

М. П. Немерюк, Н. Б. Григорьев, Н. И. Травень,
В. И. Левина, Е. В. Дехтярев, Т. С. Сафонова

ИССЛЕДОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ ДИПИРИМИДО[4,5-*b*][4',5'-*e*][1,4]ТИАЗИНА

Методом полярографии изучены окислительно-восстановительные свойства как свободнорадикальных, так и восстановленных форм производных дипириמידо[4,5-*b*][4',5'-*e*][1,4]тиазина. Обнаружено, что эти соединения могут участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, таких, как окисление тиолов и аскорбиновой кислоты (радикальная форма) и восстановление кислорода (восстановленная форма). Это позволяет рассматривать их как систему, способную моделировать некоторые процессы окисления-восстановления, протекающие в живом организме.

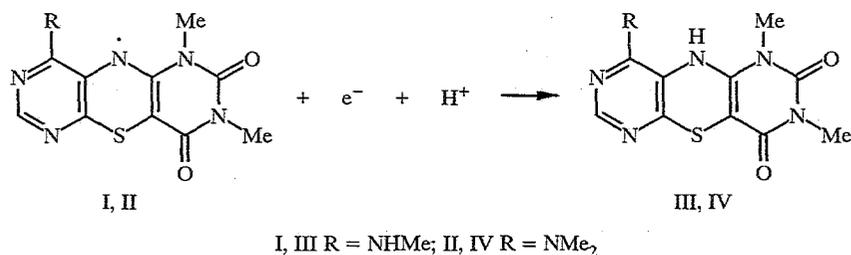
Производные трициклических систем, содержащие структурный фрагмент урацила, интенсивно изучаются в связи со способностью некоторых из них участвовать в окислительно-восстановительных реакциях [1—3]. В работах [4—5] мы показали, что производные 6,8-диметил-7,9-диоксодипириמידо[4,5-*b*][4',5'-*e*][1,4]тиазина могут существовать в форме стабильных свободных радикалов и вступают в реакции одноэлектронного окисления-восстановления. В настоящей статье на примере 4-диметиламино-, 4-метиламино-7,9-диоксо-6,8-диметил-5Н-6,7,8,9-тетрагидродипириמידо[4,5-*b*][4',5'-*e*][1,4]тиазинов — их свободнорадикальных I, II и восстановленных форм III, IV с привлечением полярографического метода изучена способность этого класса веществ участвовать в реакциях окисления соединений, содержащих тиольную группу, окисления аскорбиновой кислоты и восстановления кислорода (см. схемы 1—3).

С целью получения данных по электроноакцепторным свойствам соединений I, II исследовалась их реакция электровосстановления на ртутном капельном электроде.

Ввиду очень плохой растворимости веществ I, II весьма важное значение при получении полярографических данных приобретает нахождение оптимального состава электролита фона и, в первую очередь, выбор растворителя, удовлетворяющего обычным условиям полярографирования — обеспечение достаточно широкой области идеальной поляризуемости ртутного электрода и растворимости деполяризатора, соответствующей его концентрации в растворе в пределах 10^{-3} ... 10^{-5} моль/л. Такие широко распространенные и почти универсальные растворители, как диметилформамид и ацетонитрил, не вполне удовлетворяют данным требованиям, а применение хлороформа не всегда удобно из-за его электровосстановления при потенциалах отрицательнее -1,0 В (насыщенный каломельный электрод). Наиболее точные и воспроизводимые результаты получены нами в растворе муравьиной кислоты, которая, как известно, используется в практике полярографии, в частности при исследовании процессов электровосстановления переходных металлов [6]. Обнаружено, что на катодных полярограммах метиламино- и диметиламинопроизводных I, II в муравьиной кислоте наблюдаются две волны с потенциалами полуволн ($E_{1/2}$) -0,35 и -1,1 В, причем высоты волн в обоих случаях примерно одинаковы. Для первой волны линейная зависимость предельного диффузионного тока от концентрации сохраняется во всей измеряемой области концентраций (от 10^{-5} до 10^{-3} М). Величина α_n (α — коэффициент переноса, n — число электронов, принимающих участие в электрохимиче-

ской реакции), определенная из зависимости $\lg[i/(i_{пр} - i)] - E$, равна приблизительно 140 мВ, что соответствует необратимому одноэлектронному процессу. Необратимость этой катодной реакции подтверждается также данными циклической вольтамперометрии — различие в потенциалах катодного и анодного пиков на полярограммах достигает 150 мВ. При изменении pH раствора от 0,3 (муравьиная кислота—вода, 1 : 1) до 2,85 (смеси водной муравьиной кислоты с раствором NaOH) $E_{1/2}$ сдвигался в отрицательную сторону ($dE_{1/2}/dpH = 100$ мВ), что подтверждает участие в электрохимическом процессе катионов H_3O^+ . Все это позволяет предложить следующую схему реакции:

Схема 1

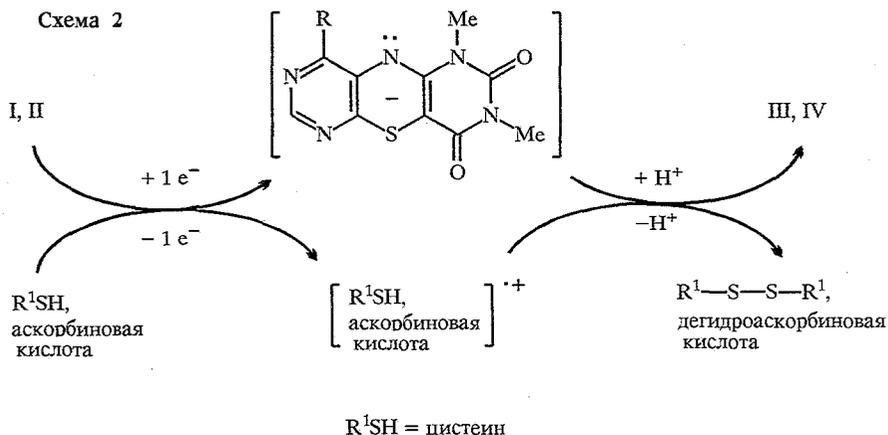


Вследствие понижения сольватирующей способности молекул тиазинилрадикалов I, II можно было бы ожидать образования их димеров в растворе. Однако отсутствие на полярограммах дополнительных волн восстановления димера, а также независимость формы волны восстановления радикалов в интервале температур от 6 до 25 °С позволяет исключить наличие димеров в растворе. Кроме того, расчет концентрации парамагнитных центров из данных ЭПР [4] показывает, что исследуемые соединения в растворе практически полностью находятся в форме мономерных радикалов I, II.

Вторая волна метиламино- и диметиламинопроизводных I, II с $E_{1/2} = -1,1$ В связана, скорее всего, с нерадикальной реакцией электрохимического гидрирования пиримидинового цикла молекулы. Отметим, что волны при тех же потенциалах наблюдаются и для восстановленных производных типа III, IV. Исследование электрохимических свойств соединений III, IV в значительной степени затруднено вследствие легкости их окисления кислородом воздуха. В твердом состоянии окраска восстановленных производных типа III, IV в течение 3...4 дней на воздухе меняется от желтой до сине-зеленой, что указывает на образование тиазинилрадикалов I, II и свидетельствует о нестойкости восстановленных форм. Растворы соединений III, IV изменяют окраску с первых минут растворения. На катодных полярограммах появляются волны, $E_{1/2}$ которых соответствует электровосстановлению соответствующих радикалов I, II. Наблюдающиеся анодные волны окисления восстановленных форм носят невоспроизводимый характер и не могут дать достоверную информацию о механизме реакции вследствие ее осложнения процессом электроокисления ртути и химического взаимодействия адсорбированных продуктов реакций электроокисления ртути и соединений III, IV.

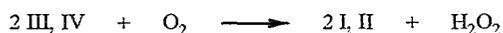
При добавлении в раствор тиазинилрадикалов I, II восстановителей, таких, как цистеин и аскорбиновая кислота, происходит изменение цвета раствора от синего к зеленовато-желтому, что свидетельствует о переходе радикальной формы в восстановленную форму. Однако образующиеся в результате реакции цистин и дегидроаскорбиновая кислота дают катодные волны, маскирующие волну восстановления радикалов I, II.

При растворении восстановленных форм дипиримидотиазинов III, IV в деаэрированном водном диметилформамиде редокс-потенциал системы соответствует $-0,180$ В. Последующее продувание раствора воздухом приводит к сдвигу потенциала до $-0,08$ В. Этот сдвиг связан, скорее всего, с

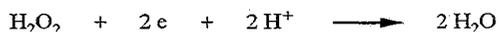


образованием перекиси водорода в результате реакции соединений III, IV с кислородом воздуха (см. схему 3).

Схема 3

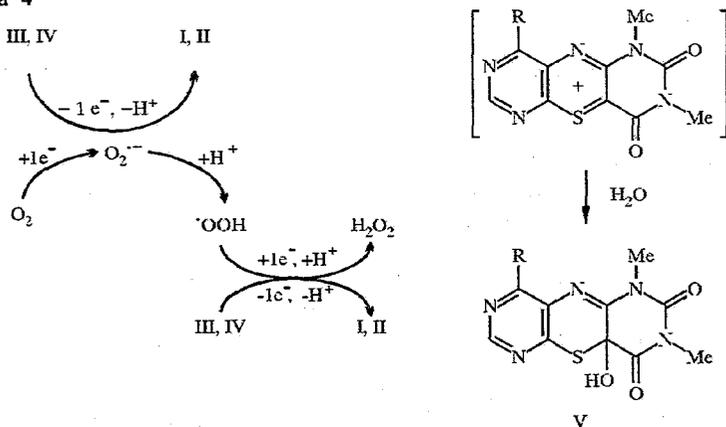


Перекись водорода может быть обнаружена по волне ее электровосстановления. Действительно, на полярограммах соединений III, IV, растворы которых приготовлены на недеаэрированной дистиллированной воде, наблюдается двухэлектронная волна с $E_{1/2} = -0,85 \text{ В}$, что соответствует процессу электровосстановления H_2O_2 [7]:



Таким образом, изучение электрохимических свойств производных 7,9-диоксо-6,8-диметил-5Н-6,7,8,9-тетрагидродипиримидо[4,5-*b*][4',5'-*e*]-[1,4]тиазина показывает их достаточно высокую реакционную способность в отношении окисления аскорбиновой кислоты, а также субстратов, содержащих тиольные группы. Кроме того, обнаружена их способность в аэробных условиях превращать кислород воздуха в перекись водорода. Это дает основание рассматривать свободнорадикальную форму дипиримидотиазинов совместно с ее восстановленной модификацией как систему, способную моделировать некоторые процессы окисления-восстановления, протекающие в живых организмах, например первую стадию последовательного и обратимого превращения флавиновых коферментов. В то же время свободнорадикальная форма, несмотря на свою необычайную устойчивость, способна не только восстанавливаться, но и подвергаться окислению, приводящему к образованию угловых производных V, содержащих гидроксил в положении 9а молекулы (см. схему 4).

Схема 4



Реакция образования соединений V необратима и при избытке окислителя может полностью вывести радикальную форму из системы. Подобной особенностью обладают тиааналоги аллоксазинов [5, 8], что и отличает их от других близких по структуре гетероциклических систем, проявляющих окислительно-восстановительные свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полярографические измерения проводили в термостатированной ячейке при $25 \pm 0,1$ °C. Использовали ртутный капельный электрод с лопаточкой для принудительного отрыва капель, электрод сравнения — насыщенный каломельный электрод. Для освобождения от кислорода воздуха растворы перед измерением продували азотом. Фоновым электролитом служил раствор муравьиной кислоты (1 : 1). Полярограммы регистрировали в интервале потенциалов +0,2... 1,3 В при скорости наложения потенциала 10 мВ/с в постоянноточковом режиме на полярографе ОН-105 (Radelkis, Венгрия). Циклические вольтамперограммы сняты на электрохимической системе PAR-170 при скоростях от 10 до 250 мВ/с.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ikeuchi Y., Tanaka K., Chen King, Yoneda F.* // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40. — P. 282.
2. *Chen King, Tanaka K., Yoneda F.* // Chem. Pharm. Bull. — 1990. — Vol. 38. — P. 307.
3. *Chen King, Tanaka K., Yoneda F.* // Chem. Pharm. Bull. — 1990. — Vol. 38. — P. 612.
4. *Немерюк М. П., Травень Н. И., Арутюнян Т. Г., Шатухина Е. А., Нерсисян Н. А., Анисимова О. С., Соловьева Н. П., Перслени Е. М., Шейнкер Ю. Н., Сокол О. Г., Казакова В. М., Сафонова Т. С.* // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 258.
5. *Соловьева Н. П., Анисимова О. С., Шейнкер Ю. Н., Немерюк М. П., Травень Н. И., Арутюнян Т. Г., Шатухина Е. А., Сафонова Т. С.* // ХГС. — 1992. — № 10. — С. 1426.
6. *Timmermans J.* Physico-chemical constants of pure organic compounds. — Elsevier, Amsterdam, 1950.
7. *Bruschweiler A., Minkoff G. S.* // Anal. chim. acta. — 1955. — Vol. 12. — P. 86.
8. *Fenner H., Granert R. W., Tasendorf L.* // Arch. Pharm. (Weinheim). — 1981. — Bd 314. — S. 1015.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815

Поступило в редакцию 09.12.96