

На правах рукописи



Миронова Екатерина Владимировна

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛ
ТАУТОМЕРОСПОСОБНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ
И БЕНЗОПИРАНО[4,3-*b*]ПИРИДИНОВ**

2

02.00.04 – Физическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2007

Работа выполнена в Институте органической и физической химии им А Е Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, лаборатория дифракционных методов исследований

- Научный руководитель:** доктор химических наук
Литвинов Игорь Анатольевич
- Официальные оппоненты:** доктор химических наук, профессор
Климовицкий Евгений Наумович
- доктор химических наук
Янилкин Виталий Васильевич
- Ведущая организация:** Московский государственный
университет им М В Ломоносова,
химический факультет

Защита диссертации состоится 14 ноября 2007 года в 14 час на заседании диссертационного совета Д 022.005 01 при Институте органической и физической химии им А Е Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук по адресу 420088, г Казань, ул Арбузова, 8, конференц-зал

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института органической и физической химии им А Е Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу 420088, г. Казань, ул Арбузова, 8, ИОФХ им А Е Арбузова Каз НЦ РАН

Автореферат разослан 10 октября 2007 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Муратова Р Г

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Поиск корреляции между структурными характеристиками и соответствующими физико-химическими свойствами как органических, так и неорганических соединений составляет одну из фундаментальных проблем современной химии. В этой связи интересными объектами для исследования являются производные азолов и азинов, которые находят широкое применение в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Данная работа посвящена изучению двух важнейших групп этих соединений – 1,2,4-триазолов и тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов. Интерес к этим группам гетероциклических соединений был вызван тем, что значительная часть их производных, используемых на практике, способна существовать в различных таутомерных формах. К сожалению, в литературе даже за последние годы для большинства из них приписание структуры реализующегося таутомера сделано произвольно, а для растворов этих соединений иногда постулируется и наличие таутомерного равновесия. Такому важному вопросу, как влияние заместителей на реализацию различных таутомерных форм этих соединений в растворах и в кристаллическом состоянии, в литературе уделялось незначительное внимание. Знание структуры реализующихся таутомеров и закономерностей протонирования 1,2,4-триазолов является важным фактором для понимания их свойств, поскольку все эти соединения представляют собой биологически активные вещества и широко используются в органическом синтезе.

Целью настоящей работы является установление влияния заместителей на реализацию различных таутомерных форм тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов, *R*-сульфанил-замещенных производных 1,2,4-триазола и их солей в кристаллическом состоянии и в растворах по данным спектральных методов исследования (ИК, ЯМР ¹³C, ЯМР ¹H и масс-спектропии) и метода рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна и практическая значимость работы. Установлена кристаллическая и молекулярная структура 16 новых соединений – представителей 1,2,4-триазолов и тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов. Изучено строение новых солей 3-(2-гидроксипропансульфанил)-5-*R*-1(*H*)-1,2,4-триазолов, протоноакцепторный центр которых не мог быть однозначно определен с помощью других физических методов.

Впервые проведен систематический анализ структуры большой выборки известных 1,2,4-триазолов из Кембриджской базы структурных данных (70 структур). Сравнение длин связей и валентных углов в триазольном цикле замещенных 1,2,4-триазолов по литературным данным и для исследованных соединений позволило сделать важный вывод о влиянии природы заместителя на положение атома водорода в гетероцикле. Выяснилось, что в молекулах кристаллических образцов 1,2,4-триазолов с одинаковыми заместителями в положениях 3 и 5 триазольного цикла даже в кристаллах реализуется таутомерное равновесие 1(*H*)- и 2(*H*)-таутомерных форм, следствием чего является попарное выравнивание длин связей (N(1)–C(5) и N(2)–C(3), C(3)–N(4) и N(4)–C(5)) и валентных углов при атомах N(1) и N(2), C(3) и C(5) триазольного цикла. Для *S*-

монозамещенных и 3-R³-5-R⁵-1,2,4-триазолов, у которых R³ и R⁵ заметно различаются по электронным свойствам, заместители с электроноакцепторными свойствами во всех изученных случаях находятся в положении 3, а с электронодонорными свойствами – в положении 5, т.е. все они являются 3-R_A-5-R_B-1,2,4-1(H)-триазолами. На основании этого вывода возможно прогнозирование предпочтительной таутомерной формы 1,2,4-триазольных соединений, а также предсказание направления алкилирования и ацилирования триазольных гетероциклов, что подтверждено большим числом примеров. Вывод может быть распространен и на другие гетероциклические системы, такие как 3(5)-моно- и 3,5-дизамещенные пиразолы, 4,6-дизамещенные 1,2-дигидропиримидин-2-оны и др.

Изучено строение новых производных 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-R-1(H)-1,2,4-триазолов и их солей спектральными методами (ИК, ЯМР ¹³C, ЯМР ¹H и масс-спектроскопии) и методом рентгеноструктурного анализа. Установлено, что в кристаллах и в растворах нейтральных растворителей для этих соединений реализуется одна таутомерная форма. Строение этой формы согласуется с выше отмеченной закономерностью. В растворах трифторуксусной кислоты наблюдается равновесие протонированной и непротонированной форм.

Проведена систематизация литературных данных по таутомерным формам сульфанил-1,2,4-триазолов, не содержащих заместителей при атомах азота и серы. На основе рентгеноструктурного исследования 3-H- и 3-фенилсульфанил-триазолов и их литературных аналогов сделан вывод о существовании этих соединений в кристаллах в форме 3-R-1(H),4(H)-4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5-тионов со значительным вкладом биполярной структуры.

На основании анализа кристаллической и молекулярной структуры продуктов реакции в системе “дизитиловый эфир 2,4,6-триоксогептандикарбоновой кислоты – замещенный салициловый альдегид – ацетат аммония” впервые установлена зависимость их строения от электронных свойств заместителей. В присутствии электронодонорных по мезомерному эффекту групп в *орто*- или *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе исходного салицилового альдегида образуются продукты трициклического строения, а наличие электроноакцепторных групп в тех же положениях обуславливает образование моноциклических производных. Установлено пространственное строение соединений нового класса азотсодержащих гетероциклов – тетрагидробензо[e]пирано[4,3-*b*]пиридинов, представители которого до этого не изучались методом рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на итоговой научной конференции в КГУ (Казань, 2004), IV, VI и VII научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ (Казань, 2004, 2006, 2007), Международной конференции студентов и аспирантов, посвященной 75-летию со дня рождения академика А.В. Богатского «Современные направления развития химии» (Одесса, 2004), XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, Марий-Эл, 2004, устный доклад), VII, VIII и IX Научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2004, Казань, 2005, Москва, 2006), XX Соп-

gress of the International Union of Crystallography (Florence, Italy, 2005), Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф А Н Коста (Москва, 2005), IV Национальной кристаллохимической конференции (Черноголовка, 2006), 2006 ACA Annual Meeting (Honolulu, Hawaii, 2006, устный доклад), Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии", посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Р Ворожцова (Новосибирск, 2007)

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в центральных отечественных и зарубежных журналах (еще три статьи находятся в печати), а также тезисы 13 докладов в материалах различных конференций и симпозиумов

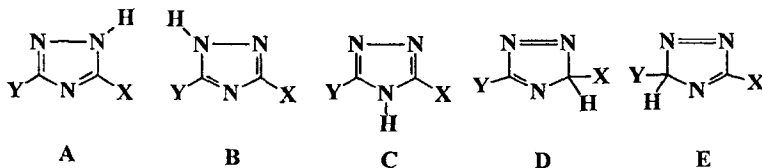
Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 142 страницах текста компьютерной верстки и содержит 19 таблиц, 47 рисунков и 298 библиографических ссылок. Работа состоит из введения, трех глав обсуждения результатов, в каждой из которых в виде отдельного раздела присутствует тематически разделенный литературный обзор (главы I-III), экспериментальной части (глава IV), выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Первая глава посвящена вопросам таутомерии и пространственного строения R-сульфанил-замещенных 1,2,4-триазолов, 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-R-(1H)-1,2,4-триазолов и их солей. Во второй и третьей главах обсуждаются особенности строения и таутомерные формы замещенных 1,2,4-триазолингионов и новых производных тетрагидробензо[e]-пирано[4,3-b]пиридинов. В четвертой главе приводится описание методики рентгеноструктурного исследования и условий проведения экспериментов.

Работа выполнена при поддержке грантов Российского Фонда Фундаментальных Исследований (№ 04-03-32156, 05-03-33008 и 06-04-42628), совместной программы CRDF и Министерства образования РФ "Фундаментальные исследования и высшее образование" (REC-007) и гранта Фонда содействия отечественной науке "Лучшие аспиранты РАН"

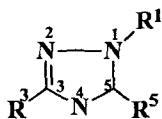
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. 3,5-Замещенные 1,2,4-триазолы – строение и таутомерия

Несмотря на постоянное внимание химиков к проблеме таутомерии гетероциклов, в том числе 1,2,4-триазолов, многие аспекты ее освещены недостаточно. Так, для 3(5)-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов с различными заместителями из пяти возможных таутомерных форм А-Е однозначно исключаются только неароматические структуры **D** и **E**.



Неаргументированное приписание одной из NH-таутомерных форм А-С конкретным 3(5)-моно- или 3,5-дизамещенным 1,2,4-триазолам независимо от природы заместителей X и Y в положениях 3 и 5 в литературе встречается достаточно часто. Различия между таутомерами А и В обычно не проводят. Чаще всего произвольно делают выбор между формами А(В) и С, хотя предпочтительность реализации в газовой фазе и в растворах 1(Н)-таутомерных форм А (или В) по сравнению с 4(Н)-таутомером С неоднократно показана различными методами квантовой химии, спектральными методами исследования и др., а 1-NH=2-NH-таутомерия 3(5)-моно- и несимметричных 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов и изоэлектронных аналогов обсуждается редко. Сульфанил-1,2,4-триазолы (SH и SR), как и другие производные 1,2,4-триазола, способны, особенно при незамененной группе SH, находиться в различных таутомерных формах, предсказать реализацию которых сложно из-за меняющихся электронных свойств заместителей типа SR. Даже с привлечением современных методов ЯМР ^{13}C и ^1H это не всегда удается сделать. Для N-незамещенных 1,2,4-триазолов, содержащих заместители SR, независимо от природы другого заместителя приводятся структуры как 3-SR-, так и 5-SR-таутомера, и даже 4-NH-таутомера. В настоящей работе предпринята попытка выяснить закономерности локализации атома водорода при одном из двух вицинальных атомов азота гетероцикла в сульфанильных производных 1,2,4-триазола. С этой целью было проведено рентгеноструктурное исследование четырех новых представителей 1,2,4-триазольного ряда (соединения I-IV, рис. 1а-г) и сопоставительный анализ их структуры с литературными аналогами.



I $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{SBu}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$;

II $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{SBu}$, $\text{R}^5 = \text{Ph}$;

III $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{SCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^5 = \text{Ph}$;

IV $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{SCH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^5 = \text{H}$

Анализ длин связей и валентных углов в триазольном цикле изученных сульфанил-1,2,4-триазолов и их структурных аналогов (более 60 соединений из Кембриджской базы структурных данных [КБСД]) позволяет сделать ряд выводов.

1) Характер распределения длин связей и валентных углов в молекулах замещенных 1,2,4-триазолов по данным рентгеноструктурного анализа может служить диагностическим признаком для выбора между 1-NH, 2-NH и 4-NH-таутомерами. Так, в группах таутомероспособных и 4-замещенных 1,2,4-триазолов попарно равны длины связей N(2)-C(3) и N(1)-C(5), N(4)-C(3) и N(4)-C(5) (табл. 1). Аналогичная ситуация имеет место и для величин валентных уг-

лов (табл 2) в этих же группах попарно равны углы при атомах N(1) и N(2), C(3) и C(5) цикла. Для всех изученных групп соединений наибольший эндоциклический угол из трех атомов азота наблюдается при атоме N(1), у которого и локализуется атом водорода.

Образования 4-NH-таутомера в кристаллах N-незамещенных 1,2,4-триазолов не обнаружено, тогда как примеры сложных динамических процессов (например, в структуре незамещенного 1,2,4-триазола) или таутомерного равновесия 1-NH \rightleftharpoons 2-NH (например, 3,5-дихлор-1(H)-1,2,4-триазол) в кристаллах некоторых 1,2,4-триазолов можно привести

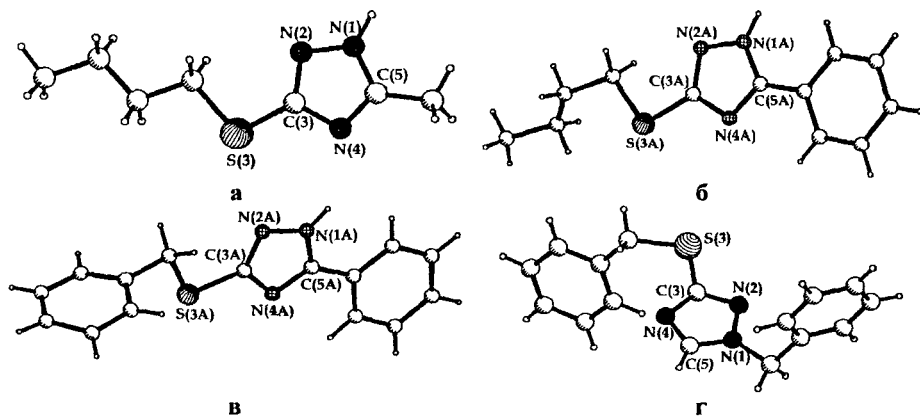


Рис. 1 Геометрия молекул соединений I (а), II (б), III (в) и IV (г) в кристалле. Для соединений II и III, в элементарных ячейках которых содержится по две независимые молекулы, на рис показаны только молекулы IIа и IIIа

Таблица 1. Средние значения длин связей (Å) в замещенных 1,2,4-триазолах

Тип замещения	N(1)–N(2)	N(2)–C(3)	C(3)–N(4)	N(4)–C(5)	C(5)–N(1)
Таутомероспособные ^а	1 361 ^б	1 325	1 330	1 331	1 324
Моно, 3-R _A	1 361	1 313	1 350	1 327	1 321
Моно, 5-R _D	1 385	1 301	1 384	1 338	1 339
Ди, 3-R _A -5-R _D	1 361	1 321	1 349	1 332	1 338
Ди, 3-R _D = 5-R _D	1 376	1 315	1 354	1 329	1 331
Ди, 3-R _A = 5-R _A	1 366	1 333	1 337	1 310	1 329
1,3,5-Тризамещенные	1 379	1 318	1 359	1 325	1 345
3,4,5-Тризамещенные	1 387	1 308	1 366	1 370	1 307

Примечание ^а Для веществ, у которых σ_{3R} и σ_{5R} близки или равны, и в растворах которых по спектральным данным, наблюдается таутомерное равновесие двух форм ^б В анализе использовались данные точных рентгеноструктурных экспериментов, в которых погрешность определения длин связей не превышает 0 003 Å

Таблица 2. Средние значения валентных углов (град) в замещенных 1,2,4-триазолах

Тип замещения	$N^2N^1C^5$	$N^1N^2C^3$	$N^2C^3N^4$	$C^3N^4C^5$	$N^4C^5N^1$
Таутомероспособные	105 0*	105 0	114 5	100 0	114 5
Моно, 3- R_A	110 3	101 3	116 0	101 9	110 5
Моно, 5- R_D	109 4	101 0	112 6	100 9	110 0
Ди, 3- R_A -5- R_D	110 3	101 6	115 0	100 9	110 0
Ди, 3- R_D = 5- R_D	110 1	101 7	115 0	103 2	109 5
Ди, 3- R_A = 5- R_A	110 1	102 0	114 8	103 0	109 9
1,3,5-Тризамещенные	109 4	101 7	115 9	102 5	110.6
3,4,5-Тризамещенные	107 2	107 4	110 4	104 7	110 3

Примечание * В анализе использовались данные точных рентгеноструктурных экспериментов, в которых погрешность определения углов не превышает 0 3°

Эти данные свидетельствуют о том, что нужно очень осторожно относиться к объяснению причин выравнивания связей в молекулах таутомерных соединений и не забывать о возможности динамических процессов и в кристаллическом состоянии. Тем более, что возможности такого равновесия в кристаллах может способствовать реализация в них centrosимметричных циклических димеров, тримеров (и т.д., т.е. n-меров) типа N(1)-H(1) N(2), примеры образования которых для симметрично 3,5-замещенных 1,2,4-триазолов также отмечены в литературе.

2) В молекулах кристаллических образцов C-монозамещенных и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, имеющих заместители с четко различающимися электронными свойствами, атом водорода в цикле ориентируется в положение, противоположное более электроноакцепторной группе (R_A , например, NO_2 , Cl, Br, 2-Py, 4-триазоллил, и др.) и соседнее с более электронодонорной группой (R_D , например, NH_2), т.е. все эти соединения являются 3- R_A -5- R_D -1,2,4-1(H)-триазолами.

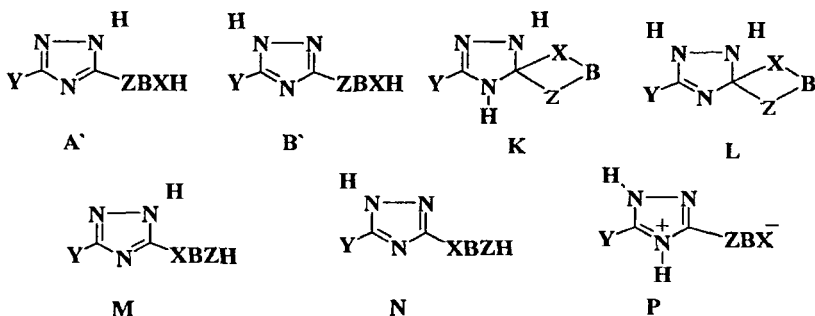
Выводы (1, 2) важны в плане корректного приписания 1-NH- или 2-NH- таутомерной формы различным 3(5)-моно- и 3,5-дизамещенным 1,2,4-триазолам и прогнозирования возможного места алкилирования или ацилирования соответствующих молекул. Они также могут быть применены к группам 3(5)-моно- и 3,5-дизамещенных пиразолов, для которых предпочтительным будет 3- R_A -5- R_D -(1H)-пиразольный таутомер, 4(6)- R_A -6(4)- R_D -1,2-дигидропиримидин-2-онов и других подобных гетероциклических систем.

Изучение физико-химических свойств замещенных 1,2,4-триазолов показало, что индуктивный эффект заместителей преобладает над резонансным, таким образом, относительную электронодонорную или электроноакцепторную способность соответствующих заместителей в первом приближении можно оценить известными индукционными константами σ_I или σ_m , или константами Тафта σ^* . Поскольку константы σ для очень большого числа заместителей приведены в различных обзорах и книгах, их использование для выбора предпоч-

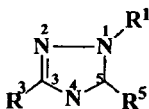
тительного таутомера NH-1,2,4-триазолов является вполне обоснованным

2. 3-(2-Гидроксиэтилсульфанил)-5-R-1(H)-1,2,4-триазолы и их соли: структурные особенности и предпочтительность таутомерных форм в кристалле

Еще один тип потенциально таутомероспособных 1,2,4-триазолов представляют производные, у которых группировка, содержащая подвижный атом водорода ($X = ZB-XH$), отделена от гетероцикла спейсером ZB. Например, ZB = алифатическая цепочка, а XH = OH, COOH, SH и др. Для таких производных появляется возможность реализации кольчато-цепной таутомерии другого типа [формы $A'(B') \rightleftharpoons K(L)$], уже с участием спиросистемы. Если связующая цепочка в таких молекулах соединена с триазольным циклом гетероатомом (Z), то появляется возможность перегруппировок типа $A' \rightleftharpoons M$ или $B' \rightleftharpoons N$. При достаточной кислотности группы XH может образоваться и внутренняя соль типа P.



В данной работе обсуждаются результаты исследования строения представителей 1,2,4-триазола такого типа ($ZBXH = SCH_2CH_2OH$) и их солей (соединения V-IX)



V R¹ = H, R³ = S(CH₂)₂OH, R⁵ = H,

VI R¹ = H, R³ = S(CH₂)₂OH, R⁵ = Me,

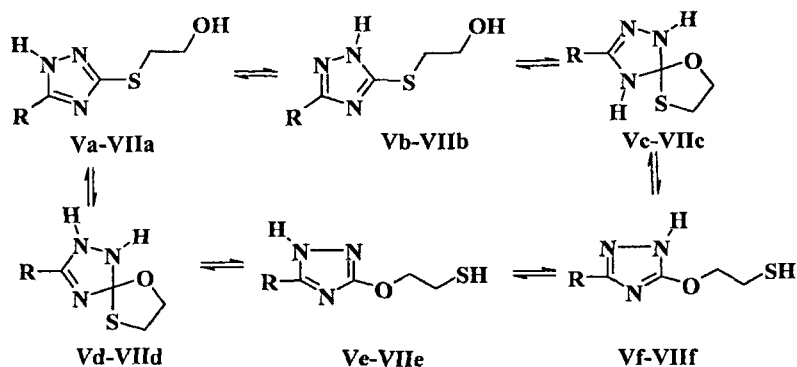
VII R¹ = H, R³ = S(CH₂)₂OH, R⁵ = Ph,

VIII оксалат триазола V,

IX гидрохлорид триазола VII

растворах существуют только в виде одного таутомера. Однако однозначный выбор реализующейся структуры из шести наиболее вероятных Va-VIIa – Vf-VIIb был затруднен.

Для них было проведено комплексное исследование с использованием методов ИК, ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрологии и рентгеноструктурного анализа. Спектральные характеристики синтезированных 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-R-1,2,4-триазолов V-VII позволяют сделать вывод, что они, как и другие алкилсульфанил-1,2,4-триазолы, в кристаллах, в газовой фазе и в



В ИК спектрах триазолов **V-VII**, снятых в растворах в CCl_4 ($c \sim 10^{-4}$ моль/л), в области выше 2500 см^{-1} регистрируются полосы поглощения только при $3457(1)$ и $3300(1) \text{ см}^{-1}$, характерные для валентных колебаний групп OH и NH-цикла триазола. Эти данные позволяют исключить структуры **Ve-VIIe** и **Vf-VIIIf** со свободными сульфгидрильными фрагментами, что согласуется и с данными масс-спектрального анализа.

В спектрах ЯМР ^{13}C триазолов **V-VII**, полученных в нейтральных растворителях, отсутствуют сигналы атома C(3) триазолинового цикла спиротаутомеров **Vc-VIIc** и **Vd-VIIId** в sp^3 -гибридизации, которые, согласно расчетам, должны прописываться в области 100-125 мд. Это позволяет исключить реализацию этих структур в растворах нейтральных растворителей. В этих же спектрах в большинстве случаев не наблюдается спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{HNC}}$, проявление которого для атомов C(3) или C(5) позволило бы различить 1-NH- и 2-NH-таутомеры **Va-VIIa** и **Vb-VIIb**. В связи с этим, учитывая выводы, сделанные выше для кристаллического состояния подобных сульфанил-замещенных 1,2,4-триазолов **I-IV**, было отдано предпочтение структурам **Va-VIIa**, в которых атом водорода находится напротив гидроксипропансульфанильной группы.

В начале работы выбору структуры предпочтительного таутомера препятствовал тот факт, что в растворах триазолов **V-VII** в F_3CCOOH (ТФУК) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C всегда наблюдаются сигналы двух форм, которые первоначально были приняты за две формы триазолиевых катионов. В связи с этим были проведены спектральные исследования ряда солей триазолов **V-VII**, из которых пригодные для рентгеноструктурного исследования кристаллы удалось получить только для оксалата триазола **V** (соединение **VIII**) и гидрохлорида **VII** (соединение **IX**). Оказалось, что спектры ЯМР ^1H и ^{13}C солей **VIII** и **IX** в растворах в ТФУК также указывают на две формы, а в спектрах исходных оснований **V-VII** и солей **VIII**, **IX** в концентрированной H_2SO_4 преимущественно наблюдается одна форма. Эти факты позволяют сделать заключение о том, что в растворах в ТФУК находится смесь протонированной и непротонированной форм триазолов **V-VII**.

Имеющихся спектральных данных было недостаточно, чтобы сделать однозначный вывод о структуре таутомерных форм солей VIII и IX, поэтому было проведено рентгеноструктурное исследование их кристаллов (рис 2а, б)

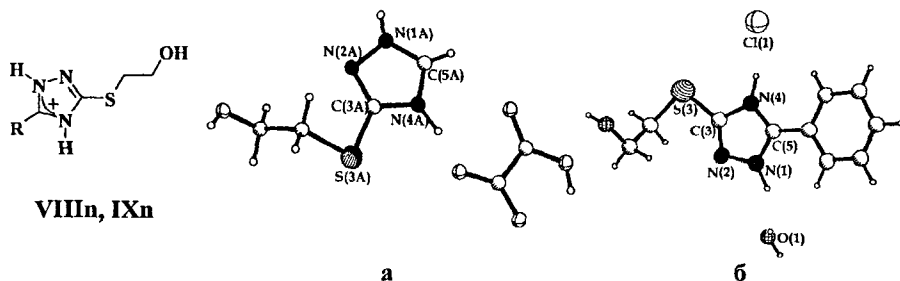


Рис. 2 Геометрия молекул соединений VIII (а) и IX (б) в кристалле (для соединения VIII, в элементарной ячейке которого содержится две независимые молекулы, на рис показан только катион VIIIa и соответствующий оксалат-анион)

Анализ геометрических параметров 1,2,4-триазольного цикла в солях VIII, IX и данных для непротонированных структурных аналогов из КБСД показывает, что по их величинам не представляется возможным определить центр протонирования. Однако определенные заключения можно сделать на основе сравнительного анализа внутрициклических углов изученных солей и их аналогов с данными для непротонированных структур. Оказалось, что наибольшее изменение из всех эндоциклических углов при протонировании претерпевает угол C(3)N(4)C(5) (он увеличивается примерно на 5-7°). Таким образом, был сделан вывод о том, что N-незамещенные 1,2,4-триазолы и их 1-замещенные аналоги протонируются по атому азота в положении 4 цикла. Учитывая альтернирование длин связей в цикле и одновременно их выравнивание в амидиновом фрагменте, целесообразно сделать выбор в пользу структуры VIIIa, IXa с частичной делокализацией заряда.

3. Таутомерные формы сульфанил-1,2,4-триазолов, не содержащих заместителей при атоме серы

Для производных сульфанил-1,2,4-триазолов, не содержащих заместителей при атомах азота и серы, ситуация усложняется тем, что имеется возможность реализации таутомеров Т и У с экзоциклической кратной связью. В литературе для таких соединений из 5 возможных таутомерных форм (Q-U) можно встретить примеры практически всех, но в подавляющем большинстве они не аргументированы. С целью обсуждения аспектов тиол-тиоинной таутомерии было

проведено исследование ряда 1,2,4-триазолов, не содержащих заместители при атомах N и S (соединения X-XII, рис 3а-в)

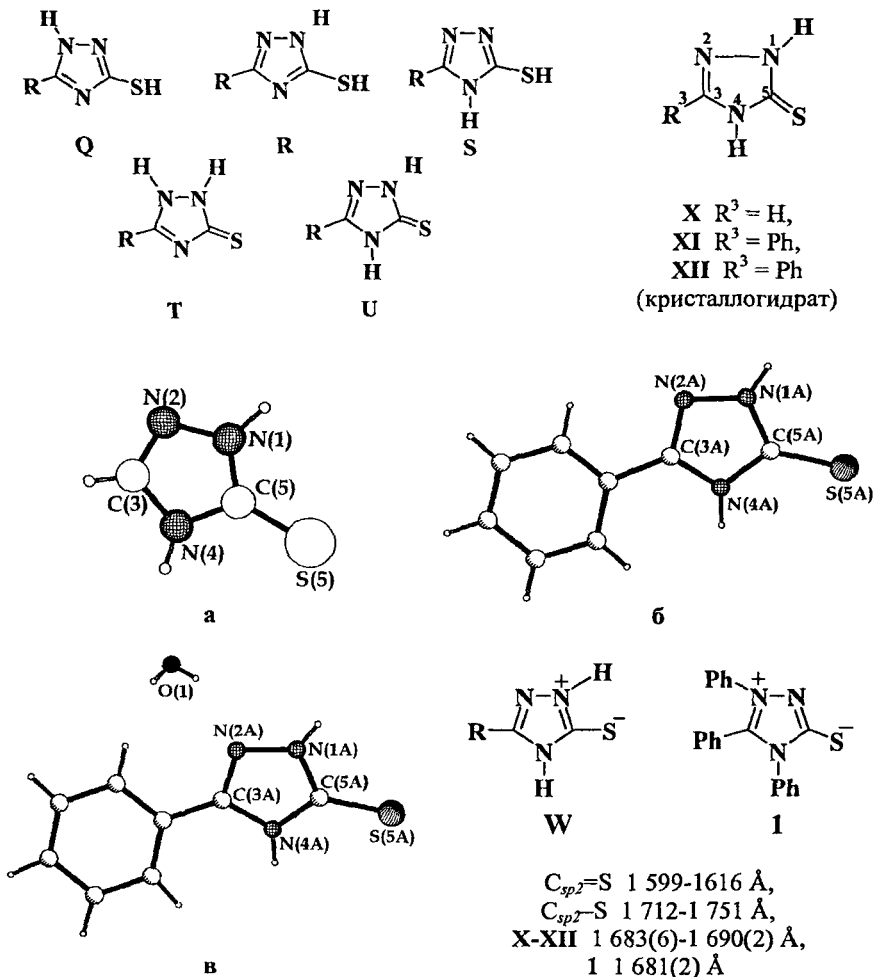


Рис. 3 Геометрия молекул соединений X (а), XI (б) и XII (в) в кристалле. Для соединений XI (в элементарной ячейке содержится четыре независимые молекулы) и XII (в элементарной ячейке содержится две независимые молекулы соединения и две молекулы воды) на рис показаны только молекулы XIA и XIIA

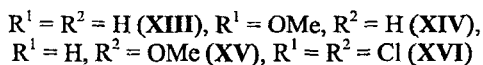
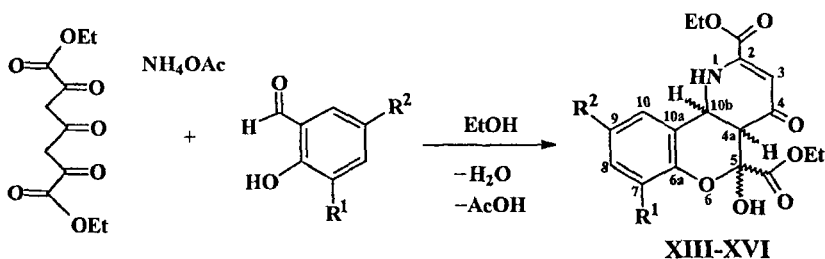
Как показывают результаты исследований, N,S-незамещенные сульфанил-1,2,4-триазолы X, XI и кристаллогидрат XI (XII), как и их структурные аналоги из КБСД, в кристаллах существуют в форме тионов (см рис 3а-в)

Кристаллические формы фенильного производного тиона X определяются природой растворителя. Небольшое изменение полярности растворителя приводит к изменению кристаллической структуры. Так, из воды получены кристаллы тиона XI, из смеси воды и спирта – его гидрат XII, а из ацетонитрила – третья форма, структуру которой на данном этапе не удалось определить.

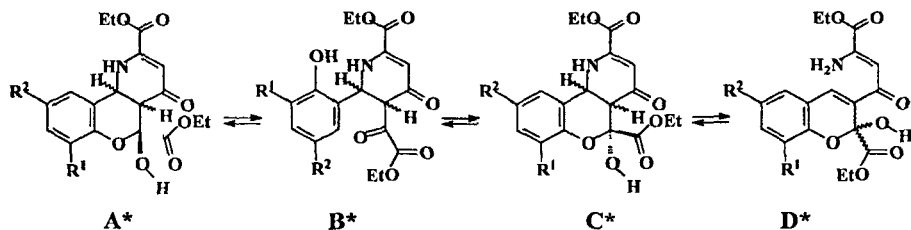
Анализ длин связей C^5-S^5 в молекулах изученных соединений и их структурных аналогов из КБСД показывает, что они имеют промежуточные значения между характерными величинами простой и двойной связей CS. Этот результат можно объяснить проявлением двух факторов π - π -сопряжения, характерного для тиоамидов, или значительным вкладом биполярной структуры W. Существенный вклад второго фактора можно подтвердить тем, что в молекуле цвиттер-ионного 1,4,5-трифенил-1,2,4-триазолий-5-тиолата (1) длина связи $C_{\alpha}-S$ и параметры цикла достаточно близки соответствующим величинам в молекулах изученных триазолинтхионов.

4. Особенности строения ряда новых производных тетрагидробензо[e]пирано[4,3-b]пиридинов

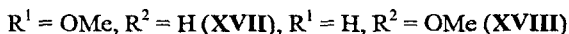
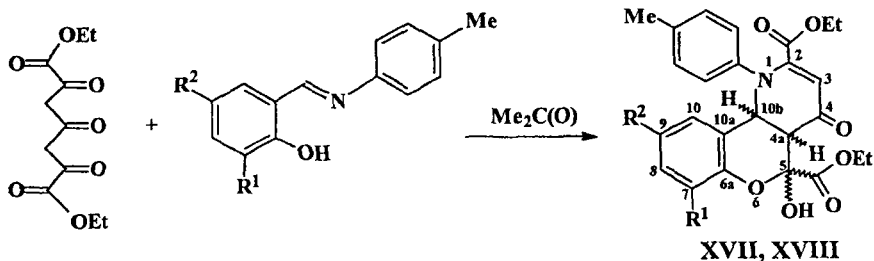
В данном разделе рассмотрен ряд других таутомероспособных объектов – тетрагидробензо[e]пирано[4,3-b]пиридинов (соединения XIII-XVI). Эти соединения интересны тем, что представляют совершенно новый класс гетероциклов, которым в литературе уделялось лишь незначительное внимание, в основном связанное с синтетическими аспектами вопроса, а примеры их исследования методом рентгеноструктурного анализа единичны. Тетрагидробензо[e]пирано[4,3-b]пиридины (или пиридо[2,3-c]кумарины) являются аза-аналогами Δ^1 -транс-тетрагидроканнабинола и $\Delta^{(6)}$ -транс-тетрагидроканнабинола – известных физиологически активных компонентов каннабиса (*Cannabis*). В связи с этим ведется активный поиск методов синтеза этой трициклической системы различными исследовательскими группами. Ранее было обнаружено, что реакция диэтилового эфира 2,4,6-триоксогептандикарбоновой кислоты с салициловым альдегидом и его замещенными производными в EtOH в присутствии ацетата аммония приводит к аза-аналогам гетероциклической системы каннабинола – 2,5-диэтоксикарбонил-4-оксо-5-гидрокси-1,4,4a,10b-тетрагидробензо[e]пирано[4,3-b]пиридинам.



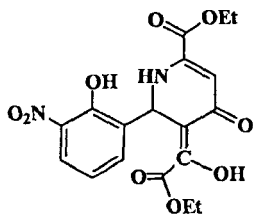
Наличие в составе тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов двух таутомероспособных систем (тетрагидропиридин-4-оновой и 2-гидроксипирановой) предполагает существование этих соединений, в зависимости от фазового состояния, полярности среды и природы заместителей R^1 и R^2 , в виде различных таутомерных форм, в том числе и открытоцепных



Аналогичные структуры таутомерных форм можно предположить и для тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов другого ряда, имеющих заместитель при атоме азота трициклической системы и полученных по следующей реакции



Так как в процессе синтеза соединений XIII-XVIII обе стадии замыкания пиридин-4-оной и пирановой систем являются обратимыми и протекают с образованием трех асимметрических центров, соединения XIII-XVIII могут существовать в виде четырех диастереомеров (а также дополнительно энантиомерных форм для каждого из них) Для однозначного установления их структуры было выполнено рентгеноструктурное исследование монокристаллов, полученных из каждой реакции



XIX

групп (ОМе или Сl) в *орто*- или *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе исходного салицилового альдегида, нуклеофильность атома кислорода О(6) этой группы увеличивается, и его атака с замыканием трициклической системы облегчается В свою очередь, наличие электроноакцепторных групп (NO₂) в тех же положениях снижает нуклеофильность соответствующего атома, так что его атака с замыканием трицикла затруднена

Оказалось, что в результате подобных реакций в зависимости от электронных свойств заместителей могут образоваться как продукты трициклического строения (соединения XIII-XVIII, в качестве примера на рис 4а, б приведены структуры молекул XIV и XVII соответственно), так и моноциклические производные (соединение XIX, рис 4в) Можно предложить для этого следующее объяснение в присутствии электронодонорных по мезомерному эффекту

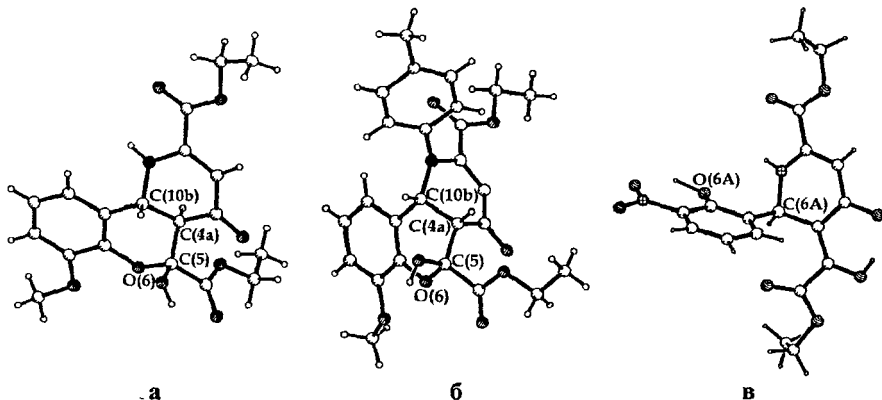


Рис. 4 Геометрия молекул соединений XIV (а), XVII (б) и XIX (в) в кристалле (для соединения XIX, в элементарной ячейке которого содержится две независимые молекулы, на рис показана только молекула XIXA)

Трициклические соединения XIII-XVIII имеют три хиральных центра (атомы C(10b), C(4a) и C(5)) Все они кристаллизуются в виде рацематов, относительная конфигурация хиральных центров для соединений XIII, XIV – *R,S,R*,

а для XV-XVIII – R,R,R соответственно Кристаллы соединения XIX – конгломератные, абсолютная конфигурация хирального центра C(6) в обеих независимых молекулах XIXA и XIXB S Для всех изученных трициклических соединений, за исключением незамещенного XIII, пирановый цикл находится в конформации *полукресло* (в соединении XIII реализуется конформация *С-конверт*) Для тетрагидропиридинового цикла конформация меняется при включении метоксигруппы как заместителя в 7 или 9 положении с искаженной ванны на *полукресло*, а при наличии хлора как заместителя в 7 и 9 положении или толильного заместителя при атоме азота – на *С-конверт*

За счет классических водородных связей в изученных соединениях при отсутствии заместителя у атома азота тетрагидропиридинового цикла реализуется 1D-супрамолекулярная структура, а для двух соединений с толильным заместителем при атоме азота – 0D-структура (H-димеры) Исходя из конфигурации хиральных центров, в соединениях XV-XVIII атомы водорода при C(10b) и C(4a) находятся в *gоиш*-положении, а в соединениях XIII и XIV – в *транс*-положении по отношению друг к другу, что указывает на близость пространственной структуры последних к строению природных тетрагидроканнабинолов

Основные результаты и выводы:

1) Установлено, что характер распределения длин связей и валентных углов в молекулах замещенных 1,2,4-триазолов по данным РСА может служить диагностическим признаком для выбора между 1-NH и 4-NH-таутомерами Образование 4-NH-таутомера в кристаллах N-незамещенных 1,2,4-триазолов не обнаружено

2) В молекулах кристаллических образцов С-монозамещенных и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов, имеющих заместители с четко различающимися электронными свойствами, атом водорода в цикле ориентируется в положение, противоположащее более электроноакцепторной группе (R_A, например, NO₂, Cl, Br, 2-Fu, 4-Tr, и др) и соседнее с более электронодонорной группой (R_D, например, NH₂), т е все они являются 3-R_A-5-R_D-1,2,4-1(H)-триазолами

3) Установлено, что для 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-R-1(H)-1,2,4-триазолов и их солей по данным спектральных методов исследования можно исключить реализацию в растворах и кристаллах этих соединений спиротаутомеров за счет процессов кольчато-цепной таутомерии и структур со свободными сульфгидрильными фрагментами Найдено, что эти соединения в кристаллах и в растворах существуют в виде одного таутомера, строение которого соответствует выводу 2 Исключение составляют их растворы в трифторуксусной кислоте, где наблюдается равновесие протонированной и непротонированной форм

4) На основании рентгеноструктурного исследования солей 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-R-1(H)-1,2,4-триазолов установлено, что в кристаллах их катионы существуют в виде 1(H),4(H)-формы, и что N-незамещенные

1,2,4-триазолы и их замещенные аналоги всегда протонируются по атому азота в положении 4 цикла

5) Рентгеноструктурное исследование группы таутомероспособных сульфанил-1,2,4-триазолов, не содержащих заместителей при атомах азота и серы показало, что в кристаллах они существуют в форме 3-*R*-1(*H*),4(*H*)-4,5-дигидро-1,2,4-триазол-5-тионов со значительным вкладом биполярной структуры

6) Анализ кристаллической и молекулярной структуры продуктов реакции в системе “диэтиловый эфир 2,4,6-триоксогептандикарбоновой кислоты – замещенный салициловый альдегид – ацетат аммония” показывает, что строение полученных продуктов зависит от электронных свойств заместителей. Образование продуктов трициклического строения наблюдается в присутствии электронодонорных по мезомерному эффекту групп (OMe или Cl) в *орто*- или *пара*-положении по отношению к гидроксильной группе исходного салицилового альдегида. Наличие электроноакцепторных групп (NO₂) в тех же положениях исходного соединения ведет к образованию моноциклических производных

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи*

- 1) Миронова Е В Молекулярное строение и особенности таутомерии производных меркапто-1,2,4-триазола в кристалле [Текст] / Е В Миронова, Б И Бузыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник по итогам XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» сб. науч тр / Яльчик, Марий-Эл 2004 № XI, Т. 1 – С 473-477
- 2) Mironova E V Structure and tautomerism of mercapto-1,2,4-triazole derivatives in the solid state [Text] / E V Mironova, A T Gubaidullin, I A Litvinov, V N Nabiullin, B I Buzikin // Acta Crystallogr Sect A – 2005 – V 61 – P C274-C275
- 3) Бузыкин Б И Таутомерия азациклов I Структура таутомеров 3(5)-бутилсульфанил-5(3)-метил(фенил)-(1*H*)-1,2,4-триазолов, реализующихся в их кристаллах Предпочтительность реализации 3-*R*_A-5-*R*_D-(1*H*)-таутомера в кристаллах 3(5)-моно- и 3,5-дизамещенных 1,2,4-триазолов [Текст] / Б И Бузыкин, Е В Миронова, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // ЖОХ – 2006 – Т 76, Вып 9 – С 1534-1550
- 4) Бахарев В В Конденсированные тетразола-1,3,5-триазины 3 Синтез солей 5-амино-тетразоло[1,5- α]-1,3,5-триазин-7-она [Текст] / В В Бахарев, А А Гидаспов, Д Б Криволапов, Е В Миронова, И А Литвинов // ХГС – 2006 – № 8 – С 1211-1219
- 5) Mironova E V 1-Benzyl-3-(benzylsulfanyl)-1*H*-1,2,4-triazole [Text] / E V Mironova, A T Gubaidullin, I A Litvinov, B I Buzikin, V N Nabiullin // Acta Crystallogr E – 2006 – V 62 – P o4460-o4461
- 6) Sokolov F D Synthesis, structure and properties of novel N-thiophosphorylated derivatives of 1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-imine and imidazolidine-2-imine / F D Sokolov, D A Safin, N G Zabirov, A Yu Verat, V V Brusko, D B

Krivolapov, E V Mironova, I A Litvinov // Polyhedron – 2006 – V 25, N 18 – P 3611-3616

7) Бахарев В В Кристаллическая и молекулярная структура калиевой соли 2-метокси-4-диметиламино-6-динитрометил-1,3,5-триазина [Текст] / В В Бахарев, А А Гидаспов, Д Б Криволапов, Е В Миронова, И А Литвинов // ЖСХ – 2007 – Т 48, № 1 – С. 146-149

8) Миронова Е В Кристаллическая и молекулярная структура бис(фенилендиокситетрахлорфосфата) 1,3,4,6-тетрафенилимидазолио[4,5-*d*]-имидазолия [Текст] / Е В Миронова, А Т Губайдуллин, И А Литвинов, В Ф Миронов, А А Штырлина, В И Коваленко, Р Р Шагидуллин // ЖСХ – 2007 – Т 48, № 3 – С 553-558

9) Бахарев В В Кристаллическая и молекулярная структура калиевой соли 2,4-ди-*изо*-пропокси-6-динитрометил-1,3,5-триазина [Текст] / В В Бахарев, А А Гидаспов, И А Литвинов, Е В Миронова // ЖСХ – Рег № 7039

10) Миронова Е В Кристаллическая и молекулярная структура новых производных тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов [Текст] / Е В Миронова, А Т Губайдуллин, А М Муртазина, И А Литвинов, В А Мамедов // ЖСХ – Рег № 8044

11) Бузыкин Б И Таутомерия азациклов II Синтез и структура 3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-5-*R*-1(*H*),1,2,4-триазолов и их солей Предпочтительность таутомерной формы 1(*H*),4(*H*),1,2,4-триазолий катионов [Текст] / Б И Бузыкин, Е В Миронова, В Н Набиуллин, Н М Азанчеев, Л В Аввакумова, И Х Ризванов, А Т Губайдуллин, И А Литвинов, В В Сякаев // ЖОХ – Рег № g7172

12) Mironova E V Crystal and molecular structure of 4,5,6-trisubstituted perhydro-pyrimidin-2-one derivatives [Text] / E V Mironova, A T Gubaidullin, I A Litvinov, S V Vdovina, V A Mamedov // Acta Crystallogr Sect A – 2007 – V 63 – P s208-s209

Тезисы докладов:

1) Миронова Е В Особенности молекулярного и кристаллического строения некоторых меркаптопроизводных 1,2,4-триазолов [Текст] / Е В Миронова, Б И Бузыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов IV Научной конференции молодых ученых НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» – Казань, 2004 – С 53

2) Миронова Е В Сокристаллизация двух таутомерных форм 5-(2-гидроксиэтил)тио-1,2,4-триазолиний оксалата [Текст] / Е В Миронова, Б И Бузыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов Международной конференции студентов и аспирантов, посвященной 75-летию со дня рождения академика А В Богатского «Современные направления развития химии» – Одесса, 2004 – С. 67

3) Миронова Е В Молекулярное строение и особенности таутомерии производных меркапто-1,2,4-триазола в кристалле [Текст] / Е В Миронова, Б И Бу-

зыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» – Яльчик, Марий-Эл, 2004 – С 177

4) Миронова Е В Особенности молекулярного и кристаллического строения 3-фенил-5-меркапто-(1*H*)-1,2,4-триазола [Текст] / Е В. Миронова, Б И. Бузыкин, В Н Набиуллин, А.Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов VII Научной школы-конференции по органической химии – Екатеринбург, 2004 – С. 328

5) Миронова Е В Особенности строения и таутомерии некоторых 3(5)-*R*-сульфанил-1,2,4-триазолов [Текст] / Е В. Миронова, Б И Бузыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов VIII Научной школы-конференции по органической химии – Казань, 2005 – С 222

6) Вдовина С В Циклические мочевины на основе дихлорацетилароилметанов по реакции Биджинелли [Текст] / С В Вдовина, Л В Мустакимова, Е В Миронова, В А Мамедов // Сборник тезисов VIII Научной школы-конференции по органической химии – Казань, 2005 – С 187

7) Бузыкин Б И Таутомерия *N*-незамещенных 3(5)-*RS*-1,2,4-триазолов и их катионных форм в растворах и в кристаллах [Текст] / Б.И Бузыкин, В Н Набиуллин, Е В Миронова, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию со дня рождения проф А Н Коста – Москва, 2005 – С 132

8) Миронова Е В Структура таутомеров ряда новых производных 1,2,4-триазолов, реализующихся в их кристаллах [Текст] / Е В Миронова, Б И Бузыкин, В Н Набиуллин, А Т Губайдуллин, И А Литвинов // Сборник тезисов VI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» – Казань, 2006 – С 76

9) Миронова Е В Кристаллическая и молекулярная структура новых производных 4,5,6-замещенных пергидропиримидин-2-онов [Текст] / Е В Миронова, И А. Литвинов, А Т Губайдуллин, С В Вдовина, В А Мамедов // Сборник тезисов IV Национальной кристаллохимической конференции – Черногловка, 2006 – С 123-124.

10) Mironova E.V. The X-ray structure of novel tetrazolo[1,5-*a*]-1,3,5-triazine and 1,3,5-triazine derivatives [Text] / E V Mironova, D B Krivolapov, I A Litvinov, V V Baharev, A A Gidaspov // Book of abstracts of ACA Annual Meeting 2006 – Honolulu, 2006 – P 52-53

11) Вдовина С В С-48 (Дихлорацетил)ароилметаны в реакции Биджинелли [Текст] / С В Вдовина, Е В Миронова, Л В. Мустакимова, В А Мамедов // Сборник тезисов IX Научной школы-конференции по органической химии – Москва, 2006 – С 101

12) Миронова Е В Кристаллическая и молекулярная структура новых производных тетрагидробензо[*e*]пирано[4,3-*b*]пиридинов [Текст] / Е В Миронова, А Т Губайдуллин, А М Муртазина, И А Литвинов, В А. Мамедов // Сборник тезисов VII Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» – Казань, 2007 – С. 76

13) Миронова Е В Структура новых производных тетрагидробензо[е]пирано-[4,3-*b*]пиридинов в кристалле [Текст] / Е В. Миронова, А Т Губайдуллин, А М Муртазина, И А Литвинов, В А Мамедов // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 100-летию со дня рождения академика Н Н Ворожцова – Новосибирск, 2007 – С 89



*Отпечатано в ООО «Печатный двор»
г Казань, ул Журналистов, 1/16, оф 207
Тел 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51
Лицензия ПД №7-0215 от 01 11 2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ
Подписано в печать 21 09 2007г Усл п л 1,25
Заказ № К-6432 Тираж 150 экз Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная Печать - ризография*