

Б. Туровска, Я. Страдынь, И. Туровскис, А. Плотнице,  
А. Шмидлерс, Г. Дубурс

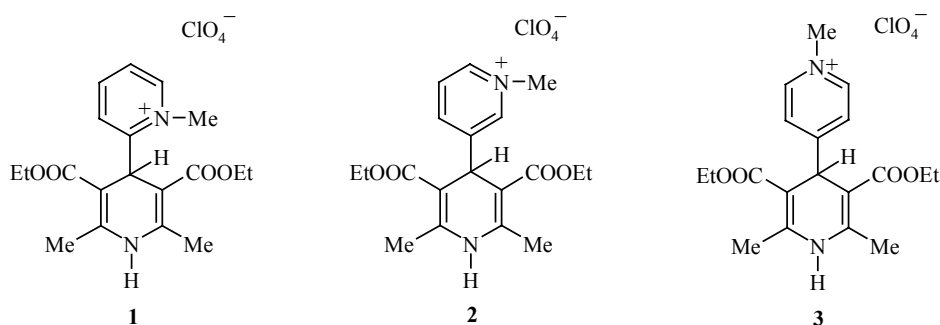
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ АНАЛОГОВ АГЕНТОВ  
ТРАНСФЕКЦИИ ГЕНОВ – СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛЫ  
1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА И ПИРИДИНИЯ

Изучено электрохимическое окисление 1,4-дигидропиридинов, являющихся заместителями у сильных акцепторов электронов – пиридиновых солей. Определены потенциалы их окисления в ацетонитриле. Спектрами ЯМР оценена относительная кислотность протонов N–H и C–H и определены потенциалы окисления анионов – продуктов ионизации связи N–H в дигидропиридине. Единственным продуктом препаративного электролиза, в отличие от химического окисления, является соответствующий пиридин – окисленная форма дигидропиридина.

**Ключевые слова:** анионы дигидропиридинов, бипиридины, 1,4-дигидропиридины, механизм окисления, электрохимическое окисление,

Дигидропиридины обладающие обширным спектром биологической активности [1], в том числе выступающие в роли агентов трансфекции генов [2], до сих пор являются объектами интенсивных исследований [3, 4]. При изучении отдельных стадий переносов электронов (E) и протонов (C) при трансформации дигидропиридин – пиридин электрохимическими методами в литературе рассматриваются все возможные типы механизмов – EC; EEC; ECES. Такое разнообразие результатов можно объяснить лишь значительной зависимостью механизма окисления от структуры исследуемых дигидропиридинов, а также от экспериментальных условий.

В данной работе изучено электрохимическое окисление 1,4-дигидропиридинового цикла, находящегося в положениях 2 (1), 3 (2) и 4 (3) соли пиридиния, методами циклической вольтамперометрии и препаративного электролиза при постоянном потенциале.



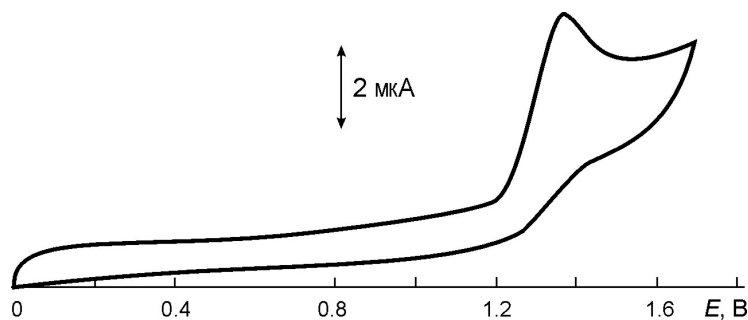
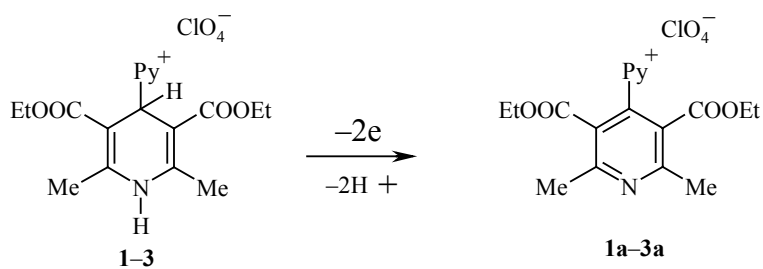


Рис. 1. Электрохимическое окисление соединения **1** ( $c = 5 \times 10^{-4}$  М) в 0.1 М растворе  $\text{NaClO}_4$  в MeCN на Pt электроде

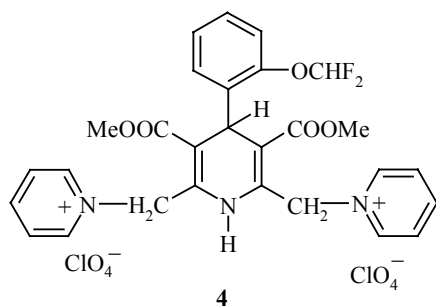
Окисление исследуемых соединений **1–3** в ацетонитриле протекает в одну необратимую стадию (рис. 1) при потенциалах, указанных в таблице. Как и следовало ожидать, окисление дигидропиридина наиболее затруднено, если он находится в положении 2 пиридиниевого цикла. На 200 мВ легче окисляются дигидропиридины, введенные в положения 3 и 4 пиридиния. Кулонометрические измерения, проводимые в течение препаративного электролиза (таблица), доказывают двухэлектронный характер анодного процесса. Установлено, что наличие следов кислорода в растворе снижает число электронов, участвующих в электродном процессе, до значения, близкого к 1е, из-за параллельно протекающего окисления кислородом образующихся катион-радикалов. В то же время, при химическом окислении иодида 1,2,6'-триметил-3',5'-бис(этоксикарбонил)-1',4'-дигидро-3,4'-бипиридиния [1] нитритом натрия или пероксидом водорода происходит осмоление реакционной смеси, поэтому соответствующий ему окисленный продукт был синтезирован другим способом – окислением производного бипиридина с последующим алкилированием полученного бипиридина [1]. В отличие от химического окисления, единственными продуктами препаративного электролиза являются **1а–3а**.

Потенциалы окисления ( $E^{\text{ox}}$ ) соединений **1–4, 6**, их анионов ( $E^{\text{ox}}_{\text{ан}}$ ) и число электронов ( $n$ ), участвующих в препаративном окислении

Соединение	$E^{\text{ox}}$ , В	$E^{\text{ox}}_{\text{ан}}$ , В	$n$
<b>1</b>	1.50	0.30	1.70
<b>2</b>	1.27	0.24	2.00
<b>3</b>	1.27	0.29	1.75
<b>4</b>	1.55	0.50	1.71
<b>6</b>	0.90	–	1.80



Анодное окисление 1,4-дигидропиридинового фрагмента в молекуле биспиридиния **4** затруднено по сравнению с окислением в соединениях **1–3**; потенциал пика достигает значения 1.55 В и процесс является необратимым (рис. 2).



Препаративный электролиз при потенциале 1.6 В является двухэлектронным в отсутствие кислорода. Строение единственного продукта окисления **4a** доказано спектрами ЯМР  $^1\text{H}$ .

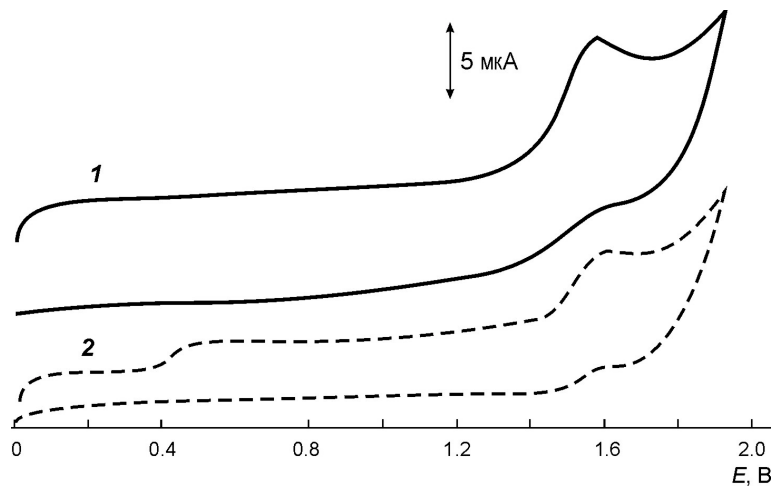
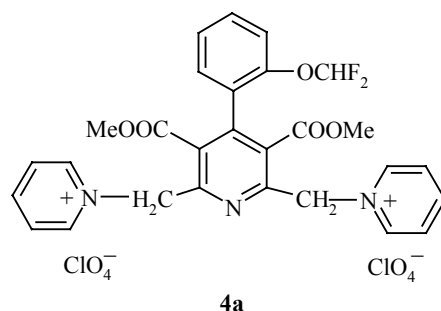


Рис. 2. Электрохимическое окисление соединения **4** ( $c = 5 \times 10^{-4}$  М) в 0.1М растворе  $\text{NaClO}_4$  в MeCN на Pt электроде (1) и в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2)



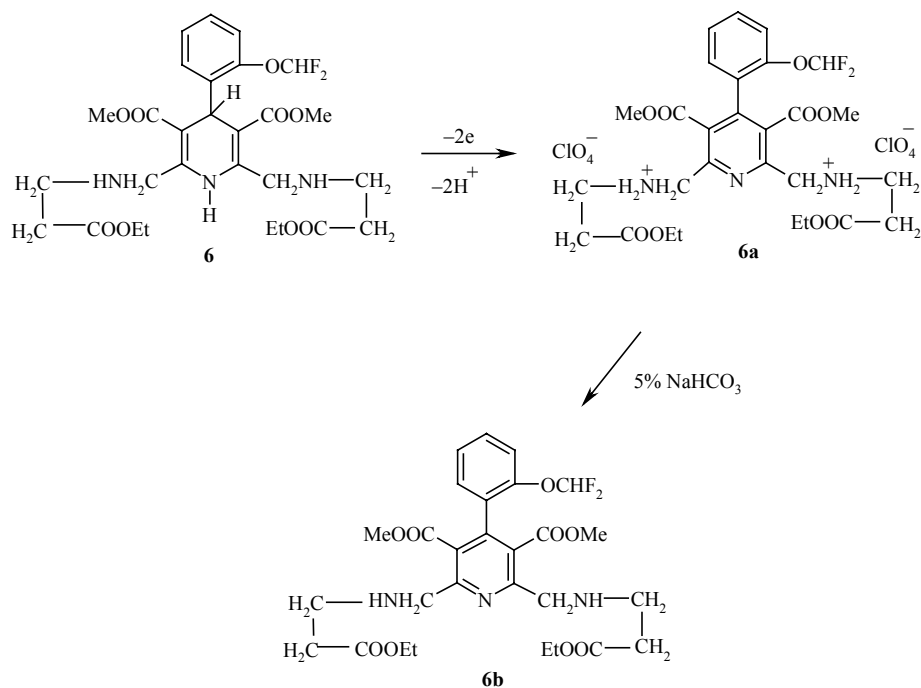
Электроокисление **1–4**, являющееся двухэлектронным процессом, тем самым может соответствовать лишь механизмам ЕСЕС или ЕЕСС. Поскольку во фрагменте дигидропиридина оба протона (N–H и C–H) вовлечены в процесс окисления, следовало выяснить, который из них является наиболее кислым. Для этой цели к растворам исследуемых соединений добавлялись разные основания. Так, в результате добавления  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  к раствору **4** в  $\text{DMCO-d}_6$  образуется анион **5**, окрашивающий раствор в темно-красный цвет, а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствует сигнал N–H. Согласно [2], для аналогов соединения **4**, содержащих децил-, додецил-, тетрадецил- и гексадецилостатки в 3,5-сложноэфирных группах,  $\text{p}K_a \sim 7.0$ .

Для получения анионов соединений **1–3** необходимо более сильное основание (*трет*-бутоксид калия). Несмотря на геминальное расположение сильного акцептора электронов и протона у атома C-4', в присутствии *трет*-бутоксид калия единственным изменением в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  является отсутствие сигнала N–H. Следовательно, во всех исследуемых соединениях **1–4**, независимо от расположения остатка(-ов) пиридиния относительно цикла дигидропиридина, наиболее кислым является протон N–H. Кислотность связи N–H и значения  $\text{p}K_a$  для ряда 1,4-дигидропиридинов Ганча определены в работе [5]. При окислении кислотность образующихся первичных продуктов (катион-радикалов) на несколько порядков выше кислотности исходных соединений [6, 7], поэтому за отрывом первого электрона от атома азота в дигидропиридине должно последовать быстрое отщепление N–H протона. Следовательно, изученные соединения **1–4** окисляются по механизму ЕСЕС.

На циклических вольт-амперных кривых соединения **4** в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  появляется дополнительный пик при потенциале +0.5 В, соответствующий окислению аниона дигидропиридина; анионы **1–3** окисляются при 0.30, 0.24 и 0.29 В соответственно. Потенциалы пиков электроокисления анионов некоторых 4-замещенных 1,4-дигидропиридинов Ганча определены в работе [8] и установлено, что анионы окисляются на 500 мВ легче исходных молекул – при потенциалах  $\sim 0$  В.

Препаративный электролиз при потенциалах окисления анионов соединений **1–4** не удастся провести до конца из-за быстрой блокировки электрода (как платинового, так и стеклографитового) промежуточными продуктами окисления.

По такому же механизму ЕСЕС протекает и электрохимическое окисление дигидропиридина **6**, имеющего в положениях 2 и 6 заместители, способные к протонированию. Единственным продуктом двух-электронного необратимого окисления при потенциале 0.9 В является производное пиридина **6a**.



При окислении выбранного дигидропиридина **6**, которое также является двухэлектронным процессом, получено производное пиридина с протонированными 2,6-заместителями. Следовательно, соединения **1–4** и **6** окисляются по механизму ЕСЕС, наиболее часто встречаемому в литературе для 1,4-дигидропиридинов [8–10].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Циклические вольтамперограммы и препаративный электролиз проводили на электрохимической системе PAR-170. Потенциалы окисления определяли на стационарном Pt электроде ( $d = 2$  мм), все потенциалы измеряли относительно насыщенного каломельного электрода. Вспомогательным электродом служила Pt проволока. Ацетонитрил готовили по следующей методике: к 2.5 л MeCN добавляют 2–3 г KMnO<sub>4</sub> и перегоняют. К дистилляту добавляют 5 г P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и снова перегоняют. Полученный MeCN хранят над 10 г CaH<sub>2</sub> и перегоняют непосредственно перед использованием. В качестве фонового электролита использовали безводный NaClO<sub>4</sub>, высушенный в вакууме при 40 °С.

Препаративное окисление проводили в H-образной ячейке, продувая Ag как через анодное, так и катодное пространство в течение всего электролиза. Анодом и катодом служили платиновые сетки (4×2.8 см). Электролиз осуществляли в 100 мл 0.1 М раствора NaClO<sub>4</sub> в ацетонитриле при потенциале окисления каждого соединения. Ячейку наполняли раствором фонового электролита, в анодное отделение вносили соединения **1–3** (1.00 г, 2.26 ммоль), **4** (1.00 г, 1.39 ммоль) или **5** (0.50 г, 0.84 ммоль). После окончания электролиза реакционную смесь упаривали. Для удаления NaClO<sub>4</sub> остаток дважды подвергали колоночной хроматографии (2×70 см) на силикагеле 0.035–0.070 мм (Acros). Элюент хлористый метилен–метанол, 9:1.

Спектры ЯМР снимали на спектрометре Bruker WH-90 (90 МГц) в DMSO-d<sub>6</sub> (соединения **1–4**) и хлороформе-d (соединения **5a,b**), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.055 м. д.).

Перхлораты исследованных соединений **1–4** получали из соответствующих бромидов [11, 12].

**Диперхлорат 1,1'-{[3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин-2,6-диил]диметилен}биспиридиния (4)**. Растворяют 1.74 г (2.55 ммоль) дибромид 1,1'-{[3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридин-2,6-диил]диметилен}биспиридиния [12] в 60 мл этанола, нагревая до кипения, приливают 8.7 мл конц. (57%) HClO<sub>4</sub>. Смесь охлаждают до –10 °С, фильтруют выпавший осадок, промывают этанолом (2×5 мл) и диэтиловым эфиром (2×5 мл), получают 1.60 г кристаллического вещества. Продукт повторно растворяют в кипящем этаноле (300 мл), добавляют 7.6 мл конц. HClO<sub>4</sub> и аналогично выделяют 1.42 г (77%) бесцветного мелкокристаллического перхлората. Т. пл. 199–208 °С. R<sub>f</sub> 0.15 (Silufol UV-254, уксусная кислота–вода, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.85 (1H, ш. с, NH); 8.95 (4H, д, J = 6.0, H-2, H-2', H-6, H-6'); 8.60 (2H, т, J = 7.0, H-4, H-4'); 8.10 (4H, д. д, J = 7.0, J = 6.0, H-3, H-3', H-5, H-5'); 6.85–7.50 (4H, м, Ar); 7.13 (1H, т, J = 73.5, CHF<sub>2</sub>); 5.70 (4H, АВ к, J = 14.2, CH<sub>2</sub>); 5.38 (1H, с, СН дигидропиридина); 3.55 (6H, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.59; Н 3.66; N 5.67. C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>. Вычислено, %: С 46.55; Н 3.77; N 5.82.

**N-Депротонированное соединение 5**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 8.65 (4H, д, J = 6.0, H-2, H-2', H-6, H-6'); 8.51 (2H, т, J = 7.0, H-4, H-4'); 7.95 (4H, д. д, J = 7.0, J = 6.0, H-3, H-3', H-5, H-5'); 6.75–7.40 (4H, м, Ar); 7.03 (1H, т, J = 73.5, CHF<sub>2</sub>); 5.65 (4H, АВ к, J = 14.2, CH<sub>2</sub>); 5.30 (1H, с, СН дигидропиридина); 3.46 (6H, с, CH<sub>3</sub>).

**Соединения 1–3** получают из соответствующих бромидов [11, 12], обрабатывая последние эквимольным количеством конц. (57%) HClO<sub>4</sub> и выделяя далее перхлораты **1–3** подобно **4**.

**Диэтиловый эфир 4-(2-дифторметоксифенил)-2,6-бис{(2-этоксикарбонилэтил)-амино}метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (6)** синтезирован по методике [12, 13].

**Перхлорат 1,2',6'-триметил-3',5'-бис(этоксикарбонил)-2,4'-бипиридиния (1a)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.25 (1H, д. д, J = 6.0, J = 1.0, H-3); 8.65 (1H, т.д, J = 7.4, J = 1.0, H-5); 8.22 (1H, д. д. д, J = 7.4, J = 6.0, J = 1.0, H-4); 8.08 (1H, д.д, J = 7.4, J = 1.0, H-6); 4.05 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 4.01 (4H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.71 (6H, с, CH<sub>3</sub>); 0.94 (6H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Перхлорат 1,2',6'-триметил-3',5'-бис(этоксикарбонил)-3,4'-бипиридиния (2a)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.18 (1H, с, H-2); 9.08 (1H, д, J = 6.0, H-4); 8.59 (1H, д, J = 8.0, H-6); 8.23 (1H, д. д, J = 8.0, J = 6.0, H-5); 4.40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 4.06 (4H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.61 (6H, с, CH<sub>3</sub>); 0.97 (6H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Перхлорат 1,2',6'-триметил-3',5'-бис(этоксикарбонил)-4,4'-бипиридиния (3a)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 9.01 (2H, д, J = 6.0, H-3, H-5); 8.01 (2H, д, J = 6.0, H-2, H-6), 4.41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 4.05 (4H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.58 (6H, с, CH<sub>3</sub>); 1.01 (6H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Диперхлорат 1,1'-{[3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(2-дифторметоксифенил)пиридин-2,6-диил]диметилен}биспиридиния (4a)**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 8.71 (4H, д, J = 6.0, H-2, H-2', H-6, H-6'); 8.60 (2H, т, J = 7.5, H-4, H-4'); 8.00 (4H, д. д, J = 7.5, J = 6.0, H-3, H-3', H-5, H-5'); 7.0–7.7 (4H, м, Ar); 7.27 (1H, т, J = 73.5, CHF<sub>2</sub>); 6.15 (4H, с, CH<sub>2</sub>); 3.57 (6H, с, CH<sub>3</sub>).

Диперхлорат N,N'-{[3,5-бис(метоксикарбонил)-4-(2-дифторметоксифенил)пиридин-2,6-диил]диметилен}-N,N'-бис(2-этоксикарбонилэтил)диаммония (6a). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.25 (4H, м, Ar); 6.81 (4H, ш. с, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>); 6.37 (1H, т, J = 73.0, CHF<sub>2</sub>); 4.72 (4H, с, CH<sub>2</sub>); 4.19 (4H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.59 (4H, т, J = 6.0, NCH<sub>2</sub>); 3.52 (6H, с, CH<sub>3</sub>); 2.97 (4H, т, J = 6.0, COCH<sub>2</sub>); 1.27 (6H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Диметиловый эфир 4-(2-дифторметоксифенил)-2,6-бис{[2-этоксикарбонил]амино}-метил}пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (6b). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 7.12 (4H, м, Ar); 6.36 (1H, т, J = 74.0, CHF<sub>2</sub>); 4.10 (4H, к, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.97 (4H, с, CH<sub>2</sub>); 3.49 (6H, с, CH<sub>3</sub>), 2.87 (4H, т, J = 7.0, NCH<sub>2</sub>), 2.48 (4H, т, J = 7.0, COCH<sub>2</sub>), 2.20 (2H, ш. с, NH); 1.22 (6H, т, J = 7.0, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Работа выполнена при поддержке Латвийского совета по науке (гранты № 193 и № 173).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. В. Макарова, Дис. докт. хим. наук, Рига, 1993.
2. Z. Hyyonen, A. Plotniece, I. Reine, B. Chekavichus, G. Duburs, A. Urtti, *Biochim. Biophys. Acta*, **1509**, 451 (2000).
3. W. W. Ellis, J. W. Raebiger, C. J. Curtis, J. W. Bruno, D. L. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 2738 (2004).
4. D. Zhang, L.-Z. Wu, L. Zhou, X. Han, Q.-Z. Yang, L.-P. Zhang, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3440 (2004).
5. Б. А. Виганте, М. И. Терехова, Я. Я. Озолс, Э. С. Петров, Г. Я. Дубур, *ХТС*, 1228 (1989).
6. A. Anne, P. Napiot, J. Moiroux, P. Neta, J.-M. Seveant, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4694 (1992).
7. J.-P. Cheng, Y. Lu, X.-Q. Zhu, Y. Sun, F. Bi, J. He, *J. Org. Chem.*, **65**, 3853 (2000).
8. C. Lopez-Alarcon, L. J. Nuez-Vergara, J. A. Squella, *Electrochim. Acta*, **48**, 2505 (2003).
9. J. Ludvik, J. Volke, J. Klima, *Electrochim. Acta*, **32**, 1063 (1987).
10. Я. Страдынь, Л. Баумане, А. Калныньш, Я. Улдрикус, Э. Бисениекс, Я. Пойканс, Г. Дубурс, *ХТС*, 1360 (2000).
11. Н. В. Макарова, Ж. В. Коронова, А. В. Плотниче, Д. Я. Тирзитте, Г. Д. Тирзит, Г. Я. Дубурс, *ХТС*, 1112 (1995).
12. A. Urtti, Z. Hyyönen, A. Plotniece, N. Makarova, I. Reine, G. Tirzitis, B. Vigante, B. Cekavicus, A. Schmidlers, A. Krauze, R. Zhalubovskis, G. Duburs, M. Turunen, S. Ylä-Herttuala, I. Jääskeläinen, M.-R. Toppinen, PCT Int. Appl. WO 01/62946; *Chem. Abstr.*, **135**, 206419 (2001).
13. В. В. Кастроне, И. С. Рейне, Г. Я. Дубурс, *ХТС*, 1701 (1995).

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

Поступило в редакцию 14.04.2004