

УДК 541.49+543.253+547.869

ХИМИЯ

Ф. Н. ПИРНАЗАРОВА, А. П. ПОЛТОРАКОВ, В. М. ЧИБРИКИН,
Ю. И. ВИХЛЯЕВ, С. В. ЖУРАВЛЕВ

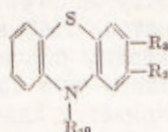
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА С МОЛЕКУЛЯРНЫМ КИСЛОРОДОМ

(Представлено академиком Н. М. Эмануэлем 12 III 1971)

Производные фенотиазина (ПФТ) широко применяются в клинической практике при лечении психических заболеваний. Молекулярный механизм их действия связывают с влиянием на энергетический обмен в клетке (¹). Предполагают взаимодействие ПФТ с компонентами дыхательной цепи: металлами переменной валентности (^{2, 3}), с флавинадениннуклеотидами (⁴), цитохромоксидазой и каталазой. Мы измерили окислительные полярографические потенциалы самих фенотиазинов, сопоставили с потенциалами звеньев дыхательной цепи клетки и предположили, что ПФТ способны давать комплексные соединения с кислородом — последним звеном цепи клеточного дыхания и, возможно, таким образом влиять на энергетический обмен (⁵). В работе (⁶) сообщалось, что соли ПФТ смещают восстановительный потенциал первой полувольты ($E'_{1/2}$) растворенного в воде кислорода. Было показано, что наблюдаемый сдвиг нельзя отнести за счет поверхностной активности ПФТ или изменения pH среды. Авторами сделан вывод, что данный эффект связан с образованием комплексов между ПФТ и кислородом (⁶). В этой же работе приведены величины предельных сдвигов $E'_{1/2} O_2$ для семи соединений. Однако анализ свойств комплексов, проведенный на основе только этой характеристики, нельзя считать строгим, так как величина предельного сдвига не является однозначной характеристикой комплекса, а зависит от константы комплексообразования, концентрации комплексообразующего реагента, состава комплекса и коэффициентов диффузии (⁷). Мы попытались провести более полное полярографическое исследование молекулярных комплексов ПФТ с кислородом, проанализировать их состав и свойства, определить зависимость от строения молекул фенотиазинов.

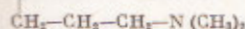
Растворенный в воде молекулярный кислород при полярографическом восстановлении дает две волны со значениями $E'_{1/2} = -0,20$ в и $E'_{1/2} = -1,01$ в (относительно донной ртути). Первую волну приписывают восстановлению молекулы кислорода до перекиси водорода, вторую — дальнейшему восстановлению H_2O_2 до воды (⁸). При добавлении в раствор ПФТ наблюдается сдвиг обеих полярографических волн кислорода ($\Delta E_{1/2}$). Как известно, анализ концентрационной зависимости сдвига позволяет определить состав комплекса P и его константу равновесия K_p (⁷). Поэтому величина $E'_{1/2}$ измерялась для пяти концентраций фенотиазинов в интервале от $2 \cdot 10^{-4}$ до $1 \cdot 10^{-3}$ М. Строилась зависимость $E'_{1/2} O_2$ от логарифма концентрации фенотиазинов. В разбавленных растворах при условии избытка ПФТ и наличии одного реакционного центра в молекуле фенотиазинов график зависимости $E'_{1/2} O_2$ от $\lg [ПФТ]$ представляет собой прямую линию. Если в молекуле ПФТ более чем один реакционный центр или реакция комплексообразования протекает больше чем в одну стадию, на графике будет излом. В случае прямой линии угол наклона позволяет найти число молекул ПФТ, входящих на одну молекулу кислорода в комплексе P , из величины отсекаемого на оси ординат отрезка можно определить значение константы равновесия комплекса (⁷).

Таблица 1



	R ₂	R ₃	R ₁₀	$[\Delta E_{1/2}]_{\text{пред.}}$ в	$[\Delta E_{1/2}]_{\text{пред.}}$ в	P _{эксп}	P	lg K _p
имипрамин	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$	-0,07	-0,08	1,9±0,2	2	7,0±0,8
имипрамин	CF ₃	H	—	-0,05	-0,09	2,3±0,1	2	8,0±0,7
имипрамин	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	-0,07	-0,13	1,9±0,2	2	6,8±0,7
имипрамин	CF ₃	H	—	-0,05	-0,08	2,3±0,3	2	8,0±0,9
имипрамин	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	—	-0,05	-0,26	1,6±0,2	2	5,6±0,8
имипрамин	SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	—	-0,07	-0,17	0,9±0,2	1	3,8±0,7
имипрамин	C(O)CH ₃	H	—	-0,05	-0,24	1,1±0,2	1	4,0±0,7
имипрамин	C(O)C ₂ H ₅	H	—	-0,09	-0,18	1,1±0,3	1	4,8±0,9
имипрамин	H	SO ₂ N(CH ₃) ₂	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	+0,03 *	-0,19	1,1±0,2	1	3,6±0,7
имипрамин	CF ₃	H	—	+0,04 *	-0,16	1,1±0,2	1	3,3±0,8
имипрамин	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,47	-0,27	—	—	—
имипрамин	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,41	-0,48	—	—	—
имипрамин	Cl	H	То же	-0,42	-0,33	—	—	—
имипрамин	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,48	-0,45	—	—	—
имипрамин	OCH ₃	H	То же	-0,07	-0,25	—	—	—
имипрамин	H	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-0,44	-0,33	—	—	—
имипрамин	H	$-\text{NH}-\text{C(O)}-$	$-\text{CH}_2-$	-0,47	-0,46	—	—	—
имипрамин	H	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$-\text{CH}_2-$	—	—	—	—	—
имипрамин	H	H	$-\text{C(O)}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,26	-0,47	—	—	—
имипрамин	H	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	-0,27	-0,45	—	—	—
имипрамин	Cl	H	То же	-0,36	-0,53	—	—	—
имипрамин	H	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-0,36	-0,27	—	—	—
имипрамин	CF ₃	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-0,43	-0,56	—	—	—
имипрамин	Cl	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-0,44	-0,69	—	—	—
имипрамин	CF ₃	H	То же	-0,44	-0,63	—	—	—
имипрамин	Cl	H	$-\text{C(O)}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	-0,38	-0,47	—	—	—
имипрамин	Cl	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2)_2$	-0,42	—	—	—	—
имипрамин	C(O)CH ₃	H	—	-0,40	-0,47	—	—	—
имипрамин	Cl	H	$-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}$	-0,48	-0,62	—	—	—
имипрамин	CF ₃	H	—	-0,46	-0,59	—	—	—
имипрамин	CF ₃	H	—	-0,52	-0,43	—	—	—

Сдвиг в анодную область.



В эксперимент были взяты 29 соединений ПФТ, а также производное иминодобензила — имипрамин (табл. 1). Все соединения находились в форме гидрохлоридов. Большинство из них синтезировано в Институте фармакологии АМН СССР. Для каждого соединения анализировалось его влияние на восстановительный потенциал кислорода $E_{1/2}$, который измеряли в водном растворе 0,1 N KCl в присутствии и отсутствие ПФТ. Определяли величину сдвига $-\Delta E_{1/2} \text{ O}_2$. Измерения проводили на ртутном капельном электроде в термостатированной полярографической ячейке ($25 \pm 0,1^\circ \text{C}$) при помощи полярографа ЭП-312-ЦЛА. Величины потенциалов регистрировались в катодной области относительно донной ртути.

Погрешность измерения первого потенциала полувольты составила $\pm 0,017$ в, второго $\pm 0,03$ в. Обработку экспериментальных данных проводили методом наименьших квадратов. Найденные значения P и $\lg K_p$ представлены в табл. 1. Там же указаны значения погрешностей. Все доверительные интервалы определялись для доверительной вероятности 0,95. Мы сочли также полезным привести значения предельных сдвигов, хотя их величина не является однозначной характеристикой комплексов.

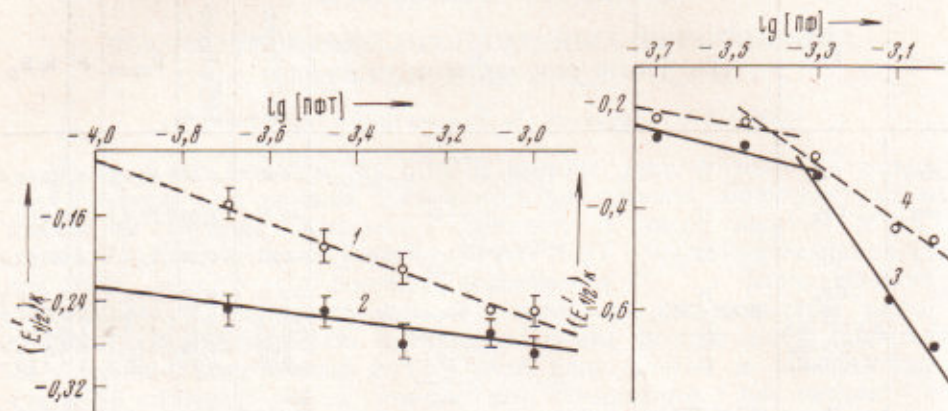


Рис. 1. График зависимости первого потенциала полувольты кислорода $(E_{1/2}')_k$ от логарифма концентрации флюофеназина (1), Г-110 (2), ВАС-25 (3) и Г-015 (4)

Анализ полученных результатов позволяет разделить все исследованные соединения на 2 основных группы: в первую входят метилпиперазиновые и β -оксиэтилпиперазиновые производные ФТ, во вторую 10-диалкиламиноалкильные или ацильные ПФТ. У первой группы величины предельных сдвигов для первого и второго потенциалов составляют соответственно 0,03—0,09 и 0,08—0,26 в, у второй 0,07—0,52 и 0,25—0,69 в (табл. 1). Для первой группы график зависимости $E_{1/2}' O_2$ от логарифма концентрации ПФТ представляет собой прямую линию, для второй имеет излом (рис. 1). Для производных метилпиперазина и β -оксиэтилпиперазина вычислен состав комплексов — количество молекул ПФТ на одну молекулу O_2 . Метеразин, трифтазин, Шв-94, этаперазин и флюофеназин образуют комплекс с кислородом состава 2 : 2, мажентил, Г-219, Шв-95, Г-082, Г-110 состава 1 : 1 (табл. 1). Различие в составе комплексов можно попытаться объяснить, предположив, что молекулярный кислород, взаимодействует с азотом трициклического ядра фенотиазинов. Образование комплекса состава 2 : 1 имеет место, когда в молекуле ПФТ находится заместитель небольшого линейного размера — Cl (2,00 Å) и CF_3 (2,31 Å), сравнимого с размером молекулы кислорода (2,41 Å) ⁽⁹⁾. Состав 1 : 1 наблюдается в случае более объемных заместителей $C(O)CH_3$ (4,14 Å), $C(O)C_2H_5$ (4,66 Å) и $SO_2N(CH_3)_2$ (5,39 Å) ⁽⁹⁾. Вероятно, карбонильная группа непосредственно у азота фенотиазинового ядра также затрудняет присоединение к комплексу второй молекулы ПФТ. Различие в составе комплексов Шв-94 (2 : 1) и мажентила (1 : 1), возможно, связано с тем, что в первом случае сульфамидная группа является R_2 -заместителем и находится на большем расстоянии от атома азота ⁽¹⁰⁾. Эти сопоставления указывают на влияние стерических факторов на процесс комплексообразования. Величина K_p показывает, что равновесие реакции сильно сдвинуто в сторону образования комплекса (табл. 1).

Вторую группу исследованных соединений составляют 10-диалкиламиноалкильные и 10-диалкиламиноацильные ПФТ. Они дают в 3—6 раз больший сдвиг кислородного потенциала. Зависимость $E_{1/2}' O_2$ от логарифма концентрации ПФТ свидетельствует о сложном, по крайней мере, двухцентровом или двухстадийном процессе комплексообразования. Из-

вестен комплекс триэтиламина с кислородом (¹¹). По аналогии можно ожидать, что вторым реакционным центром в молекуле этих ПФТ служит триалкилазот 10-заместителя. Необходимо отметить, что морфолинзамещенные ФТ (Г-291, Г-053) и производные иминодибензила (имирамин) проявляют аналогичные соединениям второй группы комплексообразующие свойства.

В числе изученных соединений содержатся известные в клинической практике психотропные лекарственные препараты: аминазин, тизерцин, трифтазин и др. Возможно, что попав в клетки мозга, они могут образовывать там аналогичные комплексные соединения с молекулярным кислородом, в результате чего изменяется восстановительный потенциал кислорода — последнего звена клеточного дыхания, и, как следствие, изменяется величина суммарной энергии, вырабатываемой клеткой при дыхании. В клетках филогенетически более молодых отделов головного мозга (кора и др.) процесс дыхания наиболее интенсивен, поэтому присутствие ПФТ в центральной нервной системе наиболее заметно сказывается именно на психической деятельности. Несомненно также, что реакция с кислородом является лишь частью гораздо более сложного механизма лечебного действия ПФТ.

Авторы выражают благодарность акад. Н. М. Эмануэлю за помощь в работе.

Институт химической физики
Академии наук СССР

Поступило
17 II 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Ф. Н. Пирназарова, В. М. Чибрикин и др., Вопросы психофармакологии, М., 1967, стр. 522. ² L. Iamamoto, N. M. Adachi, J. Kuroguchi, Japan J. Pharm., 10, 38 (1960). ³ L. H. Piette, I. S. Forrest, Biochim. et biophys. acta, 57, 419 (1962). ⁴ G. Karreman, I. Isenberg, A. Szent-Gyorgi, Science, 130, 1191 (1959). ⁵ Ф. Н. Пирназарова, Ю. А. Александровский и др., Тез. докл. конфер. по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ, Ереван, 1968, стр. 107. ⁶ H. F. Martin, S. Price, B. J. Gudzinowicz, Arch. Biochem. and Biophys., 103, 196 (1963). ⁷ А. Гейровский, Я. Кута, Основы полярографии, М., 1965, стр. 134. ⁸ Т. А. Крюкова, С. Н. Силкова, Т. В. Арёфьева, Полярографический анализ, М., 1959, стр. 389. ⁹ В. И. Лебедев, Ионно-атомные радиусы и их значение для геохимии и химии, 1969, стр. 55, 72. ¹⁰ Pullman, Agrossologie, 9, 19 (1968). ¹¹ H. Tsubomura, R. S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc., 82, 5966 (1960).