

УДК 541.138.3:544.653.3

ЭЛЕКТРОВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ N,N'-ДИОКСИДОВ ФЕНАЗИНА И ХИНОКСАЛИНА В НЕВОДНЫХ СРЕДАХ И В ПРИСУТСТВИИ ДОНОРА ПРОТОНОВ СРЕДНЕЙ СИЛЫ¹

© 2020 г. Л. В. Михальченко^а, *, Д. В. Насыбуллина^а, М. Ю. Леонова^а,
М. А. Сыроешкин^а, В. П. Гультей^а

^аИнститут органической химии им. Н.Д. Зелинского, РАН
Ленинский просп., 47, Москва, 119991 Россия

*e-mail: mlv@ioc.ac.ru

Поступила в редакцию 22.01.2019 г.

После доработки 19.03.2019 г.

Принята к публикации 06.09.2019 г.

Методами циклической вольтамперометрии, хроноамперометрии и электролиза при контролируемом потенциале изучено электровосстановление (ЭВ) бензо[а]феназин-7,12-диоксида (1) и 2-этоксикарбонил-3-метил-хиноксалин-1,4-диоксид (2) в ДМФА на электроде из стеклоуглерода. В аprotонной среде исследованные соединения восстанавливаются с образованием сравнительно устойчивых анион-радикалов. В присутствии CH₃COOH соединения 1 и 2 образуют комплексы, которые зафиксированы как на кривых циклической вольтамперометрии, так и в УФ-спектрах. Показано, что дезоксигенирование производных N,N'-диоксидов феназина и хиноксалина происходит в результате распада радикала, образованного либо при ЭВ комплексов этих соединений с CH₃COOH, либо в результате протонирования анион-радикалов. В случае соединения 2 наблюдается конкуренция реакций распада и ЭВ этого радикала.

Ключевые слова: электровосстановление, бензо[а]феназин-7,12-диоксид, 2-этоксикарбонил-3-метил-хиноксалин-1,4-диоксид, комплексы с водородной связью, циклическая вольтамперометрия, хроноамперометрия, электролиз при контролируемом потенциале

DOI: 10.31857/S0424857020040118

ВВЕДЕНИЕ

Производные N,N'-диоксидов феназина и хиноксалина часто рассматриваются [1–3] в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения “твердых” опухолей, имеющих большие участки гипоксии, куда почти не проникает кислород. Клетки в условиях гипоксии становятся устойчивыми к радиации и химиотерапии. Обычные химиотерапевтические препараты действуют на быстрорастущие канцерогенные клетки, препятствуя делению, и поэтому малоэффективны для клеток в условиях гипоксии, поскольку последние делятся медленно. Новые подходы к воздействию на опухоль разработаны на основе использования так называемых “предлекарств” [4, 5], которые способны восстанавливаться ферментами *in vivo* в условиях гипоксии, превращаясь в лекарства, поражающие канцерогенные клетки. Именно к таким биовосстанавливаемым соеди-

нениям относятся производные гетероароматических N-оксидов. Одним из первых введенных в клиническую практику препаратов, проявляющих высокую селективную цитотоксичность по отношению к клеткам, находящимся в условиях гипоксии, относится препарат тирапазамин – 1,3-амино-1,2,4-бензотриазин-1,4-N-диоксид [6, 7]. С использованием многих биологических методов исследования показано [8, 9], что одноэлектронное восстановление тирапазамина ферментами приводит к высоко реакционноспособному радикалу •ОН, разрушающему ДНК клеток опухоли. Принято считать, что дезоксигенирование предлекарства наиболее эффективно именно в условиях недостатка кислорода, так как кислород претовращает восстановительный процесс в тканях. Вопросы о механизме окислительно-восстановительных реакций предлекарств и взаимодействия образующихся радикалов с ДНК до сих пор активно обсуждаются в литературе [9].

Последние годы наиболее перспективными соединениями с точки зрения получения предлекарств с высокой противоопухолевой активно-

¹ Публикуется по материалам XIX Всероссийского совещания с международным участием “Электрохимия органических соединений” ЭХОС-2018, Новочеркасск, 2018.

стью рассматриваются производные феназина [10, 11]. Образование радикала $\cdot\text{OH}$ в результате биовосстановления производных диоксидов феназина, так же как и тирапазамина, связывают с активностью этих диоксидов как биологических агентов. Однако рассмотрение поведения производных диоксидов феназина с различными заместителями привело к выводу, что этот радикал образуется не во всех случаях [4]. Для систематизации знаний о свойствах потенциально активных соединений предпринимались попытки установить связь между противоопухолевой активностью и физико-химическими свойствами соединений, в частности с потенциалом восстановления [12, 13]. Далеко не все изученные структуры замещенных N,N' -диоксидов феназина подчинялись линейности этой корреляции, вероятно механизм реакций восстановления (или действия на клетки) для структур с различными заместителями может существенно различаться. Поскольку образование радикальных частиц связано с окислительно-восстановительными свойствами гетероароматических N,N -диоксидов, изучение стадий переноса электрона и приэлектродных химических реакций электрохимическими методами может быть полезным при определении критериев для оценки перспективности синтезируемых органических соединений.

В данной работе для получения данных о механизме восстановления ароматических диоксидов использованы циклическая вольтамперометрия (ЦВА), хроноамперометрия (ХА) и электролиз при контролируемом потенциале (ЭКП). В качестве модельных соединений для изучения электровосстановления (ЭВ) производных N,N' -диоксидов феназина и хиноксалина служили бензо[а]феназин-7,12-диоксид и 2-этоксикарбонил-3-метил-хиноксалин-1,4-диоксид. Поскольку в живой клетке осуществляются реакции не только переноса электронов, но и переноса протонов, представлялось необходимым выяснение влияния реакций протонирования на механизм действия предлекарств. Целью данного исследования является установления механизма дезоксигенирования исследованных соединений в модельных условиях: в апротонной среде (ДМФА) и в присутствии доноров протонов (CH_3COOH).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Бензо[а]феназин-7,12-диоксид был синтезирован по методике [14]. Физико-химические характеристики полученного соединения аналогичны известным из литературы данным [15]. 2-Этоксикарбонил-3-метил-хиноксалин-1,4-диоксид был получен из бензофуросана и ацетоуксусного эфира [16] и идентифицирован по результатам масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектрам сравнением с известными данными [17].

Хроноамперограммы и циклические вольтамперограммы были получены при помощи потенциостатов ИРС“Pro”MF (“Эконикс”, Россия) и Р-4 (“Элинс”, Россия). В качестве фонового электролита использовали растворы перхлората или тетрафторбората тетрабутиламмония (“Acros Organics”) в ДМФА (категории “extra dry”). Поляризационные кривые записывали с использованием трехэлектродной схемы. В качестве рабочего применяли электрод из стеклоуглерода ($d = 1.7$ мм), вспомогательным электродом служила спираль из платиновой проволоки, а электродом сравнения — насыщенный каломельный электрод (нас. к. э.), соединенный с раствором через мостик с пористой керамической диафрагмой, заполненный фоновым электролитом. Для удаления кислорода из исследуемого раствора, через него пропускали аргон высокой чистоты перед записью каждой кривой ХА и ЦВА. Во время эксперимента над поверхностью раствора подавали аргон для предотвращения его контакта с воздухом. Поверхность рабочего электрода полировали перед съемкой каждой кривой. ЭКП проводили с использованием потенциостата по трехэлектродной схеме. Рабочий электрод — графитовый, площадью 4 см^2 , вспомогательный — платиновый, площадью 2 см^2 , электрод сравнения — нас. к. э. Катодное и анодное пространства были разделены стеклянной мембраной. Электролиз проводили при постоянном потенциале первой (-0.8 В) стадии ЭВ соединения 1 или при потенциале появляющейся в присутствии CH_3COOH стадии при -1.0 В до исчерпания деполяризатора. Контроль содержания исходного соединения осуществляли по ЦВА-кривым. После окончания электролиза раствор разбавляли в 3–5 раз водой, выпавший осадок отфильтровывали и сушили. Выделенные продукты анализировали методами ^1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

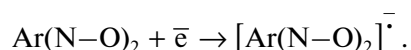
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из сказанного во введении, противоопухолевая активность “биовосстанавливаемых агентов” напрямую связана с реакционной способностью продуктов их одноэлектронного восстановления. Поэтому наибольшее внимание было уделено электрохимическим и химическим реакциям, протекающим при потенциалах первой стадии ЭВ модельных соединений 1 и 2. Вначале мы рассмотрели электрохимическое поведение этих соединений в неводном растворителе, т.е. в условиях, когда на первой стадии они образуют достаточно стабильные анион-радикалы (АР). Результаты электрохимических измерений в апротонной среде представлены в табл. 1.

Первый катодный пик на кривых ЦВА соединения 1 обратим (рис. 1). Разность потенциалов

между катодным и соответствующим ему анодным пиком $\Delta E_p = E_{pc} - E_{pa}$ имеет значение (63 мВ), близкое к теоретическому (57 мВ) для обратимых реакций. Величина тока первого катодного пика соединения 1 почти равна значению тока одноэлектронного окисления ферроцена при тех же условиях ($n_{цва} = 0.81$). По данным ХА величина предельного тока ЭВ соединения 1 на первой стадии отвечает переносу одного электрона на молекулу соединения 1 ($n_{ха} = 0.99$). Отношение величин анодного и катодного токов на ЦВА-кривой первой стадии ЭВ соединения 1 i_{pa}/i_{pc} близко к единице при скорости наложения потенциалов $v \geq 100$ мВ с⁻¹.

Значение I_{pc} линейно изменяется с ростом концентрации соединения 1 в интервале от 3.9 до 18.8 мМ и корня квадратного из скорости наложения потенциалов ($v^{1/2}$) до 1 В с⁻¹. Графики этих зависимостей проходят через начало координат, что свидетельствует о диффузионном контроле образования на первой стадии ЭВ соединения 1 сравнительно стабильного в апротонной среде АР 1.



Следует отметить, что литературных данных о механизме ЭВ соединения 1 в апротонной среде не обнаружено. Опубликованы [13, 17] значения потенциалов ЭВ в ДМСО некоторых ароматических N,N'-диоксидов близкого строения, в частности замещенных бензо[а]феназин-7,12-диоксидов. Несколько подробнее изучено электрохимическое поведение феназин-N,N'-диоксида [18, 19]. При его ЭВ образуются сравнительно стабильные в апротонных органических раство-

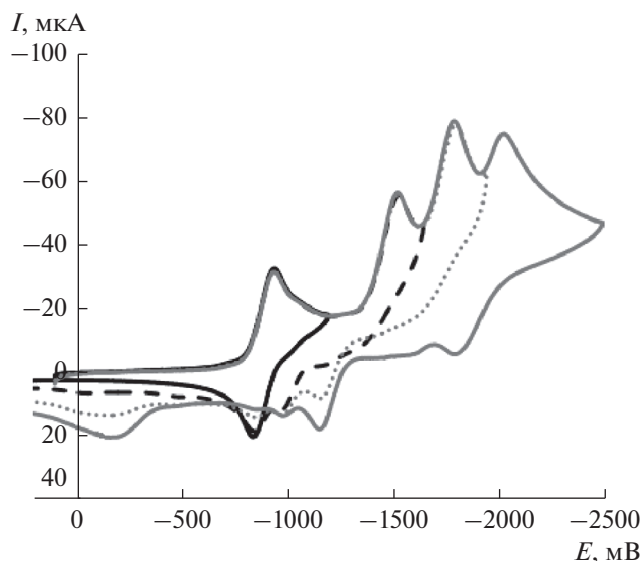
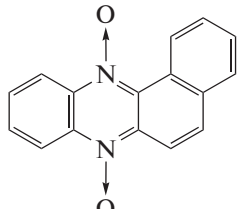
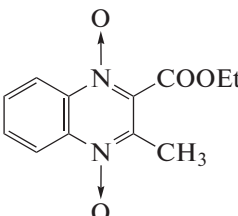


Рис. 1. ЦВА-кривые 5.0 мМ соединения 1 при 100 мВ с⁻¹ в ДМФА (0.1 М Вu₄NCIO₄) при различных потенциалах реверса.

рителях АР, которые были зафиксированы методом ЦВА- и ЭПР-спектроскопией [18, 19]. Потенциал первой стадии ЭВ феназин-N,N'-диоксида в ДМФА, равный -0.85 В [19], не слишком отличается от определенного нами значения для соединения 1 (-0.91 В).

В условиях нескольких циклов в интервале от 0 до -1.2 В на последующих кривых ЦВА токи первого катодного пика и соответствующего ему анодного остаются приблизительно такими же, как и при первом сканировании, но около -1 В

Таблица 1. Значения потенциалов пиков на ЦВА-кривой и количество электронов (n), участвующих в ЭВ соединений 1 и 2 на первой стадии в ДМФА на фоне 0.1 М Вu₄NCIO₄. Электрод из стеклоглуглера, скорость развертки $v = 100$ мВ с⁻¹

№	Соединение	E_p , В	$\Delta E_p = E_{pc} - E_{pa}$, мВ	$n_{цва}$	$N_{ха}$
1		-0.91	63	0.81	0.99
2		-1.12	67	0.86	0.97

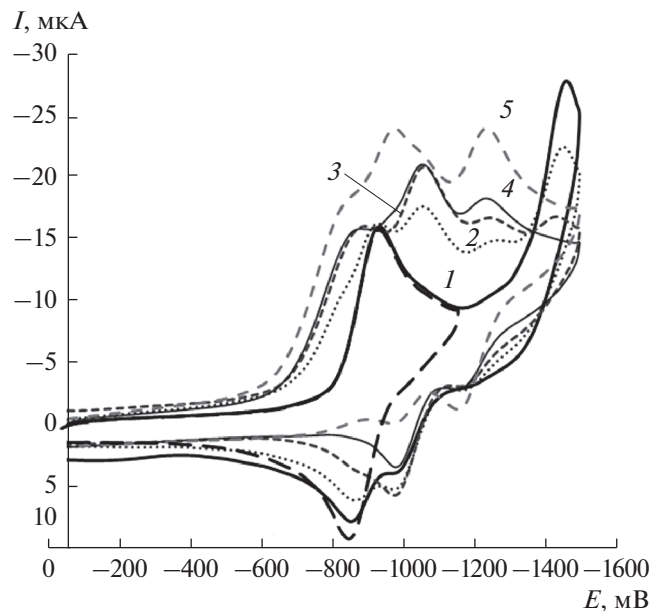


Рис. 2. ЦВА-кривые 2.2 мМ соединения 1 при $\nu = 100 \text{ мВ с}^{-1}$ с добавлением CH_3COOH . Концентрация CH_3COOH , мМ: 0 (1), 0.94 (2), 1.9 (3), 2.8 (4), 4.4 (5).

появляется сравнительно небольшой по величине новый катодный пик, который, как будет показано далее, совпадает по потенциалу с пиком ЭВ бензофеназин-N-монооксида — продукта восстановления соединения 1 в присутствии доноров протонов. На этом основании можно предположить, что в апротонных средах АР соединения 1 очень медленно протонируется следовыми количествами протондонорных примесей в растворе с образованием электрохимически активных продуктов.

На второй стадии ЭВ соединения 1 ($E_2 = -1.50 \text{ В}$) (рис. 1) происходит перенос второго электрона на молекулу 1 и образование соответствующего дианиона. Эта стадия ЭВ необратима, что связано с большей основностью дианиона по сравнению с АР. Дианион соединения 1 даже в практически безводном ДМФА быстро протонируется, что приводит к образованию электрохимически активных промежуточных продуктов, пики окисления которых наблюдаются на реверсивной части кривой ЦВА (рис. 1). Пики ЭВ при -1.78 и -2.00 В связаны с восстановлением скелета гетероароматической системы соединения 1.

Для выяснения роли доноров протонов при ЭВ 1 к раствору исследуемого соединения добавляли известное количество CH_3COOH и снимали кривые ЦВА и ХА. При добавлении кислоты на кривых ЦВА пик окисления АР 1 при -0.85 В уменьшается (рис. 2).

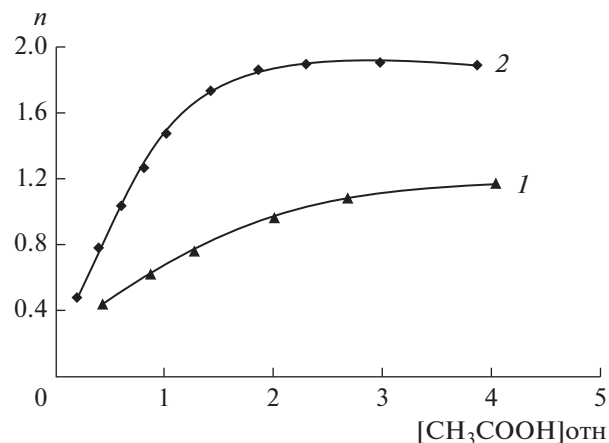


Рис. 3. Зависимость значения наблюдаемого числа электронов (n), участвующих в ЭВ соединений 1 (1) и 2 (2) при потенциалах первой стадии от концентрации CH_3COOH по отношению к деполяризатору в растворе ДМФА при $\nu = 100 \text{ мВ с}^{-1}$.

Если концентрация кислоты меньше, чем концентрация соединения 1, то пик окисления его АР еще фиксируется на кривой ЦВА. Эквивалентное содержание донора протонов приводит к исчезновению этого пика. При содержании CH_3COOH в количестве 1–2 эквивалента по отношению к концентрации исходного соединения 1, катодный ток первой стадии его ЭВ в данных условиях (-0.81 В) практически не меняется и составляет величину, приблизительно равную току первого катодного пика в апротонном ДМФА растворе. Иначе говоря, присутствие донора протонов не приводит к образованию электрохимически активных продуктов при потенциалах первой стадии ЭВ соединения 1. Однако при добавлении CH_3COOH уже в количестве 1/4 эквивалента по отношению к исходной концентрации соединения 1 на кривых ЦВА регистрируются новые пики: $E = -0.81, -1.05$ и -1.25 В . Их токи растут с увеличением концентрации CH_3COOH в растворе. При этом ток пика при потенциалах переноса второго электрона на молекулу деполяризатора $E = -1.5 \text{ В}$, уменьшается (рис. 2, кривые 1–3), а в условиях равных концентраций донора протонов и соединения 1 эта стадия ЭВ на кривой ЦВА исчезает вовсе.

На рис. 3 (кривая 1) представлено изменение тока пика при -0.81 В на кривых ЦВА при добавлении CH_3COOH .

Величина тока нормирована ($n = i_{\text{pc}}/i_0$) на значение тока первой стадии ЭВ соединения 1 в апротонном ДМФА (i_0), отвечающей току одноэлектронного переноса, а значение концентрации CH_3COOH в растворе отнесено к concentra-

ции исходного соединения. Как видно из рисунка, значение n вплоть до 4-кратного избытка кислоты близко к единице. Аналогичные данные получены методом ХА в результате обработки хроноамперограмм, полученных при потенциалах предшествующей стадии, растворов соединения 1 с добавлением 1–4 эквивалентов CH_3COOH .

Полученные данные позволяют предполагать, что пик, появляющийся в присутствии донора протонов при -0.81 В, вероятно, отвечает ЭВ комплекса соединения 1 с уксусной кислотой. Известно [20], что образование донорно-акцепторных комплексов (молекулярных комплексов) и даже твердых солей с донорами протонов характерно для гетероароматических N-оксидов. Прочное связывание соединения 1 с CH_3COOH за счет водородных связей, вероятно, приводит к снижению энергии низшей вакантной орбитали молекулярного комплекса и, следовательно, снижению потенциала его ЭВ. Образование комплекса феназин-N,N'-диоксида, являющегося близким по структуре к рассмотренному выше соединению 1, с кислотами (HClO_4 , H_2SO_4 и CF_3COOH) предполагалось в [21] при изучении его электроокисления в CH_3CN .

С целью получения экспериментальных данных о возможном взаимодействии соединения 1 с кислотами были сняты УФ-спектры ДМФА растворов соединения 1 с добавлением CCl_3COOH и CH_3COOH .

Как видно из спектра (рис. 4), максимум поглощения при $\lambda = 472$ нм уменьшается с ростом содержания добавленной CCl_3COOH , а интенсивность поглощения 284–290 нм при этом растет.

В случае добавления CH_3COOH эффекты на спектрах качественно те же, но гораздо менее выражены, вероятно, из-за меньшей силы кислоты

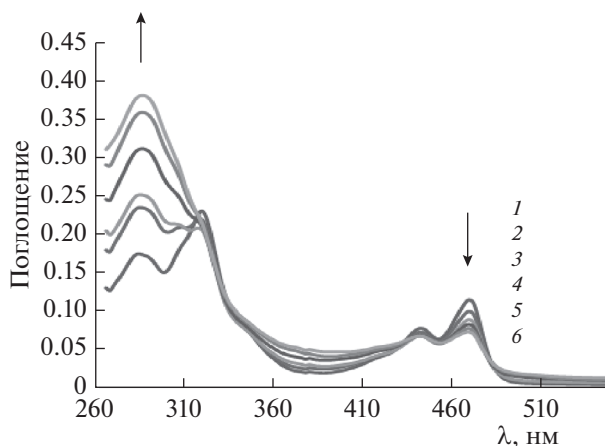
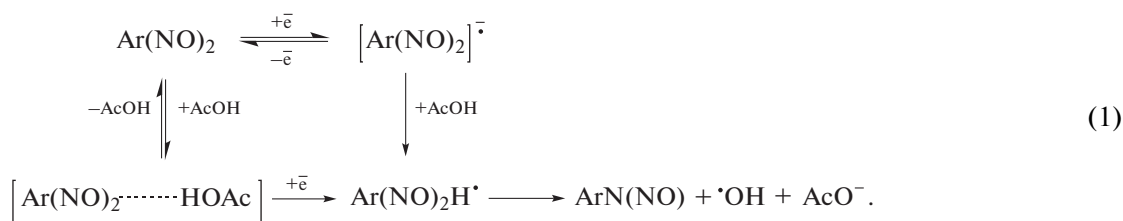


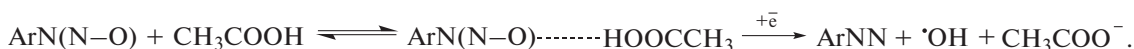
Рис. 4. УФ-спектры 1 в ДМФА в присутствии CCl_3COOH в соотношении концентраций: 1 : 0 (1); 1 : 1 (2); 1 : 2 (3); 1 : 3 (4); 1 : 4 (5); 1 : 5 (6). Стрелками показано направление изменения величины поглощения с ростом концентрации кислоты в растворе.

CH_3COOH по сравнению с CCl_3COOH . Подобный характер изменения УФ-спектров в присутствии донора протонов наблюдали [22] в случае феназин-N,N'-диоксида в CH_2Cl_2 . На основании данных УФ-спектроскопии растворов соединения 1 в ДМФА можно предполагать образование комплекса за счет донорно-акцепторного взаимодействия этого соединения как с CCl_3COOH , так и с CH_3COOH . Совокупность результатов, полученных методами УФ-спектроскопии и ЦВА, дает основание полагать, что при потенциалах первой стадии ЭВ соединения 1 в присутствии CH_3COOH основной реакцией является восстановление комплекса исходного с донором протонов:



Конкурирующая реакция протонирования АР соединения 1 при незначительном избытке CH_3COOH не приводит к электрохимически активным при данных потенциалах продуктам. Образующийся на первой стадии в этих условиях бензофеназин-N-монооксид обратимо восстанавливается

при -1.05 В. С увеличением концентрации CH_3COOH выше эквивалентного по отношению к исходному соединению 1 появляется на кривой и растет (рис. 2, кривые 4 и 5) пик при $E = -0.96$ В, по видимому отвечающий ЭВ комплекса бензофеназин-N-монооксида с CH_3COOH .



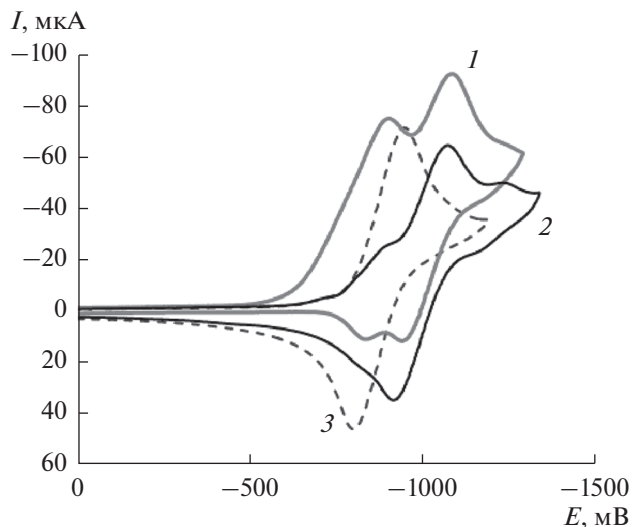


Рис. 5. Кривые ЦВА 1 (10.7 мМ) в присутствии CH_3COOH (10 мМ) до электролиза (1); 2 – раствор после электролиза (1 F); 3 – кривая ЦВА 1 в ДМФА.

Другими словами, дезоксигенирование соединения 1 протекает последовательно при разных потенциалах сначала по одной, а потом и по второй N–O-группе.

С целью установления природы пиков, появляющихся на ЦВА-кривых ЭВ соединения 1 в присутствии невысоких концентраций донора протонов, были проведены электролизы при контролируемом потенциале первой и второй стадии ЭВ 1 в присутствии CH_3COOH . Электролиз раствора, содержащего 10 мМ соединения 1 и эквивалентное количество CH_3COOH , провели при потенциале -0.8 В. После пропускания одного F электричества в расчете на исходную концентрацию соединения 1 ток пика при -0.91 В на кривых раствора после электролиза практически исчез (рис. 5).

При этом появился обратимый пик ЭВ при -1.05 В. Величина тока этого пика близка по величине к значению тока исходного соединения 1. Согласно данным HRMS, молярная масса основного продукта ЭВ 1, выделенного после электролиза, оказалась равной 247.06 г/моль (+M (H)), а спектр ^1H ЯМР соответствовал структуре бензо[а]феназин-N-монооксида. Эти факты позволяют утверждать, что в описанных условиях при ЭВ соединения 1 образуется именно монооксид бензо[а]феназина.

Как уже упоминалось выше, в присутствии CH_3COOH свыше одного эквивалента по отношению к 1 на ЦВА-кривых наблюдается еще один последующий обратимый пик при -1.25 В (рис. 2). Предполагая, что при этом потенциале восстанавливается продукт полного дезоксигенирования 1, т.е. бензо[а]феназин, мы провели ЭКП

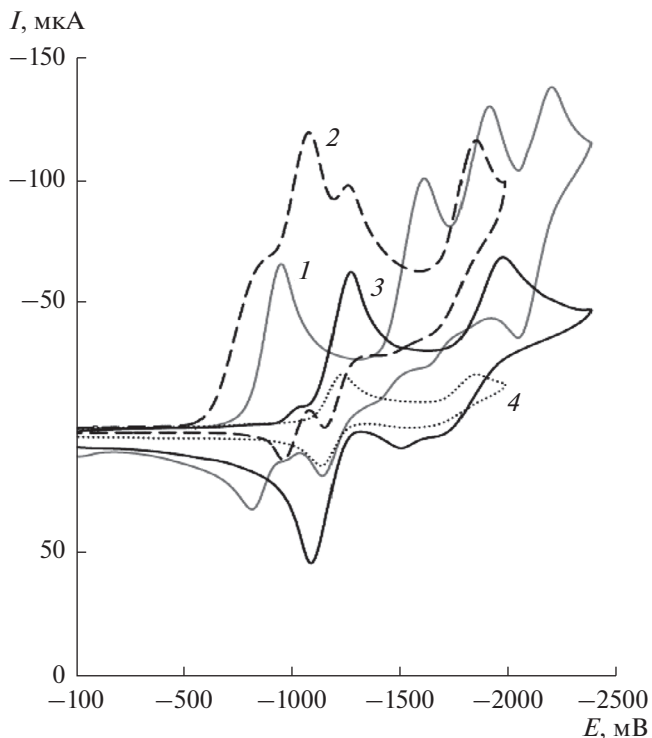


Рис. 6. ЦВА-кривые 10 мМ соединения 1 в ДМФА (1); тот же раствор с добавлением 20 мМ уксусной кислоты до электролиза (2) и после электролиза при $E = -1.0$ В (3). Кривая 4 – ЭВ бензо[а]феназина (2.9 мМ), выделенного после электролиза из католита.

при постоянном $E = -1.0$ В. Как видно из рис. 6, в растворе после исчерпывающего электролиза в этих условиях присутствует продукт ЭВ соединения 1, имеющий два катодных пика: -1.28 и -1.98 В, потенциалы которых близки значениям потенциалов двух пиков ЭВ феназина в ДМФА (-1.2 и -2.01 В) [23]. Масс-спектр и спектр ^1H ЯМР выделенного после электролиза из католита основного продукта ЭВ соединения 1 соответствуют характеристикам бензо[а]феназина. На основании полученных данных можно утверждать, что именно он является основным продуктом ЭВ соединения 1 при потенциале -1.0 В в данных условиях. Концентрация бензо[а]феназина в католите после электролиза, судя по кривой ЦВА (рис. 6), практически равна концентрации исходного соединения перед электролизом. То есть, бензо[а]феназин при электролизе образуется с количественным выходом.

Результаты исследования ЭВ соединения 1 в ДМФА в присутствии CH_3COOH показывают, что преимущественным направлением его превращений на электроде является ЭВ комплекса диоксида 1 с донором протонов. Гомолитический разрыв связи N–OH в радикале, образующимся при ЭВ этого комплекса, приводит к количе-

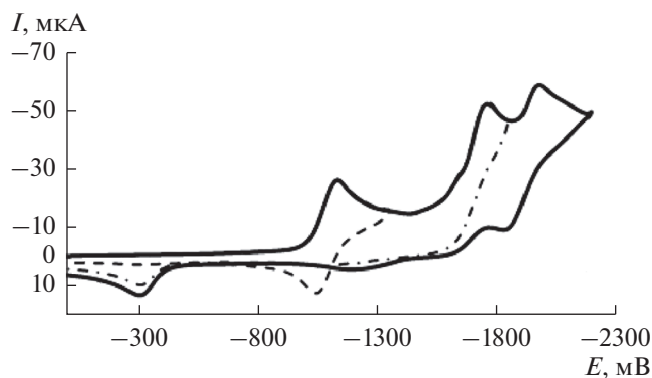


Рис. 7. ЦВА-кривые 2 (4.6 мМ) на электроде из СУ при различных потенциалах реверса в ДМФА (0.1 М Bu_4NBF_4), $\nu = 100 \text{ мВ с}^{-1}$.

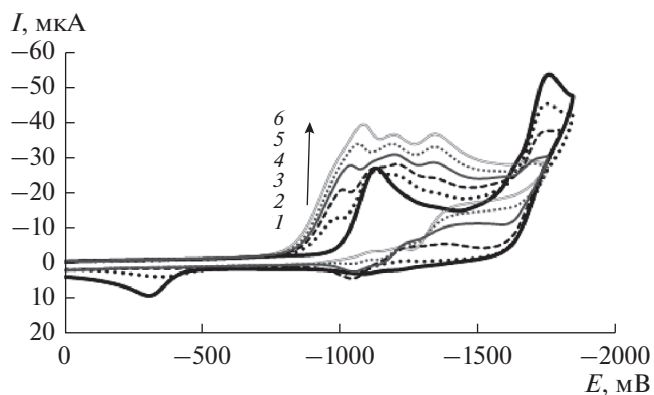


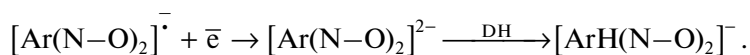
Рис. 8. ЦВА-кривые 2 (4.6 мМ) в ДМФА в присутствии CH_3COOH , $c_{\text{CH}_3\text{COOH}}$, мМ = 0 (1), 0.93 (2), 1.90 (3), 2.86 (4), 3.85 (5), 4.86 (6) при $\nu = 100 \text{ мВ с}^{-1}$.

ственному образованию моно-N-оксида и к отщеплению частицы $\cdot\text{OH}$. Моно-N-оксид также образует комплекс с добавленным в раствор донором протонов и восстанавливается до бензо[a]фензина, образуя эквивалентное количество активного радикала $\cdot\text{OH}$.

Чтобы определить сходство и различие в механизмах ЭВ производных бензофеназинов и хиноксалинов провели исследование механизма ЭВ соединения 2. На рис. 7 представлены кривые ЦВА соединения 2 в ДМФА для сравнения с кривыми ЭВ соединения 1 (рис. 1).

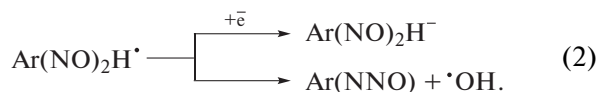
Электрохимическое поведение соединения 2 на первой стадии в апротонной среде аналогично поведению соединения 1 (табл. 1). Ток первого пика ЭВ соединения 2 линейно меняется с изменением как концентрации деполаризатора, так и

величины $\nu^{1/2}$, что свидетельствует об образовании относительно стабильного АР соединения 2. Последующая стадия ЭВ на ЦВА соединения 2 в апротонном безводном ДМФА представляет сумму пиков с близкими потенциалами: около -1.65 и -1.76 В. Причем при изменении направления развертки потенциала с -1.85 В на реверсивной кривой отсутствуют пики продуктов дезоксигенирования дианиона 2 (рис. 7). Иначе говоря, в апротонной среде основным направлением протонирования дианиона 2, вероятно, является не связь N–O, как при ЭВ 1, а гетероароматическое кольцо молекулы 2. В результате протонирования дианиона соединения 2 образуется моноанион, способный восстанавливаться при -1.76 В и окисляться при -0.30 В на реверсивной кривой (рис. 7).



В присутствии CH_3COOH эти пики на кривых ЦВА соединения 2 исчезают (рис. 8), но при этом так же, как и в случае соединения 1, появляются и растут пики ЭВ продуктов дезоксигенирования 2.

Как видно из рис. 8, добавление CH_3COOH так же, как в случае ЭВ соединения 1, приводит к появлению предшествующей стадии на ЦВА-кривых соединения 2. Потенциал этой стадии равен -1.0 В. Ток этого пика увеличивается с ростом концентрации кислоты заметно в большей степени, чем в случае 1 (ср. рис. 3). Вероятно, радикал, образующийся при потенциалах этой предшествующей стадии из комплекса соединения 2 с CH_3COOH , частично восстанавливается на электроде.



АР соединения 2 образуется на 200 мВ отрицательнее, чем АР соединения 1, поэтому, принимая во внимание результаты корреляции [24] основности АР ароматических соединений и потенциала их образования, можно утверждать, что АР 2 вступает в реакции протонирования с более высокой скоростью, чем АР соединения 1.

ЭВ протонированного АР соединения 2, вероятно, приводит к гидрированию гетероароматического кольца в молекуле 2, поскольку распределение электронной плотности неспаренного электрона происходит в большей степени по гетероароматической части хиноксалинового скелета [25]. Подтверждением этому может служить также и тот факт, что окисление кислородом продукта одноэлектронного восстановления хиноксалин-диоксидов протекает не всегда обратимо, а с

образованием соответствующего гидроксипроизводного [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в апротонной среде образующиеся на электроде анион-радикалы N,N'-диоксидов 1 и 2 достаточно устойчивы. Дезоксигенирование этих соединений протекает лишь в присутствии доноров протонов, и в результате восстановления N–O-групп осуществляется в две последовательные одноэлектронные стадии. Обе стадии сопровождаются отщеплением радикала •OH и образованием на первой стадии моно-N-оксида соответствующего производного и, соответственно, на второй – бензофеназина или хиноксалина. Согласно результатам, полученным электрохимическими методами, возможны два пути образования продуктов. Первый заключается в том, что восстановлению подвергается комплекс деполаризатора с молекулой донора протонов (схема реакций (1)). Такой механизм наиболее вероятен для соединения 1. Вторым направлением превращений является протекание реакции протонирования AP диоксида с последующим распадом радикала (схема 2). Если радикал $\text{Ar}(\text{N}-\text{O})_2\text{H}^\bullet$ распадается с высокой скоростью, то обе реакции практически количественно приводят к генерированию активного радикала •OH. В случае ЭВ соединения 2 радикал $\text{Ar}(\text{N}-\text{O})_2\text{H}^\bullet$ успевает частично восстановиться на электроде, это проявляется в увеличении тока появляющегося предпика выше тока одноэлектронного уровня, и, следовательно, количество активных радикалов •OH снижается. Таким образом, для характеристики активности N,N'-диоксидов в реакциях генерирования активных кислородных частиц необходимо учитывать совокупность основных окислительно-восстановительных и сопутствующих им других химических реакций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Da Cunha, J., Lavaggi, M.L., Abasolo, M.I., Cerecetto, H., and Gonzalez M., 2D- and 3D-Quantitative Structure-Activity Relationship Studies for a Series of Phenazine N,N'-Dioxide as Antitumour Agents, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2011, vol. 78, p. 960.
- Pachon, O. G., Azqueta, A., Lavaggi, M.L., Lopez de Cerain, A., Creppy, E., Collins, A., Cerecetto H., Gonzalez, M., Centelles, J.J., and Cascante, M., Antitumoral Effect of Phenazine N5,N10-Dioxide Derivatives on Caco-2 Cells, *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, vol. 21, p. 1578.
- Gonda, M., Nieves, M., Nunes, E., Lopez de Cerain, A., Monge, A., Lavaggi, M. L., Gonzalez, M., and Cerecetto, H., Phenazine N,N0-dioxide scaffold as selective hypoxic cytotoxin pharmacophore. Structural modifications looking for further DNA topoisomerase II-inhibition activity, *Med. Chem. Commun.*, 2013, no. 4, p. 595.
- Lavaggi, M.L., Cabrera, M., Pintos, C., Arredondo, C., Pachon, G., Rodriguez, J., Raymondo, S., Pacheco, J.P., Cascante, M., Olea-Azar, C., Lopez de Cerain, A., Monge, A., Cerecetto, H., and Gonzalez, M., Novel Phenazine 5,10-Dioxides Release •OH in Simulated Hypoxia and Induce Reduction of Tumour Volume In Vivo, *International Scholarly Research Network ISRN Pharmacology*, Volume 2011, Article ID 314209, <https://doi.org/10.5402/2011/314209>
- Chowdhury, G., Sarkar, U., Pullen, S., Wilson, W.R., Rajapakse, A., Fuchs-Knotts, T., and Gates, K.S., DNA Strand Cleavage by the Phenazine Di-N-oxide Natural Product Myxin under Both Aerobic and Anaerobic Conditions, *Chem. Res. Toxicol.*, 2012, vol. 25, p. 197. <https://doi.org/10.1021/tx2004213>
- Fuchs, T., Chowdhury, G., Barnes, Ch.L., and Gates, K. S., 3-Amino-1,2,4-benzotriazine 4-Oxide: Characterization of a New Metabolite Arising from Bioreductive Processing of the Antitumor Agent 3-Amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-Dioxide (Tirapazamine), *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, p. 107.
- Anderson, R.F., Shinde, S.S., Hay, M.P., Gamage, S.A., and Denny, W.A., Activation of 3-Amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-Dioxide Antitumor Agents to Oxidizing Species Following Their One-Electron Reduction, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, vol. 125, p. 748.
- Yin, J., Glaser, R., and Gates, K.S., On the Reaction Mechanism of Tirapazamine Reduction Chemistry: Unimolecular N–OH Homolysis, Stepwise Dehydration, or Triazene Ring-Opening, *Chem. Res. Toxicol.*, 2012, vol. 25, p. 634. <https://doi.org/10.1021/tx200546u>
- Shen, X., Laber, Ch.H., Sarkar, U., Galazzi, F., Johnson, K.M., Mahieu, N.G., Hillebrand, R., Fuchs-Knotts, T., Barnes, Ch.L., Baker, G.A., and Gates, K.S., Exploiting the Inherent Photophysical Properties of the Major Tirapazamine Metabolite in the Development of Profluorescent Substrates for Enzymes That Catalyze the Bioreductive Activation of Hypoxia-Selective Anticancer Prodrugs, *J. Org. Chem.*, 2018, vol. 83, no. 6, p. 3126. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03035>
- Cimmino, A., Evidente, A., Mathieu, V., Andolfi, A., Lefranc, F., Kornienko, A., and Kiss, R., Phenazines and cancer, *Nat. Prod. Rep.*, 2012, vol. 29, p. 487. <https://doi.org/10.1039/c2np00079b>
- Cerecetto, H., Gonzalez, M., Lavaggi, M.L., Azqueta, A., Lopez de Cerain, A., and Monge, A., Phenazine 5,10-Dioxide Derivatives as Hypoxic Selective Cytotoxins, *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, p. 21.
- Hay, M.P., Gamage, S.A., Kovacs, M.S., Pruijn, F.B., Anderson, R.F., Patterson, A.V., Wilson, W. R., Brown, J. M., and Denny, W.A., Structure-Activity

- Relationships of 1,2,4-Benzotriazine 1,4-Dioxides as Hypoxia-Selective Analogues of Tirapazamine, *J. Med. Chem.*, 2003, vol. 46, p. 169.
13. Lavaggi, M.L., Nieves, M., Cabrera, M., Olea-Azar, C., Lopez de Cerain, A., Monge, A., Cerecetto, H., and Gonzalez, M., Structural modifications on the phenazine N,N'-dioxide-scaffold looking for new selective hypoxic cytotoxins, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, p. 5362.
14. Abu El-Haj, M. J., Dominy, B. W., Johnston, J. D., Haddadin, M.J., and Issidorides, C.H., A New Route to Phenazine 5,10-Dioxides and Related Compounds, *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 7, no. 4, p. 589.
15. Lavaggi, M.L., Cabrera, M., Aravena, M. de los A., Olea-Azar, C., Lopez de Cerain, A., Monge, A., Pachyn, G., Cascante, M., Bruno, A.M., Pietrasanta, L.I., Gonzalez, M., and Cerecetto, H., Study of benzo[a]phenazine 7,12-dioxide as selective hypoxic cytotoxin-scaffold. Identification of aerobic-antitumoral activity through DNA fragmentation, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, p. 4433.
16. El-Gogary, S.R., Waly, M.A., Ibrahim, I.T., and El-Sepelgy, O.Z., Synthesis and UV absorption of new conjugated quinoxaline-1,4-dioxide derivatives anticipated as tumor imaging and cytotoxic agents, *Monatsh. Chem.*, 2010, vol. 141, p. 1253.
<https://doi.org/10.1007/s00706-010-0386-1>
17. Romeiro, N.C., Aguirre, G., Hernandez, P., Gonzalez, M., Cerecetto, H., Aldana, I., Perez-Silanes, S., Monge, A., Barreiro, E.J., and Lima, L.M., Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxaline-N-acylhydrazones, designed as cruzain inhibitors candidates, *Bioorg. Med. Chem.* 2009, vol. 17, p. 641.
18. Кулаковская, С.И., Кривенко, А.Г., Комарова, Н.С., Куликов, А.В., Шестаков, А.Ф. Электрохимическое и ЭПР исследование механизма окисления феназин-ди-N-оксида в присутствии циклогексанола на электродах из стеклоуглерода и одностенных углеродных нанотрубок. *Электрохимия*. 2014. Т. 50. С. 3. [Kulakovskaya, S.I., Krivenko, A.G., Komarova, N.S., Kulikov, A.V., and Shestakov, A.F., Electrochemical and ESR study of the mechanism of oxidation of phenazine-di-N-oxide in the presence of cyclohexanol on glassy carbon and single-walled carbon nanotube electrodes, *Russ. J. Electrochem.*, 2014, vol. 50, p. 1.]
<https://doi.org/10.7868/S042485701401006X>
19. Miyazaki, H., Matsuhisa, Y., and Kubota, T., Cyclic voltammetry of aromatic amine N-oxides in nonaqueous solvents and the stability of the free radicals produced, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, vol. 54, p. 3850.
20. Рыжаков, А.В., Алексеева, О.О., Родина, Л.Л. Новые тенденции в химии молекулярных комплексов гетероароматических N-оксидов. *Вестн. СПбГУ. Сер. 4*. 2009. Вып. 1. С. 67. [Ryzhakov, A.V., Alekseeva, S.A., and Rodina, L.L., New trends in the chemistry of molecular complexes of heteroaromatic N-oxides, *Vestnik SPbGU, Ser. 4*. 2009, Issue. 1, p. 67 (in Russian).]
21. Колдашева, Е.М., Шестаков, А.Ф., Гелетий, Ю.В., Шилов, А.И. Образование и редокс-свойства комплекса феназин-ди-N-оксида с протоном. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1992. № 4. С. 845. [Koldasheva, E.M., Shestakov, A.F., Geletii, Yu.V., and Shilov, A.E., Formation and redox properties of a complex of phenazine di-N-oxide with a proton, *Bull. Russ. Acad. Sci. Division Chem. Sci.*, 1992, vol. 41, no. 4, p. 655.]
22. Колдашева, Е.М., Стрелец, В.В., Це, Ю.-Х., Гелетий, Ю.В., Шестаков, А.Ф. Катион-радикал феназин-ди-N-оксида и его реакции с углеводородами. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1996. 8. 1992. [Koldasheva, E.M., Strelets, V.V., Tse, Y.K., Geletii, Yu.V., and Shestakov, A. F., Phenazine di-N-oxide radical cation and its reaction with hydrocarbons, *Russ. Chem. Bull.*, 1996, vol. 45, no. 8, p. 1889.]
23. Tabner J. and Yandle J. R., A Correlation of Half-wave Reduction Potentials with Theoretical Calculations for Some Nitrogen-containing Heteromolecules in Dimethylformamide, *J. Chem. Soc. (A)*, 1968, p. 381.
24. Mendkovich, A.S., Syroeshkin, M.A., Mikhalechenko, L.V., Mikhailov, M.N., Rusakov, A.I., and Gul'tyai, V.P., Integrated Study of the Dinitrobenzene Electroreduction Mechanism by Electroanalytical and Computational Methods, *Intern. J. Electrochem.*, vol. 2011, Article ID 346043.
<https://doi.org/10.4061/2011/346043>
25. Chowdhury, G., Kotandeniya, D., Daniels, J.S., Barnes, Ch.L., and Gates, K.S., Enzyme-Activated, Hypoxia-Selective DNA Damage by 3-Amino-2-quinoxalinecarbonitrile 1,4-Di-N-oxide, *Chem. Res. Toxicol.*, 2004, vol.17, no. 11, p. 1399.
<https://doi.org/10.1021/tx049836w>
26. Ganley, B., Chowdhury, G., Bhansali, J., Daniels, J.S., and Gates K.S., Redox-Activated, Hypoxia-Selective DNA Cleavage by Quinoxaline 1,4-di-N-Oxide, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, vol. 9, p. 2395.