

СИНТЕЗ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИХ СТРУКТУРНОЙ МОДИФИКАЦИИ НА АНТИОКСИДАНТНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

В. Н. Повалишев

Введение

Среди природных антиоксидантов особая роль в защите биосистем от действия различных повреждающих агентов отводится витамину Е. Это связано с его способностью эффективно тормозить процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет акцептирования кислород-центрированных радикалов, а также благодаря углеводородному фитильному остатку, способному проникать в клеточные мембраны, где и осуществляется ПОЛ [1]. Серосодержащие органические соединения также обладают антиоксидантной активностью, но их действие в случае сульфидов связано со способностью разлагать пероксиды по нерадикальному механизму путем образования сульфонов и сульфоксидов. Вышесказанное и предопределило цель настоящего исследования – синтезировать серосодержащие аналоги витамина Е и исследовать их взаимодействие с различными органическими радикалами.

Синтез серосодержащих аналогов витамина Е

Многочисленные работы по модификации витамина Е направлены на улучшение его антиокислительной активности и связаны с изменением строения либо хроманового фрагмента, либо фитильного остатка. Было показано, что замена шестичленного цикла на пятичленный существенно влияет на радикалингибиторные способности модифицированного витамина Е [2].

В связи с вышесказанным в данной работе реакцией 2,3,5-триметил-1,4-бензохинона (ВО-8) с тиогликолевой кислотой с последующей лактонизацией промежуточного продукта присоединения получено соединение 6-гидрокси-5,7,8-триметил-1,4-бензоксатиин-2-он (BS-17). По реакции ВО-8 с тиомочевинной [3] было получено соединение 5-гидрокси-4,6,7-триметил-1,3-бензоксатиол-2-он (BS-18) (схема 1).

По аналогичной схеме с участием 3,5-дитретбутилбензо-1,2-хинона (ВО-2) получено соединение 5,7-дитретбутил-8-гидрокси-1,4-бензоксатиин-2-он (BS-10). Соединение 4,6-дитретбутил-7-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-он (BS-11) было получено при взаимодействии ВО-2 с тиомочевинной (схема 2).

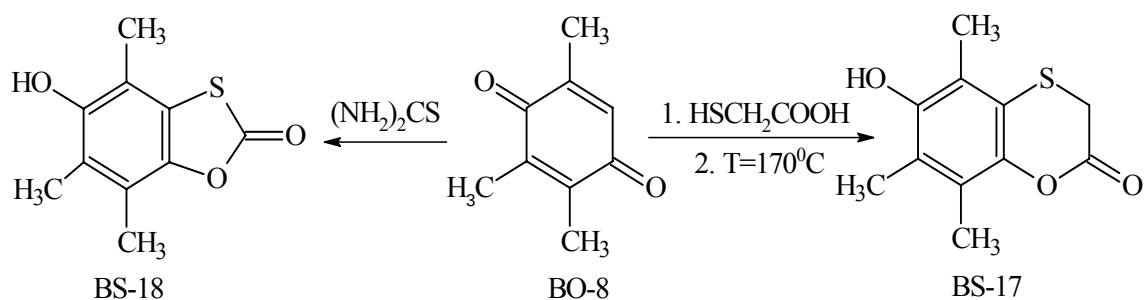


Схема 1. Синтез соединений BS-17 и BS-18

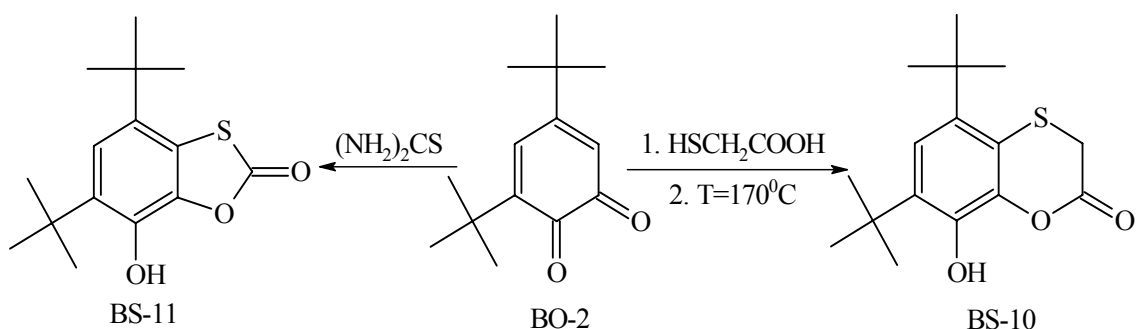


Схема 2. Синтез соединений BS-10 и BS-11

Строение полученных соединений подтверждается данными масс- и ЯМР-спектроскопии.

Изучение антиокислительных и антирадикальных свойств соединений BS-10, BS-11, BS-17 и BS-18

Рассмотрим влияние указанных соединений на радиационно-химические превращения гексана в присутствии кислорода. Ввиду более низкой растворимости в гексане соединений BS-17 и BS-18 для сопоставления их антиокислительной активности концентрации антиоксидантов были снижены до $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, причем соединение BS-17 смогло раствориться в концентрации только порядка $1,3 \cdot 10^{-4}$ моль/л (оценка растворимости проведена методом газовой хроматографии).

Таблица 1

Влияние синтезированных соединений на выход продуктов радиолитического окисления гексана в присутствии кислорода

Анти-оксидант	С, моль/л	Выход продуктов радиолитического окисления гексана в присутствии кислорода, молекул/100 эВ				
		гексан-3-он	гексан-2-он	гексан-3-ол	гексан-2-ол	Суммарно
-	-	0,62±0,03	0,85±0,05	0,26±0,01	0,23±0,01	1,96±0,06
BS-10	$5 \cdot 10^{-4}$	0,36±0,01	0,49±0,01	0,28±0,02	0,25±0,02	1,38±0,03
BS-11	$5 \cdot 10^{-4}$	0,38±0,02	0,42±0,02	0,24±0,01	0,16±0,01	1,20±0,03
BS-17	$1,3 \cdot 10^{-4}$	0,61±0,03	0,77±0,05	0,26±0,01	0,21±0,02	1,85±0,06
BS-18	$5 \cdot 10^{-4}$	0,48±0,01	0,54±0,03	0,18±0,01	0,15±0,01	1,35±0,03
α -Тс	$1 \cdot 10^{-3}$	0,55±0,03	0,76±0,03	0,16±0,03	0,20±0,01	1,67±0,03

Результаты эксперимента приведены в табл. 1. Для сравнения включены данные по α -токоферолу, полученные ранее сотрудниками кафедры радиационной химии и химической технологии.

Из представленных данных видно, что соединения BS-10 и BS-11 снижали образование продуктов окисления гексана, причем антиокислительные свойства BS-11 выражены сильнее, чем у BS-10. Соединение BS-17 лишь в незначительной степени уменьшало выход продуктов окисления гексана, что может быть обусловлено его недостаточной концентрацией. Следует отметить низкую антиоксидантную активность α -токоферола в условиях данной модели.

Результаты влияния указанных соединений на радиационно-химические превращения гексана в отсутствие кислорода представлены в табл. 2. Для сравнения включены данные по α -токоферолу, полученные ранее сотрудниками кафедры радиационной химии и химической технологии.

Из приведенных в табл. 2 данных можно заключить, что соединения, имеющие в своем составе пятичленный цикл (BS-11, BS-18), снижают выход продуктов рекомбинации гексильных радикалов в большей степени, чем их шестичленные аналоги (BS-10, BS-17). Кроме того, производные триметил-*n*-бензохинона (BS-17 и BS-18) более эффективно акцептируют алкильные радикалы, чем соответствующие производные ди-трет-бутил-*o*-бензохинона (BS-10 и BS-11). Особенно следует отметить соединение BS-18, которое показало антирадикальную активность, близкую к таковой для α -токоферола.

Биологическая активность исследуемых соединений

Данные по противовирусной активности исследуемых соединений приведены в табл. 3.

Таблица 2

Влияние синтезированных соединений на выход продуктов рекомбинации гексильных радикалов

Антиоксидант	C, моль/л	Суммарный выход продуктов рекомбинации гексильных радикалов, молекул/100эВ
-	-	0,53±0,02
BS-10	5*10 ⁻⁴	0,394±0,004
BS-11	5*10 ⁻⁴	0,29±0,01
BS-17	1,3*10 ⁻⁴	0,37±0,01
BS-18	5*10 ⁻⁴	0,092±0,005
α -Тс	1*10 ⁻³	0,08±0,003
BS-17	1*10 ⁻⁴	0,35±0,02
BS-18	1*10 ⁻⁴	0,21±0,025

Таблица 3

Эффективность синтезированных соединений в подавлении развития вируса простого герпеса I типа

Соединение	МПК, мкг/мл	IC ₅₀ (I ₉₅), мкг/мл	ХТИ
BS-10	50	1,48	33,78
BS-11	100	7,65	13,07
BS-17	50	1,79	27,93
BS-18	50	1,44	34,72

Обозначения: МПК – максимальная переносимая концентрация для культуры клеток; IC₅₀ – 50 % ингибирующая концентрация; I₉₅ – доверительный интервал; ХТИ – химиотерапевтический индекс (МПК/ IC₅₀)

Согласно полученным данным, все соединения обладают высокой противогерпетической активностью.

Заключение

Было показано, что синтезированные соединения подавляют выход продуктов радиолитического окисления гексана в аэрированных и в деаэрированных растворах, ингибируя как процессы окисления, так и реакции фрагментации. Также выявлена их противовирусная активность, что может быть использовано в дизайне новых лекарственных препаратов.

Литература

- Halliwell Barry, . Gutteridge John M. C.* Free radicals in biology and medicine / Oxford: University press, 1999. 936 p.
- Burton G. W. Ingold K. U.* Vitamin E: Application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function // *Acc. Chem. Res.* 1986. 19. P. 194–201.
- Lau P. T. S., Kestner M.* A one-step synthesis of 5-hydroxy-1,3-benzoxathiol-2-ones from quinines and thiourea // *J. Org. Chem.* 1968. 33. P. 4426–4431.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИСПЕРСИЙ АКТИВИРОВАННОГО УГЛЯ, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

С. П. Скуратович, Т. Г. Ализарчик

Стабилизация угольных дисперсий полимерами представляет несомненный интерес, во-первых, потому, что проблема повышения устойчивости дисперсных систем является одной из центральных в коллоидной химии и, во-вторых, потому, что широкому использованию активированного угля в некоторых областях медицины в качестве эффективного энтеросорбента во многом препятствует низкая кинетическая устойчивость его суспензий.