

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ БРОМПРОИЗВОДНЫХ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ

© 2023 г. Т. А. Колегова¹, И. Ю. Чукичева^{1,*}, О. Г. Шевченко², А. В. Кучин¹

¹Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
ул. Первомайская 48, Сыктывкар, 167000 Россия

²Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
Сыктывкар, 167982 Россия

*e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Поступило в редакцию 21 июня 2023 г.

После доработки 14 июля 2023 г.

Принято к печати 16 июля 2023 г.

Определены оптимальные условия бромирования различных изоборнилфенолов с использованием молекулярного брома и N-бромсукцинимид, а также изучено их окислительное бромирование системой KBr–Oxone[®]. Для полученных бромпроизводных изоборнилфенолов выполнена оценка эритроотоксичности, мембранопротекторной и антиоксидантной активности на моделях *in vitro*. Галогенпроизводные изоборнилфенолов, содержащие атом брома в *para*-положении и алкильный фрагмент в *ortho*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов.

Ключевые слова: изоборнилфенолы, N-бромсукцинимид, бромирование, бромсодержащие производные, антиоксидантная активность, окислительный гемолиз

DOI: 10.31857/S0044460X2308005X, **EDN:** IXFHDE

Фенольные соединения составляют обширный класс веществ природного и синтетического происхождения. Гидроксиароматические соединения (токоферолы, флавоноиды, коэнзимы и кумарины) обладают широким спектром фармакологической активности [1–5], играют ключевую роль в системе естественной антиоксидантной защиты живых организмов, находят применение в качестве средств профилактики и лечения заболеваний, сопряженных с развитием окислительного стресса [6].

Синтетические алкилфенолы являются ценными химическими соединениями, которые находят разноплановое применение в качестве бактерицидных и фунгицидных препаратов, как промежуточные продукты для синтеза полифункциональных антиоксидантов, а также как химические добавки и стабилизаторы к полимерным материалам, мас-

лам и топливам [7–9]. Производные пирогаллола, пирокатехина и гидрохинона используются в пищевой промышленности благодаря антиоксидантным свойствам и низкой токсичности [10].

Среди алкилзамещенных фенолов особый интерес представляют производные, имеющие объемные алкильные заместители, в том числе терпеновые [11, 12]. В результате многолетних исследований в Институте химии Федерального исследовательского центра Коми научного центра УрО РАН разработаны технологические способы получения терпенофенолов с различным структурным типом терпенового заместителя [13; Федорова И.В. и др., ЖОХ, 2013, т. 83, № 6, с. 972]. Установлено, что фенолы, содержащие изоборнильный фрагмент, являются эффективными ингибиторами окислительных процессов – обладают высокой ан-

Схема 1.

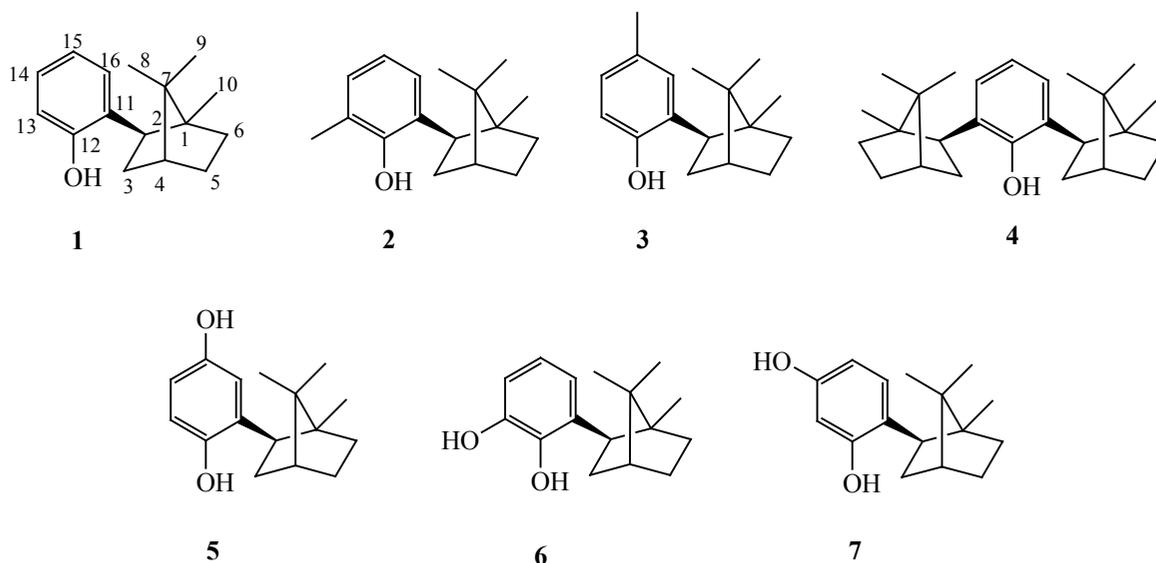
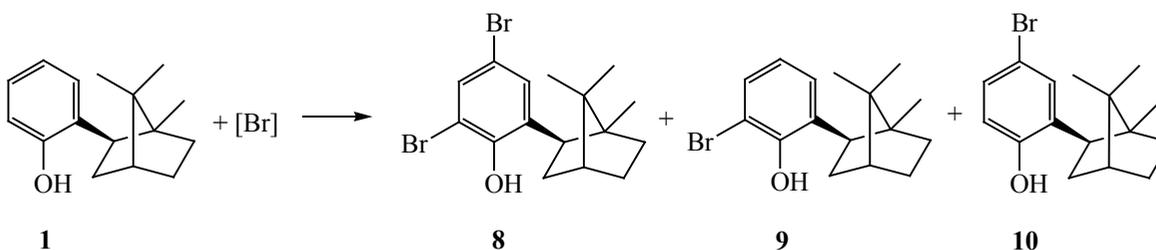


Схема 2.



тирадикальной и антиоксидантной активностью и представляют интерес для дальнейших исследований [11, 12, 14].

Введение дополнительных функциональных групп в структуру изоборнилфенолов позволяет расширить возможности их применения в органическом синтезе. Например, галогенсодержащие соединения с использованием простых химических реагентов могут быть эффективно преобразованы в другие функциональные производные [15–18]. Ранее на основе бромпроизводных фенолов нами были синтезированы тиолы [19] и метоксифенолы [20]. Установлено, что синтетические арилбромиды обладают выраженной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной

активностью [21–23]. Существуют сведения и о высокой антиоксидантной активности отдельных природных и синтетических бромфенолов [24], а также их метоксилированных производных [25].

Известны различные бромлирующие реагенты. Большое число работ посвящено бромированию ароматических соединений молекулярным бромом [26] или N-бромсукцинимидом (NBS) [27–30], позволяющим в мягких условиях и с хорошими выходами получить соответствующие бромпроизводные. Среди прочих не менее эффективных методов селективного монобромирования ароматических соединений – использование бромидов в присутствии окислителей. Например, NH_4Br –Oxone[®] в MeCN или KBr–Oxone[®], где Oxone[®] –

Таблица 1. Условия и выходы продуктов реакции бромирования 2-изоборнилфенола **1**

Мольное соотношение 1 :[Br] ^a	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	KBr–Oxone [®]	
1:1.05	MeOH, 20°C, 14 ч	8 (17%), 9 (14%), 10 (69%)
1:1.05	MeOH, 65°C, 3 ч	8 (26%), 9 (8%), 10 (66%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 9 ч	8 (7%), 9 (8%), 10 (85%)
1:1.05	NMP, 20°C, 7 ч	8 (29%), 9 (8%), 10 (63%)
1:1.2	MeCN, 20°C, 30 мин	8 (19%), 9 (3%), 10 (78%)
1:2	MeCN, 20°C, 15 мин	8 (88%), 10 (12%)
1:3	MeCN, 20°C, 10 мин	8 (70%)
	Br ₂	
1:1	CCl ₄ , 50°C, 2 ч	8 (8%), 9 (7%), 10 (85%)
1:1.2	CCl ₄ , 0–5°C, 3 ч	8 (18%), 9 (4%), 10 (78%)
1:1.2	CCl ₄ , 20°C, 3 ч	8 (10%), 9 (10%), 10 (80%)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	8 (1%), 9 (21%), 10 (78%)
1:1.2	Диоксан, 50°C, 3 ч	8 (14%), 10 (86%)
1:2	Диоксан, 20°C, 15 мин	8 (48%), 10 (52%)
1:3	Диоксан, 20°C, 15 мин	8 (80%)

^a [Br] = Br₂, NBS, KBr–Oxone[®].

коммерческий окислитель, содержащий пероксомоносульфат анион [31, 32].

Для осуществления бромирования может быть использован широкий спектр растворителей: четыреххлористый углерод, дихлорметан, гексан, диоксан, метанол и ацетонитрил, которые оказывают существенное влияние на эффективность и селективность реакции. Для бромирования каждого нового субстрата необходима разработка оптимальной методики – подбор условий и бромирующих агентов.

Цель представленной работы заключалась в определении оптимальных условий получения новых бромсодержащих производных изоборнилфенолов, а также сравнительной оценке их антиоксидантной активности на моделях *in vitro*.

В качестве исходных субстратов использовали изоборнилфенолы **1–7**, синтез которых описан ранее [33] (схема 1). Был выполнен подбор оптимальных условий бромирования изоборнилфенолов **1–7** в различных растворителях: дихлорметане, четыреххлористом углероде, диоксане, ацетонитриле, 1-метил-2-пирролидоне (NMP) и метаноле, при различном соотношении исходных

реагентов и температурном режиме (в качестве бромирующих агентов использовали Br₂, NBS, KBr–Oxone[®]). Результаты бромирования 2-изоборнилфенола **1** представлены на схеме 2 и в табл. 1.

Установлено образование трех продуктов реакции: дибромпроизводного **8**, монобромпроизводных 2-изоборнилфенола **9** и **10**. Использование небольшого избытка бромирующего агента (5 или 20 мол%) приводит к преимущественному образованию *para*-бромзамещенного фенола **10** (52–86%). Существенного влияния температурного режима не выявлено. В условиях трехкратного избытка брома в диоксане селективно получен дибромзамещенный фенол **8** с выходом 80%. Показано, что молекулярный бром является оптимальным реагентом с точки зрения выходов продуктов реакции и селективности. Диоксан является эффективным растворителем для бромирования фенолов, благодаря своей способности поляризовать молекулу брома с образованием комплекса диоксандибромид. N-Бромсукцинимид и KBr–Oxone[®] несколько уступают по активности и селективности бромирования Br₂, но являются более удобными в использовании реагентами. Бромпроизводные **8** и **10** были выделены индивидуально с помощью ко-

Таблица 2. Условия и продукты реакции бромирования изоборнилфенолов

Изоборнилфенол	Мольное соотношение	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
<p style="text-align: center;">2</p>		Br_2	
	1:1.2	CCl_4 , 0-	11 (93%)
	1:1.2	CCl_4 , 20°C, 4 ч	11 (99%)
	1:1.2	Диоксан, 20°C, 0.5 ч	11 (90%)
		NBS	
	1:1.05	MeCN, 20°C, 5 ч	11 (99%)
	1:1.05	Диоксан, 20°C, 5 ч	11 (99%)
1:1.05	CCl_4 , 20°C, 15 ч	11 (91%)	
1:1.05	NMP, 20°C, 4 ч	11 (99%)	
<p style="text-align: center;">3</p>		Br_2	
	1:1.2	CCl_4 , 20°C, 2 ч	12 (79%)
	1:1.2	CCl_4 , 0–5°C, 2 ч	12 (81%)
	1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	12 (99%)
	NBS		
1:1.05	MeCN, 20°C, 5 ч	12 (99%)	
<p style="text-align: center;">4</p>		Br_2	
	1:1.2	Диоксан, 20°C, 2 ч	13 (98%)
1:1.2	CH_2Cl_2 , 0–5°C, 2 ч	13 (78%)	

лоночной хроматографии, *орто*-бромзамещенный фенол **9** получен только в виде смеси с продуктом **8**, соотношение которых определяли по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического кольца в спектре ЯМР ^1H .

Бромирование дизамещенных фенолов **2–4** исследовано в аналогичных условиях с использованием в качестве бромирующих реагентов Br_2 и NBS. Полученные данные представлены на схеме 3 и в табл. 2. Дизамещенные 2,4- и 2,6-диалкилфенолы **2–4** при бромировании дают соответствующие монобромпроизводные **11–13** с высоким выходом 78–99% вне зависимости от условий проведения реакций.

Следующим этапом работы стало получение новых бромсодержащих производных двухатом-

ных фенолов (гидрохинона, пирокатехина и резорцина), содержащих изоборнильный фрагмент. Исследовано бромирование 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**, 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6** и 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7** в различных условиях.

Данные, полученные при исследовании реакции бромирования 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**, представлены на схеме 4 и в табл. 3. При использовании в качестве бромирующего агента NBS происходит окисление исходного 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5** до замещенного хинона [34], а в присутствии небольшого избытка Br_2 получен 2-бром-5-изоборнил-1,4-дигидроксибензол **15** с выходом до 80%. Трехкратный избыток бромирующего агента (Br_2) приводит к образова-

Схема 3.

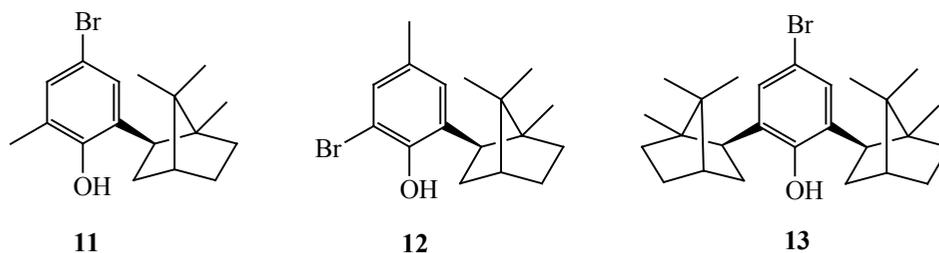
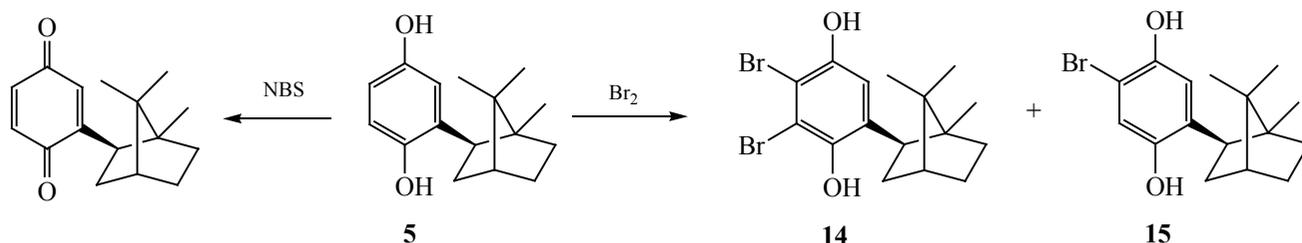


Схема 4.



нию 2,3-дибром-5-изоборнил-1,4-дигидроксibenзола **14** с выходом до 90%.

Бромирование 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6** проводили в аналогичных условиях. Полученные данные представлены на схеме 5 и в табл. 4. Установлено, что при бромировании 1,2-дигидрокси-6-изоборнилбензола **6**, независимо от природы бромирующего агента, образуется смесь бромпроизводных **16–18**. Двукратный избыток молекулярного брома позволяет получить при комнатной температуре 4-бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксибензол **18** с выходом 93%. Реакция с трехкратным избытком Br_2 проходит селективно с препаративным выходом 81% дибромпроизводного **16**. N-Бромсукцинимид для бромирования замещенного пирокатехина **6** оказался менее селективным бромирующим агентом.

При использовании его в избытке образуются **16** и **17** бромпроизводные.

Исследовано бромирование 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7** в аналогичных условиях. Полученные данные представлены на схеме 6 и в табл. 5.

Из приведенных данных следует, что выход бромпроизводных зависит от используемого количества бромирующего агента. При использовании 20%-ного избытка бромирующего агента преобладает производное **21**, а двух- или трехкратный избыток приводит к селективному образованию дибромпроизводного **19** (выход до 89%).

Таким образом, индивидуально выделены и охарактеризованы новые бромпроизводные изоборнилфенола **8, 10–21**. Идентификация бромированных изоборнилфенолов была проведена методами

Таблица 3. Условия и выход продуктов реакции 2-изоборнил-1,4-дигидроксибензола **5**

Мольное соотношение $5:\text{Br}_2$	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 3 ч	15 (81%)
1:3	Диоксан, 20°C, 3 ч	14 (90%)

Схема 5.

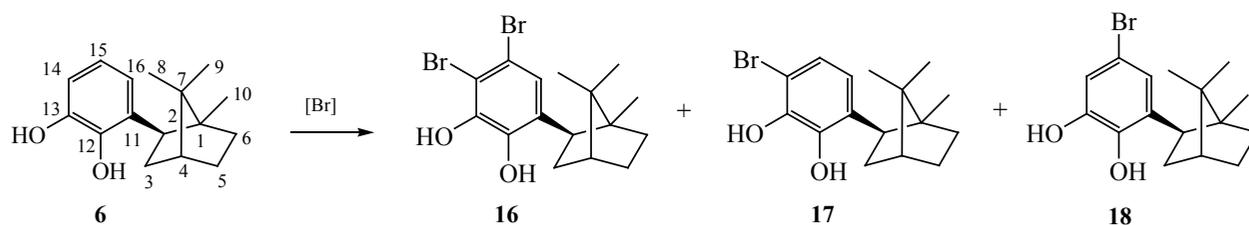
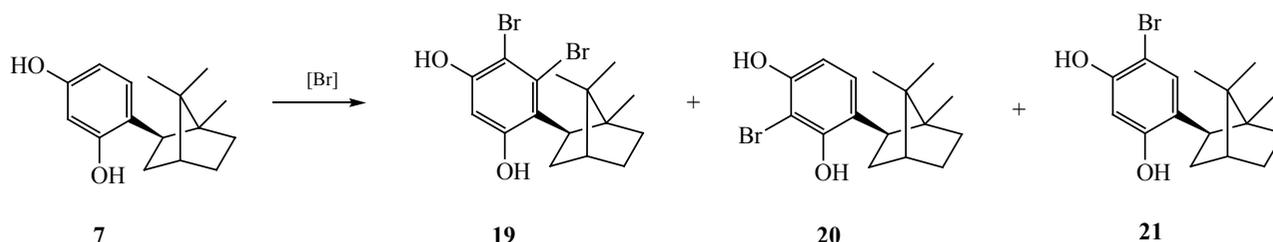


Схема 6.



масс-спектрометрии, ИК и ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ^1H структур **8**, **10–21** присутствуют сигналы в области сильного поля, характерные для терпенового фрагмента. Интегральная интенсивность сигналов протонов ароматических колец соответствует заявленным структурам. Введение брома и образование соединений **8**, **10–21** подтверждается присутствием в ИК спектрах полос, соответствующих валентным колебаниям связи C–Br в области $1000\text{--}1080\text{ см}^{-1}$.

Антирадикальная активность. Для синтезированных нами бромпроизводных терпенофе-

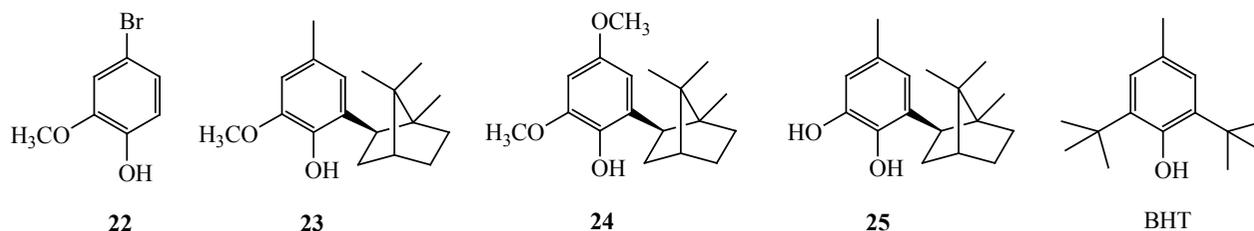
нолов **8**, **10–15** выполнена сравнительная оценка антиоксидантной активности (АОА) на моделях *in vitro*, включая окислительный гемолиз эритроцитов млекопитающих, инициированный H_2O_2 . В тесте с дифенилпикрилгидразилом (DPPH) проведено исследование антирадикальной активности (АРА). На гетерогенном субстрате (эмульсии масло–вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных, исследована антиоксидантная активность (Fe^{2+} /аскорбат-инициированное перекисное окисление липидов, ПОЛ) [35, 36]. В качестве соединения сравнения

Таблица 4. Условия и выход продуктов реакции бромирования 6-изоборнил-1,2-дигидроксибензола **6**

Мольное соотношение 6 :[Br] ^a	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	Br ₂	
1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , (0–5°C), 30 мин	17 (33%), 18 (67%)
1:1.2	Диоксан, 20°C, 15 мин	17 (23%), 18 (77%)
1:2	Диоксан, 20°C, 30 мин	17 (7%), 18 (93%)
1:3	Диоксан, 20°C, 30 мин	16 (81%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 30 мин	16 (12%), 17 (18%), 18 (70%)
1:2	MeCN, 20°C, 30 мин	16 (67%), 17 (33%)
1:1.05	MeCN, (0–5°C), 30 мин	17 (20%), 18 (80%)

^a [Br] = Br₂, NBS.

Схема 7.



использовали 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол (ВНТ), 4-бром-2-метоксифенол **22** и ранее синтезированные 2-изоборнил-4-метил-6-метоксифенол **23**, 2-изоборнил-4,6-диметоксифенол **24**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол **25** (схема 7).

Наиболее высокая антирадикальная активность в тесте с DPPH выявлена у бромфенолов **14**, **15** и ранее синтезированных соединений **23–25**, содержащих, помимо экранированного объемным терпеновым заместителем фенольного гидроксильной группы, еще одну гидроксильную либо метоксильную группу в положениях С⁴ или С⁶ (табл. 6). Указанные производные статистически значимо превосходили по активности ВНТ (уровень значимости $p < 0.021$). Вместе с тем замена гидроксильной либо метоксильной группы на атом брома у соединений **25**, **23** и **24** (производные фенолов **12** и **8** соответственно) приводит к снижению антирадикальной активности.

Оценка антиоксидантной активности на модели Fe²⁺/аскорбат-инициированного ПОЛ с использованием в качестве субстрата окисления липидов

головного мозга животных показала, что в концентрации 10 мкМ. наибольшей активностью также отличались бромфенолы **14**, **15** и соединения **23–25** (табл. 6). Наименее активным ингибитором накопления вторичных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) в эмульсии масло–вода оказался бромфенол **22**, не содержащий в структуре терпенового заместителя. Снижение на порядок концентрации соединений позволило установить зависимость структура–активность среди производных **14**, **15** и **23–25**. По порядку убывания ингибирующей активности они располагались следующим образом: **24** = **25** > **15** > **23** > **14** = ВНТ. Соединения **24**, **25**, **15** и **23** статистически значимо превосходили ВНТ (уровень значимости $p < 0.021$).

Таким образом, наиболее активными оказались соединения с двумя фенольными гидроксильными группами в *орто*-положении (**25**), либо с одним фенольным гидроксильным и двумя метоксильными группами (**24**), несколько уступало им монобромпроизводное **15** с двумя фенольными гидроксильными группами в *пара*-положении. Производные с одной фенольной

Таблица 5. Условия и выход продуктов реакции бромирования 4-изоборнил-1,3-дигидроксибензола **7**

Мольное соотношение 7:[Br] ^a	Условия реакции	Продукт реакции (выход)
	Br ₂	
1:1.2	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (30%), 21 (70%)
1:2	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (80%)
1:1.2	CH ₂ Cl ₂ , (0–5°C), 30 мин	19 (29%), 20 (7%), 21 (64%)
1:3	Диоксан, 20°C, 30 мин	19 (86%)
	NBS	
1:1.05	MeCN, 20°C, 30 мин	19 (21%), 20 (21%), 21 (58%)
1:2	MeCN, 20°C, 30 мин	19 (89%)
1:1.05	CCl ₄ , 20°C, 30 мин	19 (33%), 20 (11%), 21 (56%)
1:1.05	MeCN, (0–5°C), 30 мин	19 (33%), 20 (11%), 21 (56%)
1:1.05	NMP, 20°C, 30 мин	19 (29%), 21 (71%)

^a [Br] = Br₂, NBS.

Таблица 6. Антирадикальная (АРА) и антиоксидантная активность^а производных фенолов в неклеточной модельной системе (субстрат на основе липидов головного мозга)

Образец	АРА, %		ТБК-АП, нмоль/мл	
	100 мкМ.	10 мкМ.	10 мкМ.	1 мкМ.
К	–	–	35.1±0.3	53.1±1.3
И	–	–	17.9±0.3	–
8	25.2±0.8	–	18.3±0.3	56.2±0.8
10	10.4±0.2	–	11.1±0.1	53.7±0.6
11	37.5±1.0	–	6.7±0.3	44.6±1.1
12	66.1±0.8	–	8.7±0.2	54.4±0.8
13	74.3±0.7	–	8.8±0.1	58.6±0.2
14	95.8±0.1	–	5.9±0.1	56.2±1.0
15	95.0±0.0	–	5.5±0.2	26.5±0.2
22	44.9±0.4	–	30.6±0.4	54.4±0.4
23	93.4±0.2	–	5.3±0.1	48.6±0.3
24	95.8±0.2	–	5.1±0.1	6.2±0.1
25	95.5±0.4	–	5.3±0.1	6.0±0.2
ВНТ	36.3±1.1	–	5.8±0.1	56.4±0.6

^а Оценивали способность производных фенолов ингибировать накопление ТБК-АП в субстрате (эмульсии масло–вода), полученном из головного мозга мышей (через 1 ч после Fe²⁺/аскорбат-иницирования ПОЛ). К (контроль) – образцы без тестируемых соединений, И (интактные) – образцы, в которых иницирование окисления не проводили.

ОН-группой, независимо от наличия в структуре атома брома, отличались меньшей ингибирующей активностью в рассматриваемой модельной системе. Замена вицинального фенольного гидроксила в соединении **25** на атом брома (производное **12**) привела к снижению антиоксидантной активности.

Эритроотоксичность (гемолитическая активность). Среди всех исследованных фенолов в концентрации 10 мкМ. высокой гемолитической активностью отличалось соединение **14** с двумя атомами брома в положениях С⁵ и С⁶ (рис. 1) и двумя фенольными гидроксилами. Близкое по струк-

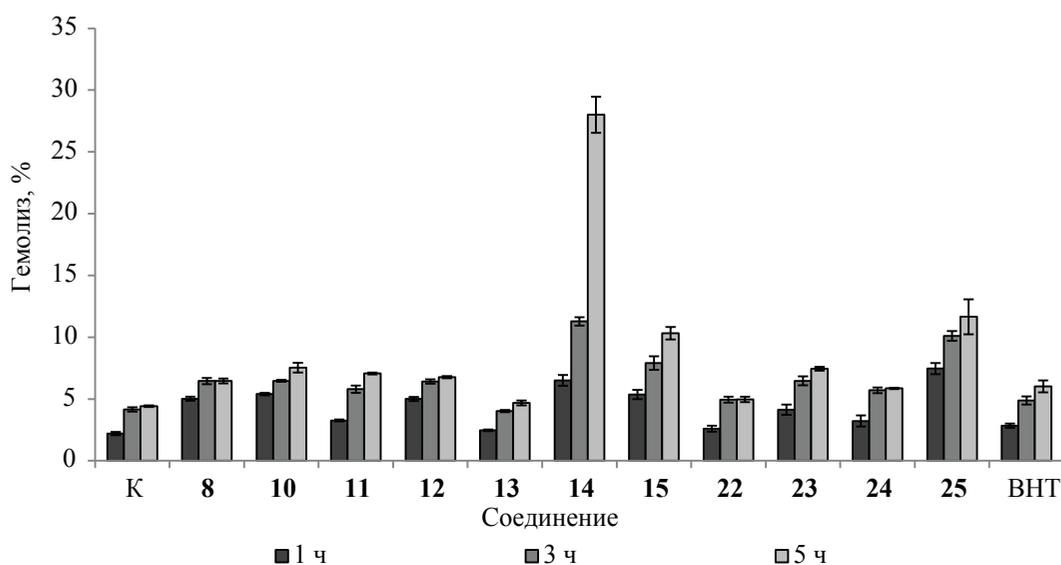


Рис. 1. Гемолитическая активность производных фенолов в концентрации 10 мкМ.

Таблица 7. Мембранопротекторная и антиоксидантная активность производных фенола в концентрации 1 мкМ.^a

Вариант	Гемолиз, %					metHb/oxyHb	ferrylHb/oxyHb
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч		
Группа 1							
Контроль	33.0±1.5	62.1±1.9	73.8±0.5	79.5±0.2	84.3±0.3	4.44±0.19	1.93±0.07
8	14.1±0.2	49.2±1.1	68.9±1.1	76.6±0.5	81.8±0.3	5.65±0.38	2.36±0.15
12	11.7±0.9	44.7±1.9	62.9±1.6	71.4±1.4	77.9±0.8	3.26±0.16	1.45±0.06
23	8.6±0.6	21.3±1.1	27.7±0.2	36.6±0.6	47.7±1.1	1.72±0.07	0.82±0.01
24	2.9±0.1	7.4±0.1	13.1±0.3	20.7±0.3	29.9±0.5	1.68±0.09	0.80±0.03
25	3.8±0.1	5.4±0.2	7.7±0.5	11.5±0.8	15.3±1.2	0.90±0.04	0.58±0.01
ВНТ	7.2±1.1	15.9±0.8	27.7±1.1	38.3±1.6	45.7±1.7	1.26±0.10	0.69±0.03
Группа 2							
Контроль	26.3±1.8	40.7±0.9	54.9±1.8	64.6±0.6	71.4±0.3	4.42±0.38	1.93±0.08
10	8.2±0.5	26.9±2.4	43.8±0.8	57.5±0.8	66.2±0.8	3.70±0.16	1.41±0.09
11	3.2±0.1	7.6±0.4	10.8±0.4	17.7±0.9	23.6±0.8	1.68±0.08	0.68±0.02
13	7.2±0.4	14.6±0.8	23.6±0.6	31.6±0.7	35.4±0.9	1.72±0.17	0.76±0.04
14	13.0±1.1	40.2±1.5	54.7±1.7	63.2±0.5	68.3±0.3	4.97±0.28	1.79±0.09
15	13.8±1.6	34.1±1.1	48.9±0.5	59.0±0.5	64.0±0.5	3.98±0.15	1.41±0.06
22	18.1±0.4	42.3±1.3	55.7±0.4	64.7±0.8	69.7±1.0	5.80±0.27	2.12±0.11
ВНТ	7.4±0.6	18.1±1.5	31.9±1.9	45.5±0.7	52.8±0.7	2.90±0.24	1.06±0.07

^a Представлен уровень H₂O₂-индуцированного гемолиза через 1–5 ч инкубации клеток и соотношение различных форм гемоглобина в эритроцитах.

туре соединения **15**, содержащее лишь один атом брома, а также фенол **8** с двумя атомами брома, но лишь одним фенольным гидроксилем, высокой гемолитической активностью не обладали.

В связи с высокой эритротоксичностью бром-фенола **14** дальнейшее исследование антиоксидантной и мембранопротекторной активности на модели окислительного гемолиза эритроцитов проводили при концентрации соединений 1 мкМ.

Мембранопротекторная и антиоксидантная активность (клеточная модель). О наличии антиоксидантной активности в клеточной модельной системе судили по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз (мембранопротекторная активность) и тормозить окисление оксигемоглобина под воздействием H₂O₂. В условиях окислительного гемолиза статистически значимая мембранопротекторная активность отмечена у всех исследованных фенольных производных, что следует из снижения интенсивности гибели клеток в их присутствии (табл. 7). Высо-

кая активность, значимо превосходящая таковую у ВНТ, отмечена у соединения **25** с двумя фенольными гидроксильными группами (*p* 0.009), а также производного **24**, содержащего, помимо одного фенольного гидроксила, две метоксильные группы (*p* 0.009). Указанные терпенофенолы лидировали и по способности предотвращать окисление оксигемоглобина (oxyHb, Fe²⁺) до метгемоглобина (metHb, Fe³⁺) и феррилгемоглобина (ferrylHb, Fe⁴⁺). Данные соединения проявили наибольшую ингибирующую активность и на модели Fe²⁺/аскорбат-иницированного ПОЛ с использованием в качестве субстрата окисления липидов головного мозга животных, а также высокую антирадикальную активность в тесте с DPPH (табл. 6). Несколько меньшая активность отмечена у фенола **23**, имеющего лишь одну метоксильную группу в *орто*-положении к фенольному гидроксилу. Отметим, что замена гидрокси- либо метоксигрупп на атом брома у соединений **25**, **23** и **24** (производные **12** и **8** соответственно) ведет к статистически значимому (*p*

0.009) снижению мембранопротекторной активности (табл. 7).

Среди бромпроизводных высокой мембранопротекторной и антиоксидантной активностью (оцененной по способности защищать оксигемоглобин от перехода в мет- и феррилгемоглобин), статистически значимо превосходящей активность ВНТ, отличались терпенофенолы **11** и **13** [p 0.021 и 0.014 (**11**), p 0.014 и 0.014 (**13**)] (табл. 7). У обоих соединений атом брома расположен в *para*-положении к фенольному гидроксилу, тогда как в обоих *ortho*-положениях присутствует терпеновый/метильный фрагмент. Смещение положения атома брома (соединения **12**, **14** и **15**) и/или отсутствие метильных заместителей в обоих *ortho*-положениях (соединения **8**, **10**, **12**, **14**, **15** и **22**) приводит к существенному снижению активности соединений. Наименьшая мембранопротекторная активность среди всех исследованных соединений отмечена для фенола **22**, не содержащего в структуре терпенового фрагмента (табл. 7). Это же производное отличалось и наименьшей антиоксидантной активностью на модели Fe^{2+} /аскорбат-иницированного ПОЛ, несмотря на относительно высокую антирадикальную активность в тесте с DPPH (табл. 6). Полученные нами результаты согласуются с данными работы [24], согласно которым, антиоксидантная активность бромфенолов существенно зависит от положения атомов брома в фенольном кольце.

Таким образом, в настоящей работе исследованы реакции бромирования ряда изоборнилфенолов с применением различных бромлирующих реагентов: Br_2 , NBS, KBr–Oxone[®]. Установлено, что бромлирующие агенты Br_2 и NBS показали высокую эффективность. Стоит отметить, что в большинстве случаев при использовании диоксана в качестве растворителя выход соответствующих бромпроизводных получался выше. Показано, что селективность процесса зависит от количества бромлирующего агента. Оптимальным реагентом, с точки зрения выходов продуктов и селективности, является молекулярный бром в диоксане. Предложенные методы бромирования изоборнилфенолов позволяют получать целевые соединения за короткое время и при комнатной температуре. Синтезированные бромпроизводные представляют инте-

рес в качестве субстратов в органическом синтезе, а также как биологически активные соединения.

У полученных нами монобромфенолов не выявлено высокой эритроотоксичности. С использованием различных тест-систем показано, что все бромпроизводные изоборнилфенолов обладают антиоксидантной активностью, существенно зависящей как от структуры бромфенолов, так и от выбранной модели. Установлено, что в синтезе новых высокоактивных антиоксидантов – бромфенолов – следует руководствоваться стратегией сохранения уже имеющихся в ароматическом кольце гидроксильных и метоксильных групп, поскольку их замена атомом брома ведет к снижению активности производных во всех использованных тест-системах. Производные терпенофенолов, содержащие атом брома в *para*-положении и алкильный фрагмент в *ortho*-положении относительно фенольной гидроксильной группы, проявили высокую антиоксидантную активность на модели окислительного гемолиза эритроцитов и представляют интерес для дальнейшего их изучения в качестве эффективных биоантиоксидантов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance II 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 . Отнесение сигналов выполняли с использованием спектров ЯМР ^{13}C в режиме *J*-модуляции и методик HSQC и NOESY. Масс-спектры регистрировали на приборе GCMS-QP 2010 Plus Shimadzu; программа подъема температуры от 80 до 300°C со скоростью 10 град/мин; температура ионного источника – 200°C, диапазон сканируемых масс m/z 2–1000; способ введения образца – прямой ввод. Температуры плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo. За ходом реакции следили методом ТСХ на пластинках Sorbfil; компоненты обнаруживали обработкой пластин проявляющим спиртовым раствором ванилина с последующим нагреванием до 100–150°C или KMnO_4 (15 г KMnO_4 , 300 мл H_2O , 0.5 мл конц. H_2SO_4). Разделение продуктов реакции проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле производства Alfa Aesar 70/230 μ (элюент – петролейный эфир – Et_2O с уве-

личением доли последнего). Исходные вещества использовали после предварительной очистки или перегонки. Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Федерального исследовательского центра Коми научного центра УрО РАН.

Исследования антиоксидантной активности и эритротоксичности выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института биологии Коми научного центра УрО РАН «Молекулярная биология» и мышей из научной коллекции экспериментальных животных Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (<http://www.ckr-uf.ru/usu/471933/>). Все исследования выполнены *in vitro* на тканях интактных лабораторных мышей, без использования животных в качестве объектов экспериментов.

Общая методика бромирования изоборнил-фенолов. Изоборнилфенол растворяли в 5 мл соответствующего растворителя, далее постепенно добавляли бромлирующий агент – Br₂ или *N*-бромсукцинамид или KBr (в случае последнего к смеси фенола и бромлирующего агента добавляли окислитель – Oxone® в мольном соотношении с KBr 1:1). Реакцию вели при перемешивании до значительной конверсии исходного фенола (контроль ТСХ). Условия бромирования представлены в табл. 1–5. Далее из реакционной смеси растворитель удаляли при пониженном давлении, продукты реакции разделяли методом колоночной хроматографии.

2,4-Дибром-6-изоборнилфенол (8). Светло-желтый порошок, т. пл. 88–89°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3504 (ОН), 2954, 2877, 1444 (CH₂, CH₃), 1228 (C–O), 1560 (C=C), 1082 (Ar–Br), 692 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.80 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.90 с (3H, CH₃⁸), 1.35–1.41 м (1H, H⁵), 1.46–1.54 м (1H, H⁶), 1.59–1.65 м (2H, H³, H⁶), 1.68–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.05–2.14 м (1H, H³), 3.28 т (1H, H², *J* 9.0 Гц), 5.65 с (1H, ОН), 7.38 с (1H, H¹⁶), 7.45 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.39 (C⁹), 21.37 (C⁸), 27.36 (C⁵), 34.26 (C⁶), 39.61 (C³), 45.58 (C⁴), 46.31 (C²), 48.14 (C¹), 50.42 (C⁷), 110.74 (C¹⁵), 112.14 (C¹³), 130.86 (C¹⁶), 130.98 (C¹⁴), 133.98 (C¹¹), 150.51 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 388 (5) [M]⁺, 278 (70), 95 (100).

4-Бром-2-изоборнилфенол (10). Белый порошок, т. пл. 80–81°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415 (ОН), 2951, 2875, 1479 (CH₂, CH₃), 1597 (C=C), 1265 (C–O), 1029 (Ar–Br), 619 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.84 с (3H, CH₃¹⁰), 0.89 с (3H, CH₃⁹), 0.93 с (3H, CH₃⁸), 1.38–1.44 м (1H, H⁵), 1.45–1.48 м (1H, H⁵), 1.62–1.69 м (2H, H³, H⁶), 1.90–1.91 м (2H, H⁴, H⁵), 2.17–2.19 м (1H, H³), 3.22 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.94 с (1H, ОН), 6.67 д (1H, H¹³, *J* 8.4 Гц), 7.20 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8 Гц), 7.43 с (1H, H¹⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.36 (C¹⁰), 20.38 (C⁹), 21.36 (C⁸), 27.48 (C⁵), 34.05 (C⁶), 39.93 (C³), 45.54 (C²), 45.70 (C⁴), 48.19 (C¹), 50.08 (C⁷), 112.82 (C¹⁵), 116.69 (C¹³), 129.25 (C¹⁶), 131.31 (C¹⁴), 132.49 (C¹¹), 153.78 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 308 (5) [M–H]⁺, 293 (20), 198 (100), 95 (80).

4-Бром-2-изоборнил-6-метилфенол (11). Белый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3574 (ОН), 2951, 2877, 1462 (CH₂, CH₃), 1597 (C=C), 1170 (C–O), 1028 (Ar–Br), 711 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.91 с (3H, CH₃⁸), 1.38–1.46 м (1H, H⁵), 1.49–1.62 м (1H, H⁶), 1.65–1.69 м (2H, H³, H⁶), 1.89–1.91 м (2H, H⁴, H⁵), 2.13–2.18 м (1H, H³), 2.26 с (3H, CH₃¹⁷), 3.06 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 4.68 с (1H, ОН), 7.12 с (1H, H¹⁶), 7.28 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.33 (C¹⁰), 16.04 (C⁹), 20.37 (C¹³), 21.38 (C⁸), 27.47 (C⁵), 34.33 (C⁶), 40.08 (C³), 45.47 (C²), 46.00 (C⁴), 48.19 (C¹), 49.94 (C⁷), 112.15 (C¹⁵), 124.86 (C¹³), 128.82 (C¹⁶), 130.55 (C¹⁴), 131.42 (C¹¹), 152.13 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 322 (15) [M–H]⁺, 307 (20), 212 (100), 95 (40).

2-Бром-6-изоборнил-4-метилфенол (12). Белый порошок, т. пл. 71–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3520 (ОН), 2949, 2933, 2875, 1462 (CH₂, CH₃), 1570 (C=C), 1085 (Ar–Br), 648 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH₃¹⁰), 0.88 с (3H, CH₃⁹), 0.92 с (3H, CH₃⁸), 1.35–1.38 м (1H, H⁵), 1.41–1.48 м (1H, H⁶), 1.59–1.66 м (2H, H³, H⁶), 1.86–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.14–2.21 м (1H, H³), 2.30 с (3H, H¹⁷), 3.30 т (1H, H², *J* 8.7 Гц), 5.5 с (1H, ОН), 7.1 с (1H, H¹⁶), 7.14 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.34 (C⁹), 20.69 (C¹⁷), 21.44 (C⁸), 27.46 (C⁵), 34.10 (C⁶), 36.65 (C³), 45.70 (C²), 46.06 (C⁴), 48.04 (C¹), 50.11 (C⁷), 110.10 (C¹³), 128.69 (C¹⁶), 128.96 (C¹⁴), 129.91 (C¹⁵), 131.43 (C¹¹), 148.95 (C¹²). Масс спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 322 (10) [M–H]⁺, 307 (22), 212 (100), 95 (50).

4-Бром-2,6-диизоборнилфенол (13). Светло-желтый порошок, т. пл. 188–189°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3599 (ОН), 2951, 2875, 1458 (CH_2 , CH_3), 1182 (C–O), 1579 (C=C), 1033 (Ar–Br), 596 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.84 с (6H, CH_3^{10} , $\text{CH}_3^{10'}$), 0.88 с (6H, CH_3^9 , $\text{CH}_3^{9'}$), 0.91 с (6H, CH_3^8 , $\text{CH}_3^{8'}$), 1.38–1.41 м (2H, H^5 , $\text{H}^{5'}$), 1.45–1.63 м (2H, H^6 , $\text{H}^{6'}$), 1.67–1.69 м (4H, H^3 , H^6 , $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{6'}$), 1.90–1.91 м (4H, H^4 , H^5 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{5'}$), 2.19–2.24 м (2H, H^3 , $\text{H}^{3'}$), 3.0 т (2H, H^2 , $\text{H}^{2'}$, J 8.4 Гц), 4.83 с (1H, ОН), 7.27 с (2H, H^{14} , H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.53 (C^{10} , $\text{C}^{10'}$), 20.28 (C^9 , $\text{C}^{9'}$), 21.40 (C^8 , $\text{C}^{8'}$), 27.60 (C^5 , $\text{C}^{5'}$), 34.14 (C^3 , $\text{C}^{3'}$), 40.02 (C^6 , $\text{C}^{6'}$), 45.52 (C^4 , $\text{C}^{4'}$), 46.29 (C^2 , $\text{C}^{2'}$), 48.29 (C^7 , $\text{C}^{7'}$), 50.21 (C^1 , $\text{C}^{1'}$), 112.56 (C^{15}), 128.41 (C^{14} , C^{16}), 131.11 (C^{11} , C^{13}), 153.15 (C^{12}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 429 (10) [$M - \text{H}$] $^+$, 334 (50), 321 (75), 224 (100).

2,3-Дибром-6-изоборнил-1,4-дигидроксibenзол (14). Желтый порошок, т. пл. 116–117°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3487 (ОН), 2951, 2875, 1446 (CH_2 , CH_3), 1564 (C=C), 1197 (C–O), 1051 (Ar–Br), 632 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.37–1.50 м (1H, H^5), 1.57–1.61 м (1H, H^6), 1.65–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.06–2.13 м (1H, H^3), 3.27 т (1H, H^2 , J 8.0 Гц), 5.14 с (1H, ОН), 5.37 с (1H, ОН), 7.08 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.25 (C^{10}), 20.43 (C^9), 21.26 (C^8), 27.36 (C^5), 34.30 (C^6), 39.65 (C^3), 45.61 (C^2), 46.25 (C^4), 48.08 (C^1), 50.28 (C^7), 108.19 (C^{13}), 111.71 (C^{14}), 115.31 (C^{16}), 132.58 (C^{11}), 146.41 (C^{12} , C^{15}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (10) [M] $^+$, 296 (50), 294 (100), 95 (40).

2-Бром-5-изоборнил-1,4-дигидроксibenзол (15). Бледно-розовый порошок, т. пл. 153–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3431 (ОН), 2949, 2875, 1427 (CH_2 , CH_3), 1591 (C=C), 1205 (C–O), 1008 (Ar–Br), 532 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.82 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.35–1.37 м (1H, H^5), 1.40–1.45 м (1H, H^6), 1.61–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.13–2.16 м (1H, H^3), 3.05 т (1H, H^2 , J 8.0 Гц), 4.57 с (1H, ОН), 5.07 с (1H, ОН), 6.91 с (1H, H^{16}), 7.03 с (1H, H^{13}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.34 (C^{10}), 20.37 (C^9), 21.38 (C^8), 27.62 (C^5), 34.21 (C^6), 39.96 (C^3), 45.51 (C^2), 45.69 (C^4), 49.77 (C^1), 48.12 (C^7), 105.94 (C^{14}), 115.84 (C^{16}), 117.75 (C^{13}), 131.91

(C^{11}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (5) [$M - \text{H}$] $^+$, 202 (20), 123 (70), 109 (100).

3,4-Дибром-6-изоборнил-1,2-дигидроксibenзол (16). Белый порошок, т. пл. 128–129°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3504 (ОН), 2953, 2924, 2877, 1417 (CH_2 , CH_3), 1566 (C=C), 1246 (C–O), 1045 (Ar–Br), 514 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.83 с (3H, CH_3^{10}), 0.89 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.36–1.42 м (1H, H^5), 1.50–1.57 м (1H, H^6), 1.61–1.68 м (2H, H^3 , H^6), 1.88–1.89 м (2H, H^4 , H^5), 2.10–2.14 м (1H, H^5), 3.24 т (1H, H^2 , J 9.0 Гц), 5.61 с (1H, ОН), 5.64 с (1H, ОН), 7.24 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.29 (C^{10}), 20.43 (C^9), 21.41 (C^8), 27.42 (C^5), 33.94 (C^6), 39.65 (C^3), 45.28 (C^2), 45.60 (C^4), 48.03 (C^1), 50.37 (C^7), 109.19 (C^{14}), 112.83 (C^{15}), 124.56 (C^{16}), 131.84 (C^{11}), 140.43 (C^{13}), 142.78 (C^{12}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (2) [M] $^+$, 389 (20), 294 (100), 95 (70).

3-Бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксibenзол (17). Белый порошок, т. пл. 68–69°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3491 (ОН), 2951, 2931, 2877, 1452 (CH_2 , CH_3), 1600 (C=C), 1244 (C–O), 1028 (Ar–Br), 516 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.81 с (3H, CH_3^{10}), 0.87 с (3H, CH_3^9), 0.91 с (3H, CH_3^8), 1.35–1.40 м (1H, H^5), 1.52–1.60 м (1H, H^6), 1.63–1.67 м (2H, H^3 , H^6), 1.86–1.87 м (2H, H^4 , H^5), 2.15–2.18 м (1H, H^3), 3.24 т (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 5.41 с (1H, ОН), 5.60 с (1H, ОН), 6.85 д (1H, H^{15} , J 8.7 Гц), 6.97 д (1H, H^{16} , J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.26 (C^{10}), 20.34 (C^9), 21.39 (C^8), 27.45 (C^5), 33.94 (C^6), 39.72 (C^3), 45.18 (C^2), 45.67 (C^4), 47.91 (C^1), 50.09 (C^7), 106.21 (C^{14}), 121.23 (C^{15}), 121.32 (C^{16}), 130.50 (C^{11}), 139.32 (C^{12}), 143.92 (C^{13}). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (12) [$M - \text{H}$] $^+$, 311 (18), 214 (100), 95 (50), 28 (23).

4-Бром-6-изоборнил-1,2-дигидроксibenзол (18). Светло-желтый порошок, т. пл. 114–115°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3450 (ОН), 2953, 2877, 1467 (CH_2 , CH_3), 1583 (C=C), 1172 (C–O), 1039 (Ar–Br), 513 (=C–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.86 с (3H, CH_3^{10}), 0.91 с (3H, CH_3^9), 0.95 с (3H, CH_3^8), 1.41–1.51 м (1H, H^5), 1.67–1.71 м (1H, H^6), 1.91–1.92 м (2H, H^3 , H^6), 2.12–2.14 м (2H, H^4 , H^5), 2.16–2.20 м (1H, H^5), 3.15 т (1H, H^2 , J 8.7 Гц), 5.34 уш. с (2H, ОН), 6.89 с (1H, H^{16}), 7.08 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 12.42 (C^{10}), 20.44 (C^9), 21.40 (C^8), 27.47 (C^5), 34.20 (C^6), 39.99 (C^3), 45.58 (C^2), 45.84 (C^4), 48.10 (C^1), 50.25 (C^7), 111.53 (C^{15}), 115.84 (C^{16}), 123.64 (C^{14}), 132.59 (C^{11}), 142.54 (C^{13}),

143.45 (C¹²). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (13) [M]⁺, 309 (20), 214 (100), 201 (23), 95 (40).

5,6-Дибром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (19). Белый порошок, т. пл. 126–127°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3479 (ОН), 2980, 2947, 2872, 1429 (CH₂, CH₃), 1568 (C=C), 1226 (C–O), 1035 (Ar–Br), 503 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.79 с (3H, CH₃¹⁰), 0.81 с (3H, CH₃⁹), 0.87 с (3H, CH₃⁸), 1.34–1.38 м (1H, H⁵), 1.40–1.48 м (1H, H⁶), 1.63–1.64 м (2H, H³, H⁶), 1.67–1.87 м (2H, H⁴, H⁵), 2.07–2.08 м (1H, H⁵), 3.24 т (1H, H², J 8.7 Гц), 5.71 уш. с (2H, ОН), 7.35 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.23 (C¹⁰), 20.32 (C⁹), 21.41 (C⁸), 27.35 (C⁵), 34.25 (C⁶), 39.52 (C³), 45.59 (C²), 45.76 (C⁴), 48.00 (C¹), 50.05 (C⁷), 98.67 (C¹⁵), 99.67 (C¹⁶), 124.96 (C¹¹), 129.92 (C¹³), 146.99 (C¹²), 151.76 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404 (5) [M]⁺, 296 (50), 294 (100), 95 (45).

2-Бром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (20). Белый порошок, т. пл. 122–123°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3518 (ОН), 2951, 2920, 2875, 1487 (CH₂, CH₃), 1600 (C=C), 1157 (C–O), 1012 (Ar–Br), 551 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.80 с (3H, CH₃¹⁰), 0.87 с (3H, CH₃⁹), 0.91 с (3H, CH₃⁸), 1.39–1.41 м (1H, H⁵), 1.49–1.53 м (1H, H⁶), 1.63–1.67 м (2H, H³, H⁶), 1.86–1.88 м (2H, H⁴, H⁵), 2.12–2.19 м (1H, H³), 3.23 т (1H, H², J 9.0 Гц), 5.25 с (1H, ОН), 5.51 с (1H, ОН), 6.60 д (1H, H¹⁵, J 8.4 Гц), 7.18 д (1H, H¹⁶, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.28 (C¹⁰), 20.28 (C⁹), 21.44 (C⁸), 27.45 (C⁵), 34.14 (C⁶), 39.66 (C³), 45.67 (C²), 45.71 (C⁴), 47.89 (C¹), 49.84 (C⁷), 99.75 (C¹³), 106.76 (C¹⁵), 123.34 (C¹¹), 127.71 (C¹⁶), 150.20 (C¹²), 151.51 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (10) [$M - H$]⁺, 214 (100), 201 (20), 95 (40).

6-Бром-4-изоборнил-1,3-дигидроксибензол (21). Светло-желтый порошок, т. пл. 121–122°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468 (ОН), 3427 (ОН), 2954, 2931, 2875, 1500 (CH₂, CH₃), 1604 (C=C), 1226 (C–O), 1010 (Ar–Br), 435 (=C–H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.82 с (3H, CH₃¹⁰), 0.87 с (3H, CH₃⁹), 0.90 с (3H, CH₃⁸), 1.05–1.31 м (1H, H⁵), 1.31–1.40 м (1H, H⁶), 1.44–1.61 м (2H, H³, H⁶), 1.64–1.68 м (2H, H⁴, H⁵), 1.88–2.11 м (1H, H⁵), 3.04 т (1H, H², J 8.7 Гц), 4.97 с (1H, ОН), 5.39 с (1H, ОН), 6.52 с (1H, H¹⁵), 7.33 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), $\delta_{\text{с}}$, м. д.: 12.30 (C¹⁰), 20.26 (C⁹), 21.43 (C⁸), 27.42 (C⁵), 34.24 (C⁶), 39.80 (C³), 45.15 (C²), 45.51 (C⁴), 48.07

(C¹), 49.74 (C⁷), 100.56 (C¹⁶), 103.01 (C¹⁵), 124.37 (C¹¹), 130.91 (C¹³), 150.50 (C¹²), 155.31 (C¹⁴). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 (13) [$M - H$]⁺, 214 (100), 201 (28), 94 (40), 28 (32).

4-Бром-2-метоксифенол **22** синтезирован по известной методике, его характеристики соответствуют литературным данным [37]. 2-Изоборнил-4-метил-6-метоксифенол **23**, 1,2-дигидрокси-6-изоборнил-4-метилбензол **25** получены и описаны в работе [38]. Синтез и характеристики 2-изоборнил-4,6-диметоксифенола **24** представлены в работе [20].

Антиоксидантные свойства и эритроксичность производных фенолов оценивали по описанным ранее методикам [35, 36]. С применением не клеточных моделей оценивали антирадикальную активность в тесте с DPPH, а также антиоксидантную активность как способность ингибировать накопление продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой в условиях Fe²⁺/аскорбат-инициированного ПОЛ в гетерогенном субстрате (эмульсии масло–вода), полученном на основе гомогената головного мозга лабораторных животных.

В качестве клеточной тест-системы использовали суспензию эритроцитов крови лабораторных животных. Эритроксичность производных фенолов оценивали по способности вызывать гемолиз интактных эритроцитов. Мембранопротекторную активность оценивали по способности соединений ингибировать окислительный гемолиз, инициированный внесением H₂O₂. По изменению соотношений metHb/oxyHb и ferrylHb/oxyHb судили о способности производных фенолов тормозить окисление нативного оксигемоглобина до мет- и феррилгемоглобина.

Инкубацию эритроцитов крови мышей проводили в термостатируемом шейкере Biosan ES-20. Абсорбцию измеряли на приборе Thermo Spectronic Genesys 20. Анализ спектров поглощения и флуоресценции осуществляли при помощи микропланшетного ридера CLARIOstar Plus. Каждый эксперимент проводили в 4–6 повторностях. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0. Экспериментальные данные представлены в виде среднеарифметиче-

ских значений с указанием стандартной ошибки выборки (SEM). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни, p – уровень значимости различий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чукичева Ирина Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7346-0812>

Кучин Александр Васильевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4322-7961>

Шевченко Оксана Георгиевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5331-3201>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3), а также Научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования». Исследование антиоксидантной активности выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600022-1).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kanno K., Tsurukawa Y., Kamisuki Sh., Shibasaki H., Iguchi K., Murakami H., Uchiyama J., Kuramochi K. // *J. Antibiot.* 2019. Vol. 72. N 11. P. 793.
- Chen B., Zhao Q., Gu Yu.-Ch., Lan L., Wang Ch.-Y., Guo Y. // *Mar. Drugs.* 2022. Vol. 20. N 2. P. 118. doi 10.3390/md20020118
- Sunasee S.N., Davies-Coleman M.T. // *Nat. Prod. Rep.* 2012. Vol. 29. N 5. P. 513. doi 10.1039/c2np00086e
- García P.A., Hernandez A.P., Feliciano A.S., Castro M.A. // *Mar. Drugs.* 2018. Vol. 16. N 9. P. 292. doi 10.3390/md16090292
- Mollica F., Bonoldi L., Amorati R. // *Antioxidants.* 2022. Vol. 11. N 11. P. 2142. doi 10.3390/antiox11112142
- Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. С. 553.
- Yuan Y.B., Nie J., Zhang Z.B., Zhou S.Y. // *Chinese J. Chem.* 2006. Vol. 24. N 12. P. 1692. doi 10.1002/cjoc.200690317
- Zhou L., Xu B., Hua W., Yue Y., Gao Z. // *Catal. Commun.* 2008. Vol. 9. N 13. P. 2274. doi 10.1016/j.catcom.2008.05.018
- Zhang W., Sun R., Du W., Meng N., Shao Y., Li C. // *Energy Procedia.* 2012. Vol. 16. P. 1090. doi 10.1016/j.egypro.2012.01.174
- Ziyatdinova G.K., Gainetdinova A.A., Budnikov G.K. // *J. Anal. Chem.* 2010. Vol. 65. P. 929. doi 10.1134/S1061934810090078
- Мазалецкая Л.И., Шелудченко Н.И., Шишкина Л.Н., Чукичева И.Ю., Буравлев Е.В., Шукина О.В., Кучин А.В. // *ЖФХ.* 2022. Т. 96. № 5. С. 646. doi 10.1134/S0036024422050211; Mazaletskaya L.I., Sheludchenko N.I., Shishkina L.N., Chukicheva I.Yu., Buravlev E.V., Shchukina O.V., and Kutchin A.V. // *Russ. J. Phys. Chem.* 2022. Vol. 96. N 5. P. 964. doi 10.1134/S003602442205021
- Celandroni F., Mazzantini D., Calvigioni M., Ceccanti S., Vecchiani S., Battaglia S., Bigini C., Ghelardi E. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022. Vol. 16. P. 101. doi 10.1007/5584_2021_664
- Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Шумова О.А. // *Докл. АН.* 2011. Т. 437. № 6. С. 776; Kutchin A.V., Chukicheva I.Yu., Fedorova I.V., Shumova O.A. // *Doklady Chem.* 2011. Vol. 437. N 2. P. 127. doi 10.1134/S0012500811040124
- Половинкина М.А., Коляда М.Н., Осипова В.П., Берберова Н.Т., Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. // *Докл. АН.* 2019. Т. 484. № 5. С. 568. doi 10.31857/S0869-56524845568-571; Polovinkina M.A., Kolyada M.N., Osipova V.P., Berberova N.T., Chukicheva I.Yu., Shumova O.A. and Kuchin A.V. // *Doklady Chem.* 2019. Vol. 484. Pt 2. P. 48. doi 10.1134/S001250081902006X
- Bovonsombat P., Ali R., Khan C., Leykajarakul J., Platon K., Aphimanchindakul S., Pungcharoenpong N., Timsuea N., Arunrat A., Punpongjareorn N. // *Tetrahedron.* 2010. Vol. 66. P. 6928. doi 10.1016/j.tet.2010.06.041
- Appa R.M., Naidu B.R., Lakshmidevi J., Vantikommu J. // *SN Appl. Sci.* 2019. Vol. 1. P. 1. doi 10.1007/s42452-019-1274-x
- Li H.J., Wu Y.C., Dai L.H., Song Y., Cheng R., Qiao Y. // *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 3401. doi 10.3390/molecules19033401
- Yousefi-Seyf J., Tajein K., Kolvai E., Koukabi N., Khazaei A., Zolfigol M.A. // *Bull. Korean Chem. Soc.* 2012. Vol. 33. P. 2619. doi 10.5012/bkcs.2012.33.8.2619
- Чукичева И.Ю., Сукрушева О.В., Кучин А.В. // *ЖОРХ.* 2017. Т. 53. № 4. С. 514; Chukicheva I.Yu., Sukrusheva

- O.V., Kutchin A.V.* // Russ. J. Org. Chem. 2017. Vol. 53. N 4. P. 520. doi 10.1134/S1070428017040042
20. *Колегова Т.А., Чукичева И.Ю.* // Бутлеровск. сообщ. 2022. Т. 71. № 8. С. 16; *Kolegova T.A., Chukicheva I.Yu.* // Butlerov Commun. 2022. Vol. 71. N 8. P. 16. doi 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-8-16
21. *Salmasi R., Gholizadeh M., Salimi A., Garrison J.C.* // J. Iran. Chem. Soc. 2016. Vol. 13. P. 2019. doi 10.1007/s13738-016-0919-6.
22. *Choudary B.M., Someshwar T., Venkat Reddy Ch., Lakshmi Kantam M., Jeeva Ratnam K., Sivaji L.V.* // Appl. Catal. (A). 2003. Vol. 25. N 2. P. 397. doi 10.1016/S0926-860X(03)00379-X
23. *Krishna Mohan K.V.V., Narender N., Srinivasu P., Kulkarni S.J., Raghavan K.V.* // Synth Commun. 2004. Vol. 34. N 12. P. 2143. doi 10.1081/SCC-120038491
24. *Zhao W., Feng X., Ban S., Lin W., Li Q.* // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 20. N 14. P. 4132. doi 10.1016/j.bmcl.2010.05.068
25. *Öztaşkın N. Kaya R., Maraş A., Şahin E., Gülcin İ., Göksu S.* // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 87. P. 91. doi 10.1016/j.bioorg.2019.03.010
26. *Soderberg B.C., Fields S.L.* // Org. Prep. Proced. Int. 1996. Vol. 28. P. 221. doi 10.1080/00304949609356526
27. *Venkateswarlu K., Suneel K., Das B., Nagabhushana R., Reddy T.S.* // Synth. Commun. 2009. Vol. 39. P. 215. doi 10.1080/00397910801911752
28. *Das B., Venkateswarlu K., Krishnaiah M., Holla H.* // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47. P. 8693. doi 10.1016/j.tetlet.2006.10.029
29. *Das B., Venkateswarlu K., Majhi A., Siddaiah V., Reddy K.R.* // J. Mol. Catal. (A). 2007. Vol. 267. N 1–2. P. 30. doi 10.1016/j.molcata.2006.11.002
30. *Pramanick P.K., Hou Z.L., Yao B.* // Tetrahedron. 2017. Vol. 73. N 50. P. 7105. doi 10.1016/j.tet.2017.10.073
31. *Narender N., Srinivasu P., Ramakrishna Prasad M., Kulkarni S.J., Raghavan K.* // Synth. Commun. 2002. Vol. 32. N 15. P. 2313. doi 10.1081/SCC-120006001
32. *Naresh M., Kumar M.A., Swamy P., Reddy M.M., Nanubolu J.B., Narender N.* // Synthesis. 2013. Vol. 45. P. 1497. doi 10.1055/s-0033-1338431
33. *Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Чернышева Г.А., Алиев О.И., Смольякова В.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Плотников М.Б., Кучин А.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 5. С. 993. *Chukicheva I.Yu., Buravlev E.V., Dvornikova I.A., Fedorova I.V., Chernysheva G.A., Aliiev O.I., Smolryakova V.I., Anishchenko A.M., Sidekhenova A.V., Plotnikov M.B., Kutchin A.V.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 5. P. 993. doi 10.1007/s11172-019-2509-0
34. *Кучин А.В., Федорова И.В., Логинова И.В., Чукичева И.Ю.* // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 1. С. 202; *Kutchin A.V., Fedorova I.V., Loginova I.V., Chukicheva I.Yu.* // Russ Chem Bull. 2023. Vol. 72. P. 202. doi 10.1007/s11172-023-3725-1
35. *Буравлев Е.В., Шевченко О.Г., Кучин А.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2021. Т. 70. № 1. P. 183; *Buravlev E.V., Shevchenko O.G., Kutchin A.V.* // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. P. 183. doi 10.1007/s11172-021-3075-9
36. *Popova S.A., Shevchenko O.G., Chukicheva I.Yu.* // Chem. Biol. Drug Des. 2022. Vol. 100. P. 994. doi 10.1111/cbdd.13955
37. *Woodring J.L., Bland N.D., Ochiana S.O., Campbell R.K., Pollastri M.P.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 21. P. 5971. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.057
38. *Колегова Т.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.* // Химия, экология и рациональное природопользование. Материалы Международной научно-практической конференции », Махачкала, 2021. С. 58.

Synthesis and Some Properties of New Bromo Derivatives of Isobornylphenols

T. A. Kolegova^a, I. Yu. Chukicheva^{a,*}, O. G. Shevchenko^b, and A. V. Kutchin^a

^a Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167000 Russia

^b Institute of Biology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, 167982 Russia

*e-mail: chukichevaiy@mail.ru

Received June 21, 2023; revised July 14, 2023; accepted July 16, 2023

We determined optimal conditions to brominate various isobornyl phenols with molecular bromine and *N*-bromosuccinimide as well as studied oxidative bromination of them with KBr–Oxone®. For obtained brominated derivatives, as isobornylphenols, an assessment of erythrotoxicity, membrane-protective and antioxidant activity was performed using in vitro models. Halogen derivatives of isobornylphenols containing a bromine atom in the *para*-position and an alkyl fragment in the *ortho*-position relative to the phenolic hydroxyl group showed high antioxidant activity in the model of oxidative hemolysis of erythrocytes.

Keywords: isobornylphenols, *N*-bromosuccinimide, bromination, bromine-containing derivatives, antioxidant activity, oxidative hemolysis