

В. В. Ткач<sup>1,2</sup>, Силвио С. де Оливейра<sup>2</sup>,  
Северино К. Б. де Оливейра<sup>3</sup>, Реза Ожани<sup>4</sup>,  
О. В. Еленич<sup>1</sup>, П. И. Ягодинец<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Черновицкий национальный университет,  
Украина

<sup>2</sup>Федеральный университет  
штата Мату-Гроссу-ду-Сул, Бразилия

<sup>3</sup>Федеральный сельскохозяйственный университет  
штата Пернамбуку, Бразилия

<sup>4</sup>Университет Мазендерана,  
Исламская Республика Иран

E-mail: nightwatcher2401@gmail.com

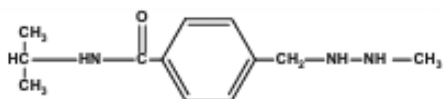
## Механизм электрохимического окисления фармацевтического препарата прокарбазин в щелочной среде и ее математическое описание

Был предложен механизм электроокисления прокарбазина в щелочной среде. Процесс реализуется полностью на поверхности электрода и является адсорбционно-контролируемым. Осцилляторное поведение в этом случае более предпочтительно, чем в нейтральной среде и может быть вызвано влияниями электрохимического окисления и растворением соли на поверхности электрода.

© Ткач В. В., де Оливейра С. С., де Оливейра С. К. Б., Ожани Р., Еленич О. В., П. И. Ягодинец, 2016

### Введение

Прокарбазин, то есть N-изопропил-α-(2-метилгидразино)-п-толуамид, – одно из часто используемых лекарственных средств в химиотерапии при различных видах рака [1–2].



Точный механизм фармацевтического действия препарата все еще не

определен. Однако уже известно, что его взаимодействие с различными веществами (например, ферментами или соединениями переходных металлов) в организме человека приводит к образованию токсинов (альдегидов, гидразина и металлических комплексов) [3]. Поэтому поиск чувствительного, точного и быстрого метода определения концентрации этого соединения действительно актуальная задача [4].

С другой стороны, использование электрохимических методов анализа – один из надежных современных подходов к фармацевтической (и не только) аналитике, ибо имеет преимущества перед спектральными и хроматографическими методами – чувствительность, точность, легкая интерпретация аналитического сигнала и скорость анализа [5–10]. Однако в некоторых случаях появляются проблемы высокого анодного перенапряжения, отсутствия данных о наиболее вероятном механизме электроокисления препарата, а также электрохимических неустойчивостей, характерных для электроокисления малых органических молекул (включая электрополимеризацию гетероциклических соединений) и водорода [11–16].

В случае прокарбазина основной проблемой является небольшое количество данных об электроокислении данного соединения [4, 17] и отсут-

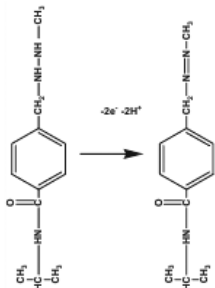
ствии теоретических работ по теме. Была совершена попытка установить на основе чисто экспериментальных данных механизм электроокисления препарата в нейтральной среде [4]. Однако исследованию мешало отсутствие твердого теоретического фундамента, который дается только вследствие построения и анализа математической модели, способной адекватно описать данный процесс.

Целью данной работы является механистическое исследование электроокисления прокарбазина в щелочной среде. Достижение этой цели зиждется на достижении следующих специфических целей: построение математической модели, анализа математической модели, исследования условий устойчивости стационарного состояния и электрохимических неустойчивостей (автоколебательной, или монотонной), сравнения поведения данной системы с поведением ей подобных [18–21].

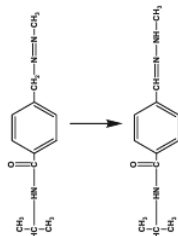
### Система и ее модель

Согласно [4], электроокисление прокарбазина состоит из четырех этапов:

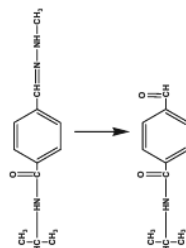
1. Окисление прокарбазина до азопроизводного:



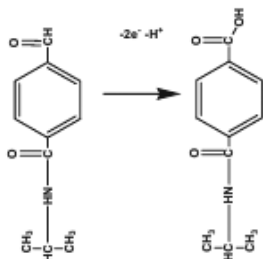
2. Изомеризация азосоединения в основание Шиффа (гидразон):



3. Гидролиз основания Шиффа с образованием альдегида:



4. Электроокисление альдегида с образованием N-изопропилмоноамида терефталевой кислоты (в щелочной среде образуется соль):



Так как электрохимические реакции происходят с отщеплением протона, в щелочной среде они должны протекать быстрее, чем в нейтральной.

Процесс полностью происходит на поверхности анода и можно показать, что поведение системы в данном случае описывается системой следующих уравнений:

### Результаты и обсуждения

Для того чтобы исследовать поведение системы с электроокислением прокарбазина в щелочной среде, анализируем систему дифференциальных уравнений (1), с учетом алгебраических отношений (2) – (5) с помощью линейной теории устойчивости. Функциональная матрица Якоби, элементы которой вычислены для стационарного состояния, записывается как:

$$\begin{pmatrix} g_{11} & g_{12} & g_{13} \\ g_{21} & g_{22} & g_{23} \\ g_{31} & g_{32} & g_{33} \end{pmatrix} \quad (6)$$

где

$$g_{11} = \frac{1}{G} \left( -k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + jk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) - k_2 \right)$$

$$\begin{cases} \frac{d\theta_1}{dt} = \frac{1}{G}(r_1 - r_2) \\ \frac{d\theta_2}{dt} = \frac{1}{H}(r_2 - r_3) \\ \frac{d\theta_3}{dt} = \frac{1}{J}(r_3 - r_4) \end{cases} \quad (1)$$

где параметры  $\theta$  – степени заполнения поверхности анода диазосоединением, основанием Шиффа и альдегидом,  $G$ ,  $H$  и  $J$  – их максимальные поверхностные концентрации, а параметры  $r$  – скорости соответствующих реакций, которые могут быть вычислены согласно следующим уравнениям:

$$\begin{aligned} r_1 &= k_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \\ r_2 &= k_2\theta_1 \\ r_3 &= k_3\theta_2 \\ r_4 &= k_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \end{aligned} \quad (2-5)$$

$$\begin{aligned} g_{12} &= \frac{1}{G} \left( -k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + jk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \\ g_{13} &= \frac{1}{G} \left( -k_1 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) + mk_1(1 - \theta_1 - \theta_2 - \theta_3) \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \\ g_{21} &= \frac{1}{H}(k_2) \quad g_{22} = \frac{1}{H}(-k_2) \quad g_{23} = 0 \\ g_{31} &= \frac{1}{J} \left( -jk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right) \end{aligned} \quad (7-15)$$

$$g_{32} = \frac{1}{J} \left( k_3 - lk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\varphi_0}{RT}\right) \right)$$

$$g_{33} = \frac{1}{J} \left( -k_4 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_2) - mk_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) + ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3) \right)$$

Автоколебательная неустойчивость для данной системы возможна, поскольку могут выполняться необходимые условия бифуркации Хопфа – ведь в главной диагонали якобиана имеются положительные элементы, ответственные за положительную обратную связь. Помимо ответственного элемента, за автоколебания при притяжении адсорбированных молекул соли при переходе ее в раствор  $ak_4\theta_3 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$  положительные значения также могут иметь члены  $lk_1(1-\theta_1-\theta_2-\theta_3) \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right)$  и  $-mk_4\theta_2 \exp\left(\frac{2F\phi_0}{RT}\right) \exp(-a\theta_3)$ , описывающие автоколебания, причиной которых являются влияния электрохимических процессов на структуру двойного электрического слоя (ДЭС). Эти факторы являются причиной автоколебательного поведения для других подобных систем [19–21], однако стоит заметить, что если для щелочной среды возможны оба фактора; для нейтральной, в которой солеобразования и перехода аниона кислоты в раствор практически не происходит, причиной автоколебательного поведения служит лишь последний фактор.

Исследование устойчивости стационарного состояния по критерию Рауса – Гурвица показывает, что данная

реакция контролируется фактором адсорбции прокарбазина, а также состоянием ДЭС во время реакции. Если ввести, с целью избежать громоздких математических выражений, новые переменные таким образом, что определитель матрицы Якоби запишется как:

$$\frac{1}{GHJ} \begin{vmatrix} -\kappa_1 - k_2 & -\Pi & -\Phi \\ k_2 & -k_3 & 0 \\ -K & k_3 - \theta & -P \end{vmatrix} \quad (16)$$

то при открытии скобок условие  $\text{Det } J < 0$  запишется как:

$$-\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - P(\kappa_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) < 0 \quad (17)$$

Это неравенство гарантированно удовлетворяется, если параметры  $\Phi$ ,  $\kappa$ ,  $\Pi$ ,  $\theta$  и  $K$  описывающие влияние электрохимических реакций на ДЭС, а также взаимодействие адсорбированных молекул при солеобразовании и переходе в раствор, имеют положительные значения, что достигается отсутствием или слабостью влияний электрохимических реакций на структуру ДЭС, а также отталкивающим взаимодействием адсорбированных молекул. В таком случае выражение в левой части неравенства достигает более отрицательных значений. Поскольку химические и электрохимические реакции, описанные выше, быстрее адсорбции прокарбазина на поверхность анода, то процесс будет контролироваться адсорбцией прокарбазина.

В случае равенства влияния дестабилизирующих и стабилизирующих факторов на устойчивость стационарного состояния появляется монотонная неустойчивость, которая проявляется N-образным отрезком на

вольтамперограмме. Условие ее появления описывается как:

$$\begin{aligned} & -\Phi(k_2k_3 - k_2\theta - Kk_3) - \\ & -P(k_1k_3 + k_2k_3 + \Pi k_2) = 0 \end{aligned} \quad (18)$$

## Выводы

В щелочной среде электроокисление прокарбазина проходит в некоторой мере быстрее, чем в нейтральной, однако в ней более вероятно появление автоколебаний, ввиду присутствия

фактора солеобразования и растворения соли N-изопропилмоноамида терефталевой кислоты. Сама реакция при этом контролируется адсорбцией прокарбазина и состоянием ДЭС.

1. Newton H. B. Handbook of Brain Tumor Chemoterapy. Elsevier, 2006.
2. Shiba D. A., Weinkam R. J. The in vivo cytotoxic activity of procarbazine and procarbazine metabolites against L1210 ascites leukemia cells in CDF1 mice and the effects of pretreatment with procarbazine, phenobarbital, diphenylhydantoin, and methylprednisolone upon in vivo procarbazine activity. Cancer Chemoter. Pharmacol. 1983;11(2):124-129. DOI: 10.1007/BF00254261.
3. Aronson J. K. Meyler's Side Effects of Drugs in Cancer and Immunology. Elsevier, 2010.
4. Oliveira S. C. B., Mendes C. H. S., Filho F. F. S., Queiroz N. L., Nascimento J. A. M., Nascimento V. B. Electrochemical oxidation mechanism of procarbazine at glassy carbon electrode. J. Electroanal. Chem. 2015;746(1):51-56. DOI: 10.1016/j.jelechem.2015.02.033.
5. Mahanthesha K. R., Swamy B. E. K., Pai K.V. Poly (alizarin) modified glassy carbon electrode for the electrochemical investigation of Omeprazole: A voltammetric study. Anal. Bioanal. Electrochem. 2014;6(2):234-244.
6. Ojani R., Raof J., Ahmady A., Hosseini S. R. Casp. J. Chem. 2013;2:45.
7. Raof J., Ojani R. Hosseini S. R. An electrochemical investigation of methanol oxidation on nickel hydroxide nanoparticles. South Afr. J. Chem. 2013;66:47-53.
8. Ojani R., Raof J., Zavvaramahalleh S. R. H. Electrocatalytic oxidation of methanol on carbon paste electrode modified by nickel ions dispersed into poly (1,5-diaminonaphthalene) film. Electrochimica Acta. 2008;53(5):2402-2407. DOI: 10.1016/j.electacta.2007.10.004.
9. Shu H. Applications of poly(3-hexylthiophene) thin film as a hydrazine-sensitive chemoresistor. M. Sc. Thesis, Alburn, Alabama, 2006.
10. Tosar Rovira J. P. Estudio de la inmovilización de oligonucleótidos a electrodos modificados de oro: polipirrol, y detección electroquímica de secuencias complementarias. Tes. Lic. Bioquím. Universidad de la República. Montevideo, 2008.
11. Pagitsas M., Sazou D. The improved Franck-FitzHugh model for the electrodisolution of iron in sulphuric acid solutions: linear stability and bifurcation analysis. Derivation of the kinetic equations for the forced Franck-FitzHugh model. Electrochimica Acta. 1991;36(8):1301-1308. DOI: 10.1016/0013-4686(91)80009-W.

12. Pearlstein A. J., Johnson J. A. J. *Electrochem. Soc.* 1991;136:1290.
13. Das I., Agrawal N. R., Ansari S. A., Gupta S. K. Pattern formation and oscillatory electropolymerization of thiophene. *Ind. J. Chem.* 2008;47(12):1798-1803.
14. Rahman S. U., Ba-Shammakh M. S. Thermal effects on the process of electropolymerization of pyrrole on mild steel. *Synth. Met.* 2004;140(2-3):207-223. DOI: 10.1016/S0379-6779(03)00369-2.
15. Liu A. S., Oliveira M. A. S. Electrodeposition of polypyrrole films on aluminum from tartrate aqueous solution. *J. Braz. Chem Soc.* 2007;18(1):143-152.
16. Sazou D. The dynamical behavior of the electrochemical polymerization of indole on Fe in acetonitrile-water mixtures. *Synth. Met.* 2002;130(1):45-54. DOI: 10.1016/S0379-6779(02)00110-8.
17. McCue J. P., Kennedy J. H. Oxidation of procarbazine in the presence of Ti(IV). *Bioinorg. Chem.* 1977;7(1):5-21. DOI: 10.1016/S0006-3061(00)80125-8.
18. Tkach V., Kumara Swamy B., Ojani R. et al. *Orbital Elec. J. Chem.* 2015;7:1.
19. Tkach V., Ojani R., Nechyporuk V., Yagodynets' P. *Rev. Fac. Ing. UCV.* 2015;30:65.
20. Tkach V., Nechyporuk V., Yagodynets P. *Med. J. Chem.* 2015;3:1122.
21. Tkach V. V., Nechyporuk V. V., Yagodynets' P. I., Kushnir V. M. *Afinidad.* 2015;72:218.