

Е. Ю. Хмельницкая, Н. Б. Григорьев, В. М. Любчанская,  
Т. И. Муханова, В. Г. Граник

ИССЛЕДОВАНИЕ  
ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ХИНОНОВ

Проведено электрохимическое исследование окислительно-восстановительных свойств гетероциклических хинонов, производных индазола, бензимидазола, бензофурана, бензотиазола и изохинолина. Установлено, что восстановление указанных соединений происходит с последовательным необратимым переносом двух электронов. Рассматривается влияние структурных факторов и характера гетероцикла на легкость восстановления данных соединений.

**Ключевые слова:** гетероциклические хиноны, окислительно-восстановительные свойства, полярографическое исследование.

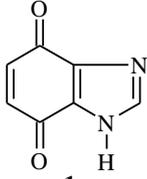
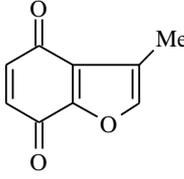
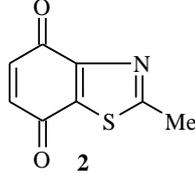
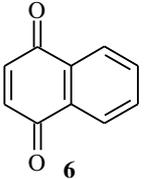
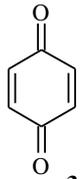
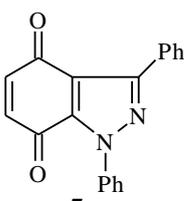
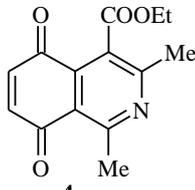
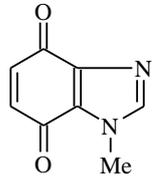
Многие производные, содержащие хинонный фрагмент, проявляют значительную биологическую активность. Известна их роль как цитотоксических агентов за счет ферментативного восстановления и последующего окисления кислородом воздуха с образованием супероксид-анионрадикала, пероксинитрита и исходного хинона, так называемое редокс-циклирование.

Механизм реакции Неницеску (взаимодействие хинонов с енаминами) [1, 2] включает целый ряд окислительно-восстановительных стадий, связанных с редокс-свойствами хинонов и гидрохинонов и образующихся в ходе реакции различных хинон- и гидрохинонсодержащих интермедиатов (например, гидрохинон- и хинон-аддукты, хинониммониевые производные и др.). Исследование реакции Неницеску является одним из перспективных направлений развития химии гетероциклических соединений, поскольку этим методом могут быть получены 5-гидроксибензофураны и, особенно, 5-гидроксииндолы и их производные, к числу которых принадлежит нейромедиатор серотонин. Открытие роли серотонина обеспечило значительный прогресс в нейрофармакологии. К производным 5-гидроксииндола принадлежит целая группа биологически высокоактивных соединений, таких, как мелатонин, индопан и др., поэтому интерес к механизму реакции Неницеску постоянно возрастает. Вследствие этого вполне естественным представляется исследование полярографического поведения исходных хинонов с тем, чтобы в дальнейшем попытаться рассмотреть возможности их превращений под действием различных нуклеофильных агентов, в том числе енаминов.

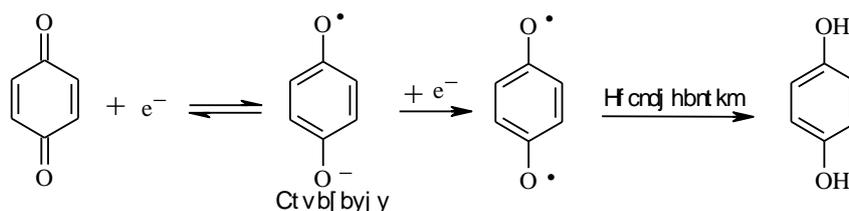
Недавно было открыто новое направление развития реакции Неницеску, базирующееся на использовании гетероциклических хинонов в конденсации с енаминами. Учитывая, что электрохимические свойства производных бензо- и нафтохинонов изучены весьма подробно, а гетероциклические хиноны в этом плане исследованы мало, в настоящей работе было изучено полярографическое поведение индазол-, бензимидазол-, бензофуран-, бензтиазол- и изохинолинхинонов, для которых уже имеется информация о путях их конденсации с енаминами. Перечень исследованных соединений и потенциалы полуволн приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Потенциалы полуволн ( $E$ ) хинонов в безводном диметилформамиде

Соединение	$E_{1/2, B}$ , первой волны	$E_{1/2, B}$ , второй волны	Соединение	$E_{1/2, B}$ , первой волны	$E_{1/2, B}$ , второй волны
 1	-0.39	-1.20	 5	-0.57	-1.32
 2	-0.46	-1.23	 6	-0.61	-1.28
 3	-0.49	-1.31	 7	-0.62	-1.37
 4	-0.52	-1.29	 8	-0.66	-1.38

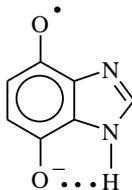
1,4-Бензохинон **3** и 1,4-нафтохинон **6** взяты в качестве модельных для сравнения с гетероциклическими хинонами. Все перечисленные хиноны в безводном ДМФА восстанавливаются в две стадии – на полярограммах наблюдаются две равные по высоте волны. На основании сравнения значения коэффициента пропорциональности в уравнении Ильковича для каждой из волн исследуемых веществ и модельных соединений установлено, что обе электрохимические стадии соответствуют переносу одного электрона. Известно, что ароматические хиноны в апротонных растворителях в результате переноса первого электрона образуют семихинон и восстановление происходит по схеме [3]:



Исследуемые нами гетероциклические хиноны в процессе электрохимического восстановления также проходят через стадию семихинона. При этом волны имеют диффузионный характер, а их наклон соответствует необратимому процессу. Аналогично ведут себя в апротонных средах и ароматические хиноны. Так, еще Кольтгофом было обнаружено, что в неводных растворах хингидронный электрод не является обратимым и при потенциалах восстановления хинонов не обнаруживаются анодные волны соответствующих гидрохинонов [4, 5]. Совпадающие результаты получены и методом циклической вольтамперометрии [6].

Полученные данные во многом являются неожиданными – например, достаточно большое затруднение восстановления соединения **8** по сравнению с производным тиазолхинона **2** или высокий отрицательный потенциал восстановления индазолхинона **7**, имеющего в качестве заместителей фенилы в положениях 1 и 3. Последнее, впрочем, объясняется тем, что фенильные кольца по стерическим причинам должны быть в значительной степени вывернуты из плоскости бицикла. Уже отмеченную ранее [7] большую разницу потенциалов полуволн первой стадии восстановления бензимидазолхинона **1** и его N-метилпроизводного **8** можно объяснить наличием в соединении **1** водородной связи между группами NH и C=O хинонного фрагмента, в большей степени стабилизирующей анион-радикал (или переходное состояние), чем исходную молекулу.

Понятно, что для соединения **8** такая стабилизация невозможна.



Из данных табл. 1 видно, что различие в потенциалах полувольт первой стадии электрохимического восстановления заметно выше, чем второй, т. е. стабилизация дианиона в меньшей степени зависит от природы аннелированного гетероцикла.

Для исследованных нами гетероциклических хинонов наблюдается также аналогия в поведении с ароматическими хинонами при добавлении донора протонов в апротонную среду. В качестве донора протонов использовался фенол. При этом вторая волна сдвигается в область более положительных потенциалов и в пределе (при переходе к водно-органическим растворителям) сливается с первой, образуя одну двухэлектронную волну.

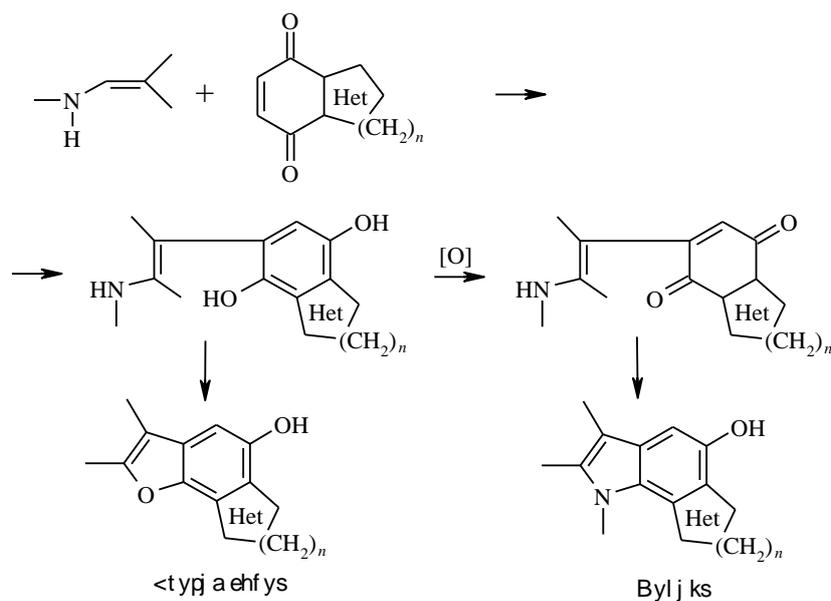
Однако в 40% водных растворах ДМФА в нейтральной среде при использовании в качестве электролита фона  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  наблюдается различие в поведении модельных и исследуемых соединений. Для бензо- и нафтохинонов в этих условиях получается одна четкая двухэлектронная волна на постоянно-токовой полярограмме и соответствующий ей пик – на переменнo-токовой кривой. Для всех изучаемых гетероциклических хинонов двухэлектронная волна имеет тенденцию к раздвоению, что на переменнo-токовой полярограмме выражается двумя четкими пиками. Ликвидировать такое раздвоение удастся только в кислой ДМФА – водной среде при pH около 5. Это означает, что семихиноны соединений **1**, **2**, **4**, **5**, **7** и **8** устойчивее, чем бензо- и нафтохинонов, и для полного их протонирования необходимо наличие в растворе более сильного донора протонов, чем вода. Потенциалы полувольт и пиков, полученные в ДМФА–водной среде, приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Потенциалы пиков и полувольт хинонов 1–8 в 40% водном диметилформамиде

Соединение	φ, В, первого пика	φ, В, второго пика	$E_{1/2}$ , В, ДМФА–ацетон. буфер, pH ≈ 5
	0.02 М $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$		
<b>1</b>	–0.20	–0.58	Растворение Hg
<b>2</b>	–0.35	–0.58	
<b>4</b>	–0.30	–0.55	–0.05
<b>5</b>	–0.21	–0.43	Максимум
<b>6</b>		–0.49	
<b>7</b>	–0.41	–0.62	–0.16
<b>8</b>	–0.35	–0.58	–0.19

Эти данные свидетельствуют о том, что во всех случаях аннелированные гетероциклические фрагменты стабилизируют семихинонные анион-радикалы и затрудняют их протонирование, т. е. проявляют отчетливые электроноакцепторные свойства. Полученные результаты не во всем коррелируют с данными для реакции Неницеску. Казалось бы, хиноны, которые наиболее легко восстанавливаются, должны обладать наиболее сильной окислительной способностью и их применение (если окислителями в реакции Неницеску являются именно они, а не другие интермедиаты) должно приводить к повышению степени индолизации по сравнению с бензофурановой циклизацией.



Это хорошо согласуется с результатами, полученными для соединений **1** и **2**: в первом случае наблюдается образование только производных индола, во втором – и индола, и бензофурана. Однако для наиболее трудно восстанавливаемого индазолхинона **7** и находящихся в средней области потенциалов производных изохинолина **4** и бензофурана **5** картина остается неопределенной, так как для соединений **7** и **5** происходят циклизации по обоим направлениям (с образованием 5-оксииндолов и 5-оксибензофуранов), а для изохинолинхинонов обнаружено протекание только бензофурановой циклизации. Таким образом, при проведении реакции Неницеску картина представляется более сложной: окисляющие агенты – это, вероятно, не только исходные хиноны, но и образующиеся хинонсодержащие интермедиаты (может быть, и другие образующиеся активные формы кислорода), а это требует дополнительных исследований.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Полярографические определения проводили на полярографе ПУ-1 с ртутным капаящим электродом. Характеристики электрода: период капания 3.5 с, скорость вытекания ртути 2.9 мг/с в 0.1 н. растворе КСl при разомкнутой цепи. В качестве электролита фона использовали 0.1 моль/л растворы  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  в ДМФА и ацетатные буферные растворы в смеси с ДМФА.  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  получали осаждением хлорной кислотой из растворов  $\text{Bu}_4\text{NOH}$  и последующей кристаллизацией из этанола. ДМФА сушили над прокаленным поташом и затем перегоняли в вакууме. Потенциалы полувольт приводили к шкале насыщенного каломельного электрода сравнением с  $E_{1/2}$  иона  $\text{K}^+$  по способу Влчека [8]. Хиноны, исследованные в настоящей работе, синтезированы по известным методикам: соединение **1** получают по методике работы [9], **2** – по [10], **4** – по [11], **5** – по [12], **7** – по [13], **8** – по [14].

*Работа выполнена при поддержке гранта № 99-03-32973 РФФИ.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. R. Allen, *Organic Reactions*, Wiley Intersci., N. Y., 1973, **20**, 337.
2. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. журн.*, № 6, 37 (1993).
3. Ч. Манн, К. Барнес, *Электрохимические реакции в неводных системах*, Химия, Москва, 1974, 187.
4. S. Wawzonek, R. Berkey, M. Blaha, *J. Electrochem. Soc.*, **103**, 456 (1956).
5. I. Kolthoff, T. Reddy, *J. Electrochem. Soc.*, **108**, 980 (1961).
6. B. Eggins, J. Chambers, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 232 (1969).
7. В. Д. Безуглый, Л. Я. Хейфец, Э. Р. Захс, Л. С. Эфрос, *ЖОрХ*, **2**, 1103, (1966).
8. A. Vlcek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **20**, 980 (1955).
9. L. Weinberger, A. R. Day, *J. Org. Chem.*, **24**, No. 10, 1451 (1959).
10. K. Fries, H. Reitz, *Ann.*, **527**, 53 (1936).
11. G. R. Allen, M. Weiss, *J. Org. Chem.*, **33**, 198 (1968).
12. Y. Jnouye, H. Kakisawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 3318 (1969).
13. V. M. Lyubchanskaya, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Tetrahedron*, **53**, 15005 (1997).
14. W. Middleton, H. Monney, J. Parrick, *Synthesis*, **9**, 740 (1984).

Федеральное государственное унитарное  
предприятие Государственный научный  
центр "НИОПИК",  
Москва 101999, Россия  
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 24.10.2001