

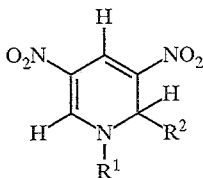
Я. Страдынь, Р. Гавар, Л. Баумане,  
Б. Виганте, Г. Дубур

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ ПРИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОМ  
ВОССТАНОВЛЕНИИ ПРОИЗВОДНЫХ  
3,5-ДИНИТРО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИНА

Методами циклической вольтамперометрии и полярографии определены характеристики (потенциалы, величина предельного тока, обратимость) электрохимического восстановления 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов. Методом ЭПР установлено, что образующиеся в этих процессах свободные радикалы имеют дианион-радикальное строение в случае как N-незамещенных, так и N-замещенных дигидропиридинов, определены константы сверхтонкого взаимодействия неспаренного электрона с ядрами атомов в различных положениях гетероцикла.

В исследованиях механизмов электрохимических превращений соединений весьма перспективного для поиска лекарственных средств класса — дигидропиридинов — важный раздел составляет обнаружение и изучение строения промежуточных частиц, образующихся в ходе этих превращений. Методом сочетания электрохимического генерирования частиц и одновременной их детекции при помощи ЭПР [1, 2] были получены и изучены образующиеся в таких процессах катион-радикалы 1,2-дигидропиридинов [3], анион-радикалы нитрофенилзамещенных 1,4- и 1,2-дигидропиридинов [4—8], а также анион-радикалы 3-нитро-1,4- [9], 3-нитро-1,2- [10] и 3,5-динитро-1,4-дигидропиридинов [11].

В продолжение изучения свободных радикалов, образующихся при электрохимическом восстановлении нитропроизводных дигидропиридиновых соединений, методами полярографии и циклической вольтамперометрии определены характеристики электрохимического восстановления 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов I—VI, а также осуществлены электрохимическое генерирование [2] соответствующих свободных радикалов и регистрация сверхтонкой структуры их спектров ЭПР.



I—VI

I—IV R<sup>1</sup> = H; V, VI R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; I R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; II, V R<sup>2</sup> = *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; III R<sup>2</sup> = *o*-HF<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
IV R<sup>2</sup> = *m*-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; VI R<sup>2</sup> = *p*-H<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Полярографическое восстановление соединений I—VI в ДМФА на ртутном каплюющем электроде протекает не менее чем в три стадии (табл. 1). По-видимому, это относится и к N-замещенным соединениям V и VI, так как вторая стадия их восстановления состоит по крайней мере из двух трудноразличимых стадий. В случае 3,5-динитро-3-(*m*-нитрофенил)-1,2-дигидропиридина IV можно различить четыре стадии электрохимического восстановления, что, по-видимому, объяснимо дополнительным восстановлением нитрофенильного заместителя. Исходя из значений предельного тока полярографических волн, для которых ток в 2,2 мкА условно соответствует

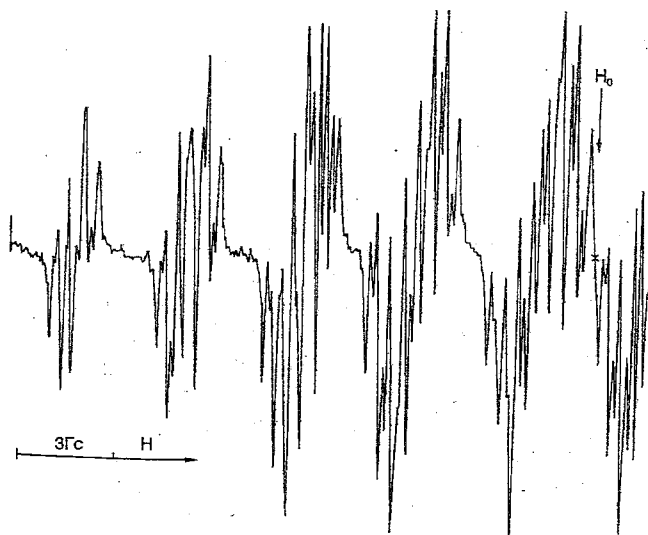
переносу одного электрона, можно заключить, что общее число электронов, затрачиваемое на восстановление одной молекулы в рассматриваемом интервале потенциалов, составляет от 6 (соединение I) до 18 и более электронов (соединение IV).

Реакционным центром первичного переноса электронов, по-видимому, служит нитрогруппа как наиболее электрофильный центр в исследуемых молекулах. Величина потенциала первичного восстановления изучаемых соединений зависит от донорно-акцепторных свойств заместителей у гетероцикла. Замещение положения 1 у 1,2-дигидропиридина метильным заместителем затрудняет, а замещение более электрофильным заместителем положения 2 облегчает восстановление. Сопоставляя потенциалы восстановления 3-нитро- [10] и 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов, видим, что первичное восстановление последних осуществляется в диапазоне более положительных потенциалов. Для 3,5-динитродигидропиридинов сохраняется ранее обнаруженная для 3-нитродигидропиридинов зависимость легкости первичного восстановления от степени возможной делокализации неспаренного электрона с реакционного центра — нитрогруппы по  $\pi$ -системе электронов молекулы. Так, исследуемые 3,5-динитро-1,2-дигидропиридины в первичном процессе восстанавливаются в диапазоне более положительных потенциалов, чем 3,5-динитро-1,2-дигидропиридины. Последнее относится также к 3,5-динитропиридинам [12], восстановление которых происходит при еще более положительных потенциалах, чем 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов.

Предельный ток первой полярографической волны N-незамещенных 1,2-дигидропиридинов (за исключением соединения IV) не достигает одноэлектронного уровня (2,2 мкА). Исходя из предположения, что на первой стадии электрохимического восстановления осуществляется присоединение по крайней мере одного электрона к молекуле нитросоединений I—III, можно заключить, что часть молекул недоступна для этого процесса вследствие их прикатодного преобразования в более трудновосстанавливаемые частицы. В свою очередь, образующиеся в одноэлектронном процессе анион-радикалы N-незамещенных 1,2-дигидропиридинов I—IV подвергаются немедленному необратимому преобразованию в частицы иного строения, о чем свидетельствует необратимость первичного восстановления (табл. 1). Характер первой волны и соответствующие ей электрохимические процессы в данной работе подробнее не изучались. Можно, однако, по аналогии с электровосстановлением других гетероароматических нитросоединений предположить, что соответствующая волна возникает в результате электровосстановления протонированных частиц, причем протонирование осуществляется либо самими частицами НА («автопротонизация»), либо за счет проходящих посторонних протондонорных процессов. В обоих случаях электровосстановлению в протонированном виде, вероятно, до производных N-гидроксиламина в апротонных средах подвергается лишь незначительная часть молекул деполяризатора. Таким образом, на этой стадии восстановления N-незамещенных дигидропиридинов I—IV не следует ожидать образования первичных анион-радикалов или других анион-радикалов, достаточно стабильных для их регистрации методом ЭПР [2].

При более отрицательных потенциалах, т. е. на второй стадии восстановления N-незамещенных соединений I—IV, а также на третьей стадии восстановления соединения IV наблюдается обратимость присоединения электронов, что может свидетельствовать об образовании ион-радикалов в этих процессах.

Замещение по атому азота гетероцикла коренным образом изменяет ход восстановления 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов. Так, вместо необратимого первичного восстановления соединений I—IV N-замещенные соединения V, VI на первой стадии восстанавливаются обратимо, что, по-видимому, указывает на возможность образования анион-радикалов, достаточно стабильных для исследования их методом ЭПР.



Спектр ЭПР свободных радикалов, образующихся при их электрохимическом генерировании в ходе электровосстановления соединения III в ДМФА

Согласно данным изучения электрохимического восстановления N-незамещенных 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов I—IV, в ходе электрохимического генерирования при потенциалах первой полярографической волны методом ЭПР зарегистрировать свободные радикалы не удалось. Следовательно, в результате первичного присоединения одного электрона к исходной молекуле образующиеся анион-радикалы подвергаются немедленному химическому или электрохимическому преобразованию с потерей свободно-радикального характера. В ходе электрохимического генерирования при потенциалах, соответствующих второй полярографической стадии восстановления N-незамещенных соединений I—IV, методом ЭПР зарегистрировано образование свободных радикалов. Так, в случае соединения IV, содержащего m-нитрофенильный заместитель в положении 2 гетероцикла, на второй стадии восстановления при потенциалах электрохимического генерирования, близких к -1,2 В относительно Pt электрода, зарегистрированы свободные радикалы, сверхтонкая структура спектра ЭПР которых обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с ядром атома азота, двумя эквивалентными и тремя неэквивалентными протонами. Величины констант и характер сверхтонкой структуры спектра ЭПР (табл. 2) свидетельствуют о том, что зарегистрированный радикал имеет строение,

Таблица 1

Значения потенциала ( $E_{1/2}$ , В) относительно водного насыщенного каломельного электрода и предельного тока ( $i_{пр}$ , мкА) полярографических волн, обратимость (+) переноса электронов на отдельных стадиях электрохимического восстановления при скорости развертки потенциала  $50 \text{ мВ/с}^{-1}$  для соединений I—VI в диметилформамиде (фон  $0,1 \text{ М } (\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NPF}_6$ )

Соединение	$-E_{1/2}$ (значения $i_{пр}$ и обратимость реакции)
I	0,84(1,4; -); 1,34(1,7; +); 2,55(3,0; -)
II	0,80(1,7; -); 1,32(1,9; +); 2,55(3,2; -)
III	0,80(1,8; -); 1,28(1,8; +); 2,27(2,6; -)
IV	0,72(2,2; -); 1,15(2,2; +); 1,32(2,2; +); 2,36(12,0; -)
V	0,89(2,6; +); 1,55(7,1; -)
VI	0,92(2,6; +); 1,57(5,7; -)

подобное анион-радикалу *m*-алкилзамещенного нитробензола [13, 14], а его строение — о том, что после первой стадии электрохимического восстановления соединения IV атом углерода в положении 2 гетероцикла сохраняет исходное  $1s^2 2\sigma^4$ -состояние. Следовательно, сохранение протона в положении 2 3,5-динитро-1,2-дигидропиридина после второй стадии восстановления подтверждает выдвинутый тезис о том, что на первой стадии неспособные восстанавливаться молекулы образуются в результате отщепления протона у атома азота гетероцикла, а не у атома углерода в положении 2 гетероцикла. По-видимому, отщепленный протон используется для протонизации на первой полярографической стадии восстановления образующихся анион-радикалов. Такие протонированные анион-радикалы нитросоединений в дальнейшем легко восстанавливаются в частицы, лишенные парамагнитных свойств [1]. Этим и объясняется отсутствие регистрируемых методом ЭПР свободных радикалов при их генерировании на первой стадии восстановления молекул соединений I—IV.

В ходе электрохимического генерирования при потенциалах, соответствующих третьей стадии полярографического восстановления соединения IV, методом ЭПР зарегистрированы свободные радикалы иного строения. Сверхтонкая структура их спектров ЭПР обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с ядрами атомов азота нитрогрупп, находящихся в неэквивалентных положениях гетероцикла, а также атомом азота гетероцикла, с протонами в неэквивалентных положениях 4 и 6 гетероцикла и протоном в положении 1 или 2 гетероцикла. Последним протоном, вероятно, является атом водорода в положении 2 гетероцикла. Подтверждением такого предположения может служить то, что полученные на предыдущей стадии восстановления радикалы содержат протон в положении 2 гетероцикла, а также то, что на третьей полярографической стадии восстанавливаются, по-видимому, молекулы — продукты прикатодного преобразования, без затраты электронов, неспособные к восстановлению при потенциалах первой полярографической волны. Из спектров ЭПР свободных радикалов, полученных при потенциалах второй полярографической стадии восстановления, следует, что начальной стадией такого преобразования может быть прикатодное отщепление протона у атома азота гетероцикла. Более отчетливо образование таких продуктов проявляется на примерах соединений I—III, подобных соединению IV. Для этих соединений предельный ток первой полярографической волны далеко не достигает одноэлектронного уровня (табл. 1). В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов при потенциалах первой полярографической волны восстановления соединений I—III сигналы ЭПР свободных радикалов также не обнаружены. Следовательно, в ходе такого восстановления в первичном процессе присоединения одного электрона к неионизированным молекулам образующиеся анион-радикалы также быстро превращаются в иные частицы с потерей парамагнитных свойств.

Электрохимическое восстановление соединений I—III на второй полярографической стадии, потенциалы которой соответствуют третьей стадии полярографического восстановления соединения IV, согласно обратимости этого процесса, также приводит к образованию свободных радикалов, которые можно изучать методом ЭПР. Характер сверхтонкой структуры соответствующих спектров ЭПР такой же, что и свободных радикалов, получаемых в случае соединения IV в ходе восстановления последнего при потенциалах третьей стадии полярографического восстановления (табл. 1). В этом смысле единственное отличие наблюдается у соединения III (рисунок), для свободных радикалов которого удалось выявить значение дополнительной константы значительно более слабого взаимодействия неспаренного электрона с еще одним единичным протоном. Оно, по нашему мнению, относится к атому водорода в *o*-положении фенильного заместителя. Дополнительным подтверждением того, что

Характер и значения констант ( $a_i$ , Гс) сверхтонкого взаимодействия неспаренного электрона с ядрами атомов в соответствующих положениях гетероцикла для свободных дианион-радикалов 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов I—V

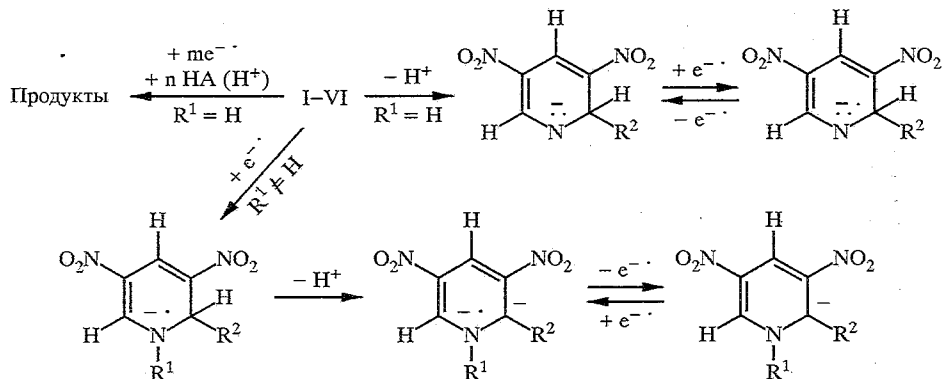
Соединение	Характер СТС	$a_i$						
		$a_1$		$a_2$	$a_3$	$a_4$	$a_5$	$a_6$
		$a_N$	$a_{3H}$					
I	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 2_H \times 3_N$	0,28	—	0,30	6,77	8,01	3,98	2,81
II	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 2_H \times 3_N$	0,35	—	0,40	6,93	8,12	4,02	2,95
III	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 2_H \times 3_N \times 2_H$	0,40	—	0,42; 0,16	7,01	7,91	3,90	3,36
IV	$3_N \times 2_H \times 3_N \times 2_H \times 2_H$	$a_N = 10,23; a_{3N} = 3,85; a_{2H} = 3,35; a_{1H} = 1,32; a_{4H} = 0,55$						
	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 2_H \times 3_N$	0,44	—	0,48	7,34	8,30	4,34	3,03
V	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 4_H$	2,0	0,16	—	6,9	6,9	5,7	1,2
	$2_H \times 3_N \times 3_N \times 2_H \times 3_N \times 2_H$	1,45	—	0,57	6,16	6,16	5,72	1,45

рассмотренные свободные радикалы образуются из частиц, в которых протон отщеплен от положения 1 гетероцикла, а не от положения 2, является ход электрохимического генерирования свободных радикалов соединения V, для которых отщепление заместителя в положении 1 гетероцикла мало вероятно.

В отличие от N-незамещенных соединений I—IV, в случае соединения V методом циклической вольтамперометрии на первой стадии восстановления обнаружена обратимость этого процесса. Согласно такому свойству соединения V, методом ЭПР на этой стадии восстановления обнаружено образование свободных радикалов. Однако методом циклической вольтамперометрии установлено, что концентрация окисляемых частиц (ион-радикалов) возрастает с уменьшением скорости развертки потенциала и увеличением числа циклов, т. е. при потенциалах отрицательной ветви тока происходит окисление не первичного анион-радикала, а его преобразованной формы. Последней может быть дианион-радикал, образующийся в результате отщепления протона от положения 2 гетероцикла. К такому предположению приводит и характер сверхтонкой структуры спектра ЭПР электрохимически генерируемого при этих потенциалах свободного радикала. В спектре обнаружено взаимодействие неспаренного электрона в свободном радикале с тремя ядрами неэквивалентных атомов азота в положении 1, а также в положениях 3 и 5 гетероцикла, с двумя протонами в неэквивалентных положениях 4 и 6 и тремя протонами метильной группы у атома азота гетероцикла. Присутствие протона в положении 2 гетероцикла не обнаружено (табл. 2). В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов соединения V при потенциалах на  $\sim 0,2$  В более отрицательных, чем для рассмотренных анион-радикалов, методом ЭПР обнаружено образование иных свободных радикалов, происхождение, природу и строение которых установить не удалось (табл. 2). Электрохимическими методами их образование не обнаружено (табл. 1). Сверхтонкая структура их спектров ЭПР свидетельствует о том, что распределение плотности неспаренного электрона в этом радикале несколько отличается от таковой для рассмотренного дианион-радикала, а главное отличие этих радикалов состоит в том, что в новом радикале атом азота гетероцикла ионизирован (отсутствует взаимодействие с протоном атома водорода или протонами метильной группы у этого атома азота) и отмечается взаимодействие с протоном атома водорода в положении 2 гетероцикла. Полученный свободный радикал отличается от дианион-радикала соедине-

ния II, о чем свидетельствуют различные значения констант сверхтонкой структуры их спектров ЭПР (табл. 2).

Совокупность полученных результатов позволяет определить некоторые стадии электрохимического восстановления 3,5-динитро-1,2-дигидропиридинов I—VI, связанные с образованием свободных радикалов, и отобразить их в следующей схеме:



На первой стадии электрохимического восстановления N-незамещенных соединений одновременно имеют место два процесса. Некоторые молекулы восстанавливаются в первичные анион-радикалы или свободные радикалы, которые быстро с потерей парамагнитных свойств подвергаются дальнейшим электрохимическим или химическим преобразованиям. Другие молекулы, теряя в прикатодном пространстве протон при атоме азота гетероцикла, превращаются в анионы, которые в дальнейшем на второй одноэлектронной стадии электрохимического восстановления образуют дианион-радикалы.

В отличие от N-замещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов, для которых зарегистрированы их первичные анион-радикалы [12], в случае N-замещенного 3,5-динитро-1,2-дигидропиридина V в первичном процессе электрохимического восстановления, возможно, образующиеся анион-радикалы, отщепляя протон в положении 2 гетероцикла, превращаются в его дианион-радикалы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимическое восстановление соединений I—VI проводили в безводном диметилформамиде [15] ( $C = 5 \cdot 10^{-4}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$ ) на фоне гексафторфосфата тетрабутиламмония ( $C = 10^{-1}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$ ).

Свободные радикалы генерировали в стационарном режиме на поверхности платинового электрода, помещенного в цилиндрический резонатор типа TM<sub>110</sub> спектрометра ЭПР SE/X 2547, оснащенного анализатором спектров МР-102 (ОПП Радиопан, Польская АН) по методике [2]. Для электрохимического генерирования свободных радикалов использовали  $5 \cdot 10^{-4} \dots 10^{-3}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$  раствор соединений I—V в безводном диметилформамиде; растворы содержали  $10^{-1}$  моль  $\cdot$  л $^{-1}$  гексафторфосфата тетрабутиламмония.

Методика синтеза 1,2-дигидро-3,5-нитропиридинов I—VI описана в [16].

*Исследования выполнены в рамках грантов Латвийского совета по науке № 93-467 и 93-468, а также гранта ISF (Сороса) № LI 5100.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kastening B.* // *Progress of Polarography.* — 1972. — Vol. 3. — P. 195.
2. *Страдынь Я., Гаварс Р., Баумане Л.* // *Электрохимия.* — 1995. — Т. 31, № 10. — С. 1100.
3. *Stradins J., Ogle J., Kadysh V., Bauman L., Gavars R., Duburs G.* // *J. Electroanal. Chem.* — 1987. — Vol. 226. — P. 103.
4. *Огле Я. В., Баумане Л. Х., Страдынь Я. П., Дубур Г. Я., Кадыш В. П., Гавар Р. А., Лусис В. К.* // *ХГС.* — 1985. — № 8. — С. 1099.
5. *Баумане Л. Х., Страдынь Я. П., Гавар Р. А., Гаухман А. П., Дубур Г. Я.* // *ХГС.* — 1988. — № 11. — С. 1494.
6. *Баумане Л. Х., Страдынь Я. П., Гавар Р. А., Чекавичус Б. С., Дубур Г. Я.* // *ХГС.* — 1991. — № 4. — С. 481.
7. *Bauman L., Stradins J., Gavars R., Duburs G.* // *Electrochim. acta.* — 1992. — Vol. 37, N 14. — P. 2599.
8. *Страдынь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Чекавичус Б., Дубур Г.* // *ХГС.* — 1992. — № 11. — С. 1498.
9. *Страдынь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Виганте Б., Дубурс Г.* // *ХГС.* — 1995. — № 3. — С. 355.
10. *Страдынь Я., Гаварс Р., Баумане Л., Виганте Б., Дубурс Г.* // *ХГС.* — 1996. — № 9. — С. 1222.
11. *Страдынь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Виганте Б., Дубурс Г.* // *ХГС.* — 1996. — № 7. — С. 936.
12. *Страдынь Я., Гаварс Р., Баумане Л., Виганте Б., Дубурс Г.* // *ХГС.* — 1993. — № 8. — С. 1079.
13. *Fujinaga T., Degushi Y., Umemoto K.* // *Bull. Chem. Soc. Japan.* — 1964. — Vol. 37, N 6. — P. 822.
14. *Varzaghi M., Gamba A., Morosi G., Simoneta M.* // *J. Phys. Chem.* — 1974. — Vol. 78, N 1. — P. 49.
15. *Каргин Ю. М., Кондранина В. В., Семахина Н. И.* // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* — 1971. — № 2. — С. 278.
16. *Виганте Б., Озолс Я., Дубур Г.* // *ХГС.* — 1993. — № 1. — С. 64.

Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006.

Поступило в редакцию 23.07.96