

MAQO 和它的环糊精包结物的电子自旋共振研究

冯良波 汪汉卿

(中国科学院兰州化学物理研究所, 羰基合成和选择氧化国家重点实验室, 兰州 730000)

摘要 报导 2-甲基-3-乙酰基喹啉 1,4-二氧化物 (MAQO) 和它与 α -环糊精 (α -CD), β -环糊精 (β -CD) 包结物在室温下应用紫外光 ($\lambda=360\text{nm}$) 进行原位光化学反应生成自由基的电子自旋共振研究结果. 推断 MAQO 在紫外光作用下首先生成激发态 (MAQO)*, 然后进一步发生光化学反应导致 N=C 双键转移而生成氮氧自由基并为 ESR 所检测到. 从 ESR 检测结果猜想, 在非含氢溶剂中是生成较稳定的且相距很远的氮氧双自由基; 而在含氢溶剂中, 由于发生夺氢反应而生成稳定的氮氧单自由基. 当 MAQO- α -CD 包结物在含氢溶剂中发生光化学反应时亦生成氮氧单自由基; 但其 ESR 谱的超精细结构 (hfs) 和线宽均发生了变化, 推断环糊精包结在 MAQO 分子苯环一端, 受环糊精的微环境空间阻碍效应.

关键词: MAQO, 环糊精, 电子自旋共振

2-甲基-3-乙酰基喹啉 1,4-N,N'-二氧化物 (MAQO) 是一种新颖的药物^[1], 该化合物与其它芳香杂环化合物有类同的容易发生各种光化学反应生成脱氧、环化等重排产物, 从而将导致药物发生变质. 虽然已有综述性文章介绍了芳香杂环氮氧化物光化学反应的研究进展^[2,3], 但是光化学反应过程中涉及自由基中间体的研究仍有待深入. 因此, 对于芳香杂环氮氧化物在光化学过程中生成自由基的研究仍是十分有意义的. 本文报导 MAQO 和它与 α -环糊精 (α -CD), β -环糊精 (β -CD) 包结物在紫外光 ($\lambda=360\text{nm}$) 照射下发生光化学反应生成自由基的电子自旋共振 (ESR) 研究结果.

1 实验

(1) 药品 CHCl_3 、 CCl_4 、 CS_2 均为国产分析纯级试剂. α -CD 和 β -CD 为日本东京化成工业株式会社 (TCI) 产品. MAQO 由中国农业科学院中兽医研究所提供.

(2) 环糊精包结物 在水溶液中以等摩尔的 MAQO 与 α -CD 或 β -CD 混合后置于冰箱 (4 $^{\circ}\text{C}$) 中放置, 得到黄白色固体包结物 (MAQO- α -CD 和 MAQO- β -CD), 产物自然干燥.

(3) ESR 谱的测试和模拟 在棕色玻璃瓶避光下制备 ESR 测试样品. 将样品置于外径为 4mm 的箔壁石英管中, 加入溶剂然后通氩气除氧密封, 插入美国 Varian E-115 型 ESR 波谱仪的共振腔中, 采用紫外光 (150w 氙灯, $\lambda=360\text{nm}$) 或用可见光 (750w 氙灯, 经 K_2CrO_4 水溶液滤光和隔热, $\lambda > 460\text{nm}$) 在原位通过金属光栅照射样品. 记录试样的一次微商 ESR 谱图, 以 DPPH(二苯基苦基肼基) $g=2.0036$ 和 $\text{ZnS} \cdot \text{Mn}^{2+}$ 的第 3-4 两条 ESR 谱线间距 6.81mT 为

标准确定本实验各试样的 ESR 参量. 从 ESR 实验谱获得的参量再输入到 Varian E-936 计算机进行计算, 即获得 ESR 模拟谱.

2 结果和讨论

2.1 空白试验

通氩气除氧后的各试样在原位光照射之前均未检测到 ESR 信号, 采用可见光进行原位光照射 15 分钟之久亦未检测到 ESR 信号; 接着采用紫外光进行原位光照射, 则立即记录到试样的 ESR 谱图. 说明试样只有在紫外光作用下才发生光化学反应, 生成自由基为 ESR 技术所检出.

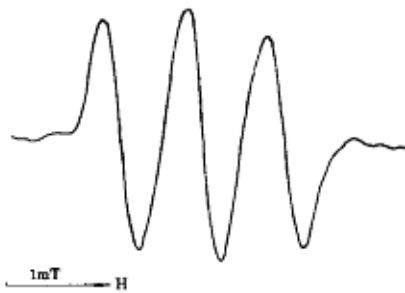


图 1 MAQO 在 CS₂ 中的 ESR 谱
Fig.1 The ESR spectrum of MAQO in CS₂

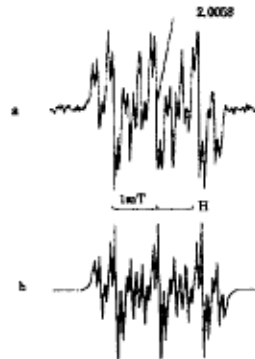
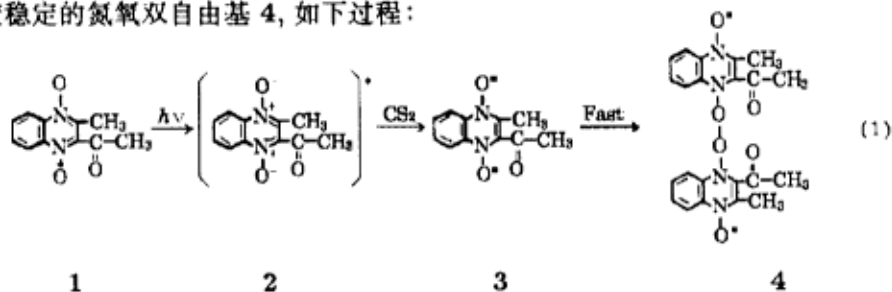


图 2 MAQO 在 CHCl₃ 中的 ESR 谱
Fig.2 The ESR spectrum of MAQO in CHCl₃
(a) Experimental, (b) Simulated

2.2 不含氢溶剂

MAQO 在 CS₂ 溶液中经紫外光照射后即获得具有三条谱线的 ESR 谱 (如图 1 所示); 在 CCl₄ 中亦是相同, 其 ESR 参量亦相同, (见表 1).

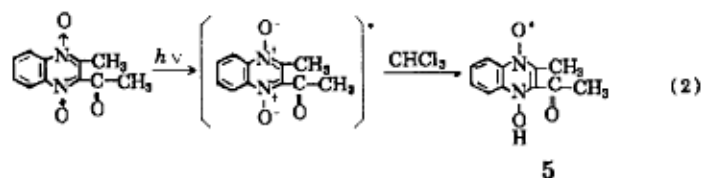
根据图 1 三线 ESR 谱的事实, 我们推测 MAQO 在紫外光照射下首先成激发态 2, 然后进一步发生光化学反应而发生 N=C 双键的转移, 从而生成不稳定态氮氧双自由基. 由于 3 极活泼, 寿命很短, 故未被 ESR 检测到. 我们设想, 当氮氧双自由基 3 一旦生成立即发生双聚而生成新的比较稳定的氮氧双自由基 4, 如下过程:



我们分析认为图 1 是由 4 贡献较为合理. 因为这种氮氧自由基 4 由于两个自由基相距远而没有发生相互之间的作用, 它相当于两个相互独立的氮氧自由基^[4]. 每个氮氧单自由基的电子自旋密度主要是分布在氧上尚有一部分离域到氮上及与氮原子相邻的苯环质子上^[5]. 当然, 这种离域 π 电子密度分布在苯环质子上是很弱的, 质子的超精细分裂常数也就难以确定.

2.3 含氢溶剂

MAQO 在 CHCl_3 溶剂中在紫外光照射下获得分辨很好的 ESR 谱图 (如图 2a 所示). 我们分析图 2a 应是由氮氧单自由基 5 所贡献的. 该自由基 5 可能是通过下列途径生成^[6,7]:



在紫外光照射下 MAQO 先生成激发态 2, 然后进一步发生光化学反应, 从溶剂中夺氢, 生成比较稳定的氮氧单自由基 5. 从这些分析出发, 从而获得图 2a 的 ESR 参量 (见表 1). 将这些 ESR 参量输入计算机进行计算, 获得 ESR 模拟谱, 如图 2b 所示, 它与实验谱十分吻合.

表 1 自由基的 ESR 参量
Table 1 ESR parameters of radical

Samples	Solvents	g	hfs (mT)			Line width (mT)	Radical
			a_N	$a_H(6,8)$	$a_H(5,7)$		
MAQO	CS_2	2.0063	1.03				4
MAQO	CCl_4	2.0063	1.03				4
MAQO	CHCl_3	2.0058	0.98	0.36	0.11	0.04	5
MAQO- α -CD	CHCl_3	2.0058	0.98	0.33		0.10	5
MAQO- β -CD	CHCl_3	2.0058	0.98	0.33		0.11	5

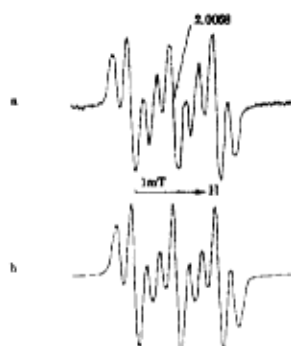


图 3 MAQO- β -CD 在 CHCl_3 中的 ESR 谱

Fig.3 The ESR spectrum of MAQO- β -CD in CHCl_3

(a) Experimental, (b) Simulated

2.4 环糊精包结物

MAQO 的环糊精包结物, MAQO- α -CD 与 MAQO- β -CD, 在含氢溶剂中经紫外光照的 ESR 谱大致类同于 MAQO 的 ESR 谱, 仅是质子超精细结构和线宽差异. 图 3a 是 MAQO- β -CD 在氯仿中在原位紫外光照下的 ESR 谱. 它是由氮自由基 5 贡献的, 其光化学反应过程与 MAQO 在氯仿中的结果大致相同. 但其 ESR 谱的线宽和 a_H 超精细结构发生了变化, 因此推断环糊精是包结在 MAQO 分子的苯环一端. 由于受环糊精微环境的作用, 从而导致离域 π 电子云对苯环质子作用减小, 但并未阻止紫外光的光化学作用, 从表 1 的 ESR 参量可见, MAQO 的环糊

精包结物线宽较大, 这是由于 MAQO 嵌入环糊精使分子运动变慢引起 ESR 谱线的加宽. 从这些实验表明, 无论是较小腔径 (α -CD 约 $4.7 \sim 6 \text{\AA}$) 或是较大腔径 (β -CD 约 8\AA) 的环糊精都没能把整个 MAQO 分子全包住, 仅仅是包结在 MAQO 分子中苯环一端. 同时说明光化学反应确实是发生在 $\text{N,N}'$ -二氧的部位, 而且是发生了键转移, 双聚或夺氢过程, 然后才生成较为稳定的氮氧自由基.

参 考 文 献

- 1 赵荣材等, 中兽医医药杂志, 1982, 51
- 2 Albini A, Alpegiani M, *Chem. Rev.*, 1984, 84:43
- 3 Kawata H, et al. *J. Photochem.*, 1983, 21:343
- 4 Dupeyre R M, et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87:3771
- 5 Nishikida K, et al. *J. Magn. Resonance*, 1972, 7:260
- 6 Forrester A R, et al. *J. Chem. Soc., (B)*, 1968, 1311
- 7 Spence, G G, et al. *Chem. Rev.*, 1970, 70:231

ESR Studies on 2-Methyl-3-Acetyl Quinoxaline *N, N*-Dioxide and Its Cyclodextrin Inclusion Compounds

Feng Liangbo Wang Hanqing

(Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

Abstract 2-Methyl-3-acetyl quinoxaline *N,N*-dioxide (MAQO) is a novel medicine. However it easily undergoes photoreactions such as deoxygenation, cyclization etc., resulting in the change of its pharmaceutical action. The problem about radical intermediates involved in the change process is still not well resolved, and the relevant studies are worthwhile.

In CCl_4 and CS_2 nonprotonic solvents, MAQO gives identical electron spin resonance (ESR) spectra at $g=2.0063$ with hyperfine (hf) constant $a_N=1.03\text{mT}$ under UV-irradiation at room temperature. The photochemical process can be depicted as formula (1).

As soon as the unimolecular nitroxide biradical produces, it rapidly couple into a dimer biradical, 4. Because the two nitroxyl radical in the dimer are far from each other, no interaction between them is observed. Therefore, it can be recognized as two independent mono-radicals.

In protonic solvent, CHCl_3 , when MAQO was irradiated with ultraviolet light at room temperature, it gives a ESR signal at $g=2.0058$ with hyperfine constant $a_N=0.98\text{mT}$, $a_{\text{H}(5,7)}=0.11\text{mT}$, $a_{\text{H}(6,8)}=0.36\text{mT}$. The hf structure from two groups of equivalent ring-protons can be clearly observed. According to formula (1), the unimolecular nitroxyl biradical formed from a excited intermediate may abstract a H atom from CHCl_3 to generate a hydrogenated nitroxyl mono-radical 5, which can elucidate the above ESR spectrum.

The ESR results of MAQO- α -CD, MAQO- β -CD and MAQO parent are similar in protonic solvent. The only difference is that the a_{H} values, hf constant from protons on benzo-ring, decrease while the line widths increase, compared with that of MAQO parent. This result indicates that the benzo-ring, part of MAQO molecule, has been included in CD and CD have a microenvironmental effect on the proton on the ring.

The nitroxyl radicals detected by ESR are very reactive, they will polymerize, deoxygenate, cyclize, etc., resulting in the deterioration of the medicine.

Keywords: MAQO, Cyclodextrin, ESR