

# Прогресс в исследовании окисления дигидропиридинов и их аналогов

А.И.Матерн, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин

Уральский государственный технический университет  
620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19, факс (343)374–0458  
Институт органического синтеза им. И.Я.Постовского  
Уральского отделения Российской академии наук  
620219 Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22, факс (343)374–1189

Обобщены данные по исследованию окисления дигидропиридинов, а также по изучению механизмов и роли гидридных сдвигов в биоорганической химии, энантиоселективном синтезе и супрамолекулярной химии.  
Библиография — 218 ссылок.

## Оглавление

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Введение                                                                                        | 27 |
| II. Механизмы гидридного переноса при окислении дигидропиридинов                                   | 29 |
| III. Пространственное строение дигидропиридинов и стереоспецифичность процесса гидридного переноса | 37 |
| IV. Молекулярные устройства на основе дигидропиридиновых производных                               | 40 |

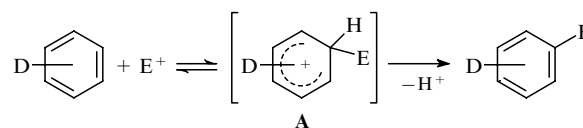
## I. Введение

Из определения органической химии как «химии углеводов и их производных», данного немецким химиком Шорлеммером почти два столетия назад, следует, что природа C—H-связей, условия их образования и разрыва являются важнейшими объектами химических исследований.

Действительно, многие процессы, связанные с формированием новых химических связей, включают атаку фрагмента C—H различными агентами: электрофилами, нуклеофилами, радикалами, карбенами и другими активными частицами. Радикальные агенты вызывают гомолиз связей  $C(sp^3)–H$ , карбены встраиваются в связи  $C(sp^3 \text{ или } sp^2)–H$ , а атака электрофильных или нуклеофильных частиц, обычно направленная на атомы углерода  $C(sp^2)–H$ , заканчивается

превращением молекулы субстрата в  $\sigma^H$ -аддукты с  $C(sp^3)$ -фрагментом (геминальным узлом). Необходимо отметить, что образование  $\sigma^H$ -аддуктов предшествует стадии элиминирования атома водорода и кардинально меняет характер связей C—H.

Типичный пример такого превращения — ароматическое электрофильное замещение атома водорода. Это хорошо развитый подход к структурной модификации аренов, прочно вошедший в арсенал промышленных способов синтеза различных ароматических соединений.



D — электронодонорная группа, E — электрофил.

В основе реакций ароматического электрофильного замещения лежит легкость разрыва связи  $C(sp^3)–H$  в катионных ареновых  $\sigma^H$ -комплексах **A**, при этом восстанавливается ароматичность системы, что является движущей силой процесса.

При нуклеофильной атаке ароматического атома углерода образуются анионные  $\sigma^H$ -аддукты **B**. Трудности, связанные с отщеплением гидрид-иона от последних, долгое время сдерживали развитие исследований в области нуклеофильного ароматического замещения атома водорода ( $S_N^H$ ). Однако работы, выполненные в последние десятилетия, значительно расширили представления о синтетических возможностях этого важнейшего направления, используемого сегодня как в окислительном, так и в элиминационном (*unco*-замещение) вариантах.<sup>1–20</sup>

**А.И.Матерн.** Кандидат химических наук, декан химико-технологического факультета УГТУ. Телефон: (343)374–3905, e-mail: decan@htf.ustu.ru

Область научных интересов: физико-химические методы анализа, химия гетероциклических соединений, нуклеофильное замещение атома водорода, природные сорбенты.

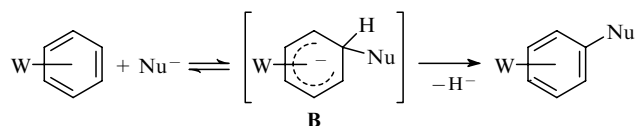
**В.Н.Чарушин.** Академик, директор ИОС УрО РАН.

Телефон: (343)374-1189, e-mail: charushin@ios.uran.ru

**О.Н.Чупахин.** Академик, советник РАН. Телефон: (343)375-4501, e-mail: chupakhin@ios.uran.ru

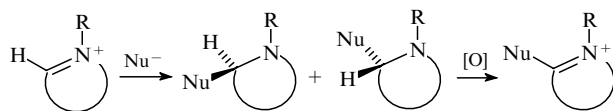
Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений, нуклеофильное замещение атома водорода, реакции циклоприсоединения, супрамолекулярная химия, природные соединения, физиологически активные вещества.

Дата поступления 25 мая 2006 г.

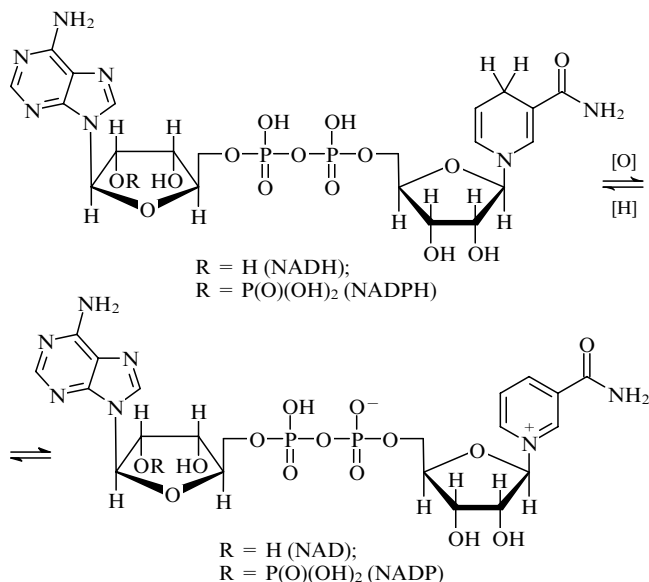


W — электроноакцепторная группа, Nu — нуклеофил.

С момента опубликования в 1976 г. первого обзора<sup>9</sup>, посвященного  $S_N^H$ -реакциям, в литературе накоплен обширный материал по реакциям аминирования, арилирования, алкилирования, цианирования, гетарилирования и другим аналогичным процессам, позволяющим осуществить прямое введение остатков разнообразных нуклеофилов в активированные ароматические соединения карбо- или гетероциклического ряда. Выявлены условия образования анионных  $\sigma^H$ -аддуктов (как первой стадии  $S_N^H$ -реакций)<sup>1–3, 10–19</sup> и особенности их пространственного строения, диссоциации и изомеризации. Изучено явление асимметрической индукции при формировании новой связи нуклеофила с незамещенным атомом углерода в ряду азиниевых солей.<sup>20</sup>



Механизм отщепления «гидридно-подвижного водорода»<sup>†</sup> (вторая стадия  $S_N^H$ -реакций) от дигидропиридинов имеет фундаментальное значение для органической и биорганической химии и остается предметом многочисленных исследований и дискуссий уже почти три десятилетия.<sup>21–28</sup> Важность установления этого механизма имеет не только теоретический интерес. Закономерности превращений дигидропиридинов и механизм переноса гидрид-иона лежат в основе важнейших процессов живой природы с участием никотинамидаденидинуклеотидов и их фосфатов ( $\text{NADH} \rightleftharpoons \text{NAD}$ ,  $\text{NADPH} \rightleftharpoons \text{NADP}$ ) — основных участников метаболизма и процессов энергообеспечения клетки.<sup>21–23, 28–32</sup>

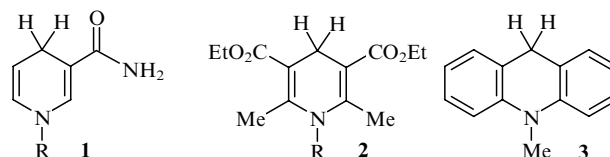


Дискуссия о механизме переноса гидридно-подвижного водорода началась практически сразу же после появления

<sup>†</sup> Термин «гидридно-подвижный водород» используется для обозначения водорода, который может отщепляться либо в виде двух электронов и протона, либо в виде электрона и атома водорода; под гидридным сдвигом подразумевают процесс переноса этих частиц.

первых работ по окислению содержащих его соединений. Повышенное внимание к этой проблеме Косовер<sup>21</sup> объяснил следующим образом: «В установлении механизма окисления пиридиннуклеотидов критическим является выбор между переносом электрона и переносом гидрид-иона». Рассматривают два принципиально разных механизма — одностадийный (синхронный) и ступенчатый (окислительно-восстановительный, одноэлектронный, SET-механизм). В последнем случае различают перенос электрона и атома водорода либо перенос двух электронов и протона. И если биохимики уже давно рассматривают NADH как источник и составляющее звено в цепи транспорта электрона и протона, то среди химиков-органиков, работающих с модельными химическими соединениями, вопрос о природе гидридного переноса все еще остается предметом оживленного обсуждения.

За последние два десятилетия сформировались основные подходы к исследованию реакций переноса гидридно-подвижного водорода, а также к выбору моделей NADH. В качестве моделей чаще всего используют производные 1,4-дигидропиридина: дигидроникотинамиды **1**, эфиры Ганча **2** и *N*-метилакридан (10-метил-9,10-дигидроакридин, AcrH<sub>2</sub>, **3**). Это обусловлено структурной близостью таких соединений к пиридинзависимым дегидрогеназам, а также возможностью широко варьировать их пространственное строение и электронные свойства, влияя тем самым на подвижность гидрид-иона.



В настоящее время в разных странах сформировались авторитетные научные группы, занимающиеся проблемой гидридного сдвига в таких соединениях. Значительный вклад в развитие представлений о механизме и закономерностях окисления дигидропиридинов сделан коллективами под руководством Косовера и Чипмена в США, Страдыня и Дубурса в Латвии, Брюйсе и Мойрокса во Франции, Колтера в Канаде, Оно и Фукуцуми в Японии, Ченга и Цзю в Китае, Хильгерота в Германии, Белецкой и Пожарского в России и др. Например, группа профессора Оно выполнила цикл работ по исследованию закономерности и стереоселективности восстановления различных ненасыщенных систем дигидроникотинамидами, который насчитывает более сотни статей. Сопоставимое количество публикаций по гидридным перемещениям в ряду дигидропроизводных пиридина и акридина имеет группа профессора Фукуцуми, известного специалиста в области исследований процессов одноэлектронного переноса в химии и биологии, одного из редакторов изданной в 2001 г. пятитомной энциклопедии *Electron Transfer in Chemistry*.

Обзор литературы показывает, что в последние 5–10 лет наблюдается ярко выраженный всплеск интереса к изучению механизма окисления дигидропиридинов и их использованию в качестве своеобразного «редокс-рычага» (переносчиков электронов). Это подтверждается ростом числа исследований по созданию на основе этих соединений качественно новых материалов и процессов. Бурное развитие биотехнологий, нанотехнологий и материаловедения, прогресс в области координационной и супрамолекулярной химии способствовали появлению новых работ по изучению механизма гидридных сдвигов. Приобретенные знания о путях окислительно-восстановительных превращений никотинамидаденидинуклеотидов были использованы для полу-

чения антиоксидантов, ингибиторов радикальных и коррозионных процессов, в энантиоселективном синтезе и процессах асимметрического расщепления, в медицине и биохимии, при создании ферментативных реакторов, биоэлектрохимических систем, органических проводников, молекулярных устройств и др.

В настоящем обзоре отражены основные направления и тенденции развития представлений о механизме гидридного переноса в ряду дигидропиридинов и их аналогов, обсуждаемые в литературе в последние два десятилетия. Особенности этого периода в изучении реакций гидридного переноса являются развитие новых способов инициирования и катализа окислительных процессов, а также расширение арсенала физико-химических методов исследования и комбинированного применения различных методов анализа.

## II. Механизмы гидридного переноса при окислении дигидропиридинов

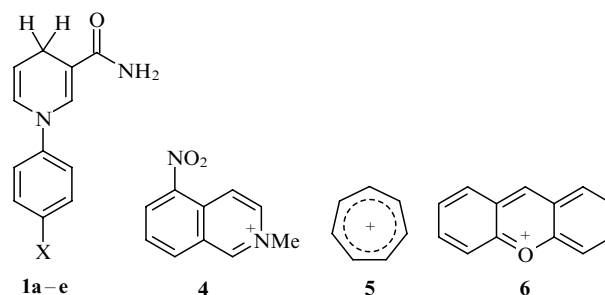
### 1. Теоретические и кинетические методы исследования свойств дигидропиридинов

Сочетание расчетных и кинетических методов исследования окисления дигидропиридинов остается одним из основных направлений изучения механизма реакций гидридного переноса. Развитие одноэлектронных представлений в органической химии,<sup>32, 33</sup> прогресс в исследовании окислительно-восстановительных процессов,<sup>34–36</sup> создание и применение теории одноэлектронного переноса<sup>‡</sup> (теория Маркуса)<sup>36–39</sup> способствовали появлению работ, в которых экспериментальные результаты сопоставлялись с расчетными значениями энергий процесса гидридного переноса и его отдельных стадий.<sup>40–42</sup>

В настоящее время предложены разнообразные методы количественной и качественной оценки «гидридной активности» дигидропиридинов с учетом энергетических, магнитных, химических и структурных критериев.<sup>1, 6, 23</sup> Так, например, сравнение энергетических профилей реакций переноса гидрид-иона и атома водорода, а также протона и двух электронов привело к различным выводам о возможных механизмах процесса.<sup>43–46</sup> Отмечено, что при одноэлектронном механизме переносы электронов и протона осуществляются между разными реакционными центрами, что энергетически невыгодно. Обсуждены влияние растворителя и его реорганизация в переходных состояниях как для одностадийного, так и для ступенчатого механизмов окисления. В результате сопоставления расчетных и экспериментальных данных показано, что в процессах с участием ферментов реализуется одностадийный перенос гидрид-иона, тогда как в растворах модельных соединений — перенос протона и двух электронов. Подобные выводы сделаны и после расчетов уравнения Маркуса, связывающего константы скорости реакции с изменением стандартной свободной энергии, для гидридных переносов между NADH- и NAD-аналогами.<sup>47</sup>

Расчеты изменения свободной энергии Гиббса, коэффициентов Бренстеда и Гаммета выполнены для реакций окисления 1-арил-1,4-дигидроникотинамидов **1a–e** катионами 5-нитроизохинолина (**4**), тропилия (**5**) и ксантилия (**6**).<sup>48</sup> Оказалось, что для катиона изохинолина **4** наиболее вероятен одностадийный перенос гидрид-иона, тогда как для катионов тропилия и ксантилия — первоначальный перенос электрона (одноэлектронный механизм).

‡ Эта теория устанавливает связь между движущей силой окислительно-восстановительных реакций — разницей в энергиях реагентов и продуктов — и их скоростью.



X = OMe (a), Me (b), H (c), Cl (d), Br (e).

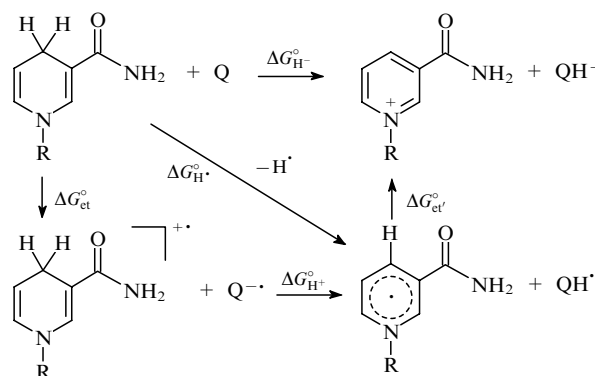
Анализ кинетических данных, в том числе изотопных эффектов, и расчет активационных параметров окисления 1,4-дигидропиридинов (эфиров Ганча) и бензилиденмалонитрилов позволили предложить для этих процессов одностадийный механизм гидридного переноса.<sup>49</sup> На основании оценки влияния структурных факторов заместителей на гидридную подвижность и прямой регистрации радикальных частиц сделан вывод об одноэлектронном механизме отщепления атома водорода при восстановлении радикалов и ион-радикалов рядом 4-замещенных 1,4-дигидропиридинов.<sup>50</sup>

Значительные различия ожидаемых и реальных кинетических изотопных эффектов, разница энергетических профилей одностадийного и ступенчатого гидридных переносов, а также регистрация интермедиатов в реакции 10-метил-9,10-дигидроакридина (**3**) с ионом 1-бензил-3-цианохинолина (см. ниже) не исключают, по мнению авторов работы<sup>51</sup>, возможности гидридного туннелирования.

На основании термодинамически вычисленных энергетических профилей реакций гидридного переноса от 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида (BNAH, **1f**) к производным *n*-бензохинона принят ступенчатый механизм отрыва электронов и протона по схеме электрон–протон–электрон (EPE).<sup>52, 53</sup> Отмечено, что изменения свободной энергии Гиббса для процессов одноэлектронного переноса между дигидроаддуктами и акцепторами электрона хорошо коррелируют с константами скоростей и величинами первичных кинетических изотопных эффектов.

Для реакции хинонов (Q) с дигидропиридинами  $\text{PyH}_2$  (в том числе с 1-бензил-1,4-дигидроникотинамидом) были выполнены<sup>54</sup> расчеты величин изменения энергии Гиббса ( $\Delta G^\circ$ ) для различных стадий переноса подвижного водорода (схема 1) — переноса первого (et) и второго (et') электронов, отщепления протона, атома водорода и гидрид-иона — по формулам (1)–(5) соответственно.

Схема 1



$$\frac{\Delta G_{\text{et}}^{\circ}}{F} = E^{\circ}(\text{PyH}^{+\bullet}/\text{PyH}_2) - E^{\circ}(\text{Q}/\text{Q}^{-\bullet}), \quad (1)$$

$$\frac{\Delta G_{\text{et}}^{\circ}}{F} = E^{\circ}(\text{PyH}^{+}/\text{PyH}^{\bullet}) - E^{\circ}(\text{QH}^{\bullet}/\text{QH}^{-}), \quad (2)$$

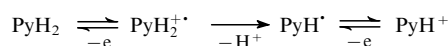
$$\Delta G_{\text{H}^{+}}^{\circ} = 2.3 RT [\text{p}K_{\text{a}}(\text{PyH}^{+\bullet}/\text{PyH}^{\bullet}) - \text{p}K_{\text{a}}(\text{QH}^{\bullet}/\text{Q}^{-\bullet})], \quad (3)$$

$$\Delta G_{\text{H}^{\bullet}}^{\circ} = \Delta G_{\text{et}}^{\circ} + \Delta G_{\text{H}^{+}}^{\circ}, \quad (4)$$

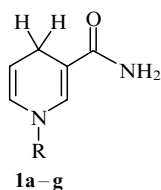
$$\Delta G_{\text{H}^{-}}^{\circ} = \Delta G_{\text{et}}^{\circ} + \Delta G_{\text{H}^{+}}^{\circ} + \Delta G_{\text{et}}^{\circ}, \quad (5)$$

где  $F$  — постоянная Фарадея,  $E^{\circ}$  — окислительно-восстановительный потенциал.

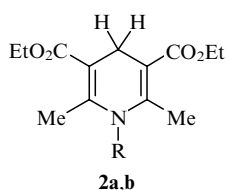
В результате было установлено, что энергетические барьеры одностадийного переноса гидрид-иона для дигидроникотинамида выше, чем при ступенчатом переходе. Сопоставление расчетных данных с экспериментальными значениями первичных кинетических изотопных эффектов, влияние концентрации магния(II) на скорость гидридного переноса и окислительно-восстановительные потенциалы реагентов позволили авторам сделать вывод в пользу одноэлектронного механизма:



Вопрос о возможностях гомолитического и гетеролитического разрыва связей C—H при окислении основных моделей NADH — соединений **1a–g**, **2a,b** и **3** — перхлоратом катион-радикала  $N,N,N',N'$ -тетраметил-*n*-фенилендиамин (TMPA<sup>+</sup>) рассмотрен китайскими исследователями<sup>55</sup> с привлечением термодинамических расчетов, данных циклической вольтамперометрии и калориметрических измерений.<sup>55, 56</sup>



R = 4-XC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (X = OMe (**a**), Me (**b**), H (**c**), Cl (**d**), Br (**e**), F<sub>3</sub>C (**g**), PhCH<sub>2</sub> (**f**))

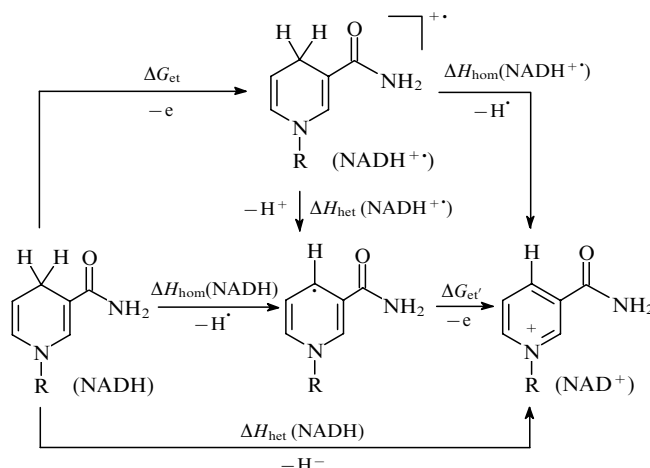


R = H (**a**), Me (**b**)

Энергии гетеролитической и гомолитической диссоциации связей C—H в органическом растворителе (ацетонитриле) составляют 64.2–81.1 и 67.9–73.7 ккал·моль<sup>–1</sup> (для нейтральных форм NADH-моделей) и 4.1–9.7 и 31.4–43.5 ккал·моль<sup>–1</sup> (для катион-радикалов) соответственно. Разность энергий гетеролитического разрыва C—H-связи для BNAH оказалась меньше (на 3.62 ккал·моль<sup>–1</sup>), а для AcrH<sub>2</sub> — больше (на 7.4 ккал·моль<sup>–1</sup>), чем соответствующая энергия гомолитического процесса, в то время как аналогичные величины для соединения **2a** были близки (69.3 и 69.4 ккал·моль<sup>–1</sup>). Следовательно, в дигидропиридинах **1** перенос гидрид-иона должен происходить легче, чем отрыв атома водорода. Для дигидроакридина **3** наблюдается обратная картина, а в случае эфиров Ганча **2** обе возможности равноценны. Данные для катион-радикалов (для всех 10 моделей энергии гомолитической диссоциации связей C—H на 23.3–34.4 ккал·моль<sup>–1</sup> больше, чем соответствующие энергии гетеролитической диссоциации) свидетельствуют в пользу одноэлектронного механизма и того, что перенос протона и электрона на завершающей стадии окисления более реален, чем отрыв атома водорода.

Аналогичным образом впервые оценена<sup>56</sup> вероятность гомолитического или гетеролитического распада нейтральной и катион-радикальной форм NADH в воде (схема 2):

Схема 2



R — аденозиндифосфорбозил.

Авторами были получены следующие значения энергий диссоциации (ккал·моль<sup>–1</sup>):

|                         | NADH <sup>++</sup> | NADH |
|-------------------------|--------------------|------|
| $\Delta H_{\text{het}}$ | 5.1                | 53.6 |
| $\Delta H_{\text{hom}}$ | 36.3               | 79.3 |

Таким образом, перенос протона из катион-радикала NADH<sup>++</sup> в водных растворах должен осуществляться легче, чем отрыв атома водорода, т.е. среди всех возможных механизмов в живых системах ЕРЕ-последовательность наиболее вероятна.

В ряде работ при обсуждении механизма гидридного переноса ставится вопрос о возможности образования комплекса с переносом заряда (КПЗ) и о его положении на координате реакции.<sup>57, 58</sup> Наличие КПЗ доказано с помощью расчетов изменения энтальпии активации для реакций ряда замещенных дигидроакридинов с производными *n*-бензохинона и тетрацианоэтиленом.<sup>26</sup> При этом обнаружены зависимость скорости реакции от температуры и влияние растворителя на изменение энтальпии реакции. Из расчетов констант равновесия стадий электронного и протонного переносов следует, что скоростьопределяющей стадией является депротонирование катион-радикала.

Расчеты изменения свободной энергии элементарных реакций одностадийного и многостадийного механизмов восстановления катионов металлов и хинонов моделями NADH в совокупности с измерениями кинетических изотопных эффектов позволили предложить ступенчатый механизм переноса гидрид-иона.<sup>59–61</sup>

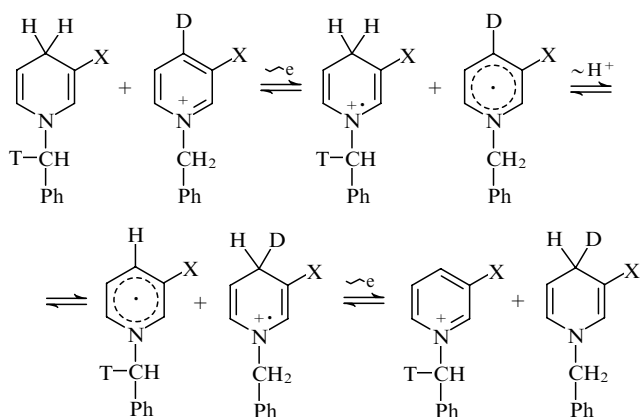
Результаты теоретических исследований, выполненных для различных моделей никотинамидадениндинуклеотидов, не дают однозначного ответа на вопрос об одностадийном или ступенчатом механизме переноса гидрид-подвижного водорода. Необходимо иметь в виду, что большинство расчетов сделано для моделей в газовой фазе без учета влияния растворителя, однако они могут быть использованы при сравнении реакционной способности производных дигидропиридина.

В работах<sup>24, 62–66</sup> изучено влияние на скорость гидридного переноса таких факторов, как первичный и вторичный изотопный эффекты, кислотно-основный катализ, природа растворителя, стерические и электронные эффекты заместителей в субстрате, присутствие комплексов или ионов металла, фотоиницирование. Полученные экспериментальные данные могут трактоваться как в пользу одноступен-

чатого гидридного переноса, так и в пользу многоступенчатого (одноэлектронного) механизма.

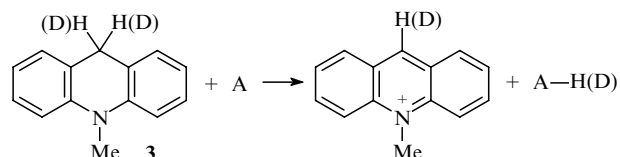
Измерение изотопных эффектов — кинетического (первичного и вторичного) и распределения метки в продуктах реакции — дает информацию о скоростьопределяющей стадии разрыва связи C—H, а также позволяет сделать вывод о существовании интермедиатов. Максимальный первичный кинетический изотопный эффект  $K_H/K_D$ , отражающий синхронный перенос гидрид-иона и рассчитанный для связей C—H, составляет  $\sim 7$ . Нормальные вторичные кинетические изотопные эффекты, характеризующие изменение гибридизации атома углерода ( $sp^3 \rightarrow sp^2$ ) в переходном состоянии, имеют величины  $K_H/K_D \sim 1$ .<sup>26, 43, 44, 54</sup>

Подробное исследование механизма гидридного переноса проведено на примере меченных дейтерием (D) и тритием (T) *N*-бензилдигидроникотинамидов и их четвертичных солей.<sup>67</sup> За ходом реакции наблюдали по изменению радиоактивности исходных соединений и конечных продуктов реакции. Вторичные тритиевые эффекты переноса атома водорода оказались аномальными, тогда как первичный дейтериевый эффект совпал с ожидаемым. Нормальные тритиевые вторичные изотопные эффекты, отвечающие гидриднему переносу, должны иметь значение  $\sim 1.2$  при изменении гибридизации с  $sp^3$  на  $sp^2$  и  $\sim 0.83$  для перехода  $sp^2$  в  $sp^3$ . Аномалии вторичных изотопных эффектов объясняются большим вкладом индукционного эффекта изотопа в стабильность катион-радикала, который образуется в результате переноса электрона. Константа равновесия одноэлектронной стадии при этом увеличивается, что способствует возникновению аномалии. Вследствие симметрии реагентов и продуктов реакции профиль свободной энергии также должен быть симметричным, поэтому единственный механизм, согласующийся с симметрией реакции, включает последовательные переносы электрона, затем протона и снова электрона (EPE). Для BNAH эту последовательность можно представить следующим образом:



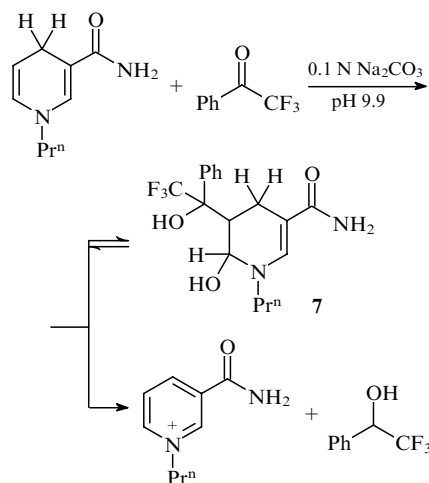
X = C(O)NH<sub>2</sub>.

Наличие изотопных эффектов при гидридном переносе не дает однозначного ответа, в какой форме (протон, атом водорода, гидрид-ион) отщепляется водород на скоростьопределяющей стадии. Исследование вторичных изотопных эффектов, особенно тритиевых, может дать информацию об изменениях в переходном состоянии. Однако Колтер и соавт.<sup>68</sup> высказывают сомнения на этот счет. В качестве модели NADH ими был изучен *N*-метилакридан (3), дающий сравнительно стабильные радикальные частицы за счет аннелирования пиридинового кольца бензольными ядрами. Продуктом его окисления является катион акридиния.



A — бензохинон, тетрацианохинодиметан, хлоранил, тетрацианоэтилен.

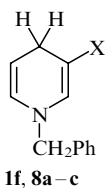
Авторы рассматривают два механизма реакции: одностадийный перенос гидрид-иона и перенос электрона и атома водорода. Зарегистрированные аномальные изотопные эффекты не объясняются, а высказывается лишь предположение о возможности туннелирования. Большие значения первичного изотопного эффекта и совпадение их с распределением изотопной метки в продуктах говорят скорее в пользу ступенчатого, а не синхронного механизма. Следует особо подчеркнуть необходимость тщательной и осторожной интерпретации измерений изотопных эффектов, при которой должны быть учтены результаты подробного изучения реакционных смесей, возможности протекания побочных реакций, параллельных и равновесных процессов. Все эти данные могут сильно повлиять на выводы. Так, например, в одной из своих наиболее цитируемых работ Стеффенс и Чипмен<sup>69</sup> наблюдали аномально высокие первичные изотопные эффекты в реакциях различных дигидропиридинов с трифторацетофеноном. Распределение метки в продуктах отличалось от определяемого кинетикой реакции. На основании этого авторы предположили существование ион-радикальных интермедиатов гидридного переноса. Однако позднее Чипмен опроверг прежние выводы, сообщив,<sup>70</sup> что несоответствие в изотопных эффектах связано с обратимым образованием ковалентного аддукта 7, не лежащего на координате окислительно-восстановительной реакции.



О необычной конденсации продуктов взаимодействия хлоридов *N*-( $\alpha,\alpha$ -дихлорбензил)пиридиния с хлорид-ионом или пиридинами сообщено в работе<sup>71</sup>. Предполагается, что в 4-замещенных 1,4-дигидропиридинах происходит перенос протона из геминального узла дигидропиридинового цикла на бензильную дихлорметиленовую группу с замещением атома хлора и образованием соответствующих катионов пиридиния. При использовании дейтеропиридина получены доказательства в пользу переноса в ходе окислительно-восстановительного процесса водорода (или дейтерия) в виде катиона, а не гидрид-иона или атома водорода.

При исследовании окисления 3-замещенных 1-бензил-1,4-дигидропиридинов 1f и 8a — с ионами меди, феррицианидом,

йодидом *N*-метилакридиния было оценено<sup>72</sup> влияние заместителей в положении 3 гетероциклического ядра на скорость процесса.

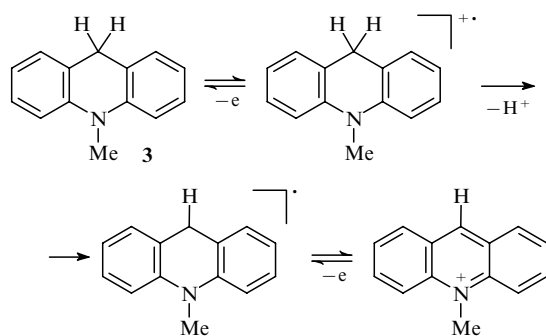


X = C(O)NH<sub>2</sub> (**1f**), C(S)NH<sub>2</sub> (**8a**), CO<sub>2</sub>Me (**8b**), Ac (**8c**).

Авторы сделали несколько неожиданный, на наш взгляд, вывод о том, что при окислении органическим катионом реализуется одностадийный перенос гидрид-иона, а при взаимодействии с неорганическими катионами реализуется одноэлектронный ступенчатый путь.

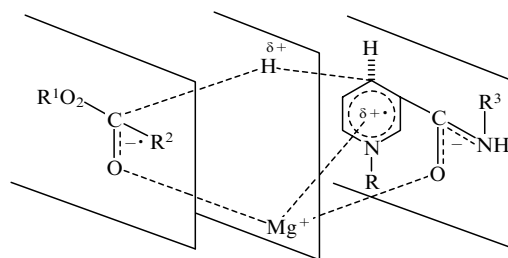
Изучение кинетики и механизма окисления 10-метил-9,10-дигидроакридина (**3**) соединениями хрома(VI, V или IV) показало,<sup>25</sup> что окисление AcrH<sub>2</sub> до AcrH<sup>+</sup> хромат-ионом в среде вода–ацетонитрил протекает по одноэлектронному механизму и ингибируется кислородом. Первой стадией является образование катион-радикала AcrH<sub>2</sub><sup>•+</sup> с последующей ионизацией до нейтрального радикала и переносом электрона на последней стадии с формированием AcrH<sup>+</sup> (схема 3).

Схема 3



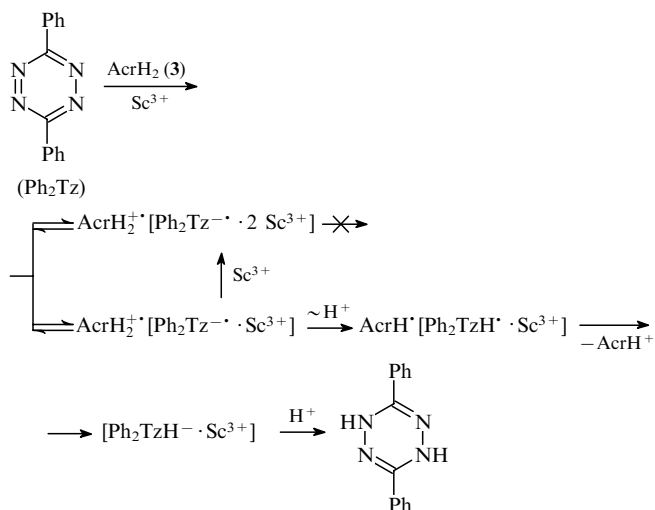
Часто объектами исследования являются системы дигидропиридин–акцептор электрона, в которых перенос H<sup>+</sup> происходит в присутствии иона металла. Такие системы более сложны, но именно они наиболее близки к биохимическим процессам, катализируемым пиридинзависимыми дегидрогеназами. Известно,<sup>66</sup> что ионы цинка ускоряют перенос атома водорода между коферментом и субстратом. Восстановление метилбензоилформиата аналогом 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида в присутствии ионов магния сопровождается аномальными кинетическим и «продуктовым» изотопными эффектами, что связано со способностью иона металла стабилизировать переходное состояние, в котором происходит перенос электрона от дигидросоединения к акцептору.<sup>73</sup> Ион магния может увеличивать способность дигидропиридинов к отдаче электрона α-кетозфирам, трифторацетофенону, diketонам и другим акцепторам электрона<sup>74,75</sup> или уменьшать, как это показано на примере реакции BNAH с тиопивалофеноном.<sup>73</sup>

Попытка объяснить роль иона металла в процессе переноса электрона предпринята в работе<sup>76</sup>. Предполагается, что в промежуточном комплексе магний координирован с молекулой дигидропиридина и акцептором (параллельные плоскости обозначают ориентацию реагентов в пространстве).



В результате такой координации на атоме углерода C(4) пиридинового кольца сосредотачивается положительный заряд (сдвиг сигнала протона H(4) в слабое поле в спектре ЯМР<sup>1</sup>H), что способствует отрыву протона, а не гидрид-иона. Это предположение подтверждено в статье<sup>54</sup>, авторы которой наблюдали изменение одноэлектронных окислительных потенциалов дигидропиридинов в присутствии иона Mg<sup>2+</sup> в среднем на 0.2 В, тогда как окислительный потенциал *N*-метилакридана в присутствии Mg<sup>2+</sup> не менялся, поскольку акридан не образует комплекс с металлом.

Ряд работ посвящен изучению окисления дигидроакридинов с использованием ионов металлов или их комплексов. Сообщено<sup>77</sup> о высокой активности фенолятных радикальных комплексов щелочных металлов (Na, K). Первичные кинетические изотопные эффекты свидетельствуют в пользу механизма переноса электрона и протона. Кобальтовый комплекс тетрафенилпорфирина и декаметилферроцен катализируют перенос электрона от акридана к *n*-бензохинонам.<sup>78</sup> Показано,<sup>79</sup> что гидридный перенос от 10-метил-9,10-дигидроакридина (**3**) к 3,6-дифенил-1,2,4,5-тетразину (Ph<sub>2</sub>Tz) реализуется только в присутствии ионов скандия(III), которые промотируют электронный перенос вследствие образования комплекса Ph<sub>2</sub>Tz–металл.



О механизме ступенчатого окисления с отщеплением водорода или заместителя в 9-алкил-10-метил-9,10-дигидроакридинах при катализе мономерными и димерными комплексами кобальта в присутствии хлорной кислоты сообщалось в работе<sup>80</sup>. Авторы статьи<sup>61</sup> описали ускорение одноэлектронного окисления акридана и 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида (**1f**) в присутствии комплексных соединений рутения(IV).

Наблюдаемые различия во влиянии ионов металлов на скорость переноса атома или иона водорода, неопределен-

ность природы связи металла с донором гидрид-иона (как с исходным соединением, так и с переходным состоянием) не позволяют сегодня делать обоснованных выводов о механизме этих сложных реакций. Следует, по-видимому, упростить изучаемые системы, выявив по отдельности характер взаимодействия катиона металла с дигидросоединением, с акцептором гидрид-иона и с ион-радикальными интермедиатами, а также оценив возможности стабилизации этих частиц, выхода из сольватной клетки и т.д.

## 2. Электрохимическое моделирование

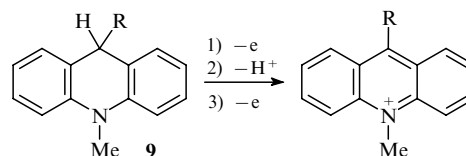
Участие никотинамидных кофакторов в процессах транспорта электрона и протона предопределило интерес химиков и биологов к изучению их окислительно-восстановительных свойств на примере различных модельных соединений.<sup>21, 22, 24, 27</sup> Измерение окислительных потенциалов NADH на различных электродах, определение условий его электрохимической регенерации, биокатализ и электрокаталитическое окисление NADH описаны в работах<sup>81–86</sup>. Распространено мнение,<sup>23</sup> что из-за особенностей протекания электродных реакций в растворах и специфики двойного электрического слоя на границе фаз электрод–раствор процесс гидридного переноса с участием дигидропиридинов в электрохимических условиях является весьма приблизительно моделью реальных электрохимических реакций в организме. Однако электрохимический метод позволяет не только измерять индивидуальные электрохимические характеристики вещества, но и регистрировать короткоживущие частицы, осуществлять электроорганический синтез, медиаторный катализ и превращения NADH, NAD и их моделей. Наблюдаемый в последнее десятилетие рост числа публикаций (см., например,<sup>85–89</sup>) в области биоэлектрохимии, связанных с регенерацией никотинамидных производных, конструированием и иммобилизацией новых электродных систем, созданием электрохимических ферментативных реакторов, говорит о перспективности данного направления исследований.

Выявлены закономерности электрохимического поведения окисленной и восстановленной форм никотинамидного кофактора.<sup>84</sup> Найдено,<sup>88, 89</sup> что медиаторный электрокатализ и модификация электродов позволяют значительно уменьшить перенапряжение и облегчить окисление NADH и увеличить выход NAD. Хорошими окислителями NADPH являются органические соединения, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях с переносом двух электронов и одновременно выступающие как доноры/акцепторы протонов (например, *орто*- и *пара*-замещенные хиноны, фенилендиамины, аминифенолы). NADH-Зависимые ферменты, находящиеся в контакте с электродом, обеспечивают высокую эффективность биоэлектрокаталитического окисления NADPH, что наблюдается, например, при использовании дифоразы в сочетании с различными хинонами, флавионами или виологенами. Изучены закономерности, связывающие структуру и активность искусственных аналогов NADP<sup>+</sup>, а также возможность их иммобилизации<sup>90</sup> и использования вместо природных.<sup>91</sup>

В работе<sup>92</sup> описано влияние строения дигидропиридинов (эфиров Ганча) на их реакционную способность. Авторы отмечают недостатки электрохимического моделирования процесса окисления дигидропиридинов, не учитывающего влияния природы и строения партнера-окислителя, а также растворителя. Сопоставление ферментативного и электрохимического окисления дигидропиридинов не позволило сделать однозначный выбор между принципиально различными механизмами этого процесса, связанными с переносом гидрид-иона и атома водорода.<sup>93</sup> Оказалось, что 3,5-бифунк-

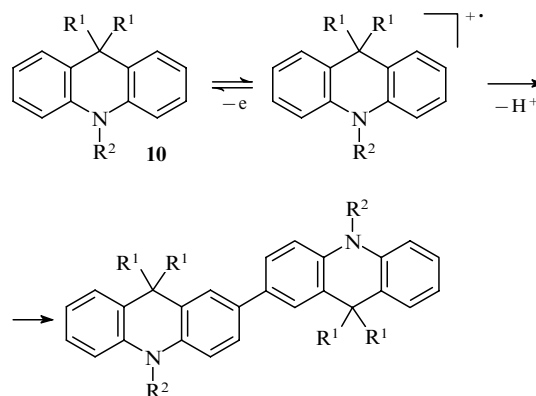
циональные производные 1,4-дигидропиридинов необратимо окисляются на вращающемся платиновом электроде до соответствующих пиридинов с затратой двух электронов и двух протонов, причем отрыв протона не лимитирует общую скорость реакции.<sup>94</sup> Однако авторы статьи<sup>95</sup> наблюдали потенциалопределяющее влияние стадии депротонирования катион-радикала, который образуется после переноса электрона от молекулы дигидропиридина.

Большая серия работ посвящена исследованию электрохимического окисления 9-замещенных 9,10-дигидроакридинов **9** в сочетании с химическими и спектральными методами. При окислении этих соединений солью двухвалентной меди выявлено,<sup>96</sup> что на 1 моль акридана расходуется 2 г-атома Cu<sup>2+</sup>. Авторы также установили, что электрохимическое окисление акриданов, как и других дигидроазинов,<sup>97, 98</sup> протекает по ЕРЕ-механизму, аналогичному представленному на схеме 3.



R = Me, Ph, NPhMe.

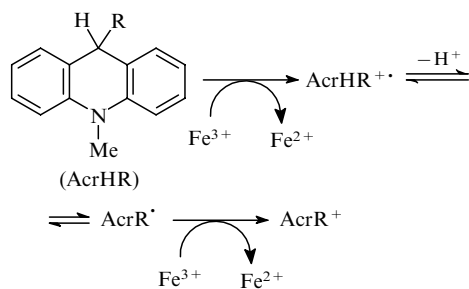
Позднее результаты исследования<sup>96</sup> были подтверждены в работах<sup>99–101</sup>, посвященных окислению различных 9,10-дигидроакридинов. Данные циклической вольтамперометрии, электролиза при контролируемом потенциале, а также химических синтезов показали, что 9,9-дизамещенные 9,10-дигидроакридины **10** окисляются до монокатион-радикалов (обратимый одноэлектронный перенос), а после отщепления протона происходит димеризация образующихся радикалов до легкоокисляющихся 2,2'-би(акридановых) систем.<sup>100</sup>



R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph.

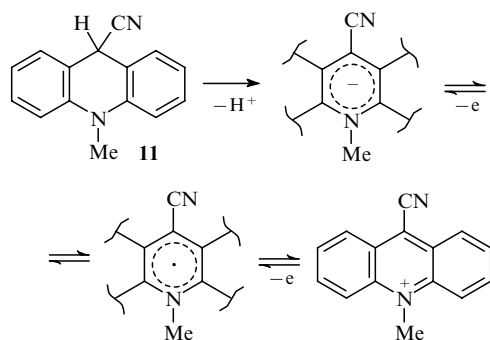
В то же время окисление 9H-акриданов **9** протекает по ЕРЕ-механизму и приводит к акридиниевому катиону, причем на циклической вольтамперограмме зафиксирован пик, отнесенный к процессу восстановления протонов, что является дополнительной аргументацией предлагаемой схемы окисления.

Методом циклической вольтамперометрии изучена серия 9-алкилакриданов **9** (AcHR).<sup>102</sup> Варьируя скорости развертки потенциала, авторам удалось зарегистрировать обратимое образование катион-радикалов при окислении акриданов и радикалов при восстановлении сопряженных катионов соответственно. При электрохимическом и химическом окислении (под действием соли трехвалентного железа) подтвержден механизм ЕРЕ.



На данном примере было показано, что стадия депротонирования катион-радикала является скоростью определяющей. Заместитель в геминальном узле акрида способствует повышению потенциала окисления по сравнению с незамещенным соединением (AcrH<sub>2</sub>). Это повышение незначительно по величине в случае алкильных электронодонорных заместителей и более существенно в случае электроноакцепторных.

Ранее ЕРЕ-механизм окисления был зарегистрирован для производных 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида, содержащих различные заместители в бензольном кольце.<sup>54</sup> Электронодонорные заместители в положении 9 акридиниевого катиона способствуют увеличению отрицательных потенциалов одноэлектронного восстановления и образованию нейтральных радикалов, лежащих на пути реакции электрохимического окисления соответствующего акрида.<sup>26</sup> Электроноакцепторные заместители в C(sp<sup>3</sup>)—H-фрагменте дигидросоединений существенно снижают их способность к гидридному отщеплению и увеличивают сродство к электрону сопряженных азиниевых катионов.<sup>103</sup> Так, введение цианогруппы в положение 9 акрида приводит к окислению дигидросоединения не только по механизму ЕРЕ, но и ЕЕР. Более того, в определенных условиях от дигидропроизводного может отщепиться водород в виде протона.<sup>104, 105</sup> Так, при окислении 9-цианоакрида **11** в присутствии нитрита натрия, взятого в качестве основания, наблюдался отрыв протона и затем последовательный перенос двух электронов (РЕЕ-механизм).<sup>106</sup>



Электрохимическое окисление незамещенного *N*-метил-акрида (**3**) до *N*-метилакридиниевого катиона в присутствии пиридиновых оснований также протекает по механизму одноэлектронного переноса (ЕРЕ).<sup>101</sup> Применение спектрофотометрии и электрохимических методов анализа позволило определить константы скорости депротонирования катион-радикала AcrH<sub>2</sub><sup>•+</sup> в зависимости от силы основания, а также рассчитать величины рK<sub>a</sub>.

Таким образом, электрохимическое моделирование процесса окисления дигидроазинов позволяет зафиксировать короткоживущие интермедиаты гидридного переноса — ион-радикалы и радикалы. Существование этих типов интер-

медиатов подтверждено различными физико-химическими методами.

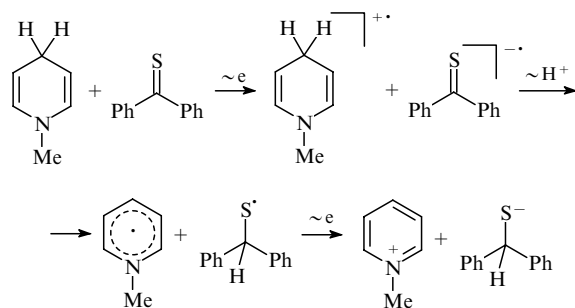
### 3. Регистрация радикальных продуктов

Радикальные формы никотинамидных кофакторов (NAD<sup>•</sup>) могут участвовать в реакциях окисления и восстановления, катализируемых ферментами. Пиридинные радикалы возникают при присоединении одного электрона к пиридиновому иону или при отщеплении атома водорода от дигидропиридина, например при облучении. Они генерируются также из пиридиновых комплексов с переносом заряда в результате фотохимических реакций, причем дигидропиридины способны выступать в качестве доноров электрона в комплексах с переносом заряда. Пиридинные радикалы могут димеризоваться с образованием необычных π-комплексов (π-меров).

Для непосредственного фиксирования одноэлектронных процессов при гидридном переносе используют спектроскопию ЭПР, которая так же, как электрохимические методы позволяет обнаружить промежуточные радикальные и ион-радикальные частицы.

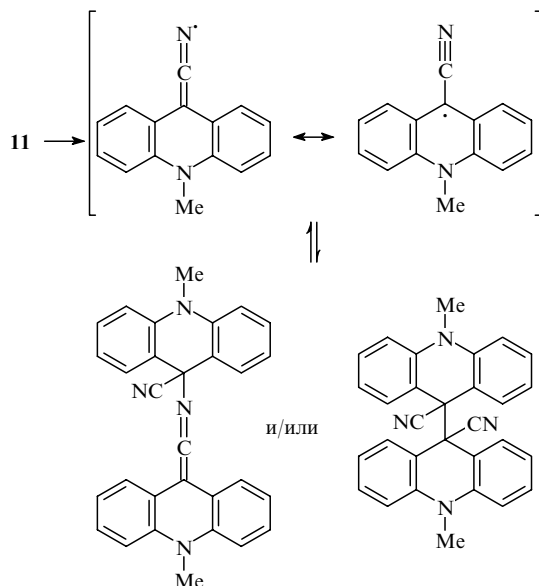
Возникновение радикалов при химическом окислении различных дигидроаддуктов пиридинового ряда подтверждено образованием димерных продуктов<sup>107–109</sup> и с помощью радикальных ловушек (дифенилпикрилгидразина, 2,4,6-три-(*трет*-бутил)фенола, нитроксидов и др.).<sup>21, 110</sup> Прямое восстановление стабильных радикалов и катион-радикалов 1,4-дигидропиридинами позволило наблюдать радикальные производные пиридинов с помощью спектроскопии ЭПР.<sup>48</sup> Свободно-радикальные продукты зарегистрированы при облучении УФ-светом тройной смеси, состоящей из бромбензола, ароматического имина и 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида в ацетонитриле.<sup>111</sup> Радикалы и катион-радикалы обнаружены при исследовании фотоиндуцированного окисления 1,4- и 1,2-дигидропиримидинов хинонами.<sup>112</sup>

Непосредственная регистрация пиридинных радикалов затруднена в силу их высокой активности по отношению к окисляющим агентам. Тем не менее, варьируя условия реакции и строение дигидроаддуктов и используя специальные приемы наблюдения за быстрыми процессами, удалось зарегистрировать методом ЭПР образование радикалов при окислении ВНАН хинонами и кислотами.<sup>113–116</sup> Замораживанием раствора дигидропиридина и тиобензофена в ТГФ был зафиксирован анион-радикал тиобензофена, который далее превращался в свободный радикал и в анион, в то время как дигидропиридин окислялся до катиона пиридиния в результате последовательного переноса электрона, протона и электрона.<sup>117</sup>



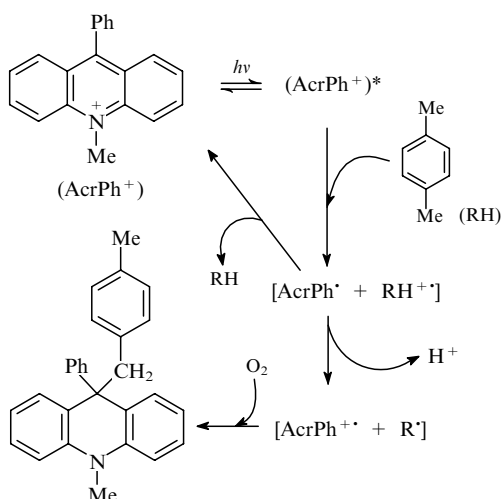
Методом ЭПР зафиксировано образование радикалов при восстановлении катионов 4-ацетил-1-бензил-*N,N*-диизопропилникотинамида (ABNA) и 1-бензил-4-фенилникотинамида (PhBNA) в присутствии катиона трехвалентного скандия, который образует комплексы с соответствующими пиридинами.<sup>118</sup>

Бензоаннелирование пиридинового кольца и введение в геминальный узел электроноакцепторного заместителя стабилизируют возникающие при окислении дигидросоединений радикальные интермедиаты. Зафиксировано образование стабильного 9-цианоакридинильного радикала при окислении акрида **11** кислородом воздуха в присутствии цианид-иона и *трет*-бутилата калия, взятых в качестве оснований.<sup>104</sup> Устойчивый в течение нескольких часов радикал акридина получен окислением в инертной атмосфере 10-метил-9-циано-9,10-дигидроакридина (**11**) в присутствии нитрит-иона в электрохимической ячейке, помещенной в резонатор спектрометра ЭПР.<sup>106</sup> Этот радикал способен обратимо димеризоваться в интервале температур от  $-30$  до  $20^\circ\text{C}$ .<sup>119</sup>

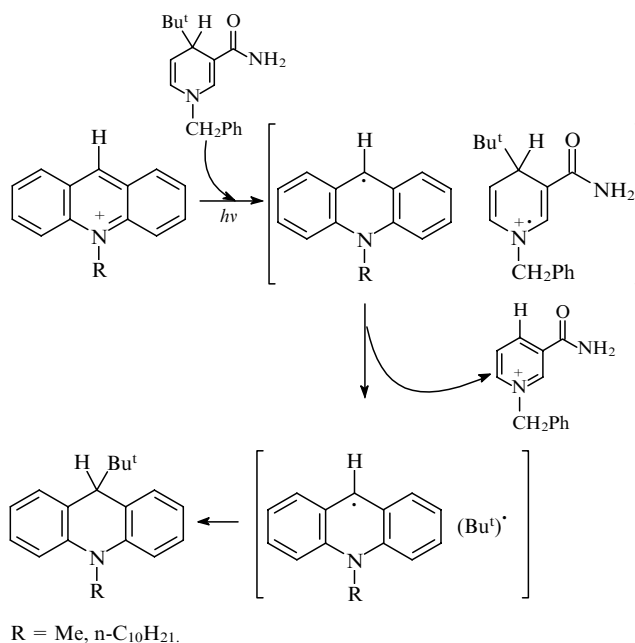


Химическое окисление акрида **11** в ДМФА под действием *n*-бензохинона и кислорода воздуха в присутствии нитрита лития также позволило зарегистрировать методом ЭПР образование цианоакридинильного радикала. Подобные спектры были получены при восстановлении катиона *N*-метилакридиния цианид-ионом, а также катиона *N*-метил-9-цианоакридиния боргидридом натрия,<sup>120</sup> что подтверждает возможность одноэлектронного переноса от таких соединений.<sup>121, 122</sup>

Прямую регистрацию ион-радикальных и радикальных продуктов, образующихся при фотоинициированном взаимодействии 10-метил-9-фенил-9,10-дигидроакридина с *n*-ксилолом, осуществили авторы работы.<sup>123</sup>



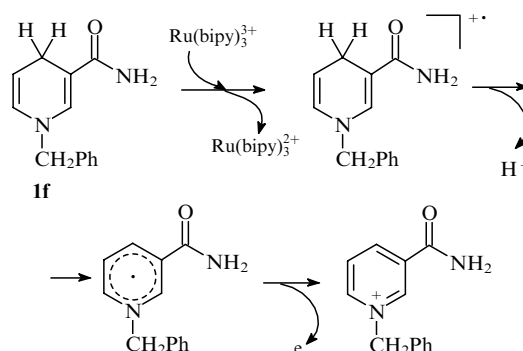
Исследовано фотоиндуцированное алкилирование катиона акридиния 1-бензил-4-*трет*-бутил-1,4-дигидроникотинамидом.<sup>124</sup> Интересным представляется не только факт обнаружения радикальных частиц, но и отщепление *трет*-бутильного радикала от катион-радикального аналога NADH, обусловленное влиянием стерических факторов на свойства дигидросоединений и промежуточных продуктов их окисления.



В последующих работах (см., например,<sup>125</sup>) авторы использовали катион акридиния как катализатор фотоиндуцированного селективного окисления ароматических соединений, которое происходит через образование радикальных продуктов.

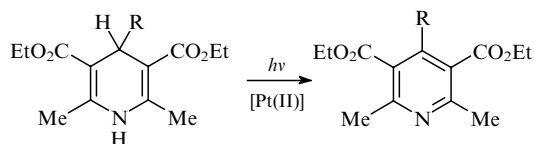
С использованием ЭПР-техники быстросмешиваемого потока в комбинации со спектрофотометрическим методом остановленной струи были зарегистрированы катион-радикалы 9-замещенных *N*-метилакридинов **9**.<sup>102</sup>

Получены прямые доказательства образования катион-радикала 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида при его окислении бипиридилными комплексами железа(III) и рубидия(III).<sup>53, 126, 127</sup>



Результаты измерения скорости депротонирования катион-радикала 1-бензил-1,4-дигидроникотинамида и наблюдаемый при этом кинетический изотопный эффект свидетельствуют в пользу одноэлектронного механизма гидридного переноса.

Преимущественный путь реакции через образование радикальных интермедиатов описан для фотокаталитического окисления эфиров Ганча в присутствии терпиридного комплекса платины.<sup>128</sup>



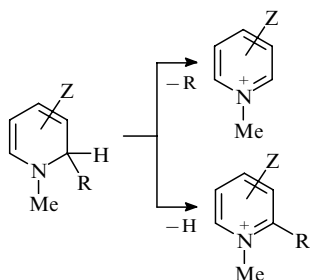
Спектроскопия ЭПР в сочетании с другими инструментальными методами контроля химических реакций позволяет получить полезную информацию о механизме процессов с участием радикалов. Однако несмотря на многочисленные факты регистрации ион-радикальных частиц при окислении дигидроазинов, а также на появление целого ряда работ, посвященных непосредственному изучению свойств пиридиновых радикалов, остаются сомнения, что спектроскопия ЭПР дает однозначный ответ на вопрос, лежат ли регистрируемые радикальные частицы на координате реакции?

#### 4. Масс-спектрометрическая фрагментация

С помощью метода масс-спектрометрии электронного удара можно исследовать процессы ионизации субстратов и сопоставлять их с механизмом протекания химических реакций самой различной природы. Данные масс-спектрометрии также дают информацию о связи между структурой молекулы и ее реакционной способностью.<sup>129, 130</sup>

Масс-спектрометрическое исследование стабильности тетрагидропиридинов, аннелированных пяти- и шестичленными гетероциклами, выполнено в работе<sup>131</sup>. Предложены критерии масс-спектрометрической оценки устойчивости. Правильность оценки устойчивости аннелированных тетрагидропиридинов с помощью предложенного масс-спектрометрического критерия (соотношение пиков молекулярного иона или катион-радикала и 1,4-дизазиниевого иона) подтверждена химическими экспериментами. Показано, что стабильность тетрагидропиридинов зависит как от природы и ориентации гетероцикла, так и от характера и размера заместителя.

В работе<sup>132</sup> впервые сопоставлены результаты измерения устойчивости к электронному удару и склонности к ароматизации дигидроазинов с экспериментальными данными по их химическому окислению. Особенностью ароматизации этих соединений является образование дигидроазинов сопряженных катионов за счет отщепления как заместителя R, так и гидридно-подвижного водорода.



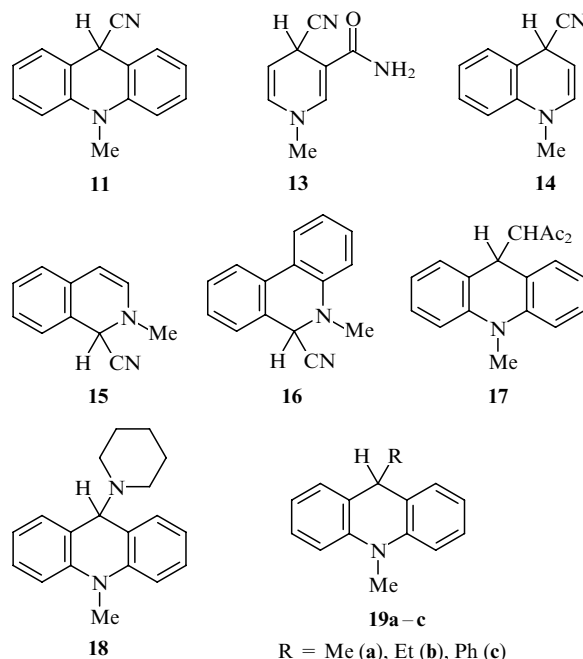
В качестве масс-спектральных критериев путей ароматизации дигидроазинов использовали соотношение интенсивностей пиков катион-радикалов, возникающих при электронном ударе, и пиков, соответствующих отщеплению атома водорода или заместителя от молекулярных ионов. Следует обратить внимание на то, что одноэлектронный окислительно-восстановительный механизм предполагает образование катион-радикала, который идентичен молекулярному иону ( $M^+$ ), возникающему при электронном ударе. Это свидетельствует о соответствии процессов ароматизации

Таблица 1. Данные масс-спектрометрической фрагментации дигидроазинов.<sup>132</sup>

| Соединение | Характеристические пики, $m/z$ (интенсивность, %) |           |           | Фрагмент, отрыв которого наиболее вероятен при ароматизации |
|------------|---------------------------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------|
|            | $M^+$                                             | $[M-H]^+$ | $[M-R]^+$ |                                                             |
| <b>11</b>  | 220 (49)                                          | 219 (77)  | 194 (31)  | $-H^+$                                                      |
| <b>13</b>  | 163 (39)                                          | 162 (26)  | 137 (100) | $-CN^+$                                                     |
| <b>14</b>  | 170 (41)                                          | 169 (69)  | 144 (36)  | $-H^+$                                                      |
| <b>15</b>  | 170 (99)                                          | 169 (99)  | 144 (100) | $-H^+$ , $-CN^+$                                            |
| <b>16</b>  | 220 (36)                                          | 219 (34)  | 194 (100) | $-CN^+$                                                     |
| <b>17</b>  | 293 (39)                                          | 292 (4)   | 194 (100) | $CH(COMe)_2$                                                |
| <b>18</b>  | 278 (12)                                          | —         | 194 (100) | $-C_5H_8N^+$                                                |
| <b>19a</b> | 209 (43)                                          | 208 (6)   | 194 (100) | $-CH_3^+$                                                   |
| <b>19b</b> | 223 (7)                                           | —         | 194 (100) | $-C_2H_5^+$                                                 |
| <b>19c</b> | 271 (100)                                         | 270 (39)  | 194 (14)  | $-H^+$                                                      |

ции дигидросоединений, протекающих при электронном ударе, и химических превращений под действием дегидрирующих агентов. Однако необходимо помнить, что процесс химического окисления, протекающий в растворе, может существенно отличаться от процесса, реализующегося в газовой фазе.

При исследовании процесса ароматизации ряда производных дигидропиридина, содержащих в геминальном узле донорные или акцепторные заместители (табл. 1), получено достаточно хорошее соответствие продуктов химического окисления результатам масс-спектральных экспериментов. Это можно объяснить (с определенной долей допущения) образованием катион-радикала — первичного интермедиата процесса химического окисления.<sup>24–27, 102–104</sup>



R = Me (a), Et (b), Ph (c)

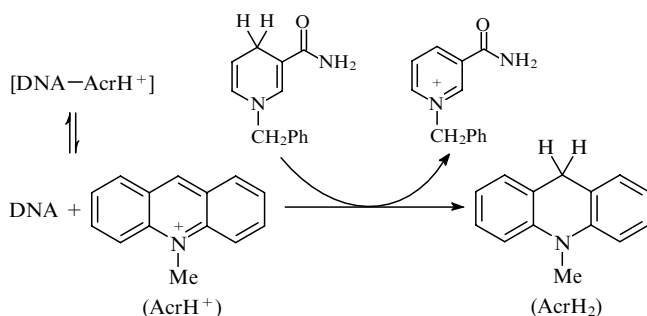
Осуществление процесса в газовой фазе, высокая температура, жесткие условия образования катион-радикала делают регистрацию масс-спектров приблизительной моделью химического эксперимента. Тем не менее, как показывают полученные результаты, метод масс-спектрометрии может дать полезную информацию для оценки влияния электронных эффектов заместителей, стерических факторов, гетеро- и бензоаннелирования на устойчивость NADH-моделей и о возможных направлениях ароматизации.

## 5. Моделирование биохимических реакций

В последние годы увеличивается число работ по исследованию механизма гидридного переноса с использованием различных моделей, приближающих химические системы к биохимическим. Они затрагивают в первую очередь катализ окислительно-восстановительных реакций ионами и комплексами металлов, фотоиницирование процессов, применение медиаторов и промежуточных веществ.<sup>30–32, 133, 134</sup> Для расчетов энергий процесса гидридного переноса с участием ферментов широко привлекаются квантово-химические методы.<sup>40, 135–137</sup>

Японские химики<sup>138</sup> на примере окисления NADH системой, моделирующей дыхательную цепь, показали, что синтез АТФ сопровождается переносом электронов. С помощью спектральных исследований был установлен факт переноса электрона от NADH к флавиновому аналогу, затем к геминному комплексу и кислороду. Модельные реакции этого типа осуществлены также в работах<sup>84, 139, 140</sup>.

Изучение закономерностей, связывающих структуру и активность искусственных аналогов NADP<sup>+</sup>, а также возможностей иммобилизации этих производных<sup>90</sup> позволило определить условия их использования вместо природных соединений.<sup>91</sup> Исследовано влияние ДНК на процессы окисления ВНАН фотоиндуцированным кислородом<sup>141</sup> и катионом акридиния, а также восстановления катиона хинолиния дипиридилным комплексом рутения.<sup>142</sup> Показана эффективность ДНК в ускорении фотоиндуцированного электронного переноса от донора (Ru(bipy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>) к катиону хинолиния (QuH<sup>+</sup>), о чем свидетельствует сдвиг потенциала одноэлектронного восстановления катиона QuH<sup>+</sup> в положительную область за счет интеркаляции QuH<sup>+</sup> с молекулами ДНК. Образующийся при электронном переносе радикал QuH<sup>•</sup> может стабилизироваться за счет π–π-интеркаляции с двумя основаниями из цепи ДНК. Методом лазерного флэш-фотолиза зарегистрирован электронный спектр такой системы (без ДНК поглощения не наблюдается). Противоположная картина участия ДНК наблюдается при переносе гидрид-иона от ВНАН к катиону AcrH<sup>+</sup>: в присутствии ДНК происходит ингибирование процесса окисления дигидро-соединения, что объясняется трудностями интеркаляции объемного иона AcrH<sup>+</sup> основаниями из цепи ДНК.<sup>143</sup>



Описаны изотопные эффекты и влияние температуры на их величину для процессов переноса протона с участием трансгидрогеназ.<sup>144</sup> На основе никотинамидных соединений созданы различные компактные химические коферментные реакторы.<sup>145, 146</sup> Можно упомянуть, например, ферментативный реактор, позволяющий проводить энатиселективное восстановление пирувата до L-лактата с высоким выходом.<sup>147</sup>

В работе<sup>148</sup> приведены аргументы в пользу ЕРЕ-механизма восстановления липофильных хинонов под действием NADH-моделей. Динамика фотоиндуцированного электронного переноса при окислении 1-бензил-1,4-дигидропиридина интеркалированными в ДНК катионами акридиния, хиноли-

ния и фенантридиния в присутствии бипиридилного комплекса рутения изучена в работе<sup>149</sup>. Сдвиг восстановительных потенциалов катионов, интеркалированных в ДНК, в область более положительных значений и ускорение реакции в присутствии комплексов металла являются дополнительными доказательствами ступенчатого механизма гидридного переноса. Однако авторы работы<sup>150</sup> не исключают возможности одноэлектронного механизма восстановления флавинов под действием NADH. Спектроскопически с использованием метода остановленной струи они зарегистрировали образование комплекса с переносом заряда.

Незначительные кинетические изотопные эффекты, наблюдавшиеся при восстановлении D-скиллы дигидро-никотинамидом, по мнению авторов статьи<sup>151</sup>, свидетельствуют в пользу одностадийного механизма переноса гидрид-иона. Однако термодинамический анализ реакций восстановления хинонов под действием NADPH<sup>152</sup> дает основания для принятия ступенчатого ЕРЕ-механизма отщепления гидридно-подвижного водорода.

Изучен фотобактериальный катализ процесса одноэлектронного переноса от NADPH к ферредоксину или флаво-оксину.<sup>153</sup> Кинетические исследования методом остановленной струи подтверждают ступенчатый механизм восстановления флаводоксина ферментами. Равновесие в системе NADPH–флавин описано в работе<sup>154</sup>, в которой спектроскопическими и электрохимическими методами обнаружены интермедиаты гидридного переноса.

Стереоселективность восстановления NO-содержащих цитохромов дигидропиридинами является, по мнению авторов статьи<sup>155</sup>, доказательством прямого переноса гидрид-иона. Однако в аналогичной системе NADH–цитохром (см.<sup>156</sup>) зарегистрированы интермедиаты гидридного переноса, а также показано влияние заместителей на скорость реакции окисления.

Выявленные закономерности протекания процессов с участием дигидропиридинов в модельных или реальных биологических системах, понимание механизма реакций гидридного переноса и способов регулирования этих реакций позволили рекомендовать многие из изученных соединений в качестве биомиметиков и биопротекторов, ингибиторов бактериальных процессов, нейротекторов и нейромодуляторов, радиопротекторов, антидиабетических и антидерматических препаратов и др.<sup>157–163</sup>

Таким образом, сочетание химических, электрохимических и ферментативных моделей является перспективным направлением изучения реакций гидридного переноса.

## III. Пространственное строение дигидропиридинов и стереоспецифичность процесса гидридного переноса

При изучении процессов, моделирующих NADH–NAD-переходы, необходимо учитывать существенную перестройку системы дигидропиридин–пиридиновый катион, что связано с изменением sp<sup>3</sup>-гибридизации атома углерода геминального узла на sp<sup>2</sup>-состояние. При этом изменяются не только ароматичность, химические, магнитные, электрохимические, физические и энергетические характеристики молекулы, но и ее пространственное строение. Как известно, биологическая активность соединений связана с их структурой. Ферменты, ко многим из которых кофактором является дигидроникотинамидное производное, проявляют чувствительность к стереоконфигурации взаимодействующих с ними субстратов, т.е. пространственное строение последних определяет стереоспецифичность биохимических процессов.<sup>29–31</sup>

Развитие метода рентгеновской спектроскопии позволило непосредственно «рассмотреть» структуру дигидропи-

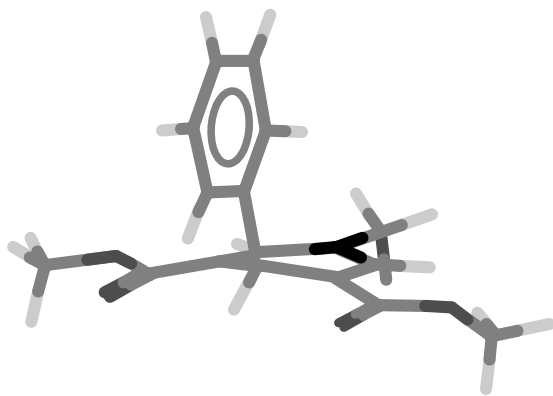


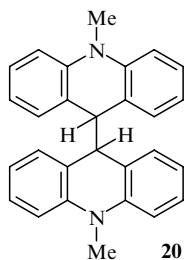
Рис. 1. Пространственное строение 1-метил-3,5-ди(метоксикарбонил)-4-фенил-1,4-дигидропиридина. <sup>164</sup>

ридинов, оценить влияние на конформацию исследуемого аналога NADH различных заместителей.

Наличие  $sp^3$ -гибридизованных атомов углерода в дигидропиридинах приводит к нарушению их планарности, характерной для ароматических солей пиридиния. Рентгеноструктурные данные для 1-метил-3,5-ди(метоксикарбонил)-4-фенил-1,4-дигидропиридина показывают, что возникающие напряжения вызывают перегиб плоскости пиридинового цикла по оси N—C(4) (рис. 1), <sup>164</sup> а также различную степень экранирования гидридно-подвижного водорода заместителем в геминальном узле. <sup>165, 166</sup>

Экранирование геминального атома водорода объемными заместителями снижает «гидридную активность» дигидропроизводных, в результате чего стерические препятствия превалируют над электронными эффектами. <sup>167</sup> Было бы интересным оценить длину и энергию связей C( $sp^3$ )—H геминального узла в ряду родственных соединений. Именно пространственные факторы, по-видимому, ответственны за процесс отщепления заместителей, который иногда наблюдается при окислении дигидропиридинов. <sup>54, 102, 132</sup>

Для 9-замещенных 10-метил-9,10-дигидроакридинов также наблюдается хорошо выраженный перегиб пиридинового цикла по оси N—C(9) со средним значением двугранного угла  $150^\circ$  (см. <sup>168–171</sup>). На примере димера акридина **20** (рис. 2) показано, <sup>172</sup> что напряжение гетероциклической системы объясняет легкость диссоциации продуктов рекомбинации акридинильных радикалов. <sup>119, 169</sup>



В работе <sup>102</sup> обсуждено пространственное строение дигидроакридиновых катион-радикалов, образующихся при окислении 9,10-дигидроакридинов солью железа(III). С помощью ЭПР-техники быстросмешиваемого потока в комбинации с методом остановленной струи были зарегистрированы катион-радикалы 9-замещенных *N*-метилакридинов **9**. Константы сверхтонкого расщепления рассчитывали путем сравнения наблюдаемых спектров ЭПР с результатами компьютерного моделирования с привлечением молекулярно-орбитальных расчетов. Расчеты показали, что акридановая система имеет конформацию ванны с аксиальным

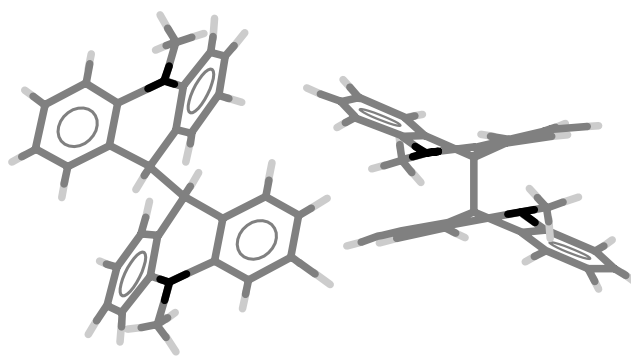
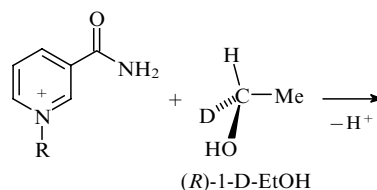


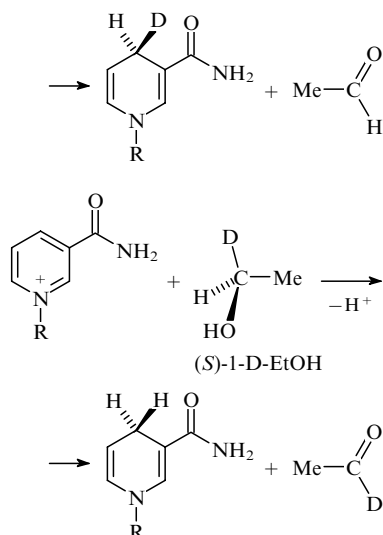
Рис. 2. Пространственное строение димера *N*-метилакридина **20**.

расположением заместителя R и экваториальным расположением атома водорода при атоме C(9). Высказано предположение, что именно стерические требования заместителей определяют реакционные свойства катион-радикалов.

Весьма интересным, на наш взгляд, представляется расчет, показавший неэквивалентность экваториального и аксиального атомов водорода в незамещенном дигидроакридине. Вполне вероятно, что дифференциация геминальных атомов водорода объясняется не только пространственными причинами. Термодинамическую нестабильность утратившей ароматичность системы усиливают и зарядовые эффекты, которые действуют совместно со структурными факторами. Возможно, этот факт способствует стереоспецифичности процесса восстановления различных субстратов незамещенными дигидропиридинами, которые находятся в активированном переходном состоянии, инициированном одноэлектронным переносом. После отщепления протона пространственно напряженный активный пиридиновый катион-радикал превращается в нейтральный радикал, структура которого близка к катионной, и после вторичного электронного переноса образуется термодинамически более выгодная плоская молекула ароматического катиона пиридиния или его аналога. <sup>173</sup>

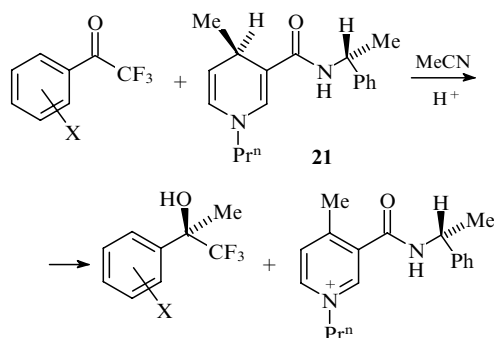
Особенность процессов, протекающих в организме, состоит в том, что в реакцию вовлекаются только определенные стереоизомеры, и в результате получают стереохимически чистые продукты. <sup>30, 174</sup> Стереоспецифичность лежит в основе проявления биологических свойств одним из энантиомеров и действия многих лекарственных препаратов. В ферментативных процессах, протекающих в живых организмах, роль хирального распознающего фрагмента выполняет белковая цепь. Восстановительные процессы с участием NADH протекают стереоселективно. Образование одного из стереоизомеров связано с тем, что ферменты (дегидрогеназы) различают энантиотопные атомы водорода при атоме C(4) в 1,4-дигидропиридиновом цикле. Экспериментальное доказательство стереоспецифичности переноса гидридно-подвижного водорода получено при изучении окисления меченного дейтерием этанола. Действительно, при окислении (*R*)-1-D-этанола дейтерий обнаружен в восстановленной форме NADD при атоме C(4), имеющем *R*-конфигурацию, а при окислении (*S*)-1-D-этанола весь дейтерий переходит в ацетальдегид. <sup>30</sup>





Для моделирования природных процессов в синтетические дигидропиридины специально вводят хиральные заместители. При образовании хирального реакционного комплекса взаимное расположение реагентов определяется лишь структурными факторами. Возникающая разница в энергиях диастереомерных переходных состояний обеспечивает энантиомерный избыток одного из аддуктов. Региоспецифическая конверсия NAD–NADH интенсивно изучается в последнее время, так как NADH является необходимым компонентом различных биоорганических процессов, сопровождающихся образованием хиральных органических соединений.

В качестве примера приведем стереоселективное восстановление ряда кетонов, осуществленное Оно с соавт.<sup>175</sup> с использованием специально синтезированных модельных соединений **21**. Процесс характеризуется высокими значениями энантиоселективности.



X = H, Me, OMe, Cl, Br.

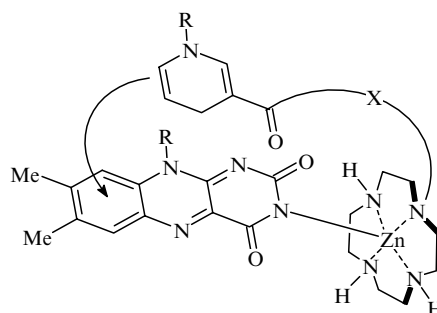
Наряду с пространственными взаимодействиями хиральное распознавание обеспечивают электронные эффекты заместителей. В работе<sup>63</sup> сообщается о стереоселективности, контролируемой электронным влиянием карбонильной группы при окислении NADH производными *n*-хинона. Структурные эффекты заместителей в положении 4 определяют также реакционную способность 1,4-дигидропиридинов в реакциях со стабильными радикалами.<sup>50</sup>

Выполнены квантово-химические расчеты поверхности потенциальной энергии изомеров 2-метил-4(*R* или *S*)-метил-1,4-дигидропиридинов в газовой фазе и в растворе расширенным методом Хартри–Фока в базе 6-311.<sup>176</sup> Показано, что стереоселективность восстановления с помощью NADH-

аналогов контролируется стерическими и электронными свойствами заместителей в положении 4, а также полярностью растворителя.

Энантиоселективные взаимодействия часто протекают через стадию образования активных прохиральных радикальных частиц. Многочисленные примеры подобных реакций приведены в обзоре<sup>177</sup>. Эти факты говорят в пользу одноэлектронной природы восстановительных процессов, осуществляемых на основе соединений дигидропиридинового ряда.

Хиральные NADH-модели, обеспечивающие стереоселективность гидридного переноса, получены на основе бензо[*b*]-1,6-нафтиридинов.<sup>178</sup> Система, состоящая из дигидроникотинамида и комплексного соединения цинка, была использована при восстановлении флавина.<sup>179</sup>

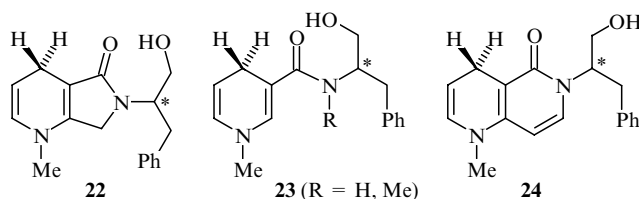


X — хиральное соединительное звено.

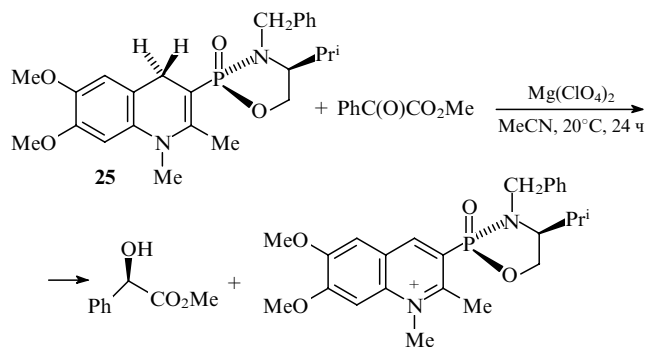
Об участии бипиридных комплексов рутения и других металлов в региоселективном восстановлении субстратов с использованием NADH-моделей сообщается в работах<sup>180, 181</sup>.

В литературе можно найти также сведения о стереоспецифичности гидридного переноса в NAD-зависимых синтазах при синтезе антибиотиков;<sup>182</sup> о конформационном обмене карботиоамидной группы при гидридном переносе между трансгидрогеназой и тионикотинамидным аналогом NADH;<sup>183</sup> о факторах, влияющих на стереоселективность гидридного переноса между NADH-моделью и NO-связанным цитохромом P450,<sup>155</sup> кетозифрами<sup>184</sup> и дегидрогеназами.<sup>185</sup>

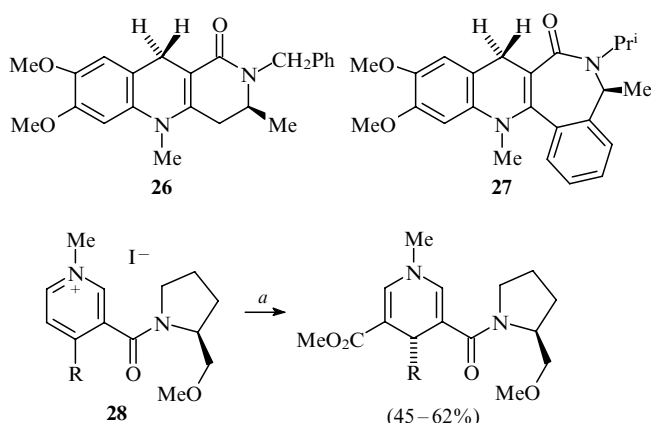
Серия работ французских ученых посвящена синтезу и применению хиральных моделей NADH. Так, в статье<sup>186</sup> осуществлены детальные ЯМР-исследования асимметрического восстановления метилбензоилформиата дигидропиридинами **22–24**.



Новые хиральные NADH-модели были получены на основе гидрированного хинолина.<sup>187–189</sup> Оказалось, что электронодонорные группы в бензольном кольце хинолина повышают его способность к отщеплению гидрид-иона, что обеспечивает высокую степень восстановления метилбензоилформиата хинолином в присутствии иона магния. Энантиоселективность восстановления определяется концентрацией металла. Наилучшие результаты (*ee* 45%) были получены для дигидрохинолина **25**.<sup>187</sup>

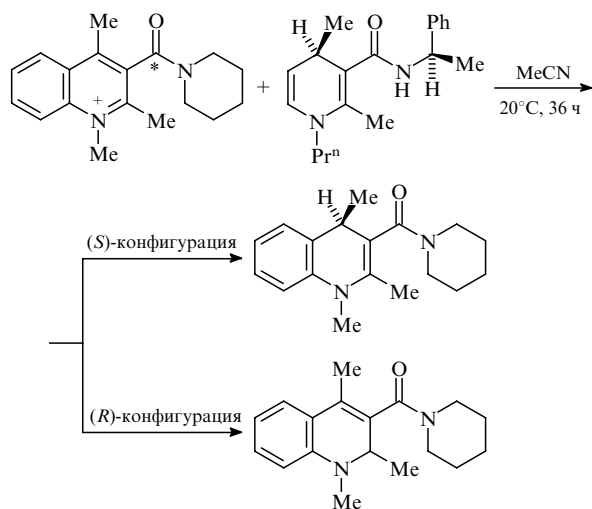


Модели, способствующие увеличению стереоселективности гидридного переноса, были синтезированы на основе бензо[*b*]-1,6-нафтиридина **26**, его аналога **27**<sup>178</sup> и пиридиновых солей **28**.<sup>190</sup>



$\text{R} = \text{Me}, \text{Bu}^n, \text{Ph}$ ;  $a$  — 1)  $\text{R}_2\text{CuLi}$ , 2)  $(\text{Cl}_3\text{CCO})_2\text{O}$ , 3)  $\text{MeONa}$ .

Оптически активное модельное соединение NAD на основе хинолина было восстановлено хиральным дигидропиридином<sup>191</sup> с образованием смеси соответствующих 1,2- и 1,4-дигидрохинолинов. Ориентация карбонильной группы в хинолине определяет регио- и энантиоселективность продуктов реакции: (*S*)-изомер образует преимущественно хиральный 1,4-аддукт с *ee* 96%.



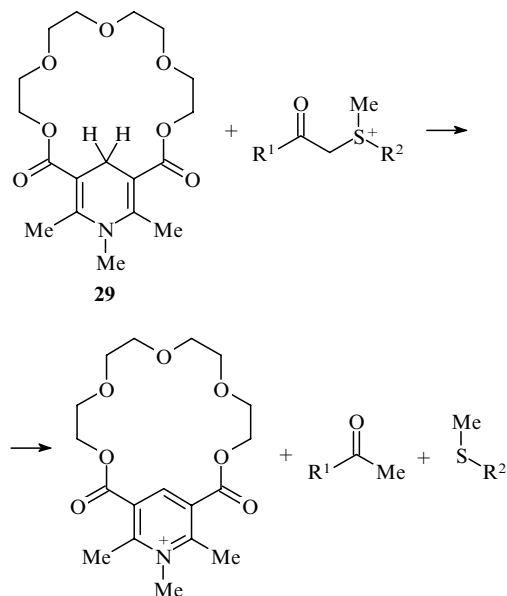
Описано<sup>192</sup> региоселективное восстановление трифлата 1-бензилникотинамида в присутствии бипиридного комплекса рутения. Высокой энантиоселективной восстановительной способностью обладают мостиковые NADH-аналоги,<sup>147</sup> а также производные 1-бензил-3-(*n*-толуолсульфонил)-1,4-дигидропиридина.<sup>193</sup>

Способность NADH и их синтетических моделей к энантиоселективным взаимодействиям наряду со склонностью к одноэлектронному переносу делает дигидропиридины и их аналоги уникальными соединениями, поскольку обычно при образовании радикалов оптическая активность не сохраняется.

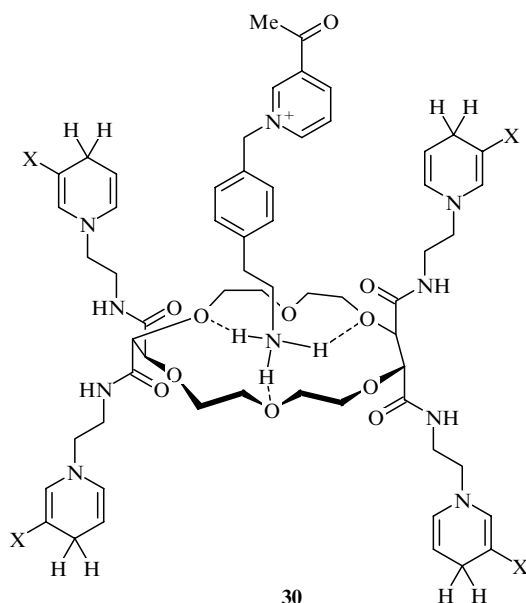
#### IV. Молекулярные устройства на основе дигидропиридиновых производных

К объектам супрамолекулярной химии относятся структуры, в которых проявляются невалентные взаимодействия: водородные связи, электростатические эффекты, гидрофобные силы и др. Именно этими взаимодействиями объясняют способность к быстрому и обратимым изменениям биологических молекулярных структур — нуклеиновых кислот, белков, ферментов.<sup>194</sup> При создании супрамолекулярных устройств большой интерес представляют исследования процессов переноса гидрид-иона на химических моделях NADH, изучение «тонкого» механизма таких реакций и выяснение связей структура—свойство.

Было обнаружено, например, что макроциклы, содержащие 1,4-дигидропиридиновые фрагменты, значительно ускоряют процессы переноса атома водорода. В работах<sup>195, 196</sup> в качестве донора гидрид-иона использовали краун-эфир дигидропиридина **29**. Скорость реакции эфира **29** с соединениями-акцепторами оказалась в 2700 раз больше, чем в случае классических эфиров Ганча или 1-метил-1,4-дигидропиридина.



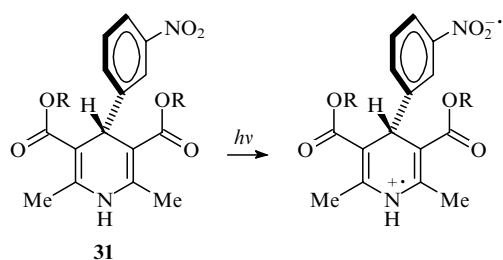
Известен пример<sup>197</sup> эффективного восстановления пиридиновых фрагментов внутри супрамолекулярных образований типа **30** за счет переноса атома водорода от дигидропиридинов, находящихся в периферийных положениях.



X = C(O)NHBu<sup>n</sup>.

Такие внутрикомплексные реакции первого порядка ингибируются катионами, способными к комплексообразованию.<sup>194</sup> Как отмечалось выше, влияние ионов или комплексов металлов на перенос атома водорода — характерная особенность реакций окисления дигидропиридинов.

Для создания новых фотоиндуцируемых систем с внутримолекулярным переносом электрона было предложено использовать 4-(*m*-нитрофенил)дигидропиридин **31**.<sup>198</sup>



R = Alk.

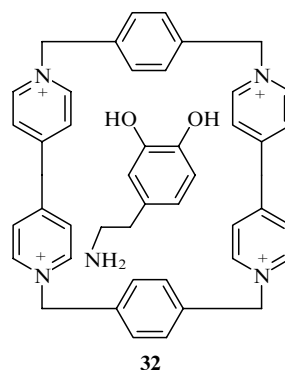
Молекулярный магнетизм — по сути супрамолекулярное явление, поскольку порождается коллективными свойствами компонентов системы, содержащими неспаренные электроны, и зависит от относительного расположения этих соединений в организованных ансамблях и кристаллических структурах. В настоящее время весьма актуален поиск высокоспиновых компонентов органической (свободные радикалы, карбены или соли с переносом заряда), металлоорганической (комплексы металлов) или неорганической (координационные центры металлов) природы.<sup>199–202</sup> По этой причине понятен интерес к ион-радикальным солям на основе дигидропиридиновых производных. Синтез и механизм образования анион-радикальных солей из незамещенного акрида, *N*-метилакрида и 1-пропил-1,4-дигидропиридина с рядом акцепторов  $\pi$ -электронов (тетрацианохинодиметаном, дицианодихлор-*n*-бензохиноном, тетрацианоэтиленом и др.) приведены в работе<sup>203</sup>.

Аналогичные соединения получены авторами настоящего обзора окислением 10-метил-9-циано-9,10-дигидроакрида **11** до соответствующих анион-радикальных и дианионных солей с катионом цианоакридина. Такие соли имеют очень небольшую электрохимическую щель, а именно, небольшую разность потенциалов обратимого окисления и восстановления. Возможное применение подобных

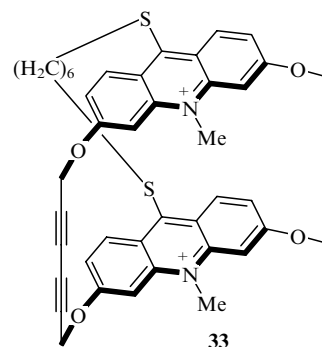
систем — создание на их основе молекулярных переключателей, проводников, полупроводников, преобразователей видимого света в электрическую энергию (солнечные элементы) и наоборот, нелинейно-оптических материалов и т.д.

Образование водородных связей,  $\pi$ – $\pi$ -стэкинг или кулоновские взаимодействия могут быть использованы для распознавания аминокислот, нуклеотидов, гетероциклов за счет комплементарного связывания. Упомянулось,<sup>142</sup> что подобные взаимодействия оказывают влияние на перенос электронов и гидрид-иона с участием ДНК при окислительно-восстановительных взаимодействиях интеркалатов ДНК с NAD- и NADH-моделями.

Системы, содержащие заряженные пиридиновые кольца, позволяют эффективно использовать в процессе их распознавания электростатические взаимодействия и структурные факторы. Исследованы надмолекулярные комплексы с переносом заряда, образованные циклобис(паракуват-*n*-фениленом) в качестве модели молекулярного рецептора и различными нейромедиаторами (например, дофамином — соединение **32**).<sup>204</sup> Аналогичные структуры описаны в работах<sup>205–207</sup>.



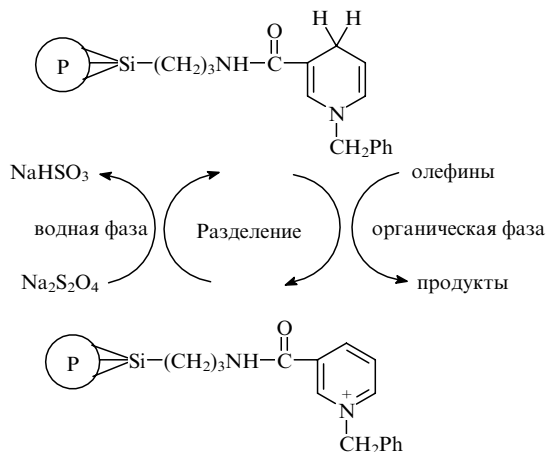
Производные *N*-метилакридина, являющиеся акцепторами анионных и нейтральных нуклеофилов, могут входить в состав макроциклических бисинтеркалатов (таких как, например, соединение **33**), способных к взаимодействию с нуклеозидами, нуклеотидами и плоскими анионными субстратами.<sup>208, 209</sup>



Наряду с гомогенными процессами молекулярного распознавания в растворах известно и гетерогенное распознавание на поверхностях или в объеме организованных упорядоченных фаз и твердых материалов. Примерами такого рода процессов являются образование твердых соединений включения — клатратов — при использовании цеолитов или иных природных сорбентов, а также интеркалирование при формировании трубчатых глин, создание гибридных органо-неорганических структур с использованием золь-гель-методов.<sup>194</sup> Получено NADH-модельное соединение, иммобилизованное на полисилоксановой основе,<sup>210</sup> которое обеспечивает легкое восстановление оле-

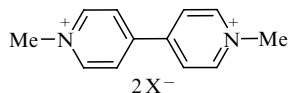
финов и выделение продуктов реакции, а также рециклизацию восстановителя. Данная экологически чистая технология восстановления олефинов иммобилизованным дигидропиридином в двухфазной системе приводится как пример «зеленой химии» (green chemistry) (схема 4). К этой категории относятся многие каталитические превращения природных соединений, протекающие в мягких условиях с конверсией реагентов.<sup>211</sup>

Схема 4



P — силикат.

Окислительно-восстановительные процессы, которые реализуются при NAD – NADH-переходах, могут быть осуществлены в молекулярных устройствах, преобразующих акты молекулярного распознавания в электронные сигналы. В качестве таких веществ были изучены хиноны, а также 1,1'-диметил-4,4'-бипиридиневый дикатион.<sup>207</sup>



Пиридиниевые катионы **34**, связанные длинной цепочкой сопряженных C=C-связей, являются фрагментами так называемых молекулярных проводов.<sup>194</sup> В таких олигомерах катионы пиридиния используются в качестве акцепторов электронов, способных к образованию устойчивых радикалов.

Сообщается<sup>212, 213</sup> о создании супрамолекулярных ансамблей на основе 10-карбоксиметил-9-мезитилакридиниевого иона и фуллеренового кластера с оксидом титана(IV) или оксидом олова(IV) для осуществления конверсии свето-

вой энергии. Разработаны системы, состоящие из донорно-акцепторных комплексов металлов, доноров и акцепторов гидрид-иона на основе дигидропиридинов и катионов акридиния и используемые в качестве фотокатализаторов.<sup>214</sup>

Макроциклические NADH-модели, содержащие два или четыре никотинамидных фрагмента, получены в работе<sup>215</sup>. В присутствии иона магния как катализатора такие макроциклические дигидропиридины избирательно восстанавливают этилбензоилформиат. На основе пиридиниевого катиона и дигидропиридина синтезированы макроциклические NAD- (соединение **35**) и NADH-модели (соединение **36**), способные к образованию комплексов типа «гость – хозяин».<sup>216, 217</sup>

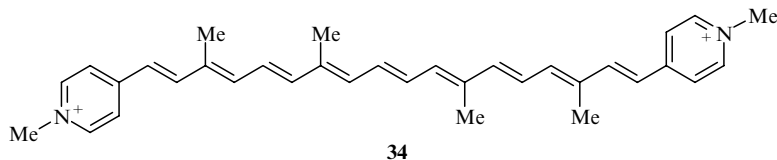
Приведенный выше материал показывает, что изучение механизма переноса водорода  $NAD \rightleftharpoons NADH$  на примере модельных соединений позволяет приблизиться к пониманию процессов живой природы, а также предоставляет возможности для создания устройств, рецепторов и новых материалов различного назначения.

\* \* \*

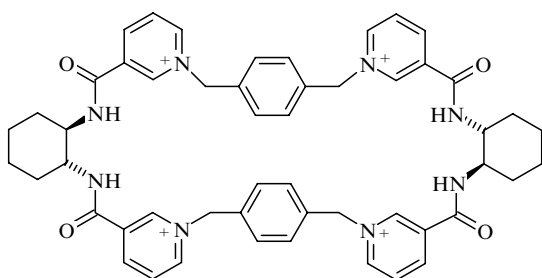
Обзор работ по окислению дигидропиридинов и их аналогов позволяет сделать вывод, что несмотря на продолжающуюся дискуссию об одноактном или ступенчатом механизме гидридного переноса, в современной литературе преобладают данные в пользу последнего. Отметим, что последовательный перенос электрона, протона и электрона (ЕРЕ-механизм) принят химиками как наиболее вероятный путь гидридного переноса с участием коферментов.

Нобелевский лауреат Альберт Сент-Дьерди утверждал, что жизнь управляется именно электронами. В живых системах электроны за счет поглощения веществом солнечного света поднимаются на более высокие энергетические уровни, а затем порциями отдают свою избыточную энергию. Важно отметить, что электроны осуществляют этот цикл поодиночке, возбуждаясь и проходя через цитохромы, поскольку центральный атом металла в цитохромах может испытывать только одноэлектронные превращения.<sup>218</sup>

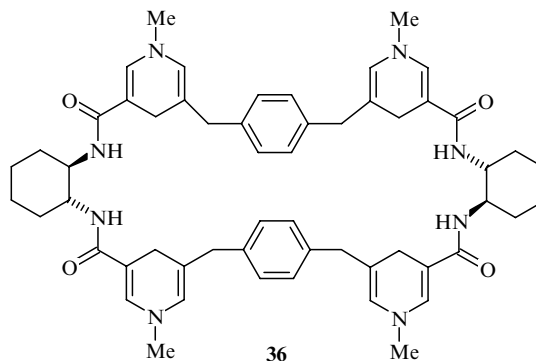
Исследование тонкого механизма разрыва связи  $C(sp^3) - H$  в дигидроазилах в последнее время обрело второе дыхание в связи с созданием на основе этих соединений лекарственных препаратов и технических материалов, ферментативных реакторов и биоэлектрохимических систем, молекулярных устройств (переключателей, антенн, сенсоров и т.п.), а также в связи с использованием частично гидрированных гетероаренов в качестве реагентов для стереоселективного восстановления различных ненасыщенных систем.



34



35



36

## Литература

- O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. Academic Press, New York, 1994
- F.Terrier. *Nucleophilic Aromatic Displacement. The Influence of the Nitro Group*. VCH, New York, 1991
- D.N.Kozhevnikov, V.L.Rusinov, O.N.Chupakhin. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **82**, 261 (2002)
- S.Ostrowski, N.Urbańska, A.Mikus. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4373 (2003)
- C.M.A.Sanches, M.J.Iglesias, I.J.P.Alvarez, F.L.Ortiz. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8441 (2003)
- M.Makosza, K.Wojciechowski. *Chem. Rev.*, **104**, 2631 (2004)
- Д.Джоуль, К.Миллас. *Химия гетероциклических соединений*. Мир, Москва, 2004
- О.А.Реутов, А.Л.Курц, К.П.Бутин. *Органическая химия*. Бином, Москва, 2005
- О.Н.Чупахин, И.Я.Постовский. *Успехи химии*, **45**, 908 (1976)
- В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Успехи химии*, **53**, 1648 (1984)
- O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas. *Tetrahedron*, **44**, 1 (1988)
- V.N.Charushin, O.N.Chupakhin, H.C.van der Plas. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **43**, 301 (1988)
- O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, A.I.Chernyshev. In *Progress in NMR Spectroscopy. Vol. 20*. (Eds J.M.Emsley, J.Feeney, L.H.Sutcliffe). Pergamon Press, Oxford; New York, 1988. P. 95
- V.N.Charushin, S.G.Alexeev, O.N.Chupakhin, H.C.van der Plas. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **46**, 73 (1989)
- O.N.Chupakhin, S.G.Alexeev, B.V.Rudakov, V.N.Charushin. *Heterocycles*, **33**, 931 (1992)
- Д.Н.Кожевников, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин. *Успехи химии*, **67**, 707 (1998)
- О.Н.Чупахин, Д.Г.Береснев. *Успехи химии*, **71**, 803 (2002)
- В.Н.Чарушин, В.Л.Русинов, Л.И.Русинова, О.Н.Чупахин. *Вестн. УГТУ-УПИ*, **37**, 26 (2004)
- V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *Pure Appl. Chem.*, **76**, 1621 (2004)
- И.Н.Егоров, Г.В.Зырянов, В.Л.Русинов, О.Н.Чупахин. *Успехи химии*, **74**, 1176 (2005)
- Э.Косовер. В кн. *Свободные радикалы в биологии*. Т. 2. (Под ред. У.Прайора). Мир, Москва, 1979. С. 9
- И.Я.Постовский, О.Н.Чупахин, А.И.Матерн. *Химия гетероцикл. соединений*, 1299 (1984)
- А.Ф.Пожарский. *Теоретические основы химии гетероциклов*. Химия, Москва, 1985
- A.Ohno. *J. Phys. Org. Chem.*, **8**, 567 (1995)
- O.Pestovsky, A.Bakac, J.N.Espenson. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 13422 (1998)
- S.Fukuzumi, K.Ohkubo, Y.Tokuda, T.Suenobu. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4286 (2000)
- P.N.Barlett, E.Simon. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4014 (2003)
- S.Fukuzumi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 177 (2006)
- В.И.Слесарев. *Химия. Основы химии живого*. Химиздат, С.-Петербург, 2005
- Н.А.Тюкавкина, Ю.И.Бауков. *Биоорганическая химия*. Дрофа, Москва, 2005
- С.Варфоломеев. *Химическая энзимология*. Академия, Москва, 2005
- S.Fukuzumi. *Org. Biomol. Chem.*, 609 (2003)
- О.Ю.Охлобыстин. *Перенос электрона в органических реакциях*. Изд-во Ростовского ун-та, Ростов-на-Дону, 1974
- S.Costentin, M.Robert, J.-M.Savéant. *J. Electroanal. Chem.*, **588**, 197 (2006)
- Электрохимия органических соединений*. (Под ред. М.Байзера). Мир, Москва, 1976
- Д.Шрайвер, П.Эткинс. *Неорганическая химия*. Мир, Москва, 2004
- М.В.Базилевский, В.И.Фаустов. *Успехи химии*, **61**, 1185 (1992)
- R.A.Marcus. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1111 (1993)
- И.Тиноко, К.Зауэр, Дж.Вэнг, Дж.Паглиси. *Физическая химия. Принципы и применение в биологических науках*. Техносфера, Москва, 2005
- P.Varnai, A.Warshel. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3849 (2000)
- H.C.Lo, R.H.Fish. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 478 (2002)
- R.Reichenbach-Klinke, M.Kruppa, B.König. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12999 (2002)
- S.R.Billeter, S.P.Webb, P.K.Agarwal, T.Iordanov, S.Hammes-Schiffer. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11262 (2001)
- I.Rostov, S.Hammes-Schiffer. *J. Chem. Phys.*, **115**, 285 (2001)
- S.Hammes-Schiffer. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **14**, 192 (2004)
- S.Hammes-Schiffer. *Chem. Phys. Chem.*, **3**, 33 (2002)
- I.-S.H.Lee, K.-H.Chow, M.M.Kreevoy. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7755 (2002)
- X.-Q.Zhu, Y.Liu, B.-J.Zhao, J.-P.Cheng. *J. Org. Chem.*, **66**, 370 (2001)
- X.-Q.Zhu, H.-L.Zhou, P.-W.Yuan, Y.Liu, L.Cao, J.-P.Cheng. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1857 (2000)
- C.Yañez, C.López-Alarcón, C.Camargo, V.Valanzuela, J.A.Squella, L.J.Nuñez-Vergara. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2459 (2004)
- Y.Lu, Y.Zhao, K.L.Handoo, V.D.Parker. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 173 (2003)
- D.E.Berning, B.C.Noll, D.L.DuBois. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11432 (1999)
- S.Fukuzumi, O.Inada, T.Suenobu. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4808 (2003)
- S.Fukuzumi, S.Koumitsu, K.Hironaka, T.Tanaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 305 (1987)
- X.-Q.Zhu, H.R.Li, Q.Li, T.Ai, J.V.Lu, Y.Yang, J.-P.Cheng. *Chem. – Eur. J.*, **9**, 871 (2003)
- X.-Q.Zhu, Y.Yang, M.Zhang, J.-P.Cheng. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 15298 (2003)
- J.K.Kochi. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **29**, 185 (1994)
- M.Chanon, M.Rajzmann, F.Chanon. *Tetrahedron*, **46**, 6193 (1990)
- J.-P.Cheng, Y.Lu, X.-Q.Zhu, L.Mu. *J. Org. Chem.*, **63**, 6108 (1998)
- N.Scherbak, A.Strid, L.A.Eriksson. *Chem. Phys. Lett.*, **414**, 243 (2005)
- T.Matsuo, J.M.Mayer. *Inorg. Chem.*, **44**, 2150 (2005)
- G.-X.He, A.Blasko, T.C.Bruice. *Bioorg. Chem.*, **21**, 423 (1993)
- A.Ohno, Y.Ishikawa, N.Yamazaki, M.Okamura, Y.Kawai. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1186 (1998)
- H.R.Memarian, A.Mirjafari. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3423 (2005)
- B.Han, Z.Liu, Q.Liu, L.Yang, Z.-L.Liu, W.Yu. *Tetrahedron*, **62**, 2492 (2006)
- C.A.Coleman, J.G.Rose, C.J.Murray. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9755 (1992)
- P.van Eikeren, D.Grier. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8057 (1977)
- A.K.Colter, G.Saito, F.J.Sharom. *Can. J. Chem.*, **55**, 2741 (1977)
- J.J.Steffens, D.M.Chipman. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6694 (1971)
- D.M.Chipman, R.Yaniv, P.van Eikeren. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3244 (1980)
- Л.И.Беленький, И.С.Поддубный, М.М.Краюшкин. *Химия гетероцикл. соединений*, 830 (1995)
- K.K.Park, H.-G.Kim, J.W.Park. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **10**, 448 (1989)
- A.Ohno, S.Yasui, H.Yamamoto, S.Oka, Y.Ohnishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 294 (1978)
- A.Ohno, H.Kobayashi, T.Goto, S.Oka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1279 (1984)
- L.L.Miller, J.R.Valentine. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3982 (1988)
- A.Ohno, T.Kimura, H.Yamamoto, S.G.Kim, S.Oka, Y.Ohnishi. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1535 (1977)
- S.Itoh, H.Kumei, S.Nagatomo, T.Kitagawa, S.Fukuzumi. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2165 (2001)
- S.Fukuzumi, K.Ohkubo, T.Okamoto. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14147 (2002)
- S.Fukuzumi, J.Yuasa, T.Suenobu. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 12566 (2002)
- S.Fukuzumi, T.Okamoto, Y.Tokuda, C.P.Gros, R.Guilard. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 17059 (2004)
- D.J.Astles, M.Girard, D.Griller, R.J.Kolt, D.D.M.Wayner. *J. Org. Chem.*, **53**, 6053 (1988)
- F.Silber, C.Bräuchle, N.Hamp. *J. Electroanal. Chem.*, **390**, 83 (1995)

83. P.Ramesh, S.Sampath. *Anal. Chem.*, **72**, 3369 (2000)
84. S.H.Baik, C.Kang, I.C.Jeon, S.E.Yun. *Biotechnol. Techniq.*, **13**, 1 (1999)
85. P.de los Santos-Álvarez, P.G.Molina, M.J.Lobo-Castañón, A.J.Miranda-Ordieres, P.Tuñón-Blanco. *Electroanalysis*, **14**, 1543 (2002)
86. P.de los Santos-Álvarez, M.J.Lobo-Castañón, A.J.Miranda-Ordieres, P.Tuñón-Blanco. *Electroanalysis*, **16**, 881 (2004)
87. S.M.Golabi, L.Irannejad. *Electroanalysis*, **17**, 985 (2005)
88. A.S.Santos, L.Gorton, L.T.Kubota. *Electroanalysis*, **14**, 805 (2002)
89. F.-D.Munteanu, D.Dicu, I.C.Popescu, L.Gorton. *Electroanalysis*, **15**, 383 (2003)
90. R.Katakya, E.Morgan. *Biosens. Bioelectron.*, **18**, 1407 (2003)
91. J.Hendle, A.F.Buckmann, W.Achle, D.Schomburg, R.D.Schmidt. *Eur. J. Biochem.*, **213**, 947 (1993)
92. Я.Р.Улдрикс, А.О.Кумерова, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 691 (1973)
93. L.C.Kurz, J.L.Kurz. *Eur. J. Biochem.*, **90**, 283 (1978)
94. J.Klima, L.Kurfurst, L.Kuthan, J.Volke. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2725 (1977)
95. Я.П.Страдынь, Ю.И.Бейлис, Г.Я.Дубур, Т.Я.Слонская. *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.*, 372 (1978)
96. И.М.Сосонкин, В.А.Субботин, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Докл. АН СССР*, **229**, 888 (1976)
97. J.Moiroux, S.Deycard, T.Malinski. *J. Electroanal. Chem.*, **194**, 99 (1985)
98. J.Ludvic, J.Volke, J.Klima. *Electrochim. Acta*, **32**, 1063 (1987)
99. В.И.Шилов, О.Н.Чупахин, И.М.Сосонкин, В.А.Субботин. *Журн. орг. химии*, **16**, 202 (1980)
100. T.Sturm, H.Kiese, E.Daltrozso. *Chem. Ber.*, **111**, 227 (1978)
101. P.Napiot, J.Moiroux, I.M.Saveant. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1337 (1990)
102. S.Fukuzumi, Y.Tokuda, T.Kitano, T.Okamoto, Y.Otera. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8960 (1993)
103. И.М.Сосонкин, О.Н.Чупахин, А.И.Матерн. *Журн. орг. химии*, **15**, 1976 (1979)
104. J.W.Napp, E.G.Janzen. *J. Org. Chem.*, **35**, 96 (1970)
105. A.R.Katritzky, A.F.Pozharski. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. Pergamon Press, New York, 2000. P. 216
106. О.Н.Чупахин, И.М.Сосонкин, А.И.Матерн, Г.Н.Строгов. *Докл. АН СССР*, **250**, 875 (1980)
107. О.Н.Чупахин, В.Н.Чарушин, И.М.Сосонкин, Е.Г.Ковалев, Г.Л.Калб, И.Я.Постовский. *Химия гетероцикл. соединений*, 90 (1977)
108. О.Н.Чупахин, В.И.Шилов, В.Ф.Грязев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1136 (1979)
109. S.Tamagaki, M.Ueno, W.Tagaki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 55 (1992)
110. О.Н.Чупахин. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим.*, 46 (1980)
111. M.Jin, D.Zhang, L.Yang, Y.Liu, Z.Liu. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7357 (2000)
112. I.M.Magin, A.I.Kruppa, T.V.Leshina, V.Lúsis, D.Muceniece. *J. Photochem. Photobiol. A*, **155**, 119 (2003)
113. A.Marcinek, J.Adamus, K.Huben, J.Gebicki, T.J.Bartczak, P.Bednarek, T.Bally. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 437 (2000)
114. A.Marcinek, J.Rogowski, J.Adamus, J.Gebicki, P.Bednarek, T.Bally. *J. Phys. Chem. A*, **104**, 718 (2000)
115. J.Gebicki, A.Marcinek, J.Adamus. *Wiadomosci Chemiczne*, **56**, 397 (2002)
116. I.Nakanishi, C.Nishizawa, K.Ohkubo, K.Takeshita, K.T.Suzuki, T.Ozawa, S.M.Hecht, M.Tanno, S.Sueyoshi, N.Miyata, H.Okuda, S.Fukuzumi, N.Ikota, K.Fukuhara. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 3263 (2005)
117. A.Ohno, N.Kito. *Chem. Lett.*, 369 (1972)
118. S.Fukuzumi, O.Inada, N.Satoh, T.Suenobu, H.Imahori. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9181 (2002)
119. А.И.Матерн, В.В.Янилкин, В.Н.Настапова, В.И.Морозов, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1444 (2006)
120. И.М.Сосонкин, А.И.Матерн, О.Н.Чупахин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1377 (1983)
121. E.C.Ashby, R.N.De Priest, T.N.Pham. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2825 (1983)
122. W.F.Hendrickson Jr., W.D.McDonald, S.T.Howard, E.J.Coligato. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2939 (1985)
123. K.Ohkubo, S.Fukuzumi. *Org. Lett.*, **2**, 3647 (2000)
124. S.Fukuzumi, K.Ohkubo, T.Suenobu, K.Kato, M.Fujitsuka, O.Ito. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 8459 (2001)
125. K.Ohkubo, K.Suga, K.Morikawa, S.Fukuzumi. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12850 (2003)
126. S.Fukuzumi, S.Fujita, T.Suenobu, H.Imahori, Y.Araki, O.Ito. *J. Phys. Chem. A*, **106**, 1465 (2002)
127. S.Fukuzumi, O.Inada, T.Suenobu. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14538 (2002)
128. 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)
129. Н.А.Клюев, У.С.Бродский. *Рос. хим. журн.*, (4), 57 (2002)
130. В.Г.Заикин, А.В.Варламов, А.И.Миная. *Масс-спектрометрия органических соединений*. Наука, Москва, 2001
131. Н.А.Клюев, В.Г.Баклыков, В.Н.Чарушин, О.Н.Чупахин. *Химия гетероцикл. соединений*, 532 (1989)
132. О.Н.Чупахин, В.Г.Баклыков, Н.А.Клюев, А.И.Матерн. *Химия гетероцикл. соединений*, 1083 (1989)
133. H.Park, G.G.Girdaukas, D.B.Northrop. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1868 (2006)
134. R.A.Dick, T.W.Kensler. *J. Biol. Chem.*, **279**, 17269 (2004)
135. D.J.Rodrigues, J.D.Venning, P.G.Quirk, J.B.Jackson. *Eur. J. Biochem.*, **268**, 1430 (2001)
136. M.Yamaguchi, C.D.Stout, Y.Hatefi. *J. Biol. Chem.*, **277**, 33670 (2002)
137. C.Carra, N.Iordanova, S.Hammes-Schiffer. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 10429 (2003)
138. A.Ohno, T.Kimura, S.Oka, Y.Ohnishi, M.Kagami. *Tetrahedron Lett.*, **16**, 2371 (1975)
139. O.Almarsson, T.C.Bruice. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2125 (1993)
140. L.P.Olson, T.C.Bruice. *Biochemistry*, **34**, 7335 (1995)
141. I.Nakanishi, S.Fukuzumi, T.Konishi, K.Ohkubo, M.Fujitsuka, O.Ito, N.Miyata. *J. Phys. Chem. B*, **106**, 2372 (2002)
142. M.Nishimine, K.Ohkubo, T.Komori, S.Fukuzumi. *Chem. Commun.*, 1886 (2003)
143. S.Fukuzumi, K.Yukimoto, K.Ohkubo. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 12794 (2004)
144. J.B.Lackson, S.J.Peake, S.A.White. *FEBS Lett.*, **464**, 1 (1999)
145. E.C.Stevenson, P.L.Spedding. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **65**, 286 (1999)
146. B.R.Riebel, P.R.Gibbs, W.B.Wellborn, A.S.Bommarius. *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 707 (2003)
147. N.Kanomata, T.Nakata. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4563 (2000)
148. M.Zlatovic, D.Sladic, M.J.Gasic. *J. Serb. Chem. Soc.*, **64**, 647 (1996)
149. S.Fukuzumi, M.Tanaka, M.Nishimine, K.Ohkubo. *J. Photochem. Photobiol. A*, **175**, 79 (2005)
150. H.J.Li, J.Basran, N.S.Scrutton. *Biochemistry*, **37**, 15513 (1998)
151. B.Nidetzky, M.Klimacek, P.Mayr. *Biochemistry*, **40**, 10371 (2001)
152. Z.Anusevičius, J.Šarlauskas, N.Čėnas. *Arch. Biochem. Biophys.*, **404**, 254 (2002)
153. I.Nogues, I.Perez-Dorado, S.Frago, C.Bittel, S.G.Mayhew, C.Gomez-Moreno, J.A.Hermoso, M.Medina, N.Cortez, N.Carrillo. *Biochemistry*, **44**, 11730 (2005)
154. R.Neeli, O.Roitel, N.S.Scrutton, A.W.Munro. *J. Biol. Chem.*, **280**, 17634 (2005)
155. R.Oshima, S.Fushinobu, F.Su, L.Zhang, N.Takaya, H.Shoun. *J. Mol. Biol.*, **342**, 207 (2004)
156. D.C.Lamb, Y.Kim, L.V.Yermalitskaya, V.N.Yermalitsky, G.L.Lepesheva, S.L.Kelly, M.R.Waterman, L.M.Podust. *Structure*, **14**, 51 (2006)
157. Г.Тирзитис, Э.Казуш, Г.Дубурс. *Химия гетероцикл. соединений*, 355 (1998)
158. A.Hilgeroth, A.Billich, H.Lilie. *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 367 (2001)
159. A.Hilgeroth. *Mini Rev. Med. Chem.*, **2**, 235 (2002)
160. A.Hilgeroth, H.Lilie. *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 495 (2003)
161. S.Broussy, V.Bernardes-Genisson, A.Quemard, B.Meunier, J.Bernadou. *J. Org. Chem.*, **70**, 10502 (2005)

162. T.J.Sullivan, J.J.Truglio, M.E.Boyne, P.Novichenok, X.Zhang, C.F.Stratton, H.-J.Li, T.Kaur, A.Amin, F.Johnson, R.A.Slayden, C.Kisker, P.J.Tonge. *ACS Chem. Biol.*, **1**, 43 (2006)
163. S.Fukuzumi, H.Miyao, K.Ohkubo, T.Suenobu. *J. Phys. Chem. A*, **109**, 3285 (2005)
164. A.Hilgeroth, G.Hempel, U.Baumeister, D.Reichert. *Magn. Reson. Chem.*, **37**, 376 (1999)
165. O.Ishitani, S.Yanagida, S.Takamuku, C.Pac. *J. Org. Chem.*, **52**, 2790 (1987)
166. S.Yamada, C.Morita. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8184 (2002)
167. J.I.Bardagi, S.E.Vaillard, R.A.Rossi. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3149 (2006)
168. S.S.C.Chu, R.D.Rosenstein. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **35**, 480 (1979)
169. H.Jiang, Y.-C.Liu, J.Li, G.-W.Wang, Y.-D.Wu, Q.-M.Wang, T.C.W.Mak. *Chem. Commun.*, 882 (2002)
170. T.Suzuki, A.Migita, H.Higuchi, H.Kawai, K.Fujiwara, T.Tsuji. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6837 (2003)
171. H.Jiang. *Chin. Chem. Lett.*, **15**, 159 (2004)
172. J.Preuss, V.Zanker, A.Gieren. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **33**, 2317 (1977)
173. O.M.Huta, I.O.Patsaj, A.Konitz, J.Meszko, J.Blazejowski. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **58**, o295 (2002)
174. Э.Иллиел. *Основы стереохимии. (2-ое изд.)*. Бином, Москва, 2005
175. S.Yasui, K.Nakamura, A.Ohno, S.Oka. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 196 (1982)
176. H.Zhong, J.P.Bowen. *J. Mol. Graph. Model.*, **24**, 1 (2005)
177. M.P.Sibi, S.Manyem, J.Zimmerman. *Chem. Rev.*, **103**, 3263 (2003)
178. J.-L.Vasse, V.Levacher, J.Bourguignon, G.Dupas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 227 (2002)
179. S.C.Ritter, M.Eiblmaier, V.Michlova, B.König. *Tetrahedron*, **61**, 5241 (2005)
180. H.Konno, K.Sakamoto, O.Ishitani. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 4061 (2000)
181. A.Kobayashi, R.Takatori, I.Kikuchi, H.Konno, K.Sakamoto, O.Ishitani. *Organometallics*, **20**, 3361 (2001)
182. Z.Huang, K.Kakinuma, T.Eguchi. *Bioorg. Chem.*, **33**, 82 (2005)
183. A.Singh, J.D.Vennig, P.G.Quirk, G.I.van Boxel, D.J.Rodrigues, S.A.White, J.B.Jackson. *J. Biol. Chem.*, **278**, 33208 (2003)
184. U.Vitinius, K.Schaffner, M.Demuth. *J. Photochem. Photobiol. A*, **169**, 197 (2005)
185. B.Bhushan, A.Halas, J.Hawari. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **337**, 1080 (2005)
186. C.Vitry, J.Bédar, Y.Prigent, V.Levacher, G.Dupas, I.Salliot, G.Quéguiner, J.Bourguignon. *Tetrahedron*, **57**, 9101 (2001)
187. J.-L.Vasse, S.Goumain, V.Levacher, G.Dupas, G.Quéguiner, J.Bourguignon. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1871 (2001)
188. C.Vitry, J.-L.Vasse, G.Dupas, V.Levacher, G.Quéguiner, J.Bourguignon. *Tetrahedron*, **57**, 3087 (2001)
189. S.Leleu, C.Papamicaäl, F.Marsais, G.Dupas, V.Levacher. *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 3919 (2004)
190. M.-L.Bennasar, E.Zulaica, Y.Alonso, J.Bosch. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 469 (2003)
191. Y.Mikata, S.Aida, S.Yano. *Org. Lett.*, **6**, 2921 (2004)
192. H.C.Lo, C.Leiva, O.Buriez, J.B.Kerr, M.M.Olmstead, R.H.Fish. *Inorg. Chem.*, **40**, 6705 (2001)
193. J.Li, Y.-C.Liu, J.-G.Deng, X.-Z.Li, X.Cui, Z.Li. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 2677 (2000)
194. Ж.-М.Лен. *Супрамолекулярная химия; концепции и перспективы*. Наука, Новосибирск, 1998
195. T.J.van Bergen, R.M.Kellogg. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3882 (1977)
196. R.M.Kellogg. *Angew. Chem.*, **96**, 769 (1984)
197. J.-P.Behr, J.-M.Lehn. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 143 (1978)
198. E.Fasani, M.Fagnjini, D.Dondi, A.Albini. *J. Org. Chem.*, **71**, 2037 (2006)
199. В.И.Овчаренко, Р.З.Сагдеев. *Успехи химии*, **68**, 381 (1999)
200. В.Т.Калинников, Ю.В.Ракитин, В.М.Новоторцев. *Успехи химии*, **72**, 1123 (2003)
201. С.П.Губин, Ю.А.Кокшаров, Г.Б.Хомутов, Г.Ю.Юрков. *Успехи химии*, **74**, 539 (2005)
202. Э.А.Караханов, А.Л.Максимов, Е.А.Рунова. *Успехи химии*, **74**, 104 (2005)
203. G.Saito, A.K.Colter. *Tetrahedron Lett.*, **18**, 3325 (1977)
204. A.R.Bernardo, J.F.Stoddart, A.E.Kaifer. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10624 (1992)
205. M.B.Nielsen, J.O.Jeppesen, J.Lau, C.Lomholt, D.Damgaard, J.P.Jacobsen, J.Becker, J.F.Stoddart. *J. Org. Chem.*, **66**, 3559 (2001)
206. G.Doddi, G.Ercolani, P.Mencarelli, A.Piermattei. *J. Org. Chem.*, **70**, 3761 (2005)
207. P.-N.Cheng, P.-Y.Huang, W.-S.Li, S.-H.Ueng, W.-C.Hung, Y.-H.Liu, C.-C.Lai, Y.Wang, S.-M.Peng, I.Chao, S.-H.Chiu. *J. Org. Chem.*, **71**, 2373 (2006)
208. S.Claude, J.-M.Lehn, F.Schmidt, J.-P.Vigneron. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1182 (1991)
209. M.Zinić, P.Čidić, V.Škarić, J.-P.Vigneron, J.-M.Lehn. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7417 (1992)
210. B.Zhang, X.-Q.Zhu, J.-Y.Lu, J.He, P.G.Wang, J.-P.Cheng. *J. Org. Chem.*, **68**, 3295 (2003)
211. О.Н.Чупахин, В.Н.Чарушин. В кн. *Зеленая химия в России*. (Под ред. В.В.Лунина, П.Тундо, Е.С.Локтевой). Изд-во МГУ, Москва, 2004. С. 24
212. T.Hasobe, S.Hattori, H.Kotani, K.Ohkubo, K.Hosomizu, H.Imahori, P.V.Kamat, S.Fukuzumi. *Org. Lett.*, **6**, 3103 (2004)
213. T.Hasobe, S.Hattori, P.V.Kamat, Y.Wada, S.Fukuzumi. *J. Mater. Chem.*, 372 (2005)
214. S.Fukuzumi, H.Imahori, K.Okamoto, H.Yamada, M.Fujitsuka, O.Ito, D.M.Guldi. *J. Phys. Chem. A*, **106**, 1903 (2002)
215. U.Gran, O.Wennerström, G.Westman. *Tetrahedron: Asymmetry*, **11**, 3027 (2000)
216. U.Gran, O.Wennerström, G.Westman. *Tetrahedron*, **57**, 8897 (2001)
217. U.Gran. *Tetrahedron*, **59**, 4303 (2003)
218. А.Сент-Дьерди. *Введение в супрамолекулярную биологию*. Наука, Москва, 1964

## PROGRESS IN THE STUDIES OF OXIDATION OF DIHYDROPYRIDINES AND THEIR ANALOGUES

A.I.Matern, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin

Urals State Technical University

19, Ul. Mira, 620002 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)374-0458

I.Ya.Postovsky Institute of Organic Synthesis, Urals Branch of the Russian Academy of Sciences

22, Ul. S.Kovalevskoi, 620219 Ekaterinburg, Russian Federation, Fax +7(343)374-1189

Published data on the oxidation of dihydropyridines and on the mechanisms and the role of hydride shifts in bioorganic chemistry, enantioselective synthesis and supramolecular chemistry are generalised.

Bibliography — 218 references.

Received 25th May 2006