

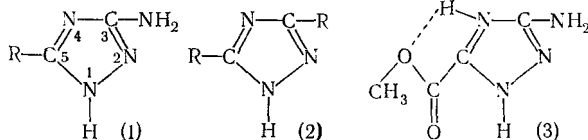
УДК 547.791/792:543.257.1

ХИМИЯ

Член-корреспондент АН СССР М. Г. ВОРОНКОВ, Т. В. КАШИК,
В. В. МАКАРСКИЙ, В. А. ЛОПЫРЕВ, С. М. ПОНОМАРЕВА,
Е. Ф. ШИБАНОВА

ОСНОВНОСТЬ 5(3)-ЗАМЕЩЕННЫХ-3(5)-АМИНО-1,2,4-ТРИАЗОЛА И ЦЕНТР ИХ ПРОТОНИРОВАНИЯ

Расчеты по методу МО ЛКАО показывают, что центром протонирования в 1Н-1,2,4-триазоле является атом азота кольца N₄ (1). 5(3)-замещенные-3(5)-амино-1,2,4-триазолы содержат несколько центров, к которым может присоединиться протон: атомы азота гетероцикла — N₂ и N₄ и экзациклический атом азота аминогруппы (структура 1).



Для выяснения места протонирования в молекуле 1 нами определены константы ионизации систематического ряда 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола в воде * и ацетоне. Кроме того, установлены количественные соотношения между полученными величинами pK_a этих соединений и константами Гаммета.

Найденные значения констант ионизации 3(5)-амино- и 3,5-диамино-1,2,4-триазолов в воде совпадают с опубликованными (2) с точностью 0,05 pK_a .

Полученные экспериментально величины pK_a триазолов в воде и ацетоне представлены в табл. 1.

Для корректного заключения о характере влияния на основность заместителя, находящегося в положении 5(3) триазольного цикла, мы обработали статистически по уравнению Гаммета значения констант ионизации в ацетоне 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола. Из данных табл. 2 и рис. 1, 1 следует, что линейная корреляция величин pK_a выполняется при условии сопоставления их с константами σ_m . Это свидетельствует о том, что влияние, оказываемое заместителем на реакционный центр в 5(3)-замещенных — 3(5)-амино-1,2,4-триазола, носит преимущественно индукционный характер.

Как видно из рис. 1 точки, отвечающие соединениям I и XV, резко отклоняются от полученной корреляционной прямой $pK_a = f(\sigma_m)$ (вследствие этого они исключены из корреляционного анализа). Первая из этих точек находится ниже (отклонение составляет 1,08 единиц pK_a), а вторая — выше корреляционной прямой на 1,1 единиц pK_a . Повышенная основность 5(3)-метокси карбонил-3(5)-амино-1,2,4-триазола (XV) может быть объяснена стабилизацией сопряженной кислоты за счет образования водородной связи, что может быть представлено структурой 3. Эта структура стабилизируется также электростатическим притяжением между разноименными зарядами на азоте и кислороде (неполный заряд).

* Значения pK_a в воде определены для соединений, проявляющих основность при потенциометрическом титровании.

Таблица 1

Значения pK_a 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола
в воде и ацетоне

Соединение	R	σ_m	pK_a (H ₂ O)	pK_a (CH ₃ COCH ₃)
I	NH ₂	-0,16	4,43	7,61
II	CH ₃	-0,069	4,69	7,69
III	C ₂ H ₅	-0,07	4,72	7,74
IV	C ₃ H ₇	-0,07	4,69	7,52
V	<i>ortho</i> -C ₃ H ₇	-0,06	4,45	7,52
VI	H	0	4,04	6,84
VII	C ₆ H ₅	0,06	3,65	5,93
VIII	3-CH ₃ C ₆ H ₄	0,06		5,87
IX	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,06		6,07
X	2-BrC ₆ H ₄	0,095		5,67
XI	2-NO ₂ C ₆ H ₄			4,52
XII	3-NO ₂ C ₆ H ₄			4,35
XIII	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,22		4,28
XIV	NH ₂ CO	0,28		3,43
XV	CH ₃ OOC	0,31		4,03

Таблица 2

Параметры корреляции значений pK_a (CH₃COCH₃, H₂O)
5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола с константами заместителей

Соединение	Растворитель	σ	pK_a	$-\rho$	r	s	n
I-X, XIII, XIV	CH ₃ COCH ₃	σ_m	6,78±0,03	11,95±0,29	0,997	0,10	11
То же	CH ₃ COCH ₃	σ_p	6,27±0,12	7,57±0,69	0,964	0,40	11
II-VII, XVI-XXI	H ₂ O	$\Sigma\sigma_m$	2,57±0,07	8,98±0,45	0,988	0,11	11

Пониженная основность 3,5-диамино-1,2,4-триазола (I) может быть вызвана несколькими эффектами (изменение центра протонизации, образование цвиттериона, стерическая дестабилизация катиона), детальный анализ которых не является предметом настоящего сообщения.

Для установления центра протонирования в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола (ядро или аминогруппа) мы проанализировали по уравнению Гаммета данные по константам ионизации в воде этого ряда соединений (табл. 1) и некоторых 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола (структура 2, табл. 3), моделирующих присоединение протона только к гетероциклическому атому азота. При условии общности центра протонизации в соединениях 1 и 2 (протонирование ядра), влияние заместителей в положениях 3 и 5 на основность 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола и 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола должно описываться единым корреляционным уравнением $pK_a = f(\Sigma\sigma_m)$.

Из данных табл. 2 и рис. 1 следует, что основность 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола и 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола подчиняется общей зависимости (исключением, как и в случае анализа основных свойств в ацетоне, является соединение I). Это свидетельствует о том, что центром протонизации в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола является атом азота кольца, но не аминогруппа. Согласно расчетным данным ⁽¹⁾, ответственным за протонирование в 1H-1,2,4-триазоле является атом азота — N₄. Поскольку основность этого соединения подчиняется установленной зависимости (рис. 1, XX) $pK_a = f(\Sigma\sigma_m)$ можно, по-видимому, утверждать, что и в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола центром протонизации является атом азота кольца — N₄.

Таблица 1

Значения pK_a 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола
в воде и ацетоне

Соединение	R	σ_m	pK_a (H ₂ O)	pK_a (CH ₃ COCH ₃)
I	NH ₂	-0,16	4,43	7,61
II	CH ₃	-0,069	4,69	7,69
III	C ₂ H ₅	-0,07	4,72	7,74
IV	C ₃ H ₇	-0,07	4,69	7,52
V	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	-0,06	4,45	7,52
VI	H	0	4,04	6,84
VII	C ₆ H ₅	0,06	3,65	5,93
VIII	3-CH ₃ C ₆ H ₄	0,06		5,87
IX	4-CH ₃ C ₆ H ₄	0,06		6,07
X	2-BrC ₆ H ₄	0,095		5,67
XI	2-NO ₂ C ₆ H ₄			4,52
XII	3-NO ₂ C ₆ H ₄			4,35
XIII	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,22		4,28
XIV	NH ₂ CO	0,28		3,43
XV	CH ₃ OOC	0,31		4,03

Таблица 2

Параметры корреляции значений pK_a (CH₃COCH₃, H₂O)
5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола с константами заместителей

Соединение	Растворитель	σ	pK_a	$-\rho$	r	s	n
I-X, XIII, XIV	CH ₃ COCH ₃	σ_m	6,78±0,03	11,95±0,29	0,997	0,10	11
То же	CH ₃ COCH ₃	σ_p	6,27±0,12	7,57±0,69	0,964	0,40	11
II-VII, XVI-XXI	H ₂ O	$\Sigma\sigma_m$	2,57±0,07	8,98±0,45	0,988	0,11	11

Пониженная основность 3,5-диамино-1,2,4-триазола (I) может быть вызвана несколькими эффектами (изменение центра протонизации, образование цвиттериона, стерическая дестабилизация катиона), детальный анализ которых не является предметом настоящего сообщения.

Для установления центра протонирования в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола (ядро или аминогруппа) мы проанализировали по уравнению Гаммета данные по константам ионизации в воде этого ряда соединений (табл. 1) и некоторых 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола (структура 2, табл. 3), моделирующих присоединение протона только к гетероциклическому атому азота. При условии общности центра протонизации в соединениях 1 и 2 (протонирование ядра), влияние заместителей в положениях 3 и 5 на основность 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола и 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола должно описываться единым корреляционным уравнением $pK_a = f(\Sigma\sigma_m)$.

Из данных табл. 2 и рис. 1 следует, что основность 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола и 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола подчиняется общей зависимости (исключением, как и в случае анализа основных свойств в ацетоне, является соединение I). Это свидетельствует о том, что центром протонизации в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола является атом азота кольца, но не аминогруппа. Согласно расчетным данным (¹), ответственным за протонирование в 1Н-1,2,4-триазоле является атом азота — N₁. Поскольку основность этого соединения подчиняется установленной зависимости (рис. 1, XX) $pK_a = f(\Sigma\sigma_m)$ можно, по-видимому, утверждать, что и в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола центром протонизации является атом азота кольца — N₁.

В заключение мы считаем необходимым обратить внимание на нетрадиционный методологический подход к установлению центра протонирования в полидентатных системах, развитый Королевым и Мальцевой применительно к 2-замещенным-4,6-диамино-S-триазины (⁴). В основу метода положено дифференцирование силы оснований различных природных групп под влиянием растворителя. Метод сравнительно нетрудоемок, включает — определение констант ионизации оснований, моделирующих протонирование изучаемых соединений по различным центрам и анализ

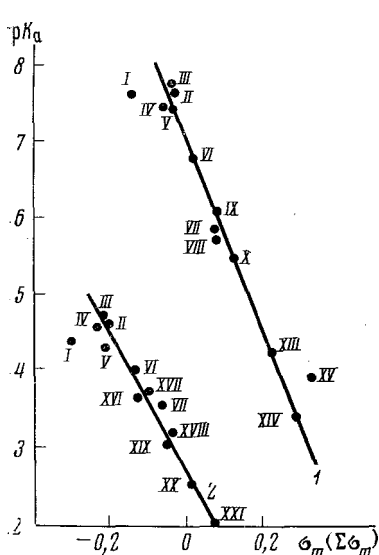


Рис. 1

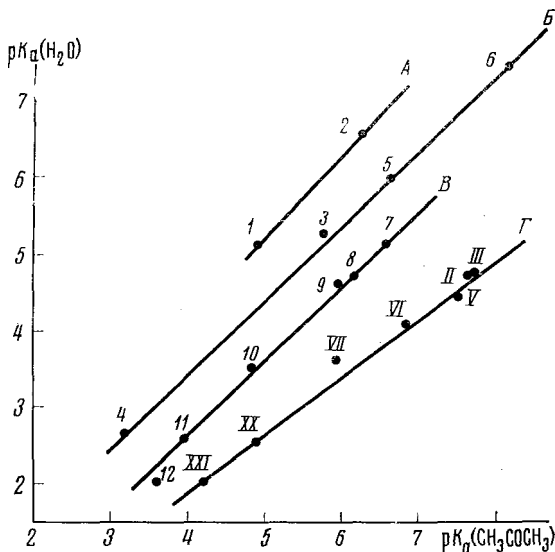


Рис. 2

Рис. 1. Корреляция величин pK_a 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола с полярными константами заместителей. 1 — $pK_a(CH_3COCH_3) = f(\sigma_m)$, 2 — $pK_a(H_2O) = f(\Sigma\sigma_m)$. Номера точек соответствуют номерам соединений в табл. 1 и 2

Рис. 2. Зависимость между величинами pK_a в воде и ацетоне для соединений рядов $C_6H_5NR_2$ (A), RC_5H_4N (B), $RC_6H_4NH_2$ (B) (⁵) и 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола (Γ). Обозначение точек для A, B, B: $R = (CH_3)_2$ (1), $(C_2H_5)_2$ (2), H (3), 2-Br (4), 2-CH₃ (5), 2,4,6-(CH₃)₃ (6), 4-CH₃ (7), 3-CH₃ (8), H (9), 3-Cl (10), 3-NO₂ (11), 4-NO₂ (12). Γ — номера точек соответствуют номерам соединений в табл. 1 и 2

зависимости Бренстеда $pK_{a, H_2O} = f[pK_a \text{ неводный растворитель}]$ и, казалось бы, открывает широкие возможности, тем более, что полученные результаты на основе этой методологии были подтверждены другим независимым методом. Однако при более строгом анализе имеющихся данных по константам ионизации различных оснований в неводных средах, возникают некоторые сомнения относительно возможности широкого использования этой методологии вообще.

Каковы же причины, которые заставляют относиться к предложенному методу с известной долей скептицизма?

Наше знание о дифференцирующем действии растворителей на силу оснований различных природных групп весьма ограничено. Известны данные по константам ионизации оснований в метаноле, ацетоне (⁵), ацетонитриле (⁶) и нитрометане (⁷). Рассмотрение этих данных показывает, что наблюдаемое в нитрометане соотношение в силе оснований (⁴), моделирующих протонирование 2-замещенных-4,6-диамино-S-триазины по разным центрам (основность повышается в следующем порядке: пиридин > N,N-диметиламин > анилин), уже не выполняется в метиловом спирте и ацетоне (последовательность в основности: анилин > пиридин > N,N-диметиламин). Следовательно, тезис авторов об относительном понижении основных свойств первичных ароматических аминов в раство-

Таблица 3

Значения pK_a 5(3)-замещенных-1,2,4-триазола (структура 2)
в воде (2) и ацетоне

Соединение	R	pK_a (H ₂ O)	Соединение	R	pK_a (H ₂ O)	pK_a (CH ₃ COCH ₃)
XVI	3,5-(CH ₃) ₂	3,68	XIX	5(3)-C ₂ H ₅	3,20	
XVII	3,5-(C ₂ H ₅) ₂	3,64	XX	5(3)-H	2,55 ⁽³⁾	4,90
XVIII	5(3)-CH ₃	3,28	XXI	5(3)-C ₆ H ₅	2,05	4,18

рителях с низкой сольватирующей способностью сравнительно с N,N-диметиланилинами и пиридиновыми основаниями не находит подтверждения на более широком экспериментальном материале.

Отсюда следует, что методологические позиции авторов неверны и использование этого метода для изучения полидентатных соединений может привести к ошибочным заключениям.

Доказательством может служить использование этого метода применительно к 5(3)-замещенным-3(5)-амино-1,2,4-триазола. В них, так же как и в 4,6-диамино-S-триазилах, возможными центрами протонирования являются атом азота гетерокольца и боковая аминогруппа. Моделировать присоединение протона по разным центрам в 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола будут замещенные пиридина и анилина. Как видно из рис. 2, точки для 5(3)-замещенных-3(5)-амино-1,2,4-триазола образуют прямую Г, близкую к прямой В для замещенных анилина, и значительную удаленную от прямой В для пиридинов. Следуя логике авторов, мы должны были бы сделать заключение, что 5(3)-замещенные-3(5)-амино-1,2,4-триазолы протонируются по боковой аминогруппе, так как прямая для них (Г) расположена ближе к прямой В, точки которой моделируют присоединение протона по аминогруппе. Такой вывод ошибочен, так как выше мы показывали, что 5(3)-замещенные-3(5)-амино-1,2,4-триазолы протонируются по атому азота кольца — N₄.

Несостоятельность предложенного метода объясняется несовершенством концепции авторов относительно влияния растворителя на силу оснований различных природных групп (неодинаковая способность в разной степени замещенных аммониевых ионов к образованию водородной связи с протоноакцепторными молекулами растворителя и изменение сольватирующей способности самого растворителя).

По-видимому, влияние растворителя на силу оснований не исчерпывается только двумя вышеуказанными факторами, здесь также могут оперировать и такие эффекты, как стерическое экранирование центра протонирования при его сольватации, ингибирование резонанса в ароматических аминах под влиянием растворителя и, наконец, повышенная стабилизация ионов в апротонных диполярных растворителях.

5(3)-замещенные-3(5)-амино-1,2,4-триазола получены согласно (8-10). Константы ионизации оснований определены в безводном ацетоне по методу (5) в воде (11). В качестве стандартного основания в ацетоне использовался кодеин с pK_a 9,62 (5).

Иркутский институт органической химии
Сибирского отделения Академии наук СССР

Поступило
6 X 1975

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В. И. Минкин, А. Ф. Пожарский, Ю. А. Остроумов, Хим. гетероциклич. соед., № 4, 551 (1966); В. С. Кронгауз, Д. А. Бочвар и др., ДАН, т. 179, 94 (1968).
- ² C. F. Kröger, W. Freiberg, Zs. Chem., В. 5, 381 (1965).
- ³ A. Albert, R. Goldacre, J. Phillips, J. Chem. Soc., 1948, 2240.
- ⁴ Б. А. Королев, М. А. Мальцева, ЖОХ, т. 43, 1556 (1973).
- ⁵ Н. А. Измайлов, Т. В. Можарова, ЖФХ, т. 34, 1543 (1960).
- ⁶ J. T. Coetzee, G. R. Padmanabhan, J. Am. Chem. Soc., v. 87, 5005 (1965).
- ⁷ Б. А. Королев, М. А. Мальцева и др., ЖОХ, т. 44, 864 (1974).
- ⁸ J. Tiele, K. Heidenreich, Ber., v. 26, 2598 (1893).
- ⁹ J. Reilly, D. Madden, J. Chem. Soc., v. 131, 816 (1919).
- ¹⁰ В. Я. Гринштейн, Г. И. Чупен, ЖОХ, т. 31, 886 (1961).
- ¹¹ А. Альберт, Е. Сергент, Константы ионизации кислот и оснований, «Химия», 1964, стр. 36.