

Я. Стадынь, Р. Гаварс, Л. Баумане,
Б. Виганте, Г. Дубурс

СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ
ПРИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-3-НИТРОПИРИДИНОВ

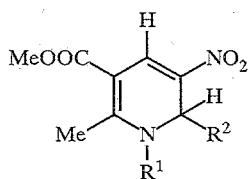
В условиях электрохимического генерирования свободных радикалов методом ЭПР подтверждено образование и установлено строение первичных анион-радикалов N-замещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов. Рассматриваются причины различной способности 1,2- и 1,4-дигидро-3-нитропиридинов в процессе их электрохимического восстановления образовывать свободные радикалы, достаточно стабильные для их изучения методом ЭПР.

Несмотря на огромное значение производных пиридина в синтезе лекарственных средств [1], возможности этого класса соединений далеко не полностью исчерпаны. На их основе продолжаются интенсивные поиски новых лекарственных препаратов, в том числе и среди производных дигидропиридина, особенно тех, в составе молекулы которых имеется нитрогруппа [2—4].

В ходе поиска потенциальных биологически активных соединений изучается способность этих соединений к участию в восстановительных и окислительных процессах, а также обнаружение и установление строения частиц, образующихся в таких процессах. Мы систематически используем электрохимические методы для моделирования и изучения хода редокс-процессов. Так, методом ЭПР изучалось строение свободных радикалов в ходе их электрохимического генерирования при восстановлении или окислении исследуемых соединений [5]. В рядах производных дигидропиридинов этими методами при пониженных температурах получены и изучены катион-радикалы 1,2-дигидропиридинов [6]. Более успешно, однако, удается осуществить электрохимическое генерирование и изучение анион-радикалов производных дигидропиридинов, замещенных нитрогруппой. Тем не менее, для таких соединений, где нитрогруппа не присоединена непосредственно к 1,4- или 1,2-дигидропиридиновому циклу, методом ЭПР получено мало сведений о состоянии самого гетероцикла в составе электрохимически генерированных свободных радикалов [7—11]. В свою очередь, изучение циклической вольтамперометрией и методом ЭПР электрохимически генерированных свободных радикалов от производных 1,4-дигидро-3-нитропиридинов [12] и 1,4-дигидро-3,5-динитропиридинов [13] позволило судить не только об электронном состоянии гетероцикла, но и о возможных его превращениях в ходе электрохимического процесса.

В настоящей работе рассмотрены результаты изучения методами полярографии и циклической вольтамперометрии хода электрохимического восстановления производных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов I—VIII, а также электрохимического генерирования свободных радикалов и изучения их методом ЭПР.

Электрохимическое восстановление соединений I—VIII в ДМФА на ртутном капающем электроде имеет сложный, разнообразный характер. В зависимости от природы заместителей оно протекает в несколько стадий



I—VIII

I—VI $R^1 = H$; VII, VIII $R^1 = Me$; I $R^2 = Ph$; II $R^2 = p\text{-MeOC}_6H_4$; III $R^2 = p\text{-BrC}_6H_4$;
IV $R^2 = m\text{-O}_2NC_6H_4$; V $R^2 = o\text{-HF}_2COC_6H_4$; VI $R^2 = o\text{-MeOC}_6H_4$; VII $R^2 = o\text{-MeOC}_6H_4$;
VIII $R^2 = p\text{-BrC}_6H_4$

(табл. 1). Для отдельных соединений число наблюдаемых стадий электрохимического восстановления зависит от природы заместителей R^1 и R^2 . При замещении атома азота пиридинового цикла четырехстадийный (в случае соединения III) или трехстадийный (для соединения VI) процесс электровосстановления сводится к двум стадиям (соединения VIII, VII), свидетельствующим о том, что в начальных стадиях электрохимического процесса восстановления молекулы участвует протон у атома азота гетероцикла.

Исходя из значений предельного тока полярографических волн, для которых ток в 2,2 мА условно соответствует переносу одного электрона, можно заключить, что суммарное число электронов, затрачиваемое на восстановление одной молекулы исследуемых соединений, в рассматриваемом интервале потенциалов составляет 2—6 и более.

Реакционным центром первой стадии переноса электрона, по-видимому, служит нитрогруппа как наиболее электрофильная группировка в молекулах исходных соединений. Сопоставление значения потенциала первой полярографической волны изучаемых соединений I, III, IV, VI с ранее найденными значениями соответствующих потенциалов производных 3-нитропиридина [14] и 1,4-дигидро-3-нитропиридина [12] показало, что 1,2-дигидро-3-нитропиридины восстанавливаются труднее, чем 3-нитропиридины, но легче, чем 1,4-дигидро-3-нитропиридины. Такое изменение электроноакцепторных свойств нитрогруппы обусловлено, по-видимому,

Таблица 1

Значения потенциала ($E_{1/2}$, В, относительно водного насыщенного каломельного электрода) и стандартные значения предельного тока (i_{pr} , мА) полярографических волн, обратимость (+) переноса электронов на отдельных стадиях электрохимического восстановления при скорости развертки потенциала 50 мВ·с⁻¹ для соединений I—VIII в диметилформамиде (фон 0,1 М (C₄H₉)₄NPF₆)

Соединение	R^1	R^2	$-E_{1/2}$ (в скобках — значения i_{pr} и обратимость реакции)
I	H	Ph	1,14 (1,9; -); 1,83 (1,3; -); 2,06 (4,6; -); 2,26 (5,1; -)
II	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	1,19 (1,9; -); 1,82 (1,1; -); 2,00 (0,4; +); 2,22 (8,4; -)
III	H	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	1,12 (1,9; -); 1,82 (1,6; -); 2,04 (4,2; -); 2,27 (7,0; -)
IV	H	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	0,90 (0,6; -); 1,05 (1,3; +); 1,22 (1,1; +); 2,02 (5,9; -)
V	H	<i>o</i> -HF ₂ COC ₆ H ₄	1,10 (1,3; -); 1,82 (0,6; -); 2,16 (5,2; -)
VI	H	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	1,20 (1,4; -); 1,94 (0,8; -); 2,26 (6,2; -)
VII	Me	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	1,02 (1,3; +); 2,02 (3,8; -)
VIII	Me	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	1,17 (2,8; +); 2,10 (7,6; -)

различной степенью делокализации присоединяемого нитрогруппой электрона по пиридиновому циклу. Возможности делокализации растут с расширением системы π -электронов, сопряженной с нитрогруппой, в ряду: 1,4-дигидро-3-нитропиридин, 1,2-дигидро-3-нитропиридин, 3-нитропиридин, что согласуется с убыванием потенциала первой полярографической волны восстановления этого ряда соединений.

Величина предельного тока первой полярографической волны исследуемых соединений (исключая соединения VII) не достигает одноэлектронного уровня (2,2 мА). Исходя из предположения, что в первичном электрохимическом процессе происходит одноэлектронное восстановление нитрогруппы, можно заключить, что часть молекул недоступна для этого процесса вследствие их прикатодного преобразования в более трудновосстанавливаемые частицы. В свою очередь, в одноэлектронном процессе образующиеся анион-радикалы N-незамещенных 1,2-дигидропиридинов I—VI подвергаются немедленному преобразованию в более трудноокисляемые частицы, о чем свидетельствует необратимость первичного восстановления (табл. 1). Таким образом, на этой стадии восстановления соединений I—VI не следует ожидать образование первичных анион-радикалов, достаточно стабильных для их регистрации методом ЭПР [5].

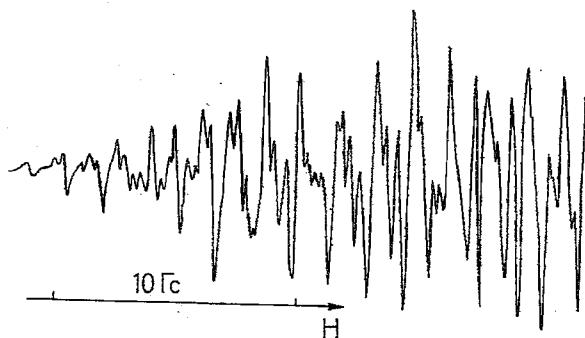
В отличие от рассмотренных выше соединений, первичное восстановление N-замещенных 1,2-дигидропиридинов VII, VIII обратимо и в этом процессе можно ожидать образование первичных анион-радикалов, доступных для исследования их строения методом ЭПР.

Частичная обратимость электрохимического процесса наблюдается и на третьей стадии восстановления соединений II, IV, а также на второй стадии восстановления соединения IV.

Как следовало ожидать из результатов изучения электрохимического восстановления N-незамещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов I—VI, 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, возможно, образующиеся анион-радикалы подвергаются немедленному химическому или электрохимическому преобразованию с потерей парамагнитных свойств. При более высоких потенциалах генерирования радикалов N-незамещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов, за исключением соединения IV, сигналы ЭПР также не зарегистрированы.

В случае соединения IV при потенциалах генерирования, близких к -1,2 В относительно Pt электрода, были зарегистрированы свободные радикалы, сверхтонкая структура спектра ЭПР которого обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с ядром атома азота, двумя эквивалентными и тремя неэквивалентными протонами. Характер сверхтонкой структуры и величины ее констант (табл. 2) свидетельствуют о том, что зарегистрированный радикал имеет строение, подобное анион-радикалу *мета*-алкилзамещенного нитробензола [15, 16]. Следовательно, после первой стадии электрохимического восстановления соединения IV положение 2 гетероцикла сохраняет исходное состояние и нестабильность анион-радикалов, возможно, образующихся в первичном процессе одноэлектронного восстановления N-незамещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов, обусловлена, по-видимому, быстрым изменением состояния положения 1 гетероцикла и дальнейшими сопутствующими химическими процессами. Таким изменением состояния положения 1 пиридинового цикла может быть переход атома азота гетероцикла с $1s^2 2s^2 \sigma^3$ состояния в $1s^2 2s^2 p^2 \sigma^2$ или $1s^2 2s^2 \sigma^2 \pi^1$ состояние.

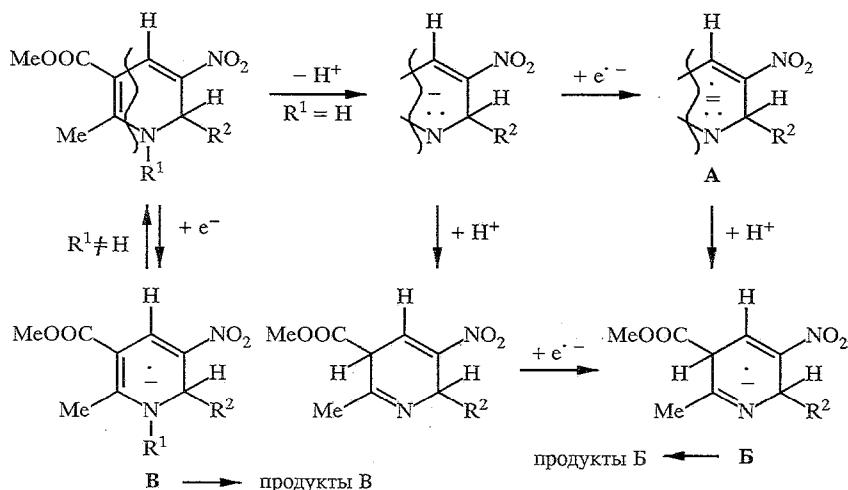
Действительно, в случае N-замещенных 1,2-дигидро-3-нитропиридинов VII, VIII, для которых такие изменения состояния атома азота гетероцикла и тем самым сопутствующие химические процессы маловероятны, на первой



Низкопольная часть спектра ЭПР свободных радикалов, образующихся при их электрохимическом генерировании в ходе восстановления соединения VII

стадии их электрохимического восстановления зарегистрированы свободные радикалы, сверхтонкая структура спектров ЭПР которых может свидетельствовать об образовании первичных анион-радикалов (табл. 2). Так, например, в случае соединения VII получен спектр ЭПР (рисунок), сверхтонкая структура которого обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с двумя ядрами неэквивалентных атомов азота, двумя неэквивалентными группами из трех эквивалентных протонов и единичным протоном. Как по характеру сверхтонкой структуры, так и по величинам ее констант эти радикалы подобны анион-радикалам нитродиенов [17], что и следовало ожидать для первичных анион-радикалов соединения VII.

Итак, в отличие от 1,4-дигидро-3-нитропиридинов [12], в ходе электрохимического восстановления 1,2-дигидро-3-нитропиридинов I—VIII методом ЭПР не удалось зарегистрировать вторичные свободные радикалы с неспаренным электроном, делокализованным по гетероциклу, что не позволяет достоверно судить о механизме их электрохимического восстановления. Однако это не исключает возможность того, что и в данном случае электрохимическое восстановление схематически происходит частично по механизму, подобному электровосстановлению 1,4-дигидро-3-нитропиридинов [12]:



В нашем случае возможность регистрации первичных свободных радикалов В N-замещенных соединений VII, VIII обусловлена делокализацией неспаренного электрона с нитрогруппой по системе четырех π-электронов диенового фрагмента гетероцикла, в отличие от подобных свободных радикалов 1,4-дигидропиридинов, зарегистрировать которые не

Таблица 2

Характер и константы сверхтонкого взаимодействия с ядрами атомов в соответствующих положениях гетероцикла (α_i , Гс) для свободных анион-радикалов 1,2-дигидро-3-нитропиридинов IV, VII, VIII

Соединение	R ¹	R ²	Характер СТС	α_i					
				α_1		α_3	α_4	α_6	
				α_N	α_H				
IV	H	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	3N×2H×3H×2H×2H	$\alpha_N = 9,77$; $\alpha_H = 3,74$; $\alpha_{2H} = 3,16$; $\alpha_H = 0,94$; $\alpha_H = 0,35$					
VII	Me	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	3N×4H×2H×4H×3N	1,10	1,43	8,58	4,67	6,16	
VIII	Me	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	3N×4H×2H×4H×3N	1,10	1,43	7,59	4,40	6,27	

удалось [12], по-видимому, вследствие их высокой реакционной способности, обусловленной относительно ограниченной делокализацией неспаренного электрона по системе двух π -электронов виниленового фрагмента гетероцикла и тем самым повышенной плотностью неспаренного электрона на нитрогруппе. Подобные причины, вероятно, обусловили возможность регистрации методом ЭПР вторичных свободных радикалов. Так, в случае 1,4-дигидропиридинов [12] вторичные, подобные Б, свободные радикалы оказались для них наиболее стабильными из-за делокализации неспаренного электрона по системе четырех π -электронов диенового фрагмента гетероцикла, тогда как в свободных радикалах Б для 1,2-дигидропиридинов такая делокализация возможна только по двухэлектронной системе π -электронов виниленового фрагмента гетероцикла.

Нестабильность радикалов Б и быстрое преобразование их в продукты дальнейших превращений, по-видимому, может обусловить пониженную вероятность образования радикалов типа А, и наоборот. Это и наблюдалось в настоящей работе в ходе электрохимического восстановления 1,2-дигидро-3-нитропиридинов, а также и ранее — для 1,4-дигидроаналогов. Для последних повышенная стабильность свободных радикалов типа А может быть обусловлена также шестиэлектронной π -системой, образованной атомом азота гетероцикла в $1s^2 2s^2 \sigma^2 \pi^2$ состоянии, сопряженным с двумя винильными фрагментами [12]. В случае 1,2-дигидро-3-нитропиридинов этот атом в $1s^2 2s^2 p^2 \sigma^2$ состоянии как электронодонор может, увеличивая плотность неспаренного электрона на нитрогруппе, дестабилизировать свободный радикал.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимическое восстановление соединений I—VIII проводили в безводном ДМФА [18] на фоне гексафторfosфата тетрабутиламмония ($C = 10^{-1}$ моль·л⁻¹).

Свободные радикалы генерировали в стационарном режиме на поверхности платинового электрода, помещенного в цилиндрический резонатор типа ТМ₁₁₀ спектрометра ЭПР SE/X 2547, оснащенного анализатором спектров МР-102 (ОПП Радиопан, Польская АН) по методике [5]. Для электрохимического генерирования свободных радикалов использовали $5 \cdot 10^{-4} \dots 10^{-3}$ моль·л⁻¹ раствор соединений I—VIII в безводном ДМФА; растворы содержали 10^{-1} моль·л⁻¹ гексафторfosфата тетрабутиламмония.

Методика синтеза 1,2-дигидро-3-нитропиридинов I—VIII представлена в работе [19].

Исследования выполнены в рамках грантов Латвийского Совета по науке № 93—467 и № 93—468, а также гранта ISF (Coposca) № LI 5100.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукешиц Э. // ХГС. — 1995. — № 6. — С.723.
2. Prous J. R. // The Years News. Therapeutic Targets. — Barselona: Prous Science Publishers, 1994. — 549 р.
3. Kluša V. // Drugs of the Future. — Vol. 20 (2). - Р. 135.
4. Misāne I., Čebers G., Liepa I., Dambrova M., Gērmane S., Kluša V., Duburs G., Bisenieks E. // Proc. Latv. Acad. Sci. Ser. B. — 1993. — N 5 (550). — Р. 81.
5. Страйдинь Я., Гаварс Р., Баумане Л. // Электрохимия. — 1995. — Т. 31. — С. 1100.
6. Stradiņš J., Ogle J., Kadysh V., Baumane L., Gavars R., Duburs G. // J. Electroanalyt. Chem. — 1987. — Vol. 226. — Р. 103.
7. Огле Я. В., Баумане Л. Х., Страйдинь Я. П., Дубур Г. Я., Кадыш В. П., Гавар Р. А., Луцис В. К. // ХГС. — 1985. — № 8. — С. 1099.
8. Баумане Л. Х., Страйдинь Я. П., Гавар Р. А., Гаухман А. П., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1494.
9. Баумане Л. Х., Страйдинь Я. П., Гавар Р. А., Чекавичус Б. С., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1991. — № 4. — С. 481.
10. Baumane L., Stradins J., Gavars R., Duburs G. // Electrochim. acta. — 1992. — Vol 37. — № 14. — Р. 2599.
11. Страйдинь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Чекавичус Б., Дубур Г. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1498.
12. Страйдинь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Виганте Б., Дубурс Г. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 355.
13. Страйдинь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Виганте Б., Дубурс Г. // ХГС. — 1996. — № 7. — С. 936.
14. Страйдинь Я., Гаварс Р., Баумане Л., Виганте Б., Дубурс Г. // ХГС. — 1993. — № 8. — С. 1079.
15. Fujinaga T., Degushi Y., Umemoto K. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1964. — Vol. 37. — P. 822.
16. Barzaghi M., Gamba A., Morosi G., Simonetta M. // J. Phys. Chem. — 1974. — Vol. 78. — Р. 49.
17. Berndt A. // Tetrah. Lett. — 1969. — Р. 5251.
18. Каргин Ю. М., Кондранина В. В., Семахина Н. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1971. — № 2. — С. 278.
19. Виганте Б., Соболев А., Озолс Я., Дубурс Г. // ХГС. — (в печати).

Латвийский институт органического
синтеза, Riga LV-1006

Поступило в редакцию 20.05.96