

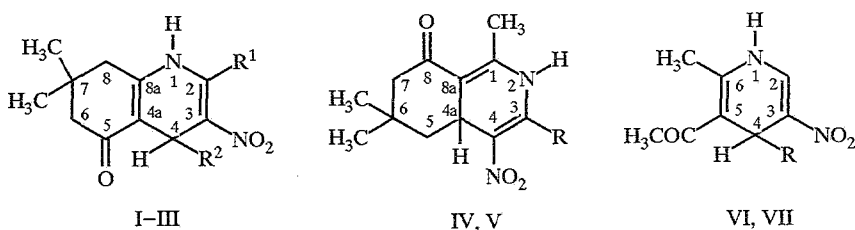
Р. Гаварс, Л. Баумане, Я. Страдынь, Б. Виганте,
Я. Озолс, Г. Дубурс

**СПЕКТРЫ ЭПР СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ,
ГЕНЕРИРУЕМЫХ ПРИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОМ
ВОССТАНОВЛЕНИИ 3-НИТРОГЕКСАГИДРОХИНОЛОНОВ-5
И 4-НИТРОГЕКСАГИДРОИЗОХИНОЛОНОВ-8***

Определены полярографические характеристики (потенциалы, число электронов, обратимость процесса) электрохимического восстановления 7,7-диметил-3-нитро-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолонов-5 и 1,6,6-триметил-4-нитро-2,4а,5,6,7,8-гексагидроизохинолонов-8 в диметилформамиде. В ходе электрохимического генерирования получены вторичные анион-радикалы, установлены значения констант сверхтонкой структуры их спектров ЭПР.

Производные 7,7-диметил-3-нитро-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолонов-5 и 1,6,6-триметил-4-нитро-2,4а,5,6,7,8-гексагидроизохинолонов-8 относятся к соединениям, имеющим нитрозамещенный 1,4-дигидропиридиновый фрагмент, т. е. к потенциальным сердечно-сосудистым агентам. Методом ЭПР показано [1], что в ходе электрохимического восстановления 3-нитро-1,4-дигидропиридинов образуются свободные радикалы различного строения.

В настоящей работе изучены особенности электрохимического генерирования и методом ЭПР определено строение свободных радикалов, образующихся в ходе электрохимического восстановления производных 7,7-диметил-3-нитро-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолонов-5 (I—III) и 1,6,6-триметил-4-нитро-2,4а,5,6,7,8-гексагидроизохинолонов-8 (IV, V). Те же характеристики установлены и для 3-нитро-1,4-дигидропиридинов (VI, VII), моделирующих дигидропиридиновый фрагмент соединений I—V.



I R¹ = CH₃, R² = CH₃; II R¹ = H, R² = CH₃; III R¹ = H, R² = C₆H₅;
IV R = CH₃; V R = H; VI R = CH₃; VII R = C₆H₅

Рассматриваемые соединения полярографически восстанавливаются в три или четыре стадии, причем конденсированные бициклические кетопроизводные I—V в ходе электрохимического восстановления существенно не отличаются от 1,4-дигидропиридинов строения VI—VII (табл. 1). Это может свидетельствовать в пользу предположения о том, что в рассматриваемом интервале потенциалов не происходит восстановление кетогруппы в хинолонах и изохинолонах I—V и электрохимический процесс ограничивается восстановлением 1,4-дигидропиридинового фрагмента молекулы. Все же присутствие циклогексанового фрагмента в молекулах I—V

* Посвящается профессору Х. ван дер Пласу в связи с его 70-летием.

изменяет величины потенциалов восстановления этих соединений. Так, хинолоны I—III восстанавливаются при потенциалах, заметно более отрицательных, чем изохинолоны IV—V или 1,4-дигидропиридины VI—VII. Реакционным центром первичного электровосстановления рассматриваемых соединений служит нитрогруппа как наиболее электрофильная. На первом вакантном уровне системы π -электронов ее электрофильность, определяющая величину потенциала первичного восстановления соединения, зависит от электрофильности сопряженной с ней циклогексаноновой системы π -электронов. Различия в потенциалах первичного восстановления хинолонов I—III и 1,4-дигидропиридинов VI и VII свидетельствуют об определенном сопряжении двойных связей дигидропиридинового фрагмента по системе π -электронов. Одна из сопряженных связей дигидропиридинового цикла хинолонов I—III является составной частью и второго конденсированного с ним цикла. Стремление последнего к энергетически выгодному строению может стерически ослабить сопряжение хинолоновой двойной связи между атомами в положениях 4а и 8а и двойной связью дигидропиридинового фрагмента между атомами 2 и 3 и тем самым уменьшить электрофильные свойства всей системы π -электронов дигидропиридиновой части молекулы. Это в свою очередь понижает электрофильность системы π -электронов сопряженной нитрогруппы как реакционного центра и требует более отрицательных потенциалов для первичного электрохимического восстановления молекулы в целом. В случае изохинолонов (IV, V), где двойная связь дигидропиридинового цикла не является составной частью сращенного с ним цикла, такое увеличение потенциала первичного восстановления не требуется (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Потенциалы полярографических волн относительно водного насыщенного каломельного электрода, относительное число затрачиваемых электронов (n) и обратимость (+) процесса на отдельных стадиях электрохимического восстановления (скорость развертки потенциала 100 мВ.с⁻¹, диметилформамид, фон — 0,1 М (С₄H₉)₄NPF₆)

| Соединение | -E _{1/2} , В | | | |
|------------|-----------------------|----------------|----------------|--------------|
| | 1-я волна | 2-я волна | 3-я волна | 4-я волна |
| I | 1,36(0,8; -)* | 1,94(0,4; -/+) | 2,36(1,8; -/+) | |
| II | 1,23(0,7; -) | 2,05(0,3; -) | 2,46(1,0; -) | |
| III | 1,20(0,8; -) | 1,74(0,3; +) | 2,08(1,0; -) | 2,66(3,3; -) |
| IV | 1,12(1,0; -) | 1,86(0,5; -) | 2,15(2,0; +) | |
| V | 1,15(0,8; -) | 1,68(0,4; -/+) | 2,02(1,2; +) | 2,67(2,0; -) |
| VI | 1,17(1,0; -) | 1,67(0,3; -/+) | 2,02(1,5; -/+) | 2,62(2,0; -) |
| VII | 1,12(0,8; -) | 1,70(0,3; -/+) | 2,10(1,5; -) | 2,54(2,4; -) |

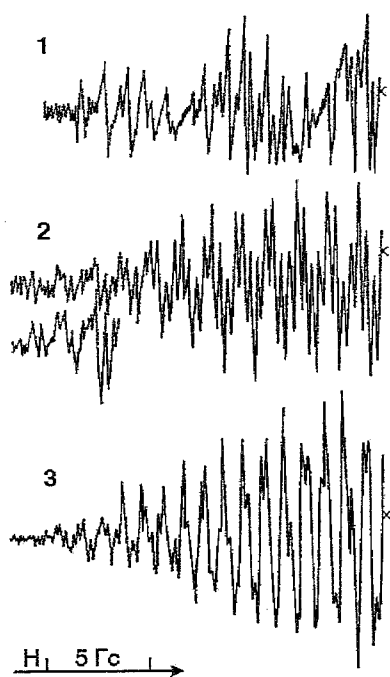
* В скобках — значения n и обратимость реакции.

Хотя результаты полярографического анализа свидетельствуют о том, что первичный процесс электрохимического восстановления соединений I—V близок к одноэлектронному, элементы обратимости и число электронов отдельных стадий восстановления (табл. 1) не дают однозначных сведений о возможности образования свободных радикалов, а тем более об их строении. Для обнаружения свободных радикалов использован метод электрохимического генерирования с одновременной регистрацией спектров ЭПР [2, 3].

В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов для каждого из соединений I—VII получен только один вид свободнорадикальных частиц (табл. 2, рисунок). Для соединения VII при потенциале генерирования -3,8 В (относительно платинового электрода сравнения) зарегистрированы свободные радикалы, спектр ЭПР которых имеет сравнительно сложную сверхтонкую структуру, обусловленную взаимодей-

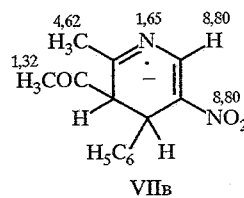
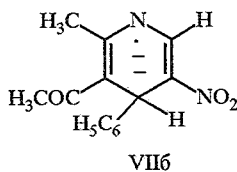
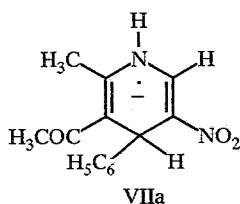
Потенциалы электрохимического генерирования, характер сверхтонкого взаимодействия и значения констант СТС неспаренного электрона с ядрами атомов азота и протонами в свободных радикалах, полученных при восстановлении соединений I—VII

| Соединение | -E, В | Характер СТС | a_N | a_{3H} | a_{3N} | a_H | a_H | a_N | a_H | a_H |
|------------|-------|--|-------|----------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| I | 2,3 | $3N \times 4H \times 2H \times 2H \times 3N \times 2H$ | 8,80 | 8,58 | — | 8,58 | 2,85 | 1,82 | 1,10 | — |
| II | 2,7 | $3N \times 2H \times 2H \times 2H \times 3N \times 2H$ | 8,80 | — | — | 8,80 | 8,25 | 1,65 | 2,86 | 1,65 |
| III | 2,3 | $2H \times 3N \times 2H \times 2H \times 3N \times 2H$ | 8,36 | — | — | 10,01 | 7,37 | 1,54 | 2,75 | 1,54 |
| IV | 3,4 | $3N \times 4H \times 4H \times 3N \times 2H \times 2H$ | 8,58 | 8,58 | 4,29 | 1,54 | 0,55 | 1,92 | — | — |
| V | 3,1 | $2H \times 3N \times 4H \times 2H \times 3N \times 2H$ | 8,36 | 4,45 | — | 10,56 | 2,09 | 1,54 | 0,66 | — |
| VI | 3,0 | $2H \times 3N \times 4H \times 3N \times 4H$ | 8,80 | 4,51 | 1,32 | 10,45 | — | 1,54 | — | — |
| VII | 3,8 | $2H \times 3N \times 4H \times 3N \times 4H$ | 8,80 | 4,62 | 1,32 | 8,80 | — | 1,65 | — | — |



Спектры ЭПР электрохимически генерированных свободных радикалов в диметилформамиде (фон - 0,1 моль/л гексафторфосфата тетрабутиламмония): 1 — радикал соединения II, 2 — радикал соединения V, 3 — радикал соединения VI

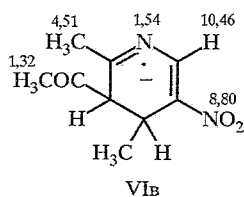
ствием неспаренного электрона с единичным протоном, двумя ядрами неэквивалентных атомов азота и двумя различными группами из трех эквивалентных протонов ($2H \times 3N \times 4H \times 3N \times 4H$). Можно постулировать три возможных строения для такой сверхтонкой структуры спектра ЭПР



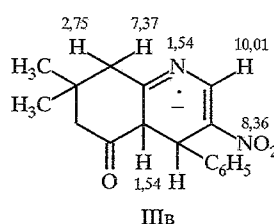
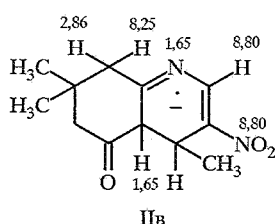
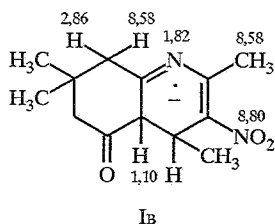
свободного радикала — первичный анион-радикал (VIIa), его дианион-радикал (VIIб) и анион-радикал (VIIв), изомер анион-радикала (VIIa).

Анион-радикал строения VIIa может образоваться в первичном процессе восстановления соединения VII, однако полярографические данные указывают на необратимость присоединения первого электрона и, следовательно, низкую стабильность первичных анион-радикалов. Кроме того, отсутствие константы взаимодействия неспаренного электрона с протоном у атома азота гетероцикла в сверхтонкой структуре спектра ЭПР также указывает на то, что полученный свободный радикал по строению не соответствует первичному анион-радикалу VIIa. Образовавшийся свободный радикал по строению не соответствует и дианион-радикалу VIIб, так как константа сверхтонкой структуры спектра ЭПР зарегистрированного радикала, обусловленная ядром атома азота нитрогруппы (8,80 Гс), значительно ниже, чем можно было ожидать для дианион-радикала VIIб (~15 Гс [1]), с отрицательно заряженным атомом азота гетероцикла. Таким образом, наиболее достоверной представляется структура VIIв.

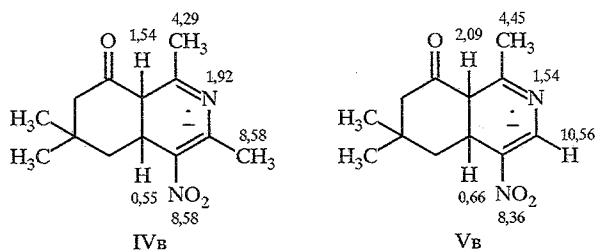
В ходе электрохимического генерирования свободных радикалов соединения VI при потенциале -3,0 В зарегистрирован спектр ЭПР (см. рисунок), характер сверхтонкой структуры которого тот же, что и свободного радикала соединения VII, а соответствующие значения констант близки. Как и в случае соединения VII, спектр ЭПР можно приписать анион-радикалу строения VIв:



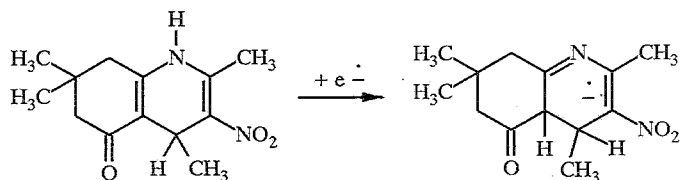
Более сложную сверхтонкую структуру имеют спектры ЭПР свободных радикалов, полученных при восстановлении хинолонов I—III и изохинолонов IV, V (табл. 2). Так, сверхтонкая структура спектра ЭПР свободного радикала соединения I обусловлена взаимодействием неспаренного электрона с ядрами неэквивалентных атомов азота нитрогруппы и гетероцикла, тремя эквивалентными протонами метильного заместителя и тремя неэквивалентными протонами. Близость значений констант сверхтонкой структуры, обусловленных наличием ядер соответствующих атомов азота соединений I—III и модельных соединений VI, VII, свидетельствует о том, что в свободных радикалах соединений I—III имеется фрагмент, содержащий систему π -электронов, подобную наблюдаемой в случае соответствующих радикалов соединений VI, VII. Следовательно, строение свободнорадикальных частиц, полученных в ходе их электрохимического генерирования при восстановлении соединений I—III, можно представить в виде анион-радикалов Iв, IIв и IIIв:



Примерно такое же распределение неспаренного электрона наблюдается в свободных радикалах, полученных в ходе электрохимического генерирования при восстановлении изохинолонов IV и V (см. рисунок). Об этом свидетельствует близость значений констант сверхтонкой структуры спектров ЭПР этих радикалов (табл. 2). Следовательно, в случае свободных радикалов IVв и Vв значения констант сверхтонкой структуры спектров ЭПР можно соотнести с ядрами соответствующих атомов как и для рассмотренных выше радикалов.



На основе приведенных результатов установлено, что в ходе одноэлектронного электровосстановления нитрозамещенных хинолонов I—III и изохинолонов IV, V в диметилформамиде не могут образоваться первичные анион-радикалы, достаточно стабильные для исследования их методом ЭПР. Опуская предшествующие электрохимические и химические реакции, а также реакции, способствующие изомеризации 1,4-дигидропиридинового цикла, о природе которых трудно судить по экспериментальным результатам, на примере соединения I можно представить следующий необратимый процесс преобразования молекулы в регистрируемый анион-радикал:



Несомненно, образование этих радикалов происходит не столь простым и непосредственным путем. Так, при потенциалах первой полярографической волны их образование не обнаружено. Для генерирования следует применять сравнительно высокие катодные потенциалы восстановления в области -2...-4 В относительно платинового электрода (табл. 2). В области таких значений потенциалов на основе полярографических данных трудно (табл. 1) предположить возможность образования этих радикалов. Более того, полярографические данные противоречат им, а именно, нет соответствия между изменениями потенциала генерирования свободных радикалов в зависимости от строения молекулы и изменениями полярографических потенциалов. Для регистрации свободных радикалов изохинолонов IV, V и 1,4-дигидропиридинов VI, VII следует проводить генерирование при значительно более отрицательных потенциалах, чем в случае хинолонов I—III (табл. 2). В то же время потенциалы первой полярографической полу волны хинолонов I—III более отрицательны, чем соединений IV—VII. То же самое относится и к потенциалам последующих полярографических полу волн, значения которых не коррелируют со

значениями потенциалов генерирования свободных радикалов. Это наводит на мысль о том, что образование и накопление свободных радикалов в условиях стационарного электрохимического генерирования происходит не на катоде, а в объеме образца в реакциях с участием частиц, образующихся при более отрицательных потенциалах, чем потенциал образования первичных анион-радикалов. Такой процесс в объеме образца исключает возможность дальнейшего катодного восстановления нитрогруппы и обеспечивает сохранность образующихся свободных радикалов при столь высоких потенциалах их генерирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Электрохимическое восстановление соединений I—VII ($c = 5 \cdot 10^{-4}$ 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 капаящий 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 в ячейке, помещенной в цилиндрическом резонаторе типа ТМ₁₁₀ спектрометра ЭПР SE/X 2547 (ОПП Радопан) по методике работ [2, 3]. Развертку магнитного поля калибровали по спектру ЭПР анион-радикалов нитробензола, электрохимически генерированных согласно методике, описанной в статье [5]. Для электрохимического генерирования свободных радикалов использовали $5 \cdot 10^{-4}$... 10^{-3} моль·л⁻¹ растворы соединений I—VII в безводном ДМФА, растворы содержали 10^{-1} моль·л⁻¹ гексафторфосфата тетрабутиламмония.

Соединения I—VII синтезированы по методикам, описанным в статье [6].

Исследования выполнены при поддержке Совета по науке Латвии (грант № 96.0700 и 96.0718).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страдынь Я., Баумане Л., Гаварс Р., Виганте Б., Дубурс Г. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 355.
2. Страдынь Я., Гаварс Р., Баумане Л. // Электрохимия. — 1995. — Т. 31. — С. 1100.
3. Страдынь Я. П., Гаварс Р. А., Баумане Л. Х. // Изв. АН ЛатвССР. — 1986. — № 2. — С. 73.
4. Каргин Ю. М., Кондранина В. З., Семахина Н. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1971. — № 2. — С. 278.
5. Piette L. H., Ludwig P., Adams R. N. // Anal. Chem. — 1962. — Vol. 34, № 11. — P. 467.
6. Озолс Я., Виганте Б., Баумане Л., Мишнев А., Туровскис И., Дубурс Г., Страдынь Я. // ХГС. — 1998. — № 10. — С. 1372.

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

Поступило в редакцию 05.10.98