

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

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ 4-(НИТРОФЕНИЛ)-1,2- И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ И СПЕКТРЫ ЭПР ОБРАЗУЮЩИХСЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ЧАСТИЦ

В ходе электрохимического генерирования методом ЭПР идентифицированы промежуточные продукты реакций — свободные радикалы нитро- и нитрозофенильного типа, которые проявляются на циклических вольтамперных кривых. Для N-замещенных производных характерно восстановление дигидропиридинового цикла, а для 4-нитрофенилпроизводных 1,4-дигидропиридина — отсутствие внутримолекулярного переноса электронов в процессе электровосстановления. В случае соответствующих производных 1,2-дигидропиридина внутримолекулярный перенос электронов и протонов в этих условиях возможен. Приведены совокупные схемы первичных и вторичных химических реакций, связанных с электрохимическим восстановлением изученных соединений. Установлено, что к числу исследованных в отношении механизма электрохимических превращений веществ относится антигипертензивный препарат нифедипин (коринфар, фенигидин).

Интерес к производным 1,4-дигидропиридина (ДГП) обусловлен, в основном, антиоксидантными свойствами соединений этого класса, поэтому особое внимание уделялось изучению процессов их электроокисления [1—5]. Среди ДГП значительной гипотензивной активностью обладают *орто*-нитрофенилпроизводные 1,4-ДГП [6], например широко применяемый в практической медицине 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(*орто*-нитрофенил)-1,4-ДГП (нифедипин, фенигидин, коринфар).

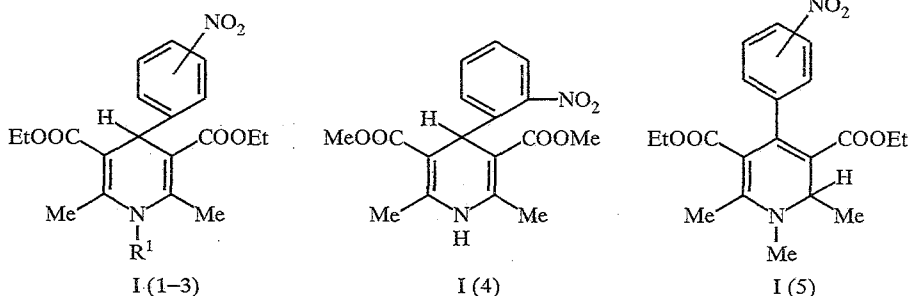
Нитрофенилпроизводные дигидропиридина интересны с точки зрения электрохимиков как соединения, содержащие электроактивные группы, способные к восстановлению и окислению [7], а также с точки зрения их применения в фармацевтической практике [8]. Важно выяснить, как протекают окислительно-восстановительные реакции и какие процессы определяют разложение этих соединений.

Наличие потенциальной внутримолекулярной редокс-системы в молекуле делает актуальным вопрос, индуцирует ли наложение электрохимического напряжения внутримолекулярный перенос электронов в молекулах нитрофенил-ДГП или же вследствие переноса образуются лишь вторичные редокс-системы. Вопрос тем более уместен, что введение *орто*-нитрофенильного заместителя в положение 4 гетероцикла обуславливает фотохимическое восстановление этих соединений [9].

В свое время были сопоставлены [10] механизмы электрохимического восстановления двух серий 4-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП, имеющих в положениях 3 и 5 ДГП цикла соответственно группы 3,5-CN и 3,5-COOC₂H₅. Данные об электровосстановлении соответствующих аналогов из ряда 1,2-ДГП и более детальные результаты об электрохимическом восстановлении 3,5-дикарбэтоксипроизводных 4-нитрофенил-1,4-ДГП, а также препарата нифедипин по ряду причин были опубликованы лишь в препринте [11]. Учитывая интерес исследователей к механизму электрохимических превращений 4-(нитрофенил)производных ДГП [12], мы сочли необходимым опубликовать имеющиеся данные, доведя до завершения полученные ранее результаты.

При помощи полярографии, циклической вольтамперометрии на ртутной капле, платиновом и стеклографитовом электродах, а также спектроскопии

ЭПР в диметилформамиде проведено систематическое изучение механизма электрохимического восстановления 4-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП I(1—4) и соответствующих аналогов 1,2-ДГП ряда I(5):



I(1) *p*-NO₂; а R¹ = H, б R¹ = CH₃, в R¹ = C₆H₅; I(2) *m*-NO₂; а R¹ = H, б R¹ = CH₃, в R¹ = C₆H₅, г R¹ = C₆H₄Br-*p*, д R¹ = CH₂C₆H₅; I(3) *o*-NO₂; а R¹ = H, б R¹ = CH₃; I(4) Нифедипин; I(5) а *p*-NO₂, б *p*-NO₂; в *o*-NO₂

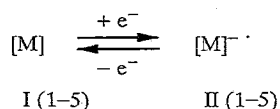
В качестве модельных соединений изучены 1,4-ДГП, не содержащие нитрогруппу в заместителе 4: I(6): R¹ = CH₃, 4 = CH₃, I(7): R¹ = C₆H₄CH₃-*para*, 4 = C₆H₅ и 1,2-ДГП I(8): 4 = C₆H₅.

В табл. 1 приведены потенциалы и высоты полярографических волн электрохимического восстановления всех изученных соединений, в табл. 2 — значения констант сверхтонкой структуры спектров ЭПР всех детектированных свободнорадикальных продуктов, образующихся в процессе восстановления I(1—5).

Электрохимическое восстановление 4-нитрофенилпроизводных I(1—5) в ДМФА включает несколько электрохимических и химических стадий. *para*- и *meta*-Нитрофенилзамещенные производные в случае как 1,4-ДГП, так и 1,2-ДГП восстанавливаются по единому механизму, тогда как поведение *ortho*-нитрофенилпроизводных несколько иное.

Первая стадия восстановления для нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП и производных 1,2-ДГП одноэлектронна, обратима и приводит к образованию относительно стабильных анион-радикалов II (схема 1).

Схема 1



[M] — исходная молекула 1,4- или 1,2-ДГП; [M]^{•-} — соответствующий первичный анион-радикал. При этом нет существенного различия в потенциалах электровосстановления и обратимости этого процесса в зависимости от заместителя R¹ и положения нитрогруппы в бензольном цикле (табл.1). Значения потенциалов первой волны восстановления близки значениям соответствующих нитротолуолов [13]. Исключением являются N-замещенные *ortho*-нитрофенилпроизводные I(3б) и I(5в), для которых первая волна по высоте превышает 1е-уровень, а на циклической вольтамперограмме ей соответствуют два близлежащих пика со значениями катодных потенциалов -1,23 и -1,33 В для I(3б) и -1,27 и -1,32 В для I(5), причем пик окисления, а значит, и обратимости процесса, наблюдается лишь для более отрицательной стадии восстановления. Ход восстановления одинаков как при восстановлении на ртутной капле, так и на стеклографитовом электроде. При повторной развертке потенциала на циклической вольтамперной кривой первый пик сохраняется, если скорость развертки потенциала невелика (0,05 В·с⁻¹), при высокой же скорости (0,5 В·с⁻¹) остается лишь второй обратимый пик. Это говорит либо о том, что

Таблица 1

Электрохимические характеристики ($-E_{1/2}$, i) производных ДГП в ДМФА на ртутном каплющем электроде относительно насыщенного каломельного электрода на фоне 0,1 М $(C_4H_9)_4NPF_6$

Соединение	$-E_{1/2}$ В	$-E_{1/2}$ В	$-E_{1/2}$ В	$-E_{1/2}$ В	i^I мкА	i^II мкА	i^III мкА	i^IV мкА
I(1a)	1,18	—	2,02	2,50	0,80	—	0,59	1,59
I(1б)	1,19	—	2,15	2,36	0,81	—	2,38	2,36
I(1в)	1,12	—	2,04	2,24	0,83	—	2,42	2,57
I(2a)	1,13	—	2,18	2,80	0,80	—	0,80	2,17
I(2б)	1,16	—	2,23	2,40	0,82	—	2,32	1,92
I(2в)	1,11	—	2,16	2,32	0,82	—	2,22	1,80
I(2г)	1,10	—	2,18	2,32	0,83	—	2,60	1,40
I(2д)	1,12	—	2,20	2,36	0,81	—	2,76	1,46
I(3a)	1,38	1,63	2,24	2,70	0,81	0,17	0,70	1,47
I(3б)	1,29	—	2,18	—	0,95	—	1,19	—
I(4)	1,39	1,64	2,20	2,65	0,81	0,08	0,63	1,72
I(5a)	1,15	—	1,75	2,30	0,80	—	0,87	2,50
I(5б)	1,18	—	2,20	2,70	0,87	—	1,57	2,50
I(5в)	1,27	—	1,98	2,48	0,87	—	1,57	0,78
I(6)	—	—	2,30	—	—	—	0,78	—
I(7)	—	—	2,14	2,60	—	—	0,79	1,27
I(8)	—	—	2,00	—	—	—	0,90	—
p-NO ₂ -Толу- ол[13]	1,15	—	2,1	—	4,0	—	10,0	—
m-NO ₂ -Толу- ол[13]	1,18	—	—	—	4,0	—	—	—
o-NO ₂ -Толу- ол[13]	1,26	—	2,1	—	4,6	—	9,8	—
o-NO ₂ -трет- Бутилтолу- ол[13]	1,36	—	1,98	—	2,9	—	8,5	—

на первой стадии восстановления исходных соединений I(3б) и I(5в) протекает быстрая химическая реакция, приводящая к образованию другого, более стабильного продукта, либо о наличии исходного соединения в двух формах, например стерических изомеров, восстанавливающихся при разных потенциалах.

Методом ЭПР удалось детектировать спектры первичных анион-радикалов II(1—5) для всех изученных соединений, кроме I(3б) и I(5в). Судя по спектрам ЭПР, все анион-радикалы имеют структуру замещенного нитробензола, следовательно, при первичном электровосстановлении неспаренный электрон делокализуется, в основном, по нитробензольному фрагменту молекулы. Во всех случаях наблюдается расщепление на атоме азота нитрогруппы и на всех протонах бензольного цикла (табл.2). Кроме того, для производных 1,4-ДГП проявляется дополнительное взаимодействие с протоном в положении 4 дигидропиридинового цикла, что свидетельствует о сохранении остова дигидропиридина в анион-радикалах II(1—4) 1,4-ДГП. В спектрах ЭПР анион-радикалов N-незамещенных орто-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП II(3а, 4) выявлено дополнительное взаимодействие неспаренного электрона ($a_{6H} \sim 0,1$ Гс) с протонами метильных групп в заместителях положений 3 и 5 гетероцикла [10]. При проверке других 4-орто-нитрофенил-1,4-ДГП, содержащих в положениях 3 и 5 гетероцикла заместители $COOCH_3$, $COCH_3$ и CN , наблюдалось дополнительное взаимодействие, приводящее к расщеплению на 7 компонент с биномиаль-

ным соотношением интенсивностей в случае $R^3 = R^5 = \text{COOCH}_3$ или COSn_3 и на 5 компонент с биномиальным соотношением интенсивностей в случае $R^3 = R^5 = \text{CN}$. Величина этих констант около 0,1 Гс и слабо различима, однако по общей ширине суммарного сигнала и путем симуляции спектра ЭПР можно установить, что для различных $R^3 = R^5$ величина дополнительной константы СТС уменьшается в ряду $\text{COOC}_2\text{H}_5 > \text{COOCH}_3 > \text{COSn}_3$. Такое дополнительное взаимодействие неспаренного электрона, делокализованного в основном в нитробензольном фрагменте молекулы, с заместителями в положениях 3 и 5 гетероцикла может быть обусловлено их пространственной близостью с нитрогруппой в фенильном цикле [14]. Интересно отметить, что в случае N-замещенных *орто*-нитрофенилпроизводных I(3б) и I(5в) дополнительное взаимодействие не обнаружено.

Значения потенциалов первой стадии восстановления и констант СТС во всех случаях близки значениям для соответствующих нитротолуолов [15, 16], однако величина константы $a_{\text{H},4}$ значительно ниже, чем для протонов метильной группы, и существенно зависит от заместителя R^1 у атома азота в ДГП цикле, тогда как константы СТС нитробензольного фрагмента остаются практически неизменными. Поскольку в 1,4-ДГП нет прямого сопряжения между положениями 1 и 4 гетероцикла, то электронное влияние заместителя R^1 на протон в положении 4 передается, вероятно, через пространство.

Для анион-радикалов 4-нитрофенилпроизводных 1,2-ДГП II(5а, б) в отличие от соответствующих 1,4-ДГП аналогов наблюдается существенное уменьшение константы СТС, обусловленное атомом азота нитрогруппы и вызванное включением в сопряженную π -электронную систему этоксикарбонильных групп в положениях 3 и 5, а также метильной группы в положении 6 гетероциклической части молекулы. В результате плотность неспаренного электрона перераспределяется и на гетероцикл, хотя ни в одном случае дополнительные константы СТС не обнаружены. Это указывает лишь на концентрацию основной части плотности неспаренного электрона на этоксикарбонильных группах в гетероцикле.

Таким образом, на первой стадии электровосстановления влияние ДГП части молекулы проявляется как у заместителя в *пара*-, *мета*- или *орто*-положении нитробензола. Положение гетероциклического остатка относительно нитрогруппы во всех случаях одинаково влияет на изменение сродства к электрону молекулы — оно возрастает в ряду *орто*- > *пара*- > *мета*- (табл. 1 и 2). Из анализа значений потенциалов электрохимического восстановления и значений констант СТС *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных нитробензолов [17] вытекает, что такая последовательность характерна для электронодонорных заместителей и, соответственно, в исследованных нами соединениях цикл 1,4-ДГП, как и 1,2-ДГП, обладает электронодонорными свойствами по отношению к нитробензольному остатку.

Дальнейшее восстановление анион-радикалов II существенно зависит от строения молекулы: на процесс влияют и заместитель у атома азота в гетероцикле, и местонахождение нитрогруппы в бензольном цикле, и строение самого ДГП цикла (т. е. является ли он 1,4- или 1,2-ДГП).

В случае N-незамещенных 4-(*пара*- и *мета*-нитрофенил)-1,4-ДГП вторая полярографическая волна по высоте близка к одноэлектронному уровню. Эта стадия необратима, однако на анодной ветви циклической вольтамперной кривой кроме пика окисления первичного анион-радикала E_a^I наблюдается новый пик E_a^I при более отрицательном потенциале, а на повторном цикле — соответствующий ему катодный пик E_k^I (рис. 1). Следовательно, в процессе присоединения второго электрона возникает продукт, способный образовать обратимую редокс-систему при более отрицательном потенциале, чем потенциал редокс-системы анион-радикал/исходная молекула.

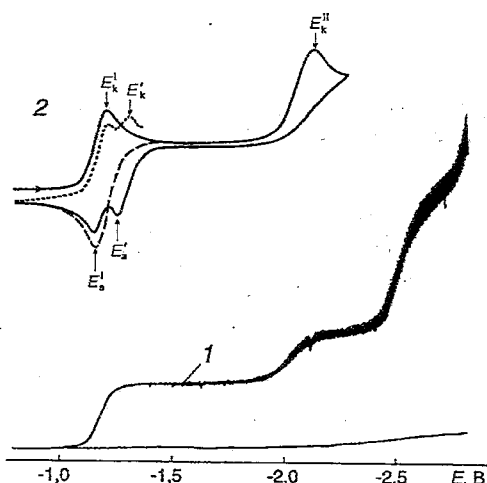


Рис. 1. Классическая полярограмма на ртутном каплюющем электроде (1) и циклические вольтамперограммы на висячей ртутной капле (2) при скорости развертки потенциала $0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ для 4-*пара*-нитрофенил-1,4-ДГП I(1a) в ДМФА относительно насыщенного каломельного электрода

Для *N*-незамещенных *орто*-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП (3а, 4) между первой и второй основными полярографическими волнами отмечена дополнительная волна, которой на циклической вольтамперной кривой соответствует обратимая редокс-система E_a/E_k , и регистрируется образование нового продукта. Количество этого продукта возрастает, если развертку проводить до потенциала второй полярографической волны (рис. 2).

Мы попытались воспроизвести условия возникновения нового продукта в ячейке электрохимического генерирования, помещенной в резонаторе спектрометра ЭПР, и регистрировать спектры ЭПР, поскольку наличие обратимой редокс-системы указывает на возможность образования свободнорадикальных частиц. Для *орто*-нитрофенилпроизводных (3а, 4) новые свободнорадикальные продукты зарегистрированы уже при потенциале промежуточной волны. Для *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных спектры ЭПР были получены лишь при потенциале второй полярографической волны. Значения потенциалов, при которых зарегистрированы новые редокс-системы, приведены в табл. 3. По строению новые радикалы также оказались ион-радикалами замещенного нитробензола (табл. 2), в котором сохранен протон в положении 4 ДГП цикла.

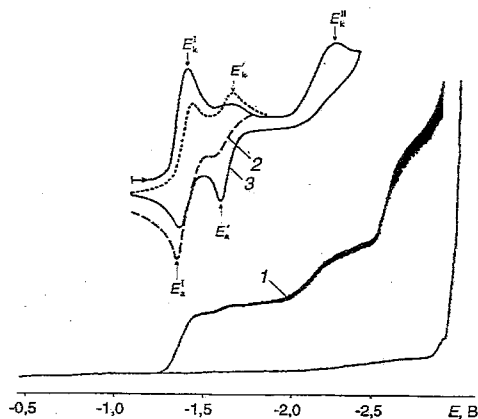
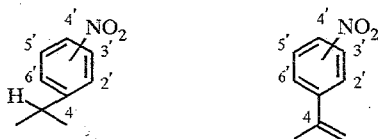


Рис. 2. Классическая полярограмма на ртутном каплюющем электроде (1) и циклические вольтамперограммы на висячей ртутной капле для нифедипина I(4) в ДМФА относительно насыщенного каломельного электрода при скорости развертки потенциала $0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ (2 — от -1,1 до -1,7 В; 3 — от -1,1 до -2,4 В)

Константы сверхтонкой структуры спектров ЭПР свободнорадикальных продуктов, образующихся при электрохимическом генерировании соединений I(1—5) в ДМФА



Соединение	Продукт	Потенциал ЭХГ	a, Гс					
			a _{2'}	a _{3'}	a _{4'}	a _{5'}	a _{6'}	a _{H,4}
I(1a)	II(1a)	-1,2	1,05	3,35	9,85	3,35	1,05	1,05
	IV(1a)	-2,1	1,10	3,30	10,70	3,30	1,10	1,30
I(1б)	II(1б)	-1,3	1,10	3,35	9,85	3,35	1,10	1,90
	IX/X(1б)	-3,0	1,10	3,55	10,30	3,55	1,10	2,45
	(1б)	-1,1	1,05	3,95	7,65	2,90	1,05	1,95
I(1в)	II(1в)	-1,1	1,10	3,40	9,90	3,40	1,10	2,35
	IX/X(1в)	-2,1	1,10	3,35	10,20	3,35	1,10	2,95
I(2a)	II(2a)	-1,2	3,25	9,50	3,25	1,05	3,70	0,40
	IV(2a)	-2,2	3,20	10,20	3,20	1,05	3,55	0,45
I(2б)	II(2б)	-1,2	3,30	9,85	3,30	1,05	3,95	0,65
	IX/X(2б)	-2,3	3,30	10,20	3,30	1,05	3,50	0,20
	VIII(2б)	-0,9	3,55	7,15	2,70	1,00	3,75	0,50
I(2в)	II(2в)	-1,2	3,15	9,80	3,15	1,05	3,90	0,40
	IX/X(2в)	-2,0*						
	VIII(2в)	-0,9*						
I(2г)	II(2г)	-1,1	3,20	9,80	3,20	1,05	3,80	0,35
	IX/X(2г)	-2,1*						
	VIII(2г)	-0,8*						
I(2д)	II(2д)	-1,3	3,20	9,60	3,20	1,00	3,95	0,55
	IX/X(2д)	-2,0*						
	VIII(2д)	-0,9	3,75	7,25	3,75	0,95	2,75	0,95
I(3a)	II(3a)	-1,4	9,70	3,10	1,00	4,00	1,00	0,90 > 0,1 (6H)
	IV(3a)	-1,6	10,40	3,10	1,00	8,30	1,15	0,90 0,15(6H)* ²
I(3б)	IX/X(3б)	-1,4	9,95	3,35	1,20	4,00	1,20	1,50
I(4)	II(4)	-1,4	10,15	3,10	1,00	4,00	1,00	1,00 > 0,1 (6H)
	IV(4)	-1,7	10,85	2,60	1,00	4,00	1,00	0,65 > 0,1 (6H)
I(5a)	II(5a)	-1,2	1,00	3,20	8,85	3,20	1,00	—
	XI(5a)	-1,8	1,05	3,35	10,15	3,35	1,05	—
	XV/XVII(5a)	-0,9*						
I(5б)	II(5б)	-1,2	3,40	9,80	3,40	1,10	4,00	—
	XI(5б)	-1,8	3,20	11,10	3,20	1,10	3,80	—
	XV/XVII(5б)	-0,9	3,75	7,55	3,75	1,00	3,05	—
I(5в)	XI(5в)	-1,3	8,90	3,35	0,85	4,05	0,85	—

* Значения констант СТС не определены из-за сильного перекрывания сигналов в спектрах ЭПР и невозможности выделить отдельные компоненты.

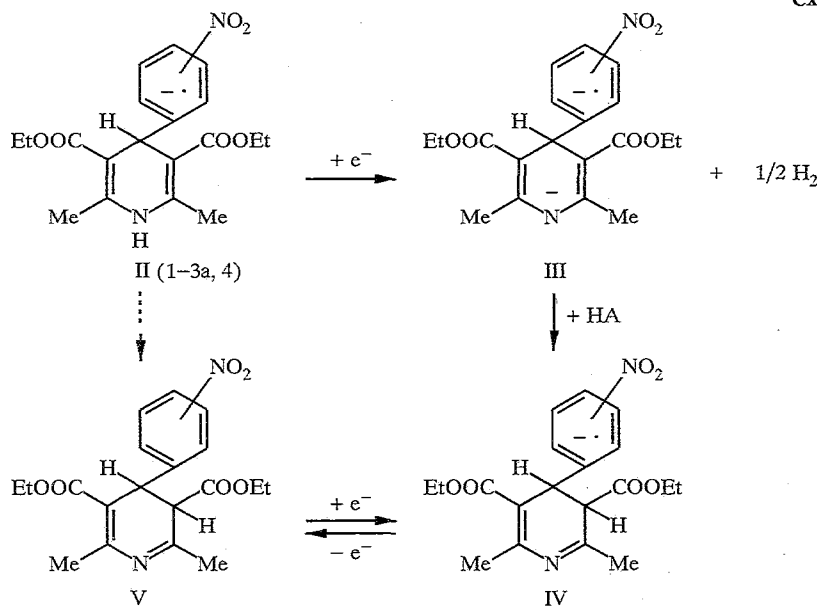
*² Значения констант СТС определены путем симуляции спектров ЭПР (см. [33]).

Предположение об образовании дианион-радикала исходного соединения, как это показано в случае 4-нитрофенил-3,5-дицианопроизводных 1,4-ДГП [18], экспериментальными данными не подтверждено. В отличие от 3,5-дицианозамещенных аналогов, которые как в щелочной среде, так и в процессе электровосстановления в апротонном ДМФА образуют относительно стабильную форму аниона, способную восстанавливаться до дианион-радикала [2, 18], в случае 3,5-дикарбэтоксизамещенных соединений анионная

форма в щелочной среде, по данным электронной спектроскопии, весьма нестабильна и быстро преобразуется. Известно, что кислотность N-незамещенных 3,5-дикарбэтоксипроизводных 1,4-ДГП на 3,4 ед. pK ниже, чем соответствующих 3,5-дицианопроизводных [19]. Добавка к сухому ДМФА до 2% воды, молекулы которой должны были бы протонировать анионы, не влияет на выход и стабильность вторичного радикала, зарегистрированного методом ЭПР.

В качестве возможного объяснения образования вторичных радикалов выдвигается следующая схема: на второй одноэлектронной стадии восстанавливается протон у атома азота гетероцикла [20], последний быстро протонируется, но уже в другом положении (например, в положении 3 ДГП-цикла). В результате происходит изомеризация посредством аниона (III) с образованием нитрофенильного анион-радикала (IV) нового строения (схема 2):

Схема 2



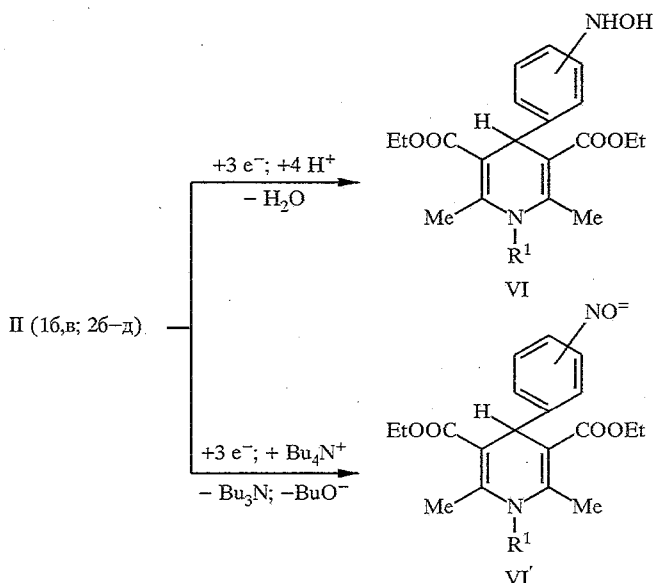
Такой анион-радикал 3,4-ДГП IV должен обладать более сильными электронодонорными свойствами относительно положения 4 гетероцикла, по сравнению с 1,4-ДГП, за счет перегруппировки двойных связей в ДГП цикле, что проявляется как смещение потенциала восстановления к более отрицательным значениям и увеличение значения константы СТС $a_{H,4}$ в спектрах ЭПР. Приведенные в таблице 2 результаты согласуются с выводом для анион-радикалов *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных IV(1a, 2a), однако не противоречат и в случае *орто*-нитрофенилпроизводных IV(3a,4), если принять существование в этих анион-радикалах дополнительного взаимодействия неспаренного электрона с метильными группами заместителей в положениях 3 и 5 гетероцикла (табл. 2).

Третья волна восстановления N-незамещенных соединений I(1a, 2a, 3a, 4) обусловлена восстановлением либо нитрогруппы до гидроксиламиновой, либо двойной связи в дигидропиридиновом цикле (см. далее схемы 3 и 5). При развертке потенциала до третьей волны на циклических вольтамперных кривых появление новых пиков окисления или новых редокс-систем не обнаруживается.

Для N-замещенных *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП I(1б,в, 2б—д) при дальнейшем восстановлении анион-радикалов II наблюдаются две близкие по потенциалам волны в интервале от -2,1 до -2,4 В. Высота второй

волны восстановления близка к 3e-уровню. В этом же интервале потенциалов в апротонной среде ДМФА восстанавливаются анион-радикалы нитротолуолов (табл.1, соединения I(12—14) [13]). По аналогии можно предположить, что вторая волна соответствует восстановлению анион-радикалов II до гидроксиламинофенилпроизводного 1,4-ДГП или до дианиона нитрозофенилпроизводного 1,4-ДГП, если в среде электролиза количество доноров протонов недостаточно (схема 3):

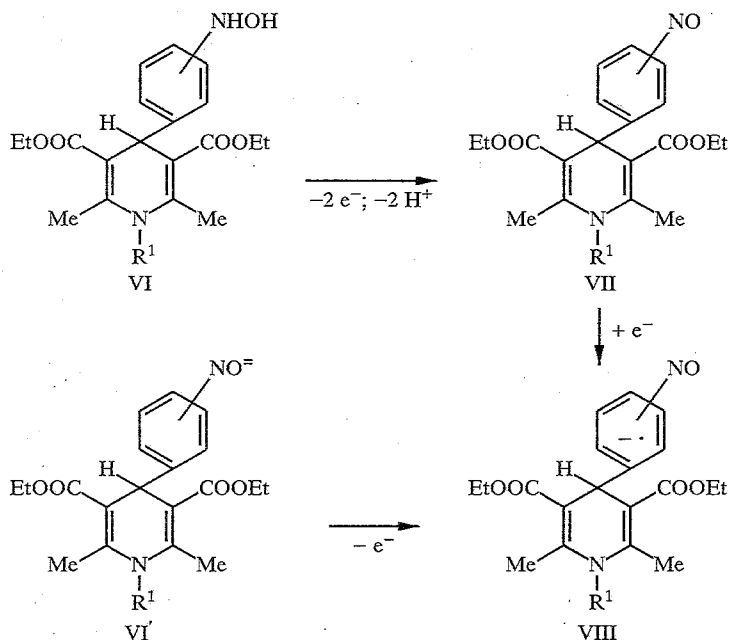
Схема 3



Однако в этом же интервале потенциалов восстанавливаются и 1,4-ДГП, не содержащие нитрофенильный заместитель в положении 4 гетероцикла (см. табл.1, соединения I(9), I(10) и [21]) и, следовательно, на основе полярографических данных невозможно установить, который из названных процессов восстановления — анион-радикала или 1,4-ДГП цикла — протекает раньше.

На циклических вольтамперных кривых, снятых для N-замещенных *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП, при восстановлении до второй волны кроме пика окисления анион-радикала наблюдается новый анодный пик при более положительных потенциалах ($E_a \approx -0,7$ В) [10]. При повторной развертке потенциала ему соответствует пик восстановления этого продукта ($E_k \approx -0,8$ В). Значения потенциалов новой редокс-системы приведены в табл. 3 (продукт VIII, схема 4).

В процессе электрохимического генерирования при потенциале второй полярографической волны для этих соединений возникают дополнительные сигналы ЭПР, интенсивность которых значительно возрастает, если потенциал резко снизить (до 0 В), а затем увеличить до (-0,8 В). Анализ СТС зарегистрированных спектров ЭПР показал, что это анион-радикалы замещенного нитрозобензола [21]. Наличие в них константы СТС $a_{H,4}$ свидетельствует о сохранении 1,4-ДГП строения гетероцикла и исключает возможность внутримолекулярного переноса электронов и протонов от ДГП части молекулы на нитрофенильный фрагмент. Следовательно, на второй стадии анион-радикал II восстанавливается далее по нитрогруппе (схема 3). Анион-радикалы 4-нитрозофенилпроизводных 1,4-ДГП VIII возникают при обратном окислении VI через образование нитрозофенилпроизводного VII, которое может восстанавливаться до анион-радикала VIII, или при одноэлектронном окислении дианиона VI' (схема 4):



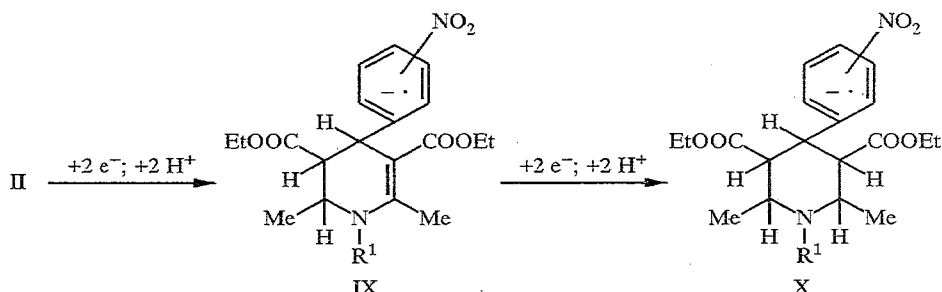
Так как последняя реакция протекает при значительно более отрицательных потенциалах, чем окисление VI [13], то этим можно объяснить возникновение анион-радикалов нитрозофенилпроизводного при потенциале второй полярографической волны.

Образование нитрозобензола при электрохимическом окислении N-фенилгидроксиламина рассмотрено давно [23], однако анион-радикалы нитрозофенилпроизводных до сих пор остаются весьма экзотическими частицами, так как из-за малой стабильности их трудно детектировать методом ЭПР. Лишь в работе [24] приведены сведения об образовании относительно стабильных анион-радикалов 2-нитрозо-4-хлор-6-нитроанизола при потенциале второй полярографической волны электрохимического восстановления 2,6-динитро-4-хлоранизола. Для N-замещенного *орто*-нитрофенилпроизводного I(36) на второй стадии восстановления не обнаружено ни ион-радикалов нитрозофенилпроизводного, ни образования дополнительной редокс-системы на циклических вольтамперных кривых.

Третья полярографическая волна для N-замещенных производных 1,4-ДГП (I(16,в) и II(26—д)) соответствует переносу от двух до четырех электронов. На циклических вольтамперных кривых при развертке потенциала до третьей стадии восстановления на обратной ветви окисления кроме редокс-систем первичный анион-радикал/исходная молекула и анион-радикал нитрозофенилпроизводного/нейтральная молекула наблюдается еще одна редокс-система — на этот раз в интервале потенциалов между первой и второй стадиями восстановления исходного соединения, т. е. при более отрицательном потенциале, чем потенциал первичной редокс-системы (табл. 3). В процессе электрохимического генерирования этих соединений при потенциале третьей волны зарегистрированы спектры ЭПР соответствующих свободных радикалов IX или X (схема 5), образование которых происходит значительно труднее, чем N-незамещенных производных 1,4-ДГП. Практически не удается выделить вторичный радикал в чистом виде, однако путем симуляции и теоретического складывания (вычитания) двух спектров ЭПР определены константы СТС для некоторых вторичных радикалов (табл. 2). По характеру СТС они также являются анион-радикалами замещенного нитробензола с сохранением протона в положении 4 гетероцикла, но с несколько увеличенными значениями констант СТС от атома азота нитрогруппы и протона в положении 4 ДГП цикла.

Мы попытались объяснить образование таких свободных радикалов тем, что потенциалы второй и третьей волн дальнейшего восстановления первичного анион-радикала II до гидросиламинофенилпроизводного по нитрогруппе или по двойным связям гетероцикла весьма близки и в зависимости от ориентации молекулы некоторая часть II может восстанавливаться по двойным связям, не затрагивая нитрогруппу (схема 5):

Схема 5



Гетероцикл с восстановленными двойными связями обладает более выраженными донорными свойствами по сравнению с 1,4-ДГП, что приводит к перераспределению плотности неспаренного электрона и увеличению значений констант СТС, обусловленных атомом азота нитрогруппы и протоном в положении 4 1,4-ДГП цикла. Альтернативная структура вторичного радикала — замещенный фенилнитроксид или протонированный анион-радикал нитрозофенилпроизводного $\text{C}_6\text{H}_4\text{—NHO}^\bullet$ — исключается однозначно, так как значение константы СТС а_{н,4} от протона, не принадлежащего фенильному циклу, значительно меньше значения константы СТС от атома азота нитрогруппы (см., например, соединения I, табл. 2), что не согласуется с многочисленными данными о нитроксильных радикалах [25], для которых протонная константа в группе $\text{—NHO}^\bullet$ по численному значению превышает азотную константу.

Несовпадение значений констант СТС вторичных радикалов для N-замещенных и N-незамещенных нитрофенил-1,4-ДГП свидетельствует о различных преобразованиях дигидропиридиновой части молекулы при их электрохимическом восстановлении.

Для N-замещенного *орто*-нитрофенилпроизводного 1,4-ДГП I(36) дальнейшее восстановление обусловлено одной необратимой стадией. В отличие от других N-замещенных нитрофенил-1,4-ДГП вторая волна восстановления I(36) при $-2,18$ В лишь незначительно превышает одноэлектронный уровень. На циклических вольтамперных кривых не обнаружено возникновение каких-либо новых продуктов, способных к обратному восстановлению. Однако следует вспомнить, что первая волна восстановления I(36) состоит из двух близких волн и, возможно, в данном случае образование нового продукта IX является чисто химическим процессом. Зарегистрированный спектр ЭПР для этого продукта, как и для остальных N-замещенных *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП, свидетельствует о том, что образовавшийся анион-радикал является *орто*-замещенным нитробензолом с сохранением протона в положении 4 гетероцикла (табл. 2).

В случае 4-нитрофенил-1,2-ДГП I(5а—в) дальнейшее электрохимическое восстановление образовавшихся на первой стадии анион-радикалов II (схема 1) протекает в две необратимые стадии с затратой от одного до трех электронов (табл. 1). Для *пара*- и *мета*-нитрофенилпроизводных I(5а) и I(5б) на циклических вольтамперных кривых, зарегистрированных до второй волны восстановления, отмечено образование трех новых обратимых редокс-систем (рис. 3). Одна (E'_a/E'_k) при более отрицательном потенциале,

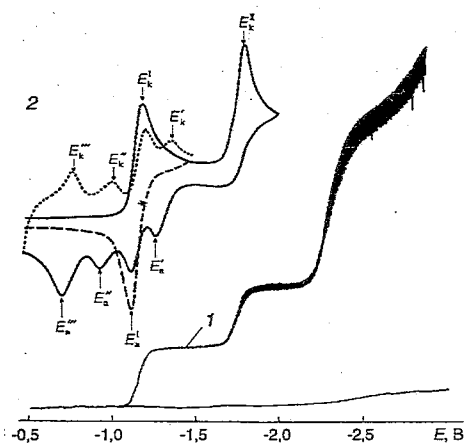
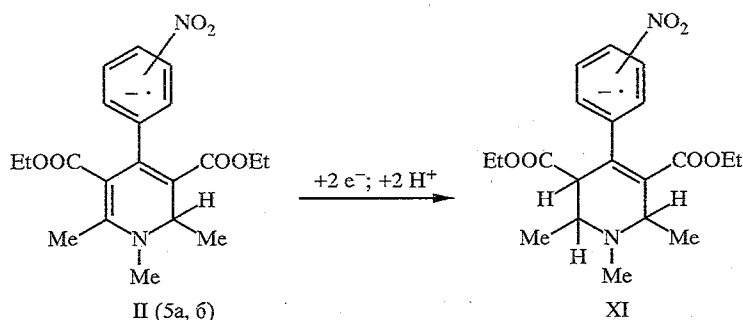


Рис. 3. Классическая полярограмма на ртутном каплюющем электроде (1) и циклические вольтамперограммы на висячей ртутной капле (2) при скорости развертки потенциала $0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$ для 4-*пара*-нитрофенил-1,2-ДГП I(1a) в ДМФА относительно насыщенного каломельного электрода

чем потенциал первичного восстановления, по данным ЭПР, соответствует образованию продукта, который, как и в случае N-замещенных 1,4-ДГП, является замещенным нитробензолом с более донорным заместителем вместо 1,2-ДГП цикла. Другие две обратимые редокс-системы E'_a/E'_k и E''_a/E''_k возникают при более положительных потенциалах ($-0,7 \text{ В}$ и $-0,9 \text{ В}$), чем потенциал редокс-системы первичного восстановления исходных соединений. Методом ЭПР в процессе электрохимического генерирования на фоне первичных и вторичных радикалов зарегистрированы сигналы, интенсивность которых возрастает при понижении потенциала генерирования до $\sim -0,8 \text{ В}$. По расшифровке и значениям констант СТС зарегистрированный спектр соответствует анион-радикалам *пара*- или *мета*-замещенного нитрозофенилпроизводного 1,2-ДГП.

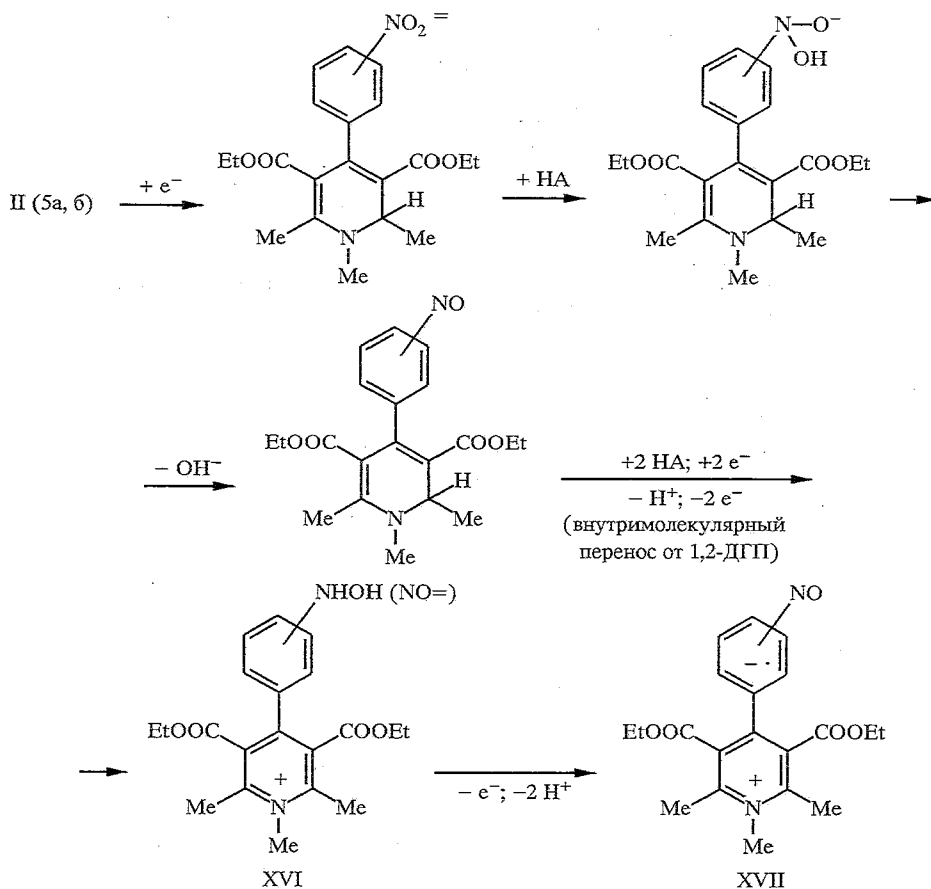
Мы полагаем, что редокс-система при более отрицательном потенциале и соответствующий свободнорадикальный продукт может возникать в результате восстановления двойной связи в гетероцикле (схема 6):



Анион-радикалы замещенного нитрозофенилпроизводного могут образоваться при обратном окислении гидроксиламинофенилпроизводного или дианиона нитрозофенилпроизводного как для производных 1,4-ДГП (схема 4). Однако в этом случае невозможно однозначно приписать этим радикалам 1,2-ДГП строение гетероциклического заместителя, поскольку отсутствие протона в положении 4 гетероцикла и соответственно константы СТС не исключает возможности внутримолекулярного переноса электронов и протонов. Можно предположить, что при недостаточном количестве доноров протонов в реакционной смеси необходимые для восстановления

нитрогруппы протоны и электроны могут частично передаваться от 1,2-ДГП цикла с образованием пиридиниевой соли гидросиламинофенил- или нитрозофенилпроизводного XVI. Приэлектродная реакция восстановления нитрогруппы будет суммарным процессом химических и электрохимических преобразований, представленных на схеме 7:

Схема 7



Вероятность образования иона пиридиния XVI подтверждает тот факт, что при электрохимическом восстановлении пиридиниевых солей, содержащих в положении 4 нитрофенильный заместитель, первая волна восстановления пиридиниевой части молекулы лежит при более положительных потенциалах, чем потенциал восстановления соответствующего 1,2-ДГП. Например, для *para*-нитрофенил-1,2,6-триметил-3,5-диэтоксикарбонилпиридиниевой соли $E_{1/2} = -0,73$ В, тогда как для соответствующего 1,2-ДГП $E_{1/2} = -1,15$ В. Кроме того, на вероятность внутримолекулярного переноса электронов и протонов указывает возникновение анион-радикалов нитрозофенилпроизводного при потенциале второй полярографической волны, особенно в случае *para*-нитрофенилзамещенного 1,2-ДГП I(5a), для которого эта волна одноэлектронна (табл. 1).

Для *орто*-нитрофенилзамещенного 1,2-ДГП I(5в) слабо выраженные пики окисления и восстановления нового продукта зафиксированы лишь при развертке потенциала до третьей волны восстановления, однако никакие дополнительные свободнорадикальные продукты методом ЭПР не обнаружены.

Значения потенциалов (В) вторичных редокс-систем, образующихся при электрохимическом восстановлении соединений I(1—5)

Соединение	Продукт									
	IV		VIII, XV		IX, X		XI		XVII	
	$-E_K$	$-E_a$	$-E_K$	$-E_a$	$-E_K$	$-E_a$	$-E_K$	$-E_a$	$-E_K$	$-E_a$
I(1a)	1,31	1,25								
I(2a)	1,26	1,20								
I(3a)	1,64	1,56								
I(4)	1,63	1,59								
I(16)			0,86	0,80	1,32	...				
I(1в)			0,88	0,80	1,28	...				
I(26)			0,93	0,84	1,23	1,18				
I(2в)			0,95	0,84	1,34	1,28				
I(2г)			0,94	0,86	1,30	1,24				
I(2д)			0,95	0,86	1,33	1,26				
I(36)			—	—	1,33	1,23				
I(5a)			0,97	0,90			1,35	1,27	0,76	0,70
I(56)			0,96	0,88			1,35	1,29	0,74	0,68
I(5в)			—	—			1,32	1,23	—	—

Особенности электрохимического восстановления *орто*-нитрофенилпроизводных 1,4-ДГП и 1,2-ДГП проявляются как в значениях потенциалов первой стадии восстановления, так и в процессе дальнейшего восстановления. Сдвиг потенциала первой волны восстановления этих соединений в более отрицательную область может быть вызван поворотом нитрогруппы по связи C—N из плоскости бензольного кольца вследствие отталкивания групп NO₂ в фенильном и COOC₂H₅ в ДГП фрагментах молекулы. Как отмечалось выше, ни в одном случае нам не удалось зарегистрировать спектры ЭПР *орто*-нитрозофенилпроизводных, характерные для *пара*- и *мета*-нитрофенилзамещенных ДГП. Кроме того, следует отметить весьма малую стабильность зарегистрированных первичных анион-радикалов в N-незамещенных производных 1,4-ДГП. Вероятно, продукты первичного восстановления претерпевают быстрые химические преобразования с образованием электрохимически неактивных соединений.

Из приведенных результатов следует, что нитрофенилпроизводные 1,4-ДГП электрохимически восстанавливаются с сохранением 1,4-ДГП строения гетероцикла и в этих соединениях не происходит внутримолекулярный перенос электронов и протонов от ДГП части на нитрофенильный фрагмент. Наличие анион-радикалов нитрозофенилпроизводного связано с окислением гидроксилламинной группы и их относительная стабильность является весьма интересной особенностью при восстановлении этих соединений. Наличие достаточно стабильных свободно-радикальных частиц, образующихся в электрохимическом процессе, должно привлечь внимание как при рассмотрении токсичности соединений этого класса [26], так и при трактовке ингибирования автоокисления нитрофенилпроизводными ДГП, которое осуществляется посредством образования нитроксильных радикалов [27].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1,4-ДГП синтезировали по методикам [28, 29], 1,2-ДГП — по методике [30]. Электрохимическое восстановление проводили в безводном ДМФ [31] на фоне гексафторфосфата тетрабутил-аммония ($0,1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$). Классические полярограммы и циклические вольтамперные кривые регистрировали на полярографе PAR-170 с использованием трехэлектродной ячейки. Катод — ртутный капаящий электрод с принудительным отрывом капли ($t = 0,5 \text{ с}$, $m = 0,90 \text{ мг} \cdot \text{с}^{-1}$), анод — платиновая проволока, электрод сравнения — водный насыщенный каломельный электрод, снабженный переходным мостиком для работы в неводных растворителях. Циклические вольтамперные кривые регистрировали на ртутной висячей капле или стеклографитовом электроде, скорость развертки циклов $0,2 \text{ В} \cdot \text{с}^{-1}$.

Спектры ЭПР свободнорадикальных частиц, полученных методом электрохимического генерирования (ЭХГ) [32] по трехэлектродной схеме на поверхности плоского платинового электрода в микроячейке резонатора, регистрировали на радиоспектрометре ER-9 (Carl Zeiss, Jena). Симуляцию спектров ЭПР осуществляли на мини-ЭВМ HP 2116C, соединенной с радиоспектрометром «on line» [33].

Часть экспериментальной работы проведена ранее в Институте электрохимии и физической химии им. Я. Гейровского Чехословацкой АН при участии И. Фольке, В. Фольковой и И. Клима, за что приносим им сердечную благодарность. Выражаем также благодарность химикам-синтетикам, предоставившим образцы веществ. Завершающие исследования проведены в рамках финансирования Латвийским Советом по науке проекта № 94-467.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страдынь Я. П., Бейлис Ю. И., Улдрикус Я. Р., Дубур Г. Я., Саусинь А. Э., Чекавичус Б. С. // ХГС. — 1975. — № 11. — С. 1525, 1530.
2. Skala V., Volke J., Ohanka V., Kuthan J. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1977. — Vol. 42. — P. 292.
3. Ludvik J., Klima J., Volke J., Kurfürst A., Kuthan J. // J. Electroanal. Chem. — 1982. — Vol. 138. — P. 131.
4. Огле Я. В., Страдынь Я. П., Дубур Г. Я., Лусис В. К., Кадыш В. П. // ХГС. — 1980. — № 9. — С. 1263.
5. Огле Я. В., Баумане Л. Х., Гавар Р. А., Кадыш В. П., Страдынь Я. П., Лусис В. К., Муценице Д. Х., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1984. — № 5. — С. 651.
6. Кируле И. Э., Рубене Д. Я., Бисениекс Э. А., Турзит Г. Д., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 416.
7. 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.
8. Prous J. R. The Years News. Therapeutic Targets. — Barselona: Prous Science Publishers, 1994. — 549 p.
9. Derson J. A., Brown E. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 447.
10. Bauman L., Stradins J., Gavars R., Duburs G. // Electrochim. Acta. — 1992. — Vol. 37. — N 14. — P. 2599.
11. Страдынь Я. П., Фольке И., Баумане Л. Х., Фолькова В., Клима И., Дубур Г. Я., Гавар Р. А. Электрохимическое восстановление 4-(нитроарил)дигидропиридинов. Циклическая вольтамперометрия и спектры ЭПР электрохимически генерированных анион-радикалов [Препринт]. — Рига: ИОС АН ЛССР, 1985. — 27 с.
12. Alvarez-Lueje A., Nunez-Vergara L. J., Squella J. A. // Electroanalysis. — 1994. — Vol. 6. — P. 259.
13. Geske D. H., Ragle J. L., Bambenek M. A., Balch A. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 86. — P. 987.
14. Triggle A. M., Shefter E., Triggle D. J. // J. Med. Chem. — 1980. — Vol. 23. — P. 1442.
15. Fujinaga T., Deguchi Y., Umamoto K. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1964. — Vol. 37. — P. 822.
16. Lawless L. G., Bartak D. E., Hawley M. D. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 7121.
17. Hollek L., Becher D. // J. Electroanal. Chem. — 1962. — Vol. 4. — P. 321.
18. Баумане Л. Х., Страдынь Я. П., Гавар Р. А., Гаухман А. П., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1988. — № 11. — С. 1494.

19. Виганте Б. А., Озолс Я. Я., Терехова М. И., Петров Э. С., Дубур Г. Я., Лиепиньш Э. Э., Розентале Г. И. // ХГС. — 1986. — № 4. — С. 491.
20. Вакульска Т. И., Ларина Л. И., Нефедова О. Б., Лопырев В. А. // ХГС. — 1982. — № 4. — С. 523
21. Кадыш В. П., Дубур Г. Я., Страдынь Я. П., Улдрикус Я. Р. // ХГС. — 1978. — № 5. — С. 641.
22. Ayscough P. B., Sargent F. P., Wilson R. // J. Chem. Soc. B. — 1966. — P. 903.
23. Ketula W., Kublik Z. // Roczn. Chem. — 1958. — Vol. 32. — P. 941.
24. Стариченко В. Ф., Рябинин В. А., Шейн С. М. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1976. — С. 520.
25. Landolt-Börnstein // Zahlenwerten und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik. Neue Serie. — Berlin: Springer Verlag, 1980. — Gr.II, Bd 9, T. d1. — S. 538.
26. Biaglow J. E., Nygaard O. F., Greenstock C. L. // Biochem. Pharmacol. — 1976. — Vol. 25. — P. 393.
27. Турзит Г. Д., Кируле И. Э., Баумане Л. Х., Гавар Р. А., Страдынь Я. П., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1984. — № 8. — С. 1120.
28. Eisner U., Kuthan J. // Chem. Rev. — 1972. — Vol. 72. — P. 1.
29. Саусинь А. Э., Лусис В. К., Дубур Г. Я., Бейлис Ю. И. // ХГС. — 1978. — № 11. — С. 1508.
30. Муцениеце Д. Х., Лусис В. К., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1982. — № 9. — С. 1225.
31. Каргин Ю. М., Кондранина В. В., Семахина Н. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1971. — С. 178.
32. Страдынь Я. П., Гавар Р. А., Баумане Л. Х. // Изв. АН ЛССР. — 1986. — № 2. — С. 73.
33. Байдер Л. М., Гавар Р. А., Либерман Б. Я., Розенблит А. Б., Страдынь Я. П., Томсон П. Э., Флейшер М. Б. // Теор. и эксперим. химия. — 1979. — Т. 15. — С. 588.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 14.10.96