

## Антиоксидантные свойства несимметрично замещенных тетра(мезо–арил)порфиринов с одним фенольным заместителем: вклад фенольного и порфиринового фрагментов в антиоксидантную активность

Т. К. Рочева,<sup>a</sup> О. Г. Шевченко,<sup>b</sup> Л. И. Мазалецкая,<sup>c</sup> Н. И. Шелудченко,<sup>c</sup>  
Д. В. Бelykh<sup>a@</sup>

Посвящается профессору О. А. Голубчикову по случаю его 70-летнего юбилея

<sup>a</sup>Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000 Сыктывкар, Россия

<sup>b</sup>Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167982 Сыктывкар, Россия

<sup>c</sup>Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334 Москва, Россия

@E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

*В настоящей работе синтезирован ряд тетра(мезо-арил)порфиринов с фенольным гидроксильной группой в одном ароматическом заместителе и их аналогов с метоксильной группой, выполнена оценка антиоксидантной активности полученных соединений по способности ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) головного мозга лабораторных мышей (in vitro). Показано, что высокую антиоксидантную активность в этой модельной системе проявили порфирины, у которых фенольная гидроксильная группа мезо-заместителей расположена в пара-положении по отношению к порфириновому макроциклу. При изучении модельной реакции окисления этилбензола показано, что наиболее высокой антирадикальной активностью характеризуются соединения, содержащие фенольный гидроксил в ароматическом фрагменте в пара-положении по отношению к порфириновому макроциклу, что хорошо согласуется с их антиоксидантной активностью. Дополнительное введение электронодонорных групп в фенольный фрагмент приводит к увеличению реакционной способности гибридной молекулы по отношению к свободным радикалам.*

**Ключевые слова:** Тетра(мезо-арил)порфирины, фенолы, антиоксидантная и антирадикальная активность, стехиометрический коэффициент ингибирования, перекисное окисление липидов, ингибированное окисление этилбензола.

## The Antioxidant Properties of Asymmetrically Substituted Tetra(meso–aryl)porphyrins with One Phenolic Substituent: The Contribution of Phenol and Porphyrin Fragments to Antioxidant Activity

T. K. Rocheva,<sup>a</sup> O. G. Shevchenko,<sup>b</sup> L. I. Mazaletskaia,<sup>c</sup> N. I. Sheludchenko,<sup>c</sup>  
and D. V. Belykh<sup>a@</sup>

<sup>a</sup>Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, 167000 Syktyvkar, Russia

<sup>b</sup>Institute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Division, Russian Academy of Sciences, 167982 Syktyvkar, Russia

<sup>c</sup>Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 119334 Moscow, Russia

@Corresponding author E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

*In this paper we synthesized a series of tetra(meso-aryl)porphyrins with phenolic hydroxyl group in one aromatic substituent and their analogs with methoxy group and estimated antioxidant activity of the compounds obtained*

*by the ability to inhibit peroxidation (LPO) of brain lipids of laboratory mice (in vitro). The porphyrins having phenolic hydroxyl group at para-position in the meso-substituents exhibit the highest antioxidant activity in this model system. When studying the model reaction of ethylbenzene oxidation, the most high antiradical activity was revealed for the porphyrins with para-phenolic hydroxyl group, what is in agreement with their antioxidant activity. The introduction of additional electron donating groups into the phenolic moiety increases the reactivity of the hybrid molecule relatively free radicals.*

**Keywords:** Tetra(*meso*-aryl)porphyrins, phenols, antioxidant and antiradical activity, stoichiometric inhibition factor, lipid peroxidation, inhibited oxidation of ethylbenzene.

## Введение

Ряд социально значимых заболеваний связан с нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме. К их числу относятся лучевая болезнь, атеросклероз, диабет, острый респираторный дистресс-синдром, туберкулёз, ишемия миокарда, стенокардия, гипертония, ревматоидный артрит, гепатиты различного происхождения, злокачественные новообразования, нейродегенеративные заболевания и др.<sup>[1-5]</sup> Многие канцерогенные соединения рассматриваются как потенциальные источники свободных радикалов, приводящих к малигнизации клеток (самостоятельно развивающегося процесса появления в организме человека злокачественных новообразований путем превращения в них либо здоровых клеток, либо клеток уже подвергшихся изменениям, но не являющихся злокачественными).<sup>[3]</sup> В связи с этим, коррекция антиоксидантами нарушений окислительно-восстановительных процессов в клетке, возможность которой зависит от многих факторов (строения антиоксиданта, его способности взаимодействовать с определенными клеточными структурами, стадии болезни и т.д.), является одним из возможных путей терапии этих заболеваний. Таким образом, синтез и исследование соединений, обладающих антиоксидантной активностью, представляет интерес с точки зрения поиска новых лекарственных агентов для терапии заболеваний, связанных с нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме. К таким соединениям относятся некоторые катионные тетра(*мезо*-арил)порфирины<sup>[6-7]</sup> и, в частности, порфиринат *мезо*-тетракис(*N,N'*-диэтилимидазол-2-ил)порфина (AEOL 10150) как миметик супероксиддисмутазы, проходящий клинические испытания в качестве препарата для борьбы с окислительным стрессом,<sup>[6]</sup> а также *мезо*-тетракис(*N*-алкилпиридин-2-ил)порфирилаты марганца, представляющие интерес в качестве антиоксидантов медицинского назначения.<sup>[7]</sup> Перспективными в качестве терапевтических антиоксидантов могут оказаться тетра(*мезо*-арил)порфирины с заместителями, обуславливающими усиление антиоксидантной активности. Подобные соединения описаны в литературе и содержат фрагменты фенольных антиоксидантов. В большинстве случаев это тетра(*мезо*-арил)порфирины с четырьмя фенольными фрагментами, непосредственно связанными с макроциклом.<sup>[8-17]</sup> Как известно, замещенные фенолы относятся к наиболее широко используемым антиоксидантам, эффективность которых возрастает с увеличением числа электронодонорных заместителей,

введенных в *орто*- или *пара*-положения к ОН-группе. Порфириновый макроцикл также взаимодействует со свободными радикалами.<sup>[17]</sup> Что касается тетра(*мезо*-арил)порфиринов с одним фенольным фрагментом, их антиоксидантная активность в настоящее время не исследована. При введении фенольного фрагмента в порфириновый макроцикл можно ожидать изменение реакционной способности гибридной молекулы. Кроме того, порфириновый макроцикл может влиять на биологическую активность за счет изменения распределения молекулы антиоксиданта в организме, выступая в качестве вектора (например, при проникновении через гематоэнцефалический барьер). В связи с этим, представляется актуальным изучение антирадикальной и антиокислительной активности гибридных соединений, включающих фенольный и порфириновый фрагменты. В настоящей работе синтезирован ряд тетра(*мезо*-арил)порфиринов **1-8** с одним фенольным заместителем (Схема 1) и исследована их антирадикальная и антиоксидантная активность: в модельной реакции инициированного окисления этилбензола и по способности ингибировать процессы ПОЛ *in vitro* в субстрате, полученном из головного мозга лабораторных мышей и содержащем природные липиды в высокой концентрации, соответственно.

## Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Электронные спектры записывали на спектрометре Shimadzu UV-1700 в кварцевых кюветках толщиной 10 мм (образец сравнения хлороформ). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II (рабочая частота 300 и 75 МГц) для растворов веществ в CDCl<sub>3</sub>. Масс-спектры ESI регистрировали на приборе Thermo Finnigan LCQ Fleet. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Sorbfil. Для колоночной хроматографии использовали окись алюминия 40/200 мкм марки «ч» и силикагель 70/230μ (Alfa Aesar). Антиоксидантную активность производных порфиринов оценивали *in vitro* по способности ингибировать процессы ПОЛ головного мозга лабораторных мышей.<sup>[18,19]</sup> После извлечения головной мозг гомогенизировали (10 %) в физиологическом растворе (pH=7.4) и центрифугировали в течение 10 мин. Затем отбирали супернатант (S1), содержащий воду, белки, ДНК, РНК и липиды (холестерол, галактолипиды, индивидуальные фосфолипиды и ганглиозиды).<sup>[18,20]</sup> Исследуемые соединения вносили в супернатант в виде ацетоновых растворов (конечная концентрация 500 мкМ). Через 30 мин инициировали ПОЛ внесением свежеприготовленного FeSO<sub>4</sub> и аскорбиновой кислоты,<sup>[19,21]</sup> либо H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Затем исследуемые образцы инкубировали в течение 1 часа

при 37 °C и медленном перемешивании. Содержание вторичных продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), определяли с использованием спектрофотометра ThermoSpectromic Genesys 20 (США) при  $\lambda=532$  нм.<sup>[19,21]</sup> Для расчета концентрации ТБК-АП использовали коэффициент экстинкции МДА-ТБК-комплекса ( $1.56 \cdot 10^5$  М<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>).<sup>[21]</sup> Каждый эксперимент проводили в 4 повторностях. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2007. Антирадикальную активность оценивали в модельной реакции инициированного окисления этилбензола при 333 К в атмосфере воздуха. В качестве инициатора свободных радикалов использовали динитрил азоизомасляной кислоты, скорость инициирования составляла  $W_i=5 \cdot 10^{-8}$  моль/л·с. Кинетику поглощения кислорода измеряли с помощью волнометрической установки.

**5-(4'-Гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (1).** Раствор 4-гидроксibenзальдегида (0.20 г, 1.64 ммоль), бензальдегида (1.03 мл, 10.10 ммоль) и пиррола (0.76 мл, 11.37 ммоль) в 50 мл пропионовой кислоты приливали к 250 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 дней на воздухе. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(мезо-фенил)порфин, 5-(4'-гидроксифенил)-10,15,20-три(фенил)порфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $Al_2O_3$  и  $SiO_2$  (элюент: четыреххлористый углерод). Получили 0.031 г (3 %) целевого продукта **1** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3518 ( $\nu_{OH}$ , OH), 3318 ( $\nu_{NH}$ , порфирин), 3053 ( $\nu_{CH}$ , порфирин, Ar), 3024, 1607 ( $\nu_{C=C}$ , порфирин, Ar), 1512, 1472, 1439, 1350, 1265, 1173, 966, 800, 704. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 648.5, 551.0, 515.5, 447.5, 419.0. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[MH]^+$  ( $C_{44}H_{31}N_4O$ ): 631.2, найдено: 631.5. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_H$  м.д.: -2.73 (2H, уш. с, NH), 5.03 (1H, уш. с, 5Ar-OH), 7.20 (2H, д,  $J=8.1$  Гц, 5Ar-H<sup>3',5'</sup>), 7.81 (9H, уш. с, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.10 (2H, д,  $J=8.1$  Гц, 5Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.25 (6H, уш. с, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.88 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.91 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_C$  м.д.: 113.70 (5 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 119.85, 120.11 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.69 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.71 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.36–131.74 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.57 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>, 5 C-ArC<sup>4'</sup>), 135.72 (5 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 142.23 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 142.23 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 155.42 (5 C-ArC<sup>1'</sup>).

**5-(3'-Метокси-4'-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (2).** Раствор 3-метокси-4-гидроксibenзальдегида (0.20 г, 1.31 ммоль), бензальдегида (1.40 мл, 13.72 ммоль) и пиррола (1.00 мл, 14.41 ммоль) в 20 мл пропионовой кислоты приливали к 30 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь, выдержав при комнатной температуре в течение 7 дней на воздухе, разбавляли хлороформом. Пропионовую кислоту и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Раствор сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(мезо-фенил)порфин, 5-(3'-метокси-4'-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $Al_2O_3$  и  $SiO_2$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.050 г (6 %) целевого продукта **2** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3508 ( $\nu_{OH}$ , OH), 3318 ( $\nu_{NH}$ , порфирин), 3055 ( $\nu_{CH}$ , порфирин, Ar), 2851 ( $\nu_{CH}$ , OCH<sub>3</sub>), 2926, 1597 ( $\nu_{C=C}$ , порфирин, Ar), 1512, 1470, 1348, 1265, 1034, 970, 922, 800, 729. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 647.5, 591.5, 551.5, 515.5, 419.5. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[MH]^+$  ( $C_{45}H_{33}N_4O_2$ ): 661.3, найдено: 661.4. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_H$  м.д.: -2.72 (2H, уш. с, NH), 4.05 (3H, с, 5Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.01 (1H, с, 5-Ar-OH), 7.35 (1H, д,  $J=8.2$  Гц, 5Ar-H<sup>5'</sup>), 7.81 (11H,

м, 5Ar-H<sup>2',6'</sup>, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.26 (6H, д,  $J=7.3$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.89 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.96 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_C$  м.д.: 56.24 (5C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 112.79 (5-ArC<sup>5'</sup>), 117.67, 134.25 (5 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 120.07, 120.13 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.70 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.73 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 128.14 (5 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.46–132.10 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.56 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 142.22 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 144.90 (5 C-ArC<sup>1'</sup>), 145.62 (5 C-ArC<sup>3'</sup>).

**5-(3',5'-Диметоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (3).** Раствор 3,5-диметоксibenзальдегида (0.20 г, 1.20 ммоль), бензальдегида (0.73 мл, 7.16 ммоль) и пиррола (0.60 мл, 8.65 ммоль) в 10 мл пропионовой кислоты приливали к 20 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 дней на воздухе. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(мезо-фенил)порфин, 5-(3',5'-диметоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин) разделяли методом колоночной хроматографии на  $Al_2O_3$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.014 г (2 %) целевого продукта **3** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3318 ( $\nu_{NH}$ , порфирин), 3055 ( $\nu_{CH}$ , порфирин, Ar), 2837 ( $\nu_{CH}$ , OCH<sub>3</sub>), 2932, 1595 ( $\nu_{C=C}$ , порфирин, Ar), 1470, 1422, 1356, 1202, 1067, 1155, 970, 928, 800, 729, 702. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 647.0, 590.0, 549.5, 515.0, 419.0. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[MH]^+$  ( $C_{46}H_{35}N_4O_2$ ): 675.3, найдено: 675.4. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_H$  м.д.: -2.74 (2H, уш. с, NH), 4.00 (6H, с, 5Ar-OCH<sub>3</sub>), 6.94 (1H, уш. с, 5Ar-H<sup>4'</sup>), 7.45 (2H, уш. с, 5Ar-H<sup>2',6'</sup>), 7.81 (9H, м, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.25 (6H, д,  $J=7.3$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.88 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.99 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_C$  м.д.: 55.65 (5C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 100.19 (5-ArC<sup>4'</sup>), 113.89 (5 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 119.72, 120.13 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.70 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.72 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.40–131.71 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.56 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 142.19 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 144.10 (5 C-ArC<sup>1'</sup>), 158.87 (5 C-ArC<sup>3',5'</sup>).

**5-(3',4'-Диметоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (4).** Раствор 3,4-диметоксibenзальдегида (0.20 г, 1.20 ммоль), бензальдегида (1.25 мл, 12.25 ммоль) и пиррола (0.92 мл, 13.26 ммоль) в 15 мл пропионовой кислоты приливали к 25 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь, выдержав при комнатной температуре в течение 7 дней на воздухе, разбавляли хлороформом. Пропионовую кислоту и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Раствор сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(мезо-фенил)порфин, 5-(3',4'-диметоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $Al_2O_3$  и  $SiO_2$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.058 г (7 %) целевого продукта **4** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3316 ( $\nu_{NH}$ , порфирин), 3053 ( $\nu_{CH}$ , порфирин, Ar), 2850 ( $\nu_{CH}$ , OCH<sub>3</sub>), 2924, 1595 ( $\nu_{C=C}$ , порфирин, Ar), 1512, 1470, 1404, 1350, 1261, 1138, 1030, 970, 924, 799, 729. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 648.0, 590.0, 551.5, 515.5, 420.0. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[M+2H]^+$  ( $C_{46}H_{36}N_4O_2$ ): 676.3, найдено: 676.3. ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_H$  м.д.: -2.73 (2H, уш. с, NH), 4.03 (3H, с, 5Ar-OCH<sub>3</sub>), 4.22 (3H, с, 5Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.30 (1H, с, 5Ar-H<sup>5'</sup>), 7.79–7.82 (11H, м, 5Ar-H<sup>2',6'</sup>, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.25 (6H, д,  $J=5.5$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.88 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.95 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_C$  м.д.: 56.20 (5C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 109.58 (5 C-ArC<sup>5'</sup>), 118.40, 127.46 (5 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 119.97, 120.13 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.70 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.72 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.42–131.73 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.55 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 134.87 (5 C-ArC<sup>1'</sup>), 142.21 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 147.20, 148.92 (5 C-ArC<sup>3',4'</sup>).

**5-(4'-Метоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (5).** Раствор 4-метоксibenзальдегида (0.30 мл, 2.46 ммоль), бензаль-



дегида (0.50 мл, 4.90 ммоль) и пиррола (0.51 мл, 7.35 ммоль) в 10 мл пропионовой кислоты приливали к 15 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 5 дней на воздухе. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(*мезо*-фенил)порфин, 5-(4'-метоксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин, 5,10-ди(4'-метоксифенил)-15,20-дифенилпорфин, 5,15-ди(4'-метоксифенил)-10,20-дифенилпорфин, 5,10,15-три(4'-метоксифенил)-20-фенилпорфин, тетра(*мезо*-метоксифенил)порфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.042 г (3 %) целевого продукта **5** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3318 ( $\nu_{\text{N-H}}$ , порфирин), 3053 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , порфирин, Ar), 2851 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , OCH<sub>3</sub>), 2955, 1600 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , порфирин, Ar), 1510, 1470, 1350, 1288, 1248, 1180, 1074, 1034, 968, 800, 729. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 647.0, 590.0, 550.0, 515.0, 419.5. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[\text{MH}]^+$  ( $\text{C}_{45}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}$ ): 645.3, найдено: 645.5. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: -2.72 (2H, уш. с, NH), 4.13 (3H, с, 5 Ar-OCH<sub>3</sub>), 7.30 (2H, д,  $J=5$  Ar-H<sup>3',5'</sup>), 7.80 (9H, уш. с, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.17 (2H, д,  $J=7.3$  Гц, 5 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.26 (6H, д,  $J=6.4$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.89 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.93 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_{\text{C}}$  м.д.: 55.60 (5C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 112.25 (5 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 119.99, 120.09 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.70 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.71 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.52–131.69 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.58 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>, 5 C-ArC<sup>4'</sup>), 135.62 (5 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 142.25 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 159.47 (5 C-ArC<sup>1'</sup>).

5-(3'-Гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (**6**). Раствор 3-гидроксibenзальдегида (0.20 г, 1.64 ммоль), бензальдегида (1.00 мл, 9.80 ммоль) и пиррола (0.80 мл, 11.53 ммоль) в 15 мл пропионовой кислоты приливали к 25 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь, выдержав при комнатной температуре в течение 7 дней на воздухе, разбавляли хлороформом. Пропионовую кислоту и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(*мезо*-фенил)порфин, 5-(3'-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.027 г (3 %) целевого продукта **6** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3526 ( $\nu_{\text{O-H}}$ , OH), 3319 ( $\nu_{\text{N-H}}$ , порфирин), 3055 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , порфирин, Ar), 1593 ( $\nu_{\text{C=C}}$ , порфирин, Ar), 1472, 1439, 1350, 1177, 1076, 970, 928, 802, 729. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 647.0, 590.0, 549.0, 515.0, 418.5. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[\text{M}+2\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}$ ): 632.2, найдено: 632.1. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: -2.75 (2H, уш. с, NH), 5.01 (1H, уш. с, 5Ar-OH), 7.63 (1H, т, 5-Ar-H<sup>5</sup>,  $J=7.3$  Гц), 7.71 (1H, уш. с, 5-Ar-H<sup>2</sup>), 7.80 (2H, м, 5-Ar-H<sup>4',6'</sup>, 9H, 10,15,20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.26 (6H, уш. с, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.88 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.92 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_{\text{C}}$  м.д.: 114.71 (5 C-ArC<sup>5</sup>), 119.34, 120.18 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 121.96 (5 C-ArC<sup>2</sup>), 126.70 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>, 5 C-ArC<sup>4',6'</sup>), 127.74 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.01–131.64 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.57 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>, 5 C-ArC<sup>3</sup>), 142.17 (5 C-ArC<sup>1'</sup>), 154.01 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>).

5-(3',5'-Диметокси-4'-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин (**7**). Раствор 3,5-диметокси-4-гидроксibenзальдегида (0.20 г, 1.10 ммоль), бензальдегида (0.22 мл, 2.16 ммоль) и пиррола (0.23 мл, 3.31 ммоль) в 10 мл пропионовой кислоты, приливали к 10 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь, выдержав

при комнатной температуре в течение 7 дней на воздухе, разбавляли хлороформом. Пропионовую кислоту и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(*мезо*-фенил)порфин, 5-(3',5'-диметокси-4'-гидроксифенил)-10,15,20-трифенилпорфин) разделяли методом колоночной хроматографии последовательно на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  (элюент: четыреххлористый углерод, ацетон). Получили 0.016 г (2 %) целевого продукта **7** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3491 ( $\nu_{\text{O-H}}$ , OH), 3318 ( $\nu_{\text{N-H}}$ , порфирин), 3055 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , порфирин, Ar), 2843 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , OCH<sub>3</sub>), 2932, 1603 ( $\nu_{\text{C=C}}$ , порфирин, Ar), 1514, 1468, 1350, 1213, 1115, 970, 800, 729, 702. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 647.5, 590.0, 552.0, 516.5, 420.5. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[\text{MH}]^+$  ( $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$ ): 691.3, найдено: 691.6. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: -2.71 (2H, уш. с, NH), 4.05 (6H, с, 5 Ar-2 OCH<sub>3</sub>), 5.92 (1H, с, 5 Ar-OH), 7.53 (2H, с, 5 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 7.80 (9H, уш. с, 10,15, 20 Ar-H<sup>3',4',5'</sup>), 8.26 (6H, д,  $J=7.3$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.89 (6H, уш. с, H<sup>2,8,12,13,17,18</sup>), 8.98 (2H, д,  $J=4.6$  Гц, H<sup>3,7</sup>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_{\text{C}}$  м.д.: 56.61 (5C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 112.5 (5-ArC<sup>2',6'</sup>), 120.04, 120.18 (C<sup>5,10,15,20</sup>), 126.71 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 127.75 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>), 130.50–131.57 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 133.38 (5-ArC<sup>3',5'</sup>), 134.53 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>), (5-ArC<sup>4'</sup>), 142.19 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>), 145.41 (5 C-ArC<sup>1'</sup>).

5-(3'-Гидроксифенил)-10,15,20-три(4'-метоксифенил)порфин (**8**). Раствор 3-гидроксibenзальдегида (0.20 г, 1.64 ммоль), 4-метоксibenзальдегида (1.20 мл, 9.86 ммоль) и пиррола (0.80 мл, 11.53 ммоль) в 15 мл пропионовой кислоты приливали к 25 мл кипящей пропионовой кислоты. Раствор кипятили с обратным холодильником в течение 0.5 ч и охлаждали. Реакционную смесь, выдержав при комнатной температуре в течение 7 дней на воздухе, разбавляли хлороформом. Пропионовую кислоту и другие водорастворимые примеси отмывали водой до нейтральной реакции промывных вод. Раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь порфиринов (по данным ТСХ содержит тетра(*мезо*-метоксифенил)порфин, 5-(3'-гидроксифенил)-10,15,20-три(4'-метоксифенил)порфин) разделяли методом колоночной хроматографии на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (элюент: четыреххлористый углерод). Получили 0.014 г (1 %) целевого продукта **8** в виде фиолетового мелкокристаллического порошка. ИК (KBr)  $\nu$  см<sup>-1</sup>: 3420 ( $\nu_{\text{O-H}}$ , OH), 3319 ( $\nu_{\text{N-H}}$ , порфирин), 2837 ( $\nu_{\text{C-H}}$ , OCH<sub>3</sub>), 2953, 1605 ( $\nu_{\text{C=C}}$ , порфирин, Ar), 1508, 1468, 1350, 1290, 1247, 1177, 1034, 802, 735. ЭСП (CHCl<sub>3</sub>)  $\lambda$  нм: 649.5, 592.5, 554.5, 517.5, 421.5. МС (ESI)  $m/z$ : вычислено для  $[\text{MH}]^+$  ( $\text{C}_{47}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$ ): 721.3, найдено: 721.7. ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: -2.74 (2H, уш. с, NH), 4.14 (9H, с, 10,15,20 Ar-OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, уш. с, 5Ar-OH), 7.32 (6H, д,  $J=8.3$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>3',5'</sup>), 7.64 (1H, т,  $J=7.3$  Гц, 5-Ar-H<sup>5</sup>), 7.72 (1H, уш. с, 5-Ar-H<sup>2</sup>), 7.83 (2H, д,  $J=8.2$  Гц, 5-Ar-H<sup>4',6'</sup>), 8.16 (6H, д,  $J=8.2$  Гц, 10,15,20 Ar-H<sup>2',6'</sup>), 8.90 (8H, с, H<sup>2,3,7,8,12,13,17,18</sup>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц)  $\delta_{\text{C}}$  м.д.: 55.59 (10,15,20 C-ArC-OCH<sub>3</sub>), 112.24 (10,15,20 C-ArC<sup>3',5'</sup>), 114.73 (5 C-ArC<sup>5</sup>), 119.03 (C<sup>5</sup>), 119.84 (C<sup>10,15,20</sup>), 121.95 (5 C-ArC<sup>2</sup>), 127.81 (5 C-ArC<sup>4',6'</sup>), 129.75–131.84 (C <sup>$\alpha,\beta$</sup> ), 134.61 (10,15,20 C-ArC<sup>4'</sup>, 5 C-ArC<sup>3</sup>), 135.59 (10,15,20 C-ArC<sup>2',6'</sup>), 153.88 (5 C-ArC<sup>1'</sup>), 159.44 (10,15,20 C-ArC<sup>1'</sup>).

## Результаты и их обсуждение

Синтез несимметрично замещенных порфиринов **1-8** для исследования антиоксидантной и антирадикальной активностей осуществляли путем смешанноальдегидной тетрапиррольной конденсации бензальдегида (при синтезе соединений **1-7**) или 4-метоксibenзальдегида (при синтезе соединения **8**) с соответствующим формильным производным фенолов при кипячении

в пропионовой кислоте с последующим окислением кислородом воздуха (Схема 1).

В разработанном авторами<sup>[22]</sup> методе проводится получение несимметрично замещенного порфириногена в атмосфере азота в смеси ксилола с монохлоруксусной кислотой при конденсации пиррола с альдегидами, соотношение которых соответствует соотношению количества ароматических заместителей в целевом порфирине. Для получения порфирина образующийся несимметрично замещенный порфириноген быстро окисляют кислородом воздуха. Селективное образование целевого несимметрично замещенного порфирина достигается, во-первых, предотвращением окислительных процессов в ходе образования соответствующего порфириногена и, во-вторых, быстрым окислением последнего. Этот метод весьма эффективен, однако достаточно трудоемок в связи с необходимостью проведения получения порфириногена в инертной атмосфере, использования перегонки с водяным паром при обработке реакционной смеси для удаления ксилола. Недостаток статистической конденсации пиррола с двумя различными альдегидами заключается в возможности образования в ходе реакции смеси из всех шести возможных порфиринов. Для упрощения состава смеси порфиринов нами были использованы большие избытки (6–10 раз) бензальдегида и 4-метоксибензальдегида по сравнению с альдегидами с фенольными и метоксильными группами. В результате основными компонентами смеси оказываются тетра(мезо-арил)порфин и соответствующий порфин с одним фенольным ароматическим заместителем. Поскольку целевые порфирины **1-8** содержат полярную группу, их отделение от тетра(мезо-фенил)порфина **9** (тетра(мезо-метоксифенил)порфина **10**) вполне реализуемо, и общий выход целевых соединений приемлем для достижения поставленной в работе цели. Необходимо, однако, отметить, что применение упрощенной по сравнению с описанной в литературе<sup>[22]</sup> процедуры негативно сказывается на выходе целевых соединений. Таким образом, нами были синтезированы не только порфирины с фенольным гидроксильным в одном ароматическом заместителе, но и их аналоги с электронодонорной метоксильной группой с целью увеличения антирадикальной и антиоксидантной активности гибридных молекул.

Строение неописанных ранее порфиринов **7** и **8** подтверждено данными ИК, электронной (UV-Vis) и ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. В масс-спектрах соединений **7** и **8** наблюдаются пики, значения  $m/z$  которых соответствуют молекулам целевых соединений, подвергшимся ионизации в условиях MS-ESI (ионы  $MH^+$ ,  $(M+2H)^+$ ). В электронных спектрах поглощения всех полученных соединений присутствуют полосы, характерные для порфиринового хромофора. В ИК спектрах полученных соединений с фенольными фрагментами помимо валентных колебаний связи N-H порфиринового макроцикла наблюдаются полосы валентных колебаний связи O-H фенольного гидроксила. В спектрах ЯМР  $^1H$  порфиринов **7** и **8** присутствуют сигналы порфиринового фрагмента ( $H^{\beta}$ -пиррольных и внутрициклических NH-протонов) и ароматических заместителей, причем соотношение интегральных интенсивностей сигналов протонов порфиринового фрагмента и сигналов протонов фенольного фрагмента соответствует одному фенольному фрагменту в молекуле. Строение описанных ранее порфиринов **1-6** подтверждено сопоставлением их спектральных (UV-Vis, ЯМР, масс) характеристик с данными известными из литературы:<sup>[23-27]</sup> порфирины **1-6** соответствуют заявленной структуре. Спектральные характеристики неописанных ранее порфиринов **7** и **8** аналогичны известным порфиринам **1-6**.

Способность синтезированных соединений взаимодействовать с активными формами кислорода – пероксильными радикалами ( $RO_2^{\cdot}$ ) была протестирована в модельной реакции инициированного окисления этилбензола. Для расчета параметра ингибирования ( $f k_{inh}$ ) начальную скорость окисления в присутствии добавок порфиринов ( $W$ ), рассчитанную из кинетических кривых поглощения кислорода, представляли в координатах уравнения:<sup>[28]</sup>

$$W_0/W - W/W_0 = f k_{inh} C_0 / k_r^{0.5} W_i^{0.5} \quad (I),$$

где  $W_0$  – скорость окисления в отсутствие добавок,  $k_{inh}$  – константа скорости взаимодействия с пероксирадикалами,  $f$  – стехиометрический коэффициент ингибирования,  $k_r$  – константа скорости квадратичной рекомбинации радикалов  $RO_2^{\cdot}$ . Из тангенса угла наклона (Рисунок 1)

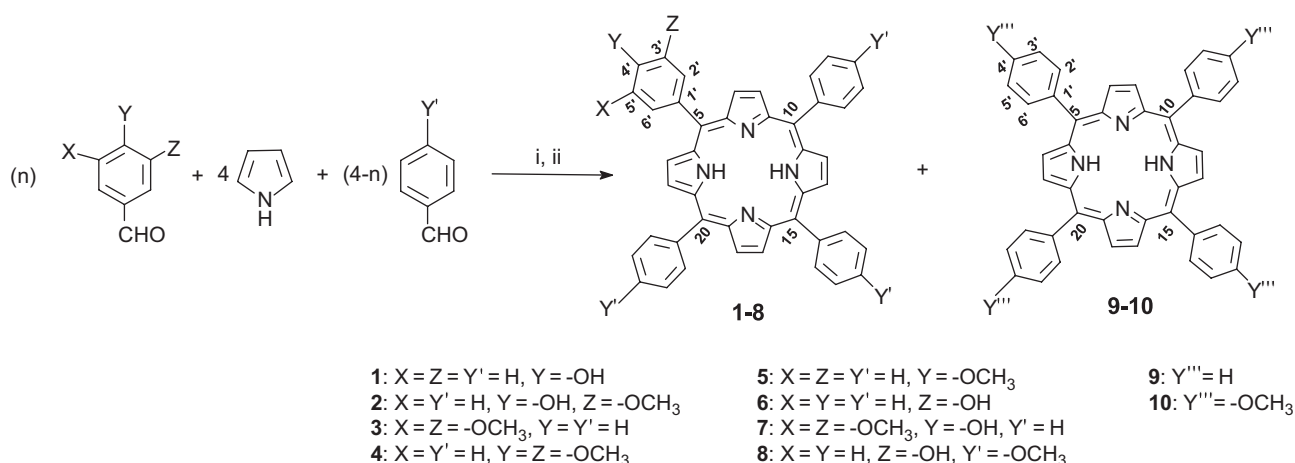
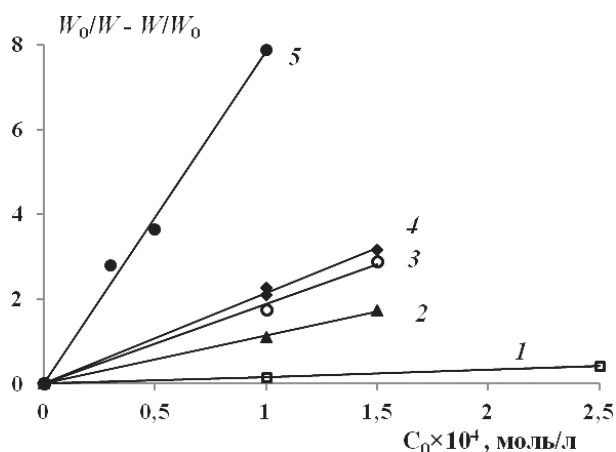


Схема 1. i – EtCOOH, кипячение 0.5 ч, ii – окисление кислородом воздуха, 5-7 дней, выходы  $\leq 7\%$ .

определяли параметр ингибирования  $fk_{inh}$  (Таблица 1). Изученные соединения заметно различаются по активности в реакции со свободными радикалами (Рисунок 1, Таблица 1).



**Рисунок 1.** Зависимость начальной скорости ингибированного окисления этилбензола от начальной концентрации добавок в координатах уравнения (1): 1 – 3; 2 – 6; 3 – 1; 4 – 2; 5 – 7. Температура 333 К.

**Таблица 1.**

Добавка	1	2	3	4	5	6	7	8
$fk_{inh} \times 10^{-3}$ , л/(моль·с)	18	20	1.6	1.7	1.6	11	77	18

Из представленных данных видно, что в отсутствие ОН-группы в арильном фрагменте порфирины характеризуются относительно низкими значениями параметра ингибирования. При этом наличие одной (порфирина 5) или двух метоксигрупп (соединения 3 и 4) при их различном расположении в заместителе практически не влияет на реакционную способность порфиринов.

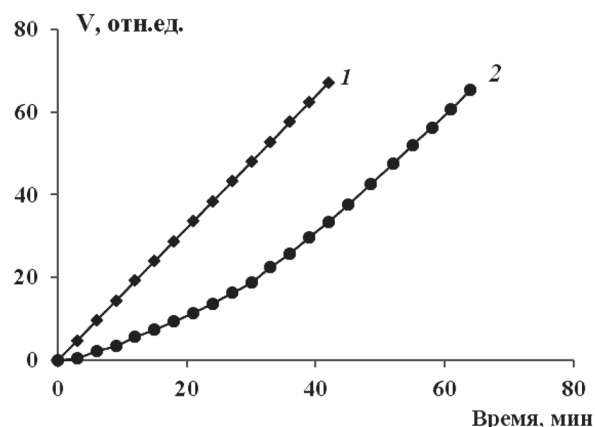
Введение ОН-группы в один из арильных фрагментов (порфирины 1 и 6) приводит к увеличению параметра  $fk_{inh}$ , величина которого зависит от расположения ОН-группы: более активным является соединение 1, у которого ОН-группа находится в *n*-положении по отношению к порфириновому фрагменту. Некоторое увеличение активности для порфирина с ОН-группой в *m*-положении по отношению к порфириновому фрагменту достигается путем введения в арильные фрагменты метоксигрупп. Так, параметр  $fk_{inh}$  для порфирина 8 увеличивается в 1.6 раза по сравнению с соединением 6 и практически не отличается от  $fk_{inh}$  порфирина 1.

Можно было ожидать, что дополнительное введение электронодонорных групп в арильный фрагмент приведет к увеличению реакционной способности гибридной молекулы по отношению к свободным радикалам. Однако, как видно из Таблицы 1, введение в *o*-положение одной электронодонорной ОСН<sub>3</sub>-группы порфирина 2 приводит лишь к незначительному увеличению параметра  $fk_{inh}$ . Этот результат обусловлен тем,

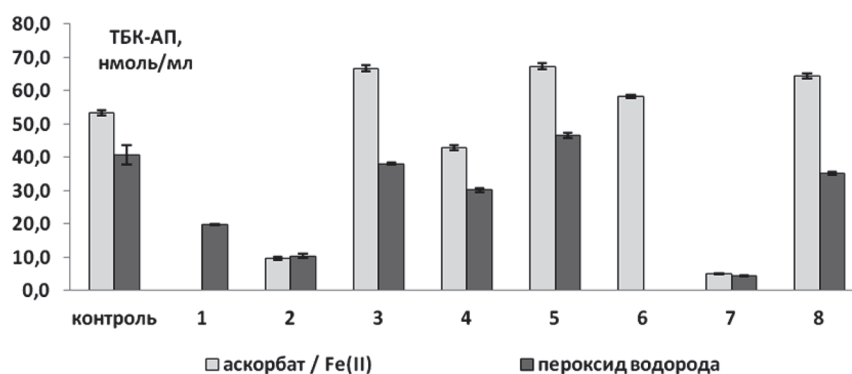
что, несмотря на высокую электронодонорную способность, введение алкоксизаместителя в *o*-положение мало влияет на величину константы  $k_{inh}$ , поскольку между атомом водорода ОН-группы и кислородсодержащим заместителем образуется внутримолекулярная водородная связь, приводящая к снижению реакционной способности ОН-группы.<sup>[29,30]</sup> Введение второй ОСН<sub>3</sub>-группы (соединение 7) позволяет проявиться электронодонорным свойствам заместителя: величина параметра ингибирования  $fk_{inh}$  заметно увеличивается и составляет  $fk_{inh} = 7.7 \cdot 10^4$  л/(моль·с).

Для наиболее активного соединения 7 (Рисунок 2) была оценена величина стехиометрического коэффициента для ОН-группы, которая составила  $f=2$ , что согласуется с механизмом действия фенольных антиоксидантов. Следует отметить, что после окончания периода индукции скорость реакции практически не изменялась за время проведения опыта (Рисунок 2, прямая 2), однако она оказалась несколько ниже скорости инициированного окисления в отсутствие антиоксидантов (Рисунок 2, прямая 1). Полученный результат подтверждает ингибирующее действие порфиринового фрагмента. Оцененная величина  $fk_{inh}$  порфиринового фрагмента соединения 7 ( $fk_{inh} = 3 \cdot 10^3$  л/(моль·с)) удовлетворительно согласуется с величинами  $fk_{inh}$ , полученными для гибридных молекул, не содержащих ОН-группы в арильных фрагментах.

Головной мозг высокочувствителен к окислительному стрессу вследствие высокого потребления кислорода нейронами, значительного содержания полиненасыщенных жирных кислот в липидах, а также слабого развития механизмов антиоксидантной защиты.<sup>[31-37]</sup> Результаты исследования антиоксидантной активности конъюгатов порфиринов на субстрате, полученном из тканей головного мозга, представлены на Рисунке 3. Анализ полученных данных показывает, что высокая антиоксидантная активность в данной модельной системе отмечена лишь для конъюгатов 1, 2 и 7, содержащих гидроксильную группу в арильном фрагменте в *n*-положении по отношению к порфириновому макроциклу. Для соединений 3-5, не содержащих гидрок-



**Рисунок 2.** Кинетические кривые поглощения кислорода при инициированном окислении этилбензола в отсутствие (1) и присутствии  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л соединения 7. Температура 333 К,  $W_i = 5 \cdot 10^{-8}$  моль/(л·с).



**Рисунок 3.** Влияние исследуемых производных порфиринов 1-8 при концентрации 500 мкМ на содержание ТБК-АП в гомогенате головного мозга через 1 ч после инициирования ПОЛ (инициаторы – аскорбат/ $\text{Fe}^{2+}$  либо  $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

сил, либо имеющих его в *m*-положении по отношению к порфириновому макроциклу (соединения 6, 8), антиоксидантная активность не выявлена (Рисунок 3). Полученные результаты в целом коррелируют с результатами изучения ингибирования окисления этилбензола, за исключением порфиринов 6 и 8. Гидроксильная группа в *m*-положении по отношению к порфириновому макроциклу способна к взаимодействию с активными формами кислорода (судя по результатам изучения ингибирования окисления этилбензола порфиринами 6 и 8), но по каким-то причинам эти соединения не проявляют антиоксидантной активности на модели окисления липидов.

## Выводы

Таким образом, в неклеточной модельной системе высокую антиоксидантную активность при концентрации 500 мкМ проявили порфирины 1, 2 и 7, содержащие гидроксильную группу в арильном фрагменте в *пара*-положении по отношению к порфириновому макроциклу. Дополнительное введение электронодонорных групп в фенольный фрагмент приводит к увеличению реакционной способности гибридной молекулы по отношению к свободным радикалам, что отмечено в модельной реакции инициированного окисления этилбензола при 333 К в атмосфере воздуха для соединений 2, 7, 8. Показано, что антиоксидантное действие наиболее активного соединения 7 обусловлено не только гидроксильной группой и электронодонорными заместителями, но и наличием в молекуле порфиринового макроцикла. В целом, оценивая вклад порфиринового и фенольного фрагментов, можно отметить, что фенольный фрагмент вносит основной вклад в антиоксидантную активность. В то же время наличие порфиринового фрагмента приводит к увеличению константы скорости взаимодействия ОН-группы с пероксирадикалами, и, после того как фенольная группа прореагирует, порфириновый макроцикл продолжает поддерживать окислительный процесс на более низком уровне.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследо-

ваний (мол. а, проект № 16-33-00309), с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН. Исследование антиоксидантной активности соединений на липидах головного мозга выполнено в ЦКП «Молекулярная биология» Института биологии Коми НЦ УрО РАН. В работе использованы животные научной коллекции экспериментальных животных ФГБУН Института биологии Коми НЦ УрО РАН (<http://www.ckp-rf.ru/usu/471933/>).

## Список литературы

## References

- Kaledin V.I., Kolosova N.G., Gonchar A.M. *et al. Sibirskiy Ekologicheskij Zhurnal* **2004**, 1, 19–23 (in Russ.) [Каледин В.И., Колосова Н.Г., Гончар А.М., др. *Сибирский экологический журнал* **2004**, 1, 19–23].
- Burlakova E.B. *Russ. Khim. Zh.* **2007**, LI(1), 3–12 (in Russ.) [Бурлакова Е.Б. *Рос. хим. журнал* **2007**, LI(1), 3–12].
- Burlakova E.B., Molochkina E.M. *Voprosy Onkologii* **1974**, 20(4), 62–66 (in Russ.) [Бурлакова Е.Б., Молочкина Е.М. *Вопросы онкологии* **1974**, 20(4), 62–66].
- Kamyshencev M.V., Shabanov P.D., Stefanov V.E. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* **2002**, I(1), 29–44 (in Russ.) [Камышенцев М.В., Шабанов П.Д., Стефанов В.Е. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* **2002**, I(1), 29–44].
- Meerson F.Z., Pshennikova M.G. *Adaptation to Stressful Situations and Physical Exertion*. M.: Meditsina, **1988**. 256 p. (in Russ.) [Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*. М.: Медицина, **1988**. 256 с.].
- Sheng H., Enghild J.J., Bowler R. *et al. Free Radical Biol. Med.* **2002**, 33(7), 947–961.
- Batinic-Haberle I., Spasojevic I., Stevens R.D., Hambright P., Fridovich I. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2689–2696.
- Antonova N.A., Osipova V.P., Kolyada M.N., Movchan N.O., Milaeva E.R., Pimenova Yu.T. *Macroheterocycles* **2010**, 3, 139–144.
- Mukhatova E.M., Limonova N.T., Kolyada M.N., Osipova V.P., Berberova N.T., Pimenov Yu.T., Milaeva E.R. *Macroheterocycles* **2011**, 4, 216–221.
- Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Petrosyan V.S. *Macromol. Symp.* **2003**, 204, 191–204.



11. Christoforidis K.C., Louloudi M., Milaeva E.R., Sanakis Y., Deligiannakis Y. *Mol. Phys.* **2007**, *105*, 2185–2194.
12. Gerasimova O.G., Milaeva E.R., Shpakovskii D.B. *et al. Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 831–834.
13. Milaeva E.R., Gerasimova O.A., Zhang J. *et al. J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 1348–1358.
14. Tyurin V.Yu., Zhang J., Glukhova A., Milaeva E.R. *Macroheterocycles* **2011**, *4*, 211–212.
15. Tyurin V.Yu., Chzhan C., Moiseeva A.A. *et al. Doklady Akademii Nauk* **2013**, *450*, 543–546 (in Russ.) [Тюрин В.Ю., Чжан Ц., Моисеева А.А., др. Доклады академии наук **2013**, *450*(5), 543–546].
16. Rocheva T., Tyurin V., Belykh D. *et al. Am. J. Anal. Chem.* **2014**, *5*, 1028–1036.
17. Rocheva T.K., Buravlev E.V., Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Belykh D.V., Chukicheva I.Yu., Kutchina A.V. *Macroheterocycles* **2014**, *7*, 262–266.
18. Acker C.I., Brandão R., Rosário A.R., Nogueira C.W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2009**, *28*, 280–287.
19. Kim J.-S. *Food and Nutrition Sciences* **2013**, *4*, 177–188.
20. Belle N.A.V., Dalmolin G.D., Fonini G. *et al. Brain Res.* **2004**, *1008*, 245–251.
21. Chawla R., Arora R., Kumar R. *et al. Mol. Cell. Biochem.* **2005**, *273*, 193–208.
22. Syrбу S.A. *Synthesis and Reactions of meso-Phenyl Substituted Porphyrins. Diss. Doc. Chem. Sci.* Ivanovo: ISUCT, **2008**. 381 p. (in Russ.) [Сырбу С.А. Синтез и реакции мезо-фенилзамещенных порфиринов. Дисс. д.х.н. Иваново: ИГХТУ, **2008**. 381 с.].
23. Anderson C.E. *et al. ChemCatChem* **2013**, *5*(11), 3269–3280.
24. Monica L.L., Monti D., Mancini G. *et al. New J. Chem.* **2001**, *25*, 597–605.
25. Tanaka B., Toshihiro *et al. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*(5), 907–916.
26. Speck M., Kurreck H., Senge M.O. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2303–2314.
27. Guldi D.M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9078–9086.
28. Aleksandrov A.L., Denisov E.T. *Izv. AN SSSR. Ser. Khim.* **1969**, 1652 (in Russ.) [Александров А.Л., Денисов Е.Т. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1969**, 1652].
29. Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Shishkina L.N. *et al. Neftekhimiya* **2011**, *51*(5), 354 (in Russ.) [Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н. и др. *Нефтехимия* **2011**, *51*(5), 354].
30. Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Shishkina L.N. *et al. Russ. J. Phys. Chem. A* **2012**, *86*, 929–934.
31. Halliwell B., Gutteridge J.M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1986**, *246*, 501–504.
32. Poeggeler B., Reiter R.J., Tan D.-X. *et al. J. Pineal Res.* **1993**, *14*, 151–168.
33. Seviand A., McLeod L. *Free Radical Toxicology* **1997**, 47–70.
34. Sultana R., Butterfield D.A. *Neurochem. Res.* **2004**, *29*, 2215–2220.
35. Vega-Naredo I., Poeggeler B., Sierra-Sanchez V. *et al. J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 266–275.
36. Reiter R.J. *FASEB J.* **1995**, *9*, 526–533.
37. Shulman R.G., Rothman D.L., Behar K.L., Hyder F. *Trends in Neuroscience* **2004**, *27*(8), 489–495.

Received 21.03.2017

Accepted 09.10.2017