

УДК 541.138: 547.621.81:547.655.6

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 2-ХЛОР-3-ПОЛИФТОРАЛКОКСИ- И 2,3-БИС(ПОЛИФТОРАЛКОКСИ)- [1,4]-НАФТОХИНОНОВ

С.М.Перегудова, В.И. Дяченко

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28

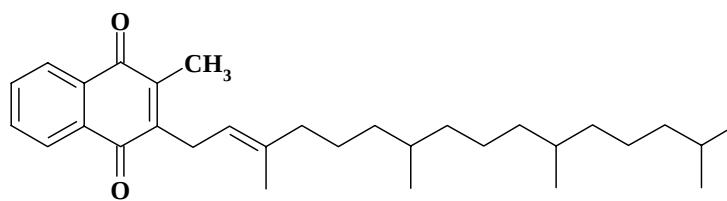
e-mail: vic-d.60@mail.ru

Аннотация: Методом циклической вольтамперометрии в апротонной среде (ДМФА) изучено электровосстановление вновь синтезированных 2-полифторалкокси-3-хлор-[1,4]-нафтохинонов **1-3**, **7** и 2,3-бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохинонов **4-6**. Установлено, что потенциал восстановления E^0_1 [1,4]-нафтохинонов **1-3**, **7**, не зависит от длины полифторалкильного заместителя и составляет -0,35 В, а у нафтохинонов **4-6** соответственно -0,43В. Установлено, что потенциал восстановления нефторированных [1,4]-нафтохинонов **8**, **9** больше чем у фторсодержащих аналогов **1-7**.

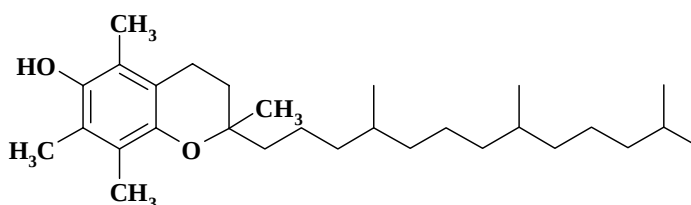
Ключевые слова: потенциал восстановления, циклическая вольтамперометрия, 2-полифторалкокси-3-хлор-[1,4]-нафтохиноны, 2,3-бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны,

Введение

[1,4]-Бензо и нафтохиноны широко распространены в природе - это вещества которые играют важную роль в окислительно-восстановительных процессах, клеточном дыхании и энергетическом обмене. Многие из них являются антиоксидантами, стимуляторами роста растений, антибиотиками и противоопухолевыми препаратами, нашедшими свое применение в медицине [1,2]. Важнейшим их свойством является способность нейтрализовать радикалы, образующиеся при воздействии на липиды активных форм кислорода [3]. Наиболее известными из них в растительном и животном мире являются *филлохинон* и *токоферол* (Рис. 1) [4]. Недостаток витамина Е приводит к заболеваниям нервной системы, мышечной слабости, бесплодию, онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям.



Philoquinone



Tocopherol

Рисунок 1. Антиоксиданты филлохинон и токоферол.

Хиноидная система данных соединений играет ключевую роль в обеспечении энергией живой клетки. Энергетический обмен как правило происходит на поверхности и внутри митохондриальной мембраны. Поэтому способность антиоксидантов проникать через мембрану митохондрий имеет очень большое значение для поддержания электрохимического баланса клетки живого организма. В значительной степени это зависит от заряда и липофильности полиметиленового заместителя хинона [5].

Наиболее важной реакцией нафтохинонов является их способность к обратимому восстановлению до двухатомных фенолов или нафтолов. Их восстановление осуществляется в две стадии. На первой стадии в результате одноэлектронного переноса образуются анион-радикалы – семихиноны [6]. На второй стадии анион-радикал присоединяет еще один электрон с образованием дианиона, который в протонной среде превращается в гидрохинон или 1,4-дигидроксинафталин (Рис. 2).

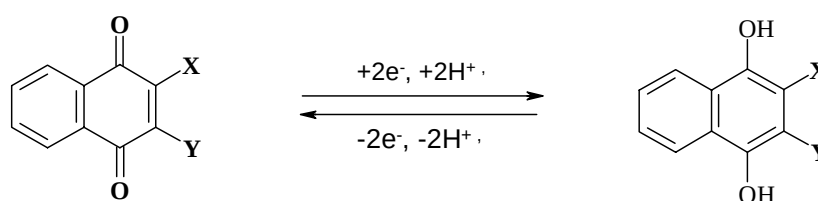


Рисунок 2. Превращение хинонов в гидрохиноны.

Способность хиноидной системы к восстановлению существенно зависит от донорно-акцепторных свойств X,Y-заместителей. Энергия восстановления (E^0) оценивается с помощью нормального редокс-потенциала, определяемого из уравнения Нернста [7].

Таким образом, E^0 является количественной характеристикой окислительной способности хинона, что важно для оценки перспектив его использования.

Обсуждение результатов

В настоящей работе мы изучили особенности восстановления новых фторсодержащих 1,4-нафтохинонов **1-7**. В Таблице 1 представлены значения нормальных редокс-потенциалов E^0 для некоторых недавно [8] и вновь синтезированных 2-хлор-3-(полифтор)алкокси- и бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохинонов, а также их нефторированных аналогов.

Все изученные соединения **1-11** восстанавливаются с последовательным обратимым присоединением двух электронов. Полученный результат полностью согласуется с исследованиями, проведенными ранее для других нафтохинонов [9]. Действительно, на первой стадии восстановления образуется соответствующий семихинон, который далее восстанавливается до дианиона. Потенциалы восстановления $-E_{1/2}^1$ и $-E_{1/2}^2$ исследованных соединений представлены в Таблице 1. Из этих данных видно, что потенциалы восстановления 1,4-нафтохинона **10** существенно сдвинуты в отрицательную область потенциалов по сравнению с потенциалами восстановления 2,3-дихлорнафтохинона **11**. Наличие в молекуле 1,4-нафтохинона двух атомов хлора (соединение «контроль») приводит к облегчению процесса восстановления на 60мВ. Замещение одного атома хлора в соединении **11** на $R_f\text{-CH}_2\text{-O}$ -группу, где $R_f = \text{CF}_3$ (**1**), $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ (**2**) и $(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$ (**3**), приводит к сдвигу потенциалов восстановления в отрицательную область на 100мВ. Очевидно, заместители $\text{O-CH}_2\text{-R}_f$ в большей степени, чем Cl проявляют электронодонорные свойства и существенно затрудняют процесс восстановления.

Как оказалось, длина фторалкильного заместителя не оказывает существенного влияния на величины потенциалов восстановления [1,4]-нафтохинонов **1-3**, что свидетельствует об отсутствии внутримолекулярного переноса заряда в соединениях этого типа строения.

Для наглядности на Рис. 3 представлены циклические вольтамперограммы 1,4-нафтохинонов **1**, **4**, **11**, полученные в ДМФА. Соединения **2**, **3**, **5-10** имеют аналогичные по форме катодные кривые.

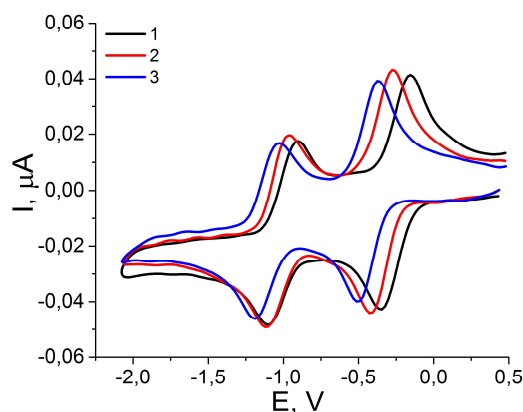
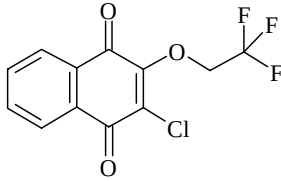
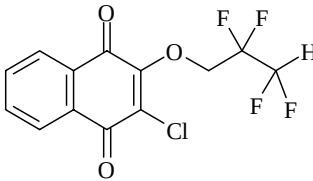
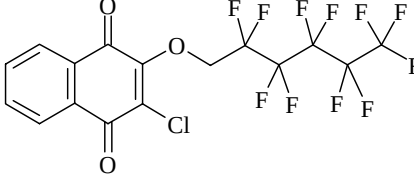
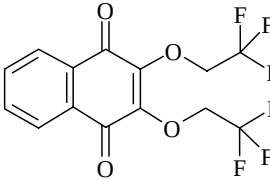
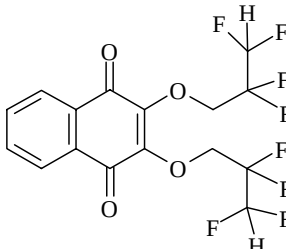
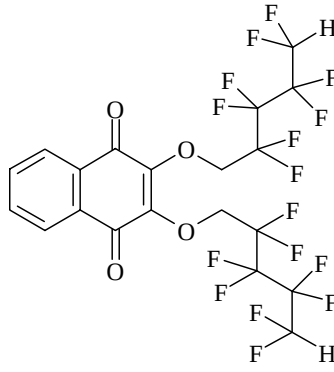
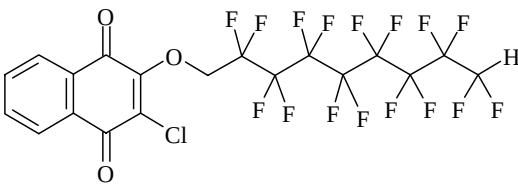


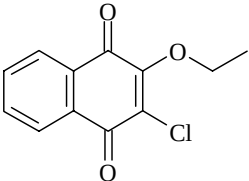
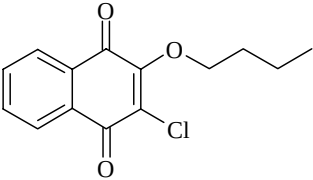
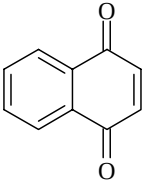
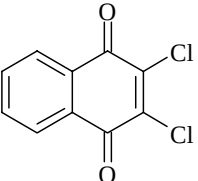
Рисунок 3. Циклические вольтамперограммы восстановления 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона **1**, 2-хлор-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинона **2** и 2,3-бис-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинона **3**.

Чтобы удостовериться в правильности суждения об отсутствии влияния размера заместителя [1,4]-нафтохинона на $-E^1_{1/2}$ и $-E^2_{1/2}$, мы синтезировали для электрохимических исследований новый 2-хлор-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадекафторнонилокси)-[1,4]нафтохинон **3a** (см. Таблицу 1, п. 7), отличающийся от соединений **1-3** заметной длиной фторсодержащего заместителя (см Схему 1). Его выход составил свыше 80%. Проведенные исследования показали, что заметного различия в потенциалах восстановления нафтохинонов **1** и **7**, действительно, не имеется (см Таблицу 1).

Таблица 1. Потенциалы восстановления 2,3-замещенных-[1,4]-нафтохинонов **1-11**.

No	Соединение	Потенциал восстановления	
		$-E^1_{1/2}$, В	$-E^2_{1/2}$, В
1	2-Хлор-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинон 1 . 	0.35	1.04
2	2-Хлор-3-(2,2,3,3-тетрафторпроп-окси)-[1,4]-нафтохинон 2 . 	0.34	1.04

3	2-Хлор-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,7-тридекафторгептилокси)-[1,4]нафтохинон 3 	0.35	1.05
4	2,3-Бис-(2,2,2-трифторэтоксид)-[1,4]-нафтохинон 4 	0.44	1.09
5	2,3-Бис-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-[1,4]-нафтохинон 5 	0.43	1.09
6	2,3-Бис-(2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентилокси)-[1,4]нафтохинон 6 	0.43	1.09
7	2-Хлор-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадекафторнонилокси)-[1,4]нафтохинон 7 	0.35	1.03
8	2-Хлор-3-этоксид-[1,4]-нафтохинон 8	0.39	1.05

			
9	2-Бутоксi-3-хлор--[1,4]-нафтохинон 9 	0,40	1,09
10	1,4-Нафтохинон* 10 	0.31	0.96
11	Дихлорнафтохинон (контроль) 11 	0.25	1.01

*Fritisch J., Tatwawadi S., Adams R., *J.Phys. Chem.*, **1967**, 71, 338.

Замещение второго атома хлора на O-CH₂-Rf заместитель приводит к дальнейшему затруднению процессов восстановления на 90мВ. При этом величины потенциалов соединений **4-6** близки между собой, что подтверждает об отсутствие передачи электронных влияний алкильных заместителей на центр восстановления. Причем, циклические вольтамперограммы [1,4]-нафтохинонов **2, 3, 5-10** и **1, 4, 11** аналогичны по форме (см. Рис. 2) и отличаются лишь физическими характеристиками (см. Таблицу 1).

Для описания физико-химических свойств синтезированных соединений **1-3, 7**, существенно важным является сравнение окислительно-восстановительных свойств полифторсодержащих и нефторированных [1,4]-нафтохинонов.

В этой связи нами были синтезированы близкие по структурному строению, описанные ранее производные [1,4]-нафтохинонов **3b** и **3c**, не содержащие в составе молекулы атомов фтора (см. Схему 1).

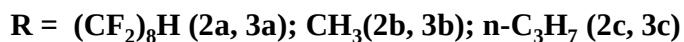
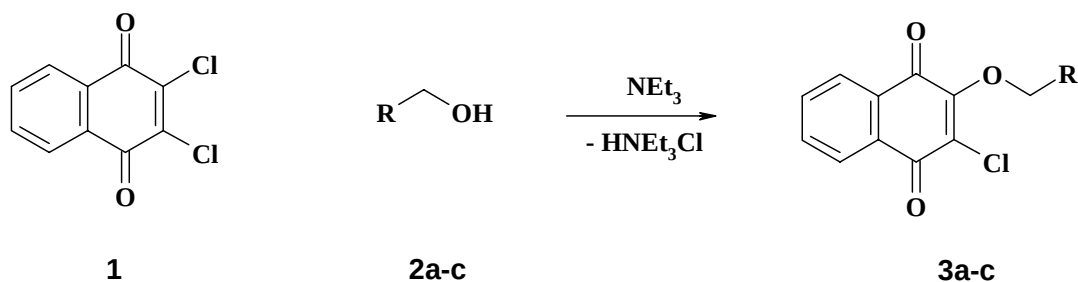


Схема 1. Синтез [1,4]-нафтохинонов 3a-c.

По имеющимся в литературе методам синтеза 3-хлор-2-этокси-[1,4]-нафтохинона **3b**, его выход не превышает 15% [10,11].

Мы нашли, при нагревании **1** в этаноле при температуре 60-70°C в присутствии NEt_3 на протяжении 1,5 часа **3b** образуется с выходом более 90%.

В зависимости от способа получения 2-бутоксид-3-хлор-[1,4]-нафтохинона **3c**, в одном случае он констатируется как жидкость [12], а в другом, как полутвердое вещество [13].

В этой связи мы синтезировали соединение **3c** при нагревании 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона в бутаноле при 65-70°C в присутствии NEt_3 по аналогичной методике получения **3b**. При этом **3** был выделен с выходом 65%, как твердое в обычных условиях вещество.

Синтезированные таким образом нафтохиноны **3b,c** были изучены с использованием метода циклической вольтамперометрии, как и соединения **8,9** соответственно. Причем, для сравнительной оценки влияния на хиноидную систему заместителей $-\text{OCH}_2\text{-R}_f$ и $-\text{OCH}_2\text{-Alk}$, восстановление **8** и **9** проводилось в одинаковых условиях. Оказалось, что потенциалы восстановления **8, 9** близки между собой (см. Таблицу 1). В тоже время, в сравнении с потенциалами восстановления соединений **1-3, 7**, имеющих полифторалкоксильные заместители, значения потенциалов **8, 9** сдвинуты на 50мВ в отрицательную область. Очевидно, это можно объяснить несколько большим электроно-донорным эффектом не содержащих атомы фтора OAlk-групп.

Идентичность потенциалов восстановления в опытах *in vitro* в ряду нафтохинонов **1-3, 7**, а также ряду **4-6**, вовсе не означает, их одинаковую активность в организме. В живой клетке большое значение имеет гидрофильность-гидрофобность цитоплазмы, строение радикала, который необходимо нейтрализовать, размер и химическая природа заместителей антиоксиданта и т.п. Иначе говоря, в данном случае речь идет о его биодоступности.

Действительно, *in vitro* антиоксидантная активность токотриенолов (ТКТ) выше, чем у *альфа*-токоферола. Однако в живом организме активность *альфа*-токоферола многократно выше чем у ТКТ и других антиоксидантов этого типа [14,15].

Синтезированные полифторалкоксизамещенные [1,4]-нафтохиноны **1-7** также могут быть использованы как антиоксидантные добавки в полимеры и композиты на их основе. В частности, во фторполимеры, в которых традиционные нефторированные антиоксиданты не могут растворяться в должной концентрации.

Выводы

В результате электрохимических исследований установлено, что 3-хлор-2-полифторалкокси-[1,4]-нафтохиноны **1-3, 7** восстанавливаются легче чем 2,3-бис(полифторалкокси)-[1,4]-нафтохиноны **4-6** ($\Delta E^\circ_1 = 50$ мВ). В свою очередь, потенциал восстановления нефторированных [1,4]-нафтохинонов **8, 9** больше чем у фторсодержащих соединений **1-7**.

Катодные потенциалы восстановления фторсодержащих [1,4]-нафтохинонов **1-7** не зависят от длины фторалкильных заместителей.

В результате одноэлектронного восстановления **1-7** при низких катодных потенциалах образуются устойчивые анион-радикалы, что позволяет предположить их высокую окислительную способность.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F зарегистрированы в CDCl_3 на спектрометре «Bruker Avance-400» с рабочими частотами 400 МГц и 376 МГц соответственно. Химсдвиги в ЯМР ^1H спектрах приведены в шкале δ (м.д.) относительно ТМС (внутренний стандарт), в ЯМР ^{19}F - относительно CFCl_3 (внешний стандарт). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. R_f соединений определены методом ТСХ на пластинках фирмы Merck марки TLC Silica gel 60 F254.

Масс-спектры электронного удара получены на спектрометре FINNIGAN POLARIS Q при 70 эВ и температуре ионной камеры 250°C.

Элементный анализ соединений проводили в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН.

Циклические вольтамперограммы регистрировали с использованием потенциостата IPC-Pro M. Скорость развертки потенциала составляла 200 мВ/с. Концентрация исследуемых соединений $2 \cdot 10^{-3}\text{M}$.

Соединения **1-3** и **4-6** для изучения потенциалов восстановления получены, как описано в работе [8].

2-Хлор-3-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадекафторнилокси)-[1,4]нафтохинон (7).

В стеклянную круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой с подогревом и обратным холодильником, помещали 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона, 432 мг (1 ммоль) 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9-гексадекафторнилового спирта, 2,5 мл абсолютного ДМФА и 160 мг (1,5 ммоль) NEt_3 . Содержимое колбы перемешивали на протяжении трех часов при температуре 70-75°C. Реакционную массу охлаждали и прибавляли в нее 15 мл дистиллированной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на стеклянном фильтре до постоянного веса. Получали 500 мг соединения **7**. Выход 80,4%, т.пл. 81-82°C, $R_f=0,40$ (хлороформ-циклогексан = 2 : 1).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,16 (м, 1H, Ar), 8,11 (м, 1H, Ar), 7,80 (м, 2H, Ar) - ABCD-система); 6,06 (т.т, 1 H, CF_2H , $^2J_{\text{H-F}} = 52$, $^3J_{\text{H-F}} = 4$); 5,08 (т, 2H, OCH_2 , $^3J_{\text{H-F}}=11$).

ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -120,59 (уш.с, 2 F, CF_2); -121,93 (уш.с, 6 F, 3CF_2); -123,00 (уш.с, 2 F, CF_2); -123,31(уш.с, 2 F, CF_2); 129,32 (уш.с, 2 F, CF_2); 136,99 (уш.с, 2 F, CF_2).

Масс-спектр, m/z , (%): 622 (9) $[\text{M}]^+$, 603 (8), 221 (100), 191 (16), 157 (72), 123 (27), 101 (22), 76 (19), 51 (78), 18 (21).

Найдено, %: C, 36,38; H, 0,98; F, 49,01. $\text{C}_{19}\text{H}_7\text{ClF}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 36,65; H, 1,13; F, 48,82.

2-Хлор-3-этокси-[1,4]-нафтохинон (8).

В стеклянную круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой с подогревом и обратным холодильником помещали 226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона, 3 мл абсолютного этанола и 320 мг (3 ммоль) NEt_3 . Реакционную массу перемешивали при температуре 65-70°C на протяжении полутора часов. Затем ее охлаждали и разбавляли 10 мл воды при интенсивном перемешивании на протяжении 10 минут. Выпавший осадок фильтровали, промывали водой и сушили на стеклянном фильтре, затем на фильтр-бумаге до постоянного веса. Получали 215 мг хроматографически и спектрально чистого соединения **8**. Выход 91,1%, т. пл. 96-97°C*, $R_f = 0,46$ (CHCl_3).

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,12 (м, 1H, Ar), 8,07 (м, 1H, Ar), 7,74 (м, 2H, Ar) - ABCD-система), 4,63 (кв, 2H, OCH_2 , $^3J_{\text{H-H}}=8$), 1,46 (т, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{H-H}}=8$).

Найдено, %: C, 60,74; H, 3,92. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C, 60,90; H, 3,83.

2-Бутокси-3-хлор-[1,4]-нафтохинон (9).

226 мг (1 ммоль) 2,3-дихлор-[1,4]-нафтохинона 320 мг (3 ммоль) NEt_3 и 3 мл безводного бутанола помещали в стеклянную круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой с подогревом и обратным холодильником. Реакционную массу перемешивали на протяжении четырех часов при температуре 70-75°C. Затем избыток бутанола удаляли на ротаторном испарителе, а остаток растворяли в 2 мл этанола. Из полученного раствора соединение **9** высаживали 15 мл воды. Продукт реакции экстрагировали циклогексаном (три раза по 10 мл). Полученный раствор сушили над безводным CaCl_2 и пропускали через слой силикагеля ($h=10$ mm, $\varnothing=20$ mm). Раствор упаривали в вакууме и получали 1,6 г (62%) хроматографически и спектрально чистого соединения **9** в виде вязкого масла. При охлаждении в холодильнике и затирации **9** становится твердым веществом с т.пл. 30-31°C.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8,13 (м, 2H, Ar), 7,75 (м, 2H, Ar) - ABCD-система); 4,58 (уш.м, 2H, OCH_2), 1,79 (м, 2H, CH_2), 1,53 (м, 2H, CH_2), 0,98 (уш.м, 3H, CH_3).

Найдено, %: C, 63,41; H, 5,09. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: C, 63,52; H, 4,95.

Электрохимические исследования

Измерения потенциалов восстановления $-E_{1/2}^1$ и $-E_{1/2}^2$ нафтохинонов **1-11** (см. Таблицу 1) проводились с использованием метода циклической вольтамперометрии. Электрохимические исследования проводили в атмосфере сухого аргона в 0,1М растворе Bu_4NPF_6 в безводном ДМФА. Измерения проводили в трехэлектродной электрохимической ячейке с неразделенным катодным и анодным пространством. Потенциалы измеряли относительно водного насыщенного каломельного электрода (нас.к.э.), отделенного от исследуемого раствора в ячейке мостиком, заполненным раствором фонового электролита. Вспомогательным электродом служила платиновая пластинка, расположенная в ячейке. В качестве рабочего электрода использовали торцевую часть стеклоуглеродного стержня, впаянного в стекло (площадь диска составляла 2 мм^2).

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список литературы

1. K. Krohn, Anthracycline Chemistry and Biology II: Mode of Action, Clinical Aspects and New Drugs (Ser. Topics in Current Chemistry), Springer, **2008**, 223 p.
2. F. Arcamone, Doxorubicin. Anticancer Antibiotics. Medicinal Chemistry, (Series of Monograph) - London: Academic press, **1981**, 378 p.
3. Guzik, T.J., Korbut, R., Adamek-Guzik, T., Journal of Physiology and Pharmacology, **2003**, 54(4), 469-487.
4. E.F.Bell, History of vitamin E in infant nutrition, Am. J. of Clinic. Nutrition, **1987**, 46(1), 183-186.
5. Скулачѐв В. П., Энергетика биологических мембран. М.: Наука, **1989**, 564 с.
6. Zhen Hui Lim et al., J. Phys. Chem., **2013**, 117(8), 2396-2402.
7. D.Wahl, A Short History of Electrochemistry - Part 2, Galvanotechnik, **2005**, 96(8), 1820-1828.
8. Dyachenko V.I., Fluorine notes, **2021**, 1(134), 7-8.
9. T.Fujinaga, K.Izutsu, T.Nomura, J. Electroanal.Chem., **1971**, 29, 203.
10. Fieser, L. F., Brown, R. H., J. Am. Chem. Soc., **1949**, 71, 3609.
11. Santos, Maria M. M. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, **2010**, 20(1), 193-195.
12. Jin-Cherng Lien et al., Chem. Pharm. Bull., **2002**, 50(5), 672-674.
13. Lee, D.-M., Ko, J. H., & Lee, K.-I. Monatshefte Für Chemie, Chemical Monthly, **2007**, 138(8), 741-746.
14. Yap S.P., Yuen K.H., Wong J.W., J. Pharm.Pharmacol., **2001**, 53, 67-71.
15. Leonard S.W., Paterson E., Atkinson J.K. et al., Free Radic. Biol. Med., **2005**, 38, 857-866.