

УДК 547.279; 547.565.2; 547.7; 577.334; 678.048

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРОКАТЕХИН-ТИОЭФИРОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ ФРАГМЕНТАМИ В РЕАКЦИЯХ С РАДИКАЛЬНЫМИ ПРОМОТОРАМИ^a

© 2022 г. И. В. Смолянинов¹, Д. А. Бурмистрова^{1,*}, Н. П. Поморцева¹,
А. И. Поддельский², Н. Т. Берберова¹

Поступило 17.05.2022 г.
После доработки 10.06.2022 г.
Принято к публикации 14.06.2022 г.

В работе синтезированы новые тиоэфиры с азот-, кислородсодержащими гетероциклическими фрагментами и редокс-активной пирокатехиновой группой. Для полученных соединений исследована антирадикальная и антиоксидантная активность в реакциях с синтетическими радикалами, а также в процессе окислительного повреждения молекул ДНК. При взаимодействии с дифенилпикрилгидразилом или генерированным катион-радикалом 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) пирокатехины с азотсодержащими гетероциклическими заместителями или фурановым циклом проявили выраженную антирадикальную активность. В случае окислительного повреждения молекул ДНК было обнаружено двойственное анти/прооксидантное действие. Наибольшую активность во всех реакциях проявили пирокатехины с метоксибензоксазольным и фурановым циклами.

Ключевые слова: пирокатехины, тиоэфиры, гетероциклы, антиоксидантная и антирадикальная активность, ДНК

DOI: 10.31857/S2686953522600209

Варьирование биологической активности фенольных соединений, в том числе пирокатехинов, путем введения атомов халькогенов является одним из перспективных подходов для построения новых веществ, обладающих широким спектром биологической активности. Антиоксиданты с пирокатехиновой группой могут играть роль потенциальных терапевтических агентов при воспалительных процессах, развитии нейродегенеративных болезней в качестве нейропротекторов, ингиби-

торов катехол *O*-метилтрансферазы [1–3]. Серосодержащие антиоксиданты привлекают особое внимание [4, 5]. Модифицированная аскорбиновая кислота, синтетические аналоги токоферолов, замещенные фенолы, содержащие тиоэфирные группы, относят к полифункциональным соединениям, которые характеризуются не только выраженной антиоксидантной активностью, но и другими полезными свойствами [6–8]. Наличие атома серы значительно сказывается на реакционной способности, биодоступности, фармакологическом профиле подобного типа соединений.

Для незамещенных гидрохинонов/пирокатехинов, функционализированных фрагментами биологически активных тиолов – глутатиона, ацетилцистеина – наблюдались снижение токсичности по сравнению с исходными молекулами и более выраженная антиоксидантная активность [9, 10]. Наряду с проявлением биологической активности серосодержащие пирокатехины и их окисленные формы – *o*-бензохиноны – привлекают внимание исследователей в качестве лигандов в синтезе комплексов металлов, координаци-

^a Работа представлена в тематический выпуск “Свободные радикалы в фундаментальной и прикладной химии”.

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Астраханский государственный технический университет”, 414056 Астрахань, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, 603137 Нижний Новгород, Россия

*E-mail: burmistrova.da@gmail.com

онных полимеров, что связано с возможностью формирования устойчивых парамагнитных форм в ходе редокс-превращений [11–13]. Вследствие этого существует потребность как в разработке оригинальных методов синтеза подобного типа соединений, так и в изучении их свойств.

Ранее нами была получена серия тиоэфиров с фрагментом пространственно-затрудненного пирокатехина и различными (мало)полярными заместителями при атоме серы, изучены электрохимические свойства, обнаружена антиоксидантная и криопротекторная активность данных соединений [14–16]. Цель настоящей работы заключалась в получении новых тиолированных производных пирокатехина, содержащих различные фармакологически активные гетероциклические фрагменты, определении антирадикальной активности в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразильным (ДФПГ) радикалом, катион-радикалом 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты) (АБТС), оценке антиоксидантных свойств в процессе промотированного окислительного повреждения молекул ДНК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H , ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AVANCE DPX-200, Bruker Avance HD 400 с частотами 200 МГц (^1H) или 400 МГц (^1H) и 50 МГц (^{13}C) или 100 МГц (^{13}C) в CDCl_3 ($\text{DMSO}-d_6$), внутренний стандарт – тетраметилсилан. ИК-спектры регистрировали на Фурье-ИК спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr. Элементный анализ выполняли на приборах Euro EA 3000 (C, H, N) и Analytik Jena multi EA 5000 (C, S, N, Cl). Масс-спектры высокого разрешения (*High Resolution Mass-Spectrometry*, HRMS) для соединений **2**, **3**, **5** и **6** регистрировали на спектрометре Bruker UHR-TOF MaxisTM (ESI). Спектры электронного поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра СФ-103 (диапазон 220–1100 нм) при комнатной температуре. Коммерчески доступные реактивы 3,5-ди-*трет*-бутил-*о*-бензохинон и тиолы (Aldrich, 97–99%), 2-дифенил-1-пикрилгидразильный (ДФПГ) радикал (Aldrich), 2,2'-азобис(2-амидинопропан)дигидрохлорид (ААПГ) (Aldrich, 97%), 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) ($\geq 98\%$, TCI), тиобарбитуровая кислота ($\geq 98\%$, Sigma-Aldrich), 6-гидроксиди-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота (Тролокс) (97%, Aldrich), натриевая соль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из молок лососевых рыб (Sigma) использовались без дополнительной очистки. Синтез тиоэфиров **1–6** проводили в этаноле по ранее описанной методике [15].

4,6-Ди-трет-бутил-3-(пиридин-4-илтио)бензол-1,2-диол **1** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*о*-бен-

зохинона (0.66 г, 3 ммоль) и пиридин-4-тиола (0.50 г, 4.5 ммоль) с выходом 0.23 г (23%). Порошок белого цвета, $T_{\text{пл}} = 214\text{--}216^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3510, 3407, 3050, 2998, 2957, 2910, 2869, 1584, 1558, 1542, 1483, 1443, 1411, 1398, 1361, 1292, 1266, 1241, 1213, 1167. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 200 МГц, δ , м. д.): 1.39 (с, 9H, *t*-Bu), 1.45 (с, 9H, *t*-Bu), 6.19 (ш.с, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 6.80 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1\text{аром}}$), 6.81 (ш.с, 1H, OH), 7.07 (с, 1H, OH), 8.31 (ш.с, 2H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 50 МГц, δ , м. д.): 29.26, 31.20, 35.38, 36.74, 108.54, 117.12, 120.06, 138.29, 141.38, 144.08, 145.63, 148.47, 149.35. Найдено, %: C, 68.79; H, 7.74; N, 4.21; S, 9.77. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$, %: C, 68.85; H, 7.60; N, 4.23; S, 9.67.

4,6-Ди-трет-бутил-3-(5-метоксibenzo[d]оксазол-2-илтио)бензол-1,2-диол **2** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*о*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 2-меркапто-5-метоксibenzo[d]оксазола (0.43 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.24 г (30%). Порошок белого цвета, $T_{\text{пл}} = 179\text{--}181^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3428, 3100, 3008, 2987, 2970, 2876, 1630, 1611, 1590, 1499, 1456, 1432, 1390, 1352, 1306, 1268, 1227, 1188. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. д.): 1.24 (с, 9H, *t*-Bu), 1.37 (с, 9H, *t*-Bu), 3.67 (с, 3H, OCH_3), 6.48 (д, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 2.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{3\text{аром}}$), 6.59 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.6 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 2.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{3\text{аром}}$), 6.82 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.6 Гц, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{3\text{аром}}$), 7.00 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1\text{аром}}$), 8.74 (с, 1H, OH), 9.74 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц, δ , м. д.): 29.21, 29.35, 34.50, 34.93, 55.37, 107.22, 110.30, 116.57, 117.02, 118.89, 133.50, 135.61, 135.91, 138.47, 140.25, 141.94, 152.58, 159.88. Масс-спектр, m/z : 400.1592 [$\text{M} + \text{H}$]⁺. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$, m/z : 400.1588.

4,6-Ди-трет-бутил-3-(хинолин-8-илтио)бензол-1,2-диол гидрохлорид **3** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*о*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 8-меркаптохинолина гидрохлорида (0.48 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.29 г (35%). Порошок желтого цвета, $T_{\text{пл}} = 172\text{--}174^\circ\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3270, 3080, 2957, 2910, 2866, 2650, 1619, 1593, 1547, 1472, 1441, 1360, 1285, 1226, 1143. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. д.): 1.38 (с, 1H, *t*-Bu), 1.41 (с, 1H, *t*-Bu), 5.78 (ш.с, 3H, OH, NH), 6.59 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 7.4 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 6.98 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1\text{аром}}$), 7.40 (д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 7.8 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 7.61–7.72 (м, 2H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 8.41 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 8.2 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 1.3 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$), 8.98 (д.д, $^3\text{J}(\text{H},\text{H})$ 4.0 Гц, $^4\text{J}(\text{H},\text{H})$ 1.3 Гц, 1H, $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц, δ , м. д.): 29.33, 31.08, 34.92, 36.48, 112.82, 113.11, 115.76, 117.56, 122.05, 123.73, 125.89, 126.89, 136.82, 136.99, 138.47, 142.75, 142.95, 148.35, 149.10. Масс-спектр, m/z (-HCl): 380.1694 [$\text{M} + \text{H}$]⁺. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$, m/z : 380.1690.

4,6-Ди-трет-бутил-3-[(фуран-2-илметил)тио]бензол-1,2-диол **4** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*о*-

бензохинона (0.66 г, 3 ммоль) и 2-фурфурилтиола (0.45 мл, 4.5 ммоль) с выходом 0.73 г (73%). Порошок белого цвета, $T_{пл} = 91-93^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3506, 3289, 3154, 3137, 2998, 2957, 2907, 2869, 1560, 1503, 1486, 1394, 1357, 1289, 1239, 1200, 1162, 1150. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. д.): 1.41 и 1.50 (оба с, каждый 9 H, *t*-Bu), 3.86 (с, 2H, CH_2), 5.99 (уш. с, 1H, OH), 6.12 (д, $^3J(\text{H,H})$ 3.2 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$), 6.31 (дд, $^3J(\text{H,H})$ 3.2 Гц, $^4J(\text{H,H})$ 1.8 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$), 6.93 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 7.19 (с, 1H, OH), 7.40 (д, $^3J(\text{H,H})$ 1.8 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_{аром.}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц, δ , м. д.): 29.24, 31.48, 34.35, 35.12, 36.81, 108.46, 110.73, 114.71, 115.95, 136.29, 140.72, 142.61, 143.35, 145.47, 150.07. Найдено, %: C, 68.26; H, 7.91; S, 9.70. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{S}$, %: C, 68.23; H, 7.84; S, 9.59.

4,6-Ди-трет-бутил-3-[[2-(пиразин-2-ил)этил]-тио}бензол-1,2-диол **5** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*o*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и 2-(пиразин-2-ил)этанттиола (0.29 мл, 2.4 ммоль) с выходом 0.43 г (60%). Порошок белого цвета, $T_{пл} = 171-173^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3203, 3000, 2961, 2907, 2868, 1600, 1560, 1528, 1480, 1445, 1430, 1396, 1363, 1294, 1262, 1236, 1205. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц, δ , м. д.): 1.41 (с, 9H, *t*-Bu), 1.49 (с, 9H, *t*-Bu), 3.10–3.25 (м, 4H, CH_2CH_2), 6.28 (ш.с, 2H, OH), 6.90 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 8.52 (д, $^3J(\text{H,H})$ 2.4 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$), 8.55 (с, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$), 8.60 (д.д, $^3J(\text{H,H})$ 2.4 Гц, $^4J(\text{H,H})$ 1.2 Гц, 1H, $\text{C}_4\text{N}_2\text{H}_{3аром.}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100 МГц, δ , м. д.): 29.27, 31.51, 32.84, 34.27, 35.04, 36.86, 114.75, 115.75, 135.61, 141.11, 142.74, 143.09, 143.36, 145.17, 146.39, 154.54. Масс-спектр, m/z : 383.1749 [M + Na] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$, m/z : 383.1764.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4,6-ди-трет-бутил-2,3-дигидроксибензилтио)- β -глюкопиранозы-3,4,5-триацетат **6** получен из 3,5-ди-трет-бутил-*o*-бензохинона (0.44 г, 2 ммоль) и тетраацетата 1-тио- β -D-глюкозы (0.87 г, 2.4 ммоль) с выходом 0.32 г (27%) в виде рацемической смеси изомеров. Порошок белого цвета, $T_{пл} = 209-211^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 3333, 2957, 2910, 2870, 1753, 1634, 1485, 1435, 1398, 1368, 1290, 1225, 1176. ^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$, 400 МГц, δ , м. д.): 1.33 (с, 9H, *t*-Bu), 1.41 (с, 9H, *t*-Bu), 1.96 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.98 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.02 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.08 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.95 (м, 1H, CH), 4.14 (м, 2H, CH_2), 4.99 (т, $^3J(\text{H,H})$ 9.0 Гц, 1H, CH), 5.02 (д, $^3J(\text{H,H})$ 9.5 Гц, 1H, CH), 5.13 (д, $^3J(\text{H,H})$ 10.0 Гц, 1H, CH), 5.31 (т, $^3J(\text{H,H})$ 9.5 Гц, 1H, CH), 6.84 (с, 1H, $\text{C}_6\text{H}_{1аром.}$), 7.93 (с, 1H, OH), 8.30 (с, 1H, OH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$, 100 МГц, м. д.): 20.29, 20.40, 20.45, 29.11, 31.38, 34.79, 36.42, 62.16, 67.88, 69.87, 72.62, 74.26, 86.71, 113.97, 115.61, 136.43, 141.99, 142.74, 147.93, 169.09, 169.32, 169.54, 170.19. Найде-

но, m/z : 583.2206 [M + H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{S}$, m/z : 583.2219.

Оценку антирадикальной активности соединений в реакции с ДФПГ-радикалом, катион-радикалом АБТС проводили по известным методикам [17, 18]. Число молекул превращенного ДФПГ-радикала рассчитывали по формуле $n_{\text{ДФПГ}} = C_0(\text{ДФПГ})/2\text{ЕС}_{50}$, где C_0 – начальная концентрация радикала ($C = 50$ мкмоль l^{-1}); ЕС_{50} – концентрация антиокислителя, необходимая для снижения количества ДФПГ-радикала на 50% от исходного значения. Эффективность антирадикального действия (АЕ) рассчитывали по формуле $\text{АЕ} = 1 / (\text{ЕС}_{50} \times \text{ТЕС}_{50})$, где ТЕС_{50} – время достижения равновесной концентрации ЕС_{50} . В тесте с АБТС $^{*+}$ для исследуемых соединений и Тролокса определяли графики зависимости поглощения от концентрации. Значения антиоксидантной емкости в эквивалентах Тролокса (*Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*, ТЕАС) измеряли путем сравнения угла наклона графиков, полученных для каждого соединения, по сравнению с данными для Тролокса. Величину IC_{50} рассчитывали, как минимальную концентрацию пирокатехинов, необходимую для снижения содержания АБТС $^{*+}$ на 50% от исходного показателя. Окислительное повреждение молекул ДНК в присутствии ААПГ и исследуемых соединений (50 мкмоль l^{-1}) проводили по ранее описанному методу [16].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Взаимодействие 3,5-ди-трет-бутил-*o*-бензохинона с соответствующими тиолами в этаноле при комнатной температуре приводит к образованию тиоэфиров **1–6** с выходом от 23 до 73% (схема 1).

Строение соединений подтверждено данными ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для оценки влияния гетероциклических заместителей при атоме серы на антирадикальную активность варьировали размер цикла и его пространственную удаленность от пирокатехинового кольца. Исследование антирадикальной активности соединений **1–6** проводили в реакции с ДФПГ-радикалом, катион-радикалом АБТС $^{*+}$, генерированным в присутствии $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (табл. 1).

Исходя из показателя ЕС_{50} , наибольшую активность в реакции с ДФПГ-радикалом проявляют пирокатехины **1**, **2** и **4**. В ряду рассмотренных веществ минимальное время достижения равновесного состояния (ТЕС_{50}) наблюдалось для соединений **1** и **4**, отражающееся на значительном увеличении эффективности их антирадикального действия (АЕ). Данный параметр превосходит величину, определенную для известного антиоксиданта – Тролокса. Для пи-

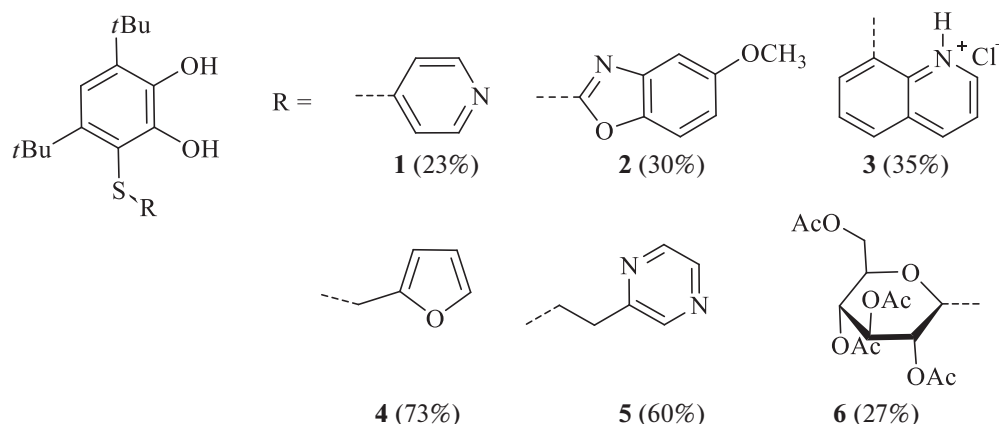


Схема 1. Синтезированные пирокатехин-тиоэфиры 1–6

рокатехинов **3**, **5** и **6** фиксируется значительное снижение нейтрализующей активности ($AE = 1.2$), что также подтверждают рассчитанные числа превращенных молекул радикала (1.05–1.38). В случае соединений **1**, **2** и **4** данная величина достигает значения 1.73. На основании предложенной ранее классификации по значению AE соединения **3**, **5** и **6** обладают умеренной антирадикальной активностью в реакции с ДФПГ-радикалом [19].

Использование $ABTC^{*+}$ для оценки антиоксидантной емкости соединений является одним из широко применяемых методов и основано на переносе электрона от исследуемой молекулы к акцептору [20]. За исключением пирокатехина **1**, большинство соединений характеризуются большей электронной емкостью, чем Тролокс, что следует из сравнения с показателем числа эквивалентов Тролокса. Соединениям **2**, **3** и **5** свойственна высокая антиоксидантная активность, выраженная в значительном снижении величины IC_{50} . Пирокатехин **2**,

содержащий бензоксазольный фрагмент и донорную метокси-группу, эффективно нейтрализует оба типа парамагнитных частиц при взаимодействии с ДФПГ-радикалом или $ABTC^{*+}$.

Исследование антиоксидантных свойств тиоэфиров было продолжено на примере модельной реакции окислительного повреждения молекул ДНК в присутствии ААПГ. В результате разложения инициатора при 37°C генерируются пероксильные радикалы, которые промотируют нарушения структуры ДНК. Образующиеся в ходе реакции карбонильные соединения взаимодействуют с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), формируя окрашенные ТБК-активные продукты (ТБК-АП) (535 нм). Пирокатехины легко отдают атомы водорода пероксильным радикалам, нейтрализуя их и образуя относительно устойчивые 2-гидроксифеноксильные радикалы, что может способствовать ингибированию процессов повреждения структуры молекул ДНК. Реакцию проводили в присутствии доба-

Таблица 1. Показатели антирадикальной активности соединений **1–6** и Тролокса в реакции с ДФПГ-радикалом ($MeCN$, 298 K) и при взаимодействии с $ABTC^{*+}$, выраженные в величине IC_{50} и в эквивалентах Тролокса (ТЕАС)

Соединение	ДФПГ			$ABTC^{*+}$	
	EC_{50} , мкмоль $л^{-1}$	TEC_{50} , мин	$AE \times 10^3$	IC_{50} , мкмоль $л^{-1}$	ТЕАС
1	16.0 ± 0.8	2.0	31.2	23.0 ± 1.0	0.99 ± 0.09
2	15.7 ± 0.4	30.0	2.1	10.6 ± 0.6	1.76 ± 0.11
3	24.1 ± 0.8	35.0	1.2	14.0 ± 0.8	1.63 ± 0.09
4	14.4 ± 1.1	5.0	13.9	18.0 ± 0.7	1.16 ± 0.07
5	19.0 ± 1.5	45.0	1.2	12.0 ± 0.4	1.35 ± 0.15
6	18.1 ± 0.5	45.0	1.2	20.7 ± 1.1	1.11 ± 0.04
Тролокс	12.0 ± 0.5	10.3	5.1	16.0 ± 1.0	1.00 ± 0.03

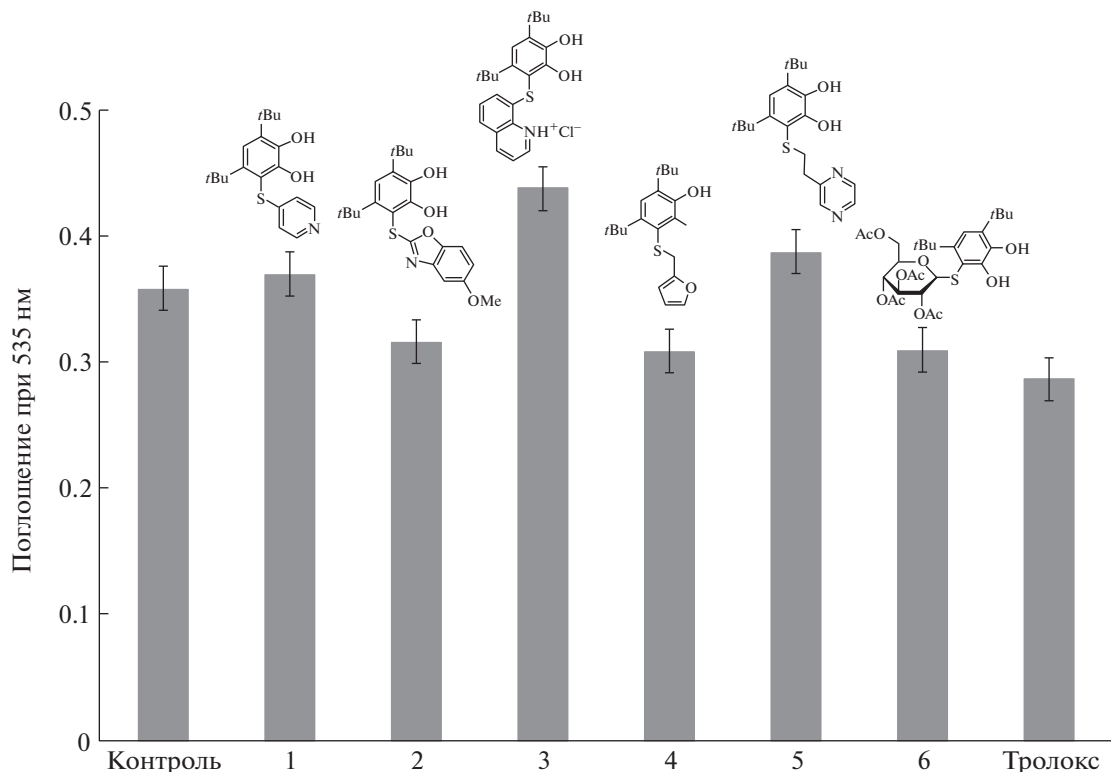


Рис. 1. Изменение поглощения ТБК-АП, образующихся в результате окислительного повреждения молекул ДНК (2.0 мг мл^{-1}) при введении промотора ААПГ (40 ммоль л^{-1}), в присутствии соединений **1–6**, Тролокса (Контроль – без добавок соединений).

вок пирокатехинов **1–6**, Тролокса (50 мкмоль л^{-1}) в течение 150 мин. Величину анти/прооксидантного эффекта веществ оценивали по интенсивности поглощения растворов, обусловленной образованием ТБК-АП, по сравнению с контрольным экспериментом (рис. 1).

На основании полученных данных исследуемые пирокатехины можно разделить на две группы: первая включает пирокатехины **1, 3, 5**, а вторая – **2, 4, 6**. В присутствии соединений с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами **3** и **5** наблюдается увеличение концентрации ТБК-АП, превышающее данные для контрольного эксперимента на 8 и 22% соответственно, что указывает на интенсификацию процесса окислительного повреждения молекул ДНК и промотирующий характер действия веществ. Для тиоэфира **1** с пиридильным заместителем величина оптической плотности сопоставима с контрольным опытом и свидетельствует об отсутствии выраженного влияния в данной реакции. Для второй группы соединений свойственно ингибирующее действие (12–14%), незначительно уступающее по эффективности Тролоксу.

Результаты по антиоксидантной активности в тесте с ДНК, полученные для пирокатехинов **2** и **4** с метоксибензоксазольным или фурановым

циклом, хорошо согласуются с показателями их антирадикального действия в реакциях с ДФПГ, АБТС^{•+}. Тиоэфиры **4** и **5**, содержащие метиленовый или этиленовый линкер между редокс-активной пирокатехиновой группой и гетероциклическим фрагментом, обладают различной активностью. Соединение **4** с фурановым циклом выступает ингибитором промотированного повреждения молекул ДНК и является более эффективным в ДФПГ-тесте ($AE = 13.9$) по сравнению с пирокатехином **5** ($AE = 1.2$), который в то же время промотирует процессы деградации молекул ДНК. Соединение **6** с остатком ацилированной глюкозы также проявляет невысокую антирадикальную, антиоксидантную активность в исследованных реакциях.

ВЫВОДЫ

Таким образом, синтезированы новые пространственно-затрудненные пирокатехин-тиоэфиры с азот-, кислородсодержащими гетероциклами при атоме серы. Исследована антирадикальная, антиоксидантная активность соединений в реакциях с ДФПГ-радикалом, АБТС^{•+} и в процессе промотированного окисления молекул ДНК. В ДФПГ-тесте по величине EC_{50} наибольшую эффек-

тивность антирадикального действия проявили соединения **1**, **2** и **4**, содержащие пиридиновый, метоксибензоксазольный и этилпиразинильный фрагменты соответственно. Тиоэфиры **2**, **3** и **5** оказались более активными в реакции с АБТС^{•+}, по сравнению с Тролоксом, значительно снижая показатель IC₅₀. При окислительном повреждении ДНК, обусловленном присутствием пероксидных радикалов, соединения **3** и **5** выступили в роли промоторов. Пирокатехин-тиоэфиры **2** и **4** в данном тесте, наоборот, обладали выраженной антиоксидантной активностью. Стоит отметить, что тиоэфиры с азотсодержащими гетероциклическими заместителями при атоме серы характеризуются двойственной анти/прооксидантной активностью в рассмотренных методах оценки антиоксидантного действия. В свою очередь, соединения с метоксибензоксазольным или фурановым фрагментами во всех экспериментах проявили себя в качестве эффективных ловушек радикальных частиц.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-13-00084).

ЯМР-спектроскопические исследования выполнены с использованием оборудования центра коллективного пользования “Аналитический центр ИМХ РАН” при поддержке гранта “Обеспечение развития материально-технической инфраструктуры центров коллективного пользования научным оборудованием” (уникальный идентификатор RF-2296.61321X0017, Соглашение № 075-15-2021-670).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C.F., Araújo O.R.P., Goulart M.O.F. // *Redox Biology*. 2015. V. 6. P. 617–639. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.006>
2. Akhtara M.J., Yarb M.S., Grovera G., Natha R. // *Bioorg. Chem.* 2020. V. 94. P. 103418. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103418>
3. Balaha M., De Filippis B., Cataldi A., di Giacomo V. // *Biomolecules*. 2021. V. 11 № 2. P. 176. <https://doi.org/10.3390/biom11020176>
4. Menichetti S., Amorati R., Meoni V., Tofani L., Caminati G., Viglianisi C. // *Org. Lett.* 2016. V. 18. № 21. P. 5464–5467. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02557>
5. Viglianisi C., Menichetti S. // *Antioxidants*. 2019. V. 8. № 10. P. 487. <https://doi.org/10.3390/antiox8100487>
6. Finichiu P.G., Larsen D.S., Evans C., Larsen L., Bright T.B., Robb E.L., Trnka J., Prime T.A., James A.M., Smith R.A.J., Murphy M.P. // *Free Rad. Biol. Med.* 2015. V. 89. P. 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.160>
7. Ягунов С.Е., Хольшин С.В., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2013. № 6. С. 1395–1400.
8. Колесникова О.П., Краснов Е.А., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. // *Хим.-фарм. журн.* 2010. Т. 44. № 8. С. 16–18.
9. Xu R., Huang X., Kramer K.J., Hawley M.D. // *Bioorg. Chem.* 1996. V. 24. № 1. P. 110–126. <https://doi.org/10.1006/bioo.1996.0011>
10. Picklo M.J., Amarnath V., Graham D.G., Montine T.J. // *Free. Radic. Biol. Med.* 1999. V. 27. № 3–4. P. 271–277. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00043-x)
11. Tesema Y.T., Pham D.M., Franz K.J. // *Inorg. Chem.* 2006. V. 45. № 16. P. 6102–6104. <https://doi.org/10.1021/ic060262n>
12. Smolyaninov I.V., Fukin G.K., Berberova N.T., Poddel'sky A.I. // *Molecules*. 2021. V. 26. № 8. P. 2171. <https://doi.org/10.3390/molecules26082171>
13. Smolyaninov I.V., Poddel'sky A.I., Smolyaninova S.A., Arsenyev M.V., Fukin G.K., Berberova N.T. // *Molecules*. 2020. V. 25. № 8. P. 1770. <https://doi.org/10.3390/molecules25081770>
14. Смолянинов И.В., Путикова О.В., Поддельский А.И., Берберова Н.Т. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2018. № 10. С. 1857–1867.
15. Smolyaninov I., Pitikova O., Korchagina E., Berberova N., Poddel'sky A., Luzhnova S. // *Monatsh. Chem.* 2018. V. 149. № 10. P. 1813–1826. <https://doi.org/10.1007/s00706-018-2264-1>
16. Smolyaninov I.V., Pitikova O.V., Korchagina E.O., Poddel'sky A.I., Fukin G.K., Luzhnova S.A., Tichkomirow A.M., Ponomareva E.N., Berberova N.T. // *Bioorg. Chem.* 2019. V. 89. P. 103003. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103003>
17. Bondet V., Brand-Williams W., Berset C. // *Food. Sci. Technol.* 1997. V. 30. № 6. P. 609–615. <https://doi.org/10.1006/food.1997.0240>
18. Re R., Pellergrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. // *Free Rad. Biol. Med.* 1999. V. 26. № 9/10. P. 1231–1237. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
19. Villaño D., Fernández-Pachón M.S., Moyá M.L., Troncoso A.M., García-Parrilla M.C. // *Talanta*. 2007. V. 71. № 1. P. 230–235. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2006.03.050>
20. Ilyasov I.R., Beloborodov V.L., Selivanova I.A., Terekhov R.P. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 3. P. 1131. <https://doi.org/10.3390/ijms21031131>

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF CATECHOL-THIOETHERS WITH HETEROCYCLIC FRAGMENTS IN REACTIONS WITH RADICAL PROMOTERS

**I. V. Smolyaninov^a, D. A. Burmistrova^{a,#}, N. P. Pomortseva^a,
A. I. Poddel'sky^b, and N. T. Berberova^a**

^a Department of Chemistry, Astrakhan State Technical University,
414056 Astrakhan, Russian Federation

^b G.A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
603137 Nizhny Novgorod, Russian Federation

[#]E-mail: burmistrova.da@gmail.com

Novel thioethers with nitrogen- and oxygen-containing heterocyclic fragments and a redox-active catechol group have been synthesized. The antiradical and antioxidant activities of the obtained compounds were studied in reactions with synthetic radicals and in the process of oxidative DNA damage. Catechols with nitrogen-containing heterocyclic substituents or a furan ring showed pronounced antiradical activity in reactions with diphenylpicrylhydrazyl or the generated radical cation 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid). In the case of oxidative DNA damage, a dual anti/pro-oxidant effect was found. Catechol thioethers with methoxybenzoxazole or furan rings exhibited the highest activity in all studied biological assays.

Keywords: catechols, thioethers, heterocycles, antioxidant and antiradical activity, DNA