

Э. Я. Казуш, Е. И. Сагун, Г. Д. Тирзит, Г. Я. Дубур

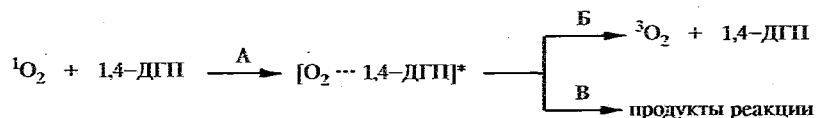
ТУШЕНИЕ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА  
ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

Показано, что ряд производных 1,4-дигидропиридина способны эффективно тушить синглетный кислород по смешанному механизму тушения.

Синглетный кислород ( $^1\text{O}_2$ ), одна из активных форм кислорода, участвует во многих биологических процессах, особенно в фотодинамических системах.  $^1\text{O}_2$  является очень реакционноспособной частицей, которая эффективно инициирует перекисное окисление липидов, вызывает деградацию белков, нуклеотидов и биомембран. Поэтому понятен интерес к соединениям, которые дезактивируют  $^1\text{O}_2$ , таким образом предохраняя биологические системы от разрушений [1].

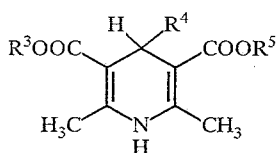
Производные 1,4-дигидропиридина (1,4-ДГП) привлекают внимание как вещества с широким спектром биологического действия — антиоксидантным, кардиоваскулярным, радиопротекторным и др. Часто эти свойства объясняются способностью 1,4-ДГП реагировать с активными формами кислорода. Поэтому исследование реакционной способности 1,4-ДГП с активными формами кислорода имеет определенное значение для выяснения механизма их биологического действия. Однако реакционная способность производных 1,4-ДГП с  $^1\text{O}_2$  исследована относительно мало [2—4]. Нами определены суммарные константы тушения  $^1\text{O}_2$  ( $k_q$ ) и скорости химического окисления  $^1\text{O}_2$  ( $k_{ox}$ ) ряда производных 1,4-ДГП и 1,4-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридинов (1,4-ДГИП), содержащих электронодонорные группировки. Полученные результаты обобщены в таблице.

Результаты исследований показывают, что некоторые производные 1,4-ДГП являются хорошими тушителями  $^1\text{O}_2$  (соединения Ia и Ib) и по активности превосходят стандартный тушитель  $^1\text{O}_2$  — 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан. Сопоставляя константы тушения производных 1,4-ДГП видно, что замещение атома водорода в положении 4 кольца 1,4-ДГП вызывает сильное уменьшение константы тушения и скорости окисления (соединения Ia, Ib и соединения Iv—e). Правда, наблюдается некоторое увеличение константы тушения при усилении электронодонорных свойств заместителя в положении 4, т. е. наличие в этом положении фенольного или алкоксифенильного заместителя (соединения Ig—Ie). Производные 1,4-ДГИП более реакционноспособны с  $^1\text{O}_2$  по сравнению с 1,4-ДГП (сравни Iv и Ivb). Механизм тушения  $^1\text{O}_2$ , очевидно, включает как химическое, так и физическое тушение  $^1\text{O}_2$ , как показано на схеме:

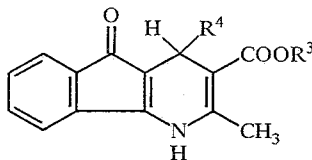


A — реакция образования комплекса столкновения или эксиплекса, Б — реакция физического тушения  $^1\text{O}_2$ , В — реакция химического тушения  $^1\text{O}_2$

Константы тушения и скорость химического окисления синглетного кислорода производными 1,4-ДГП и 1,4-ДГИП



I



II

Соединение	R <sup>3</sup> = R <sup>5</sup>	R <sup>4</sup>	k <sub>q</sub> , с <sup>-1</sup>	k <sub>oxl</sub> [ <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ], с <sup>-1</sup>
Ia	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1,6 · 10 <sup>7</sup>	7,6 · 10 <sup>-4</sup>
Iб	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> (ментил-3')	H	3,5 · 10 <sup>7</sup>	3,1 · 10 <sup>-3</sup>
Iв	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,0 · 10 <sup>4</sup>	7,3 · 10 <sup>-6</sup>
Iг	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OH-4	9,8 · 10 <sup>4</sup>	1,1 · 10 <sup>-5</sup>
Id	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -3,4,5	1,3 · 10 <sup>5</sup>	5,1 · 10 <sup>-6</sup>
Ie	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	8,9 · 10 <sup>4</sup>	7,5 · 10 <sup>-6</sup>
IIa	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> (ментил-3')	β-Пу	—	4,4 · 10 <sup>-5</sup>
IIб	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	β-Пу	—	2,9 · 10 <sup>-5</sup>
IIв	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	4,5 · 10 <sup>-5</sup>
	1,4-дизабицикло[2,2,2]октан		2,2 · 10 <sup>7</sup>	—

Так как производные 1,4-ДГП являются восстановителями и хорошими донорами электронов, особенно незамещенные в положении 4, то наиболее вероятно, что физическое тушение <sup>1</sup>O<sub>2</sub> происходит по механизму переноса заряда, а химическое тушение является реакцией окисления до соответствующего производного пиридина или образования продукта присоединения. Известно, что при окислении НАД-Н фотохимически генерированным <sup>1</sup>O<sub>2</sub> образуется около 80% НАД<sup>+</sup> и 20% продуктов неустановленной природы [4]. Сравнение изменений k<sub>q</sub> и k<sub>ox</sub> показывает, что вклад химического тушения в k<sub>q</sub> примерно одинаков, что хорошо согласуется с литературным данным для НАД-Н и НАДФ-Н [3]. Так, для соединений Ia—д k<sub>q</sub> и k<sub>ox</sub> меняются симбатно. Однако увеличение степени конъюгации в Ie (R<sup>4</sup> = CH=CH—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) по сравнению с Iв (R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) вызывает почти двукратное увеличение k<sub>q</sub>, в то время как k<sub>ox</sub> практически не изменяется, что указывает на увеличение вклада физического механизма тушения. Интересно также отметить, что соединение Ia, которое имеет большую k<sub>q</sub>, используется в косметологии как средство против УФ облучения (в составе противоожогового крема «Бриг») и в медицине как радиопротектор.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Константы тушения <sup>1</sup>O<sub>2</sub> (k<sub>q</sub>) определяют на импульсной установке [5] по осциллограммам затухания люминесценции кислорода, соответствующей <sup>1</sup>Δ<sub>g</sub> → Σ<sub>g</sub><sup>-</sup> переходу в молекуле O<sub>2</sub> (1270 нм). Эксперименты проводят в смеси CCl<sub>4</sub> (90%) и CHCl<sub>3</sub> (10%) с использованием в качестве сенсibilизатора Pd(II) комплекса с IX-диэтиловым эфиром мезопорфирина. Определив зависимость времени жизни <sup>1</sup>O<sub>2</sub> от концентрации 1,4-ДГП по уравнению Штерна—Фольмера, вычисляют k<sub>q</sub>. Константы скорости химического окисления определяют спектрофотометрически по начальной скорости уменьшения интенсивности поглощения производных 1,4-ДГП при длине волны длинноволнового максимума при фотохимической генерации <sup>1</sup>O<sub>2</sub> красным светом (λ > 630 нм), используя в качестве сенсibilизатора метиленовый синий в метаноле.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singlet O<sub>2</sub> / Ed. by A. F. Frimer. — CRC Press. — 1985. — Vol. 1—5.
2. Тирзит Г. Д., Бытева И. М., Салохиддинов К. И., Гуринович Г. П., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1981. — №. 7. — С. 924.
3. Peters G., Rodgers M. A. J. // Biochim. Biophys. Acta. — 1981. — Vol. 637. — P. 43.
4. Bodaness R. S. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1982. — Vol. 108. — P. 1709.
5. Салохиддинов К. И., Бытева И. М., Джагаров Б. М. // Опт. и спектр. — 1979. — Т. 47. — С. 881.

*Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006*

*Поступило в редакцию 30.05.94*

*Институт физики АН Беларуси,  
Минск 220602*