

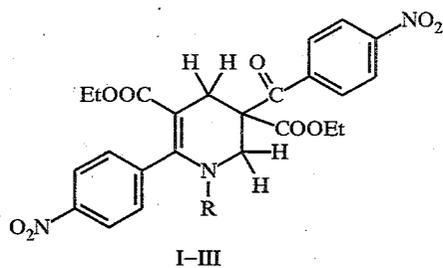
Р. Гаварс, Л. Баумане, Я. Страдынь,
Б. Чекавичус, Г. Дубурс

**СПЕКТРЫ ЭПР СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ
3,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ,
ГЕНЕРИРУЕМЫХ ПРИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОМ
ВОССТАНОВЛЕНИИ**

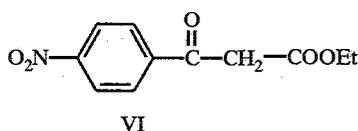
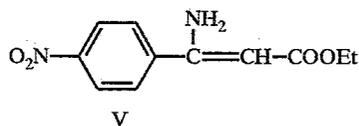
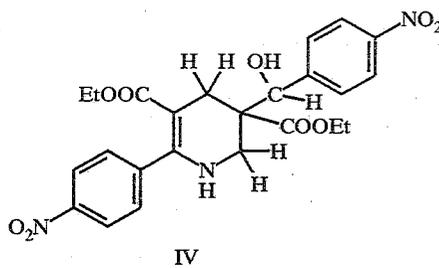
Определены полярографические характеристики (потенциалы, число электронов, обратимость) электрохимического восстановления 3,5-диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина и его производных в диметилформамиде. В ходе электрохимического генерирования получены спектры ЭПР первичных анион-радикалов *n*-нитробензоильного строения, а также образующихся в результате дальнейшего восстановления нитрофенил-*n*-замещенных свободных радикалов.

При попытке синтеза производных 1,4-дигидропиридина путем реакции Ганча найдено, что реакция этилового эфира *n*-нитробензоилуксусной кислоты с гексаметилентетрамином и ацетатом аммония приводит к образованию 3,5-диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина [1].

В настоящей работе представлены результаты электрохимического генерирования и изучения методом ЭПР свободных радикалов, образующихся при электрохимическом восстановлении 3,5-диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридина (I), его производных (II—IV), а также модельных соединений (V, VI).



I R = H; II R = Me; III R = NO



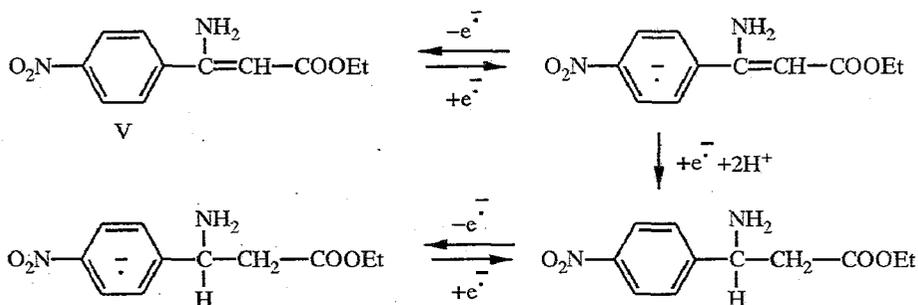
В ходе электрохимического восстановления для каждого из соединений I—III зарегистрировано несколько свободных радикалов нитробензоильного типа различного строения. В целях их идентификации осуществлено электрохимическое генерирование свободных радикалов соединений V, VI, моделирующих фрагменты молекулы в положениях 3 и 6 соединений I—IV. Для соединения V электрохимическое генерирование при потенциале -1,2 В приводит к образованию первичных анион-радикалов исследуемого соединения. Об этом свидетельствует сверхтонкая структура спектра ЭПР, обусловленная взаимодействием неспаренного электрона с ядром атома азота

Потенциалы электрохимического генерирования (E , В), характер и константы (a , Гс) сверхтонкого взаимодействия неспаренного электрона с ядрами атомов в свободных радикалах

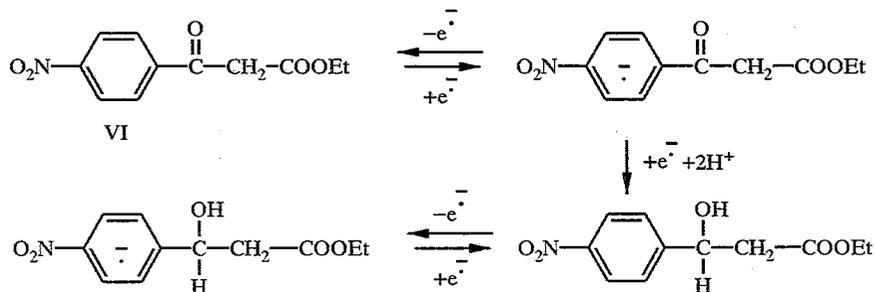
Со-единение	$-E$	Характер СТС	a_N	a_{2H}	a_{2H}	a_N	a_{2H}	a_H	a_H
I	1,0	$3N \times 3H \times 3H$	5,15	2,57	0,33	—	—	—	—
	1,8	$3N \times 3H \times 3H$	6,10	2,84	0,59	—	—	—	—
	1,8	$3N \times 3H \times 3H$	9,64	3,23	1,03	—	—	—	—
II	0,7 1,2*	$3N \times 3H \times 3H$	5,15	2,57	0,33	—	—	—	—
	1,2	$3N \times 3H \times 3H$	9,64	3,27	1,03	—	—	—	—
III	0,8 1,2*	$3N \times 3H \times 3H$	5,15	2,57	0,33	—	—	—	—
	1,2	$3N \times 3H \times 3H$	9,70	3,27	1,06	—	—	—	—
IV	1,3	$3N \times 3H \times 3H$	9,63	3,30	1,06	—	—	—	—
V	1,2	$3N \times 3H \times 3H \times 3N \times 3H$	7,45	3,10	0,79	0,79	0,33	—	—
	1,4	$3N \times 3H \times 3H \times 2H$	9,37	3,33	1,02	—	—	0,33	—
VI	0,8	$3N \times 2H \times 2H \times 3H \times 3H$	5,35	0,86	0,40	—	—	2,84	2,44
	1,0	$3N \times 3H \times 3H \times 2H$	9,34	3,27	1,06	—	—	0,33	—

* Характер сверхтонкой структуры и константы спектра ЭПР свободного радикала не определены.

нитрогруппы, двумя различными парами эквивалентных протонов фенильного кольца, а также ядром атома азота и двумя эквивалентными протонами аминогруппы. При более высоких потенциалах генерирования зарегистрировано образование вторичных свободных радикалов. Сверхтонкая структура их спектров ЭПР также обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с ядром атома азота нитрогруппы и протонами фенильного фрагмента, однако из ядер атомов в n -заместителе в сверхтонкой структуре проявляется только единичный протон. Последнее указывает на преобразование строения n -заместителя. Значения констант, обусловленных взаимодействием неспаренного электрона с ядрами атомов нитрофенильного фрагмента вторичного радикала, более высокие, чем для первичного анион-радикала (табл. 1). Следовательно, во вторичном свободном радикале заместитель имеет менее электрофильные свойства, чем в исходном соединении, и в процессе электрохимического генерирования после первичного одноэлектронного восстановления нитрогруппы происходит не ее дальнейшее восстановление, а восстановление двойной связи $C=C$ в n -заместителе. Образование первичных и вторичных свободных радикалов соединения V можно представить следующей схемой:



Электрохимическое генерирование свободных радикалов соединения VI происходит примерно так же, как и в случае соединения V. В зависимости от значений потенциала генерирования могут образоваться как первичные анион-радикалы, так и вторичные свободные радикалы, в которых также сохраняется нитрогруппа. Плотность неспаренного электрона на нитрофенильном фрагменте во вторичном радикале выше, чем в первичном (табл. 1). Образование свободных радикалов соединения VI, как и в случае соединения V, можно представить подобной же схемой:



Следовательно, механизм образования первичных анион-радикалов соединений V и VI выражается обратимым одноэлектронным восстановлением исходных молекул, что на полярограммах представляется одноэлектронной обратимой волной. Однако последовательность элементарных стадий в процессе образования вторичных свободных радикалов этих соединений может быть различная. Об этом свидетельствуют результаты изучения их электрохимического восстановления (табл. 2). Хотя первая стадия по своей природе одинакова для обоих соединений, восстановление анион-радикала соединения V в дальнейшем происходит в три одноэлектронные необратимые стадии, тогда как анион-радикал соединения VI восстанавливается в две отражающихся на полярограммах стадии, причем первая, обратимая, стадия близка к одноэлектронной, а вторая — двухэлектронна и необратима. Плотность неспаренного электрона на нитрофенильном фрагменте свободных радикалов соединения VI ниже, чем соединения V (табл. 1), что можно объяснить повышенной электрофильностью *n*-заместителя нитрофенила в первичном анион-радикале и пониженными электронодонорными свойствами заместителя во вторичном радикале соединения VI по сравнению с соединением V.

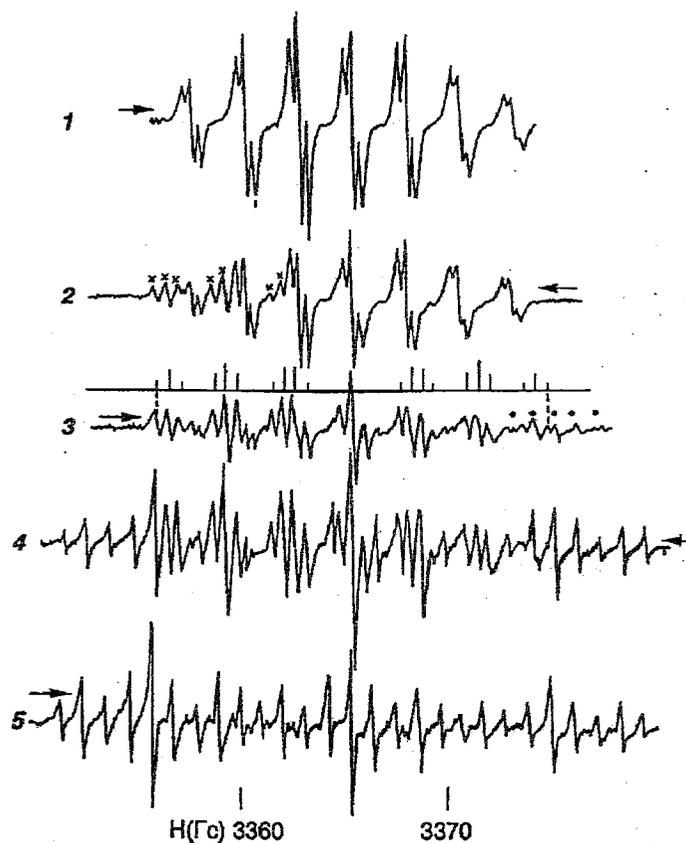
Т а б л и ц а 2

Потенциалы ($E_{1/2}$) полярографических волн относительно водного насыщенного каломельного электрода

Соединение	$-E_{1/2}^*$, В
I	0,80(0,8; +); 1,04(1,0; +); 1,30(0,9; -); 1,82(1,3; -)
II	0,82(1,0; +); 1,02(0,8; +); 1,30(1,3; -); 1,84(1,4; -)
III	0,78(1,0; +); 1,05(1,0; +); 1,33(0,7; +)
IV	0,92(0,4; -); 1,08(1,7; +); 1,78(1,8; -); 2,08(1,2; -)
V	0,95(1,0; +); 1,43(1,0; -); 1,55(1,0; -); 2,59(1,3; -)
VI	0,86(1,2; +); 1,30(0,8; +); 2,06(2,1; -)

* В скобках значения относительного числа (*n*) и обратимости (+) реакции переноса электронов на отдельных стадиях электрохимического восстановления при скорости развертки потенциала 100 мВ·с⁻¹ для соединений I—VI в диметилформамиде (фон 0,1 М (C₄H₉)₄NPF₆).

В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов соединения I при потенциале $-1,0$ В относительно платинового электрода отсчета образуются свободные радикалы, сверхтонкая структура спектра ЭПР которых обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с единичным ядром атома азота и двумя различными парами эквивалентных протонов (рисунок). Характер сверхтонкой структуры ($3N \times 3H \times 3H$), а также величины констант спектра ЭПР свидетельствуют (см. табл. 1) о делокализации неспаренного электрона по нитрофенильному фрагменту. Более вероятно, что это фрагмент *n*-нитробензоильного заместителя соединения I в положении 3, имеющего наиболее электрофильный реакционный центр в рассматриваемой молекуле. Такое предположение подтверждается близостью величин констант сверхтонкой структуры спектров ЭПР первичных свободных радикалов соединений I и VI, обусловленных взаимодействием неспаренного электрона с ядром атома азота нитрогруппы.



Спектры ЭПР электрохимически генерированных анион-радикалов соединения I в ДМФА на фоне 10^{-1} моль.л $^{-1}$ гексафторфосфата тетрабутиламмония: 1 — спектр ЭПР первичных анион-радикалов соединения I при потенциале генерирования $-1,0$ В; 2 — переход от первичных к вторичным свободным радикалам в процессе электрохимического генерирования при потенциале $-1,8$ В (крестиками отмечены сигналы ЭПР второго радикала); 3 — наиболее четко выраженный спектр ЭПР вторичных радикалов при потенциале генерирования $-1,8$ В и его линейная реконструкция (точки — сигналы третьего радикала в высокопольной области); 4 — сумма спектров ЭПР второго и третьего радикалов в процессе их электрохимического генерирования при потенциале $-1,8$ В; 5 — спектр ЭПР третьего вида свободных радикалов при потенциале $-1,8$ В. Время записи каждого спектра — 30 мин; стрелки указывают направление развертки магнитного поля

При повышении потенциала генерирования первичные анион-радикалы исчезают и с достижением потенциала в $-1,8$ В образуются вторичные свободные радикалы *n*-замещенного нитробензола иного строения. Характер сверхтонкой структуры спектра ЭПР вторичных свободных радикалов такой же, как и первичных свободных радикалов, однако значения констант сверхтонкой структуры (*a*) несколько выше и свидетельствуют о том, что заместитель в *n*-положении нитрофенильного фрагмента вторичного радикала менее электрофилен, чем в первичных свободных радикалах соединений I и VI. Значения констант спектра ЭПР вторичного свободного радикала соединения I ниже, чем для вторичных радикалов соединения VI (см. табл. 1). Следовательно, вторичный свободный радикал образовался не восстановлением двойной связи C=O в заместителе положения 3, а в результате одноэлектронного восстановления нитрофенильного заместителя в положении 6 исследуемого соединения.

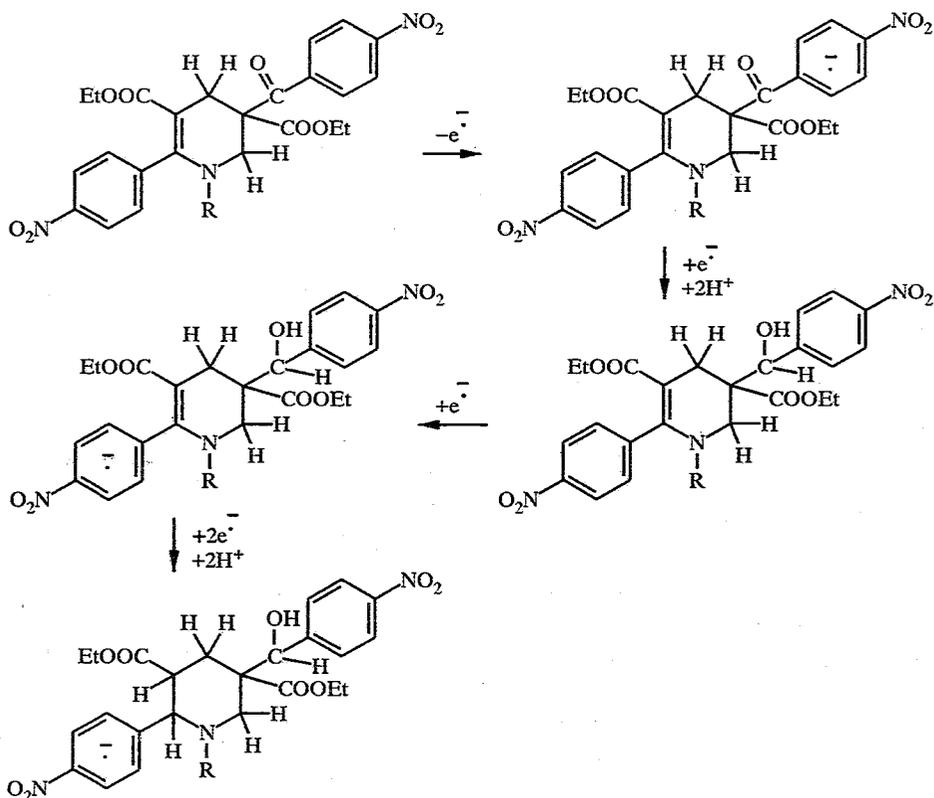
Во время генерирования концентрация вторичных радикалов убывает и через $\sim 0,5$ ч радикалы исчезают; одновременно при том же потенциале генерирования появляются новые радикалы. Характер сверхтонкой структуры спектра ЭПР всех трех радикалов один и тот же ($3n \times 3n \times 3n$), характерный для анион-радикала нитрофенильного типа. Величины констант сверхтонкой структуры спектра ЭПР указывают (см. табл. 1), что в полученном радикале, как и во вторичных радикалах модельных соединений V и VI, нитрофенил в *para*-положении имеет алифатический заместитель. Так как значения констант вторичных радикалов модельных соединений V и VI различаются слабо, строение алифатического заместителя трудно установить путем сравнения констант этого радикала с константами модельных соединений V и VI, хотя значение константы, обусловленной ядром атома азота нитрогруппы, более близко к значению константы для вторичного радикала соединения V. Следовательно, можно предположить, что третий свободный радикал соединения I образовался в результате одноэлектронного восстановления нитрофенильного заместителя в положении 6 соединения с восстановленной двойной связью в гетероцикле. С таким предположением согласуются потенциалы генерирования этих радикалов: потенциал генерирования третичных свободных радикалов соединения I более близок потенциалу генерирования вторичных радикалов модельного соединения V, чем соединения VI.

Электрохимическое генерирование свободных радикалов соединения II при потенциале $-0,7$ В приводит к образованию свободных радикалов, характер и величины констант сверхтонкой структуры спектра ЭПР которых указывают на *n*-нитробензоильное строение, т. е. неспаренный электрон локализован на заместителе в положении 3 соединения II. При повышении потенциала генерирования до $-1,2$ В относительно платинового электрода наблюдается образование двух видов свободных радикалов различного строения. Один из них, спектр ЭПР которого содержит сложную сверхтонкую структуру и которую не удалось расшифровать, по-видимому, образовался одноэлектронным восстановлением нитрофенильного заместителя в положении 6 тетрагидропиридина II. Сложность сверхтонкой структуры, вероятно, обусловлена делокализацией неспаренного электрона как по нитрофенилу, так и гетероциклу. Сверхтонкая структура спектра ЭПР радикалов третьего вида имеет $3n \times 3n \times 3n$ характер, присущий свободным анион-радикалам нитрофенильного типа. Судя по константам сверхтонкой структуры [2], им является анион-радикал нитрофенила, замещенный в *n*-положении алифатическим заместителем. По тем же соображениям, как и в случае третьего вида свободных радикалов соединения I, можно принять, что этот радикал образовался путем одноэлектронного восстановления нитрофенильного заместителя в положении 6 гетероцикла с восстановленной двойной связью между углеродными атомами в положениях 5 и 6.

Введение нитрогруппы у атома N в гетероцикле (соединение III) существенно не отражается на величине полярографического потенциала первой волны и не дает дополнительной волны на полярограмме, так как соединение может рассматриваться как N-нитрозоамин, который восстанавливается при потенциалах [3], недоступных в данных условиях. В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов соединения III зарегистрированы спектры ЭПР трех видов свободных радикалов нитрофенильного типа. При возрастании потенциала генерирования последовательно образуются свободные радикалы *m*-нитробензоильного заместителя в положении 3, *m*-нитрофенильного заместителя в положении 6 и *m*-нитрофенильного заместителя в положении 6 соединения III с восстановленной двойной связью C=C в гетероцикле. Константы сверхтонкой структуры спектра ЭПР второго из них определить не удалось.

Для соединения IV зарегистрирован свободный радикал *m*-нитрофенильного заместителя в положении 6 соединения с восстановленной двойной связью гетероцикла.

Следовательно, в ходе электрохимического восстановления рассматриваемых 1,2,3,4-тетрагидропиридинов методом ЭПР детектированы свободные радикалы *m*-нитрофенильного типа трех видов. Без учета сопряжения с побочными химическими реакциями иного рода последовательность образования свободных радикалов при увеличении потенциала генерирования можно представить следующей схемой:



Более надежно идентифицированы первичные анион-радикалы соединений I и вторичный радикал соединения I.

Свободные радикалы третьего вида отнесены к нитрофенильному фрагменту в положении 6 гетероцикла с восстановленной двойной связью, а не к нитрофенильному фрагменту в положении 3 гетероцикла. Подтверждением такого вывода служит то, что значения констант сверхтонкой

структуры спектров ЭПР радикалов третьего вида чувствительны к изменениям строения заместителя R гетероцикла. Для радикала с локализацией неспаренного электрона в заместителе положения 3 гетероцикла влияние заместителя R у атома азота гетероцикла не проявляется и первичные анион-радикалы соединений I—III идентичны (см. табл. 1). Таким образом, свободные радикалы третьего вида генерируются не при дальнейшем восстановлении первичных свободных радикалов, а в преобразовании вторичного радикала путем восстановления двойной связи гетероцикла. Следовательно, в ходе электрохимического генерирования свободных радикалов соединений I—IV образуются методом ЭПР изучаемые первичные анион-радикалы, обусловленные делокализацией неспаренного электрона в заместителе положения 3, и два вида свободных радикалов с делокализацией неспаренного электрона в заместителе положения 6. Образование таких семистабильных радикалов — продуктов дальнейшего восстановления первичных анион-радикалов, имеющих делокализацию неспаренного электрона в заместителе положения 3 — не обнаружено.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимическое восстановление соединений I—VI ($c = 5 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹) проводили в безводном ДМФА [4] на фоне гексафторфосфата тетрабутиламмония ($c = 10^{-1}$ моль·л⁻¹). Классические полярограммы и циклические вольтамперные кривые регистрировали на полярографе PAR-170 с использованием трехэлектродной ячейки. Катод — ртутный капаяющий электрод с принудительным отрывом капли ($t = 0,5$ с, $m = 0,90$ мг·с⁻¹), анод — платиновая проволока, электрод сравнения — водный насыщенный каломельный электрод, снабженный переходным мостиком для работы в неводных растворителях. Циклические вольтамперные кривые регистрировали на стеклографитовом электроде, скорость развертки циклов $0,1$ В·с⁻¹.

Свободные радикалы генерировали в стационарном режиме по трехэлектродной схеме на поверхности платинового электрода, помещенного в цилиндрическом резонаторе типа ТМ₁₁₀ спектрометра ЭПР SE/X 2547, оснащенного анализатором спектров МР-102 (ОПП Радиоан, Польская АН) (Микропан-Познань) по методике работ [5, 6]. Развертку магнитного поля калибровали по спектру ЭПР электрохимически по методике работы [7] генерированных анион-радикалов нитробензола. Использовали $5 \cdot 10^{-4} \dots 10^{-3}$ моль·л⁻¹ растворы соединений I—VI в безводном ДМФА, растворы содержали 10^{-1} моль·л⁻¹ гексафторфосфата тетрабутиламмония.

Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WH (90 МГц) в CDCl₃, химические сдвиги определены в м. д. относительно ТМС. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Perkin-Elmer 580B для образцов в виде суспензии соединения в нуйоле. Масс-спектры сняты на приборе AE/MS-50.

Этиловый эфир *n*-нитробензоилуксусной кислоты (VI) синтезирован по известной методике [8].

3,5-Диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин (I); 3,5-диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-1-нитрозо-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин (II); 3-(α -окси-*n*-нитробензил)-3,5-диэтоксикарбонил-6-(*n*-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин (IV) синтезировали по методике работы [1].

Этиловый эфир 3-нитрофенил-3-аминопропен-2-овой кислоты (V). Кипятят раствор 2,38 г (10 ммоль) этилового эфира *n*-нитробензоилуксусной кислоты и 1,9 г (20 ммоль) ацетата аммония в 20 мл этанола 1 ч. После охлаждения осадок фильтруют и кристаллизуют из этанола. Выход 2,34 г (98%). $T_{пл}$ 97 °С. Найдено, %: С 55,9; Н 5,1; N 11,9; C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 55,9; Н 5,1; N 11,5. ИК спектр: 1655, 3320, 3340 см⁻¹. Спектр ПМР: 1,24 (3H, т, ОСН₂СН₃); 4,14 (2H, кв, ОСН₂СН₃); 4,95 (1H, с, 2-H); 6,44 (2H, с уш, NH₂); 7,55...8,35 м. д. (4H, м, C₆H₄NO₂-*n*). Масс-спектр, m/z , M⁺ 236.

3,5-Диэтоксикарбонил-3-(*n*-нитробензоил)-6-(*n*-нитрофенил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин (II). Смешивают 1,5 мл 36% раствора формальдегида и 1,5 мл 25% водного раствора метиламина, оставляют при 0 °С на 1 ч. Раствор 1,19 г (5 ммоль) этилового эфира *n*-нитробензоилуксусной кислоты в 10 мл этанола добавляют к охлажденной смеси формальдегида и метиламина, затем кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, масло затирают метанолом. Осадок

кристаллизуют из метанола. Выход 1,0 г (39%). $T_{пл}$ 130...131 °С. Найдено, %: С 56,8; Н 4,9; N 8,1. $C_{25}H_{25}N_3O_9$. Вычислено, %: С 58,7; Н 4,9; N 8,2. ИК спектр: 1685, 1740 cm^{-1} . Спектр ПМР: 0,75 и 1,15 (6H, т, OCH_2CH_3); 2,55 (3H, с N—CH₃); 3,12 (2H, с, 4-H₂); 3,65 (4H, м, OCH_2CH_3 + N—CH₂); 4,20 (2H, кв, OCH_2CH_3); 7,85...8,35 (8H, м, аром.). Контроль за протеканием реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Merk Kieselgel 60 F254, 0,25 мм. Системы растворителей: хлороформ—гексан—ацетон, 9 : 7 : 1, и бензол—этил-ацетат, 20 : 1.

Исследования выполнены при поддержке Латвийского совета по науке (гранты 96.0700 и 96.0718).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чекавичус Б. С., Саусинь А. Э., Золотоябко Р. М., Лиепиньш Э. Э., Мажейка И. Б., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1986. — № 4. — С. 501.
2. Landolt-Börnstein // Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik. Neue Serie. — Berlin: Springer Verlag, 1980. — Gr. II. — Bd 9. — T.d1. — S. 449.
3. Kemula W., Krygowski T. M. // Encyclopedia of Electrochemistry of the Elements. Organic Section. Vol. XIII. — New York; Basel: Marcel Dekker, 1979. — P. 138.
4. Каргин Ю. М., Кондранина В. З., Семахина Н. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1971. — № 2. — С. 278.
5. Страдынь Я., Гаварс Р., Баумане Л. // Электрохимия. — 1995. — Т. 31. — С. 1100.
6. Страдынь Я. П., Гаварс Р. А., Баумане Л. Х. // Изв. АН ЛатвССР. — 1986. — № 2. — С. 73.
7. Piette L. H., Ludwig P., Adams R. N. // Anal. Chem. — 1962. — Vol. 34. — P. 467.
8. Bülow K., Hailer E. // Ber. — 1902. — Bd 35. — S. 931.

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: rgavars@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 31.03.98