

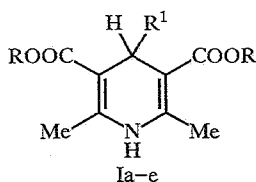
Д. Тирзите, Г. Тирзитис, Д. Антипова

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА ПО ОТНОШЕНИЮ К ИОНАМ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА

3,5-Дикарбонильные производные 2,6-диметил-1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП), в зависимости от природы заместителей в положении 4 и в 3,5-сложноэфирных группах, могут восстанавливать ионы трехвалентного железа до двухвалентного. Эта способность у исследованных производных 1,4-ДГП менее выражена, чем у аскорбиновой кислоты, а у производных, обладающих антиоксидантной активностью, она ниже, чем у известных антиоксидантов ионола (БОТ) и тролокса.

Ионы железа являются инициаторами и ускорителями перекисного окисления липидов [1, 2], в том числе жиров и масел [3], а также деградации биосубстратов [4]. Антиоксиданты, природные и синтетические, ингибируют эти процессы, однако они большей частью являются и хорошими восстановителями. Для успешного применения антиоксидантов необходимо знать их нежелательную способность восстанавливать менее активно влияющие на перекисное окисление ионы трехвалентного железа до значительно более активных двухвалентных, т. е. более слабые восстановители по отношению к ионам с переменной валентностью являются более подходящими антиоксидантами.

Производные 1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) типа I, особенно не замещенные в положении 4, являются хорошими донорами водорода [5], антиоксидантами [6, 7] и синергистами природных антиоксидантов [8, 9].



Ia R = C₂H₅, R¹ = H (дилудин); б R = C₄H₉-н, R¹ = H; в R = C₂H₅, R¹ = Me; г R = C₂H₅, R¹ = COONa; д R = CH₂COONa, R¹ = H; е R = Me, R¹ = C₆H₄NO₂-о (нифедипин)

Настоящее сообщение посвящено изучению способности соединений Ia—д, обладающих антиоксидантной активностью, в том числе, физиологически активного производного 1,4-дигидроизоникотиновой кислоты Ig, восстанавливать ионы трехвалентного железа до двухвалентного. Для сравнения исследованы также известный кардиоваскулярный препарат нифедипин (Ie) и синтетические антиоксиданты ионол (БОТ) и тролокс.

О наличии иона двухвалентного железа судили по образованию его комплекса с 1,10-фенантролином, который имеет характерный максимум поглощения при 520 нм [10].

Полученные результаты, представленные в таблице, показывают, что исследованные производные 1,4-ДГП, за исключением нифедипина, могут в той или иной степени восстанавливать Fe³⁺ до Fe²⁺. Эта способность у изученных соединений значительно ниже, чем у природного восстановителя аскорбиновой кислоты, которая реагирует очень быстро — через несколько секунд после смешивания реагентов оптическая плотность достигает величины 2,0 усл. ед.

Сравнение реакционной способности производных Ia—e показало, что влияние заместителей аналогично таковому при электрохимическом окислении [11]. Так, наличие метильной группы в положении 4 (Ia, Ib) снижает восстанавливающую способность. Однако соединение Ig, имеющее в этом положении более сильный электронодонорный заместитель — карбоксилат-анион, является активным восстановителем. Наличие карбоксилат-анионов в сложноэфирных заместителях в положениях 3 и 5 также увеличивает способность к восстановлению, но в меньшей степени (Ia, г, д). Соединение Ia (антиоксидант дилудин) и его гомолог Ib проявляют значительно меньшую восстанавливающую способность по сравнению с такими антиоксидантами, как ионол и тролокс.

Можно предположить, что при восстановлении Fe^{3+} до Fe^{2+} производными I происходит сложный многоступенчатый процесс, подобный описанному для N-бензил-1,4-дигидроникотинамида [12].

Восстановление ионов Fe^{3+} до Fe^{2+} производными 1,4-ДГП и стандартными антиоксидантами

Соединение	Оптическая плотность комплекса 1,10-фенантролин- Fe^{2+}	
	в момент смешивания растворов	через 30 мин
Ia	0,12	0,16
Iб	0,09	0,14
Iв	0,11	0,12
Iг	0,13	0,68
Iд	0,12	0,31
Ie (нифедипин)	0,10	0,10
Ионол (БОТ)	0,12	0,33
Тролокс	0,18	0,96

Полученные результаты показывают, что, с точки зрения нежелательно-го для антиоксидантов процесса восстановления Fe^{3+} до Fe^{2+} , дилудин Ia и его *n*-бутиловый гомолог Ib являются более предпочтительными антиоксидантами по сравнению с ионолом и тролоксом. По-видимому, восстанавливающая способность также должна быть учтена при интерпретации данных о физиологической активности производных 1,4-ДГП, поскольку возможно активное влияние исследованных соединений на редокс-процессы в клетках и организме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения Ia—e, содержащие не менее 98% основного вещества, синтезированы как описано ранее [13]. Использовались 1,10-фенантролин, БОТ и тролокс фирмы Aldrich и $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 6H_2O$ фирмы Fluka.

Для оценки восстанавливающей способности соединений Ia—e, ионола и тролокса применена известная методика [10]. Растворы — 6,0 ммоль 1,10-фенантролина в этаноле, 0,3 ммоль $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 6H_2O$ в деионизированной воде, 0,3 ммоль производных 1,4-ДГП, ионола и тролокса в 50% этаноле готовились непосредственно перед опытом. Во все растворители непосредственно перед их использованием в течение 20 мин пропускался ток аргона.

Методика проведения опытов. В 1 см кювете спектрофотометра Hitachi UV-vis 557 при 37 °C инкубируют 1,5 мл раствора 1,10-фенантролина, 1,5 мл раствора $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 6H_2O$, 1,5 мл раствора испытуемого вещества и измеряют оптическую плотность при 520 нм непосредственно после

смешивания растворов и через 30 мин. Представленные в таблице величины являются средними арифметическими результатов не менее 3 опытов. Относительная ошибка, определенная для образца Ia ($n = 6$), $\pm 5\%$ от основного значения.

Исследования выполнены в рамках гранта INCO-COPERNICUS IC 15-CT96-1006 и благодаря существенному гранту The Wellcome Trust для Г. Тирзитиса. За предоставление образцов 1,4-ДГП авторы приносят благодарность Я. Улдрикусу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gutteridge J. M. C., Rowley D. A., Halliwell B. // *Biochem. J.* — 1982. — Vol. 206. — P. 605.
2. Minotti G., Aust S. D. // *Chem. Biol. Interact.* — 1989. — Vol. 71. — P. 1.
3. Эмануэль Н. М., Лясковская Ю. Н. Торможение окисления жиров. — Москва: Пищепромиздат, 1961. — 359 с.
4. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. // *Methods in Enzymology* / Ed. Packer L., Glazer A. N. — San-Diego; New York; Boston; London; Sydney; Toronto: Academic Press, 1990. — Vol. 186. — Pt. B. — P. 1.
5. Дубур Г. Я., Улдрикус Я. Р. // *ХГС.* — 1970. — № 1. — С. 83.
6. Тирзит Г. Д., Дубур Г. Я. // *ХГС.* — 1972. — № 1. — С. 133.
7. Tirzitis G., Kirule I., Duburs G. // *Fat. Sci. Technol.* — 1988. — Bd 90. — S. 411.
8. Тирзит Г. Д., Дубур Г. Я. // *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.* — 1977. — № 1. — С. 102.
9. Kourimska L., Pokornu J., Tirzitis G. // *Die Nahrung.* — 1993. — Bd 37. — S. 91.
10. Gutteridge J. M. C. // *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.* — 1991. — Vol. 5. — P. 279.
11. Страдынь Я. П., Дубур Г. Я., Бейлис Ю. И., Улдрикус Я. Р. // *ХГС.* — 1972. — № 1. — С. 84.
12. Бойко Т. С., Гришин О. М., Ясников А. А. // *Укр. хим. журн.* — 1982. — Т. 48. — С. 390.
13. Sausins A., Duburs G. // *Heterocycles.* — 1988. — Vol. 27. — P. 269.

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: tirzitis@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 10.07.98