

УДК 543.552

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2026.3.7

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЭДАРАВОНА: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

© Ю. А. Перфилова^{1*}, Л. Р. Загитова¹, П. Р. Кутепова²,
Л. Р. Ульмаскулова², Р. Л. Сафиуллин¹, С. А. Грабовский¹

¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

²Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

*Email: julijajarkaeva05@gmail.com

Методами циклической и дифференциально-импульсной вольтамперометрии изучено электрохимическое окисление антиоксиданта эдаравона на стеклоуглеродном электроде. Обнаружен необратимый анодный пик при 0,439 В (Ag/AgCl), соответствующий ЕС-механизму с последующей химической реакцией радикального интермедиата. Диффузионный контроль процесса подтвержден линейной зависимостью тока от квадратного корня скорости сканирования. Наклон зависимости потенциала пика от pH в кислой области (52 мВ/ед. pH) указывает на протон-сопряженный перенос электрона ($1e^-/1H^+$). Методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии продемонстрирована линейная корреляция между током пика и концентрацией эдаравона в интервале 0,016–0,5 мМ с пределом обнаружения 8×10^{-6} М.

Ключевые слова: эдаравон, циклическая вольтамперометрия, антиоксидант, ЕС-механизм, таутомерия, PCET.

Введение

Эдаравон (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он) – синтетический антиоксидант, обладающий выраженной нейропротекторной активностью. Препарат успешно применяется в клинической практике для лечения острого ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза [1–2]. Часто его терапевтическое действие связывают со способностью эффективно нейтрализовать активные формы кислорода, такие как пероксильные и гидроксильные радикалы, а также пероксинитрит [3–4].

Механизм антиоксидантного действия эдаравона включает перенос атома водорода (НАТ) и/или одноэлектронный перенос (SET), причем реакционная способность соединения сильно зависит от его таутомерного состава и кислотно-основных свойств в растворе [5–6]. Эдаравон существует в растворе в виде нескольких таутомерных форм (кето-, енольной и аминной), соотношение которых определяется полярностью среды и значением pH [6–7]. Это делает изучение его редокс-поведения в водных и водно-органических средах особенно важным для понимания биологической активности и разработки новых аналогов с улучшенными свойствами [7].

Электрохимические методы, в частности циклическая вольтамперометрия (ЦВА), широко применяются для исследования редокс-свойств антиоксидантов [8–9]. Они позволяют определять потенциалы окисления, оценивать обратимость электродных процессов, выявлять участие протонов в стадии переноса электрона и анализировать кинетические характеристики электродных реакций [9–10]. Важно, что механизмы, лежащие в основе антиоксидантной защиты (SET и НАТ), имеют прямую электрохимическую аналогию – процессы одноэлектронного окисления и сопряженного переноса электрона и протона (СПЕТ) [10]. В этом контексте данные *in vitro*, полученные методом ЦВА, позволяют моделировать редокс-превращения эдаравона в физиологических условиях и прогнозировать его реакционную способность по отношению к свободным радикалам.

Современные исследования показывают, что электрохимические подходы к изучению антиоксидантов активно развиваются. Эффективность ЦВА для оценки синергетического эффекта фенольных соединений и аминокислот была подтверждена в работе [11], оптимизировав параметры измерений для каждого класса биологически активных веществ. В работе [12] предложен двухстадийный хроноамперометрический метод определения антиоксидантной способности водных экстрактов лекарственных растений, демонстрирующий высокую чувствительность и воспроизводимость. Особого внимания заслуживает работа [13], в которой установлено, что использование пробирок для забора крови с литиевым гепарином и активатором сгустка наиболее предпочтительно для электрохимического анализа антиоксидантного статуса биологических жидкостей – важный вывод для будущих клинических исследований эдаравона. Электрохимическое окисление антиоксиданта эдоксабана детально изучили на угольно-пастовом электроде, показав необратимый контролируемый диффузией механизм окисления [14]. В работе [15] синтезирована серия производных эдаравона и их комплексов Cu(II); все соединения продемонстрировали высокую антиоксидантную активность, а DFT-расчеты позволили связать экспериментальные данные с электронной структурой молекул.

Несмотря на высокую фармакологическую значимость эдаравона, его электрохимическое поведение в водно-буферных средах исследовано недостаточно подробно. Имеющиеся в литературе работы в основном посвящены радикальной активности и квантово-химическому моделированию [5–7; 16–19], тогда как прямые электрохимические измерения параметров окисления (потенциал пика, обратимость, зависимость от pH и скорости сканирования) носят фрагментарный характер. В частности, остается невыясненным вклад каждой из таутомерных форм в наблюдаемый анодный отклик, а также роль протонов в лимитирующей стадии переноса электрона. Важно отметить, что электрохимическая реакция эдаравона может служить основой для его электроорганического синтеза: как показано в работе [20], анодное окисление катехолов в присутствии эдаравона приводит к образованию конденсированных полигетероциклических соединений по каскадному механизму, что открывает возможности для «зеленого» синтеза новых производных.

Целью настоящей работы являлось изучение электрохимического окисления эдаравона методом циклической и дифференциально-импульсной вольтамперометрии (ДИВ) на стеклоуглеродном электроде (СУЭ) в широком диапазоне pH и скоростей сканирования.

Особое внимание уделено установлению роли таутомерных превращений и возможности применения электрохимических методов для количественного определения препарата. Полученные результаты позволяют не только восполнить пробел в фундаментальных знаниях о редокс-химии эдаравона, но и создать основу для разработки электрохимических сенсоров для его анализа в фармацевтических препаратах и биологических жидкостях.

Материалы и методы

Электрохимические измерения проводили с использованием потенциостата/гальваностата AUTOLAB PGSTAT 204 (Metrohm Autolab Inc., Нидерланды) с программным обеспечением Nova в трехэлектродной ячейке. В качестве рабочего электрода использовали СУЭ (диаметр 3 мм), электродом сравнения служил хлоридсеребряный электрод (Ag/AgCl насыщенный 3,5 М KCl), вспомогательным электродом – стеклоуглеродный стержень. Перед каждым измерением поверхность СУЭ механически полировали на микротканевой подложке (Spec-Cloth Adhesive) с использованием деагломерированной суспензии оксида алюминия с размером частиц 0,3 мкм производства Allied High Tech Products (США). После каждого этапа полировки электрод кратковременно промывали деионизованной водой и высушивали на воздухе.

Растворы эдаравона готовили растворением точной навески вещества в минимальном объеме ДМСО с последующим разбавлением фосфатным буферным раствором (pH 6,9). Конечная концентрация ДМСО в ячейке во всех случаях не превышала 1 об.%. Исследование влияния pH проводили в универсальном буферном растворе Бриттона–Робинсона (БРБ) в диапазоне pH 1,9–10,0 (Seven Compact pH/Ion S220, Mettler-Toledo AG, Швейцария) с использованием стеклянного электрода. Перед использованием стеклянного электрода проводили его калибровку по стандартным буферным растворам. Перед измерениями растворы деаэрировали аргоном в течение 10 мин.

Циклические вольтамперограммы регистрировали в диапазоне потенциалов – 0,6–1,5 В при скоростях сканирования 20–200 мВ/с.

Дифференциально-импульсные вольтамперограммы регистрировали в диапазоне потенциалов 0,0–1,5 В с амплитудой 25 мВ, интервалом времени 0,5 с, временем модуляции импульса 0,05 с и скоростью сканирования 20 мВ/с при концентрациях эдаравона 0,016–0,5 мМ. Обработка исходных ДИВ проводилась с использованием коррекции базовой линии в линейном режиме методом касательных в программном обеспечении Nova.

Результаты и их обсуждение

Методом циклической вольтамперометрии изучено электрохимическое поведение эдаравона на СУЭ в фосфатном буферном растворе (ФБР, pH 6,9). На анодной ветви циклической вольтамперограммы наблюдается один четко выраженный пик окисления при потенциале $E_p = 0,439$ В (отн. Ag/AgCl). Катодный пик на обратной ветви отсутствует, что указывает на необратимый характер электродного процесса (рис. 1а). Вероятно, после стадии переноса электрона образующийся радикальный интермедиат быстро вступает в последующую химическую реакцию, что соответствует ЕС-механизму электроокисления [10; 21].

На вольтамперограмме эдаравона, помимо основного пика, наблюдается дополнительный малоинтенсивный пик (плечо) при потенциале $E_{p2} \approx 0,708$ В, который может быть связан с дальнейшим окислением продукта электрохимической реакции. Согласно литературным данным, эдаравон существует в виде смеси трех таутомерных форм [6–7]. Современные квантово-химические расчеты и кинетические исследования [5] показывают, что наиболее устойчивой в растворе является енольная форма 1с, которая доминирует в равновесии. Вероятнее всего, основной пик может быть отнесен к окислению этой формы, а дополнительные пики могут быть отнесены к окислению менее устойчивой таутомерной формы 1а (с CH_2 -группой в положении 4).

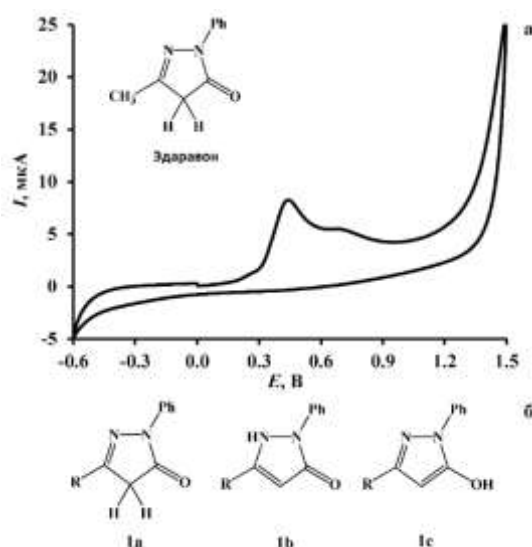


Рис. 1. (а) ЦВА эдаравона (0,5 мМ) на СУЭ (скорость сканирования 100 мВ/с, ФБР pH 6,9, Ag/AgCl); (б) таутомерные формы эдаравона.

Для изучения влияния скорости сканирования на ток пика окисления эдаравона были зарегистрированы ЦВА в диапазоне 20–200 мВ/с (рис. 2а). Линейная зависимость тока пика от квадратного корня из скорости сканирования является ключевым доказательством того, что процесс окисления исследуемого соединения на электроде контролируется диффузией. Это означает, что скорость всего электродного процесса лимитируется скоростью подвода молекул вещества из объема раствора к поверхности электрода. Данный механизм является наиболее распространенным для электроокисления в объемном растворе и служит основой для корректного анализа [21]. Значение коэффициента b в координатах $\lg I_p - \lg v$ (критерий Семерано) составило 0,52 (рис. 2в), что также свидетельствует о диффузионном контроле процесса окисления эдаравона.

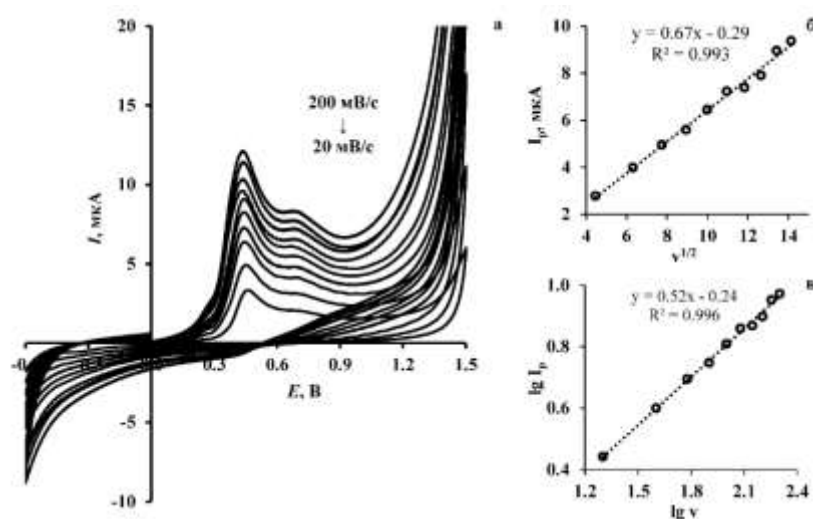


Рис. 2. а) ЦВА эдаравона (0,5 мМ, ФБР pH 6,9, Ag/AgCl) на СУЭ, полученные при разных скоростях сканирования; б) соответствующая зависимость тока пика от квадратного корня из скорости сканирования; в) соответствующая зависимость логарифма тока пика от логарифма скорости сканирования.

Изучение влияния pH выявило линейную зависимость потенциала основного пика от pH в кислой области (до pH 5,5) с наклоном 52 мВ/ед. pH (рис. 3б), что близко к теоретическому значению Нернста и указывает на протон-сопряженный механизм переноса электрона (PCET, $1e^-/1H^+$) [10; 12]. При pH > 5,5 наблюдается излом на зависимости E_p –pH, связанный с депротонированием молекулы и изменением механизма окисления. Форма вольтамперных кривых также меняется с ростом pH. В кислой среде доминирует один пик (1), дополнительные пики или плечи практически отсутствуют. Это согласуется с преобладанием енольной формы Ic в кислой среде (протонирование стабилизирует енольную структуру). В нейтральной и щелочной области появляется небольшое плечо перед основным пиком (2), причем потенциал этого плеча линейно зависит от pH (рис. 3г), а его интенсивность незначительно растет. Данное плечо может соответствовать окислению таутомерной формы Ia, которая

согласно расчетным данным [5] имеет более низкий потенциал ионизации, чем стабильная енольная форма 1с. Увеличение доли формы 1а при повышении pH объясняет рост интенсивности плеча. После основного пика наблюдается слабая волна без четкой зависимости от pH (рис. 3а), которая может быть связана с продуктами окисления эдаравона.

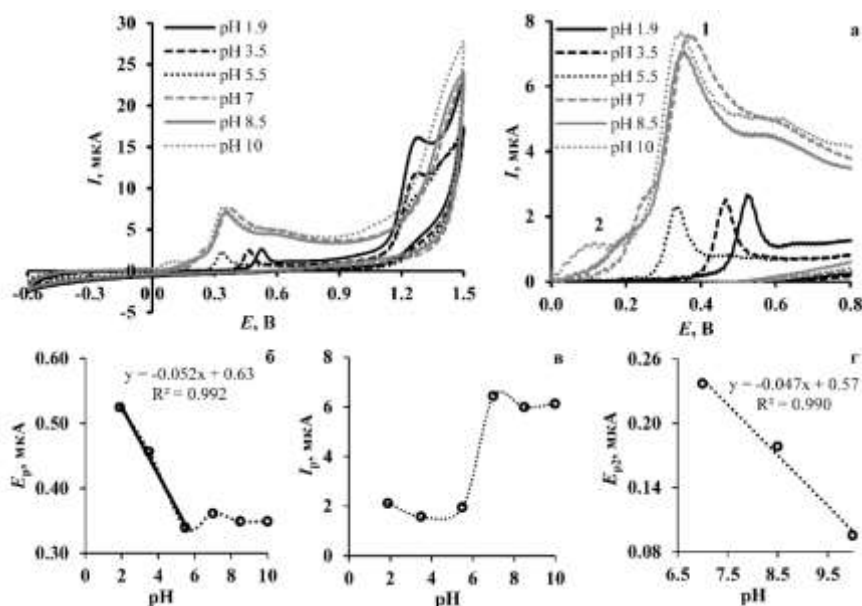


Рис. 3. (а) ЦВА эдаравона (0,5 мМ, БРБ, Ag/AgCl) на СУЭ при различных значениях pH; зависимости (б) потенциала и (в) тока пика 1 от pH; (г) зависимости потенциала пика 2 от pH (скорость сканирования 100 мВ/с, Ag/AgCl).

Методом дифференциально-импульсной вольтамперометрии установлена линейная зависимость тока пика от концентрации эдаравона в диапазоне 0,016–0,5 мМ (рис. 4б), что подтверждает возможность количественного определения препарата данным методом. В связи с высокой чувствительностью и разрешением ДИВ на соответствующих вольтамперограммах наблюдается выраженный правый пик, а также небольшое левое плечо, проявляющееся на вольтамперограммах растворов с высокой концентрацией (рис. 4а). Рассчитанное по 3 σ -критерию значение предела обнаружения составило 8×10^{-6} М.

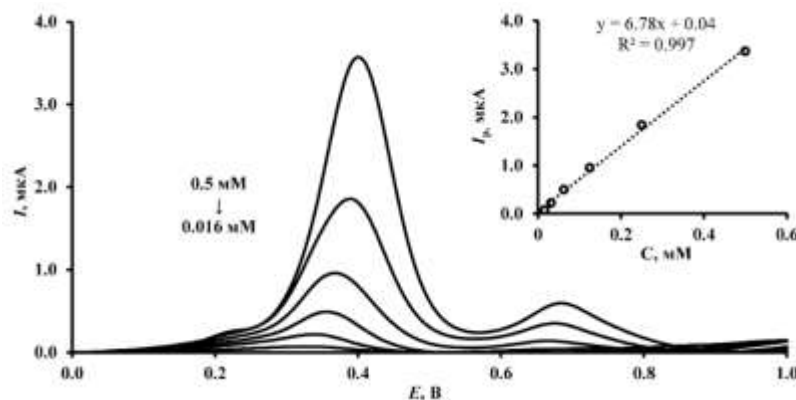


Рис. 4. ДИВ эдаравона на СУЭ, полученные при разных концентрациях (скорость сканирования 100 мВ/с, ФБР pH 6,9, Ag/AgCl); вставка: соответствующий калибровочный график.

Заключение

Таким образом, электрохимическое окисление эдаравона представляет собой сложный процесс, определяемый таутомерными равновесиями, кислотно-основными свойствами и протон-сопряженным переносом электрона. В работе методами ЦВА и ДИВ изучено электрохимическое окисление эдаравона на стеклоуглеродном электроде. Установлен необратимый ЕС-механизм с диффузионным контролем ($b = 0.52$). Основным анодным пиком (0,439 В при pH 6,9) отнесен к окислению енольной таутомерной формы, дополнительное плечо – к NH-таутомеру. Наклон E_p -pH в кислой области (52 мВ/pH) подтверждает PCET-механизм ($1e^-/1H^+$). Методом

ДИВ получена линейная калибровка в диапазоне 0,016–0,5 мМ с пределом обнаружения 8×10^{-6} М, что открывает перспективы для электрохимического количественного анализа препарата. Полученные данные углубляют понимание молекулярных механизмов антиоксидантной активности эдаравона и открывают перспективы для его электрохимического анализа в биологических средах.

Работа выполнена в рамках гос. задания «Кинетическое, спектрально-люминесцентное и теоретическое исследование ключевых интермедиатов в химических и биохимических процессах окисления» рег. №ННЮКТР 125020601626-9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018. Vol. 62. No. 1. P. 20–38.
2. Unno Y., Katayama M., Shimizu H. Does functional outcome in acute ischaemic stroke patients correlate with the amount of free-radical scavenger treatment? A retrospective study of edaravone therapy // *Clinical Drug Investigation*. 2010. Vol. 30. No. 3. P. 43–55.
3. Yamamoto Y., Kuwahara T., Watanabe K., Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one // *Redox Report*. 1996. Vol. 2. No. 5. P. 333–338.
4. Lin M., Katsumura Y., Hata K., et al. Pulse radiolysis study on free radical scavenger edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) // *Journal of Photochemistry and Photobiology B*. 2007. Vol. 89. No. 1. P. 36–43.
5. Grabovskii S. A., Migranov A. R., Yakupova L. R., et al. Antioxidant mechanism of edaravone and its amin1e analogs: Combined kinetic and DFT study // *Bioorganic Chemistry*. 2025. Vol. 167. Art. 109270.
6. Khalifa M. E. Synthesis and molecular modeling of novel bio-functional moieties derived from 2-cyanoacetamide-3,4,5-substituted thiophene as human carcinoma growth inhibitors // *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1215. Art. 128270.
7. Borges R. S., Queiroz A. N., Mendes A.P.S., et al. Density functional theory (DFT) study of edaravone derivatives as antioxidants // *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. Vol. 13. No. 6. P. 7594–7606.
8. Chevion S., Roberts M. A., Chevion M. Evaluation of antioxidant activity by cyclic voltammetry // *Free Radical Biology and Medicine*. 2000. Vol. 28. No. 6. P. 860–870.
9. Zheng Y., Karimi-Maleh H., Fu L. Evaluation of antioxidants using electrochemical sensors: A bibliometric analysis // *Sensors*. 2022. Vol. 22. No. 9. Art. 3238.
10. Costentin C., Robert M., Savéant J.-M. Concerted proton-electron transfers // *Accounts of Chemical Research*. 2010. Vol. 43. No. 7. P. 1019–1029.
11. Jara-Palacios M. J., Begines E., Heredia F. J., et al. Effectiveness of cyclic voltammetry in evaluation of the synergistic effect of phenolic and amino acids compounds on antioxidant activity: Optimization of electrochemical parameters // *Foods*. 2024. Vol. 13. No. 6. P. 906–922.
12. Lukonina Y., Ziyatdinova G. Two-step chronoamperometric determination of antioxidant capacity of water extracts from medicinal plants // *Engineering Proceedings*. 2024. Vol. 82. No. 1. P. 58–64.
13. Goroncharovskaya I. V., Evseev A. K., Shabanov A. K., Petrikov S. S. Electrochemical analysis of antioxidant status of biological media in different sampling and storage conditions // *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2024. Vol. 89. No. 4. P. 539–549.
14. Rocha M. O., Dallegre A., Klein T.M., et al. Electrochemical oxidation of edoxaban and its determination in pharmaceutical samples and human serum // *Microchemical Journal*. 2024. Vol. 200. Art. 110926.
15. Divya Mohan R., Anaswara S. A., Kulkarni N. V., et al. Synthesis, characterization and assessment of antioxidant and melanogenic inhibitory properties of edaravone derivatives // *Antioxidants*. 2024. Vol. 13. No. 9. Art. 1148.
16. Queiroz A. N., Martins C. C., Santos K.L.B., et al. Experimental and theoretical study on structure-tautomerism among edaravone, isoxazolone, and their heterocycles derivatives as antioxidants // *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1215. Art. 128270.
17. Queiroz A. N., Mendes P.S.A., Leal M. S., et al. Tautomerism and radical-scavenging activity of edaravone by DFT methods // *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*. 2010. Vol. 7. No. 7. P. 153–156.
18. Pérez-González A., Galano A. Ionization energies, proton affinities, and pKa values of a large series of Edaravone derivatives: implication for their free radical scavenging activity // *Journal of Physical Chemistry B*. 2011. Vol. 115. No. 34. P. 10375–10384.
19. Amekura S., Nakajima M., Watanabe M., et al. 4-Cl-edaravone and (E)-2-chloro-3-[(E)-phenyldiazenyl]-2-butenic acid are the specific reaction products of edaravone with hypochlorite // *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2020. Vol. 67. No. 2. P. 159–166.
20. Khodaei M. M., Alizadeh A., Kanjouri T. Cost-effective electrosynthesis of a series of edaravones through an electrochemical-assisted domino heteroannulation and paired electrochemical process // *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2015. Vol. 12. P. 2233–2243.
21. Bard A. J., Faulkner L. R. *Electrochemical methods: Fundamentals and applications*. 2nd ed. New York: Wiley, 2001.

Поступила в редакцию 19.06.2026 г.

DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2026.3.7

**ELECTROCHEMICAL OXIDATION OF EDARAVONE:
A STUDY BY CYCLIC VOLTAMMETRY****© Yu. A. Perfilova^{1*}, L. R. Zagitova¹, P. R. Kutepova², L. R. Ulmaskulova²,
S. A. Grabovskii¹, R. L. Safiullin¹**¹*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS
71 Oktyabrya pr., 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*²*Ufa University of Science and Technology
32 Zaki Validi st., 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.***Email: julijajarkaeva05@gmail.com*

The electrochemical oxidation of the antioxidant edaravone on a glassy carbon electrode was studied by cyclic and differential pulse voltammetry. An irreversible anodic peak at 0.439 V (vs. Ag/AgCl) was observed, corresponding to an EC mechanism with a subsequent chemical reaction of a radical intermediate. An additional peak at 0.708 V is attributed to the oxidation of a minor tautomer (NH-form). Diffusion control of the process was confirmed by the linear dependence of the current on the square root of the scan rate ($b = 0.52$). The slope of the peak potential vs. pH in the acidic region (52 mV/pH unit) indicates a proton-coupled electron transfer ($1e^-/1H^+$). Differential pulse voltammetry demonstrated a linear correlation between the peak current and edaravone concentration in the range 0.016–0.5 mM with a detection limit of 8×10^{-6} M.

Keywords: edaravone, cyclic voltammetry, antioxidant, EC mechanism, tautomerism, PCET.

*Received 19.06.2026.***Об авторах / About the authors****ПЕРФИЛОВА Юлия Анатольевна**

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
канд. хим. наук, научный сотрудник
лаборатории химической кинетики.
Email: julijajarkaeva05@gmail.com
Web of Science ResearcherID: Q-2633-2017,

PERFILOVA Yulia Anatolievna

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS,
Cand. Chem. Sci., Researcher of the Laboratory of Chemical Kinetics,
Email: julijajarkaeva05@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0085-436X.
Web of Science ResearcherID: Q-2633-2017.
Scopus Author ID 56872864300.

ЗАГИТОВА Лиана Рустамовна

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
канд. хим. наук, научный сотрудник
лаборатории химической кинетики.
Email: kabirowa.lian@yandex.ru
Web of Science ResearcherID: AAE-1208-2019,

ZAGITOVA Liana Rustamovna

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS,
Cand. Chem. Sci., Senior Researcher
of the Laboratory of Chemical Kinetics,
Email: Kabirowa.lian@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7769-7614.
Web of Science ResearcherID: AAE-1208-2019.
Scopus Author ID: 57201803011.

КУТЕПОВА Полина Ренатовна, Уфимский университет
науки и технологий,
студентка 3 курса.
Email: kutyakutyavna@vk.com

KUTEPOVA Polina Renatovna
Ufa University of Science and Technology,
3rd year student,
Email: kutyakutyavna@vk.com

УЛЬМАСКУЛОВА Лиана Руслановна

Уфимский университет науки и технологий,
студентка 3 курса.
Email: liana.ulmaskulova@yandex.ru

ULMASKULOVA Liana Ruslanovna

Ufa University of Science and Technology,
3rd year student,
Email: liana.ulmaskulova@yandex.ru

ГРАБОВСКИЙ Станислав Анатольевич

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,
канд. хим. наук, доцент, старший научный сотрудник
лаборатории химической кинетики.
Email: stas_g@anrb.ru
Web of Science ResearcherID: JFJ-2384-2023,

GRABOVSKII Stanislav Anatolievich

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS,
Cand. Chem. Sci., Senior Researcher of the Laboratory
of Chemical Kinetics,
Email: stas_g@anrb.ru
ORCID: 0000-0002-7754-5389.
Web of Science ResearcherID: JFJ-2384-2023.
Scopus Author ID: 8257698500.

САФИУЛЛИН Рустам Лутфуллович

Уфимский институт химии УФИЦ РАН,

др. хим. наук, зав. лабораторией химической кинетики,

Email: safiullinrl@anrb.ru

Web of Science ResearcherID: E-6732-2015,

SAFIULLIN Rustam Lutfullovich

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of RAS,

Dr. Chem. Sci., Head of the Laboratory of Chemical Kinetics,

Email: safiullinrl@anrb.ru

ORCID: 0000-0003-4830-1681.

Web of Science ResearcherID: E-6732-2015.

Scopus Author ID: 7004260275.