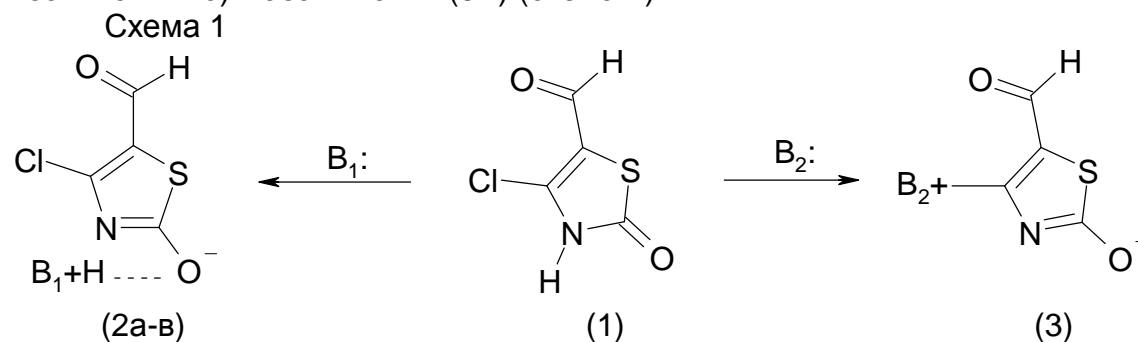


Семенов Н.С. (ДонНТУ), Спицын Н.В., Котенко Е.Н.(ИнФОРУ)

**КАТИОННЫЙ ОБМЕН В ИОННЫХ ПАРАХ. РЕАКЦИИ ХИНОЛИНИЙ-(1`)-
4-ХЛОР-5-ФОРМИЛТИАЗОЛ-2-ОЛЯТОВ С АЗИНАМИ.
ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ
5-ФОРМИЛ-4-(1-ПИРИДИНИО)ТИАЗОЛ-2-ОЛЯТОВ**

Изучено влияние пространственного строения и основности азинов (пиридинон, изохинолина и акридина) на характер протекания их реакций с хинолиний-(1`)-4-хлор-5-формилтиазол-2-олятами. Предложен вероятный механизм образования бетаинов $\frac{3}{4}$ 5-формил-4-(1-пиридинио)тиазол-2-олятов. Установлено, что структура конечных продуктов реакции (образование новой ионной пары или бетаина) определяется структурой вступающего в реакцию азина.

Как отмечалось ранее [1], реакционная способность хинолина и акридина в их реакции с 4-хлор-5-формилтиазол-2-оном (1) существенно отличается от таковой для пиридина и изохинолина. В первом случае конечным продуктом реакции являются N-азиний-4-хлор-5-формилтиазол-2-оляты (2а,б), во втором — бетаины — 5-формил-4-(1-пиридинио)тиазол-2-олят (3а) и 5-формил-4-(2-изохинолинио)тиазол-2-олят (3б) (схема 1).

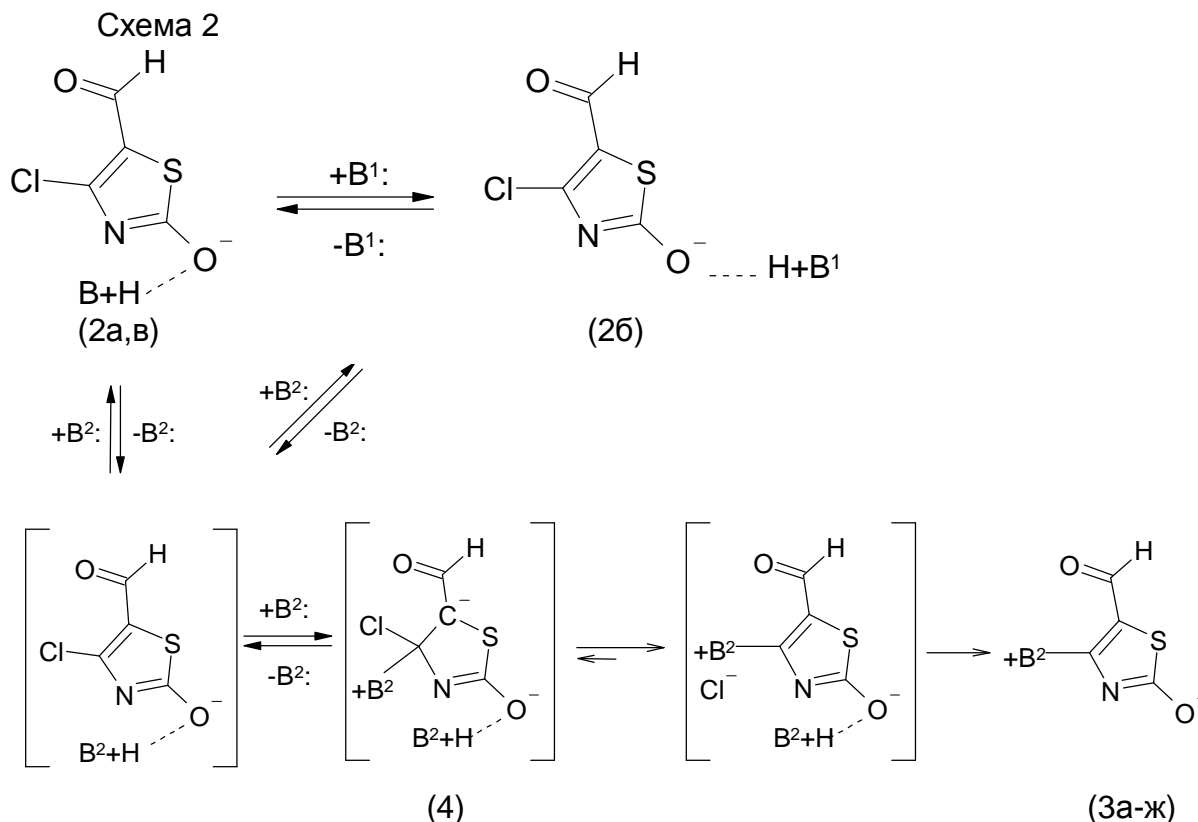


2: B₁: а = хинолин; б = акридин; в = 4-метилхинолин;
 B₂: а = пиридин; б = изохинолин.

Поскольку образование ионных пар (2а-в) (кислотно-основное взаимодействие) является первой стадией реакции и должно протекать одинаково для всех перечисленных азинов, наблюдаемое влияние пространственного строения азинов должно проявляться именно на стадии формирования тетразарядного переходного состояния, образующегося при атаке связи C⁴-Cl в анионе ионной пары типа (2) свободной молекулой азина (схема 2), а не на стадии его распада, т.к. трудно представить себе зависимость скорости распада переходного комплекса (4) от объема заместителя в катионе.

Данные, полученные при изучении превращений заранее выделенных и идентифицированных солей (2а-в) под действием азинов различной структуры и основности (схема 2) и представляющие собой как бы вторую стадию образования бетаинов, говорят о том, что влияние пространственных затруднений (в отличие от первой стадии реакции, где определяющим фактором является основность) проявляется именно на второй стадии реакции,

т.е. на стадии атаки электрофильного центра нуклеофилом (азином) в ионной паре типа (2), предшествующей образованию тетразарядного переходного состояния.



2а В = хинолин; 2б В¹ = акридин; 2в В = 4-метилхинолин;

3 В² = пиридин (а), пиридин - R: 3-C₂H₅ (б), 4-C₂H₅ (в), 4-*i*-C₃H₇ (г), 4-CH₂C₆H₅ (д), 4,4'-C₅H₄N (е), 3,4-бензо(изохинолин) (ж).

Поэтому акридин (рK_a 5.60), у которого нуклеофильный центр экранирован двумя линейно-аннелированными бензольными кольцами [2], а основность [3] несколько выше, чем у хинолина (рK_a 5.87), способен только к переносу протона от соли (2а) с образованием соли (2б), содержащей новый катион (В¹), а замещенные пиридина (В²), у которых нет таких пространственных затруднений (в том числе и 4,4-дипиридил, основность которого (рK_a 4.82) близка к основности хинолина и ниже основности акридина) способны после стадии переноса протона с образованием новой соли (катион В²), к дальнейшей нуклеофильной атаке и замещению галогена, в результате чего образуются соответствующие бетаины (3а-ж). Однако наблюдаемое на данном этапе работы влияние структуры азина на характер протекания реакции (образование солей или бетаинов) можно было объяснить не только с позиций реализации пространственных затруднений для замещения галогена в ионных парах (2а-в) или в новых ионных парах образующихся при перепротонировании, но и исходя из простого экранирования нуклеофильного центра в самом азине объемным заместителем или 2,3-аннелированным бензольным кольцом. Для проверки этого положения был проведен еще один эксперимент, который был обоснован следующим образом. Принимая во внимание тот факт, что соли (2а-в) могут существовать в растворах в виде протонно-связанных ионных пар, процесс образования тетразарядного интермедиата (4) (схема 2) будет контролироваться не только степенью экранированности нуклеофильного центра в азине, но и пространственной доступностью электрофильного центра в анионе (С⁴ атома азольного цикла) соответствующей

протонно-связанной ионной пары (2) для атаки нуклеофилом. В свою очередь, стерическая доступность электрофильного центра зависит еще от ряда факторов:

- степени экранированности связи C-Cl со стороны формильной группы;
- степени экранированности со стороны катиона исходной ионной пары (2), определяемой спецификой структуры катиона (объем заместителей и их положение, тип аннелирования) и, отсюда, особенностями пространственной ориентации партнеров в ионной паре относительно друг друга.

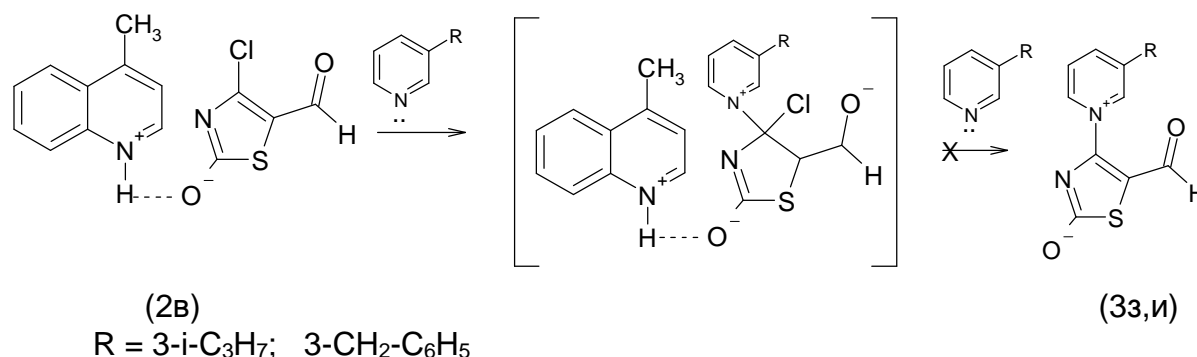
При этом, объемный заместитель в катионе (или орто-конденсированные бензольные кольца) и формильная группа в анионе ионной пары не могут находиться по одну сторону оси, соединяющей плоскость катиона к аниона, вследствие чего электрофильный центр оказывается экранированным сразу с двух и более сторон.

Исходя из этого, стоило ожидать, что скорость образования тетразарядного интермедиата (4) (схема 2) будет самой медленной стадией нуклеофильного замещения; при этом сама возможность образования указанного интермедиата и определяет конечный результат реакции азинов с 4-хлор-5-формилтиазолин-2-оном (1) (остановка реакции после образования протонных солей типа (2), значительное замедление ее или протекание дальше с образованием бетаинов типа (3)).

Подходящей моделью для проверки указанного положения является изучение взаимодействия соли (2а) с замещенными пиридина, содержащими объемный заместитель в положении (3) пиридинового кольца (3-бензилпиридин, 3-изопропилпиридин). При этом, если факт суммирования пространственных затруднений в ионной паре имеет место, следовало ожидать значительное замедление скорости образования тетразарядного переходного состояния (4) и, следовательно, значительное снижение скорости образования соответствующего бетаина (3з,и) (схема 2). Стоит отметить, что сравнение констант скорости алкилирования указанных пиридинов (3-изопропилпиридина, 3-бензилпиридина) и иных 3-алкилзамещенных пиридина (метил, этил) [4] позволяет исключить вариант экранирования нуклеофильного центра в них (атома азота гетерокольца) объемным заместителем в положении (3) гетерокольца.

Как было установлено, наличие объемного заместителя в катионе исходной ионной пары (2в) (что затрудняло бы нуклеофильное замещение галогена в исходной соли (2в) (схема 2) и объемного заместителя, расположенного относительно близко к нуклеофильному центру, в азине (3-изопропилпиридин, 3-бензилпиридин) (что затрудняло бы, на наш взгляд, замещение галогена в новой соли, образующейся за счет перепротонирования (схема 2) действительно приводит к значительному замедлению процесса нуклеофильного замещения вследствие чего соответствующие бетаины (3з,и), несмотря на длительное выдерживание реакционной массы (1 год вместо 16–20 часов) выделить препаративно не удалось (схема 3).

Схема 3

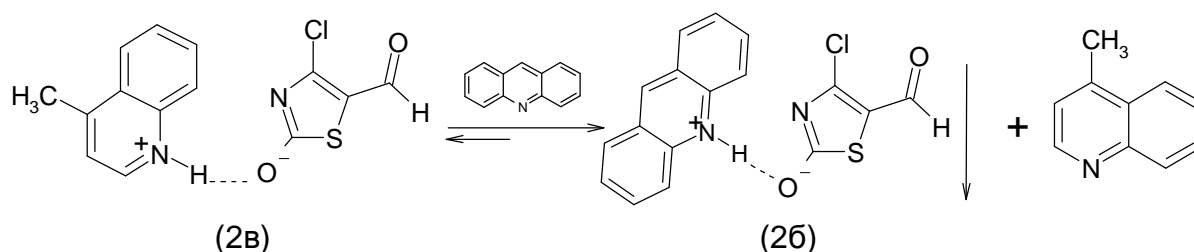


При этом присутствие метильной или этильной группы в положении (3) пиридинового кольца, равно как и наличие изопропильной или бензильной группы в положении (4), не мешает протеканию реакции и позволяет (хотя и с меньшим выходом) чем в предыдущем случае с солью (2а) выделить соответствующие бетаины (3з,и).

С низким выходом бетаины (3з ~ 30 % , 3и ~ 30 %) удается синтезировать исходя из 4-хлор-5-формилтиазолин-2-она (1) и соответствующего азина (3-изопропилпиридин, 3-бензилпиридин) при использовании в качестве растворителя диметилформаида. Это связано, по-видимому, с уменьшением пространственных затруднений для осуществления нуклеофильной атаки как за счет увеличения расстояния между противоионами в промежуточной ионной паре, так и за счет возможности замещения галогена в свободном анионе, что естественно предположить исходя из равновесия между ионными парами и ионами. Не исключено также, что на наблюдаемый результат реакции оказывает влияние участие диметилформаида, как растворителя основного характера, в кислотно-основных равновесиях; при этом пространственная доступность электрофильного центра во вновь образовавшемся кислотно-основном аддукте может способствовать облегчению осуществления нуклеофильной атаки.

Достаточно наглядно возрастание влияния пространственных затруднений может быть показано на примере взаимодействия той же соли (2в) с акридином (схема 4). При этом быстрота и легкость выделения новой соли (2б), содержащей катион акридиния, позволяет демонстрировать быстроту протекания первой стадии реакции азидов с соединением (1) и служит, своего рода, качественной реакцией на соли акридина (2б).

Схема 4



Рассмотрев, таким образом, условия образования тетразарядного переходного комплекса (4) (схема 2), перейдем теперь к следующей стадии — стадии распада комплекса (4).

Указанный процесс и факторы, способствующие его протеканию, достаточно наглядно, на наш взгляд, могут быть показаны на примере превращения соли (2г), которая была выделена и, следовательно, является истинным промежуточным продуктом (схема 5).

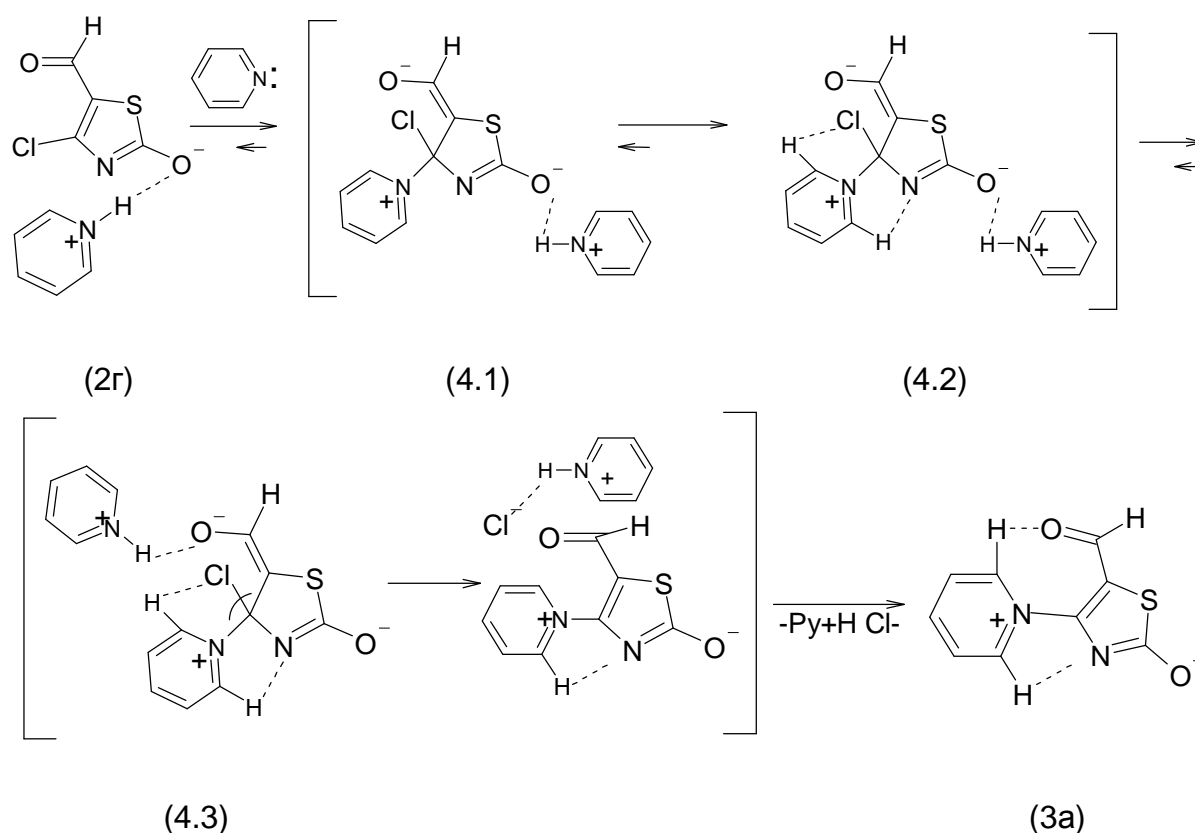
Как следует из структуры интермедиата (4.1), отрицательный заряд, возникающий при атаке C^4 -атома азольного кольца, может быть делокализован с участием атома кислорода формильной группы, атома углерода в положении (5) и вакантных d-орбиталей атома серы и, следовательно, не оказывает заметного противодействия процессу образования указанного интермедиата (4.1). Что же касается места нуклеофильной атаки азина, то трудно ожидать, что это происходит со стороны формильной группы, экранирующей доступ к электрофильному центру; более вероятно, что атака происходит со стороны амидного фрагмента. При этом, принимая во внимание литературные данные о возможности образования водородных связей между α -протонами азидиевого катиона и анионоидным фрагментом [5,6] можно допустить переход (распад) комплекса с межмолекулярной водородной связью (4.1) в смешанный комплекс

(4.2) или (4.3) с внутри- и межмолекулярными водородными связями. Исходя из этого, наиболее оптимальным является замещение в комплексе (4.3), где достигается наибольшая компенсация избыточной электронной плотности за счет внутри- и межмолекулярных водородных связей (помимо, как было показано выше, компенсации за счет делокализации заряда). Дальнейший распад комплекса (4.3) происходит, по-видимому, достаточно легко, т.к. этому должны способствовать следующие факторы:

– содействие отрыву уходящей группы со стороны α -протонов пиридиния (образование водородной связи с атомом галогена) на стадии разрыхления C-Cl связи [6];

– содействие уходящей группе со стороны азиний-катиона за счет электростатического (ион-ионного) взаимодействия.

Схема 5



Кроме того, появление в реакционной смеси пиридиний гидрохлорида, образующегося при распаде комплекса (4.3), также может способствовать протеканию реакции путем образования водородных связей как с комплексом (4.2), так и с комплексом (4.3). В пользу указанного положения может свидетельствовать тот факт, что замещение галогена происходит в мягких условиях (при комнатной температуре) при использовании в качестве среды таких растворителей как метанол или ацетон. При этом несколько необычная легкость замещения галогена при двойной связи натолкнула на мысль о возможности катализа нуклеофильного замещения за счет образования внутри- и межмолекулярных водородных связей. Что же касается катализа за счет образования внутримолекулярных водородных связей между α -протонами азиниевого катиона и анионоидным фрагментом, то это подтверждается обнаружением указанной связи в бетаинах (3). Это же следовало ожидать исходя также из литературных данных [5,6]. Однако, принимая во внимание всю сложность указанного вопроса, предполагаемый механизм реакции, а также структура промежуточных комплексов в растворах, нуждаются, по-видимому, в дальнейшей детализации и уточнении с применением методов

динамической ЯМР-спектроскопии, электронной спектроскопии и метода дейтерий-изотопного обмена. В целом же, процесс, описываемый вышеприведенными схемами может считаться постадийной схемой образования бетаин-альдегидов тиазольного ряда (3а-и) и позволяет на данном этапе объяснить имеющиеся экспериментальные данные.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе «Gemini-200» с рабочей частотой 200 МГц.

Температуры плавления синтезированных соединений определены с использованием микронагревательного столика типа столика «Voetius».

4-хлор-5-формилтиазолин-2-он (1) синтезирован по разработанной ранее методике [8].

Хинолиний-(1')-4-хлор-5-формилтиазол-2-олят (2а) и *4-метилхинолиний-(1')-4-хлор-5-формилтиазол-2-олят (2в)* получены по известному методу [1].

Акридиний-(10')-4-хлор-5-формилтиазол-2-олят (2б). В 10 мл ацетона кипятят смесь 0.82 г (5 ммоль) 4-хлор-5-формилтиазолин-2-она (1) и 2.69 г (15 ммоль) акридина. Через 10 мин выпадает блестящий объемистый оранжевато-желтый осадок, который отфильтровывают, промывают 3 мл ацетона и двумя порциями эфира (по 5 мл). Кристаллизуют из воды. Выход 1,63 г (95%). $T_{пл}$ 147–149°C. Найдено, %: С 59.64; Н 3.30; Cl 10.29; N 8.10; S 9.29. $C_{17}H_{11}ClN_2O_2S$. Вычислено, %: С 59.55; Н 3.24; Cl 10.34; N 8.17; S 9.29.

Пиридиний-(1') 4-хлор-5-формилтиазол-2-олят (2г). К суспензии 0.82 г (5 ммоль) соединения (1) в 10 мл ацетона при хорошем перемешивании добавляют 15 ммоль пиридина. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре около 5 мин. Выпавший осадок отделяют, промывают 5 мл ацетона и двумя порциями эфира. Белые кристаллы с $T_{пл}$ 189–191°C. Выход 60 %. Найдено, %: С 44.45; Н 3.02; Cl 14.65; N 11.61; S 13.13. $C_9H_7ClN_2O_2S$. Вычислено, %: С 44.54; Н 2.91; Cl 14.61; N 11.55; S 13.21.

Акридиний-(10')-4-хлор-5-формилтиазол-2-олят (2б). Получение по реакции «катионного обмена». К 1.53 г (5 ммоль) 4-метил-(1')хинолиний тиазол-2-олята в 20 мл метанола добавлено 2.69 г (15 ммоль) акридина. Почти тотчас же после прибавления выпадает объемистый оранжево-желтый осадок, который отфильтровывают, промывают 7 мл метанола и кристаллизуют из воды. Выход 1.19 г (70 %). Идентичен полученному (2б).

Синтез бетаинов (3а-е) по реакции «катионного обмена». К 0.29 г соединения (2а) в 7 мл метанола добавляют 3 ммоль соответствующего пиридинового основания (пиридин (а); пиридин-*R*: 3- C_2H_5 (б), 4- C_2H_5 (в), 4-*i*- C_3H_7 (г), 4- $CH_2-C_6H_5$ (д), 4,4'- C_5H_4N (е), 3,4-бензо (изохинолин)) и выдерживают при комнатной температуре 12–14 час. Выделившиеся бетаины отфильтровывают, промывают 3 мл метанола и дважды (по 5 мл) эфиром.

5-Формил-4-(1-пиридинио)тиазол-2-олят (3а). Выход 0,14 г (70 %). Ярко-желтые игольчатые кристаллы с $T_{пл}$ 214–216°C. Найдено, %: С 52.52; Н 3.00; N 13.64; S 15.70. $C_9H_8N_2O_2S$. Вычислено, %: С 52.41; Н 2.93; N 13.59; S 15.55.

5-Формил-4-(3-этил-1-пиридинио)тиазол-2-олят (3б). Выход 0,17 г (72 %). Желтые чешуйчатые кристаллы с $T_{пл}$ 240–242°C. Найдено, %: С 56.28; Н 4.21; N 11.83; S 13.65. $C_{11}H_{10}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 56.39; Н 4.30; N 11.96; S 13.69. Спектр ПМР, σ м.д.:

5-Формил-4-(4-этил-1-пиридинио)тиазол-2-олят (3в). Выход 0,16 г (70 %). Телесного цвета чешуйчатые кристаллы с $T_{пл}$ 222–224°C. Найдено, %: С 56.48; Н 4.47; N 12.14; S 13.53. $C_{11}H_{10}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 56.39; Н 4.30;

N 11.96; S 13.69. Спектр ПМР (CF_3COOH), σ м.д.: 9.55 (с, 1H, CHO), 9.03 (д, 2H, HC^2 , HC^6), 8.18 (д, 2H, HC^3 , HC^5), 3.20 (кв., 2H, CH_2), 1.50 (т, 3H, CH_3).

5-Формил-4-(4-изопропил-1-пиридилио)тиазол-2-олят (3з). Выход 0,17 г (68 %). Оранжево-желтые блестящие чешуйчатые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 248–250°C. Найдено, %: C 57.97; H 4.80; N 11.39; S 12.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 58.04; H 4.87; N 11.28; S 12.91. Спектр ПМР (CF_3COOH), σ м.д.: 9.55 (с, 1H, CHO), 9.03 (д, 2H, HC^2 , HC^6), 8.23 (д, 2H, HC^3 , HC^5), 3.93 (кв., 1H, HC-изопропил), 1.55 (д, 6H, 2CH_3).

5-Формил-4-(4-бензил-1-пиридилио)тиазол-2-олят (3д). Выход 0,19 г (65 %). Мелкие серовато-фиолетовые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 206–208°C. Найдено, %: C 64.89; H 4.15; N 9.36; S 10.71. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.82; H 4.08; N 9.46; S 10.82.

5-Формил-4-(4,4-пиридил-1-пиридилио)тиазол-2-олят (3е). Выход 0,20 г (70 %). Мелкие желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 258–259°C. Найдено, %: C 59.24; H 3.33; N 14.89; S 11.21. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.35; H 5.20; N 14.83; S 11.32. Спектр ПМР (DMSO-D_6), σ м.д.: 9.17 (с, 1H, CHO), 9.20 (д, 2H, HC^2 , HC^6), 8.23 (д, 2H, HC^3 , HC^5).

5-Формил-4-(2-изохинолинио)тиазол-2-олят (3ж). Выход 0,18 г (70 %). Мелкие ярко-желтые кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 230–231°C. Найдено, %: C 60.82; H 3.21; N 11.00; S 12.62. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 60.92; H 3.15; N 10.93; S 12.51.

Литература

1. **Истомин А.Л., Семенов Н.С., Спицын Н.В.** // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хім. технологія, 2004. — Вып. 77. — С. 13–17.
2. **Пожарский А.Ф.** Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — С. 126.
3. **Альберт А.** Физические методы химии гетероциклических соединений / под. ред. А.Р. Катрицкого. — М.–Л.: Химия, 1966. — С. 119.
4. **Fischer A., Galloway W.J., Voughan J.** // J.Chem.Soc, 1964. — № 10. — P. 3591–3596; 3596–3599.
5. **Нейланд О.Я., Кампаре Р.Б., Прикуле Д.Э., Лиепиньш Э.Э.** // Химия гетероциклических соединений, 1979. — № 3. — С. 379–383.
6. **Каминская В.Ф., Шибеева Р.П., Нейланд О.Я.** // Журнал структурной химии, 1976. — Т. 17. — № 5. — С. 898–903.
7. **Перельман Л.А., Попов А.Ф., Костенко Л.И.** / Ин-т физ-орган. Химии и углехимии НАНУ, г. Донецк. — Донецк, 1975. — Деп. ВИНТИ 17.12.75. — № 1248-76.
8. **Баранов Н.С., Кочканян Р.О., Заритовский А.Н., Белова Г.И., Радкова С.С.** // Химия гетероциклических соединений, 1975. — № 1. — С. 85.

О Семенов Н.С., Спицын Н.В., Котенко Е.Н., 2006

УДК 615.322:577.16:615.272:014.425

Дмитрук А.Ф., Лесишина Ю.О. (ДонГУЭТ им. Туган-Барановского),
Опейда И.А. (ИнФОРУ НАНУ)

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭТАНОЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ ЛИСТОВОГО ОПАДА

Изучен групповой химический состав листового опада различных видов древесных растений, исследована антирадикальная активность этанольных экстрактов лисы в реакции с дифенилпикрилгидразильным радикалом, установлена высокая антирадикальная активность экстрактов по сравнению со стандартными ингибиторами.