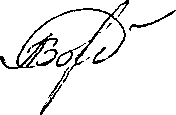
Воловоденко Анна Петровна. Кислотно-основные равновесия некоторых аннелированных и неаннелированных азолов и азинов : диссертация ... кандидата химических наук : 02.00.03.- Санкт-Петербург, 2002.- 200 с.: ил. РГБ ОД, 61 03-2/356-8

Санкт-Петербургский государственный технологический институт

(технический университет)



На правах рукописи

***ВОЛОВОДЕНКО Анна Петровна***

**КИСЛОТНО-ОСНОВНЫЕ РАВНОВЕСИЯ НЕКОТОРЫХ АННЕЛИРОВАННЫХ И НЕАННЕЛИРОВАННЫХ АЗОЛОВ И АЗИНОВ**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Санкт-Петербург

**2002**

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР: КИСЛОТНЫЕ И ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА АЗОЛОВ. АЗИНОВ И АННЕЛИРОВАННЫХ АЗОЛО-АЗИНОВ 8
   1. Кислотно-основные свойства пятичленных азотсодержащих

гетероциклов 8

* + 1. [Пиррол 9](#bookmark2)
    2. Диазолы 13
    3. Триазолы JiP
    4. [Тетразол 24](#bookmark4)
    5. [Пентазол ***2&***](#bookmark5)
  1. Кислотно-основные свойства шестичленных азотсодержащих

гетероциклов 28

* + 1. [Пиридин 29](#bookmark6)
    2. [Диазины ; 33](#bookmark7)
    3. [Триазины 35](#bookmark8)
    4. Тетразины -ДР
  1. Кислотно-основные свойства аннелированных азоло-азинов 41

1. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 53
   1. Основность и прототропная таутомерия 1,2,3-триазолов 54
      1. Теоретическое исследование прототропной таутомерии оснований и сопряженных кислот 55
      2. [Основность в газовой фазе 58](#bookmark9)
      3. Основность и таутомерия в растворах 61
      4. [Прототропные формы в твердой фазе 67](#bookmark11)
   2. Основность бензотриазола 72
   3. Основность 1,2,4-триазинов ***78***
      1. Протолитические равновесия изомерных фенил-1,2,4-триазинов... 78
      2. [Основность 3-R-6-(bemm-l,2,4-триазин-4-оксидов 87](#bookmark14)
   4. [Основность 1.3,5-триазинов 96](#bookmark16)
   5. Основность 1,2,4,5-тетразинов 103
   6. Протолитические равновесия некоторых аннелированных азоло-азинов

107

* 1. Теоретическое исследование некоторых физико-химических свойств

аннелированных азолов и азинов ***11$***

1. ***Л*** Бензазины и азино-азины 118
2. Бензазолы и азоло-азины 127
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 133
   1. Приборы и оборудование 133
   2. Среды с фиксированной кислотностью 133
      1. Водные растворы серной кислоты 133

з

* + 1. Водные буферные и стандартные растворы с постоянной ионной

силой 134

* 1. Методика проведения и обработки спектральных измерений и

потенциометрического титрования 135

* + 1. Измерение УФ спектров на спектрофотометрах СФ-26 и Perkin-

Elmer Lambda 40 135

* + 1. Запись спектров ПМР в водных растворах с различной

кислотностью 137

* + 1. Методика проведения потенциометрического титрования 137
  1. Методы расчета ионизационных отношений 140
  2. Расчет констант основности в растворах 141
  3. Измерение газофазной основности 142
  4. Рентгеноструктурные исследования 145
     1. Рентгеноструктурный анализ 4(5)-фенил-1.2.3-триазола 145
     2. Рентгеноструктурный анализ 4(5 Унитро-1,2,3-триазола 145
  5. Теоретические расчеты 146
  6. Получение модельных соединений 147
     1. Растворители и реагенты при проведении синтезов модельных

соединений 147

* + 1. Соединения ряда 1.2.3-триазола 147
    2. Бензотриазол 149
    3. Соединения ряда 1.2.4-триазинов 149
    4. 2 А6-Трифенил-1.3.5-триазин 149
    5. 3.6-Дифенил-1.2.4.5-тетразин 150
    6. Аннелированные азоло-азины 150

[ВЫВОДЫ 151](#bookmark19)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 153

ПРИЛОЖЕНИЯ 181

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Ароматические аннелированные и

неаннелированные азолы и азины широко применяются в различных областях современной науки и техники, входят как структурные фрагменты в природные вещества. Представители данной группы соединений проявляют высокую биологическую и фармакологическую активность. На их основе получен ряд эффективных антивирусных, антибактериальных, противоопухолевых, кардиостимулирующих препаратов и некоторых других лекарственных средств [1,2]. Эти гетероциклы применяются также в качестве стимуляторов роста растений, гербицидов, инсектицидов, комплексообразующих агентов, ингибиторов коррозии, энергоемких веществ [2-4]. Кроме того, аннелированные и неаннелированные азолы и азины являются информативными и удобными моделями для разнообразных фундаментальных исследований [5].

Многие химические, физико-химические, а также некоторые практически полезные свойства данных гетероциклов обусловлены наличием в их структуре электронодонорных центров - “пиридиновых” атомов азота [6,7]. Количественно способность этих центров выступать в качестве доноров пары электронов может быть выражена величинами ***рКш+-*** Данные величины позволяют, пользуясь обобщающими зависимостями типа “свойство-свойство”, прогнозировать реакционную способность, комплексообразующие свойства, биологическую активность, растворимость, термодинамическую стабильность и многие другие свойства гетероциклических систем [8-11].

Несмотря на очевидную важность и актуальность количественных исследований протолитических равновесий с участием аннелированных и неаннелированных азолов и азинов, систематических исследований, выполненных в данной области гетероциклической химии недостаточно, а некоторые ряды гетероциклов в указанном контексте не рассматривались.

Цель работы: Определение количественных характеристик

протолитических равновесий аннелированных и неаннелированных азолов и азинов (1,2,3-триазолов и бензотриазола, 1,2,4- и 1,3,5-триазинов, 1,2,4-триазин- 4-оксидов, 1,2,4,5-тетразинов, триазолопиримидинов, пиразолопиримидинов и триазолотриазинов) в растворе и в газовой фазе с использованием экспериментальных и теоретических методов. Установление вероятных центров основности вышеперечисленных гетероциклических систем. Поиск обобщающих зависимостей типа “структура-свойство” и “свойство-свойство” для азолов, азинов и азолоазинов.

Научная новизна. Реализован единый методологический подход к количественному исследованию кислотно-основных равновесий аннелированных и неаннелированных азолов и азинов. В рамках этого подхода исследована основность и прототропная таутомерия свободных оснований и сопряженных кислот серии ***N-***Н- и іУ-метил-1,2,3-триазолов в растворах и в газовой фазе. Определены доминирующие прототропные формы некоторых N- замещенных 1,2,3-триазолов в кристаллическом состоянии. Спектрофотометрически определена константа основности бензотриазола в водных растворах. Определены константы основности и установлены предпочтительные схемы протонирования серии изомерных фенил-1,2,4- триазинов и фенил-1,2,4-триазин-4-оксидов и их монопротонированных форм. Теоретически исследовано протонирование 1,3,5-триазинового цикла. Экспериментально определены константы первого и второго протонирования 2,4,6-трифенил-1,3,5-триазина в водных растворах серной кислоты. Определена константа основности 3-фенил-1,2,4,5-тетразина в водных растворах серной кислоты. Теоретически исследована электронная структура и геометрия 1,2,4,5- тетразинового цикла в форме свободного основания и сопряженной кислоты. Количественно исследованы протолитические равновесия аннелированных азоло-азинов: пиразоло[1,5-а]пиримидина, 1,2,4-триазоло[4,3-6]-1,2,4-триазина,

1. триазоло[1,5-а]пиримидина и его б-нитро-, 6-бром- и б-хлорпроизводных. Установлены наиболее термодинамически устойчивые формы моно- и дикатионов. В ходе исследований применялись современные экспериментальные (УФ спектрофотометрия, спектроскопия ЯМР \*Н, ионный циклотронный резонанс, рентгеноструктурный анализ) и теоретические квантово-химические (B3LYP/6-31G\*, HF/6-31G\*\*, АМ1) методы. Проведен анализ корреляционных зависимостей типа “структура-свойство” и “свойство- свойство” для данных аннелированных гетероциклов.

Практическая значимость. Величины ріСвн+ изученных соединений, а также зависимости типа “структура-свойство”, “свойство-свойство” рекомендуются к использованию при прогнозе физических и химических свойств, биологической и фармакологической активности как уже синтезированных, так и еще недоступных гетероциклов. Полученные константы основности позволяют выбрать оптимальные значения кислотности среды для проведения синтеза, выделения и очистки исследованных гетероциклов.

Апробация работы. Результаты работы доложены на 14-ой и 15-ой международных конференциях Математика/Химия/Компьютер (Дубровник, Хорватия, 1999, 2000 гг.); XIX-ом Европейском коллоквиуме по

гетероциклической химии (Португалия, Авейро, 2000г); Молодежной научной школе (Екатеринбург, 1999, 2000, 2002 гг.); 7-ой и 8-ой международной конференции “СПИД, рак и родственные проблемы” (Санкт-Петербург, 1999, 2000 гг.); конференции “Органическая химия в XX веке” (Звенигород, Московская область, 2000 г.); Всероссийской научной конференции

“Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение” (Астрахань, 2000 г); Молодежной конференции “Байкальские чтения 2000” (Иркутск, 2000 г); I-ой всероссийской конференции по химии гетероциклов памяти А.П. Коста (Суздаль, 2000 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в российских и зарубежных рецензируемых научных журналах, 6 тезисов докладов в сборниках всероссийских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, литературного обзора (3 главы), обсуждения результатов (7 глав), экспериментальной части, выводов, списка литературы (218 ссылок) и 2 приложений. Материал изложен на 199 страницах машинописного текста, содержит 34 таблицы, 30 рисунков, 33 химических схемы и 23 математических уравнения.

ВЫВОДЫ

1. Количественно исследованы протолитические равновесия в водных растворах и в газовой фазе ароматических аннелированных и неаннелированных азолов и азинов: 1,2,3-триазолов, бензотриазола, 1,2,4- триазинов, 1,3,5-триазинов, 1,2,4,5-тетразинов и некоторых конденсированных азоло-азинов.
2. 1,2,3-Триазолы существуют в газовой фазе в виде 2Я-таутомеров, в водном растворе и в кристаллическом состоянии -в виде смеси 1Я- и 2Я-таутомеров; соотношение таутомеров зависит от строения гетероцикла. При протонизации ***NH-*** 1,2,3-триазолов преимущественно образуются 1,ЗЯ,Я+- монокатионы.
3. 1,2,3-Триазолы проявляют свойства слабых оснований, они менее основны, чем 1,2,4-триазолы. Введение заместителей в положение ***1*** практически не сказывается на основных свойствах гетероцикла, тогда как заместитель в положении ***2*** существенно (на несколько лог. ед.) понижает величину р/<~вн+-
4. Бензаннелирование практически не сказывается на основности 1,2,3- триазолов в растворах, в отличие от имидазолов и пиразолов. Данный факт обусловлен особенностями сольватации катиона бензотриазолия.
5. 1,2,4-Триазины [рА"вн+ от 3.45 (3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин(14)) до -1.79 (3,5,6-трифенил-1,2,4-триазин (12))] по силе основности близки к диазинам. Протонирование монокатионов [р/^вт+ от -7.34 (3,6-дифенил-1,2,4-триазин
6. ) до -8.66 (3-метил-6-фенил-1,2,4-триазин(14))] происходит в средах с высокой кислотностью. Ароматичность 1,2,4-триазинового цикла при моно- и дипротонировании изменяется незначительно.
7. 3-Я-6-Фенил-1,2,4-триазин-4-оксиды и их монокатионы как основания близки к 1,2,4-триазинам. Согласно полученным экспериментальным, спектральным и теоретическим данным первое протонирование 3-R-6- фенил-1,2,4-триазин-4-оксидов осуществляется по атому азота в цикле, а второе - по экзоциклическому атому кислорода.
8. 2,4,6-Трифенил-1,3,5-триазин является весьма слабым гетероциклическим основанием (р/<~вн+ -3.42, р/£вт+ -6.86). Это обусловлено высокой ароматичностью и стабильностью нейтральной формы, при моно- и дипротонировании наблюдается заметное снижение ароматичности цикла. Второе протонирование 1,3,5-триазинов проходит в той же области кислотности среды, что и 1,2,4-триазинов.
9. 1,2,4,5-Тетразины среди азинов являются самыми слабыми органическими основаниями (р/<‘вн+ 3-фенил-1,2,4,5-тетразина (24) -6.03). Как и в случае
10. триазинов, при протонировании тетразинов наблюдается значительное понижение ароматичности цикла.
11. Пиразолопиримидины, триазолотриазины и триазолопиримидины могут протонироваться по атомам азота как азольного, так и азинового фрагментов. Первое протонирование данных соединений происходит в области кислотности среды от pH 0 до ***Но*** -2, второе - ***Но*** -74-9. Электронное влияние заместителя в положении ***6*** триазолопиримидина на его основные свойства незначительно.
12. Показано, что основным дестабилизирующим фактором, понижающим термодинамическую стабильность аннелированных азолов и азинов, является взаимное отталкивание между “мостиковым” атомом углерода и атомом азота, а также между двумя атомами азота.
13. ***Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D.*** Pharmaceutical Substances. Version 1.0. - Stuttgart, N.Y.: Tliieme, 1999. - 565 p.

***Список литературы СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ***

1. *Пожарский* ***А.Ф.,*** *Солдатенков* ***А.****Т.*Молекулы - перстни. - М.: Химия,
2. -256 с.
3. Перспективные направления химии и химической технологии/Под ред А.С. Дудырева, В.В. Богданова. — Л.: Химия, 1990. -248 с.
4. ***Ostrovskii V.A., PevznerM.S., Kofman T.P., Shcherbinin M.B., Tselinskii l.V.*** Energetic 1,2,4-triazoles and tetrazoles: synthesis, structure and properties// Targets in Heterocyclic Systems. Eds. O.A. Attanasi, D. Spinelli. - Societa Chimica Italiana: Rome. - 1999. - Vol. 3. - P. 467-526.
5. *Джилкрист Т.*Химия гетероциклических соединений. — M. .Мир, 1996.­464 с.
6. Физические методы в химии гетероциклов/ Под. ред. А.Р.Катрицкого. — М., Л.: Химия, 1966 - 658 с.
7. ***Albert A., Serjeant Е.Р.*** The Determination of Ionization Constants: a laboratory manual - London: Chapman and Hall, 1984- 280 p.
8. ***Katritzky A.R., Karelson М., Harris P.A.*** Prototropic tautomerism of heteroaromatic compounds// Heterocycles.- 1991- Vol.32, N.2.- P.329-369.
9. ***Katritzky A.R., Karelson М., Malhotra N.*** Heterocyclic aromaticity// Heterocycles.- 1991- Vol.32, N.I.- P. 127-161.
10. ***Karelson М., Lobanov VS., Katritzky A.R.*** Quantum-chemical descriptors in QSAR/QSPR studies// Chem. Rev.-1996.-Vol.96, N.3.-P. 1027-1043.
11. ***Reichardt С.*** Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators // Chem. Rev. - 1994.- Vol.94, N.8. - P.2319-2358.
12. *Колдобский* ***Г.М.,*** *Островский* ***В. А.*** Кислотно-основные свойства азолов// Хим. Гетероцикл. Соедин - 1988-N.5- С.579-592.
13. ***Catalan J., Abboud J.L.M, Elguero J.*** Basicity and acidity of azoles// Adv. Heterocycl. Chem. - 1987,- Vol.41 - P.187-274.
14. ***Abboud J.L.M, Cabildo P., Canada J., Catalan J., Claramunt R.M., de Paz J.L.G., Elguero J., Homan H., Notario R., Toiron*** C, ***Yranzo G.I.*** Basicity of C- substituted pyrazoles in the gas phase: an experimental (ICR) and theoretical study//J. Org. Chem. - 1992. - Vol. 57. - P. 3938-3946.
15. ***Monge M.A., Puebla E.G., Elguero J., Toiron C., Meutermans W, Sobrados I.*** An X-ray and 13C CP/MAS NMR study of C,C-linked bipyrazoles and bispyrazolymethanes.// Spectrochim. Acta. - 1994. - Vol. 50A, No. 4. - P. 727­734.
16. ***Abboud J.L.M, Foces-Foces C., Herreros М., Homan H., Infantes L., Notario R., Krebs A. W., Nenbauer J., Elguero J., Jagerovic N.*** Gas-phase (ion cyclotron resonance spectrometric) and solid state (crystallographic) studies of highly substituted pyrazoles //J. Phys. Org. Chem. - 1996. - Vol. 9. - P. 79-86.
17. ***Elguero J., Cano F.H., Foces-Foces C., Llamas-Saiz A., Limbach H.-H., Aguilar-Parrilla F., Claramunt R.M., Lopez*** C. Proton transfer in solid heterocycles: an x-ray and CPMAS NMR study// J. Heterocycl. Chem. - 1994. - Vol.31. - P. 695-700.
18. Catalan J., Claramunt R.M., Elguero J., Laynez J., Menendez М., Anvia F., Quian J.H., Taagepera М., Taft R.W. ***Basicity and acidity of azoles: The annelation effect in azoles// J.Am.Chem.Soc- 1988- Vol.110, N.13- P.4105- 4111.***
19. ***Garcia J., VilarassaJ.*** Fluoroazoles. An MNDO SCF MO study// Heterocycles. - 1988. - Vol. 27, No. 8. - P. 1803-1807.