



УДК 54.057:547.91:548.737

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛАТОВ ДИГИДРОХИНОПИМАРОВЫХ СПИРТОВ

© 2026 г. Е. В. Третьякова^{*,#}, Т. А. Сапожникова^{*},
С. Ф. Габдрахманова^{*}, О. Б. Казакова^{*}

** Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71*

Поступила в редакцию 03.07.2025 г.

После доработки 05.08.2025 г.

Принята к публикации 06.08.2025 г.

Проведено ацилирование гидроксильных групп метиловых эфиров 1 β -гидрокси- и 1 β ,4 α -дигидрокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с использованием ацилхлоридов в присутствии 4-диметиламинопиридина. Метиловый эфир 1 β ,4 α -дигидрокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты проявляет универсальную антиоксидантную активность, эффективно действуя в обеих моделях FRAP и ABTS. Кроме того, четыре из синтезированных ацилатов обладают значительно более выраженным восстановительным потенциалом по сравнению с исходными соединениями, что подчеркивает перспективность дальнейшей оптимизации этих производных для создания эффективных антиоксидантных агентов.

Ключевые слова: абиетановые дитерпеноиды, дигидрохинопимаровая кислота, эфиры, ацилирование, антиоксидантная активность

DOI: 10.7868/S1998286026010074

ВВЕДЕНИЕ

Дитерпеноиды абиетанового ряда представляют собой важный класс природных соединений, широко распространенных в хвойных деревьях и обладающих широкой биологической активностью, включая противовоспалительные, антимикробные, противоопухолевые и противовирусные свойства [1–4]. Их оригинальная структура и многообразие функциональных групп делают эти молекулы перспективными объектами для химической модификации с целью улучшения фармакологических характеристик [5]. Один из эффективных методов структурного разнообразия – реакция ацилирования – введение ацильной группы в молекулу органического соединения путем замещения атома водорода, преимущественно на атомах углерода, азота или кислорода [6]. Наиболее распространенные ацилирующие агенты – хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот, позволяющие получать широкий спектр производных, включая сложные эфиры, амиды и кетоны [7].

Реакции ацилирования широко применяются для получения новых биоактивных соединений на основе природных терпеноидов, что подтверждается успешным синтезом и исследованием их фармакологических эффектов. Наиболее яркий пример – противоязвенный препарат карбеноксолон (динатриевая соль гемисукцинилглицерретовой кислоты) [8], анти-ВИЧ-препарат бевиримат ((3',3'-диметилсукцинил)бетулиновая кислота) с уникальным механизмом действия [9], а также никотинаты глицерризина (ниглизина), обладающие широким спектром фармакологической активности [10, 11]. На основе олеаноловой, глицерретовой, урсоловой кислот и бетулина синтезирована группа ацилатов тритерпеноидов с активностью в отношении вирусных возбудителей респираторных инфекций и вируса папилломы человека (штамм HPV11) [12]. Ацилирование гидроксильных производных метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты с введением в положения C1 и C4 дитерпенового остова фрагмента фурановой кислоты привело к получению ингибиторов ацетилхолинэстеразы [13].

Сокращения: ABTS – 2,2'-азино-*бис*(3-этилбензотиазолин-6-сульфонат); DMAP – 4-диметиламинопиридин; EC₅₀ – концентрация эффективного действия вещества, вызывающая 50% максимального эффекта; FRAP – антиоксидантная способность по восстановлению ионов железа(III) (Ferric Reducing Antioxidant Power); RCI – ацилхлорид.

[#] Автор для связи: (эл. почта: tretyakovaelv@gmail.com).

Эти результаты подчеркивают потенциал ацилирования как эффективного инструмента для структурной модификации абиетановых дитерпеноидов с целью улучшения их биологической активности.

Ацилирование, как ключевой метод введения липофильных и полярных ацильных групп, позволяет не только повышать биодоступность и стабильность терпеновых молекул, но и значительно усиливать их антиоксидантную активность за счет изменения электронной структуры и способности к донорно-акцепторным взаимодействиям [6]. Так, ацилирование бетулина, аллобетулина, лулеола, эритродиола, олеаноловой и бетулиновой кислот оказывает значительное влияние на их антиоксидантные и фармакологические свойства, улучшая способность нейтрализовать свободные радикалы и повышая селективность тритерпеноидов [14]. Сведения об антиоксидантной активности производных дитерпеновых смоляных кислот крайне ограничены – природная абиетиновая кислота обладает относительно низкой активностью [15], в то время как ее производное абиетокатехол демонстрирует свойства, сопоставимые с отдельными флавоноидами [16]. Для полусинтетических производных диеновых аддуктов левопимаровой кислоты данные представлены исследованиями *N*-гетероциклических производных малеопимаровой кислоты, проявляющих различную активность в хемилюминесцентных моделях [17].

Целью настоящей работы были синтез новой группы ацильных производных на основе метиловых эфиров 1 β -гидрокси- и 1 β ,4 α -дигидрокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты и оценка их антиоксидантного потенциала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Процесс ацилирования метиловых эфиров 1 β -гидрокси- и 1 β ,4 α -дигидрокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты (**I**), (**II**) ацилхлоридами проводили при кипячении в среде абсолютного пиридина в течение 8 ч в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP), выполняющего роль катализатора и акцептора выделяющегося хлористого водорода. DMAP широко используется в органическом синтезе как эффективный нуклеофильный катализатор ацилирования, который значительно ускоряет реакцию за счет активации ацилхлоридов и нейтрализации выделяющегося хлористого водорода, обеспечивая высокую селективность и выход продукта по сравнению с другими катализаторами [18].

Контроль за ходом реакции осуществляли при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ). В результате взаимодействия спирта (**I**) с хлорангидридами уксусной [19], 2-фуранкарбоновой [13], 2-тиофенкарбоновой, бензойной, коричной и гидрокориной [19] кислот синтезированы 1-моноацилпроизводные абиетановых дитерпеноидов (**III–VIII**). Выход целевых продуктов, в зависимости от структуры заместителей, варьировался в пределах 81–93% после очистки методом колоночной хроматографии. Аналогично, ацилирование диола (**II**) двухмольным избытком указанных ацилхлоридов привело к образованию 1,4-бис-ацильных производных (**IX–XIV**) с выходами 79–92% (схема 1).

Выбор указанных ацилхлоридов обусловлен их высокой реакционной активностью, образованием стабильных эфиров с гидроксильными группами производных дигидрохинопимаровой кислоты и наличием разнообразных функциональных групп (гетероциклических, ароматических, ненасыщенных), которые влияют на электронные и стереохимические свойства производных, что может существенно сказываться на их антиоксидантном потенциале через изменения водородных и донорно-акцепторных взаимодействий [19].

Строение синтезированных ацилатов (**III–XIV**) подтверждено данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Для спектров ¹³C-ЯМР соединений (**III–XIV**) характерны сигналы новых карбонильных атомов углерода C1' и C1'' при δ 167.7–172.5 м.д. В спектрах ¹H-ЯМР соединений (**VI–VIII**) и (**XII–XIV**) сигналы ароматических заместителей обнаруживаются в области δ 7.10–8.28 м.д., сигналы гетероциклических фрагментов в соединениях (**IV**), (**X**) присутствуют в диапазоне δ 7.02–8.09 м.д. Пики молекулярных ионов соответствовали молекулярным массам соединений.

Для соединений (**I–XIV**) проведена оценка антиоксидантной активности с использованием двух моделей *in vitro*: методов восстановления ионов железа(III) (FRAP) [20] и восстановления катион-радикала ABTS [21]. Эти модели позволяют оценить способность соединений эффективно восстанавливать окисленные формы ионов и радикалов, что служит ключевым показателем их антиоксидантного потенциала. В качестве стандартов использовали известные антиоксиданты: аскорбиновую кислоту и тролокс. Полученные значения эффективных концентраций (EC₅₀) позволили количественно сравнить восстановительный потенциал соединений и выявить наиболее перспективных кандидатов для дальнейших исследований.

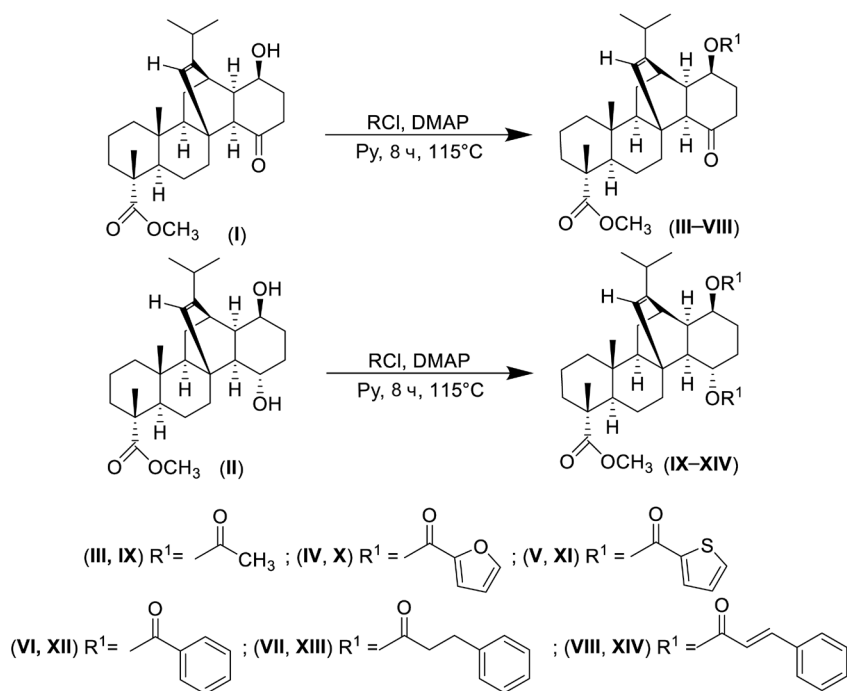


Схема 1. Синтез 1-моно- (III–VIII) и 1,4-бис-ацильных производных (IX–XIV) абиетановых дитерпеноидов.

На модели FRAP для метилового эфира 1β-гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (I) и 1-моноацильных эфиров (III–VI) выявлен следующий порядок железовосстанавливающей активности по возрастанию значений EC_{50} : аскорбиновая кислота < тролокс < соединение (VI) < (III) < (V) < (VIII) < (IV) < (VII) < (I) (табл. 1). Особое внимание привлекает бензоат (VI), проявивший антиоксидантные свойства при концентрации в 26.8 раза меньшей, чем у исходного спирта (I), что свидетельствует о значительном повышении его восстановительного потенциала. Соединения (III–VI) продемонстрировали линейную зависимость активности в диапазоне концентраций 1–100 мкг/мл, однако при дальнейшем увеличении концентрации до 1000 мкг/мл наблюдалось снижение антиоксидантной активности, что может указывать на возможные прооксидантные эффекты при высоких дозах.

На модели восстановления катион-радикала ABTS, отражающей способность к нейтрализации радикалов, активность проявило только соединение (III), тогда как остальные соединения не показали значимого восстановления. Интересно, что соединение (VI) вызвало увеличение оптической плотности с ростом концентрации, что, вероятно, связано с повышением уровня катиона ABTS^+ , свидетельствуя о возможном прооксидантном эффекте указанного соединения в данных условиях (табл. 1).

В тесте FRAP стандарты (аскорбиновая кислота, тролокс), диол (II) и синтезированные на его основе 1,4-бис-ацилаты (IX–XIV) также проявили различную степень активности. Наибольшую эффективность продемонстрировали соединения (IX), (XII) и (XIV), значения EC_{50} которых оказались, соответственно, в 1.8, 3.3 и 2.0 раза ниже по сравнению с исходным соединением (II). Это свидетельствует о существенном увеличении восстановительного потенциала этих производных по сравнению с исходной структурой. Примечательно, что соединение (XII) демонстрировало линейную зависимость активности в диапазоне концентраций 1–100 мкг/мл, что может указывать на стабильность его антиоксидантных свойств в широком диапазоне дозировок. В то же время соединение (XI) достигало максимальной активности при 100 мкг/мл (16.4%), однако дальнейшее повышение концентрации сопровождалось снижением восстановительной активности, что может быть связано с его прооксидантным эффектом при высоких дозах. Соединение (X) не проявило железовосстанавливающей активности в исследуемых условиях.

На модели ABTS, моделирующей радикал-связывающую активность, только соединение (II) продемонстрировало антиоксидантные свойства, причем для проявления эффекта требовалась более высокая концентрация по сравнению со стандартами. Это может быть обусловлено различиями в механизмах действия и чувствительности

Таблица 1. Антиоксидантная активность соединений (I–XIV) на моделях *in vitro*

Соединение	FRAP, EC ₅₀ , мкг/мл	R ²	ABTS, EC ₅₀ , мкг/мл	R ²
(I)	2541.2 ± 75.8	0.72	–	0.28
(II)	463.4 ± 35.8	0.91	806.3 ± 5.2	1.00
(III)	112.6 ± 0.6	1.00	644.4 ± 7.0	0.99
(IV)	204.8 ± 2.4	0.99	–	0.10
(V)	152.5 ± 27.0	0.97	–	0.03
(VI)	94.9 ± 7.1	0.99	–	0.60
(VII)	1890.7 ± 506.3	0.58	–	0.00
(VIII)	154.4 ± 5.6	0.97	–	0.03
(IX)	263.0 ± 18.2	0.99	–	0.40
(X)	–	0.14	–	0.28
(XI)	100 (16.4%)	0.15	–	0.21
(XII)	141.8 ± 2.00	0.99	–	0.00
(XIII)	1162.4 ± 42.1	0.92	–	0.20
(XIV)	232.2 ± 2.8	0.99	–	0.02
Тролокс	8.36 ± 0.1	0.99	507.0 ± 9.9	0.95
Аскорбиновая кислота	4.90 ± 0.1	0.99	435.8 ± 30.5	0.97

Примечание: EC₅₀ – эффективная концентрация, при которой соединения восстанавливают половину содержащегося в реакционной смеси Fe(III) или ABTS-радикала относительно их начального содержания в реакционной смеси; чем меньше значение EC₅₀, тем выше антиоксидантная активность. Данные представлены как M ± SD. R² – коэффициент детерминации; при значениях, близких к единице, показана линейная зависимость оптической плотности от концентрации соединения.

методов: FRAP проводится в кислой среде, тогда как ABTS – при pH, близком к нейтральному или щелочному. Известно, что кислотность среды может существенно влиять на способность соединений отдавать электроны, что объясняет наблюдаемые различия в активности.

Таким образом, среди изученных производных наибольшую железовосстанавливающую активность показали бензоат (VI) и 1,4-бис-ацилат (XI), поскольку их значения EC₅₀ были наименьшими, хотя по активности они уступали стандартам – аскорбиновой кислоте и тролоксу, а наибольшую способность к восстановлению катиона ABTS проявил 1-моноацильный эфир (III) в эффективной концентрации, близкой к таковой тролокса, но уступающий ему по активности. Соединения (II) и (III) проявили антиоксидантные свойства на обеих моделях, что говорит об их восстанавливающей способности как в кислой, так и в нейтральной среде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микро-столике Boetius RNMK-05 (Boetius Aps, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляри-метре 241 MC (Perkin-Elmer, Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО “Сорбполимер”, Россия), используя

систему растворителей хлороформ–этилацетат, 1 : 1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (Eurovector Instruments, Италия), основной стандарт – ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel, Германия). Масс-спектры соединений регистрировали на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-210 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР регистрировали на импульсном спектрометре Avance III (Bruker, Швейцария) с рабочей частотой 300 МГц (¹H) и 500 МГц (¹³C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом PABVO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ¹H- и ¹³C-ЯМР приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Соединения (I–III, VIII, IX) [14], (IV, X) [13, 20] были получены по ранее описанным методикам.

Синтез соединений (III–XIV) (общая методика). К перемешиваемому раствору 1 ммоль метилового эфира 1β-гидроксидигидрохинонимаровой кислоты (I) или метилового эфира 1β,4α-дигидроксидигидрохинонимаровой кислоты (II) в 10 мл сухого пиридина в присутствии каталитического количества диметиламинопири-

дина добавляли 1.2 ммоль для соединений (III–VIII) и 2.4 ммоль для соединений (VIII–XIV) соответствующего ацилхлорида (ацетил-, фурил-, тиофен-2-карбонил-, бензоил-, циннамоил- и 3-фенилпропионил-) и кипятили 6–8 ч с обратным холодильником. После завершения реакции (ТСХ-контроль) реакционную смесь выливали в холодную воду (50 мл). Промывали водой до нейтральной среды, органический слой отделяли с помощью делительной воронки. Органическую фазу осушали над CaCl_2 , остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир–этилацетат в объемном соотношении от 10 : 1 до 1 : 1 в качестве элюента.

13-Изопропил-7-(метоксикарбонил)-7,10а-диметил-4-оксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11-,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-1-илтиофен-7-карбоксилат (V). Выход 93% (0.50 г), т. пл. 138°C, $[\alpha]_D^{20} +52^\circ$ (с 0.05, CHCl_3). ^1H -ЯМР (δ , м.д.; J , Гц): 0.61 (3H, с, 18- CH_3), 0.86–0.96 (1H, м, 10- CH_2), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17- CH_3), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16- CH_3), 1.21 (3H, с, 19- CH_3), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11- CH_2 , 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5- CH_2), 2.69–2.71 (1H, м, 5- CH_2), 2.81 (1H, с, 12-CH), 3.44 (3H, с, 21- CH_3), 5.14–5.16 (1H, м, 1-CH), 5.58 (1H, с, 14-CH), 7.07–7.09 (1H, м, 4'-CH), 7.55 (1H, д, J 1.1, 3'-CH), 7.73 (1H, д, J 1.0, 5'-CH). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 15.77, 16.83, 17.06, 19.50, 21.23, 21.87, 24.33, 29.98, 32.83, 35.12, 35.29, 36.04, 36.65, 37.83, 38.15, 40.41, 45.01, 47.15, 49.41, 51.92, 54.95, 61.92, 71.20 (C-1), 124.27 (C-4'), 127.86 (C-14), 132.61 (C-3'), 133.65 (C-2'), 133.80 (C-5'), 147.50 (C-13), 161.19 (C-1'), 179.20 (C-20), 211.24 (C-4). МС (APCI) m/z 539.2 $[M+H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{S}$ 539.74). Найдено, %: C, 71.30; H, 7.85; S, 5.98. $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C, 71.31; H, 7.86; S, 5.95.

Метил-1-(бензоилокси)-13-изопропил-7,10а-диметил-4-оксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11-,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксилат (VI). Выход 87% (0.46 г), т. пл. 109°C, $[\alpha]_D^{20} +75^\circ$ (с 0.05, CHCl_3). ^1H -ЯМР (δ , м.д.; J , Гц): 0.61 (3H, с, 18- CH_3), 0.86–0.96 (1H, м, 10- CH_2), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17- CH_3), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16- CH_3), 1.21 (3H, с, 19- CH_3), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11- CH_2 , 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5- CH_2), 2.69–2.71 (1H, м, 5- CH_2), 2.81 (1H, с, 12-CH), 3.67 (3H, с, 21- CH_3), 5.20–5.22 (1H, м, 1-CH), 5.60 (1H, с, 14-CH), 7.31–7.65 (3H, м, 4',5',6'-CH), 7.95–8.35 (2H, д, J 7.5, 3',7'-CH). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 15.72, 16.85, 17.08, 19.41, 21.24, 21.92, 24.47, 30.31, 32.75, 35.19, 35.67, 35.97, 36.69, 37.80, 38.21, 40.22, 45.49, 47.16, 49.46, 51.92, 54.59, 61.92, 70.87 (C-1),

124.08 (C-14), 128.26 (C-3'; C-7'), 129.41 (C-4'; C-6'), 129.96 (C-2'), 133.00 (C-5'), 147.06 (C-13), 165.74 (C-1'), 179.15 (C-20), 211.14 (C-4). МС (APCI) m/z 533.2 $[M+H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_5$ 533.72). Найдено, %: C, 76.60; H, 8.30. $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 76.66; H, 8.33.

13-Изопропил-7-(метоксикарбонил)-7,10а-диметил-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексагидро-1H-4b,12-этенохризен-1,4-диилбис(тиофен-2-карбоксилат) (XI). Выход 81% (0.53 г), т. пл. 58°C, $[\alpha]_D^{20} -16^\circ$ (с 0.05, CHCl_3). ^1H -ЯМР (δ , м.д.; J , Гц): 0.61 (3H, с, 18- CH_3), 0.86–0.96 (1H, м, 10- CH_2), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17- CH_3), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16- CH_3), 1.21 (3H, с, 19- CH_3), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11- CH_2 , 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5- CH_2), 2.69–2.71 (1H, м, 5- CH_2), 2.81 (1H, с, 12-CH), 3.44 (3H, с, 21- CH_3), 3.93 (2H, уш.с., 1,4-CH), 5.19 (1H, с, 14-CH), 7.02–8.09 (6H, м, 3',4',5',3'',4'',5''-CH). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 15.65, 16.49, 16.62, 16.75, 17.10, 18.58, 21.86, 22.74, 28.54, 29.70, 32.19, 35.94, 36.36, 37.83, 38.52, 39.03, 39.90, 47.23, 48.41, 50.34, 51.54, 56.80, 73.63 (C-4), 83.66 (C-1), 127.60 (C-14), 128.05 (C-4'; C-4''), 132.25 (C-5'), 132.99 (C-5''), 133.42 (C-3'), 133.94 (C-3''), 134.65 (C-2'), 134.95 (C-2''), 161.77 (C-13), 167.54 (C-1'; C-1''), 179.26 (C-20). МС (APCI) m/z 651.4 $[M+H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{S}_2$ 651.89). Найдено, %: C, 68.24; H, 7.18; S, 9.81. $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C, 68.28; H, 7.12; S, 9.85.

13-Изопропил-7-(метоксикарбонил)-7,10а-диметил-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-1,4-диилдибензоат (XII). Выход 91% (0.58 г), т. пл. 60°C, $[\alpha]_D^{20} -47^\circ$ (с 0.05, CHCl_3). ^1H -ЯМР (δ , м.д.; J , Гц): 0.59 (3H, с, 18- CH_3), 0.86–0.96 (1H, м, 10- CH_2), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17- CH_3), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16- CH_3), 1.21 (3H, с, 19- CH_3), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11- CH_2 , 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2- CH_2 , 3- CH_2), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5- CH_2), 2.69–2.71 (1H, м, 5- CH_2), 2.81 (1H, с, 12-CH), 3.57 (3H, с, 21- CH_3), 5.43 (2H, уш.с., 1,4-CH), 5.62 (1H, с, 14-CH), 7.10–8.28 (м, 10H, 3',3'',4',4'',5',5'',6',6'',7',7''-CH). ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): 16.30, 16.83, 17.07, 19.44, 21.11, 22.81, 23.45, 29.70, 29.89, 32.54, 34.98, 35.34, 36.27, 36.66, 37.91, 38.24, 41.27, 43.37, 47.18, 49.53, 51.72, 56.50, 68.18 (C-4), 69.76 (C-1), 125.78 (C-14), 128.05 (C-4'; C-4''), 130.23 (C-5'), 130.99 (C-5''), 131.03 (C-3'), 131.54 (C-3''), 132.65 (C-7'; C-7''), 134.95 (C-2'; C-2''), 145.00 (C-13), 165.11 (C-1'), 165.43 (C-1''), 179.26 (C-20). МС (APCI) m/z 639.4 $[M+H]^+$ (вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{O}_6$ 639.85). Найдено, %: C, 77.05; H, 7.90. $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 77.08; H, 7.89.

13-Изопропил-7-(метоксикарбонил)-7,10а-диметил-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,1-2а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-1,4-диил-бис(3-фенилакрилат) (XIII). Выход 88% (0.61 г), т. пл. 58°C, $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). ¹H-ЯМР (δ, м.д.; J, Гц): 0.59 (3H, с, 18-CH₃), 0.86–0.96 (1H, м, 10-CH₂), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17-CH₃), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16-CH₃), 1.21 (3H, с, 19-CH₃), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11-CH₂, 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5-CH₂), 2.69–2.71 (1H, м, 5-CH₂), 2.81 (1H, с, 12-CH), 3.40 (3H, с, 21-CH₃), 3.94 (2H, уш.с., 1,4-CH), 5.08 (1H, с, 14-CH), 6.45–6.48 (2H, м, 2',2"-CH), 7.17–7.62 (6H, м, 5',5'',6',6'',7',7"-CH), 7.69–7.73 (2H, м, 3',3"-CH), 7.75–7.88 (4H, м, 5',5'',9',9"-CH). ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 20.81, 20.89, 21.45, 21.97, 22.77, 28.66, 30.23, 31.95, 32.19, 35.51, 36.52, 37.85, 38.99, 39.88, 41.70, 42.55, 47.23, 48.12, 50.34, 51.52, 56.73, 73.64 (C-4), 83.55 (C-1), 117.49 (C-2'), 117.96 (C-2''), 118.88 (C-14), 128.10 (C-6'; C-6''; C-8'; C-8''), 130.18 (C-5'; C-5''; C-9'; C-9''), 130.28 (C-7'), 130.70 (C-7''), 134.11 (C-4'), 134.50 (C-4''), 144.79 (C-13), 146.90 (C-3'; C-3''), 166.47 (C-1'), 172.20 (C-1''), 179.23 (C-20). МС (APCI) *m/z* 691.4 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₅H₅₅O₆ 691.92). Найдено, %: С, 78.25; Н, 7.90. C₄₅H₅₄O₆. Вычислено, %: С, 78.23; Н, 7.88.

13-Изопропил-7-(метоксикарбонил)-7,10а-диметил-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,1-2а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-1,4-диил-бис(3-фенилпропаноат) (XIV). Выход 85% (0.59 г), т. пл. 54°C, $[\alpha]_D^{20} -9^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). ¹H-ЯМР (δ, м.д.; J, Гц): 0.59 (3H, с, 18-CH₃), 0.86–0.96 (1H, м, 10-CH₂), 1.02 (3H, д, J 7.0, 17-CH₃), 1.05 (3H, д, J 7.0, 16-CH₃), 1.21 (3H, с, 19-CH₃), 1.31–1.69 (10H, м, 6,8,9,10,11-CH₂, 10b-CH), 1.77–1.80 (5H, м, 6b-CH, 2-CH₂, 3-CH₂), 1.98–2.48 (4H, м, 1a-CH, 4a-CH, 15-CH, 5-CH₂), 2.69–2.71 (1H, м, 5-CH₂), 2.81 (1H, с, 12-CH), 2.93–2.95 (8H, м, 2',2'',3',3"-CH₂), 3.54 (3H, с, 21-CH₃), 5.03–5.18 (2H, уш.с., 1,4-CH), 5.29 (1H, с, 14-CH), 6.98–7.43 (10H, м, 5',5'',6',6'',7',7'',8',8'',9',9"-CH). ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 14.02, 16.11, 16.97, 22.70, 23.04, 24.04, 26.75, 29.36, 29.70, 30.68, 31.02, 31.93, 32.56, 35.58, 36.24, 36.80, 38.22, 38.97, 40.65, 42.96, 46.90, 49.58, 50.10, 51.84, 56.23, 56.64, 68.18 (C-1), 69.76 (C-4), 125.00 (C-7'; C-7''), 126.26 (C-14), 128.22 (C-6'; C-6''; C-8'; C-8''), 128.51 (C-5'; C-5''; C-9'; C-9''), 141.81 (C-4'; C-4''), 144.58 (C-13), 172.23 (C-1'), 172.53 (C-1''), 183.75 (C-20). МС (APCI) *m/z* 695.8 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₄₅H₅₉O₆ 695.95). Найдено, %: С, 77.73; Н, 8.40. C₄₅H₅₈O₆. Вычислено, %: С, 77.77; Н, 8.41.

Антиоксидантная активность соединений. Исследуемые соединения (I–XIV) растворяли в DMSO и готовили серии разведений с концентрациями 1, 10, 100 и 1000 мкг/мл. В качестве

положительных контролей использовали аскорбиновую кислоту (ч.д.а., ООО “Компонент-реактив”) [21] и тролокс (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота, 97%, Macklin®, Китай) [22].

Метод FRAP (ferric reducing antioxidant power). На модели *in vitro* оценивали способность соединений восстанавливать Fe(III) в гексацианоферрате калия (K₃[Fe³⁺(CN)₆]) до Fe(II): K₄[Fe²⁺(CN)₆] с последующей реакцией с хлоридом Fe(III) с образованием окрашенного комплекса Fe₄³⁺[Fe²⁺(CN)₆]₃ (берлинская лазурь), имеющим максимум поглощения при 700 нм [23]. Растворы разных концентраций (100 мкл) добавляли в пробирки, содержащие 250 мкл фосфатного буфера (рН 6.6) и 250 мкл 1%-ного раствора калия гексацианоферрата(III). Реакционную смесь инкубировали при 50°C в течение 20–30 мин. Реакцию останавливали внесением 250 мкл 10%-ного раствора CCl₃COOH. Затем смесь центрифугировали для осаждения выпавшего осадка в течение 10 мин при 1500 об/мин. К 250 мкл надосадочной жидкости добавляли 250 мкл дистиллированной воды и 50 мкл 0.1%-ного раствора FeCl₃. Контрольным раствором служила реакционная смесь, содержащая 100 мкл DMSO или дистиллированной H₂O. Оптическую плотность растворов измеряли в трех повторях при длине волны 700 нм [24]. Значение результатов выражали в эффективной концентрации анализируемых соединений (EC₅₀, мкг/мл), при которой соединения восстанавливали половину содержащегося в реакционной смеси Fe(III) до Fe(II) относительно контрольного раствора.

Антиоксидантную активность (АОА, %) изучаемых образцов рассчитывали по формуле:

$$АОА = ((A_{оп} - A_{конт}) / A_{конт}) \times 100,$$

где *A*_{конт} – оптическая плотность отрицательного контроля реакционной смеси с растворителем, *A*_{оп} – оптическая плотность опытного соединения или положительного контроля с реакционной смесью.

Метод восстановления катион-радикала ABTS (ABTS radical scavenging activity). Способность соединений восстанавливать радикал катион 2,2'-азино-бис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновой кислоты (ABTS⁺) была изучена по методу [25, 26]. Для приготовления раствора катиона ABTS к 7 мМ водному раствору ABTS (Leap Chem Co, Ltd., Китай) добавляли 2.45 мМ раствор персульфата калия в соотношении 1 : 0.5 и оставляли на 6–10 ч в темноте при комнатной температуре до развития темно-синего окрашивания. Раствор катиона ABTS разбавляли фосфатным буфером (рН 7.4) до получения оптической плотности 0.70 ± 0.02 при 734 нм. К 10 мкл изучаемых образцов в различных концентрациях добавляли

1 мл рабочего раствора ABTS⁺, в качестве отрицательного контроля с раствором ABTS⁺ смешивали 10 мкл DMSO или фосфатного буфера. В качестве положительных контролей использовали тролокс и аскорбиновую кислоту.

Антиоксидантную активность (АОА, %) изучаемых образцов рассчитывали по формуле:

$$AOA = ((A_{\text{конт}} - A_{\text{оп}}) / A_{\text{конт}}) \times 100,$$

где $A_{\text{конт}}$ – оптическая плотность отрицательного контроля раствора ABTS⁺ с этанолом или фосфатным буфером, $A_{\text{оп}}$ – оптическая плотность опытного соединения или положительного контроля с раствором ABTS⁺.

Статистика. Каждую концентрацию образцов соединений изучали в трех параллельных анализах. Все измерения проводили на микропланшетном спектрофотометре с кюветным портом FlexA-200HT (Alsheng, Китай). Результаты представлены как среднее (M) и стандартное отклонение ($\pm$ SD). АОА соединений выражали в виде их эффективной концентрации (EC₅₀, мкг/мл), при которой соединения восстанавливают половину содержащегося в реакционной смеси железа(III) или ABTS-радикала относительно их начального содержания в реакционной смеси. С помощью программы Microsoft Excel 7 линейную зависимость АОА (%) от концентрации (мкг/мл) определяли методом регрессионного анализа, EC₅₀ рассчитывали по графику зависимости АОА (%) от концентрации (мкг/мл). Чем меньше значение EC₅₀ соединений, тем выше их АОА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез ацилированных производных метиловых эфиров 1β-гидрокси- и 1β,4α-дигидрокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты посредством реакции с ацилхлоридами в присутствии катализатора 4-диметиламинопиридина. Оценка антиоксидантной активности синтезированных соединений с использованием *in vitro* моделей FRAP и ABTS показала, что соединения (VI) и (XI) обладают значительно более выраженной активностью в модели FRAP по сравнению с исходными соединениями, что свидетельствует о повышенном восстановительном потенциале данных производных. В то же время соединения (II) и (III) проявляют универсальную активность, эффективно восстанавливая как ионы железа(III), так и нейтрализуя катион-радикал ABTS, что подчеркивает широкий спектр их антиоксидантного действия. Наблюдаемые различия в активности на моделях FRAP и ABTS указывают на важность применения комплексного подхода при оценке антиоксидантных свойств, учитывающего особенности механизма действия и условия анализа.

Кроме того, снижение активности некоторых соединений при высоких концентрациях может свидетельствовать о проявлении прооксидантных эффектов, что требует дальнейшего изучения для оценки их биохимического поведения и безопасности.

Таким образом, выявленные особенности активности подчеркивают перспективность дальнейшей структурной оптимизации исследуемых соединений для создания эффективных антиоксидантных агентов. Расширение спектра моделей, включающих более сложные биологические системы (клеточные, тканевые, *in vivo*), углубленное изучение механизмов антиоксидантного и прооксидантного действия, исследование метаболической стабильности, биодоступности и взаимодействия с клеточными мишенями для комплексной характеристики антиоксидантного потенциала в совокупности позволит создать эффективные и безопасные антиоксидантные препараты с заданным профилем действия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” и “Агидель” УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме государственного задания № 125020601629-0.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

ЕВТ проводила химические эксперименты, интерпретировала данные, подготовила иллюстративные материалы и текст статьи, ТАС и СФГ проводили биологические эксперименты, ОБК подготовила текст статьи.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ge J., Liu Z., Zhong Z., Wang L., Zhuo X., Li J., Jiang X., Ye X.-Y., Xie T., Bai R. // *Bioorg. Chem.* 2022. V. 124. P. 105817.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105817>
2. Poushali S., Imtiaz R.F., Fahad H., Abdur R.S.M., Mukhlesur R.M. // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 12. P. 2021.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.820312>
3. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Tolshtikov G.A., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. V. 22. P. 6481–6489.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.030>
4. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odnokov V.N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. V. 23. P. 6543–6550.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.09.006>
5. Sargazifar Z., Ghorbanian Charami D., Esmaeilzadeh Kashi M., Asili J., Shakeri A. // *Chem. Biodivers.* 2024. V. 21. P. e202400808.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202400808>
6. Seebach D. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1969. V. 8. P. 639–649.
<https://doi.org/10.1002/anie.196906391>
7. Satchell D.P.N. // *Q. Rev. Chem. Soc.* 1963. V. 17. P. 160–203.
<https://doi.org/10.1039/QR9631700160>
8. Pinder R.M., Brogden R.N., Sawyer P.R., Speight T.M., Spencer R., Avery G.S. // *Drugs.* 1976. V. 11. P. 245–307.
<https://doi.org/10.2165/00003495-197611040-00002>
9. Martin D.E., Salzwedel K., Allaway G.P. // *Antivir. Chem. Chemother.* 2008. V. 19. P. 107–113.
<https://doi.org/10.1177/095632020801900301>
10. Baltina L.A. // *Curr. Med. Chem.* 2003. V. 10. P. 155–171.
<https://doi.org/10.2174/0929867033368538>
11. Rasool A., Dar T.A. // *Med. Chem. Res.* 2025. V. 34. P. 745–763.
<https://doi.org/10.1007/s00044-025-03376-7>
12. Kazakova O.B., Medvedeva N.I., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Lopatina T.V., Yunusov M.S., Zaprutko L. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2010. V. 36. P. 771–778.
<https://doi.org/10.1134/S1068162010060142>
13. Tretyakova E., Heise N.V., Csuk R., Kazakova O. // *Nat. Prod. Res.* 2023. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2266107>
14. Bednarczyk-Cwynar B., Ruszkowski P., Günther A., Sip S., Bednarek-Rajewska K., Zalewski P. // *Molecules.* 2025. V. 30. P. 2661.
<https://doi.org/10.3390/molecules30122661>
15. Ramnath M.G., Thirugnanasampandan R., Sadasiyam M., Mohan P.S. // *Free Rad. Antiox.* 2015. V. 5. P. 1–5.
<https://doi.org/10.5530/fra.2015.1.1>
16. Justino G.C., Correia C.F., Mira L., Borges dos Santos R.M., Martinho S.J.A., Silva A.M., Santos C., Gigante B. // *J. Agric. Food Chem.* 2006. V. 54. P. 342–348.
<https://doi.org/10.1021/jf052062k>
17. Sultanova R.M., Sakhautdinov I.M. // *Chem. Nat. Compd.* 2019. V. 55. P. 47–51.
<https://doi.org/10.1007/s10600-019-02612-y>
18. Hassner A., Hart A.P., Pigza J.A. // 4-Dimethylaminopyridine / In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis.* John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
<https://doi.org/10.1002/047084289X.rd310.pub2>
19. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Флехтер О.Б., Спирихин Л.В., Галин Ф.З., Толстиков Г.А., Старикова З.А., Корлюков А.А. // *ЖОрХ.* 2008. Т. 44. С. 1623–1629.
20. Umamaheswari M., Asokkumar K., Rathidevi R., Sivashanmugam A.T., Subhadradevi V., Ravi T.K. // *J. Ethnopharmacol.* 2007. V. 110. P. 464–470.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.017>
21. Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. // *Free Radic. Biol. Med.* 1999. V. 26. P. 1231–1237.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3)
22. Tretyakova E.V., Sharafutdinova S.R. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2024. V. 50. P. 2618–2626.
<https://doi.org/10.1134/S1068162024060256>
23. Njus D., Kelley P.M., Tu Y.-J., Schlegel H.B. // *Free Radic Biol Med.* 2020. V. 159. P. 37–43.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>
24. Papagiouvannis G., Theodosis-Nobelos P., Rekka E.A. // *Molecules.* 2024. V. 29. P. 3763.
<https://doi.org/10.3390/molecules29163763>
25. Adjimani J.P., Asare P. // *Toxicol Rep.* 2015. V. 2. P. 721–728.
<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.04.005>
26. Wu Z., Tan B., Liu Y., Dunn J., Martorell Guerola P., Tortajada M., Cao Zh., Ji P. // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 2825.
<https://doi.org/10.3390/molecules24152825>

Synthesis and Antioxidant Activity of Dihydroquinopimaric Alcohol Acylates

E. V. Tretyakova^{*,#}, T. A. Sapozhnikova^{*}, S. F. Gabdrakhmanova^{*}, and O. B. Kazakova^{*}

[#] E-mail: tretyakovaelv@gmail.com

^{*} Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

Using acyl chlorides in the presence of 4-dimethylaminopyridine acylation of hydroxyl groups of 1 β -hydroxy- and 1 β ,4 α -dihydroxy-2,3-dihydroquinopimaric acid methyl esters was carried out. Methyl ester of 1 β ,4 α -dihydroxy-2,3-dihydroquinopimaric acid exhibits universal antioxidant activity, effectively acting in both the FRAP and ABTS models. Furthermore, four of the synthesized acylates possess significantly higher reducing potential compared to the starting compounds, highlighting the potential for further optimization of these derivatives to create effective antioxidant agents.

Keywords: abietane diterpenoids, dihydroquinopimaric acid, esters, acylation, antioxidant activity