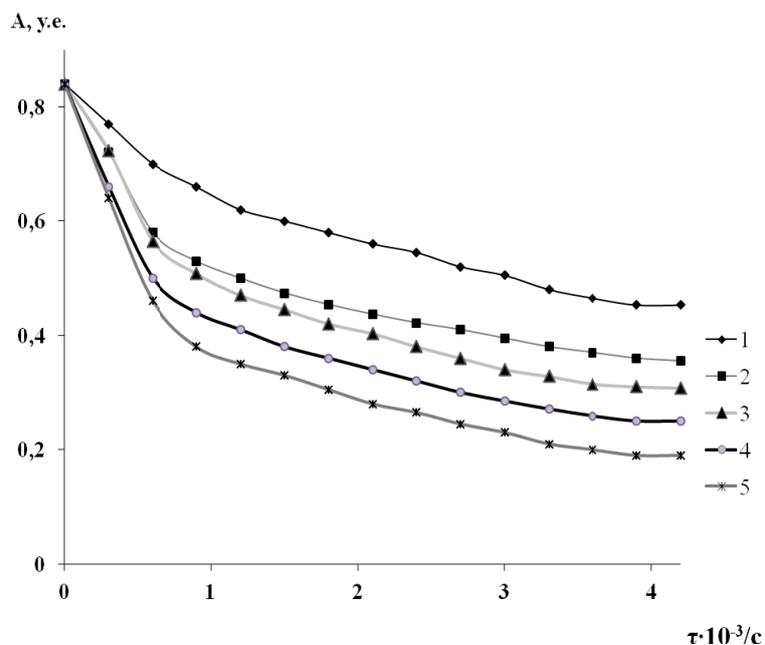


Рис. 4.11. Изменение оптической плотности раствора ДФПГ радикала ($C_0 = 50$ ммоль) от времени в присутствии различных концентраций соединения 1 ($C_1 = 10$ ммоль; $C_2 = 20$ ммоль; $C_3 = 30$ ммоль; $C_4 = 40$ ммоль; $C_5 = 50$ ммоль) при 527 нм в CH_2Cl_2 , 298 К

Сравнительные данные по антирадикальной активности представлены в табл. 4.5. Бис-пирокатехины 1,2 проявляют высокую антирадикальную активность в реакции со стабильным радикалом.

Таблица 4.5

Показатели антирадикальной активности соединений 1-4 в тесте с ДФПГ радикалом (CH_2Cl_2 , 298 К)

№	Соединение	EC_{50} , ммоль/л	TEC_{50} , мин	AE , 10^{-3}
1	$\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_2\text{-S-CatH}_2$	$6,3 \pm 0,5$	70	2,26
2	$\text{H}_2\text{Cat-S-(CH}_2)_6\text{-S-CatH}_2$	$5,4 \pm 0,2$	120	1,54
3	$\text{H}_2\text{Cat-S-CH}_2\text{COOH}$	$13,2 \pm 0,9$	10	7,61
4	H_2Cat	$13,5 \pm 1,3$	60	1,33
	α -токоферол	$12,5 \pm 0,4$	50	1,63

Значения показателя EC_{50} значительно превосходят данные для соединений 3 и 4, а также α -токоферола. Увеличение числа метиленовых фрагментов в $-\text{S-(CH}_2)_n\text{-S-}$ линкере способствует незначительному снижению EC_{50} . Показатель $n_{\text{ДФПГ}}$ для тиоэфиров 1 и 2 составляет 3,9 и 4,6 соответственно. В то же время для 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)-уксусной кислоты данное значение равно 1,9. Полученные результаты по числу $n_{\text{ДФПГ}}$ для соединений 1 и 2 указывают на участие двух пирокатехино-

вых фрагментов в реакции. Завышение числа превращенных молекул дифенилпикрилгидразила в случае соединения 2 предполагает возможное вовлечение атома серы во взаимодействие. Увеличение значения TEC_{50} для соединений 1 и 2 по сравнению с 3 и 4 указывает на снижение эффективности антирадикального действия бис-пирокатехинов, что, соответственно, будет влиять на их реакционную способность по отношению к короткоживущим радикалам, образующимся в биологических системах.

В соответствии предложенной классификацией соединениям 1 и 2 свойственны средние значения антирадикальной активности ($AE > 1 \cdot 10^{-3}$), как и для α -токоферола. Завышенный показатель эффективности антирадикального действия для $H_2Cat-S-CH_2COOH$ обусловлен низким значением TEC_{50} , что связано с превращением пирокатехинового фрагмента в *o*-хинон и возможностью последующего протекания внутримолекулярной циклизации. В заданных экспериментальных условиях по ряду показателей (EC_{50} , $n_{ДФПГ}$) антирадикальная активность бис-пирокатехинов 1 и 2 превышает значения характерные для α -токоферола, однако по значениям эффективности антирадикального действия (AE), как комплексного показателя, только соединение 1 превосходит по активности стандартный антиоксидант [127].

Изучено влияние пирокатехинов 1-4 на скорость накопления гидропероксидов (LOOH) олеиновой (*цис*-9-октадекаеновой) кислоты (LH) в ходе неферментативной реакции аутоокисления при температуре 60 °C в течение 5 часов. Кинетическая кривая накопления LOOH без добавок исследуемых соединений имеет экспоненциальный характер, что свойственно цепным радикальным реакциям с вырожденным разветвлением (рис. 4.12 (6)).

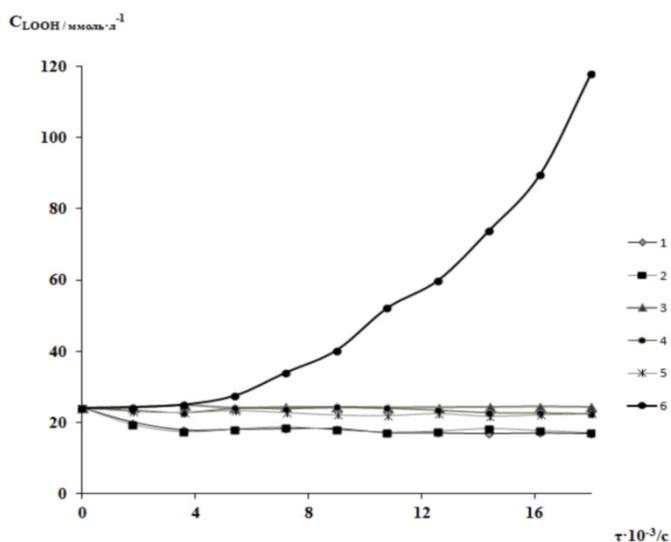
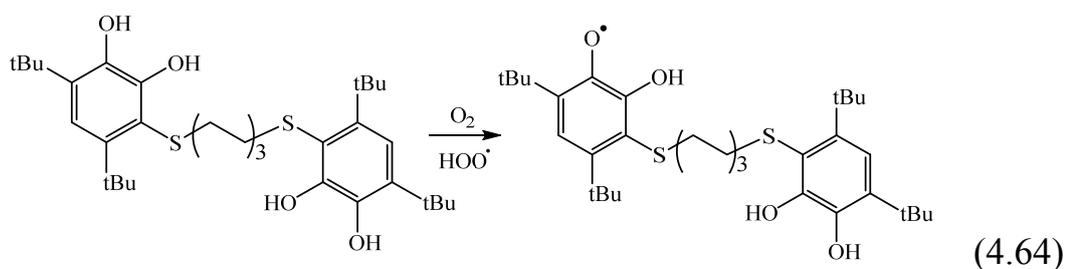


Рис. 4.12. Кинетические кривые накопления LOOH в процессе аутоокисления олеиновой кислоты при температуре 60 °C в присутствии добавок соединений 1-4 (кривые 1-4), α -токоферола (5) ($1 \text{ мМ} \cdot \text{л}^{-1}$); в отсутствие соединений – контроль (6)

Введение добавок соединений приводит к ингибированию процесса аутоокисления олеиновой кислоты (рис. 4.12 (1–5)). Однако влияние бис-пирокатехинов 1, 2 на изменение концентрации гидропероксидов отлично от действия соединений 3, 4 и α -токоферола. Для соединений 1, 2 первоначально наблюдается снижение исходного уровня LOOH, при этом далее концентрация гидропероксидов практически не изменяется (рис. 4.12 (1, 2)). Фиксируемое снижение концентрации LOOH указывает на то, что бис-пирокатехины 1,2 можно рассматривать не только как ингибиторы радикально-цепного процесса, но и как деструкторы гидропероксидов. В то же время для α -токоферола, $H_2Cat-S-CH_2COOH$ и пространственно-затрудненного пирокатехина наблюдается период индукции в течение всего времени проведения эксперимента (рис. 4.12 (3–5)), что указывает на поведение свойственное антиоксидантам, выступающим в роли прерывателей цепных процессов. Анализ результатов по эффективности ингибирования реакции аутоокисления олеиновой кислоты (ЭИ, %) рассмотренными соединениями показал, что для бис-пирокатехинов 1 и 2 данный показатель незначительно превышает значения, характерные для соединений 3, 4, α -токоферола ($80,5 \pm 2,1 \%$), и составляет $85,6 \pm 3,4 \%$.

Обнаружено, что соединения 1, 2 в присутствии кислорода воздуха склонны к реакциям аутоокисления в растворе с образованием стабильного при комнатной температуре радикала (схема 4.64).



При аутоокислении пирокатехина 2 в растворе на воздухе появляется спектр ЭПР, представляющий собой дублет дублетов с $g_i = 2,0046$ с константами СТВ $a_i(^1H) = 3,68$ Э и $a_i(^1H) = 1,41$ Э (рис. 4.13). Регистрируемый спектр отвечает образованию в растворе соответствующего 2-гидроксифеноксильного радикала. С одной стороны, склонность к аутоокислению кислородом воздуха и образование стабильного радикала характеризует полученные пирокатехины 1, 2, как антиоксиданты.

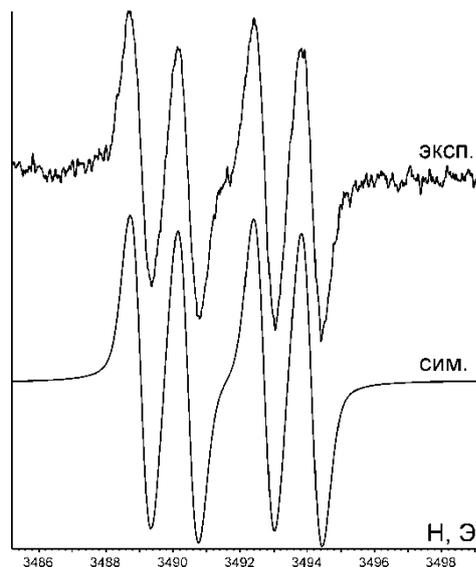


Рис. 4.13. Спектр ЭПР раствора бис-пирокатехина 2 после экспозиции на воздухе в течение 24 часов (CHCl_3 , 298 К)

Для оценки потенциального прооксидантного эффекта изучено влияние тиоэфиров на процесс промотированного окисления глутатиона. В качестве радикального инициатора реакции окисления глутатиона использовали водорастворимый 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (ААПГ), который распадается при физиологической температуре (37°C) с генерированием алкильного радикала. В присутствии кислорода воздуха происходит образование соответствующего пероксильного радикала ($\text{ROO}\cdot$), способного снижать уровень глутатиона в системе. Добавка промотора ведет к закономерному снижению концентрации глутатиона в реакционной среде на 60 мкмоль от исходного значения (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Изменение концентрация глутатиона ($\text{мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$) во времени в присутствии промотора окисления – ААПГ и соединений 1-4 (37°C , $C_{\text{GSH}}^0 = 97,72 \pm 2,32 \text{ мкмоль}\cdot\text{л}^{-1}$, $C_{\text{ААПГ}} = 1 \text{ мМ}\cdot\text{л}^{-1}$, $C_{1-4} = 0,1 \text{ мМ}\cdot\text{л}^{-1}$)

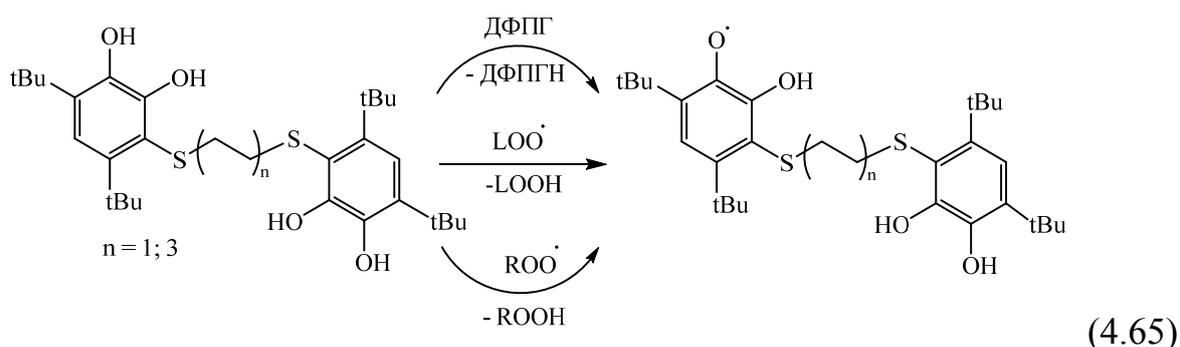
Соединение	1 ч	2 ч	3 ч
ААПГ+ 1	$95,58 \pm 1,89$	$85,35 \pm 1,58$	$75,64 \pm 1,41$
ААПГ+ 2	$88,50 \pm 2,78$	$70,46 \pm 2,39$	$56,01 \pm 1,88$
ААПГ+ 3	$59,14 \pm 1,31$	$42,03 \pm 1,18$	$29,60 \pm 0,79$
ААПГ+ 4	$59,60 \pm 0,83$	$42,60 \pm 0,58$	$30,30 \pm 0,68$
ААПГ	$75,32 \pm 0,82$	$62,36 \pm 3,04$	$40,20 \pm 2,78$

При совместном введении ААПГ и соединений 1, 2 наблюдается выраженное антиоксидантное действие (табл. 4.6). Наибольший ингибирующий эффект проявляет первый тиоэфир, для которого концентрация глутатиона

в реакционной среде через 1 час практически не изменяется от начального значения. В случае соединения 1 с течением времени (через 3 часа) наблюдается снижение содержания GSH на 25 мкмоль от исходного уровня, для второго соединения на 44 мкмоль. В отличие от тиоэфиров 1,2 соединения 3 и 4 оказывают выраженный промотирующий эффект на процесс окисления глутатиона, уменьшая концентрацию последнего на 40–70 мкмоль. Антиоксидантное действие тиоэфиров 1 и 2 можно объяснить образованием устойчивых 2-гидроксифеноксильных радикалов при взаимодействии с генерируемыми пероксильными радикалами (ROO·).

Для синтезированных тиоэфиров 1, 2 большее антиоксидантное действие, по сравнению с соединениями 3, 4 в исследуемых реакциях, объясняется совокупностью ряда факторов:

1) как и в случае фенольных соединений, тиоэфиры 1, 2 способны образовывать в ходе отрыва атома водорода стабильный радикал при взаимодействии с дифенилпикрилгидразилом, LOO·-, ROO·-радикалами (схема 4.65);



2) наличие двух фрагментов пространственно-затрудненного пирокатехина обуславливает возможность нейтрализации большего числа радикальных частиц, что подтверждают данные по числу превращенных молекулДФПГ радикала;

3) присутствие двух тиоэфирных групп увеличивает активность данных соединений по отношению к гидропероксидам, концентрация которых в ходе аутоокисления олеиновой кислоты снижается.

Таким образом, получены пространственно-затрудненные бис-пирокатехинтиоэфиры 1, 2, содержащие -CH₂- линкеры, варьирование числа которых позволяет регулировать пространственную удаленность двух редокс-активных пирокатехиновых фрагментов, что может найти применение в синтезе координационных соединений. При исследовании антиоксидантного действия соединений 1, 2 обнаружено, что данные тиоэфиры в реакции сДФПГ радикалом проявляют более высокую активность и по ряду показателей превосходят природный антиоксидант – α-токоферол. В ходе

аутоокисления олеиновой кислоты в присутствии соединений 1, 2 наблюдается ингибирование реакции, сопровождающееся частичным разложением гидроперекисей олеиновой кислоты. В процессе прототипированного 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлоридом окисления глутатиона исследуемые вещества 1, 2 проявляют выраженное антиоксидантное действие. Следовательно, соединения 1, 2 проявляют себя в рассмотренных тестах в качестве ингибиторов окисления комбинированного типа и выступают в роли потенциальных перехватчиков активных LOO-, ROO-радикалов, органических гидропероксидов, инициирующих окислительный стресс.

Список литературы

1. Kim J. Y., Cho J. Y., Ma Y. K., Lee Y. G., Moon J. H. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2014, 71, 379.
2. Roginsky V., Barsukova T., Loshadkin D., Pliss E. // *Chem. Phys. Lipids*, 2003, 125, 49.
3. Liu X., Ou Y., Chen S., Li X., Cheng H., Jia X., Wang D., Zhou G.-C. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 2147.
4. Ryckewart L., Sacconay L., Carrupt P.-A., Nurisso A., Simoes-Pires C. // *Toxicology Lett.*, 2014, 229, 374.
5. Cho J.-Y., Park K. Y., Kim S.-J., Oh S., Moon J.-H. // *J. Microbiol. Biotechnology*, 2015, 79, 1915.
6. Hong Y., Sengupta S., Hur W., Sim T. // *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 3739.
7. Denisov E. T., Afanas'ev I. B. // *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*. CRC Press, Boca Raton, New York, 2005, 981.
8. Feng M., Tang B., Liang S., Jiang X. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, 16, 1200.
9. Ilardi E. A., Vitaku E., Njardarson J. T. // *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 2832.
10. Boyd D. A. // *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 15486.
11. Kumar S., Yan J., Poon J., Singh V. P., Lu X., Karlsson Ott M., Engman L., Kumar S. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 3729.
12. Ovchinnikova L. P., Rotskaya U. N., Vasyunina E. A., Sinitsina O. I., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Nevinskii G. A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2009, 35(3), 379.
13. Prosenko A. E., Terakh E. I., Kandalintseva N. V., Pinko P. I., Gorokh E. A., Tolstikov G. A. // *Russ. J. Appl. Chem.*, 2001, 74 (11), 1899.
14. Kemeleva E. A., Vasyunina E. A., Sinitsina O. I., Khomchenko A. S., Gross M. A., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Nevinskii G. A. // *Russ. J. Bioorg. Chem.*, 2008, 34 (4), 499.
15. Prosenko A. E., Markov A. F., Khomchenko A. S., Boiko M. A., Terakh E. I., Kandalintseva N. V. // *Petroleum Chem.*, 2006, 46 (6), 442.
16. Щукина О. В., Чукиева И. Ю., Шевченко О. Г., Кучин А. В. // *Биоорг. химия*, 2018, 44 (6), 678.
17. Zenkov N. K., Menshchikova E. B., Kandalintseva N. V., Oleynik A. S., Prosenko A. E., Gusachenko O. N., Shklyayeva O. A., Vavilin V. A., Lyakhovich V. V. // *Biochemistry*, 2007, 72 (6), 644.

18. Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2008, 146 (6), 741.
19. Kolesnikova O. P., Krasnov E. A., Klepikova S. Yu., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Pharm. Chem. J.*, 2010, 44 (8), 418.
20. Oleynik A. S., Kuprina T. S., Pevneva N. Yu., Markov A. F., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E., Grigor'ev I. A. // *Russ. Chem. Bull.*, 2007, 56 (6), 1135.
21. Zenkov N. K., Menshchikova E. B., Kandalintseva N. V., Prosenko A. E. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2009, 147 (5), 595.
22. Menshchikova E. B., Tkachev V. O., Zenkov N. K., Lemza A. E., Sharkova T. V., Kandalintseva N. V. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2013, 155 (3), 366.
23. Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Tkachev V. O., Lemza A. E., Kandalintseva N. V. // *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2013, 155 (3), 330.
24. Богатыренко Т. Н., Кандалинцева Н. В., Сашенкова Т. Е., Мищенко Д. В. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (4), 700.
25. Vigliani C., Bartolozzi M., Pedulli G. F., Amorati R., Menichetti S. // *Chem. Eur. J.*, 2011, 17, 12396.
26. Lai H-W., Liu Z-Q. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 81, 227.
27. Kowalski K. // *Coord. Chem. Rev.*, 2018, 366, 91.
28. Menichetti S., Amorati R., Meoni V., Tofani L., Caminati G., Vigliani C. // *Org. Lett.*, 2016, 18, 5464.
29. Poon J., Singh V. P., Yan J., Engman L. // *Chem. Eur. J.*, 2016, 21, 2447.
30. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2013, 62 (6), 1395.
31. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2017, 66 (6), 1024.
32. Ягунов С. Е., Хольшин С. В., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (5), 844.
33. Jardim G. A. M., Oliveira W. X. C., de Freitas R. P., Menna-Barreto R. F. S., Silva T. L., Goulart M. O. F., da Silva Junior E. N. // *Org. Biomol. Chem.*, 2018, 16, 1686.
34. Bassil D., Makris D. P., Kefalas P. // *Food Research International*, 2005, 38, 395.
35. Micillo R., Sirés-Campos J., García-Borrón J. C., Panzella L., Napolitano A., Olivares C. // *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19, 2156.
36. Micillo R., Pistorio V., Pizzo E., Panzella L., Napolitano A., d'Ischia M. // *Biomimetics*, 2017, 2, 15.
37. Amorati R., Valgimigli L., Panzella L., Napolitano A., d'Ischia M. // *J. Org. Chem.*, 2013, 78, 9857.
38. Panzella L., Verotta L., Goya L., Ramos S., Martin M. A., Bravo L., Napolitano A., d'Ischi M. // *J. Agric. Food Chem.*, 2013, 61, 1710.
39. Officioso A., Panzella L., Tortora F., Alfieri M. L., Napolitano A., Caterina Manna // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, ID 9042192, 9.
40. Besset T., Braud E., Jarray R., Garbay C., Kolb S., Leo P-M., Morin C. // *Chem. Eur. J.*, 2011, 2(4), 423.
41. Shaaban S., Diestel R., Hinkelmann B., Muthukumar Y., Verma R. P., Sasse F., Jacob C. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, 58, 192.

42. Kuropatov V. A., Cherkasov V. K., Kurskii Yu. A., Fukin G. K., Abakumova L. G., Abakumov G. A. // *Russ. Chem. Bull.*, 2006, 55, 708.
43. Cherkasov V., Abakumov G., Fukin G., Klementieva S., Kuropatov V. // *Chem. Eur. J.*, 2012, 18, 13821.
44. Martyanov K. A., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Samsonov M. A., Khrizanforova V. V., Budnikova Y. H., Kuropatov V. A. // *Dalton Trans.*, 2016, 45, 7400.
45. Martyanov K. A., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Baranov E. V., Shavyrin A. S., Kuropatov V. A. // *Dalton Trans.*, 2017, 46, 16783.
46. Kuropatov V., Klementieva S., Fukin G., Mitin A., Ketkov S., Budnikova Y., Cherkasov V., Abakumov G. // *Tetrahedron*, 2010, 66, 7605.
47. Chalkov N. O., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Romanenko G. V., Ketkov S. Yu., Smolyaninov I. V., Starikov A. G., Kuropatov V. A. // *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 4571.
48. Chalkov N. O., Cherkasov V. K., Abakumov G. A., Starikov A. G., Kuropatov V. A. // *New J. Chem.*, 2016, 40, 1244.
49. Pointillart F., Klementieva S., Kuropatov V. A., Le Gal Y., Golhen S., Cador O., Cherkasov V., Ouahab L. // *Chem. Commun.*, 2012, 48, 714.
50. Schon T. B., Mc Allister B. T., Li P-F., Seferos D. S. // *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 6345.
51. Son E. J., Kim J. H., Kim K., Park C. B. // *J. Mater. Chem. A*, 2016, 4, 11179
52. Park M., Shin D-S., Ryu J., Choi M., Park N., Hong S. Y., Cho J. // *Adv. Mater.*, 2015, 27, 5141.
53. Song Z., Qian Y., Liu X., Zhang T., Zhu Y., Yu H., Otani M., Zhou H. // *Energy Environ. Sci.*, 2014, 7, 4077.
54. Ma T., Zhao Q., Wang J., Pan Z., Chen J. // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 6428.
55. Emanuelsson R., Sterby M., Strømme M., Sjödin M. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (13), 4828.
56. Kovacic P. // *Medical Hypotheses*, 2007, 69, 510.
57. Kovacic P., Somanathan R. // *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2011, 11, 658.
58. Hillard E. A., de Abreu F. C., Ferreira D. C. M., Jaouen G., Goulart M. O. F., Amatore C. // *Chem. Commun.*, 2008, 2612.
59. De Paiva Y. G., Ferreira F. R., Silva T. L., Labbé E., Buriez O., Amatore C., Goulart M. O. F. // *Curr. Top. Med. Chem.*, 2015, 15, 136.
60. Peyrat-Maillard M. N., Bonnely S., Berset C. // *Talanta*, 2000, 51, 709.
61. Born M., Carrupt P. A., Zini R., Bree F., Tillement J. P., Hostettmann K., Testa B. // *Helv. Chim. Acta*, 1996, 79, 1147.
62. Антонова Н. А., Осипова В. П., Коляда М. Н., Смолянинов И. В., Берберова Н. Т., Тюрин В. Ю., Яохуань У., Милаева Е. Р. // *Докл. АН*, 2010, 432, 629.
63. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Смолянинова С. А., Берберова Н. Т. // *Электрохимия*, 2015, 51, 1155.
64. Смолянинов И. В., Кузьмин В. В., Арсеньев М. В., Смолянинова С. А., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2017, 66, 1217.
65. Zeng C-C., Liu F-J., Ping D-W., Hu L-M., Cai Y-L., Zhong R-G. // *Tetrahedron*, 2009, 65, 4505.
66. Zeng C-C., Liu F-J., Ping D-W., Cai Y-L., Zhong R-G., Becker J. Y. // *J. Electroanal. Chem.*, 2009, 625, 131.

67. Fotouhi L., Behrozi L., Heravi M. M., Nematollahi D. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2009, 184, 2749.
68. Kashiwagi T., Amemiya F., Fuchigami T., Atobe M. // *Chem. Commun.*, 2012, 48, 2806.
69. Nematollahi D., Tammari E. // *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 7769.
70. Fakhari A. R., Hosseiny Davarani S. S., Ahmar H., Hasheminasab K., Khavasi H. R. A. // *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, 46, 443.
71. Salehzadeh H., Mokhtari B., Nematollahia D. // *Electrochim. Acta*, 2014, 123, 353.
72. Масловская Л. А., Петрикевич Д. К., Тимошук В. А., Шадыро О. И. // *Журн. общ. химии*, 1996, 66, 1899.
73. Adibi H., Rashidi A., Khodaei M. M., Alizadeh A., Majnooni M. B., Pakravan N., Abiri R., Nematollahi D. // *Chem. Pharm. Bull.*, 2011, 59 (9), 1149.
74. Zeng C-C., Ping D-W., Zhang S-C., Zhong R-G., Becker J. Y. // *J. Electroanal. Chem.*, 2008, 622, 90.
75. Hosseiny Davarani S. S., Ramyar S., Masoumi L., Fumani N. S., Moghaddam A. B. // *J. Electrochem. Soc.*, 2008, 155, 120.
76. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. // *Mendeleev Commun.*, 2016, 26, 540.
77. Kokorekin V. A., Solomatin Y. A., Gening M. L., Petrosyan V. A. // *Mendeleev Commun.*, 2017, 27, 586.
78. Nematollahi D., Moradi B., Varmaghani F. // *Chin. Chem. Lett.*, 2012, 23, 553.
79. Shayani-Jam H., Nematollahi D. // *Chem. Commun.*, 2010, 46, 409.
80. Nematollahi D., Mahdinia S., Karimi P., Salehzadeh H., Kaihani S. // *RSC Adv.*, 2015, 5, 29209.
81. Tammari E., Mirazi N., Nematollahi D. // *Mendeleev Commun.*, 2006, 16 (5), 285.
82. Varun B. V., Ramaiah Prabh K. // *J. Org. Chem.*, 2014, 79 (20), 9655.
83. Смолянинов И. В., Питикова О. В., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2018, 67 (10), 1857.
84. Astudillo P. D., Tiburcio J., Gonzalez F. J. // *J. Electroanalytical Chem.*, 2007, 604, 57.
85. Beiginejad H., Nematollahi D., Bayat M. // *J. Electrochem. Soc.*, 2013, 160 (10), H693.
86. *Organic Electrochemistry 4th Edition Revised and Expanded Ed.* by H. Lund, O. Hamrich, New York, Marcel Dekker Inc. 2001, 1393.
87. Regan C. J., Walton D. P., Shafaat O. S., Dougherty D. A. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139 (13), 4729.
88. Satoh T., Stadler R., Mc Kercher S. R., Williamson R. E., Roth G. P., Lipto S. A. // *ASN Neuro*, 2015, 7 (4), 1759091415593294.
89. Bolton J. L., Dunlap T. // *Chem. Res. Toxicol.*, 2017, 30, 13.
90. Hayyan M., Hashim M. A., Al Nashef I. M. // *Chem. Rev.*, 2016, 116 (5), 3029.
91. Pegis M. L., Wise C. F., Martin D. J., Mayer J. M. // *Chem. Rev.*, 2018, 118 (5), 2340.
92. Lauw S. J. L., Yeo J. Y. H., Chiang Z., Webster R. D. // *Chem Electro Chem.*, 2017, 4, 1190.
93. Rene A., Abasq M-L., Hauchard D., Hapiot P. // *Anal. Chem.*, 2010, 82, 8703.
94. Nakayama T., Uno B. // *Electrochimica Acta*, 2016, 208, 304.
95. Quintero-Saumeth J., Rincon D. A., Doerr M., Daza M. C. // *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 26179.

96. Stallings M. D., Morrison M. M., Sawyer D. T. // *Inorg Chem.*, 1981, 20, 2655.
97. Foti M. C. // *J. Agric. Food Chem.*, 2015, 63, 8765.
98. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Корчагина Е. О., Смолянинова С. А., Берберова Н. Т. // *Докл. Акад. наук*, 2015, 460 (5), 561.
99. Sanchez-Moreno C., Larrauri J. A., Saura-Calixto F. // *J. Sci. Food Agric.*, 1998, 76, 270.
100. Williams L. L., Webster R. D. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 12441.
101. Bondet V., Brand-Williams W., Berset C. // *Food Sci Technol.*, 1997, 28, 25.
102. Chavarria D., Silva T., Martins D., Bravo J., Summavielle T., Garrido J., Borges F. // *Med. Chem. Commun.*, 2015, 6, 1043.
103. Begines P., Oliete A., Lopez O., Maya I., Plata G. B., Padron J. M., Fernandez-Bolanos J. G. // *Future Med. Chem.*, 2018, 10 (3), 319.
104. Teixeira J., Cagide F., Benfíto S., Soares P., Garrido J., Baldeiras I., Ribeiro J. A., Pereira C. M., Silva A. F., Andrade P. B., Oliveira P. J., Borges F. M. // *J. Med. Chem.*, 2017, 60 (16), 7084.
105. Oliveira C., Cagide F., Teixeira J., Amorim R., Sequeira L., Mesiti F., Silva T., Garrido J., Remiao F., Vilar S., Uriarte E., Oliveira P. J., Borges F. M. // *Frontiers Chem.*, 2018, 6, 126.
106. Fernandes C., Benfeito S., Amorim R., Teixeira J., Oliveira P. J., Remião F., Borges F. // *Bioconjugate Chem.*, 2018, 29 (8), 2723.
107. Смолянинов И. В., Поддельский А. И., Смолянинова С. А., Лужнова С. А., Берберова Н. Т. // *Изв. Акад. наук. Сер. Химия*, 2015, 64, 2223.
108. Saito S., Kawabata J. // *Helv. Chim. Acta.*, 2006, 89, 1395.
109. Saito S., Kawabata J. // *Helv. Chim. Acta.*, 2006, 89, 821.
110. Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E., Berberova N., Poddel'sky A., Luzhnova S. // *Monatsh. Chem.*, 2018, 149 (10), 1813.
111. Samuni A. M., Chuang E. Y., Krishna M. C., Stein W., De Graff W., Russo A., Mitchell J. B. // *PNAS*, 2003, 100, 5390.
112. Zhao F., Liu Z-Q. // *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, 22, 791.
113. Dizdaroglu M., Jaruga P., Birincioglu M., Rodriguez H. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2002, 32, 1102.
114. Udupi V., Rice-Evans C. // *Free Rad. Res. Commun.*, 1992, 16, 315.
115. Grinberg L., Fibach E., Amer J., Atlas D. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2005, 38, 136.
116. Ximenes V., Lopes M. G., Petronio M. S., Regasini L. O., Siqueira Silva D. H., Da Fonseca L. M. // *J. Agric. Food. Chem.*, 2010, 58, 5355.
117. Shahidi F., Zhong Y. // *J. Agric. Food. Chem.*, 2011, 59, 3499.
118. Callaway J. K., Beart P. M., Jarrott B. // *J. Pharmacological. Toxicol. Methods*, 1998, 39, 155.
119. Tesema Y. T., Pham D. M., Franz K. J. // *Inorg. Chem.*, 2006, 45, 6102.
120. Tesema Y. T., Pham D. M., Franz K. J. // *Inorg. Chem.*, 2008, 47, 1087.
121. Guardingo M., Bellido E., Miralles-Llumà R., Faraudo J., Sedó J., Tatay S., Verdaguer A., Busqué F., Ruiz-Molina D. // *Small*, 2014, 10 (8), 1594.
122. Poneti G., Poggini L., Mannini M., Cortigiani B., Sorace L., Otero E., Sainctavit P., Magnani A., Sessolia R., Dei A. // *Chem. Sci.*, 2015, 6, 2268.
123. Poneti G., Mannini M., Cortigiani B., Poggini L., Sorace L., Otero E., Sainctavit P., Sessoli R., Dei A. // *Inorg. Chem.*, 2013, 52(20), 11798.

124. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A., Chernyavskaya A. A., Osipovich N. P., Glushonok G. K., Polozov G. I., Povalishev V. N., Sorokin V. L., Shadyro O. I. // Polyhedron, 2006, 25, 3603-3610.
125. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Faletrov Y. V., Halauko Y. S., Osipovich N. P., Polozov G. I., Zheldakova R. A., Gres A. T., Halauko A. S., Azarko I. I., Shkumatov V. M., Shadyro O. I. // Polyhedron, 2011, 30, 2581-2591.
126. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Polozov G. I., Osipovich N. P., Rytik P. G., Kucherov I. I., Chernyavskaya A. A., Sorokin V. L., Shadyro O. I., Eur J. // Med. Chem., 2008, 43, 1536-1542.
127. Смолянинов И. В., Питикова О. В., Рычагова Е. С., Рычагова Е. О., Смолянинова С. А., Поддельский А. И., Берберова Н. Т. // Изв. Акад. наук. Сер. Химия, 2016, 65 (12), 2861-2867.