

ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГИДРАЗОНОВ ГЕТЕРИЛСУКЦИНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В АПРОТОННОЙ СРЕДЕ

В. А. Шаповалов, В. И. Кабачный, В. А. Васина, В. П. Черных

Ранее было показано [1], что несопряженные карбонильные группы в боковой цепи производных 1,3,4-тиадиазола активируют электрохимическое восстановление гетероциклической системы, не проявляя при этом полярографической активности в доступной области катодных потенциалов. Представляет интерес поведение в этих условиях азотсодержащих группировки, также способной к активации и формирующей в структуре указанных веществ гидразонный фрагмент. Интерес к изучению электроноакцепторной способности взятых соединений вызван

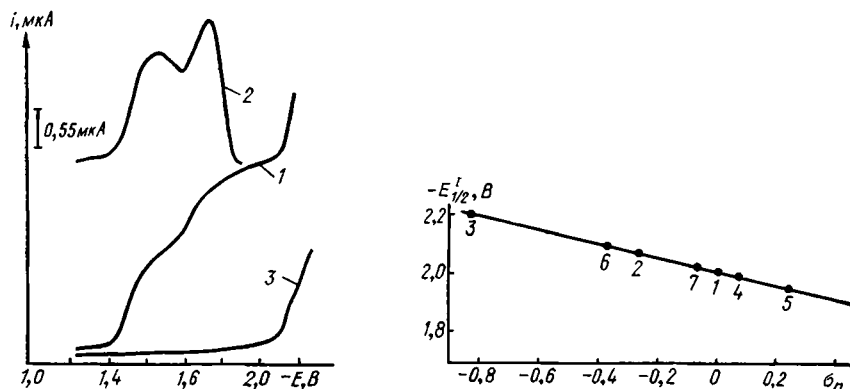


Рис. 1. Интегральная (1) и дифференциальная (2) полярограммы диметилформамидного раствора бензальгидразона 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты в сравнении с фоном (3).

Рис. 2. Зависимость $E_{1/2}^I$ от σ_n в ряду гидразонов 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты (номера точек соответствуют номерам заместителей в таблице).

также перспективностью поиска связи между характеристиками элементарных реакций переноса заряда и индексами биологической активности органических соединений [2].

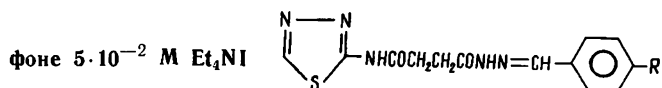
Исследование полярографической активности гидразонов гетерилсукцинаминовых кислот показало, что в апротонной среде (диметилформамид) на фоне иодида тетраэтиламмония ($5 \cdot 10^{-2}$ М) все указанные соединения образуют две волны с близкими значениями потенциалов полуволн. На рис. 1 в качестве примера представлены интегральная и дифференциальная полярограммы раствора бензальгидразона 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты, которые позволяют идентифицировать две волны его восстановления. Хорошо видно, что процесс электрохимического восстановления бензальгидразона 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты характеризуется стадийностью и сопряжен с катодными реакциями, протекающими в далекой катодной области потенциалов.

Полярографические характеристики (потенциалы полуволн и число электронов, потребляемых деполяризатором на каждой стадии электрохимической реакции) для изученных гидразонов 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты приведены в таблице. Анализ данных позволяет установить, что значение $E_{1/2}^I$ заметно зависят от природы заместителя, введенного в фенильное кольцо гидразонного фрагмента, в то время как $E_{1/2}^{II}$ имеют практически одинаковые значения и в пределах погрешности измерения составляют величину $-2,40 \pm 0,01$ В.

Такое поведение деполяризаторов позволяет провести корреляционный анализ между потенциалами полуволн и электронным эффектом

заместителя R. На рис. 2 приведена корреляция между $E_{1/2}^I$ и Гамметовскими σ_n , оценивающими эффект заместителя в паразоложении относительно связи фенильного кольца с остовом молекулы. Видно, что приведенная зависимость хорошо ($r=0,986$) описывается известным уравнением Гаммета — Зумана. Полярнографическая константа чувствительности реакционного центра к эффекту заместителя ρ_n имеет достаточно высокое значение 0,23, что указывает на заметную проводимость электронных влияний от заместителя R к реакционному центру молекулы деполаризатора. Этот факт исключает возможность непосредственного участия в катодном процессе при $E_{1/2}^I$ гетероциклического фрагмента, передача электронных влияний к которому со стороны заместителя практически не может быть реализована при отсутствии сопряжения между ним и R, что видно из самого строения гидразонов 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты.

Потенциалы полуволн и число электронов, принимающих участие в электрохимическом восстановлении гидразонов 2-(1, 3, 4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты в ДМФА на



Номер соединения	R	$-E_{1/2}^I$, В	$-E_{1/2}^{II}$, В	n_1	n_2	Σn
		отн. нас. к. э.				
1	H	2,02	2,40	2	1,7	3,7
2	OCH ₃	2,06	2,41	2	1,9	3,9
3	N(CH ₃) ₂	2,20	2,40	2	1,9	3,9
4	F	1,98	2,39	2	2,0	4,0
5*	Cl	1,95	2,40	2	1,9	3,9
6	OH	2,08	2,41	2	1,7	3,7
7	CH ₃	2,03	2,40	2	1,9	3,9

* Соединение 5 образует третью волну с $E_{1/2}^{III} = -2,70$ В и $n=1,6$, соответствующую отщеплению ионов хлора, что доказано препаративным электролизом перхлоратного раствора этого соединения в ДМФА с последующей идентификацией $Cl^- AgNO_3$.

Несопряженные карбонильные группы, как было показано ранее, в указанных условиях также не восстанавливаются [1]. Значения суммарного числа электронов n , приведенных в таблице, кроме того указывают на участие в восстановлении $\sim 4e$, что не соответствует восстановлению СО-группы. Приведенные данные позволяют выделить в качестве реакционного центра гидразонный фрагмент, восстановление которого, как известно [3], протекает в две стадии с потреблением четырех электронов. Однако перенос двух первых электронов $E_{1/2}^I$ при этом зависит от заместителя R, в то время как двух последующих протекает практически при одном и том же потенциале. Это, в отличие от [3], указывает на восстановление в первую очередь азометиновой группы, сопровождающееся насыщением связи $C=N$, непосредственно связанной с фенильным остатком, содержащим R. В противном случае потенциал полуволны второй волны явно зависел бы от R. Причем значение ρ_n было бы даже больше 0,23, поскольку трансмиссионный фактор π' бензольного кольца равен $0,27 \pm 0,03$ [4], в то время как π' арилазометинового фрагмента составляет всего $0,185 \pm 0,005$ [4]. Вместе с тем подобный эффект не наблюдается и, как видно из таблицы, $E_{1/2}^{II}$ практически не зависит от R. Действительно, после переноса $2e$ на азометиновую группу, имеющего место при $E_{1/2}^I$, происходит насыщение связи $C=N$. Это блокирует передачу электронных эффектов от R к связи $N-N$ и является причиной отсутствия влияния R на $E_{1/2}^{II}$.

при котором имеет место 2e-разрыв одинарной связи азот—азот, завершающий восстановление реакционного центра. Указанный механизм восстановления гидразонного фрагмента оказывается аналогичным и в других случаях [5]. Это позволяет использовать его при интерпретации данных корреляционного анализа, объяснении реакций сужения кольца ряда гетероциклических соединений и решении других вопросов.

Известно, что электрохимические характеристики органических соединений, полученные в апротонном растворителе, где перенос электронов не осложнен адсорбционными, протолитическими и другими процессами, могут быть положены в основу электрохимического подхода к изучению некоторых биохимических реакций [6]. Одним из аспектов такого подхода является поиск корреляций между потенциалами полуволн соединений и показателями их биологической активности. Сопоставление $E_{1/2}$ соединений, содержащих гидразонный фрагмент, с их туберкулоостатической активностью (и антибактериальной активностью вообще) не позволило выявить какой-либо выраженной корреляции [6]. При сопоставлении найденных полярографических характеристик исследованных соединений ($E_{1/2}$) с индексами их антигипоксического действия оказалось, что прямая взаимосвязь между указанными параметрами отсутствует при общем низком уровне антигипоксического действия. Так, соединения, имеющие достаточно различные $E_{1/2}$ (например, 1 и 3), характеризуются практически одинаковой антигипоксической активностью (25—29 мин), в то время как соединения 2 и 7, $E_{1/2}$ которых различаются на 0,03 В, имеют индексы антигипоксии соответственно 45 и 28 мин. Отсутствует определенная связь биологического действия и с $E_{H_{1/2}}$. Однако в ряду производных 5-R-2-(1,3,4-тиадиазолил)-амидов бутендиовой кислоты соответствие между указанными величинами было найдено.

Такое различие в результатах сопоставления $E_{1/2}$ и антигипоксического действия в указанных двух рядах, по-видимому, объясняется существенным различием в механизмах электровосстановления гидразонов 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты и производных бутендиовой кислоты и позволяет установить, что биологическая активность изученного ряда соединений в данном случае не связана непосредственно с окислительно-восстановительными процессами и, в частности, с восстановлением гидразонного фрагмента молекул.

Полярографические измерения, определение и расчет приведенных параметров описаны ранее [1]. Гидразоны 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты были синтезированы в Харьковском фармацевтическом институте в результате реакции гидразида 2-(1,3,4-тиадиазолил)-сукцинаминовой кислоты с альдегидами в среде диметилформамида. Чистота и подлинность подтвержались данными элементного анализа, ИК-спектроскопии и тонкослойной хроматографии. Антигипоксическую активность определяли по [7].

1. Исследование полярографического восстановления биологически активных производных 5-метил-1, 3, 4-тиадиазолилсукцинаминовой кислоты в диметилформамиде / В. А. Шаповалов, В. И. Кабачный, П. А. Безуглый и др.—Журн. общ. химии, 1982, 52, № 2, с. 404—407.
2. Майрановский С. Г., Страдынь Я. П., Безуглый В. Д. Полярография в органической химии.—Л.: Химия, 1975.—352 с.
3. Китаев Ю. П., Базыкин Б. И. Гидразоны.—М.: Наука, 1974.—415 с.
4. Жданов Ю. А., Минкин В. И. Корреляционный анализ в органической химии.—Изд-во Рост. ун-та, 1966.—471 с.
5. Электрохимия органических соединений / Под ред. М. Байзера; Пер. с англ. под ред. А. П. Томилова и Л. Г. Феоктистова.—М.: Мир, 1976.—736 с.
6. Электросинтез и биоэлектрохимия / Под ред. А. Н. Фрумкина, Я. П. Страдыня, Л. Г. Феоктистова.—М.: Наука, 1975.—344 с.
7. Гавура В. В. Методы первичного исследования биологически активных веществ.—М.: Медицина, 1974.—103 с.