

УДК 547.567.5+34.39.49

**Н. С. Стадницька<sup>1</sup>, Ю. М. Семенчук<sup>1</sup>, В. І. Лубенець<sup>1</sup>, А. П. Авдєєнко<sup>2</sup>,  
С. О. Коновалова<sup>2</sup>, Г. О. Санталова<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології, вул. С. Бандери, 12, Львів, 79013, Україна; E-mail: vira.i.lubenets@lpnu.ua<sup>2</sup>Донбаська державна машинобудівна академія, кафедра хімії і охорони праці, Краматорськ-Тернопіль

## СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ N-ГЕТЕРИЛТІО- І N-ЕТИЛКСАНТОГЕНАТО-1,4-БЕНЗОХІНОНІМІНІВ

Синтезовано нові N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохіноніміни. В результаті дослідження антиоксидантної активності даних сполук методом поглинання 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил-радикалу (ДФПГ) встановлено, що 2,6-диметил-4-{{(етоксиметантіол)сульфаніл}іміно}циклогекса-2,5-дієнон виявляє високу антиоксидантну дію.

**Ключові слова:** антиоксиданти, прооксиданти, ДФПГ, N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохіноніміни

### ВСТУП

В результаті аеробних процесів в живих клітинах неперервно утворюються активні форми Оксигену (АФО) або їх ще називають реактивні форми Оксигену (англ. Reactive oxygen species, ROS), такі як супероксидний аніон-радикал ( $O_2^{\bullet}$ ), гідроксид-радикал ( $HO^{\bullet}$ ), гіпохлорит-аніон ( $ClO^-$ ), гідрогенпероксид ( $H_2O_2$ ). АФО важливі при передачі клітинних сигналів, вони ініціюють процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білка (ОМБ) [1]. Рівень ПОЛ за нормальних фізіологічних умов невисокий завдяки рівновазі про- та антиоксидантів, які є важливими складовими гомеостазу організму [2]. Кількість вільних радикалів збільшується внаслідок радіації, УФ-опромінення, інфекційних захворювань, паління, алкоголізму, постійних стресів, неякісного харчування, тощо. Їх накопичення є однією з основних причин виникнення таких захворювань, як злоякісні новоутворення, хронічний перебіг запальних процесів, СНІД, цукровий діабет, хвороби серцево-судинної та нервової систем [3–5]. Для захисту від негативної дії АФО організм використовує ферментативну та неферментативну антиоксидантні системи [6–9]. Антиоксидантні функції виконують вітаміни А (ретинол), С (аскорбінова кислота), Е ( $\alpha$ -токоферол), глутатіон, органічні сполуки фенольної природи [10–14]. У зв'язку з цим актуальним є пошук органічних сполук з високою антиоксидантною активністю, та розробка на їх основі нових лікарських засобів.

N-Заміщені 1,4-хіноніміни володіють широким спектром біологічної активності [15]. Нещодавно була виявлена сечогінна властивість N-арилсульфоніл-2-ароїламіно-1,4-бензохінонімінів і їх відновлених форм [16]. Відома стабілізуюча властивість N-заміщених п-хінонмоно- і діімінів, що пов'язана з їх

антиоксидантною активністю. Запропоновано стабілізацію жирів, олів, ненасичених сполук *N*-феніл-1,4-бензохіноніміном [17,18]. В якості антиоксиданта і стабілізатора (антидеграданта) використовується також суміш *N*-феніл-1,4-бензохіноніміну з 4-гідроксифеніламіном [19].

Доведено, що антиоксидантна активність *p*-хінондімінів не поступається такою *p*-фенілендіамінів, наприклад, в бензинах активність *N,N'*-дифеніл-1,4-бензохінондіміну близька до активності відомого антиоксиданту – *N,N'*-дифеніл-1,4-фенілендіаміну [20]. Антиоксидантну активність в бензинах має також *N,N'*-дифеніл-1,4-бензохінондімін-*N,N'*-діоксид [20].

Метою цієї роботи є синтез і дослідження антиоксидантної активності *N*-гетерилтіо- і *N*-етилксантогенато-1,4-бензохінонімінів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІЧ спектри синтезованих сполук отримані на спектрометрі UR-20 в таблетках КВr. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H було записано на приладі Varian VXR-300 з робочою частотою 300 МГц відносно ТМС в CDCl<sub>3</sub>. Аналіз чистоти вихідних сполук і продуктів їх реакцій проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. В якості розчинників використовували хлороформ, елюент – система розчинників бензен-гексан, 10:1. Прояв УФ-світлом.

**Синтез похідних 1,4-бензохінонімінів в результаті взаємодії *N*-хлор-1,4-бензохінонімінів 1a–c з тіолами 2a–e.**

**а.** Розчин 0,01 моль хіноніміну **1a, b** в 3 мл етанолу додавали до розчину 0,01 моль тіолу **2a** і 0,01 моль NaOH в 5 мл спирту і інтенсивно перемішували 30 хв. Помаранчеві кристали, що утворилися, відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з ізопропилового спирту.

**б.** Розчин 0,01 моль хіноніміну **1a–c** в 3 мл ацетону додавали до 0,01 моль тіолу **2b, c, e**, або калію етилксантогената **2d** в 5 мл ацетону і інтенсивно перемішували 30 хв. Помаранчеві кристали, що утворилися, відфільтровували і перекристалізовували з ізопропилового спирту.

**4-(Бензо[*d*]оксазол-2-ілтіоіміно)-2,5-диметилциклогекса-2,5-дієнон (3a).**

Вихід 30%, т.пл. 150–153°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,06 с (3H, 5-Me), 2,15 с (3H, 2-Me), 6,52 с (1H, H<sup>6</sup>), 7,12 с (1H, H<sup>3</sup>), 7,35–7,38 м (2H, H<sup>5,6</sup>), 7,58–7,61 м (1H, H<sup>4</sup>), 7,74–7,77 м (1H, H<sup>7</sup>). Знайдено, %: N9,79, 9,94; S11,07, 11,42. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N9,85; S11,28.

**4-(Бензо[*d*]оксазол-2-ілтіоіміно)-2,6-диметилциклогекса-2,5-дієнон (3b).**

Вихід 40%, т.пл. 155–156°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,05 д (3H, 6-Me, *J* 0,6 Гц), 2,13 д (3H, 2-Me, *J* 1,5 Гц), 7,12 к (1H, H<sup>3</sup>), 7,16 к (1H, H<sup>5</sup>), 7,35–7,38 м (2H, H<sup>5,6</sup>), 7,58–7,61 м (1H, H<sup>4</sup>), 7,74–7,77 м (1H, H<sup>7</sup>). Знайдено, %: N9,73, 9,91; S11,12, 11,41. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N9,85; S11,28.

**4-(Бензо[*d*]тіазол-2-ілтіоіміно)-2,5-диметилциклогекса-2,5-дієнон (3c).**

Вихід 42%, т.пл. 192–195°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,08 с (3H, 5-Me), 2,32 с (3H, 2-Me), 6,41 с (1H, H<sup>6</sup>), 7,05 с (1H, H<sup>3</sup>), 7,35 т (1H, H<sup>5</sup>), 7,46 т (1H, H<sup>6</sup>), 7,87 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 8,1 Гц), 7,92 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7,8 Гц). Знайдено, %: N9,21, 9,37; S21,19, 21,40. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Обчислено, %: N9,33; S21,35.

**4-(Бензо[*d*]тіазол-2-ілтіоіміно)-2,6-диметилциклогекса-2,5-дієнон (3d).**

Вихід 40%, т.пл. 148–152°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,06 д (3H, 6-Me, *J* 1,5 Гц), 2,11 д (3H, 2-Me, *J* 1,2 Гц), 7,02 к (1H, H<sup>3</sup>), 7,10 к (1H, H<sup>5</sup>), 7,35 т (1H, H<sup>5</sup>), 7,46 т (1H, H<sup>6</sup>), 7,87 д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 7,5 Гц), 7,92 д (1H, H<sup>7</sup>, *J* 7,8 Гц). Знайдено, %: N9,18, 9,49; S21,22, 21,52, C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: N9,33; S21,35.

**4-(1*H*-Бензо[*d*]імідазол-2-ілтіоіміно)-2,6-ди-*трет*-бутилциклогекса-2,5-дієнон (3e).** Вихід 51%, т.пл. 232–235°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1,30 с [9H, 6-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1,34 с [9H, 2-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 6,94 д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 2,7 Гц), 7,10 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 2,7 Гц), 7,21–7,29 м (2H, H<sup>5,6</sup>), 7,63 розш. с (2H, H<sup>4,7</sup>), 10,34 розш. с (1H, NH). Знайдено, %: N11,39, 11,55; S8,57, 8,70. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>OS. Обчислено, %: N11,43; S8,72.

**4-(1*H*-Бензо[*d*]імідазол-2-ілтіоіміно)-2,6-диметилциклогекса-2,5-дієнон (3f).** Вихід 90%, т.пл. 175–179°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,04 д (3H, 6-Me, *J* 1,5 Гц), 2,12 д (3H, 2-Me, *J* 1,5 Гц), 6,96 к (1H, H<sup>3</sup>), 7,16 к (1H, H<sup>5</sup>), 7,24–7,30 м (2H, H<sup>5,6</sup>), 7,61 ш. с (2H, H<sup>4,7</sup>), 10,31 ш. с (1H, NH). Знайдено, %: N14,68, 14,81; S11,23, 11,37. C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS. Обчислено, %: N14,83; S11,32.

**2,5-Диметил-4-{{(етоксиметантіол)сульфаніл}іміно}циклогекса-2,5-дієнон (3g).** Вихід 41%, т.пл. 130–132°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1,53 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,03 с (3H, 5-Me), 2,22 с (3H, 2-Me), 4,79–4,86 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6,42 с (1H, H<sup>6</sup>), 6,98 с (1H, H<sup>3</sup>). Знайдено, %: N5,33, 5,56; S24,91, 25,18. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: N5,49; S25,11.

**2,6-Диметил-4-{{(етоксиметантіол)сульфаніл}іміно}циклогекса-2,5-дієнон (3h).** Вихід 58%, т.пл. 134–136°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 1,54 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,06 с (6H, 2,6-Me<sub>2</sub>), 4,83–4,91 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7,04 розш. с (2H, H<sup>3,5</sup>). Знайдено, %: N5,36, 5,50; S25,14, 25,22. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Обчислено, %: N5,49; S25,11.

**2,6-Диметил-4-[(4*H*-1,2,4-тріазол-5-ілтіоіміно)]циклогекса-2,5-дієнон (3i).** Вихід 78%, т.пл. 187–190°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.ч.: 2,18 с (6H, 2,6-Me<sub>2</sub>), 6,93 с (2H, H<sup>3,5</sup>), 8,58 с (1H, H<sup>3</sup>), 10,12 розш. с (1H, NH). Знайдено, %: N23,82, 24,07; S13,48, 13,65. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS. Обчислено, %: N23,91; S13,69.

**Дослідження антиоксидантної активності сполук 3a–i.** В пробірках для постановки досліду змішували 1,8 мл розчину DPPH в метанолі з концентрацією 4,0 мг/100 мл та 0,2 мл досліджуваного зразка. Після перемішування проби витримували протягом 20 хвилин в темряві. Для контролю змішували 0,2 мл метанолу та 1,8 мл робочого розчину DPPH в метанолі. Вимірювали коефіцієнт абсорбції на спектрофотометрі (ULAB105 UV) при довжині хвилі 517 нм. Дослід проводили в трьох повторях.

Радикал-поглинаючу активність обчислювали за формулою:

$$\text{РПА(\%)} = 100(A_0 - A)/A_0,$$

де A<sub>0</sub> – оптична густина розчину DPPH в метанолі з концентрацією 4,0 мг/100 мл;  
A – оптична густина розчину досліджуваного зразка.

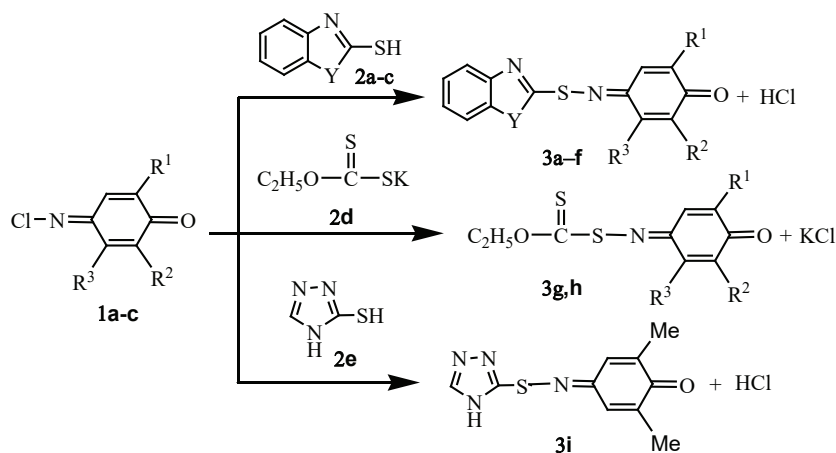
Результати антиоксидантної активності досліджуваних сполук на 20 хвилині взаємодії їх з розчином стабільного радикалу наведені в таблиці.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

N-Гетерилтіо-1,4-бензохіноніміни **3a-f, i** синтезовані з N-хлор-1,4-бензохінонімінів за їх реакцією з відповідними гетероциклічними меркаптанами в ацетоні (рис.1). Реакція хінонімінів **1c, f** з меркаптобензоксазолом **2a** перебігає важко, тому її проводили з натрієвою сіллю меркаптобензоксазолу в етиловому спирті.

В результаті реакції хінонімінів **1a, b** з етилксантогенатом калію **2d** в ацетоні отримані хіноніміни **3g, h** (рис.1).

Хіноніміни **3a-i** представляють собою яскраво-оранжеві кристалічні сполуки, склад і будову яких встановлено даними ЯМР  $^1\text{H}$  та елементного аналізу.

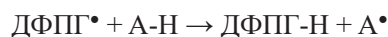


**1**,  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**a**),  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**b**),  $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**c**); **2**,  $\text{Y} = \text{O}$  (**a**),  $\text{S}$  (**b**),  $\text{NH}$  (**c**); **3**,  $\text{Y} = \text{O}$ ,  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**a**);  $\text{Y} = \text{O}$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**b**);  $\text{Y} = \text{S}$ ,  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**c**);  $\text{Y} = \text{S}$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**d**);  $\text{Y} = \text{NH}$ ,  $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**e**),  $\text{Y} = \text{NH}$ ,  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**f**);  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$  (**g**);  $R^1 = R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{H}$  (**h**).

Рис.1. Схема одержання N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохінонімінів

Fig.1. Scheme of obtaining N-heterylthio- and N-ethylksantogenato-1,4-benzoquinoneimines

Для оцінки антиоксидантної активності (АОА) застосовували *in vitro* метод, заснований на реакції 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозила (ДФПГ), розчиненого в етанолі, із зразком досліджуваної сполуки (А-Н) по схемі:



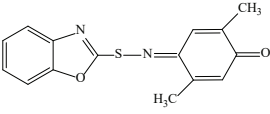
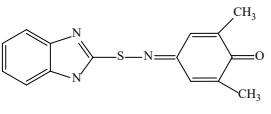
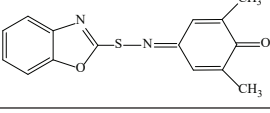
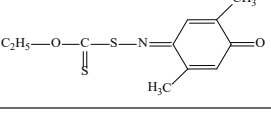
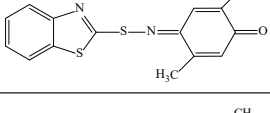
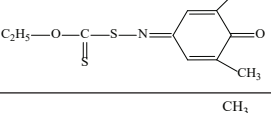
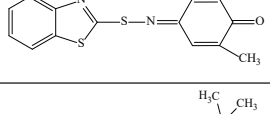
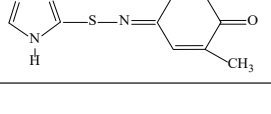
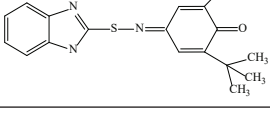
В результаті відновлення ДФПГ $^\bullet$  антиоксидантом спостерігається поступове знебарвлення розчину ДФПГ в етанолі, яке визначається зміною оптичної густини при 517 нм на спектрофотометрі. Радикал-поглинальну активність (РПА) сполуки визначається як відношення різниці значення оптичних густин розчину ДФПГ та розчину, що містить досліджувану субстанцію та ДФПГ до оптичної густини розчину ДФПГ (таблиця).

Таблиця.

## Антиоксидантна активність N-гетерилтіо- (3a–f, i) і N-етилксантогенато- (3g, h) 1,4-бензохінонімінів

Table.

## Antioxidant activity of N-heterylthio- (3a–f, i) – and N-ethylxanthogenato- (3g, h) 1,4-benzoquinoneimines

№ сполуки	Структурна формула	РПА, %	№ сполуки	Структурна формула	РПА, %
3a		2	3f		69
3b		-56	3g		58
3c		69	3h		91
3d		39	3i		79
3e		-48			

Дослідження показали, що сполуки **3a, c, d, f–i** при визначенні оптичної густини на 20 хв взаємодії з вільним радикалом проявляють антиоксидантні властивості, в той час як сполуки **3b, e** прооксидантні властивості. Серед N-гетерилтіо-1,4-бензохінонімінів (**3a–f, i**) найвищий показник антиоксидантної активності виявлено у 2,6-диметил-4-[(4H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)іміно]циклогекса-2,5-дієноні (**3i**).

Аналізуючи одержані результати зв'язку структури N-гетерилтіо-1,4-бензохінонімінів встановлено, що (бензо[*d*]оксазол-2-ілтіольний фрагмент в порівнянні з бензо[*d*]тіазол-2-іл-, бензо[*d*]імідазол-2-іл- і 4H-1,2,4-тріазол-5-ілтіольними похідними не проявляє антиоксидантної активності (РПА = 2%). Зміна положення метильних груп в 1,4-бензохіноніміновому фрагменті у сполуках **3a** і **3b** бензо[*d*]оксазол-2-ілтіольних похідних приводить до прооксидантної активності.

Високі показники антиоксидантної активності виявлено у N-етилксантогенато-1,4-бензохінонімінів (**3g, h**). Для цих сполук зміна положення метильних груп в 1,4-бензохіноніміновому фрагменті з 2,5-диметил- у сполуці (**3g**) на 2,6- у 2,6-диметил-4-{{(етоксиметантіол)сульфаніл}іміно}циклогекса-2,5-дієноні (**3h**) значно впливає на підвищення антиоксидантної активності.

## ВИСНОВКИ

Синтезовано раніше не описані N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохіноніміни, склад і будову яких встановлено за результатами елементного аналізу і вивченням спектрів ПМР.

В результаті дослідження серед N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохінонімінів виявлено ряд речовин з вираженою антиоксидантною активністю, зокрема 4-(бензо[d]тіазол-2-ілтіоїміно)-2,5-диметилциклогекса-2,5-дієнон (**3c**), 4-(1H-бензо[d]імідазол-2-ілтіоїміно)-2,6-диметилциклогекса-2,5-дієнон (**3f**) та 2,6-диметил-4-[(4H-1,2,4-тріазол-5-ілсульфаніл)іміно]циклогекса-2,5-дієнон (**3i**). Встановлено що 2,6-диметил-4-[[етоксиметантіол]сульфаніл]іміно} циклогекса-2,5-дієнон (**3h**) на 20 хвилині взаємодії із стабільним вільним радикалом ДФПГ нейтралізує його на 91%. На нашу думку, варто провести детальніше вивчення антиоксидантної активності досліджуваних N-гетерилтіо- і N-етилксантогенато-1,4-бензохінонімінів з метою використання їх як антиоксидантних засобів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Krumova K., Cosa G.* Overview of Reactive Oxygen Species // Singlet oxygen: applications in biosciences and nanosciences.– 2016. – Vol. 1. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1039/9781782622208-00001>
2. *Гуріна О., Глуценко А.* Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця // Ліки України.– 2003.– № 4. – С. 13–19.
3. *Дейнега В.Г., Кривенко В.В.* Вплив оксидативного стресу на серцево-судинні показники у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби // Патологія.– 2013.– № 1. – С. 20–23. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.1.14547>
4. *Чуклін С.М., Бігальський І.Ю., Переяслов А.А.* Маркери оксидативного стресу як показники тяжкості гострого панкреатиту // Український журнал хірургії.– 2011.– № 6(15). – С. 159–163.
5. *Черська М.С., Кухарчук Х.М., Гайова О.А.* Оксидативний стрес у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком // Endokrynologia.– 2021. – Vol. 26, N3. – P. 287–295. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.287>
6. *Резніков О.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г., Полумбрик М.О.* Про та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини // Вісн. НАН України.– 2014.– № 10. – С. 17–29. <https://doi.org/10.15407/vism2014.10>
7. *Liubas N., Iskra R., Kotyk B., Monka N., Lubenets V.* Prooxidant-antioxidant profile in tissues of rats under the action of thiosulfonate esters // Ukrainian Biochem. J.– 2022. – Vol. 94, N6. – P. 18–29. <https://doi.org/10.15407/ubj94.06.018>
8. *Liubas N., Iskra R., Lubenets V.* Antioxidant defense system of rat liver under the influence of thiosulfonate esters // Біологічні студії.– 2023. – Т. 17, № 2. – С. 43–56.
9. *Liubas N., Iskra R., Stadnytska N., Monka N., Havryliak V., Lubenets V.* Antioxidant activity of thiosulfonate compounds in experiments in vitro and in vivo // Biointerf. Res. Appl. Chem.– 2022. – Vol. 12, N3. – P. 3106–3116. <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.31063116>
10. *Bryda O., Stadnytska N.* Antioxidant activity of a multicomponent remedy based on extracts of purifying Pelargonium root, Oregano, and Ivy // J. Biochem. Techn.– 2021. – Vol. 12, N3. – P. 53–58. DOI: 10.51847/Ixо7cRM3sl
11. *Stadnytska N., Fito I, Novikov V., Jasicka-misiak I., Wieczorek P.* Effect of extraction solvent on total phenolic content, total flavonoid content and antioxidant activity of Cetraria islandica // Int. J. Pharm. Tech. Res.– 2020. – Vol. 13, N03. – P. 198–205. <http://dx.doi.org/10.20902/IJPTR.2019.130310>
12. *Павлюк І.В., Стадницька Н.Є., Новіков В.П.* Дослідження кінетики екстрагування флавоноїдів зі шроту шишок хмелю // Східно-Європейський журнал передових технологій.– 2015.– № 5/11(77). – С. 36–41. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2015.50965>

13. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wieczorek P.P., Novikov V. A study of the chemical composition and biological activity of extracts from wild carrot (*Daucus carota* L.) seeds waste // Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.– 2015.– № 6(2). – P. 603–611.
14. Павлюк І.В., Стадницька Н.С., Ясічка-Місяк І., Вечорек П., Загорій Г.В., Брезвин О.М., Рудик Г.В., Новіков В.П. Дослідження біологічної активності вторинного екстракту зі шроту трави материнки звичайної (*Origanum vulgare*) // Український біофармацевтичний журнал.– 2015.– № 1(36). – С. 21–24.
15. Авдеєнко А.П., Коновалова С.О. Хіноніміни: від протиракових препаратів до молекулярних комп'ютерів. Монографія, Краматорськ, 2018.– 516 с.
16. Sokolova K.V., Podpletnia O.A., Konovalova S.O., Avdeenko A.P., Komarowska-Porokhnyavets O.Z., Lubenets V.I., Kovalenko S.I. N-Arylsulfonyl-2-arylamino-1,4-quinone imines and their hydrogenated analogues: prediction of toxicity and prospects for use as diuretics // *Medicini perspektivi*.– 2023. – Vol. 28, N2. – P. 20–28. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283152>
17. Gol'denberg V.I., Denisov E. T., Verba L. G. Effect of acids on the inhibiting activity and intermediate products of transformation of aromatic amines // *Rus. Chem. Bull.*– 1988. – Vol. 37, N10. – P. 1998–2000. <https://doi.org/10.1007/BF00953392>
18. Гольденберг В.И. Способ стабилизации жиров, масел, ненасыщенных соединений и содержащих их продуктов // Пат. 2109803 РФ, МПК С11В5/00, заявл. 27.09.1996, опубл. 27.04.1998.
19. Taimr L., Prusiková M., Hanuš V., Pospíšil J. Antioxidants and Stabilizers, 107. Reaction of N-phenyl-1,4-benzoquinoneimine with the 1-cyano-1-methylethyl-radical // *Die Angewandte Makromolekulare Chemie.*– 1988. – Vol. 156, N1. – P. 91–104. <https://doi.org/10.1002/apmc.1988.051560109>
20. Pedersen C. J. Mechanism of antioxidant action in gasoline // *Ind. Eng. Chem.*– 1956. – Vol. 48, N10. – P. 1881–1884. <https://doi.org/10.1021/ie50562a036>

Стаття надійшла до редакції 14.09.2023

N. Ye. Stadnytska<sup>1</sup>, Yu. M. Semenchuk<sup>1</sup>, V. I. Lubenets<sup>1</sup>, A. P. Avdeenko<sup>2</sup>,  
S. A. Konovalova<sup>2</sup>, A. A. Santalova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, 12 Stepan Bandera St, Lviv, 79013, Ukraine; E-mail: vira.i.lubenets@lpnu.ua

<sup>2</sup>Donbass State Engineering Academy, 72 Akademichna St, Kramatorsk-13, 84313; 56 Ruska St, Ternopil, 46006, Ukraine; E-mail: apavdeenko@gmail.com

## SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF N-HETERYLTHIO- AND N-ETHYLXANTHOGENATO-1,4-BENZOQUINONEIMINES

N-Substituted 1,4-quinoneimines have a wide spectrum of biological activity. The stabilizing property of N-substituted p-quinonemono- and diimines is known, which is related to their antioxidant activity. Derivatives of N-substituted 1,4-benzoquinoneimines are used as antioxidants and stabilizers. For example, stabilization of fats, oils, unsaturated compounds with N-phenyl-1,4-benzoquinonimine was proposed. The aim of this work was the synthesis and study of the antioxidant activity of N-heterylthio- and N-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines. N-Heterylthio-1,4-benzoquinonimines were synthesized by the reaction of N-chloro-1,4-benzoquino-4-nimines with the corresponding heterocyclic mercaptans in acetone. The reaction of quinonimines with mercaptobenzoxazole was difficult, so it was carried out with the sodium salt of mercaptobenzoxazole in ethyl alcohol. The reaction products were bright orange crystals. The composition and structure of the synthesized compounds was established based on the results of elemental analysis and the study of PMR spectra. An *in vitro* method based on the reaction of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dissolved in ethanol was used to assess antioxidant activity (AOA). As a result of the reduction of DPPH• with an antioxidant, a gradual discoloration of the DPPH solution in ethanol was observed, which was determined by the change in optical density at 517 nm on a spectrophotometer. The



radical-absorbing activity (RAP) of the compound was defined as the ratio of the difference in the value of the optical densities of the DPPH solution and the solution containing the test substance and DPPH to the optical density of the DPPH solution. High levels of antioxidant activity were found for 4-(benzo[d]thiazol-2-ylthioimino)-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-dienone, 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-ylthioimino)-2, 6-dimethylcyclohexa-2,5-dienone, and 2,6-dimethyl-4-[(4H-1,2,4-triazol-5-ylsulfanyl)imino]cyclohexa-2,5-dienone. It was established that 2,6-dimethyl-4-[(ethoxymethanethioyl)sulfanyl]imino} cyclohexa-2,5-dienone neutralizes free radical by 91% after 20 minutes of interaction with the stable free radical DPPH.

**Key words:** antioxidants, pro-oxidants, DPPH, N-heterylthio- and N-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines

## REFERENCES

1. Krumova K., Cosa G. *Overview of Reactive Oxygen Species*. Singlet oxygen: applications in biosciences and nanosciences, 2016, vol. 1, pp. 1–21. <https://doi.org/10.1039/9781782622208-00001>
2. Girina O., Glushchenko A. *Perebig vil' noradikal' nih procesiv i pidbir antioksidantnoi terapii pri ishemichnij hvorobi sercya*. *Medicine of Ukraine*, 2003, no 4, pp. 13–19. (in Ukrainian)
3. Deineha V.H., Kryvenko V.V. *Influence of oxidative stress on cardiovascular parameters in patients with combined flow of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension*. *Pathologia*, 2013, no 1, pp. 20–23. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2013.1.14547> (in Ukrainian)
4. Chuklin S.M., Bihalskyi I. Iu., Pereiaslov A.A. *Markery oksydatsiinoho stresu yak pokaznyky tiazhkosti hostroho pankreatytu*. *Ukrainian Journal of Surgery*, 2011, no 6(15), pp. 159–163. (in Ukrainian)
5. Cherska M.S., Kukharchuk Kh.M., Haiova O.A. *Oksydatyvnyi stres u patsientiv iz vysokym sertsevo-sudynnym ryzykom*. *Endokrynologia*, 2021, vol. 26, no 3, pp. 287–295. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-3.287> (in Ukrainian)
6. Reznikov O.H., Polumbryk O.M., Balon Ya.H., Polumbryk M.O. *Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi ludyny*. *Visnyk of the National Academy of Sciences of Ukraine*, 2014, no 10, pp. 17–29. <https://doi.org/10.15407/visn2014.10> (in Ukrainian)
7. Liubas N., Iskra R., Kotyk B., Monka N., Lubenets V. *Prooxidant-antioxidant profile in tissues of rats under the action of thiosulfonate esters*. *Ukrainian Biochem. J.*, 2022, vol. 94, no 6, pp. 18–29. <https://doi.org/10.15407/ubj94.06.018>
8. Liubas N., Iskra R., Lubenets V. *Antioxidant defense system of rat liver under the influence of thiosulfonate esters*. *Studia Biologica*, 2023, vol. 17, no 2, pp. 43–56. (in Ukrainian)
9. Liubas N., Iskra R., Stadnytska N., Monka N., Havryliak V., Lubenets V. *Antioxidant activity of thiosulfonate compounds in experiments in vitro and in vivo*. *Biointerf. Res. Appl. Chem.*, 2022, vol. 12, no 3, pp. 3106–3116. <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.31063116>
10. Bryda O., Stadnytska N. *Antioxidant activity of a multicomponent remedy based on extracts of purifying Pelargonium root, Oregano, and Ivy*. *J. Biochem. Technol.*, 2021, vol. 12, no 3, pp. 53–58. <https://doi.org/10.51847/Jxo7cRM3sl>
11. Stadnytska N., Fito I., Novikov V., Jasicka-misiak I., Wiczorek P. *Effect of extraction solvent on total phenolic content, total flavonoid content and antioxidant activity of Cetraria islandica*. *Int. J. PharmTech Res.*, 2020, vol. 13, no 03, pp. 198–205. <http://dx.doi.org/10.20902/IJPTR.2019.130310>
12. Pavliuk I.V., Stadnytska N. Ie., Novikov V.P. *Doslidzhennia kinetyky ekstrahuvannia flavonoidiv zi shrotu shyshok khmeliu*. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 2015, no 5/11(77), pp. 36–41. <https://doi.org/10.15587/1729-4061.2015.50965>
13. Pavlyuk I., Stadnytska N., Jasicka-Misiak I., Gorka B., Wiczorek P.P., Novikov V. *A study of the chemical composition and biological activity of extracts from wild carrot (Daucus carota L.) seeds waste*. *Res. J. Pharm., Biol. Chem. Sci.*, 2015, no 6(2), pp. 603–611.
14. Pavliuk I.V., Stadnytska N. Ie., Yasitska-Misiak I., Vechorek P., Zahorii H.V., Brezvyv O.M., Rudyk H.V., Novikov V.P. *Doslidzhennia biolohichnoi aktyvnosti vtorynnoho ekstraktu zi shrotu travy materynky zvychainoi (Origanum vulgare)*. *Ukrainian Biopharm. J.*, 2015, no 1(36), pp. 21–24. (in Ukrainian)
15. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. *Hinoniminy ot protivorakovykh preparatov v molekulyarnykh komp'yuterov: monografija*. [Quinone imines: from anticancer drugs to molecular computers: mono-graph]. Kramatorsk, 2018, 516 p.



16. Sokolova K.V., Podpletnia O.A., Konovalova S.O., Avdeenko A.P., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Lubenets V.I., Kovalenko S.I. *N-Arylsulfonyl-2-arylamino-1,4-quinone imines and their hydrogenated analogues: prediction of toxicity and prospects for use as diuretics*. *Medicni perspektivi*, 2023, vol 28, no 2, pp. 20–28. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283152>
17. Gol'denberg V.I., Denisov E. T., Verba L. G. *Effect of acids on the inhibiting activity and intermediate products of transformation of aromatic amines*. *Rus. Chem. Bull.*, 1988, vol. 37, no 10, pp. 1998–2000. doi: 10.1007/BF00953392
18. Gol'denberg V.I. *Sposob stabilizacii zhirov, masel, nenasyshchennyh soedinenij i sodержashchih ih produktov* [Method for stabilizing fats, oils, unsaturated compounds and products containing them]. Patent RF, no. 2109803, 1998.
19. Taimr L., Prusiková M., Hanuš V., Pospíšil J. *Antioxidants and Stabilizers, 107. Reaction of N-phenyl-1,4-benzoquinoneimine with the 1-cyano-1-methylethyl-radical*. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1988, vol. 156, no 1, pp. 91–104. <https://doi.org/10.1002/apmc.1988.051560109>
20. Pedersen C.J. *Mechanism of antioxidant action in gasoline*. *Ind. Eng. Chem.*, 1956, vol. 48, no. 10, pp. 1881–1884. <https://doi.org/10.1021/ie50562a036>