

3-硝基-7-氮杂吡啶类化合物的单电子还原电位的测定

金一尊 J. Handman*

(上海医科大学放射医学研究所)

摘要 单电子还原电位是测定化合物亲电性的一项数值, 通过脉冲辐解方法, 在 $\text{pH} = 7$ 的缓冲溶液中进行测定(用 E_1^0 表示)。化合物的单电子还原电位负值的绝对值越小, 其亲电性也越大, 在绝大部分情况下, 化合物的辐射致敏作用与其电子亲和性之间有一定的关系, 因此可利用 E_1^0 值作为初步评价亲电性化合物的辐射致敏作用的指标之一。本文报道某些新的乏氧细胞辐射致敏剂——3-硝基-7-氮杂吡啶类化合物的单电子还原电位值

关键词 单电子还原电位; 脉冲辐解; 电子亲和性; 辐射致敏作用; 3-硝基-7-氮杂吡啶。

前言

用脉冲辐解技术, 在水溶液中测定单电子还原电位, 是一项测定化合物亲电性能的指标之一。自1963年 Adams 和 Deway 在研究乏氧细胞的辐射致敏剂中发现^[1], 化合物的亲电性能与该化合物的辐射致敏效应之间有着一定的关系, 单电子还原电位(E_1^0)已作为辐射致敏作用研究中的一项测定指标, 虽然化合物的体内致敏作用与 E_1^0 之间并不完全一致, 还受到其它因素如化合物的脂溶性、代谢速度及途径等方面的影响, 但在体外试验中, 单功能团的化合物的致敏率(Enhancement Ratio)与 E_1^0 之间可用公式表示。考虑到化合物的脂溶性与对细胞膜的渗透性的影响, 1979年 Adams 等提出下列公式表示^[2]:

$$-\log C = b_0 + b_1 E + b_2 \log P + b_3 (\log P)^2$$

C 为致敏率等于 1.6 时所需化合物浓度; P 为化合物在辛醇与水中的分配系数; b_0, b_1, b_2, b_3 为常数。

随后的许多研究工作, 支持与证实了在体外试验中, 化合物的辐射致敏作用与亲电性的这种关系^[3-4]。

单电子还原电位是通过测定在一定波长下, 由脉冲辐解所产生的自由基的光密度计算而得^[5-6], 用已知单电子还原电位值的氧化还原参比物, 在照射瞬间测定化合物与参比物之间的电子转移反应的性质与作用程度。一般测定用的氧化还原参比物有醌类化合物及双吡啶类化合物, 常用参比物及 E_1^0 值如下:

[注: 本文报道作者在英国 MRC, Radiobiology Unit 进修时的部分工作, 这类化合物的化学合成及体外生物学辐射致敏作用见另文(待发表)]

* MRC, Radiobiology Unit, Harwell, Oxidcot, Oxon OX11 0RD, U.K.

四甲基对氢醌 (duroquinone), -244 ± 7 mV; 9,10-蒽醌-2-磺酸盐 (9,10-anthraquinone-2-sulfonate) -357 ± 8 mV; 6,7-二氢双吡啶 (1,2-a; 2,1-c) 二氮杂苯二溴化物 (6,7-dihydrodipyrido-(1,2-a:2,1-c) pyrazinium dibromide) -349 ± 3 mV; 7,8-二氢-6H-双吡啶 (1,2-a:2,1-c)-(1,4)-二氮杂庚二溴化物 (7,8-dihydro-6H-dipyrido-(1,2-a:2,1-c)-(1,4)-diazepinium dibromide) -548 ± 3 mV; 6,7,8,9-四氢双吡啶 (1,2-a:2,1-c)-(1,4)-二氮杂辛环二溴化物 (6,7,8,9-tetrahydrodipyrido(1,2-a:2,1-c)-(1,4)-diazocinium dibromide) -700 mV。

实验方法

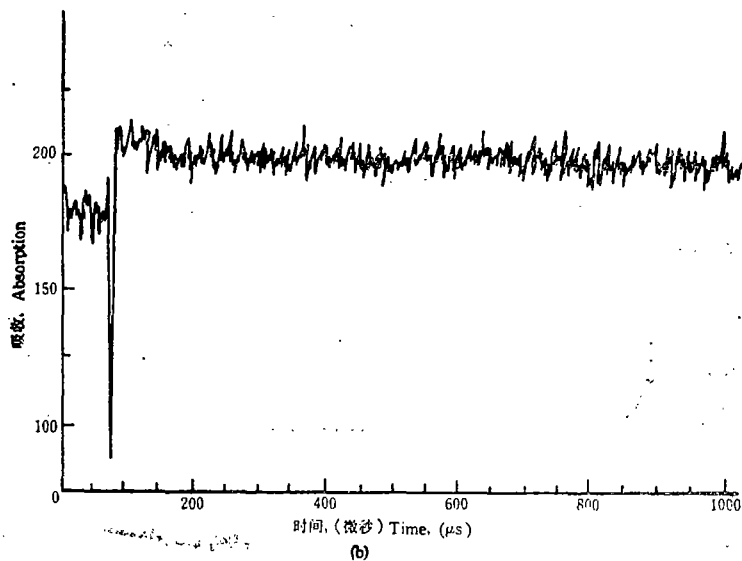
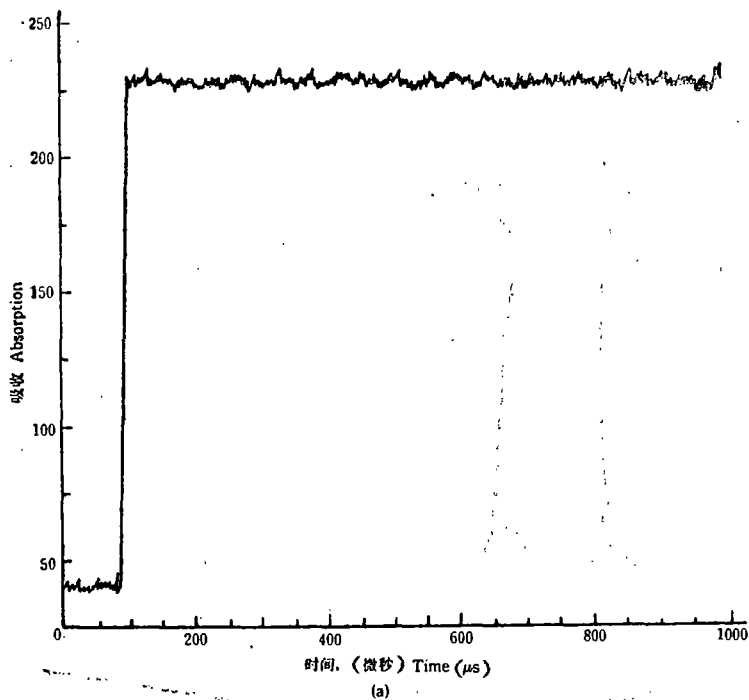
用 4.3 MeV 直线加速器及光密度测定计测定, 光电倍增管信号储存于 Hewlett Packard HP 87 XM 微型程序器的数字储存器内 (Models DL 905), 然后转入磁盘保存。测定用三重蒸馏水, 并以 2×10^{-3} Mol·dm⁻³ 浓度的磷酸缓冲液使测定溶液之 pH = 7.0 ± 0.2 , 照前通纯氮半小时, 测定液放于石英管内, 于 $21 \pm 2^\circ\text{C}$, 用 160 μs 的电子脉冲测定, 甲酸钠为自由基转化剂^[7]。

1. 氧化还原电位参比物的制备

本实验用两种双吡啶类化合物为测定用参比物, 合成方法如下^[8], 产品经熔点测定, 紫外、红外光谱、薄层层析及卤素测定, 与文献一致。

(1) 7,8-二氢-6H-双吡啶-[1,2-a:2,1-c]-[1,4]-二氮杂庚环二溴化物:

6.0 g 2,2'-双吡啶与 20 ml 1,3-二溴丙烷回流 16 小时, 混合物冷却后过滤, 得固体。用丙酮及醚洗涤并干燥, 重结晶后即得。



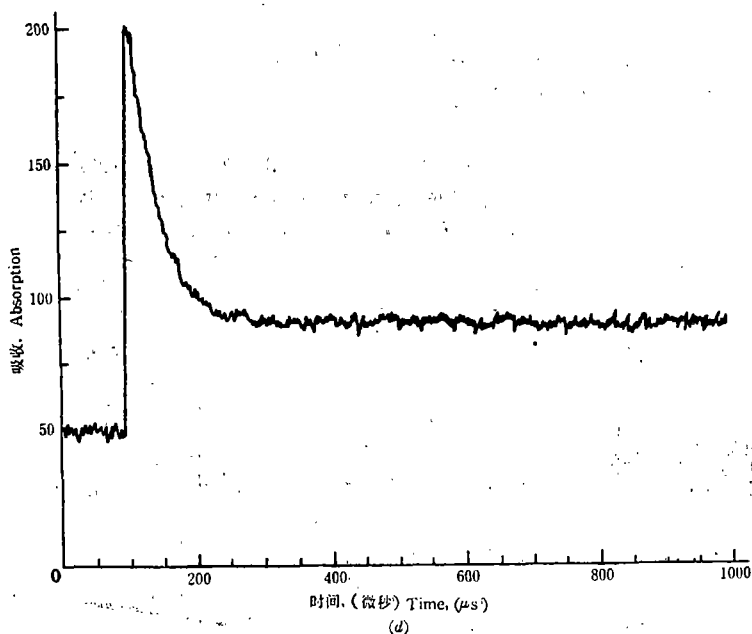
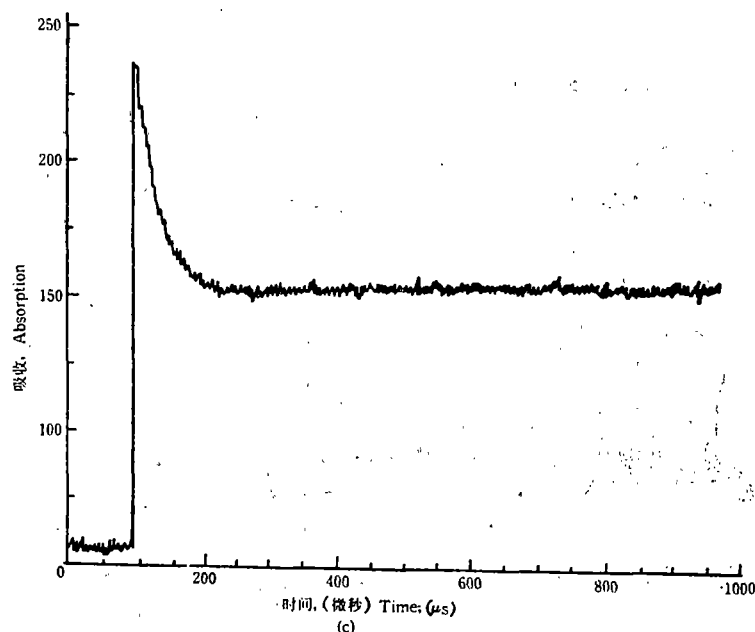


图1 不同浓度的JY-2和参比物溶液[6,7,8,9-四氢双吡啶(1,2-a:2,1-c)-(1,4)-二氮杂辛环二溴化物]在脉冲射解后于510 nm波长下的吸收衰变图。

Fig 1 Absorption decay at 510 nm after pulse radiolysis of different concentration of JY-2 and indicator(6,7,8,9-tetrahydridipyrido (1,2-a:2,1-c)-(1,4)-diazocinium dibromide) solution

(a) 5.03×10^{-4} mol indicator (b) 1.93×10^{-4} mol JY-2 (c) 0.46×10^{-4} mol JY-2, 3.82×10^{-4} mol indicator (d) 1.16×10^{-4} mol JY-2, 2.01×10^{-4} mol indicator.

m. p. $> 300^\circ\text{C}$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}_2 \cdot$

H_2O M.W. = 376

(2) 6,7,8,9-四氢双吡啶 [1,2-a:2,1-c] - [1,4]-二氮杂辛环二溴化物:

5.0 g 2,2'-双吡啶和 1,4-二溴丁烷于 140°C 加热 6 小时, 冷却后过滤, 产物用丙酮洗涤, 于甲醇 (150 ml) 中用活性炭处理, 再用热丙酮洗涤, 即得。m. p. 265°C (分解), $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{HBr}$ M.W. = 410.

2. 测定步骤:

(1) 正确配制一定浓度的氧化还原参比物及被测化合物溶液:

于两只 250 ml 容量瓶内, 分别加入 $2 \times 10^{-4} \text{ Mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 参比物及 $2 \times 10^{-4} \text{ Mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 的被测化合物, 再分别加入 0.1 mol/L 甲酸钠及 2 ml 磷酸缓冲液, 加蒸馏水至刻度, 振摇使完全溶解。

(2) 分别取 50 ml 上述配制液, 于连有注射器的石英管内, 通纯氮半小时左右。

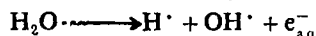
(3) 小心地将溶液抽入注射器内(必需避免空气进入), 再转入特制的 0.2 dm 厚壁的石英管, 用直线加速器照射, 并于 510 nm 波长测定溶液之光密度, 每一样品必须重复测定 4 ~ 5 次。将所得信号储存于计算机磁盘, 处理并进行计算。

(4) 用相同方法, 测定三种不同浓度的被测化合物与参比物混合液之光密度。

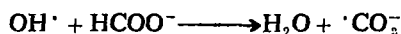
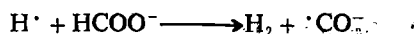
(5) 绘图并进行单电子还原电位值计算。

结果与讨论

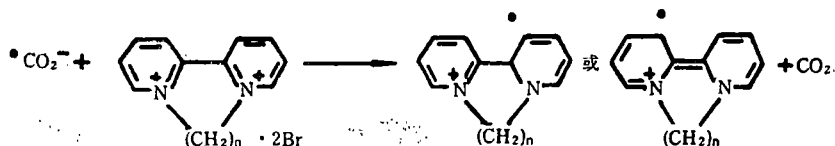
水溶液在脉冲射解时产生 $H^\cdot$ 、 $OH^\cdot$ 及 e_{aq}^- :



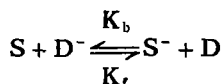
溶液中加入甲酸钠使自由基电子转移:



$\cdot CO_2^-$ 能与氧化还原参比物在溶液中产生下列电子转化:



当被测化合物与参比物的混合液进行脉冲射解时, 两者的电子发生如下转化:



S 为被测辐射致敏化合物; D 为氧化还原参比物。图 1 显示这种转移过程。

上述平衡式可用标准的 Gibbs 自由能 (ΔG°) 表示如下:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln \frac{[S][D^-]}{[S^-][D]}$$

平衡常数

$$K = \frac{[S][D^-]}{[S^-][D]}$$

[S] 为被测辐射致敏化合物浓度; [D] 为参比物浓度。因此, $E_1^\cdot$ 可用下式计算而得:

$$E_1^\cdot(S/S^-) = E_1^\cdot(D/D^-) - 59 \log K$$

考虑到被测化合物与参比化合物之间的相关因素, 根据 Debye-Hückel 理论, 必须计算:

$$\log f_{\pm} \approx -0.5(Z_1 Z_2) \sqrt{I} (1 + 3.29 a_1 \sqrt{I})^{-1}$$

Z_1 和 Z_2 为被测化合物与参比物的离子电荷数; a_1 为离子大小, 一般为 0.5 mM; I 为离子强度; $\log f_{\pm}$ 为活性系数。

故被测辐射致敏化合物的单电子还原电位值:

$$E_1^\cdot(S/S^-) = E_1^\cdot(D/D^-) - 59(\log K + \log f_{\pm})$$

本实验测得 3-硝基-7-氮杂吡啶类化合物之单电子还原电位值如下表 1。

表 1 3-硝基-7-氮杂吡啶类化合物的单电子还原值
Table 1 One-electron reduction potentials ($E_1^\cdot$) of 3-nitro-7-azaindole compounds

化合物编号	化学结构	$E_1^\cdot$ (mV)
JY-2		-566 ± 5
JY-4		-626 ± 10
JY-6		-546 ± 10
JY-7		-532 ± 5
JY-8		-607 ± 10
JY-10		-616 ± 5
JY-11		-632 ± 10
JY-14		-605 ± 20

Adams 等曾对硝基咪唑类化合物进行系统的研究^[3], 发现化合物的单电子还原电位与其致敏作用的关系, 从本实验测定的 3-硝基-7-氮杂吲哚类化合物中, 除某些双功能团化合物外, 也发现类似的关系。

参 考 文 献

- [1] G. E. Adams and D. L. Deway, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 12, 473 (1963).
- [2] G. E. Adams, E. D. Clarke, I. J. Stratford, J. parrick and R. G. Wallace, *Int. J. Radiat. Biol.*, 35, 133~150 (1979).
- [3] G. E. Adams I. R. Flocknart, C. E. Smithen, I. J. Stratford, P. Wardman, and M. E. Watts, *Radiat. Res.*, 67, 9 (1976).
- [4] V. L. Narayanam and Willan W. Lee; *Advan. Pharm. Chem.*, 19, 155 (1982).
- [5] D. Meisel and G. Czapski, *J. Phys. Chem.*, 79, 1503 (1975).
- [6] P. Wardman and E. D. Clarke, *J. C. S. Fareday Trans I.*, 72, 1377 (1976).
- [7] J. A. Farrington, *J. C. S. Fareday Trans I.*, 74, 665 (1978).
- [8] R. F. Homer and T. E. Tomlinson, *J. Chem. soc.*, 2498, (1960).

(1985年9月6日收到)

DETERMINATION OF ONE-ELECTRON REDUCTION POTENTIAL OF 3-NITRO-7-AZAINDOLE COMPOUNDS

Jin Yizun

J. Handman*

(Shanghai Medical University, Shanghai Institute of Radiation Medicine)

ABSTRACT One-electron reduction potential (E_1^+) is a measure of the electron affinity of the compound by pulse radiolysis at PH 7. The less negative the E_1^+ value, the greater is the electron affinity of the compound. Many studies supported that the electron affinity is related qualitatively to radiosensitization effectiveness. This paper describes the E_1^+ of some 3-nitro-7-azaindole derivatives.

KEY WORDS One-electron reduction potential, Pulse radiolysis, Electron affinity, Radiosensitization effectiveness, 3-nitro-7-azaindole.

* MRC, Radiobiology Unit, Harwell, Oidcot, Oxon OX11 ORD U. K.