

На правах рукописи



Кандалинцева Наталья Валерьевна

**ГИДРОФИЛЬНЫЕ ХАЛЬКОГЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
АЛКИЛИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА,
АНТИОКИСЛИТЕЛЬНАЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»

Научный консультант: **Просенко Александр Евгеньевич**,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», г. Новосибирск, заведующий кафедрой химии

Официальные оппоненты: **Харитонов Юрий Викторович**,
доктор химических наук,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук (НIOX CO РАН), г. Новосибирск, ведущий
научный сотрудник лаборатории медицинской химии
Чукичева Ирина Юрьевна,
доктор химических наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр
Уральского отделения Российской академии наук (Коми НЦ
УрО РАН), обособленное подразделение Институт химии,
г. Сыктывкар, главный научный сотрудник лаборатории
органического синтеза и химии природных соединений
Розенцвейг Игорь Борисович,
доктор химических наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского
отделения Российской академии наук (ИрИХ СО РАН),
г. Иркутск, заместитель директора по научной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им.
Н. Н. Семенова РАН (ФИЦ ХФ РАН), г. Москва

Защита состоится «03» июля 2020 года в 9:30 на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте <http://web.nioch.nsc.ru>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу <http://vak.ed.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru

Автореферат разослан « » мая 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. К настоящему времени научно обоснована необходимость включения эндогенных антиоксидантов в комплексную терапию свободнорадикальных патологий – заболеваний, протекающих на фоне повышенной интенсивности образования продуктов неполного восстановления кислорода – активированных кислородных метаболитов (АКМ). В число таких патологий входят широко распространённые сердечно-сосудистые, воспалительные, онкологические, эндокринные и нейродегенеративные заболевания, что обуславливает актуальность поиска эффективных способов их лечения. Опыт применения для данных целей природных антиоксидантов-нутриентов (β -каротина, витаминов А, Е, С, коэнзима Q и др.) оказался не самым удачным: многочисленные рандомизированные клинические исследования не подтвердили эффективность использования таких препаратов и сформировали запрос на создание лекарственных средств на основе антиоксидантов абиогенного происхождения.

Среди синтетических ингибиторов свободнорадикального окисления наибольшую известность получили алкилированные фенолы, в течение многих десятилетий успешно используемые в качестве термостабилизаторов полимерных и иных органических материалов технического назначения, а также пищевых антиоксидантов. Отдельные представители таких ингибиторов (ионол, пробукол, дибуфелон) применяются в медицине; природные алкилфенолы (токоферолы, убихинолы и др.) играют важную роль в антиоксидантной защите живых организмов. Особый интерес в качестве биоантиоксидантов представляют серосодержащие производные алкилированных фенолов, превосходящие по эффективности *in vitro* и *in vivo* свои не содержащие серы аналоги, благодаря способности взаимодействовать с АКМ различной химической природы – как с активными радикалами, так и гидропероксидами. Ранее было показано, что алкилфенолы, содержащие в заместителях сульфидные группы (такие как 2,6-диметил-4-додецилтиометилфенол и бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфид, безопасны в применении, проявляют выраженную протекторную активность при различных свободнорадикальных патологиях и перспективны в качестве новых средств антиоксидантотерапии.

Ценными биоантиоксидантными свойствами, по всей видимости, обладают также селен- и теллурсодержащие алкилфенолы, однако такие соединения представлены

относительно небольшим числом структур и как полифункциональные антиоксиданты пока малоизучены.

Названные алкилфенолы и их S (Se, Te)-содержащие производные являются липофильными соединениями, в то время как для медицинской практики более актуальны гидрофильные антиоксиданты, отличающиеся высокой биодоступностью, удобством способов введения и дозирования, пригодные для применения в инфузионной терапии острых состояний. В этой связи представляется актуальным создание гидрофильных биоантиоксидантов с бифункциональным механизмом противоокислительного действия.

Степень разработанности темы. В ряду известных фенольных антиоксидантов (ФАО) подавляющее большинство соединений обладает липофильными свойствами, число известных водорастворимых форм весьма ограничено. Гидрофильные ФАО построены по единому принципу и состоят из фенольного остова (как правило, структурно соответствующего эффективному липофильному антиоксиданту) и полярного (обычно ионогенного) фрагмента, придающего соединению способность растворяться в водных средах. Наиболее известными соединениями такого рода являются производные α -токоферола, в структуре которых радикал $C_{16}H_{33}$ замещен на карбоксильную группу (тролокс) или α -D-глюкопиранозилметильный фрагмент (TMG), а также 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы, содержащие в положении 4 алкильный заместитель с карбоксилат-анионом (фенозаны) или катионом алкиламмония. В основе противоокислительного действия таких соединений лежит антирадикальная активность.

Гидрофильные серосодержащие ФАО, для которых по аналогии с липофильными антиоксидантами следует ожидать более высокую противоокислительную активность благодаря сочетанию антирадикальных и противопероксидных свойств, в литературе представлены единичными соединениями, включающими в свою структуру тиосульфатные, изотиурониевые или карбоксильные группы, при этом как полифункциональные антиоксиданты не охарактеризованы. Водорастворимые формы селен- и теллур-содержащих фенольных соединений в известной нам литературе не встречаются.

Направленный синтез гидрофильных ФАО, обладающих набором желательных качеств, невозможен без учета закономерностей «структура – свойство». Вместе с тем, такие зависимости до последнего времени изучены не были. В то же время немногочисленные сравнительные исследования противоокислительных свойств

названных антиоксидантов свидетельствуют о том, что к ним малоприменимы закономерности «структура – антиокислительная активность», выявленные прежде для их липофильных аналогов.

Ранее нашими коллегами совместно с сотрудниками НИОХ СО РАН были разработаны эффективные способы функционализации 2,6-диалкилфенолов, основанные на введении в положение 4 гидроксильного заместителя и последующем превращении *пара*-гидроксильных фенолов в галоидпроизводные с различным числом и строением *орто*-заместителей. Это открыло перспективы синтеза на основе последних структурно-родственных рядов гидрофильных ФАО с последующей возможностью изучения на их примере закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения, которые могли послужить основой для молекулярного дизайна и направленного синтеза новых соединений с желательными свойствами.

Целью настоящей работы явилось создание нового поколения гидрофильных фенольных антиоксидантов с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и комплексом ценных свойств для применения в различных областях биологии и медицины.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие **задачи**:

1. Разработать способы синтеза, выделения и очистки гидрофильных алкилфенолов, содержащих в заместителях изотиурониевые, сульфонатные, тио(селено)-сульфатные, карбоксильные, а также сульфидные, селенидные и теллуридные группы;
2. Осуществить синтез библиотек структурно-родственных гидрофильных S (Se, Te)-содержащих фенольных соединений;
3. Провести сравнительное исследование (био)антиоксидантной активности синтезированных соединений различных структур в различных модельных системах и выявить зависимости «структура – свойство», открывающие возможности для молекулярного дизайна и направленного синтеза полифункциональных гидрофильных биоантиоксидантов, обладающих набором ценных свойств;
4. Предложить новые эффективные гидрофильные антиоксиданты с полифункциональным механизмом антиокислительного действия и выраженной протекторной активностью при свободнорадикальных патологиях для использования в биологии и медицине.

Научная новизна. Решена научная проблема разработки новых высокоэффектив-

ных и биодоступных агентов для защиты от окислительного стресса и терапии сопряженных с ним патологических процессов на основе направленного синтеза гидрофильных халькогенсодержащих производных алкилированных фенолов

Осуществлен синтез структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов – галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также ω -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио-(селено,теллуридо)алкановых кислот и их солей.

Изучено взаимодействие ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов с концентрированными бромоводородными и хлороводородными кислотами и тиомочевинной и солей S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония с конц. HBr и HCl. Установлено, что при взаимодействии названных алканолов с HNaI и SC(NH₂)₂ наряду с замещением алифатической OH-группы протекает де-*трет*-бутилирование, что приводит к соответствующим галогенидам S-(ω -(4-гидроксифенил)алкил)изотиурония. Показано, что галогениды S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония под действием конц. HBr претерпевают полное де-*трет*-бутилирование, а в случае HCl процесс останавливается на стадии образования моно-*трет*-бутилзамещенного производного.

Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с Na₂SeSO₃ в водно-спиртовом растворе, на этой основе предложены удобные методы синтеза ранее неизвестных Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов.

Осуществлен синтез ряда новых производных фенолов – бутил-(3-(3,5-диметокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4,5-тригидроксифенил)пропил)сульфидов, 2-(3-(4-гидроксиарил)пропилтио)этан-1,1-диил-*бис*-(диэтилфосфонат)ов, бутил-(3-(3-этокси-4-гидроксифенил)- и бутил-(3-(3,4-дигидроксифенил)пропил)селенидов, бис-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селенидов и -диселенидов, бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)теллурида и -дителлурида, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.

Выявлено наличие у синтезированного бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенида выраженной гипогликемической активности и способности активизировать накопление гликогена в печени при отсутствии токсических свойств.

Впервые получен бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)дителлурид, и показаны возможности его использования в синтезах различных теллууроалкилфенолов.

Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуоро)-алкановых кислот из соответствующих диселенидов (дителлуридов) с использованием тетрагидробората натрия и галогеналкановых кислот.

Впервые в различных модельных системах проведено системное сравнительное исследование противоокислительных свойств структурно-родственных рядов гидрофильных производных алкилированных фенолов.

Созданы банки констант скоростей взаимодействия вновь синтезированных серо(селен)содержащих фенолов с пероксидными радикалами стирола, кумола и метилолеата, в том числе в водных средах.

Изучено влияние ω -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот на разложение гидропероксида кумола в среде уксусной кислоты. Установлено, что для названных тиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от строения заместителя, содержащего атом серы.

Установлено влияние структурных факторов на способность гидрофильных тиоалкилфенолов ингибировать окисление липидных субстратов (в том числе выделенных липопротеинов) в различных условиях.

Выявлена взаимосвязь между структурой гидрофильных фенолов и их противовоспалительной активностью; структурой и токсическими свойствами.

Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой, хондропротекторной и геропротекторной активностью, кардио- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что для ряда синтезированных соединений фармакологически ценные свойства проявляются через влияние на геном клетки посредством активации системы Keap1/Nrf2/ARE.

Теоретическая и практическая значимость. Предложены эффективные методы получения галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиурония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, ω -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллуоро)алкановых кислот и их солей, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ.

Впервые создана библиотека гидрофильных производных алкилированных фенолов, включающая десятки соединений, образующих структурно-родственные ряды с вариациями в строении отдельных фрагментов, что позволяет позиционировать их как удобные объекты для изучения закономерностей изменения различных свойств в зависимости от строения.

Предложены эффективные способы превращения ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов и солей S-(ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил)изотиурония соответственно в моно- и ди-*орто*-незамещенные галогениды S-(ω -гидроксифенил)алкил)изотиурония, что открывает удобные и эффективные пути синтеза ранее труднодоступных ω -(4-гидроксифенил)алкантиолов – тиааналогов природных биологически активных веществ и ω -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов – ключевых полупродуктов синтеза эффективных антиоксидантов.

Найдены условия щелочного гидролиза солей S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)изотиурония, приводящие к соответствующим тиолам с высокими выходами, а также позволяющие осуществлять на основе названных солей изотиурония одностадийные синтезы дисульфидов и сульфидов.

Расширен синтетический потенциал названных солей изотиурония и соответствующих им тиолов: на их основе получены производные тиаалкилфенолов, дополнительно функционализированные в алкильном заместителе атомами галогена, гидроксильными и метилен-*бис*-(диэтилфосфонат)ными группами, в ароматическом ядре – атомами брома, метокси- и гидроксизаместителями.

Изучена динамика изменения состава реакционных смесей при взаимодействии *пара*-галогенпропилзамещенных фенолов с Na_2SeSO_3 в 50%-ном водном этаноле и в условиях снижения в растворителе спиртовой компоненты. Предложены удобные и эффективные методы получения органических селеносульфатов и диселенидов, исходя из соответствующих галогеналканов с использованием сульфита натрия и элементарного селена. Показаны возможности использования бис-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)-диселенидов в качестве синтонов для получения селенидов различного строения.

Осуществлен синтез бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]-селенида, обладающего выраженной гипогликемической активностью и перспективного для дальнейших исследований в качестве антидиабетического средства.

Предложен метод синтеза бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-дителлурида – удобного синтона для получения различных теллуроалкилфенолов.

Изучена динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии 2,6-диметилфенола с формальдегидом и тиопропановой кислотой при различных мольных отношениях, на этой основе предложена эффективная, пригодная для масштабирования методика синтеза 3-(3,5-диметил-4-гидроксibenзилтио)пропановой кислоты и ее калийной соли.

Предложен метод получения ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановых кислот из соответствующих диселенидов. Показана его эффективность для синтеза аналогичных теллуросодержащих соединений.

Изучено разложение гидропероксида кумола под действием ω -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено)алкановых кислот в среде уксусной кислоты. Показано, что в структурно-родственном ряду алкилтиоалкановых кислот стехиометрия данного взаимодействия изменяется в зависимости от числа метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы.

Установлены закономерности влияния структуры гидрофильных тiaoалкилфенолов на их антирадикальные свойства, на способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и $\text{Cu}^{2+}(\text{Fe}^{2+})$ -индуцированное окисление выделенных липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo* и противовоспалительную активность *in vivo*. Показано, что найденные закономерности могут быть использованы для прогноза свойств вновь синтезированных соединений, а, соответственно, и в молекулярном дизайне и направленном синтезе новых соединений с определенной активностью.

В рядах синтезированных соединений выявлены агенты, обладающие выраженной противовоспалительной, гипогликемической, гепатопротекторной, противоопухолевой и геропротекторной активностью, кардиопротекторными и радиозащитными свойствами.

Предложен новый эффективный индуктор системы Keap1/Nrf2/ARE.

Разработан способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием модели Cu^{2+} -индуцированного окисления выделенных ЛНП.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа базируется на актуальных достижениях химической науки и выполнена с привлечением комплекса

современных методов синтеза и исследования строения и свойств органических соединений. Выделение и очистка веществ осуществлялись методами экстракции, кристаллизации и хроматографии. Для анализа состава реакционных смесей и полученных продуктов привлекали ВЭЖХ и ГХ/МС. Состав и строение синтезированных соединений устанавливали методами элементного и рентгеноструктурного анализа, ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии. Свойства синтезированных соединений изучали с привлечением манометрического, титриметрического, спектрофотометрического и биолуминесцентного методов.

Основные положения, выносимые на защиту:

- новые гидрофильные производные алкилированных фенолов, включающие с свою структуру изотиурониевые, сульфонатные, тио- и селеносульфатные группы, тио(селено, теллуридо)алкилкарбоксистые и тио(селено, теллуридо)алкилкарбоксилатные фрагменты;
- методы синтеза серо(селен, теллуридо)-содержащих производных алкилированных фенолов;
- характер и результаты взаимодействия ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и тиомочевинной, галогенидов S-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)изотиурония с бром- и хлороводородными кислотами, 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с селеносульфатом натрия;
- закономерности влияния структуры синтезированных соединений на их антирадикальные свойства, способность ингибировать окисление олеатов в различных условиях и Cu^{2+} (Fe^{2+})-индуцированное окисление выделенных липопротеинов, а так же на токсические свойства *in vitro* и *in vivo*;
- наличие у синтезированных соединений полифункциональной противокислительной активности;
- наличие у синтезированных соединений ценных фармакологических свойств, их перспективность практического использования в качестве биологически активных антиоксидантов.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов основана на использовании современных методов синтеза, анализа и исследования свойств органических соединений; обеспечивалась тщательностью и повторностью проведения

экспериментов, подтверждена соответствием экспериментальных данных теоретически ожидаемым.

Личный вклад соискателя. Направление диссертационного исследования было определено автором совместно с научным консультантом. На начальных этапах научного поиска совместно проводились работы по синтезу ряда S-замещенных фенолов и полупродуктов их синтеза, что нашло отражение в совместных публикациях, часть из которых была использована как в настоящей работе, так и в ранее защищенной докторской диссертации А. Е. Просенко «Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения». Указанные диссертационные работы отличаются целью и задачами исследования, полученными результатами и итоговыми выводами, их пересечение носит единичный, несистемный характер и связано с использованием единичных соединений в различных синтетических стратегиях и целях.

Результаты, представленные в работе, получены автором лично или при его непосредственном участии. Автор внес основной вклад в формирование общего направления исследования, постановку конкретных задач, планирование и проведение химических экспериментов, их описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов. В исследованиях биологической направленности автор принимал участие в постановке задач исследования, обсуждении дизайна экспериментов и полученных экспериментальных данных, публикации результатов.

В период работы над диссертацией осуществлялось руководство научно-исследовательской деятельностью студентов и аспирантов, под руководством автора была защищена кандидатская диссертация Олейник А. С. «Синтез, антиоксидантная и биологическая активность S-[ω -(гидроксиарил)алкил]тиосульфатов и ω -(гидроксиарил)-алкансульфонатов натрия».

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конференциях, включая, в частности: II и IV Национальные научно-практические конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека» (Смоленск, 2001, 2005), Международную конференцию «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), VI, VII, VIII и IX Международные конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2002, 2006, 2010, 2015), Четвертую и Седьмую Всероссийские научно-практические кон-

ференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2009, 2015), 4-й Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (Санкт-Петербург, 2002), XV Международную конференцию и дискуссионный научный клуб «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, 2007), Всероссийскую научную конференцию «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), V и VI Международные научно-практические конференции «Тяжёлые металлы и радионуклеиды в окружающей среде» (Семей, 2008, 2010), International Conference on Prevention of Age-Related Diseases (Shanghai, 2009), 17th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Orlando, 2010), Annual Meeting of Society for Free Radical Research (Oslo, 2010), VIII Международный симпозиум «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2012), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Международную научно-практическую конференцию «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (Новосибирск, 2013), 14th International Conference on Oxidative Stress Reduction, Redox Homeostasis and Antioxidants (Paris, 2014), Всероссийские конференции молодых ученых и VII – VIII школы им. академика Н. М. Эмануэля «Окисление, окислительный стресс, антиоксиданты» (Москва, 2015, 2019; приглашенный лектор), XIV Всероссийскую научно-практическую конференцию с международным участием им. А. Ю. Барышникова «Отечественные противоопухолевые препараты» (Москва, 2017), II и III Международные конференции «Свободные радикалы в химии и жизни» (Минск, 2017, 2019), Всероссийскую научную конференцию с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), XV Всероссийскую научно-практическую конференцию им. А. Ю. Барышникова «Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» (Москва, 2018), 25th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Chicago, 2018), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019), 26th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine (Las Vegas, 2019).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 132 работы, в том числе 32 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, и иных научных

изданиях, рекомендованных ВАК, 2 монографии, 2 патента, статьи в иных изданиях, тезисы докладов в сборниках конференций.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной университетской темы «Синтез и исследование полифункциональных фенольных антиоксидантов» (№ гос. рег. 01.200.209186) и направления научных исследований «Полифункциональные фенольные антиоксиданты и биологически активные вещества» (рег. в РОСРИД: АААА-А18-118091390005-1 (2018 г.), АААА-А19-119111290030-8 (2019 г.)). Исследования биологической активности новых соединений проводились при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: 01-04-49306-а, 03-04-06385-мас, 05-04-48819, 09-04-00600-а, 09-04-01376, 11-04-00640, 14-04-00551, 16-54-00050.

Структура и объем работы. Диссертация включает в себя введение, семь глав основного содержания, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы (495 наименований, включая публикации автора по теме исследования) и приложений. Общий объем диссертации без приложений составляет 377 страниц, она содержит 131 схему, 35 рисунков и 63 таблицы.

Автор выражает искреннюю благодарность всем, кто был причастен к появлению данной работы, всем соавторам публикаций, и лично акад. РАН Г. А. Толстикову, акад. РАН В. В. Ляховичу, акад. НАН Беларуси С. Н. Черенкевичу, чл.-корр. РАН В. А. Вавилину – за сотрудничество и соавторство, д-ру мед. наук Е. Б. Меньшиковой, д-ру биол. наук Н. К. Зенкову (ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины), д-ру мед. наук М. И. Душкину, д-ру мед. наук О. П. Колесниковой (НИИ фундаментальной и клинической иммунологии), д-ру биол. наук Г. Г. Мартиновичу (Белорусский государственный университет, г. Минск), д-ру биол. наук В. З. Ланкину (Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, г. Москва), канд. биол. наук Т. Н. Богатыренко (Институт проблем химической физики, г. Черноголовка) – за цикл исследований биологической активности синтезированных соединений.

Автор благодарен коллективу Новосибирского института органической химии и лично д-ру хим. наук И. А. Григорьеву и д-ру физ.-мат. наук Е. Г. Багрянской – за многолетнее плодотворное сотрудничество, д-ру биол. наук Т. Г. Толстиковой и д-ру биол. наук И. В. Сорокиной – за изучение биологической активности синтезированных соединений, М. М. Шакирову – за спектры ЯМР, д-ру хим. наук Ю. В. Гатилову, канд.

хим. наук Л. М. Покровскому и д-ру хим. наук В. П. Фадеевой – за исследование строения и физико-химических свойств изотиуриониевых соединений.

Отдельное спасибо всему коллективу кафедры химии и института естественных и социально-экономических наук Новосибирского государственного педагогического университета – за дружбу, сотрудничество и помощь словом и делом, моим аспирантам Трубниковой Ю. Н., Хольшину С. В. и Ягунову С. Е. – за совместную работу по синтезу и исследованию свойств ω -((4(2)-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот и их производных, а также селен- и теллурсодержащих соединений, и земной поклон Александрю Евгеньевичу Просенко – за все годы нашей совместной работы, мудрое наставничество и мою профессиональную судьбу.

Основное содержание работы

Основное содержание работы изложено в семи главах. Глава 1 – литературный обзор, в ней приводятся общие данные о ФАО и их синергистах, рассмотрены S-, Se- и Te-содержащие алкилфенолы как полифункциональные антиоксиданты (подходы к синтезу, особенности механизма противоокислительного действия), а так же гидрофильные производные алкилированных фенолов и их биологическая активность. В главах 2-4 обсуждаются результаты собственных исследований в области синтеза гидрофильных S-, Se- и Te-содержащих алкилфенолов и ряда производных на их основе. Глава 5 посвящена изучению антиоксидантных свойств синтезированных соединений (антирадикальной и общей ингибирующей активности). В главе 6 представлены результаты исследований биологической активности полученных производных *in vitro* и *in vivo*. Глава 7 (экспериментальная часть) включает сведения об использованных материалах, оборудовании, методах анализа и исследования; в ней описаны методики синтеза соединений, приводятся их спектральные характеристики, температуры плавления, данные элементного анализа.

1. Галогениды S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиуриония: синтез и свойства

1.1. Получение галогенидов S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиуриония

1.1.1. Синтез исходных полупродуктов

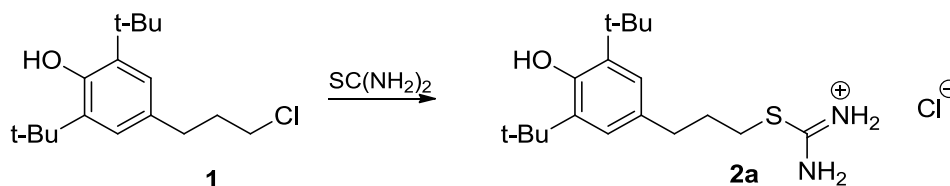
В качестве полупродуктов синтеза целевых галогенидов S-(ω -(гидроксиарил)-алкил)изотиуриония, а так же их структурных аналогов, содержащих атомы S (Se, Te) в составе различных функциональных групп, использовали фенолы промышленного

производства, полученные в НИОХ СО РАН ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолы, а также ω -(4(2)-гидроксиарил)галогеналканы, синтезированные ранее в НИИ химии антиоксидантов НГПУ.

1.1.2. Взаимодействие ω -(4(2)-гидроксиарил)галогеналканов с тиомочевинами

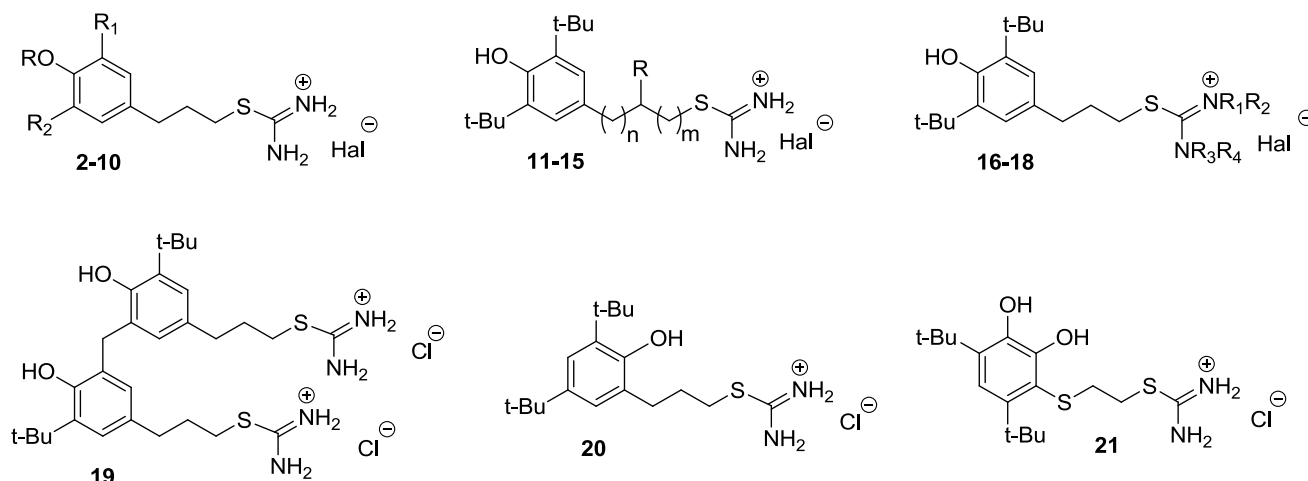
Метод получения целевых галогенидов S-(ω -(гидроксиарил)алкил)изотиурония отрабатывали на примере взаимодействия хлорпропана **1** с тиомочевинной:

Схема 1



Поиск оптимальных условий синтеза проводили с варьированием растворителей, мольного отношения реагентов, температуры, давления и времени проведения реакции. Лучших выходов хлорида **2a** (до 95 %) достигали при мольном отношении **1** : SC(NH₂)₂ равном 1.2 : 1, после 5-7 часов при 120-125 °С (в *n*-бутаноле при атмосферном давлении или в этаноле при повышенном давлении, в ампулах). В этих условиях с хорошими выходами были получены галогениды изотиурония **2-21**, образующие структурно-связанные ряды соединений с различиями в строении алкиларильного и изотиурониевого фрагментов (схема 2). Это послужило основой для последующего изучения зависимостей «структура – антиоксидантная (биоантиоксидантная) активность».

Схема 2



R = H: R₁ = R₂ = *t*-Bu (**2**), Cy (**3**), Me (**4**), H (**5**), Br (**6**); R = R₁ = H, R₂ = *t*-Bu (**7**), Br (**8**);
 R = H, R₁ = Me, R₂ = *t*-Bu (**9**); R = Me, R₁ = R₂ = H (**10**); R = H, n = 0: m = 0 (**11**), 1 (**12**), 3 (**13**);
 R = Me: n = 0, m = 2 (**14**), n = 2, m = 0 (**15**); R₁ = R₃ = H, R₂ = R₄ = Me (**16**);
 R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = Me (**17**); R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = Ac (**18**); Hal = Cl (**a**), Br (**b**), I (**c**)

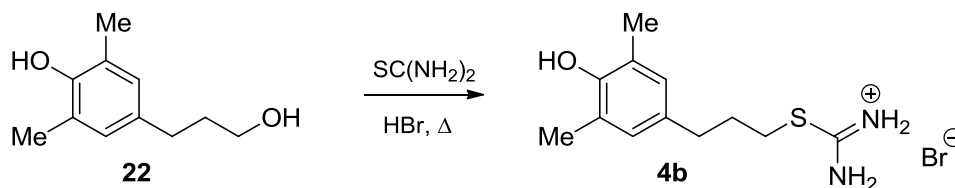
Синтезированные соединения, за исключением бензильных производных **11**, ранее не были описаны; они представляют собой бесцветные кристаллические вещества (иодиды имеют светло-кремовый оттенок) с т. пл. от 101-103 до 235 °С; их растворимость в воде варьирует в широких пределах, но все они обладают достаточной растворимостью для исследования в качестве гидрофильных антиоксидантов *in vitro* и *in vivo*.

1.1.3. Взаимодействие ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алканолов с бромоводородной кислотой и тиомочевинной

Большинство галоидалкилфенолов, послуживших исходными полупродуктами синтеза изотиурониевых производных, были, в свою очередь, получены по реакциям галоидирования соответствующих арилалканолов. В этой связи представляло интерес получать изотиурониевые соединения непосредственно из последних.

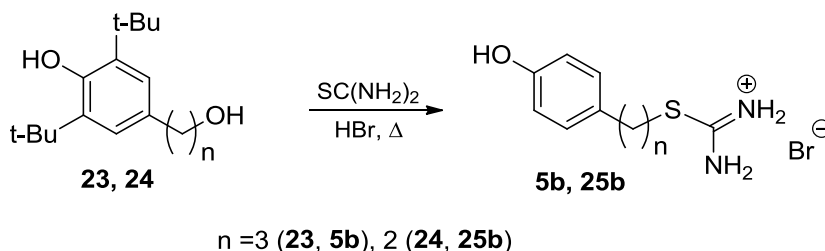
Взаимодействие алканола **22** с $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ и конц. HBr протекало гладко и с выходом 92 % приводило к целевому бромиду изотиурония **4b**:

Схема 3



В аналогичных условиях из *трет*-бутилзамещенных алканолов **23**, **24** получали *о*-незамещенные галогениды **5b**, **25b** (схема 4). Взаимодействие алканола **23** с $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ и HBr было изучено с привлечением ГХ/МС. Установлено, что процессы де-*трет*-бутилирования и замещения алифатического гидроксила протекают параллельно и независимо друг от друга; исходный алканол **23** полностью расходуется уже через 0.5 ч кипячения реакционной массы, через 2 ч в ней присутствуют лишь бромид **5b** (53 %) и 4-(3-бромпропил)фенол (47 %), после 6 ч выход **5b** составил 87 %.

Схема 4



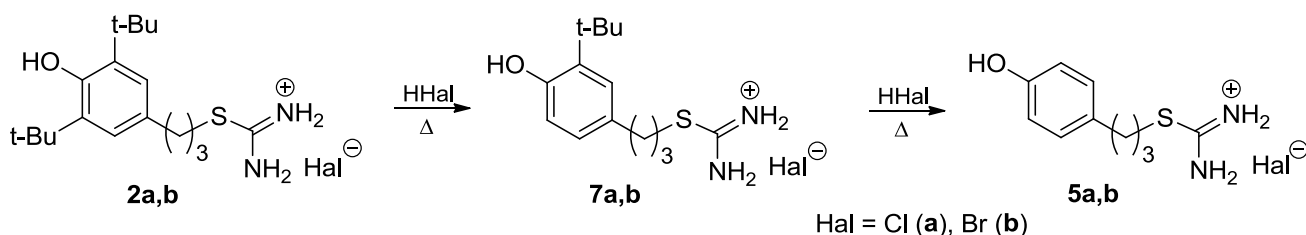
Замена HBr на HCl существенно замедляет процесс: после 13 ч кипячения алканола **23** с $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ и конц. HCl хлорид изотиурония **5a** был получен с выходом 49 %.

1.2. Химические свойства галогенидов *S*-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)изотиуруния

1.2.1. Де-трет-бутилирование галогенидов *S*-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)пропил)изотиуруния под действием галогеноводородных кислот

Галогениды изотиуруния **2a,b** под действием конц. галогеноводородных кислот (HBr и HCl) подвергались де-трет-бутилированию:

Схема 5



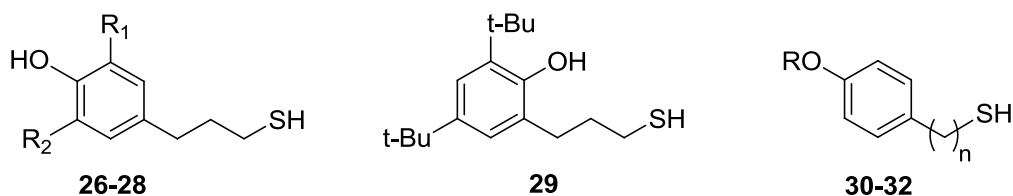
При использовании HBr основным продуктом превращений являлся *o*-незамещенный бромид **5b** (выход 91 %). Согласно данным ГХ/МС содержание **7b** в реакционной массе достигало максимальных значений (~80%) уже после 10 мин ее кипячения, через 1-1,5 ч. наблюдалось практически полное превращение **7b** в **5b**.

В случае HCl процесс фактически останавливался на стадии образования моно-*o*-замещенного хлорида **7a**: через 1.5 ч в реакционной смеси содержалось 92% **7a**, ~5% **5a** и ~3% **2a**, увеличение времени синтеза до 5 ч не приводило к накоплению **5a**.

1.2.2. Щелочной гидролиз галогенидов *S*-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиуруния

Способность солей *S*-алкилизотиуруния подвергаться щелочному гидролизу с образованием тиолов является наиболее известным и практически значимым свойством изотиуруниевого соединений. Поиск условий гидролиза синтезированных галогенидов изотиуруния проводили на примере взаимодействия хлорида **2a** с NaOH с вариацией мольного отношения реагентов, растворителей, температуры и времени протекания реакции. В лучших экспериментах выход целевого тиола **26** составил 98%, в аналогичных условиях с хорошими выходами были получены и тиолы **27-32**:

Схема 6

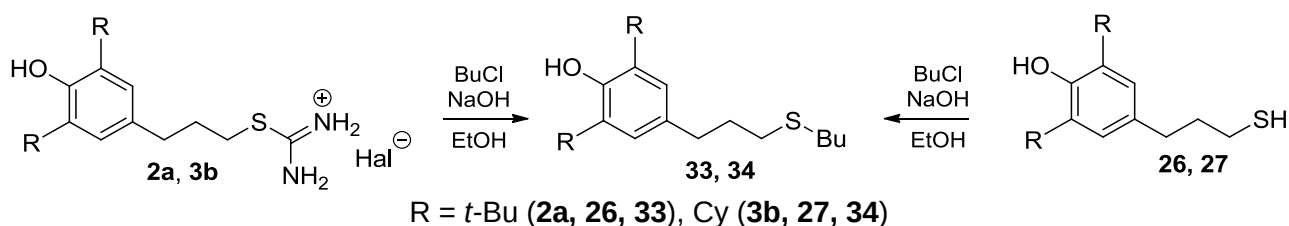


$R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$ (**26**), Cy (**27**), $R_1 = \text{H}$, $R_2 = t\text{-Bu}$ (**28**), $R = \text{H}$: $n = 2$ (**30**), 3 (**31**); $R = \text{Me}$, $n = 2$ (**32**)

1.2.3. Синтез производных сульфидного типа из галогенидов *S*-(ω -(4-гидроксиарил)-алкил)изотиуриония и тиолов на их основе

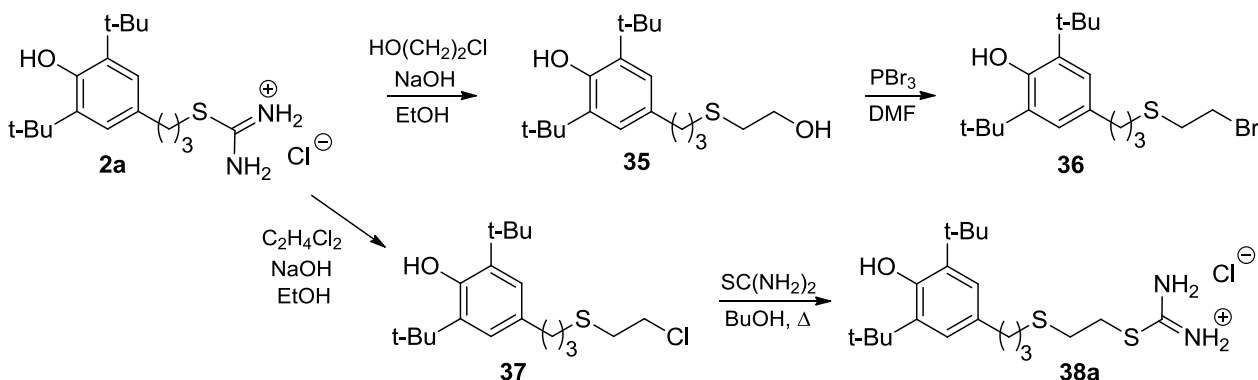
ω -(Гидроксиарил)алкантиолы широко используют в качестве синтонов для получения различных серосодержащих антиоксидантов и, прежде всего, сульфидов. В щелочной среде галогениды изотиуриония вступали в реакции с галогеналканами подобно тиолам с образованием несимметричных сульфидов. В частности, бутилсульфиды **33**, **34** синтезировали из галогенидов **2a**, **3b** и тиолов **26**, **27** с близкими выходами:

Схема 7



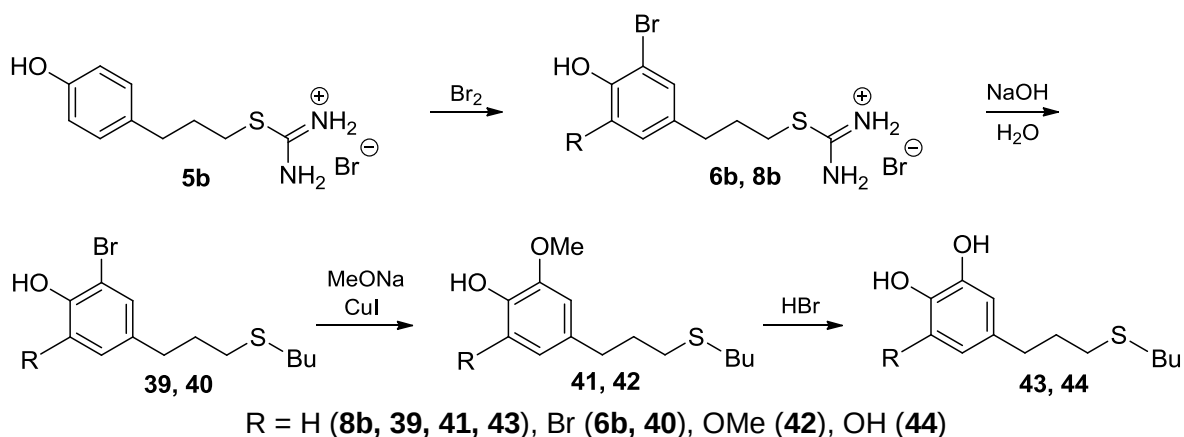
На основе хлорида **2a** были получены функционально-замещенные сульфиды **35**–**37**, которые использовали в синтезах гидрофильных производных, содержащих в структуре дополнительную сульфидную группу, в частности хлорида изотиуриония **38a**:

Схема 8

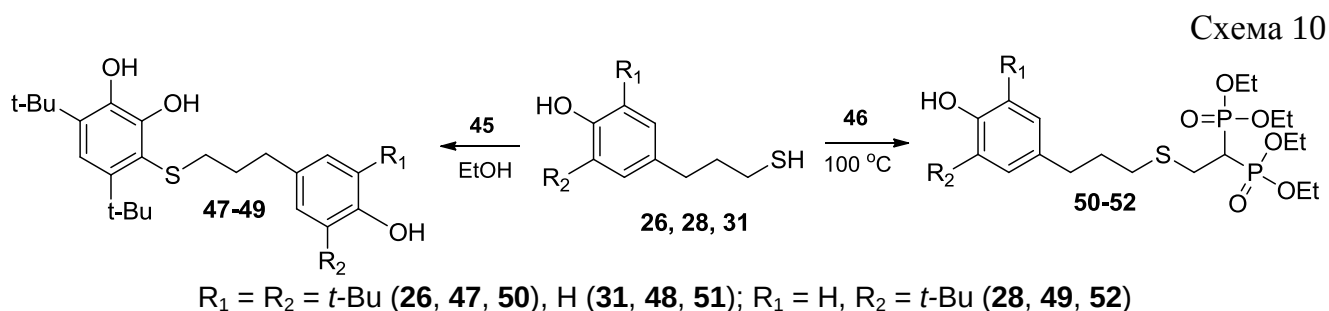


Из бромиды изотиуриония **5b** по последовательности превращений, представленных на схеме 9, получали бутилтиопропилзамещенные пирокатехин **43** и пирогаллол **44**.

Схема 9



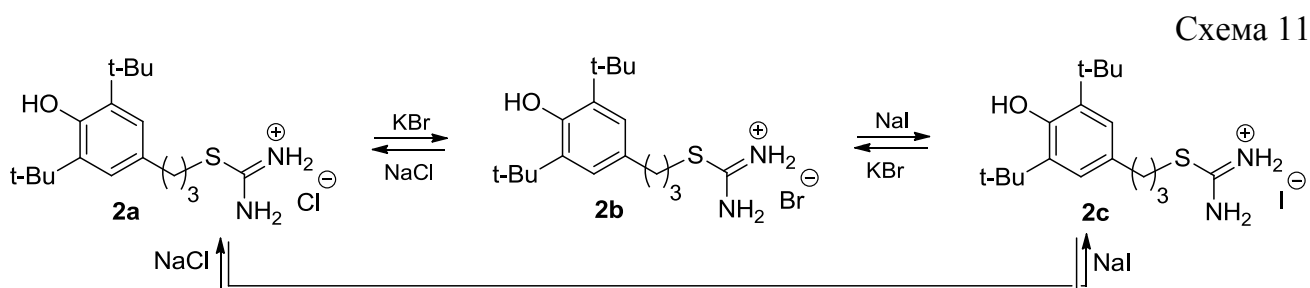
Присоединением тиолов **26**, **28**, **31** к 3,5-ди-*tert*-бутил-1,2-бензохинону (**45**) и этен-1,1-диилбисфосфонату (**46**) были синтезированы соответствующие сульфиды **47-49** и бисфосфонаты **50-52**:



Соединения **41-44** и **47-52** представляют интерес как потенциальные биоантиоксиданты.

1.2.4. Обменные реакции галогенидов изотиуриония с солями щелочных металлов

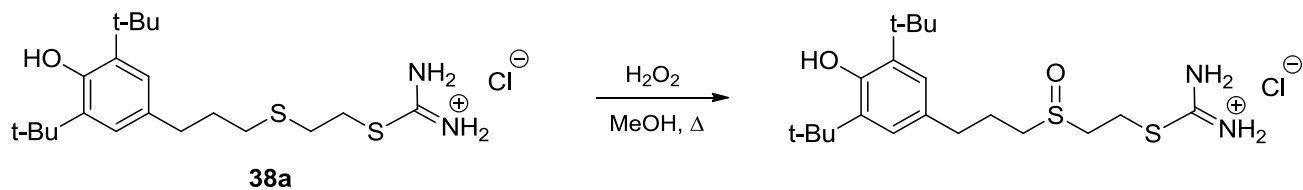
Для ряда солей изотиуриония выявлена способность вступать в реакции ионного обмена с галогенидами щелочных металлов (при использовании значительного избытка последних). Это позволило осуществить взаимные превращения соединений **2a-c**:



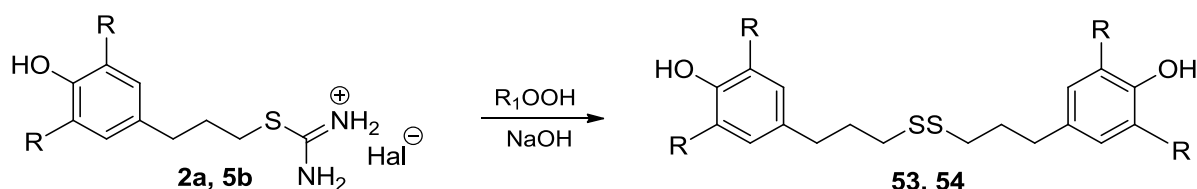
Все реакции протекали с хорошими выходами и привлекательны для использования в препаративных целях, принимая во внимание, что в ряду ω -(гидроксиарил)-галогеналканов бромиды и иодиды менее доступны, нежели хлорпроизводные. Так, по реакциям хлорида изотиуриония **38a** с KBr и NaI были получены соответствующие бромид (выход 94%) и иодид (выход 95%).

1.2.5. Окисление галогенидов *S*-(3-(4-гидроксиарил)пропил)изотиуриония гидропероксидами

Потенциальную противопероксидную активность изотиуриониевых производных оценивали по их реакционной способности в отношении H_2O_2 и $PhCMe_2OOH$. Установлено, что фенольные и изотиуриониевые фрагменты синтезированных соединений устойчивы к действию гидропероксидов при 20–65 °C и $pH \leq 7$, как следствие при взаимодействии хлорида **38a** с H_2O_2 происходило селективное окисление сульфидной группы:



В щелочной среде галогениды **2a**, **5b** окислялись до дисульфидов **53**, **54**:



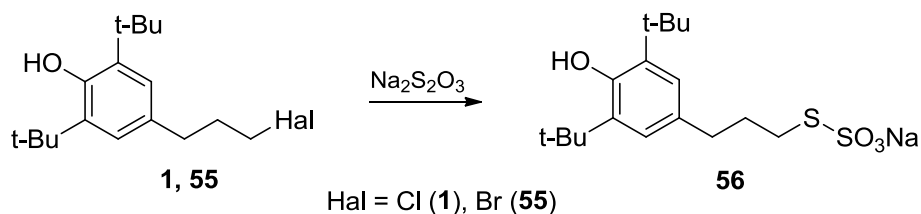
$R = t\text{-Bu}$ (**2a**, **53**), H (**5b**, **54**); $\text{Hal} = \text{Cl}$ (**2a**), Br (**5b**); $R_1 = H$, PhCMe_2OOH

2. S-(ω-(Гидроксиарил)алкил)тио(селено)сульфаты и ω-(гидроксиарил)-алкансульфонаты натрия: синтез и свойства

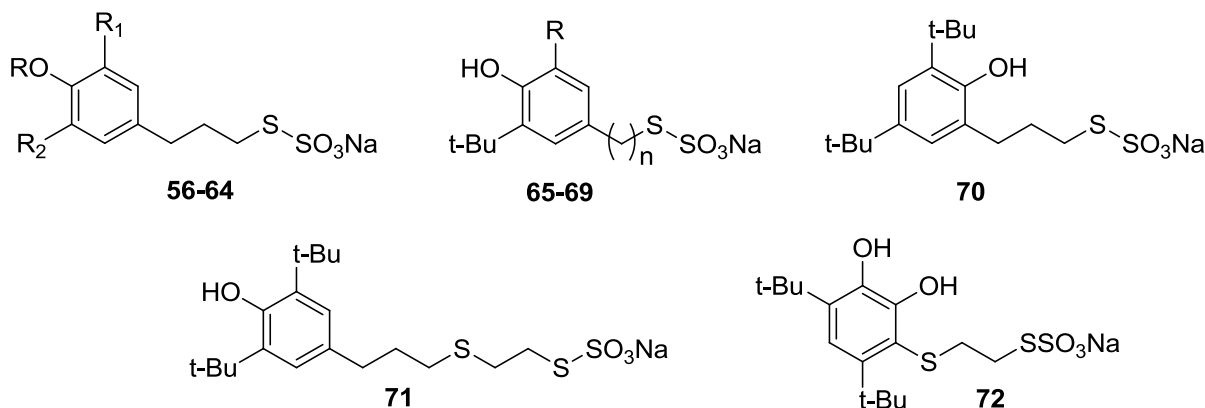
2.1. Синтез и свойства S-(ω-(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия

2.1.1. Синтез S-(ω-(гидроксиарил)алкил)тиосульфатов натрия

Подходы к синтезу целевых тиосульфатов отрабатывали на примере превращения галогенидов **1**, **55** в тиосульфат **56** (схема 14); в экспериментах варьировали растворители, мольное отношение реагентов, температуру и длительность реакции. Первоначально получить тиосульфат **56** с хорошими выходами (90 % из **1** и 95 % из **55**) удалось при введении во взаимодействие эквимольных количеств реагентов в среде этиленгликоля. Синтез структурных аналогов **56** с иным *o*-замещением в таких условиях оказался малоэффективным ввиду существенных трудностей с их выделением и очисткой (в отличие от **56** они не кристаллизовались из реакционной массы при её охлаждении).



В последующем были найдены условия, позволяющие получать **56** из **55** в водном этаноле с выходом до 88-89%. С использованием разработанных подходов к синтезу, выделению и очистке тиосульфата **56** с выходами 72–96 % были получены структурно-связанные ряды тиосульфатов **56–72**:



R = H: R₁ = R₂ = t-Bu (**56**), Cy (**57**), Me (**58**), H (**59**); R₁ = Me: R₂ = t-Bu (**60**), Cy (**61**); R₁ = H: R₂ = t-Bu (**62**), Cy (**63**); R = Me: R₁ = R₂ = H (**64**); R = t-Bu: n = 1 (**65**), 2 (**66**), 4 (**67**); R = H: n = 2 (**68**), 4 (**69**)

2.1.2. Некоторые свойства S-(3-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)-тиосульфата натрия

Значимые для гидрофильных полифункциональных биоантиоксидантов свойства – устойчивость в водных растворах и активность в отношении гидропероксидов – для синтезированных тиосульфатов изучали на примере соединения **56**.

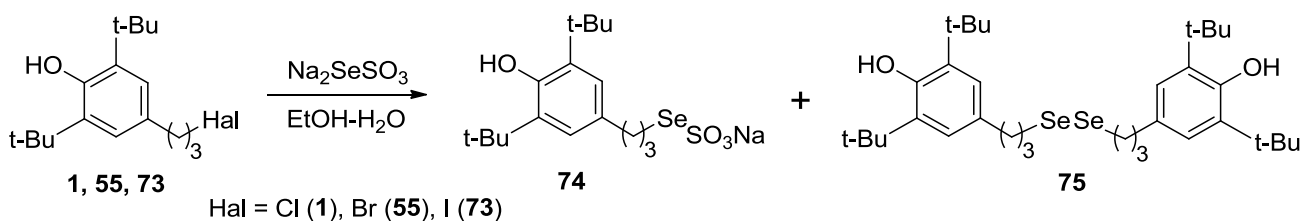
Установлено, что при нагревании в водных растворах тиосульфат **56** подвергается гидролизу с образованием тиола **26** при pH ≤ 7 и дисульфида **53** при pH > 7.

Выдерживание тиосульфата **56** с H₂O₂ (1 : 2) в течение 1 ч при 40 °С приводило к дисульфиду **53** с выходом 80 %. Результаты данного эксперимента свидетельствуют, что по противопероксидной активности S-[ω-(гидроксиарил)алкил]тиосульфаты значительно превосходят свои изотиурониевые аналоги.

2.2. Синтез Se-(3-(4-гидроксиарил)пропил)селеносульфатов натрия и производных на их основе

Синтез селесодержащего аналога тиосульфата **56** осуществляли по реакциям галогеналканов **1**, **55** и **73** с Na₂SeSO₃ (получали растворением Se в водном растворе Na₂SO₃). Во всех случаях наряду с целевым селеносульфатом **74** наблюдалось образование диселенида **75**:

Схема 16



С привлечением ВЭЖХ было показано, что скорость конверсии исходных галогенидов закономерно возрастает в ряду хлорид **1** – бромид **55** – иодид **73**; во всех случаях соединения **74** и **75** появлялись в реакционной массе фактически одновременно.

В реакции бромида **55** с Na_2SeSO_3 при 70 °С содержание целевого селеносульфата **74** достигало максимальных значений (~90 %) через 1 ч взаимодействия (рис. 1А), при этом практический выход селеносульфата **74** составил лишь 49 % ввиду его низкой стабильности в процессе выделения и очистки.

Принимая во внимание, что бóльшую устойчивость диселенидов и возможность их использования в синтезах различных селенсодержащих производных, модифицировали условия взаимодействия бромида **55** с Na_2SeSO_3 : для увеличения скорости гидролиза селеносульфата **74** в диселенид **75** осуществляли азеотропную отгонку EtOH из реакционной массы. Через 3 ч от начала отгонки содержание диселенида **75** в реакционной массе достигло 100 % (рис. 1 Б), после выделения и очистки его выход составил 83 %.

Аналогичным образом были получены селеносульфат **76** и диселениды **77-80**:

Схема 17

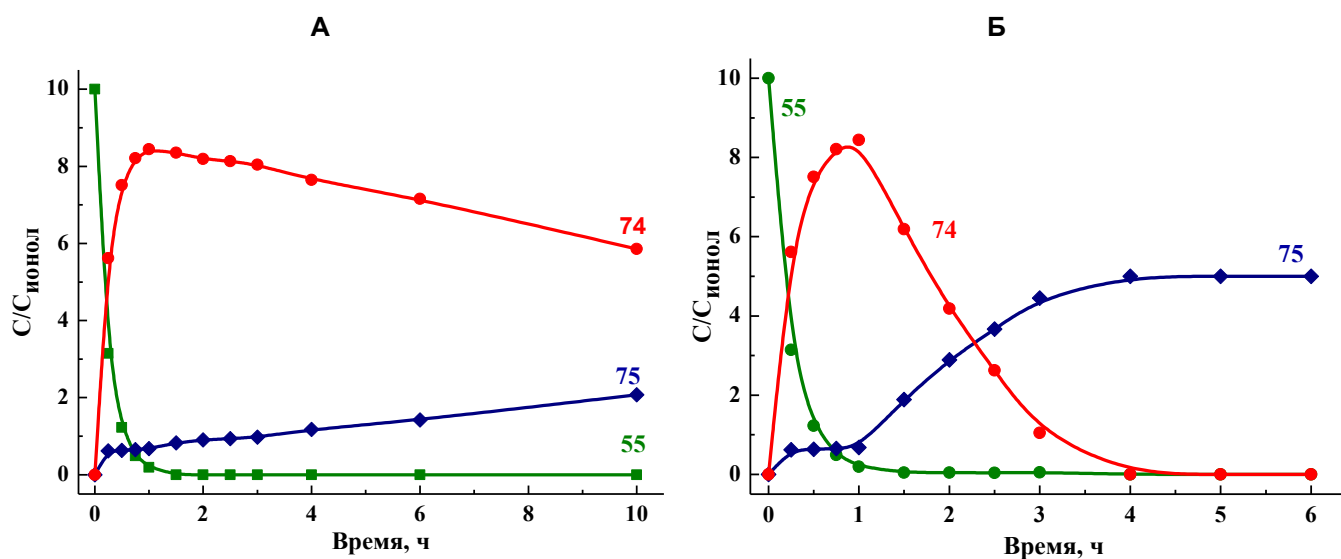
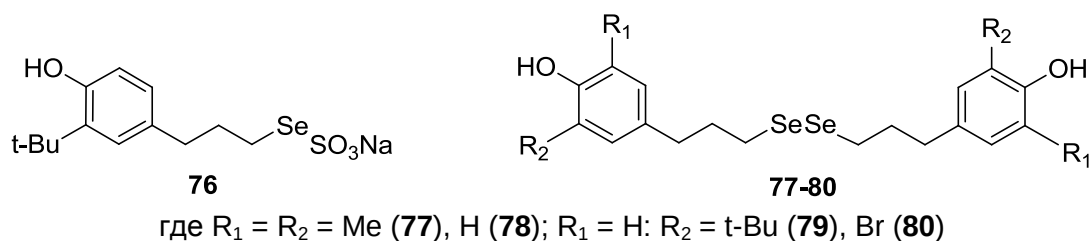


Рисунок 1. Динамика изменения состава реакционной смеси при взаимодействии бромида **55** с Na_2SeSO_3 (1 : 1.1) в водном этаноле без и с отгонкой EtOH (А и Б, соответственно). Внутренний стандарт – 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенол (ионол).

На основе диселенидов **75**, **77-80** по последовательности превращений, представленных на схеме 18, был осуществлен синтез селенидов **81-85** (схема 19).

Схема 18

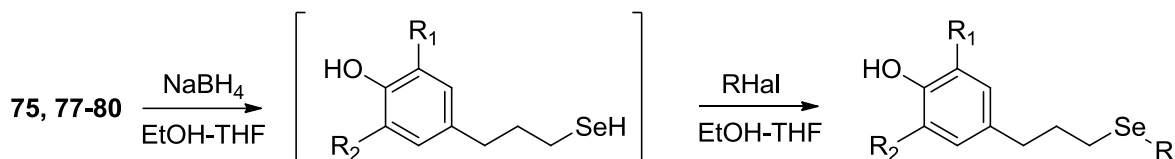
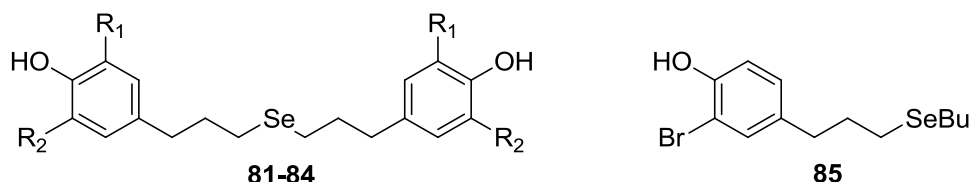


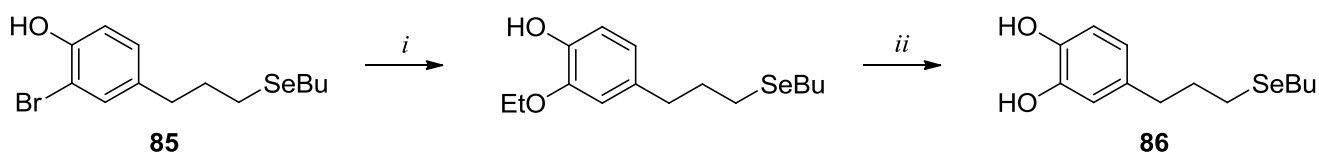
Схема 19



где $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$ (**81**), Me (**82**), H (**83**); $R_1 = \text{H}$; $R_2 = t\text{-Bu}$ (**84**), Br (**85**)

На примере соединения **85** осуществлен синтез селенсодержащего пирокатехина **86** (схема 20), и таким образом показана возможность дополнительной функционализации фенолов, содержащих в структуре алкилселенидные фрагменты.

Схема 20

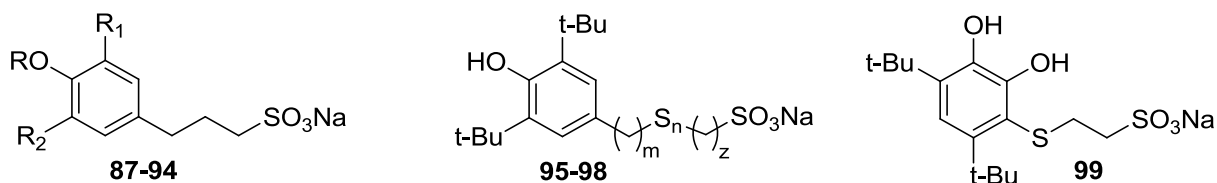


Реагенты и условия: i. EtONa, CuI, TMEDA, DMF, EtOH, 80°C; ii. HBr, AcOH, Δ.

2.3. Синтез ω-(гидроксиарил)алкансульфонатов натрия

ω-(Гидроксиарил)алкансульфонаты синтезировали в качестве реперных монофункциональных ФАО, позволяющих корректно оценить вклад бивалентных атомов серы (селена) в общую ингибирующую активность соответствующих серо(селено)сульфатов.

На примере взаимодействия бромида **55** с Na_2SO_3 было изучено влияние условий (мольного отношения реагентов, растворителей, температуры) на результативность синтеза сульфоната **87**, лучших выходов последнего (до 90 %) достигали при мольном отношении **55** : Na_2SO_3 равном 1 : 1.6 в среде водного изопропанола (1:1 по объему), при 120 °C (в условиях повышенного давления). Аналогичным образом были получены структурно-родственные сульфонаты **88-99**:



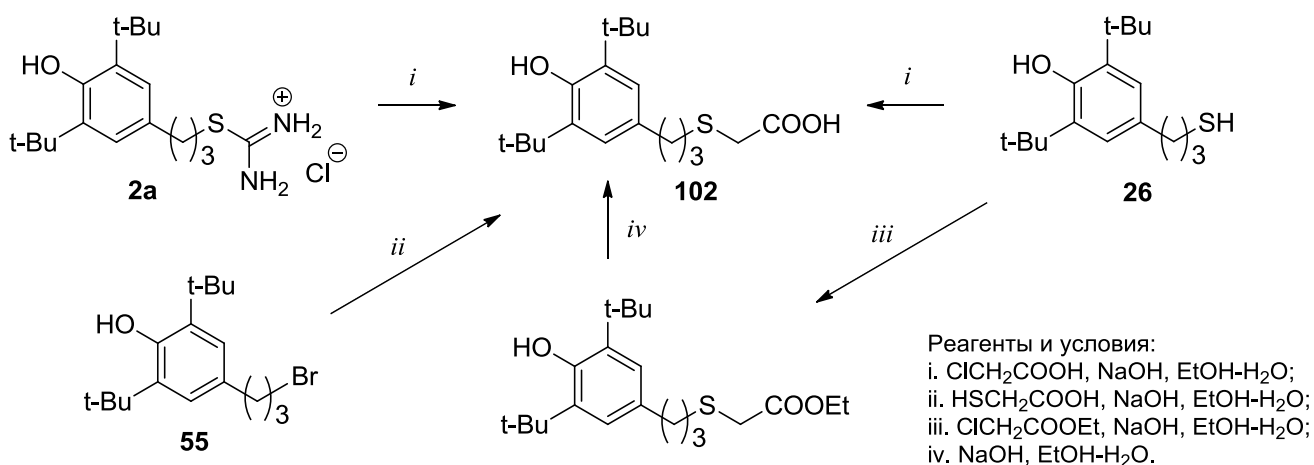
R = H: R₁ = R₂ = t-Bu (**87**), Cy (**88**), Me (**89**), H (**90**); R₁ = H, R₂ = t-Bu (**91**), Cy (**92**); R₁ = Me, R₂ = t-Bu (**93**); R = Me, R₁ = R₂ = H (**94**); m = n = 0; z = 1 (**95**), 2 (**96**), 4 (**97**); m = 3, n = 1, z = 2 (**98**)

3. Синтез и некоторые свойства ω-(4(2)-гидроксиарил)алкилтио(селено, теллуру)алкановых кислот

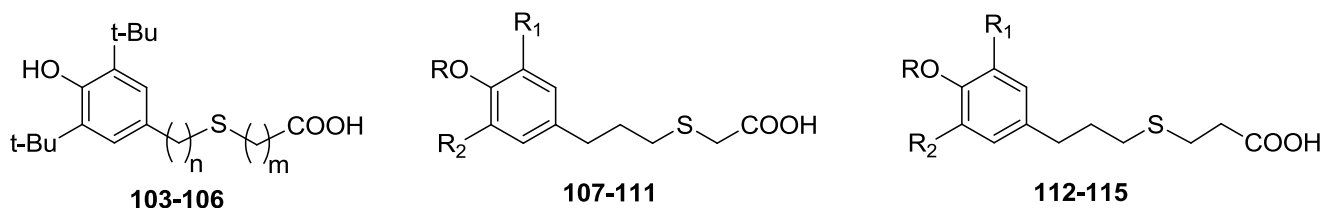
3.1. Получение ω-((4-гидроксиарил)алкилтио)алкановых кислот по реакциям нуклеофильного замещения

Среди предложенных ранее синтетических биоантиоксидантов у числа наиболее известных относятся 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропановая кислота (фенозан-кислота, **100**) и её калиевая соль (фенозан калия, **101**). Синтез серосодержащих аналогов этих соединений осуществляли с использованием различных подходов, для тиоэтановой кислоты **102** таковые представлены на схеме 22. С точки зрения выхода целевого продукта (87%) и доступности исходных синтонов наиболее привлекательным оказалось получение кислоты **102** из бромида **55**.

Схема 22



Кислоты **103**, **104** с выходами 92-98 % получали взаимодействием тиола **26** с 3-бромпропановой и 5-бромпентановой кислотами, соединения **105-115** – с выходами 70–94 % по реакциям соответствующих 4-(ω-бром(хлор)алкил)фенолов с 2-тиоэтановой и 3-тиопропановой кислотами (схема 23).

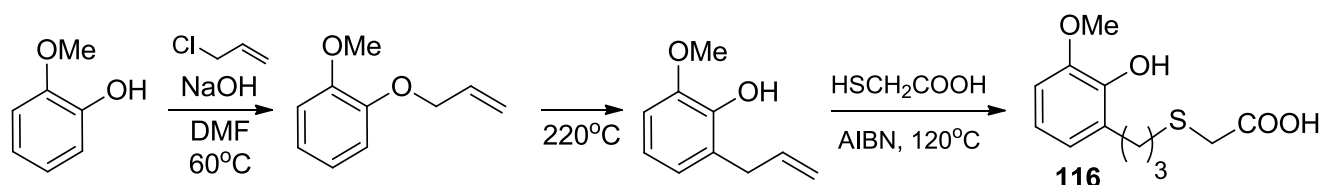


$n = 3: m = 2$ (**103**), 4 (**104**); $n = 2: m = 1$ (**105**), 2 (**106**); $R = H: R_1 = R_2 = Me$ (**107**, **112**), H (**108**, **113**),
 $R = R_1 = H: R_2 = t-Bu$ (**109**, **114**), Cy (**110**); $R = Me, R_1 = R_2 = H$ (**111**, **115**)

3.2. Получение ω -(3-(4(2)-гидроксиарил)пропил)тиоалкановых кислот на основе аллилфенолов

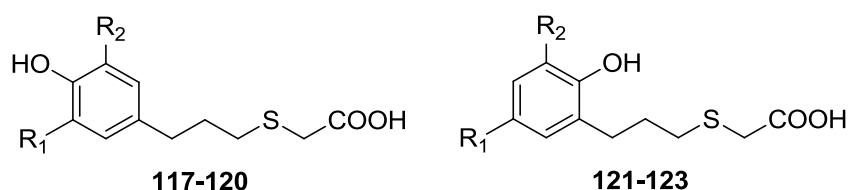
Способ получения ω -(гидроксиарил)алкилтиоалкановых кислот из соответствующих галогенпроизводных является достаточно универсальным и позволяет получать целевые кислоты с различной удаленностью атома серы от ароматического ядра. Вместе с тем, многие моно- и диалкилзамещенные аллилфенолы являются более доступными соединениями, чем соответствующие им галоидпропилфенолы. В этой связи синтез ряда ω -(3-(4(2)-гидроксиарил)пропил)тиоалкановых кислот осуществляли через аллилпроизводные. В частности, таким способом из 2-метоксифенола была получена пропилтиоэтановая кислота **116**:

Схема 24



Отдельные стадии превращений протекали гладко и приводили к целевым соединениям с хорошими выходами (73-92%). Аналогичным образом были синтезированы и тиоалкановые кислоты **107**, **112**, **117-123**:

Схема 25

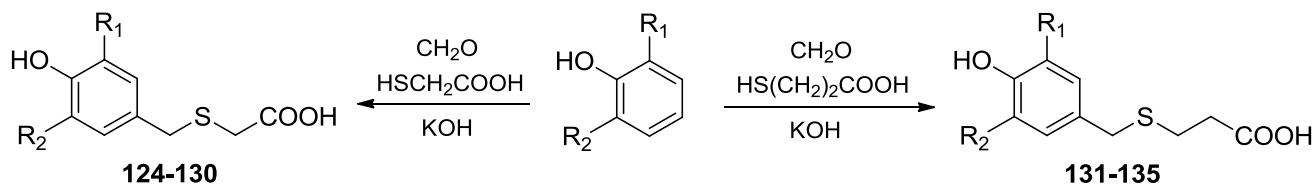


$R_1 = Me: R_2 = t-Bu$ (**117**, **121**), Cy (**118**); $R_1 = H, R_2 = OMe$ (**119**) $R_1 = R_2 = Cy$ (**120**), Me (**122**),
 $t-Bu$ (**123**)

3.3. Получение ω -(3,5-диалкил-4(2)-гидроксibenзилтио)алкановых кислот

Конденсация 2,6-диалкилфенолов с тiaoалкановыми кислотами и формальдегидом в условиях, близких к типовым, приводила к целевым производным **124-135**:

Схема 26

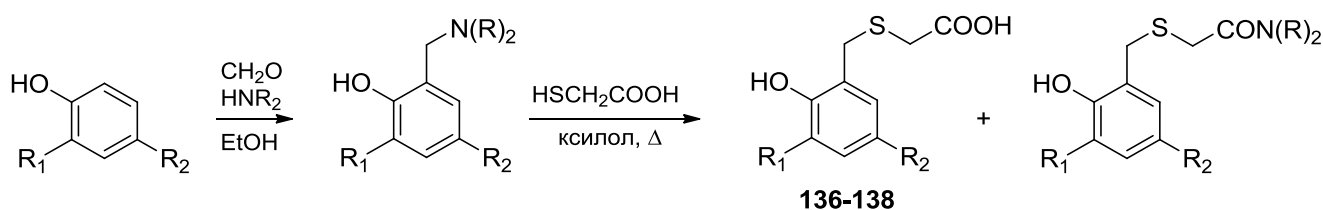


$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**124**, **131**), Cy (**125**, **132**), i-Pr (**126**, **133**), Me (**127**, **134**); $\text{R}_1 = \text{Me}$; $\text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**128**, **135**), Cy (**129**), i-Pr (**130**)

Выходы кислот **124-135** варьировали от 42 до 92 %, с наименьшими выходами (55 и 42 %, соответственно) были получены циклогексилзамещенные кислоты **125** и **132**, что связано со сложностями при их выделении и очистке.

Введение в аналогичные превращения 2,4-диалкилфенолов оказалось малорезультативным, и кислоты **136-138** получали через основания Манниха (с выходом до 76%), в качестве побочных продуктов выделяли соответствующие амиды (~ 15%):

Схема 27



где $\text{R} = \text{Me}$, Et; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**136**), Me (**137**); $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (**138**)

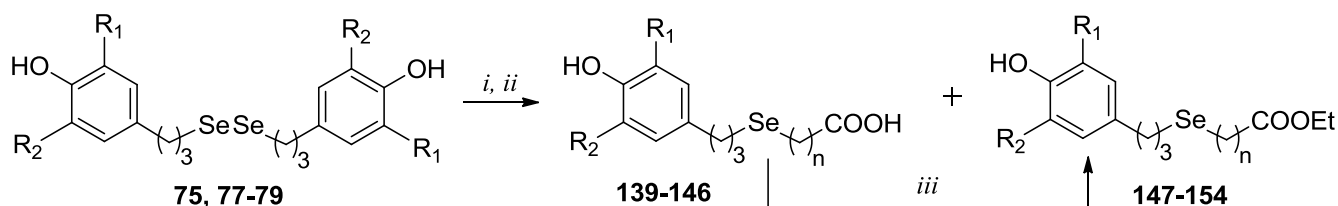
В связи с необходимостью наработки кислоты **134** для проведения биологических испытаний была проведена оптимизация метода ее получения. В результате удалось добиться полноты конверсии исходного 2,6-диметилфенола (по данным ВЭЖХ), упростить процессы выделения и очистки целевого продукта. Предложенный метод в условиях лаборатории показал пригодность к масштабированию: при загрузке на 200 г исходного фенола кислота **134** была получена с выходом 88 %.

3.4. Получение ω -(3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллури))алкановых кислот и их этиловых эфиров

Селеноалкановые кислоты **139-146** получали из диселенидов **75**, **77-79** в соответствии с подходами, использованными ранее для синтеза селенидов **81-85**. При этом фиксировали образование побочных продуктов (до 7% по ВЭЖХ), которые

идентифицировали как эфиры **147-154** с применением образцов соединений, полученных встречными синтезами:

Схема 28

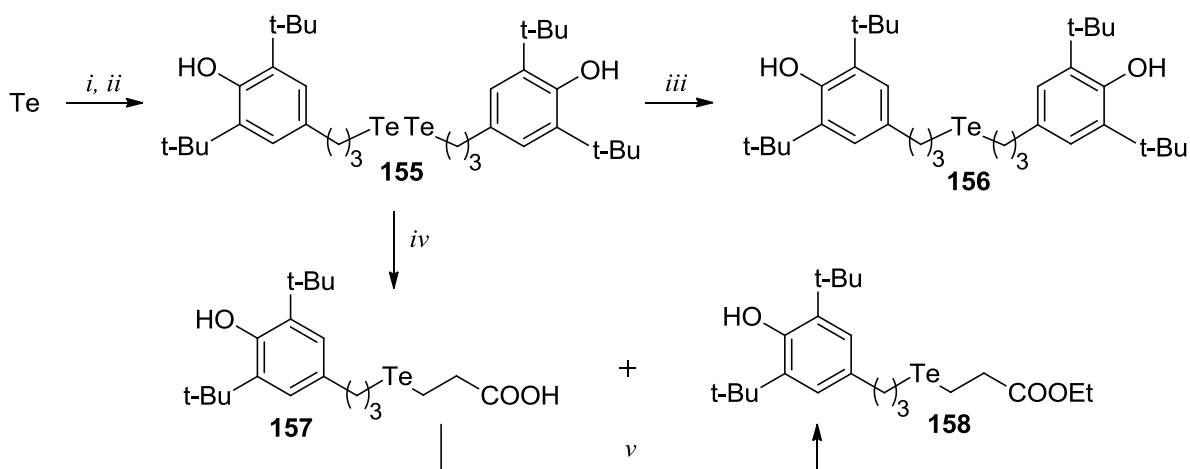


Реагенты и условия: i. NaBH_4 , EtOH-THF; ii. ClCH_2COOH (или $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$), EtOH-THF; iii. H_2SO_4 , EtOH, Δ .

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**75**), Me (**77**), H (**78**); $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**79**); $n = 1$: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**139**, **147**), Me (**140**, **148**), H (**141**, **149**); $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**142**, **150**); $n = 2$: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{t-Bu}$ (**143**, **151**), Me (**144**, **152**), H (**145**, **153**); $\text{R}_1 = \text{t-Bu}$, $\text{R}_2 = \text{H}$ (**146**, **154**)

Теллурсодержащие аналоги рассматриваемых соединений получали сходным образом на основе дителлурида **155**, который синтезировали из хлорида **1** и Na_2Te_2 , получаемого *in situ* по реакции элементарного теллура с NaBH_4 :

Схема 29



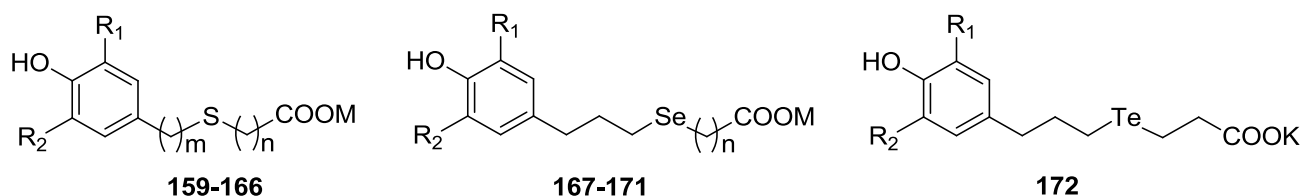
Реагенты и условия: i. NaBH_4 , DMF, 90°C ; ii. хлорид **1**, DMF, 100°C ; iii. NaBH_4 , хлорид **1**, EtOH, Δ ; iv. NaBH_4 , $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, EtOH, Δ ; v. TsOH, EtOH, Δ .

Эфир **158** первоначально был выделен при очистке кислоты **157** методом колоночной хроматографии, затем с выходом 80% получен её этерификацией в присутствии каталитических добавок TsOH, использование в этом превращении H_2SO_4 оказалось малопримлемым.

4.5. Синтез солей ω -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот

Большинство синтезированных халькогеноалкановых кислот не обладают высокой гидрофильностью (лучше других в воде растворяется кислота **108** – ~2 г/100 г H₂O при 20 °C), в этой связи по реакциям названных кислот с NaOH, KOH, NaHCO₃ и KHCO₃ были получены соответствующие соли **159-172**:

Схема 30



$R_1 = R_2 = \text{Me}$, $m=1$, $M = \text{K}$: $n = 1$ (**159**), 2 (**160**); $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$, $m=3$, $M = \text{Na}$: $n = 1$ (**161**), 2 (**162**), 4 (**163**); $m = 3$, $n = 1$, $M = \text{Na}$: $R_1 = R_2 = \text{Me}$ (**164**), H (**165**); $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (**166**); $n = 1$, $M = \text{Na}$: $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$ (**167**), Me (**168**); $R_1 = t\text{-Bu}$, $R_2 = \text{H}$ (**169**); $R_1 = R_2 = t\text{-Bu}$, $M = \text{K}$: $n = 1$ (**170**), 2 (**171**)

Синтезы осуществляли с использованием 1-10 % избытка исходных кислот, что упрощало очистку целевых соединений (избыток кислоты легко удалялся при промывании соли подходящим растворителем). Соли **159-172** хорошо растворяются в воде: для соединений **161-163**, например, растворимость при 20 °C составляет 5 – 10 г/100 г H₂O, для **165** (натриевая соль кислоты **108**) – ~20 г/100 г H₂O.

4.6. Взаимодействие ω -((4-гидроксиарил)алкилтио(селено))алкановых кислот с гидропероксидом кумола

О противопероксидной активности синтезированных халькогеноалкановых кислот судили по их влиянию на разложение гидропероксида кумола (ГПК) при 60 °C в среде уксусной кислоты. В экспериментах использовали 6-10-кратный избыток ГПК, его остаточную концентрацию контролировали железороданидным методом.

В условиях эксперимента бензилтиоэтановые кислоты **124**, **127**, **136** разлагали весь содержащийся в системе ГПК, при этом кинетические кривые его разложения носили S-образный характер, что свидетельствует о протекании автокаталитической реакции (рис. 2). Тиоалкановые кислоты с иным числом метиленовых звеньев, отделяющих атом серы от ароматического ядра и карбоксильной группы, реагировали с ГПК в стехиометрических количествах, разлагая один или два эквивалента ГПК (табл. 1). Весь содержащийся в системе ГПК (6 или 10-кратный избыток) разлагали также пропилселенопропановые кислоты **143** и **146**, а так же диселенид **75** и селенид **81**.

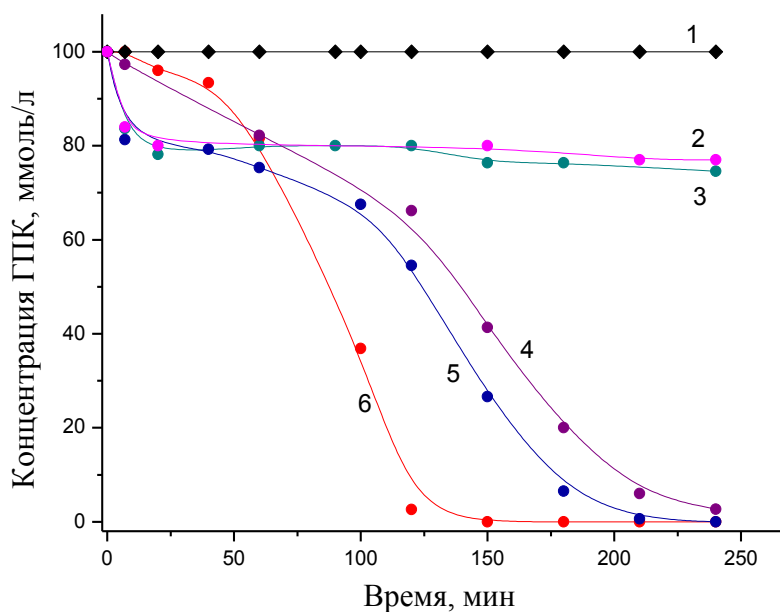


Рисунок 2. Кинетические кривые разложения ГПК при 60 °С в присутствии 10 мМ: 1 – фенозан-кислоты **100**, 2,3 – тиопропановых кислот **114** и **134**, 4-6 – бензилтиоэтановых кислот **136**, **124** и **127**, соответственно

Таблица 1. Стехиометрический коэффициент ν для реакций разложения ГПК под действием серо-, селеносодержащих соединений, 60 °С

Исследуемое соединение							ν
Формула	R ₁	R ₂	n	X	m	номер	
	t-Bu	t-Bu	3	S	1	102	1
	t-Bu	t-Bu	3	S	2	103	2
	t-Bu	t-Bu	3	S	4	104	2
	t-Bu	H	3	S	2	114	2
	t-Bu	t-Bu	1	S	1	124	≥10
	Me	Me	1	S	1	127	≥10
	Me	Me	1	S	2	134	2
	t-Bu	t-Bu	3	Se	2	143	≥10
	t-Bu	H	3	Se	2	146	≥10
	t-Bu	t-Bu	2	–	0	100	0
						136	≥10
			2 1			75 81	≥6 ≥6

Примечание. Стехиометрический коэффициент ν численно равен среднему количеству молекул ГПК, прореагировавших с одной молекулой исследуемого соединения

4. Исследование антиоксидантной активности синтезированных соединений

4.1. Изучение антирадикальной активности

Об антирадикальной активности (АРА) синтезированных соединений судили по величинам констант скорости их взаимодействия с пероксидными радикалами k_7 и стехиометрическим коэффициентам ингибирования f , численно равным среднему числу цепей окисления, обрываемых одной молекулой ФАО. Значения k_7 и f определяли при окислении стирола (50 °С), кумола (60 °С), метилолеата (МО) в хлорбензоле (60 °С) и МО в водном растворе додецилсульфата натрия (SDS, 60 °С).

Основным структурным фактором, влияющим на значения k_7 , во всех модельных системах являлась степень пространственного экранирования фенольного гидроксила (табл. 2, 3). При этом наибольшими значениями k_7 характеризовались производные с метил-*трет*-бутильным, метил-циклогексильным и дициклогексильным *о*-замещением. В целом частично экранированные фенолы существенно превосходили свои ди-*трет*-бутилзамещенные аналоги по АРА при окислении стирола и кумола, а при окислении

Таблица 2. Значения констант скорости k_7 для ω -((4-гидроксиарил)алкилтио/селено)-алкановых кислот

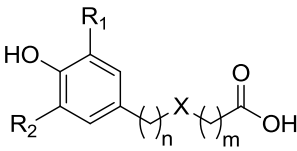
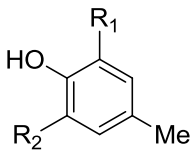
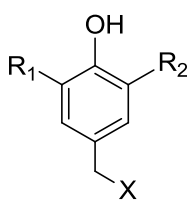
Антиоксидант						$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$			
Формула	R ₁	R ₂	n	m	X	Стирол	Кумол	МО в PhCl	МО в H ₂ O/SDS
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	1	–		1.6	2.8	0.22
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	1	S		1.3	2.0	
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	1	S		1.9	3.0	
	<i>t</i> -Bu	Me	3	1	S	19.2	9.6	6.9	0.04
	Me	Me	1	1	S	19.8	7.5	2.8	
	Me	Me	3	1	S	22.3	10.8	4.2	
	Cy	Cy	3	1	S	19.8	8.2	4.1	
	<i>t</i> -Bu	H	3	1	S	18.2	8.0	2.3	
	H	H	3	1	S		2.2		
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	2	Se		2.6		
	Me	Me	3	2	Se		12.6		
	<i>t</i> -Bu	H	3	2	Se		8.8		
	H	H	3	2	Se		2.6		
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu					2.2	2.6	2.9
	Cy	Cy				17.0		4.7	
	Me	Me				15.5	10.4	3.6	
α -токоферол						350			1.3

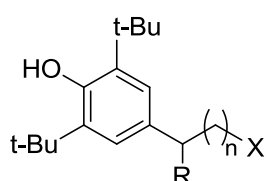
Таблица 3. Значения константы скорости k_7 для гидрофильных ФАО при окислении МО в водном растворе SDS, 60 °C

Антиоксидант			$k_7 \times 10^{-3}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$		
Формула	R ₁	R ₂	X = (CH ₂) ₂ S ₂ O ₃ Na	X = (CH ₂) ₂ SO ₃ Na	X = SCH ₂ COOH
	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	5.6	3.5	2.2
	Me	Me	0.9	1.1	0.4
	Cy	Cy	12.6	13.1	4.2
	H	H	0.2	0.4	
	Me	<i>t</i> -Bu	10.2	9.1	3.1
	Me	Cy	15.2		3.7
	H	<i>t</i> -Bu	1.7	1.8	
	H	Cy	2.0	1.8	

МО в PhCl эти различия нивелировались, что, очевидно, обусловлено возможностью образования водородных связей ArOH...OC(OMe)R. При переходе к окислению МО в водном SDS наблюдалось значительное снижение величин k для всех исследованных соединений, за исключением ионола, что отражает характер распределения антиоксидантов в микрогетерогенной среде и их способность встраиваться в мицеллы МО/SDS.

Длина углеводородной цепи, разделяющей ароматическое ядро и ионогенную группу, оказывала влияние на оба параметра АРА. В ряду соединений, представленных в табл. 4, наименьшие значения k_7 и f определены для бензильного производного **11b**. Введение в *n*-заместитель дополнительной метиленовой группы при переходе от **11b** к **12a** сопровождалось увеличением k_7 в 1.6 раза, при последующем удалении группы

Таблица 4. Значения k_7 и f для некоторых гидрофильных соединений, МО в PhCl, 60 °C

Антиоксидант				Номер	$k_7 \times 10^{-4}, \text{M}^{-1} \text{c}^{-1}$	f
Формула	R	n	X			
	H	0	SC(NH ₂) ₂ Br	11b	1.5	1.0
	H	1	SC(NH ₂) ₂ Cl	12a	2.4	1.0
	H	2	SC(NH ₂) ₂ Cl	2a	2.7	1.2
	H	3	SC(NH ₂) ₂ Cl	13a	2.8	1.3
	Me	2	SC(NH ₂) ₂ Cl	14a	2.6	1.2
	H	2	S(CH ₂) ₂ SC(NH ₂) ₂ Cl	38a	2.6	2.0
	H	2	SO ₃ Na	87	2.3	1.1
	H	2	SSO ₃ Na	56	2.8	1.6
	H	1	COOK	101	2.5	1.3
ИОНОЛ					2.6	2.0

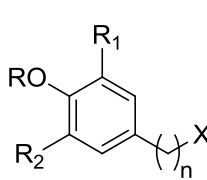
$\text{SC}(\text{NH}_2)_2^+$ от ароматического ядра в ряду соединений **12a – 2a – 13a** величина k_7 мало изменялась. Вместе с тем, для достижения теоретически ожидаемого значения $f = 2$ требовалось значительное удаление изотиурониевой группы от ароматического ядра (соединение **38a**).

4.2. Изучение общей антиоксидантной активности

Общая антиоксидантная активность (далее АОА), называемая также суммарной, полной или брутто-ингибирующей активностью, полифункциональных ФАО является интегральным показателем, учитывающим противоокислительное действие всех активных групп, входящих в структуру ФАО, а также эффекты синергизма (при наличии). АОА синтезированных соединений изучали в модельных системах окисления липидных субстратов в отсутствие радикальных инициаторов, при этом АОА оценивали по длительности ингибирования окисления (величине периода индукции τ).

В условиях Cu^{2+} -индуцированного окисления этилолеата (ЭО) в водно-эмульсионной среде (ВЭС) при 60 °С наибольшей АОА характеризовались *о*-ди-*трет*-бутилзамещенные производные (табл. 5). Снижение степени пространственного экранирования фенольного гидроксила, как и замена тиосульфатной группы на сульфонатную, сопровождалось уменьшением АОА. Последнее подтверждает, что синтезированные нами S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфаты являются полифункциональными ФАО. Изменение числа метиленовых звеньев, разделяющих ароматическое ядро и тиосульфатную (сульфонатную) группу, сопровождалось немонотонным изменением величины τ .

Таблица 5. Периоды индукции Cu^{2+} -индуцированного окисления ЭО в ВЭС, 2 мМ ArOH

Антиоксидант					Период индукции τ , мин*	
Формула	R	R ₁	R ₂	n	X = SSO ₃ Na	X = SO ₃ Na
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	3	258	200
	H	<i>t</i> -Bu	Me	3	245	192
	H	Me	Me	3	189	147
	H	<i>t</i> -Bu	H	3	64	59
	H	H	H	3	53	38
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1	277	191
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	2	201	193
	H	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	4	220	196
	Me	H	H	3	13	10
Без антиоксиданта					10	

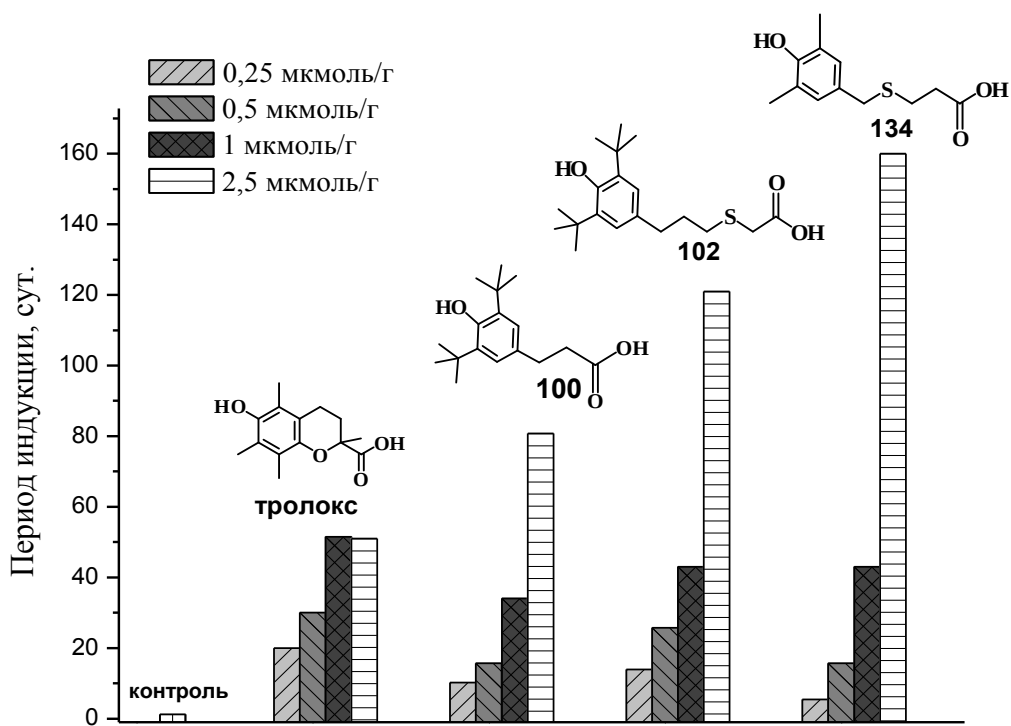


Рисунок 3. Диаграмма периодов индукции автоокисления МО (60 °C), ингибированного гидроксиарил(тио)алкановыми кислотами

Аналогичные зависимости наблюдались и в рядах галогенидов изотиурония (экспериментальные данные в автореферате не представлены).

Тиосульфатные производные ди-*трет*-бутилзамещенных фенолов также замедляли накопление гидропероксидов в процессе хранения сливочного масла в 2,5-9 раз эффективнее соответствующих сульфонатов и в 2-2,5 раза лучше, чем фенозан калия **101**.

В модельной реакции автоокисления МО (рис. 3) серосодержащий аналог фенозан-кислоты **100** – тиоэтановая кислота **102** – во всем диапазоне исследованных концентраций превосходила по АОА свой прототип, а *o*-диметилзамещенная кислота **134**, в отличие от тролокса, не демонстрировала в условиях эксперимента дозозависимой инверсии ингибирующего действия, являющейся существенным недостатком малоэкранированных монофункциональных ФАО. Показано, что **134** и её структурные аналоги **103**, **112** превосходят по АОА как монофункциональные антиоксиданты, так и их бинарные композиции с S-содержащими синергистами (табл. 6). Таким образом, высокая АОА синтезированных гидроксиарилтиоалкановых кислот основывается как на полифункциональном механизме их противоокислительного действия, так и на эффекте внутреннего синергизма.

Таблица 6. Синергические эффекты 3-(ω -(3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)-пропановых кислот при автоокислении МО, $[ArOH]=1$ мкмоль/г, 60 °С

Ингибитор	Период индукции τ , суток
ТМФ	13
ТМФ + $BnS(CH_2)_2COOH$	34
3,5-Me ₂ -4-HO-C ₆ H ₂ -CH ₂ S(CH ₂) ₂ COOH (134)	61
ТМФ	13
ТМФ + 4-MeO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₂ COOH	46
3,5-Me ₂ -4-HO-C ₆ H ₂ -(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₂ COOH (112)	67
ионол	53
ионол + 4-MeO-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₂ COOH	74
3,5-(t-Bu) ₂ -4-HO-C ₆ H ₂ -(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₂ COOH (103)	79

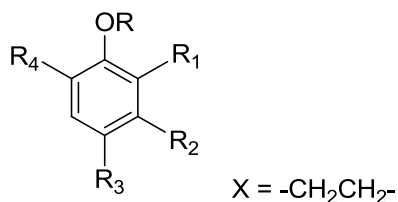
5. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Биологическая активность синтезированных соединений изучалась в институтах СО РАН Новосибирского научного центра, в Новосибирском государственном аграрном университете, Новосибирском государственном педагогическом университете (на профильных кафедрах и в НИИ химии антиоксидантов), в Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка), в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе Минздрава России (г. Москва), в Белорусском государственном университете (г. Минск), а так же в ОАО «Волгореченскрибхоз».

5.1. Исследование безопасности применения синтезированных соединений

О безопасности использования синтезированных соединений в биосистемах судили по их влиянию на биолюминесценцию *Photobacterium phosphoreum* (экспериментально измеряли ID₅₀ – концентрацию, соответствующую 50 %-ому снижению интенсивности биолюминесценции) и средним летальным дозам LD₅₀ (мыши линии C57B1/6, внутрибрюшинное введение). Согласно полученным данным (табл. 7), значения ID₅₀ и LD₅₀ для исследованных соединений разнились в широких пределах в зависимости от числа и строения *орто*-заместителей, а так же природы ионогенных фрагментов.

Для всех изученных вариантов *орто*-замещения в ряду 4-пропилфенолов с различными ионогенными группами значения LD₅₀ изменялись единообразно, наибольшей токсичностью характеризовались изотиурониевые производные, наименьшей – сульфонатные. С другой стороны, независимо от природы ионогенной группы уменьшение

Таблица 7. Значения ID_{50} и LD_{50} для гидрофильных алкилфенолов общей формулы:

R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Номер	ID ₅₀ , мМ	LD ₅₀ , мг/кг	Класс токсичности
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	56	0.65	175	4
H	Cy	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	Cy	57	0.37	320	4
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	Me	58	4.68	1000	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	H	59	3.14	800	4
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	60	1.38	288	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	62	1.84	450	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	Cy	63	0.96	300	4
Me	H	H	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	H	64	5.87	975	4
H	<i>t</i> -Bu	H	<i>t</i> -Bu	(CH ₂) ₃ SSO ₃ Na	70	1.07	150	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SXSSO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	71	0.45	280	4
H	OH	SXSSO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	72		180	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	87	1.34	275	4
H	Cy	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	Cy	88	1.96	425	4
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	Me	89	5.41	3000	5
H	H	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	H	90	0.21	1800	5
H	H	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	91	0.51	860	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	Cy	92	1.00	365	4
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	<i>t</i> -Bu	93	5.90	750	4
Me	H	H	(CH ₂) ₃ SO ₃ Na	H	94	2.38	1225	5
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SC(NH ₂) ₂ Cl	<i>t</i> -Bu	2a	0.02	30	3
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SC(NH ₂) ₂ Cl	Me	4a	208	110	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SC(NH ₂) ₂ Cl	H	5a	235	175	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SC(NH ₂) ₂ Cl	<i>t</i> -Bu	7a	46.4	112	4
Me	H	H	(CH ₂) ₃ SC(NH ₂) ₂ Cl	H	10a	670	600	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SC(NHMe) ₂ Cl	<i>t</i> -Bu	16a	38.1	50	3
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SXSC(NH ₂) ₂ Cl	<i>t</i> -Bu	38a	0.02	30	3
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SCH ₂ COONa	<i>t</i> -Bu	161		200	4
H	Me	H	(CH ₂) ₃ SCH ₂ COONa	Me	164		950	4
H	H	H	(CH ₂) ₃ SCH ₂ COONa	H	165		900	4
H	<i>t</i> -Bu	H	(CH ₂) ₃ SeXCOONa	<i>t</i> -Bu	167		500	4

пространственной экранированности фенольного гидроксила при удалении *трет*-бутильных заместителей или при их последовательном замещении на метильные группы или при переходе от ди-*трет*-бутильного замещения к дициклогексильному сопровождалось снижением токсичности в отношении лабораторных животных. Большая часть синтезированных соединений относится к 4 классу токсичности («малотоксично») и только соли изотиурония **2a**, **16a** и **38a** к 3 классу («умеренно токсично»), а сульфонаты **89**, **90** и **94** – к 5 классу («практически нетоксично»).

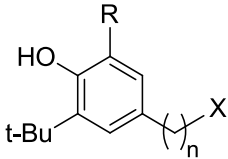
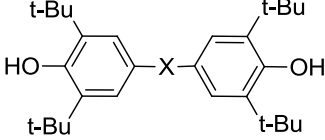
Влияние структурных факторов на значения ID_{50} носило менее однозначный характер, однако в узких реакционных сериях величины ID_{50} и LD_{50} хорошо коррелировали друг с другом, что было использовано в практических целях и позволило сократить число животных, вовлеченных в острый эксперимент.

5.2. Исследование биоантиоксидантных свойств *in vitro*

В различных модельных системах *in vitro* синтезированные соединения демонстрировали структурно-зависимую биоантиоксидантную активность. Так, *орто*-ди-*трет*-бутилзамещенные галогениды изотиурония **2a**, **2c**, **17c**, тиосульфат **56** и тиоэтаноат **161** обеспечивали 50 %-ное снижение интенсивности Cu^{2+} –индуцированного окисления выделенных из крови доноров липопротеидов низкой плотности (ЛНП) уже в концентрации 3–10 мкМ (ID_{50}), соответствующий им сульфонат **87** был менее эффективен ($ID_{50} = 15$ мкМ). Снижение экранирования фенольной ОН группы при удалении *трет*-бутильных заместителей или их замене на метильные группы сопровождалось увеличением ID_{50} . С другой стороны, тиосульфаты **56**, **59**, **62** и **64** независимо от *о*-замещения превосходили по антиоксидантным свойствам соответствующие сульфонаты **87**, **90**, **91** и **94** как при $Cu^{2+}(Fe^{2+})$ –индуцированном окислении ЛНП, так и в отношении АКМ, генерируемыми стимулированными нейтрофилами крови, и $ONOO^-$, образующегося из морфолиносиднонимина. Тиосульфат **56** также эффективнее сульфоната **87** защищал штаммы *Escherichia coli* (AB1157 и ВН910) от действия H_2O_2 .

На кинетической модели Cu^{2+} –индуцированного окисления ЛНП (табл. 8) тиосульфат **56** практически не уступал по АОА иону ионолу и превосходил фенозан калия **101**, пробукол и сульфид **173**. В ряду соединений **173** – **81** – **155** замена атома серы на селен и далее на теллур приводила к значительному увеличению АОА. Способность

Таблица 8. Влияние некоторых ФАО (1мкМ) на окисление ЛНП (5 мкМ CuSO₄, 37 °C)

Формула	Антиоксидант				Период индукции	
	R	n	X	Шифр	Минут	Отн. ед.
	t-Bu	1	H	ионол	68.3	1.00
	t-Bu	3	SSO ₃ Na	56	65.5	0.96
	H	3	SSO ₃ Na	62	14.1	0.21
	t-Bu	2	COOK	101	5.0	0.07
			SC(Me ₂)S	пробукол	31.4	0.46
			(CH ₂) ₃ S(CH ₂) ₃	173	47.7	0.70
			(CH ₂) ₃ Se(CH ₂) ₃	81	75.0	1.10
			(CH ₂) ₃ Te(CH ₂) ₃	155	157.0	2.30

синтезированных соединений эффективно защищать ЛНП от окисления свидетельствует о потенциальном наличии у них антиатерогенной активности.

5.3. Исследование биологической активности *in vivo*

Синтезированные производные, исследованные *in vivo*, проявляли выраженную протекторную активность в условиях развития окислительного стресса и свободно-радикальных патологий.

При CCl₄–индуцированном гепатите мышей тиосульфат **56** и хлорид изотиуриона **2a** проявляли защитные свойства, превосходя по эффективности свои *орто*-незамещенные аналоги **90** и **5a**, а так же фенозан калия **101** и глутоксим, а тиоэтановая кислота **127** превосходила по гепатопротекторному действию липофильные АО тиофан М (4-додecilтиометил-2,6-диметилфенол) и БОА (2-*трет*-бутил-4-метоксифенол). На моделях токсических гепатитов, вызванных у мышей α-нафтилизотиоцианатом и тетрациклином, выявлена гепатопротекторная активность пропионата **160** (он же ТФ-7).

В условиях ОАО «Волгореченскрыбхоз» обработка икры осетровых пропионатом **160** обеспечила повышение темпов развития и снижение гибели эмбрионов, повышение выживаемости личинок осетра на стадии перехода к активному питанию.

Для тиосульфатов **56** и **58** обнаружены радиозащитные свойства – в дозах 20 и 100 мг/кг, соответственно, они обеспечивали высокую выживаемость мышей, облученных в летальной дозе. На модели иммунокомплексного гломерулонефрита мышей оба соединения уменьшали воспаление в почечной ткани. Тиосульфат **56** проявлял также кардиопротекторные свойства, восстанавливая работу изолированного сердца крысы после полчасовой ишемии миокарда до исходных значений.

Тиосульфат **62** и мексидол с одинаковой эффективностью ингибировали развитие окислительного стресса у крыс, обусловленного повреждением суставного хряща. При этом тиосульфат **62**, в отличие от мексидола, проявлял выраженное хондропротекторное действие и обеспечивал формирование полноценного органотипического регенерата в процессе посттравматической регенерации хрящевой ткани.

На модели каррагинан-индуцированного отёка лапы крыс выявлена противовоспалительная активность у тиосульфатов **56**, **59**, **62** и сульфонов **87**, **90**, **91**. Установлено, что степень выраженности этого свойства коррелирует не с АОА соединений, а с их способностью индуцировать экспрессию генов, контролируемых антиоксидант-респонсивным элементом (ARE), кодирующем белки, участвующие в воспалительном процессе. В указанном ряду соединений наиболее эффективным противовоспалительным агентом оказался тиосульфат **62**, который на разных концентрациях активировал ARE лучше его классического индуктора *трет*-бутилгидрохинона. Высокая противовоспалительная активность тиосульфата **62** была подтверждена так же в условиях острого асептического и хронического воспаления.

Тиосульфат **62** в концентрации 60 мкМ подавлял пролиферативную активность в культуре клеток карциномы гортани человека линии HEp-2, одновременно снижая химиорезистентность опухолевых клеток к действию доксорубина. Данные эффекты были подтверждены *in vivo* – на модели перевиваемой карциномы легких Льюис у мышей линии C57Bl/6 тиосульфат **62** не только существенно тормозил рост опухоли, что проявлялось в снижении её абсолютной и относительной массы, а также объёма, но и усиливал действие доксорубина (табл. 9).

Тиосульфат **62** в виде монотерапии не увеличивал выживаемости мышей с лейкемией P-388, но усиливал химиотерапевтическую эффективность циклофосфана, увеличивая индекс средней продолжительности жизни мышей от 196 до 283%. При введении циклофосфана с **62** и NaNO₂ (как донора NO) названный индекс возрастал от 196 до 413 % при 50 % вылеченных животных. Тиосульфат **62** так же усиливал противоопухолевую активность и снижал токсичность цисплатина, что приводило к увеличению средней продолжительности жизни и доли выживших животных.

Противоопухолевая активность выявлена и у пропионата **160**: в качестве монотерапии он снижал рост опухолевого узла мышечной лимфомы RLS и увеличивал выживаемость животных; в комбинации с полихимиотерапией (доксорубин, циклофосфан, винкристин и преднизолон) пролонгировал ее терапевтический эффект.

Таблица 9. Влияние доксорубицина (Dox) и тиосульфата **62** на развитие карциномы легких Льюис (LLC) у мышей, Me [25%; 75%]

Группа мышей	ΔM , г	Масса опухоли, г	Относительная масса опухоли, %	Объем опухоли, мм ³	Торможение роста опухоли, %	
					по массе	по объему
Контроль	22.80 [22.10; 24.00]	–	–	–	–	–
LLC	19.98 [19.45; 22.18]	4.01 [3.94; 4.15]	16.94 [14.86; 17.14]	4786 [4005; 5027]	–	–
LLC + Dox	18.99 [#] [18.24; 19.17]	2.03 [#] [1.83; 2.35]	9.59 [#] [8.72; 11.33]	2214 [#] [2066; 2530]	49.5	54.9
LLC + 62	20.55 [19.53; 21.27]	2.71 [◇] [2.17; 3.03]	11.90 [◇] [9.69; 12.55]	3071 [◇] [2654; 3681]	32.3	35.8
LLC + Dox + 62	19.68 [◇] [19.48; 20.18]	1.79 [#] [1.55; 1.91]	8.32 [#] [7.14; 9.45]	1937 [#] [1606; 2287]	55.4	59.5

Примечание. ΔM – масса тела за вычетом массы опухоли; * $p < 0.05$ по сравнению с контролем; # и [◇] $p < 0.05$ по сравнению с животными, не получавшими соответственно Dox и **62**

Тиосульфат **62** обладает и геропротекторной активностью: он продлевал жизнь различных линий *Drosophila melanogaster*, увеличивал их выживаемость в условиях окислительного стресса, индуцированного H₂O₂ и паракватом; при моделировании болезни Паркинсона у мышей длительное введение тиосульфата **62** существенно улучшало локомоторную и вертикальную активность животных.

В условиях экспериментального сахарного диабета крыс селенид **81** проявлял выраженную гипогликемическую активность и способность активизировать накопление гликогена в печени, что может способствовать сохранению углеводного баланса при сахарном диабете.

Заключение

Итогом проведенных исследований являются следующие основные результаты:

1. Предложены эффективные методы получения галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)изотиуриона, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тиосульфатов и ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, позволяющие с хорошими выходами получать целевые соединения из галоидалкилзамещенных фенолов различного строения.

2. Осуществлен синтез структурно-родственных рядов новых гидрофильных производных алкилированных фенолов: галогенидов S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)-

изотиурония, S-(ω -(4(2)-гидроксиарил)алкил)тио- и Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)-селеносульфатов, ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонатов натрия, а также ω -(4(2)-гидроксиарил)алкилтио)алкановых и 3-(4-гидроксиарил)пропилселено(теллуры)-алкановых кислот и их солей, – представляющих интерес в качестве биологически активных антиоксидантов и удобных объектов для изучения зависимостей «структура – свойство».

3. Предложены эффективные способы превращения ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алканолов и солей S-(ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-алкил)изотиурония в моно- и ди-*орто*-незамещенные галогениды S-(ω -гидроксифенил)алкил)изотиурония. Названные трансформации открывают удобные пути синтеза ранее труднодоступных ω -(4-гидроксифенил)- и ω -(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкантиолов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ и ценных синтонов для широкого спектра производных.

4. Расширен синтетический потенциал галогенидов изотиурония на основе ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)галогеналканов (-алканолов) – одностадийно или через ряд последовательных превращений из них получены тиолы, дисульфиды, сульфиды и бисфосфонаты с различным типом *орто*-замещения, включая производные двух и трехатомных фенолов и их эфиров.

5. Изучено взаимодействие 3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)-1-галогенпропанов с Na_2SeSO_3 и на этой основе предложены удобные методы синтеза Se-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)селеносульфатов и соответствующих им диселенидов. Введением последних в реакцию с NaBH_4 и далее с галогенидами различного строения получены симметричные и несимметричные селениды и, в частности, бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]селенид, обладающий гипогликемической активностью, а также 3-(4-гидроксиарил)пропилселено)алкановые кислоты, соли которых являются перспективными гидрофильными биоантиоксидантами. Показана возможность вовлечения фенолов, содержащих в заместителях селенидные группы в дальнейшие превращения: из бутил-(3-(3-бром-4-гидроксифенил)пропил)селенида с хорошими выходами получены соответствующие селениды, содержащие в положении 3 группы OEt и OH.

6. Предложен подход к синтезу теллурсодержащих производных ω -(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)алкильного ряда: на основе соответствующего

хлорпропилфенола впервые получены дителлурид, теллурид, теллурупропановая кислота и ее калиевая соль. В условиях Cu^{2+} -зависимого окисления выделенных липопротеинов бис-[3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил]теллурид значительно превосходил по противоокислительному действию свои S- и Se-замещенные аналоги, что свидетельствует о перспективности изучения биоантиоксидантных свойств синтезированных Te-производных.

7. Созданы банки значений констант скоростей реакций синтезированных соединений с пероксорадикалами кумола, стирола и метилолеата (k_7). Показано, что при переходе от окисления индивидуальных модельных ароматических углеводов к окислению метилолеата в хлорбензоле и далее в микрогетерогенном водном растворе происходит снижение эффективных значений k_7 и нивелирование различий в реакционной способности фенолов с различной степенью экранирования фенольного гидроксила. Изучено влияние структурных факторов на антирадикальную активность синтезированных соединений в названных модельных системах.

8. В условиях автоокисления метилолеата в ряду ω -((3,5-диалкил-4-гидроксифенил)алкилтио)алкановых кислот выявлены соединения, превосходящие по антиокислительному действию как соответствующие монофункциональные антиоксиданты, так и их бинарные композиции с серосодержащими синергистами, что подтверждает наличие у данных соединений бифункционального механизма противоокислительного действия и внутримолекулярного синергизма. Аналогичным образом, S-(ω -(4-гидроксиарил)алкил)тиосульфаты проявляли свойства полифункциональных антиоксидантов и в различных модельных системах превосходили по эффективности соответствующие ω -(4-гидроксиарил)алкансульфонаты.

9. В структурно-родственных рядах гидрофильных фенольных антиоксидантов впервые выявлено влияние структурных факторов на токсические свойства и противовоспалительную активность. Установлено, что токсичность гидрофильных производных алкилфенолов в отношении бактериальных культур *Photobacterium phosphoreum* и лабораторных животных (мыши) снижается при удалении *трет*-бутильных *орто*-заместителей и их замене на менее разветвленные группы, а также при замене изотиуриониевых групп на тиосульфатные, сульфонатные или карбоксилатные группы. Показано, что высокая противовоспалительная активность сопряжена с

наличием в структуре одного *трет*-бутильного *орто*-заместителя и тиосульфатного фрагмента, отделенного от ароматического ядра на 3-4 метиленовых звена.

10. Предложены новые соединения, обладающие противовоспалительной, противоопухолевой, гипогликемической, хондро- и гепатопротекторной активностью, а так же геро- и радиопротекторными свойствами. Установлено, что противовоспалительная и противоопухолевая активность S-(3-(3-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)тиосульфата натрия реализуется через его способность влиять на геном клетки, активируя систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE).

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи

1. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Дюбченко, О. И., Стоянов, Е. С. Синтез галогенидов S-алкилизотиурония по реакции тиомочевины с ω -(4-гидроксиарил)-галогеналканами // Журн. орг. хим. – 2001. – Т. 37. – № 9. – С. 1317-1320. [Russ. J. Org. Chem. – 2001. – V. 37. – N 9 – P. 1249-1252].
2. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Душкин, М. И., Зенков, Н. К., Меньшикова, Е. Б. Синтез и антиокислительная активность новых водорастворимых солей 3-(4-оксифенил)пропилизотиурония и -аммония // Хим.-фарм. журн. – 2001. – Т. 35. – № 3. – С. 22-25. [Pharm. Chem. J. – 2001. – V. 35. – N 3 – P. 142-145].
3. Просенко, А. Е., Терах, Е. И., Кандалинцева, Н. В., Пинко, П. И., Горох, Е. А., Толстиков, Г. А. Синтез и исследование антиокислительных свойств новых серосодержащих производных пространственно-затрудненных фенолов // Журн. прикл. химии – 2001. – Т. 74. – № 11. – С. 1839-1842. [Russ. J. Appl. Chem. – 2001. – V. 74. – N 11. – P. 1899-1902].
4. Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В., Толстиков, Г. А. Определение констант скорости и коэффициентов ингибирования стабилизатора СО-3 и функциональных производных ω -(4-гидроксиарил)алкильного ряда // Кинетика и катализ. – 2002. – Т. 43. – № 1 – С. 34-38. [Kinetics and Catalysis. – 2002. – V. 43. – N 1 – P. 29-33].
5. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Терах, Е. И., Просенко, А. Е., Шварц Я. Ш., Душкин, М. И. Антиокислительная и гепатопротекторная активность водорастворимых 4-пропилфенолов, содержащих гидрофильные группы в алкильной цепи // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36. – № 4. – С. 13-15. [Pharm. Chem. J. – 2002. – V. 36. – N 4 – P. 177-180].

6. Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Просенко, А. Е., Гусаченко, О. Н. Шкляева, О. А., Вавилин, В. А., Ляхович, В. В. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Биохимия. – 2007 – № 6 – Т. 72. – С. 790-798. [Biochemistry (Moscow). – 2007. – V. 72. – N 6. – P. 644-651].
7. Олейник, А. С., Куприна, Т. С., Певнева, Н. Ю., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Синтез и антиоксидантные свойства S-(3-(гидроксиарил)пропил)тиосульфатов и (3-(гидроксиарил)пропан)-1-сульфонатов натрия // Изв. АН, Сер. хим. – 2007. – № 6. – С.1094-1101. [Russ. Chem. Bull. – 2007. – V. 56. – N 6. – P. 1135-1143].
8. Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и термостабилизирующие свойства серосодержащих производных моно- и биядерных циклогексилфенолов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – Т 15. – № 5 – С. 557-564. [Chem. Sust. Dev. – 2007. – N. 5. – P. 547-554].
9. Олейник, А. С., Певнева, Н. Ю., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Хоценко, О. М., Душкин, М. И. Синтез и биологическая активность гидрофильных алкилфенолов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2008. – Т. 16. – № 5. – С. 559-564. [Chem. Sust. Dev. – 2008. – N. 5. – P. 551-556].
10. Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Структурно-функциональные особенности противовоспалительного действия новых водорастворимых серосодержащих фенольных антиоксидантов // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 5. – С. 521-524. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2009. – V. 147. – N 5. – P. 592-595].
11. Колесникова, О. П., Краснов, Е. А., Клепикова, С. Ю., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Биологическая активность новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Хим.-фарм. журн. – 2010. – Т. 44. – № 8. – С. 16-18. [Pharm. Chem. J. – 2010. – V. 44. – N 8 – P. 418-420].
12. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Вайсман, Н. Я., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Влияние фенола, индуцирующего антиоксидант-респонсивный элемент, на продолжительность жизни *Drosophila melanogaster* // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2010. – Т. 150. – № 7. – С. 74-76. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2010. – V. 150. – N 1. – P. 65-67].
13. Рощая, У. Н., Овчинникова, Л. П., Васюнина, Е. А., Сеницина, О. И., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Невинский, Г. А. Оценка цитотоксичности и эффективности

- антиоксидантных свойств гидрофильных производных 2,4,6-триалкилфенолов в клетках *Escherichia coli* // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57. – № 3. – С. 326-334. [Biomed. Chem. – 2010. – V. 4. – N 4. – P. 377-382].
14. Ткачев, В. О., Меньшикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Вольский, Н. Н. Синтетический водорастворимый фенольный антиоксидант регулирует метаболизм L-аргинина в макрофагах: возможная роль NRF2/ARE // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 5. – С. 637-643. [Biochemistry (Moscow). – 2010. – V. 75. – N 5. – P. 549-553].
 15. Трубникова, Ю. Н., Ягунов, С. Е., Гаас, Н. А., Олейник, А. С., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и противоокислительные свойства ω-[3-(4-гидроксиарил)-пропилтио]алкановых кислот // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т. 19. – № 6 – С. 685-691. [Chem. Sust. Dev. – 2011. – V. 19 – N. 6. – P. 639-645].
 16. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Просенко, А. Е. Новые подходы к созданию биологически активных водорастворимых антиоксидантов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т. 19. – № 6. – С. 589-600. [Chem. Sust. Dev. – 2011. – V. 19 – N. 6. – P. 545-555].
 17. Степанова Т.С., Трубникова Ю.Н., Олейник А.С., Гаас Н.А., Марков А.Ф., Кандалинцева Н.В., Просенко А.Е. Синтез и противоокислительная активность гидроксибензилтиоэтановых кислот // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 29. – № 1. – С. 47-54.
 18. Вайсман, Н. Я., Меньшикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Голубовский, М. Д. Влияние индуцирующего антиоксидант-респонсивного элемента фенола на продолжительность жизни *D. melanogaster* // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24. – № 4. – С. 591-600. [Advances in Gerontology. – 2012. – V. 2. – N 3. – P. 221-229].
 19. Меньшикова, Е. Б., Вайсман, Н. Я., Зенков, Н. К., Ткачев, В. О., Кандалинцева, Н. В. Индуцирующий ARE фенольный антиоксидант ТС-13 увеличивает выживаемость *Drosophila melanogaster* при окислительном стрессе // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2012. – Т. 154. – № 8. – С. 226-230. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2012. – V. 154. – N 2. – P. 260-264].
 20. Меньшикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Ткачев, В. О., Лемза, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Защитное действие ARE-индуцирующего фенольного антиоксиданта ТС-13 при хроническом воспалении / Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 305-309. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2013. – V. 155. – N 3. – P. 330-334].
 21. Меньшикова, Е. Б., Ткачев, В. О., Зенков, Н. К., Лемза, А. Е., Шаркова, Т. В., Кан-

- далинцева, Н. В. Противовоспалительная активность индуцирующего систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) фенольного антиоксиданта ТС-13 // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 3. – С. 344-348. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2013. – V. 155. – N 3. – P. 366-369].
22. Шинтяпина, А. Б., Сафронова, О. Г., Вавилин, В. А., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Ляхович, В. В. Экспрессия генов GSTP1 и NQO1 и белков-факторов транскрипции в печени мышей линии BALB/С под действием 3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфоната натрия // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 4. – С. 472-474. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2014. – V. 157. – N 4. – P. 473-475]
 23. Menshchikova, E., Tkachev, V., Lemza, A., Sharkova, T., Kandalintseva, N., Vavilin, V., Safronova, O., Zenkov, N. Water-soluble Phenol TS-13 Combats Acute but not Chronic Inflammation // Inflammation research. – 2014. – V. 63. – N 9. – P. 729–740.
 24. Vavilin V.A., Shintyapina A.B., Safronova O.G., Nikishina M.V., Lyakhovich V.V., Antontseva E.V., Mordvinov V.A., Kandalintseva N.V., Prosenko A.E. Position of an Active Thiosulfonate Group in New Phenolic Antioxidants is Critical for are-Mediated Induction of GSTP1 and NQO1 // J. Pharm. Sci. & Res. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 178-183.
 25. Кандалинцева, Н. В., Просенко, О. И., Ахметгареева, А. Р., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Окисление некоторых сера-, азотсодержащих алкилфенолов под действием гидропероксидов // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. – 2015. – № 4 – Т. 26. – С. 59-67. [DOI: 10.15293/2226-3365.1504.06].
 26. Мартинович, Г. Г., Мартинович, И. В., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Черенкевич, С. Н. Индуктор экспрессии ARE-регулируемых генов фенольный антиоксидант ТС-13 вызывает гибель опухолевых клеток через митохондриально-опосредованный путь // Биофизика. – 2015. – Т. 60. – № 1. – С. 120-128. [Biophysics. – 2015. – V. 60. – N 1. – P. 94-100].
 27. Мартинович, Г. Г., Мартинович, И. В., Вчерашняя, А. В., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Черенкевич, С. Н. Механизмы редокс-регуляции химиорезистентности опухолевых клеток фенольными антиоксидантами // Биофизика. – 2017. – Т. 62. – № 6. – С. 1142-1152. [Biophysics. – 2017. – V. 62. – N 6. – P. 942-949].
 28. Богатыренко, Т. Н., Кандалинцева, Н. В., Сашенкова, Т. Е., Мищенко, Д. В. Серосодержащие фенольные антиоксиданты в повышении противоопухолевой эффективности циклофосфана и его комбинации с донором оксида азота // Изв. АН. Сер. хим.

- 2018. – № 4. – С. 700-704. [Russ. Chem. Bull. – 2018. – V. 67. – N 4. – P. 700-704].
29. Меньщикова, Е. Б., Чечушков, А. В., Кожин, П. М., Хольшин, С. В., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г., Зенков, Н. К. Активация аутофагии и NRF2-зависимого сигнального пути в клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 новыми монофенольными антиоксидантами // Цитология. – 2018. – Т. 60. – № 12. – С. 1008-1015. [Cell and Tissue Biology. – 2019. – V. 13. – N 2. – P. 85-92].
 30. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Кожин, П. М., Чечушков, А. В., Ковнер, А. В., Храпова, М. В., Кандалинцева, Н. В., Мартинович, Г. Г. Синтетический фенольный антиоксидант ТС-13 подавляет рост перевиваемой карциномы легких Льюис и потенцирует онколитический эффект доксорубина // Бюлл. эксперимент. биологии и медицины. – 2018. – Т. 166. – № 11. – С. 592-597. [Bul. Exp. Biol. Med. – 2019. – V. 166. – N 5. – P. 646-650].
 31. Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез селенсодержащих производных на основе *пара*-бромпропилзамещенных фенолов // Изв. АН. Сер. хим. – 2018. – № 5. – С. 852–857. [Russ. Chem. Bull. – 2018. – V. 67. – N 5. – P. 852-857].
 32. Хольшин С. В., Ягунов С. Е., Кандалинцева Н. В., Просенко А. Е. / Синтез новых селенсодержащих аналогов фенозан-кислоты // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. – № 12. – С. 2374-2376.

Патенты

1. Пат. № 2 586 067, РФ, Бис-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил)селенид, обладающий антиоксидантной и гипогликемической активностью // Айзман, Р. И., Гайдарова, А. П., Кандалинцева, Н. В., Корощенко, Г. А., Просенко, А. Е., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е. – 2015.
2. Пат. № 2629398, РФ, Способ экспресс-скрининга потенциальных антиоксидантов с использованием кинетической модели медь-индуцированного свободно-радикального окисления липопротеидов низкой плотности плазмы крови человека // Ланкин, В. З., Кандалинцева, Н. В., Коновалова, Г. Г., Тихазе, А. К., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Одиноква, О. А. – 2016.

Монографии

1. Зенков, Н. К., Кандалинцева, Н. В., Ланкин, В. З., Меньщикова, Е. Б., Просенко, А. Е. Фенольные биоантиоксиданты. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 328 с.
2. Меньщикова, Е. Б., Ланкин, В. З., Кандалинцева, Н. В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. – Saarbrücken, 2012. – 488 с.

Материалы конференций

1. Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е., Толстиков, Г. А. Исследование антирадикальной активности паразамещенных 2,6-ди-трет.-бутилфенолов // Современные проблемы органической химии: Тр. междунар. конф. – Новосибирск, 2001. – С. 43.
2. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Горох, Е. А., Просенко, А. Е., Григорьев, И. А. Водорастворимые производные тиоалкилфенолов как биоантиоксиданты нового типа // 4-й междунар. симп. по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи»: Сб. науч. трудов. – С.-Пб.: 2002. – С.43.
3. Колпаков, А. Р., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Просенко, А. Е., Кандалинцева, Н. В. Влияние антиоксиданта тиосульфана на работу изолированного сердца крысы // Биоантиоксидант: Тез. докл. VI междунар. конф. – Москва, 2002. – С. 278-280.
4. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Шварц, Я. Ш., Душкин, М. И. Гидрофильные тио(амино)алкилфенолы как водорастворимые биоантиоксиданты нового типа // IV Нац. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека»: Сб. трудов. – Смоленск, 2005. – С. 41-42.
5. Колесникова, О. П., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Гидрофильный антиоксидант тиосульфана как потенциальный иммуностимулятор // Биоантиоксидант: Тез. докл. VII междунар. конф. – Москва, 2006. – С. 156-157.
6. Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Дюбченко, О. И., Просенко, А. Е., Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К. Гидрофильные гибридные антиоксиданты фенольного типа: активность *in vitro* и *in vivo* / Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: Мат. XV Междунар. конф. и дискус. науч. клуба. – Ялта-Гурзуф, 2007. – С. 405-406.
7. Олейник, А. С., Куприна, Т. С., Ягунов, С. Е., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А. Е. Синтез и антирадикальные свойства сульфонатных и тиосульфонатных производных на основе алкилзамещенных моно- и двухатомных фенолов // Современные проблемы органической химии: Тр. Всерос. науч. конф. – Новосибирск, 2007. – С. 149.
8. Вайсман, Н. Я., Зенков, Н. К., Меньщикова, Е. Б., Кандалинцева, Н. В., Просенко, А.Е. Антиоксиданты и старение: влияние синтетического фенола на продолжительность жизни дрозофил разных линий // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: Мат. Четвертой Всеросс. научно-практ. конф. – 2009. – С. 42-43.

9. Трубникова, Ю. Н., Гаас, Н. А., Ягунов, С. Е., Марков, А. Ф., Кандалинцева, Н. В. Синтез и антиокислительная активность некоторых сера- и селенсодержащих аналогов фенозан-кислоты // Биоантиоксидант: Тез. докл. VIII Междунар. конф. – М.: РУДН, 2010. – С. 469-470.
10. Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Дубровина, Н. И., Олейник, А. С., Кандалинцева, Н. В. Фенолы как активаторы редокс-чувствительной сигнальной системы KEAP1/NRF2/ARE: геронтологический аспект // Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: Мат. VIII междунар. симпоз. – М.: РУДН, 2012. – С. 127-132.
11. Menshchikova, E., Tkachev, V., Sharkova, T., Kandalintseva, N., Zenkov, N. Keap1/Nrf2/ARE signaling system: Active Defense Against Acute, but not Chronic Inflammation // Oxidative Stress Reduction, Redox States and Antioxidants: Abstr. 14th ISANH Congr. – Paris, 2014. – P. 20.
12. Кандалинцева, Н. В., Дюбченко, О. И., Олейник, А. С., Просенко, А. Е. Полифункциональные антиоксиданты с гидрофильными функциями: пути синтеза, влияние структуры на активность // Биоантиоксидант: Тез. докл. IX Междунар. конф. – М.: РУДН, 2015. – С. 79.
13. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Гидрофильные биологически активные антиоксиданты на основе S(Se)-функционализации алкилированных фенолов // Современные проблемы органической химии: Тр. Всерос. науч. конф. – Новосибирск, 2017. – С. 83.
14. Kozhin, P., Menshchikova, E., Zenkov, N., Kovner, A., Khrapova, M., Kandalintseva, N., Martinovich, G. Antitumor effect of synthetic phenolic antioxidant TS-13 in Lewis lung carcinoma mouse model // 25th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine – Chicago, 2018. // Free Radic. Biol. Med. – 2018. – V. 128, Suppl. 1. – P. S69.
15. Кандалинцева, Н. В., Трубникова, Ю. Н., Олейник, А. С., Хольшин, С. В., Ягунов, С. Е., Просенко, А. Е. Гидрофильные S(Se)-содержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез и свойства // Свободные радикалы в химии и жизни: Сб. тез. докл. II Междунар. конф. – Минск, 2017. – С. 14.
16. Кандалинцева, Н. В., Олейник, А. С., Трубникова, Ю. В., Просенко, А. Е., Меньщикова, Е. Б., Зенков, Н. К., Богатыренко, Т. Н. Направленный синтез и фармакологическая активность гидрофильных тиоалкилфенолов с антиоксидантными свойствами // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: Сб. тез. в 6 томах. – Том. 5. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 179.