

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

О. М. Полумбрик

**ХИМИЯ
ВЕРДАЗИЛЬНЫХ
РАДИКАЛОВ**

Химия вердазильных радикалов / Полумбрик О. М. — Киев : Наук. думка, 1984. — 252 с.

В монографии классифицирован и обобщен материал о новом классе органических стабильных радикалов — вердазилов. Рассмотрены методы получения, строение, магнитная радиоспектроскопия, квантовая химия, физико-химические свойства, реакционная способность вердазильных радикалов, катионов и лейкосоединений, а также их практическое применение в различных областях науки и техники.

Для специалистов в области физической органической химии, химии свободных радикалов, механизмов органических реакций, химической физики, преподавателей и студентов химических специальностей.

Ил. 59. Табл. 55. Библиогр.: с. 226—250 (543 назв.).

Ответственный редактор *В. И. Станинец*

Рецензенты *И. П. Белецкая, А. А. Ясников*

Редакция химической литературы

П $\frac{180300000-095}{M221(04)-84}$ 187 - 84

© Издательство «Наукова думка», 1984

В настоящее время вердазилы заняли достойное место среди различных стабильных радикалов и с каждым днем находят новое применение при решении многих научно-технических и практических задач. За последние 10—15 лет в нашей стране и за рубежом получены данные по электронному и пространственному строению вердазилов, механизмам их химических превращений и реакционной способности. В химии вердазильных радикалов используются достижения радиоспектроскопии, молекулярной физики, фотохимии и биохимии. В свою очередь, развитие химии вердазилов оказывает существенное влияние на решение многих проблем современной химии и физики.

В монографии рассмотрены вопросы терминологии (введение), приведены данные по химии формазанов, *симм*-тетразинов, тетразолиевых и фототетразолиевых солей (гл. 1) — соединений, генетически связанных с вердазилами. Большое внимание уделено методам синтеза (гл. 2), квантово-химическим расчетам строения и спектров вердазилов (гл. 3), реакционной способности вердазильных радикалов, катионов и лейкосоединений в элементарных реакциях переноса электрона, атома водорода и гидрид-иона, изучению закономерностей в изменении механизма реакций под действием растворителей и катализаторов (гл. 4), а также практическому использованию вердазилов в различных областях науки и техники (гл. 6). Приведены данные по химии тетразапентенильных радикалов — линейных аналогов вердазилов (гл. 5).

Помимо характерных для всех свободных радикалов реакций с участием неспаренного электрона — диспропорционирования, отщепления, замещения, рекомбинации, окисления и восстановления — описаны реакции вердазилов без затрагивания свободной валентности (гл. 2). Приведены наиболее характерные методики получения важнейших вердазильных моно-, бис-, трис- и полирадикалов и их производных (гл. 7). Для удобства сопоставления представлены таблицы наиболее известных в настоящее время вердазилов и их производных (гл. 7).

Значительное внимание уделено работам отечественных ученых в области химии свободных радикалов. Основная часть библиографии включает литературу по 1982 г.

Автор приносит дань искреннего уважения светлой памяти выдающегося ученого академика АН УССР Е. А. Шилова, с которым автору посчастливилось работать.

Е. А. Шилов внес существенный вклад в развитие теории механизмов органических реакций. Им сформулирован принцип течения реакций по тримолекулярному донорно-акцепторному механизму $D-M-A$ (D — донор электрона, A — акцептор, M — молекула), который позже был развит Свзном для разнообразных химических реакций. Широко используемая в настоящее время концеп-

ция о циклических переходных состояниях в химических реакциях впервые сформулирована Е. А. Шиловым еще в 1938 г. Теоретическое обоснование этой концепции позже было дано в работах Эванса, Я. К. Сыркина, Вудворта и Хоффмана. Идеи Е. А. Шилова о большом разнообразии механизмов органических реакций, в том числе и радикальных, оказали большое влияние на развитие теоретических представлений в этой области и, безусловно, в химии вердазильных радикалов.

Автор выражает глубокую благодарность Л. Н. Марковскому, М. О. Лозинскому, П. С. Пелькису, А. Л. Бучаченко, Г. Б. Сергееву, А. М. Нестеренко, Б. М. Ярмолюку, И. Г. Рябоконию и А. В. Мисюре за содействие при написании монографии и подготовку рукописи к печати, а также В. Д. Походенко, Г. Ф. Дворко и Г. А. Абакумову за участие в обсуждении ряда теоретических вопросов.

Автор надеется, что настоящая работа, отражающая современное состояние исследований в данной области, окажется полезной и будет способствовать расширению научных и практических приложений класса вердазильных радикалов.

Все замечания и пожелания будут приняты с благодарностью.

Свободные радикалы в настоящее время получили широкое распространение в химической технологии, физике, гетерогенном катализе, фармакологии, биологии. С участием свободных радикалов происходят такие важные процессы, как крекинг нефти, цепные реакции взрыва, горения и медленного окисления, фотохимические и радиационно-химические реакции, полимеризация и стабилизация полимеров. С помощью радикальных реакций получают свыше трети мировой продукции химической промышленности. Все это в значительной степени стимулирует исследования в области химии свободных радикалов.

Свободные радикалы играют важную роль в развитии теоретических представлений. Среди них особое место занимают стабильные радикалы. Бурное развитие химии стабильных радикалов связано с широким применением физико-химических методов исследования (ЭПР, ЯМР, двойного электронно-ядерного и электрон-электронного магнитного резонансов, динамической поляризации ядер, методов остановленной и непрерывной струи и т. д.) и с той важной ролью, которую они играют в решении различных теоретических и практических проблем. Стабильные радикалы позволяют моделировать химические процессы и выполняют роль индикатора при исследовании различных химических реакций. С помощью стабильных радикалов изучаются свойства и реакционная способность (например, механизмы элементарных химических реакций, межмолекулярных взаимодействий, закономерности распространения π - и σ -электронной спиновой плотности, роль специфической сольватации в кинетике и механизме радикальных реакций и т. д.).

Стабильные радикалы широко используются при решении таких практических задач, как стабилизация бензинов, смазочных масел, полимеров и резин, предотвращение окислительной порчи пищевых продуктов и лекарств. В биофизике и молекулярной биологии стабильные радикалы применяются в качестве парамагнитных зондов и спиновых меток. Перспективно их использование в квантовых генераторах, магнитометрах, дозиметрах. На основе стабильных радикалов созданы лекарственные препараты и светозащитные добавки, предохраняющие полимеры от разрушения.

Особый интерес представляют стабильные радикалы в качестве инструмента исследования кинетики и механизма химических реакций.

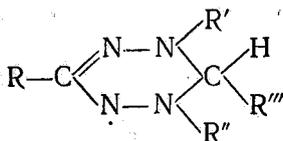
Реакционной способности и ее связи со строением в монографии уделено наибольшее внимание, поскольку этот вопрос является одним из наиболее важных и интересных в современной теоретической органической химии. Стабильные радикалы не димеризуются, легко идентифицируются методом ЭПР и их использование при изучении элементарных актов химических реакций приводит к надежным и однозначным результатам.

В настоящее время известно несколько классов стабильных радикалов — трифенилметильные (углеводородные), феноксильные, нитроксильные, нитронилнитроксильные, аминильные, гидразильные и др. Полученные с их участием данные во многих случаях отражают индивидуальные особенности ограниченного круга радикалов. Поэтому возникает задача расширения ряда стабильных радикалов, изучения их особенностей и обобщения экспериментальных результатов. Необходимость такой попытки обусловливается чрезвычайной важностью проблемы и значительно выходит за рамки настоящей монографии, в которой рассматриваются химические и физические свойства нового класса стабильных радикалов — тетразиновых или вердазильных (от латинского слова *verde* — зеленый)¹ [1—4].

Исключительная заслуга в развитии этого класса стабильных радикалов принадлежит выдающемуся австрийскому химику лауреату Нобелевской премии Рихарду Куну и его ученикам. Активно работают в области химии вердазилов советские и японские исследователи.

В отличие от большинства известных стабильных радикалов вердазилов обладают сильными нуклеофильными свойствами, что делает их интереснейшим объектом исследования. Поразительная устойчивость вердазилов, легкость и простота изучения их превращений спектрофотометрическим методом, растворимость во многих органических растворителях позволяют использовать их в качестве инструмента для решения многих химических и физико-химических проблем. С момента открытия вердазилов (1962 г.) до настоящего времени опубликовано более 250 работ по синтезу, физико-химическим свойствам и применению вердазилов, причем число работ стремительно растет. Такой большой интерес к этому классу стабильных радикалов обусловлен и тем, что предшественниками вердазилов являются хорошо известные форманы, тетразолиевые соли и тетразины.

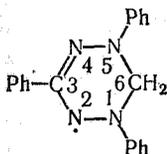
Метод получения вердазильных радикалов, которые служат продуктами синтеза фармацевтических препаратов и представляют собой гетероциклические соединения с четырьмя атомами азота в шестичленном цикле, предложен Куном и Тришманном [1, 2]



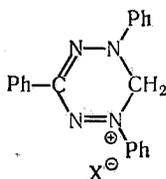
¹ Хотя большинство известных вердазилов зеленого цвета, в настоящее время синтезированы радикалы различной окраски (см. гл. 3).

где R и R''' → H, алкил, простой или замещенный арил; R' и R'' — простые или замещенные арилы.

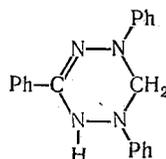
Следует особо остановиться на вопросах терминологии вердазильных радикалов. Для вердазилов в настоящее время существует номенклатура двух типов. В качестве исходных соединений при синтезе вердазилов применяются соответствующие формазаны, и номенклатура вердазильных радикалов строится на основании номенклатуры для формазанов. Например,



1,3,5-трифенил-вердазил

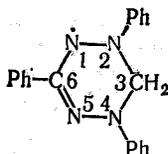


1,3,5-трифенил-вердазиллий



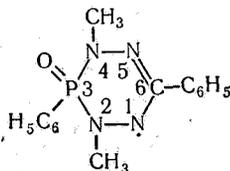
1,3,5-трифениллей-ковердазил

С химической точки зрения такая номенклатура вызывает возражения. Более строгой является номенклатура, основанная на номенклатуре IUPAC для S-тетразинов:



2,4,6-трифенил-3,4-дигидро-2H-1,2,4,5-тетразин-1-ил

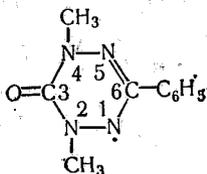
Поскольку нет общепринятой номенклатуры вердазильных радикалов, нам представлялось целесообразным использовать терминологию, аналогичную терминологии *симм*-тетразинов, что позволяет унифицировать наименования новых тетразинильных радикалов, например содержащих атом фосфора вместо атома углерода в положении 3 гетерокольца [5] (фосфагидразидинилы [6]). Эти радикалы получают из ди-N-метилгидрида фенилфосфоновой кислоты:



2,4-диметил-3,6-дифенил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетраза-3-фосфорин-1-ил

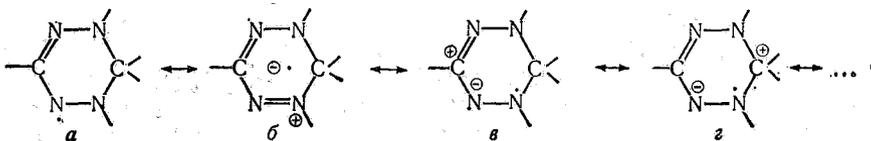
Сказанное относится и к 3-оксовердазилам, полученным при дегидрировании гексагидро-*симм*-тетразинов, которые синтезируют из

2,4-диметилкарбонгидразида [7]:



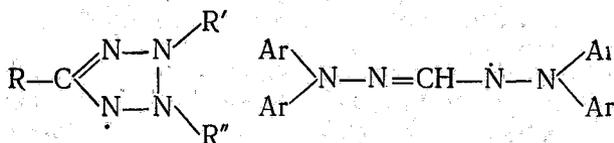
2,4-диметил-6-фенил-3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-1,2,4,5-тетразин-1-ил

Тем не менее ввиду очевидной громоздкости номенклатуры IUPAC в ряде случаев будем использовать и тривиальные названия: вердазил, катион вердазилия, вердазилат-анион [1—4]. Вердазилы можно описать несколькими резонансными структурами, например



Далее для них рассматривается только одна форма (a).

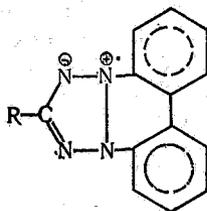
С вердазилами тесно связаны нейтральные или заряженные радикалы — тетразолилы и тетразапентенилы. Они получаются из соединений, являющихся исходными при синтезе вердазилов (формазанов) или имеющих сходный с вердазилами состав гетерокольца (тетразинов, тетразолиевых и фототетразолиевых солей). Вердазилы, тетразолилы и линейные аналоги вердазилов — 1,2,4,5-тетразапентенилы — Нойгебауэр предложил называть гидразидинилами по аналогии с амидинами и гидразидинами [8]



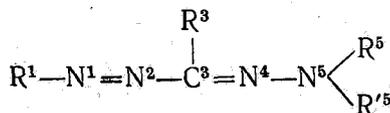
Строение и свойства этих радикалов близки к вердазильным. В ряде случаев, особенно при описании реакционной способности, свойства вердазилов сопоставляются со свойствами других стабильных радикалов.

ФОРМАЗАНЫ, ТЕТРАЗИНЫ, КАТИОН-И АНИОН-РАДИКАЛЫ ТЕТРАЗИНОВ

Формазаы, тетразапентены и их циклические аналоги — тетразины, тетразолиевые и фототетразолиевые¹ соли — склонны к образованию радикальных структур [9—13]. Химия вердазильных радикалов тесно связана с химией формазаыов, тетразиныов, тетразолиевых солей, интенсивные и продолжительные исследования которых и предопределили развитие химии вердазилов. Так, первый тетразолиевый радикал открыт при восстановлении фототетразолиевых солей еще в 1949 г. (радикал Куна — Ерхеля [13])



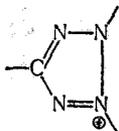
В большинстве случаев исходными соединениями при синтезе вердазилов являются формазаы — соединения, содержащие характерную хромофорную группу



Начиная с работы Фризе [14], в которой описаны некоторые реакции, ведущие к получению формазаыов, исследованию в области химии формазаыов посвящено уже более 1500 работ, патентов, авторских свидетельств. Это связано с тем, что формазаы — удобные объекты при решении многих задач теоретической органической химии (цис-транс-изомерии, теории цветности, строения сахаров, теории водородной связи и т. д.). Они нашли широкое практическое применение как аналитические реагенты для фотометрического определения различных катионов (комплексообразователи), прочные и стойкие красители в текстильной промышленности, селективные ионообменники в прикладной

¹ Фототетразолиевые соли образуются при фотодегидровании тетразолиевых солей.

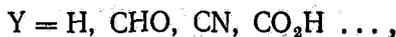
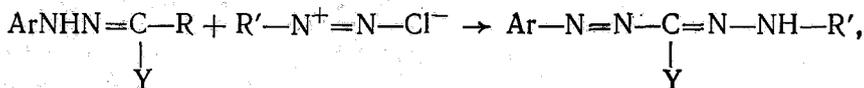
химии. Многие формазаны и тетразоливые соли



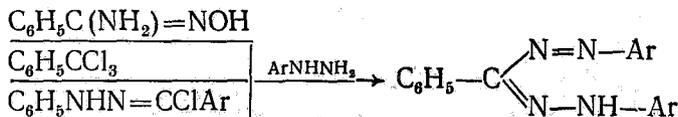
легко получаемые при окислении формазанов [15], используются в медицине в качестве индикаторов раковых клеток, средства против туберкулезных, гриппозных и грибковых заболеваний, а также ускорителя роста растений в сельском хозяйстве [16—19]. Известны формазаны, которые являются противоопухолевыми препаратами [20]. Некоторые формазаны обладают термохромными свойствами, т. е. обратно меняют окраску в зависимости от температуры [21].

Как правило, большинство известных формазанов имеют атом водорода у концевго атома азота N (5) и ароматические или гетероциклические заместители R (1) и R (5). У центрального атома углерода заместители могут быть различными. Описаны *бис*-формазаны — соединения, содержащие в молекуле две формазильные цепочки [22] и *трис*- [22], *тетракис*- [23] и полиформазаны [24]. Нами рассмотрены химические свойства и строение формазанов, а также полученных при их окислении свободных радикалов. Эти данные полезны при изучении характерных особенностей вердазильных радикалов.

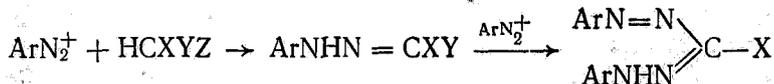
Основные методы синтеза формазанов следующие [9, 10, 16—18]: при действии солей диазония на арилгидразоны



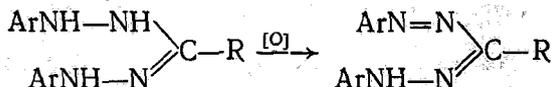
при действии различных реагентов на арилгидразины



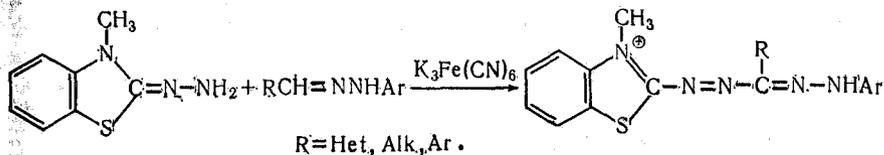
сочетанием солей диазония с соединениями, содержащими активные метиленовые или метиновые группы



окислением гидразинов

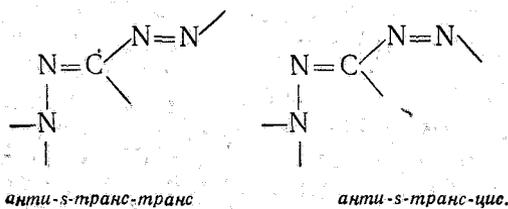
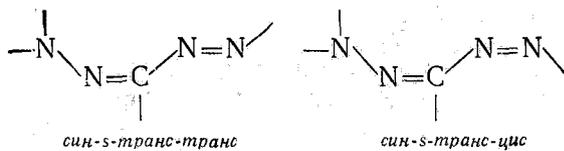
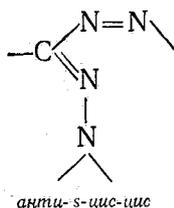
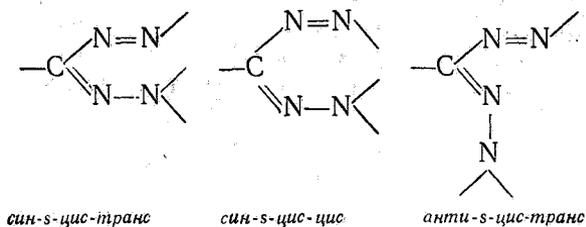


Формазаны с гетероциклическими заместителями получают окислительным азосочетанием



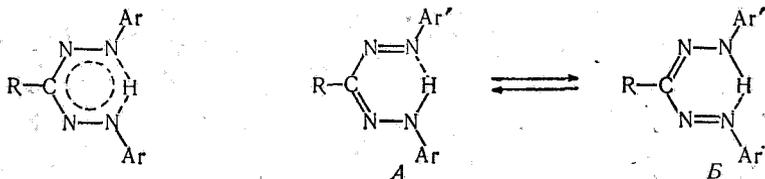
Формазаны, как правило, кристаллические вещества с яркой окраской. Они имеют две формы (красную и желтую), что объясняется их разным пространственным строением [25]. Устойчивая красная форма при облучении в растворах переходит в желтую.

Формазанная группировка теоретически может существовать в восьми комбинациях: из *цис*- и *транс*-азогрупп с *син*- и *анти*-конфигурациями $-\text{C}=\text{N}-$ связи для *s*-*цис*- и *s*-*транс*-расположения связей $-\text{N}=\text{N}-$ и $\diagdown\text{C}=\text{N}-$ относительно связи $\text{C}(3)-\text{N}$ (2) [18]:



Устойчивая красная форма формазанов соответствует *транс-син*-конфигурации, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью. Желтая форма, как показали спектральные исследования [25, 26], является *транс-анти*-изомером с межмолекулярной водородной связью. Устойчивость красной и желтой форм определяется в основном природой заместителя у центрального атома углерода С (3), причем заместители с объемными или полярными группами стабилизируют образование красной формы [16, 18, 26—29].

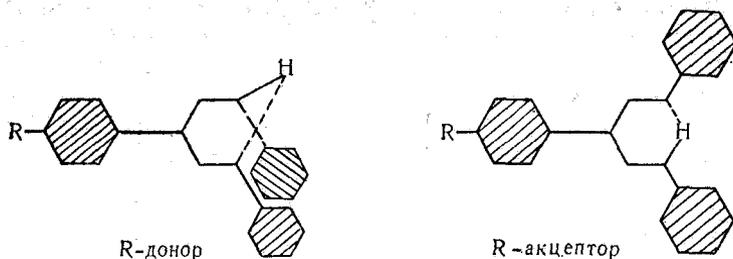
Геометрическое строение формазанов существенно зависит от природы заместителя при центральном атоме углерода, влияющем на *транс*-(*анти-син*)-изомеризацию этих соединений. При объемном заместителе (фениле, *трет*-бутиле) формазан находится главным образом в положении *транс-син* с прочной внутримолекулярной водородной связью, при небольшом заместителе (водороде) — в форме *транс-анти*. Так, энергия внутримолекулярной водородной связи, определенная экспериментально из теплот сгорания, составляет для трифенилформазана примерно 29, а для дифенилформазана — 11 кДж/моль [30]. Хелатный цикл, образованный внутримолекулярной водородной связью у красных формазанов, имеет квазиароматический характер вследствие делокализации шести электронов (4 π -электрона группы —N=N—C=N— и 2 p -электрона атома N (5) [18]). В образовании π -электронной системы принимает участие и p -орбиталь атома водорода [31]:



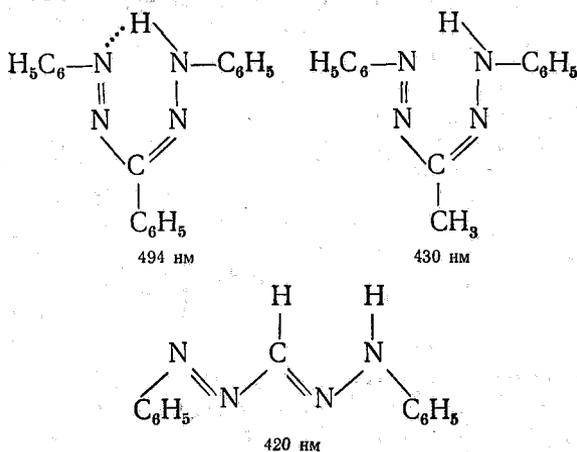
Для симметричного трифенилформазана соотношение таутомеров А : В равно 1 : 1 (доказано методом ЯМР [32]). Введение заместителей в N-фенильные кольца трифенилформазана изменяет положение таутомерного равновесия в результате стабилизации одного из них. Таутомерные равновесия формазанов подтверждаются данными рентгеноструктурного анализа, УФ, ИК и ЯМР спектроскопией [32—35]. Распределение электронной плотности по «гетерокольцу» трифенилформазана, как показали ИК спектры, неравномерно; наибольшая электронная плотность на фрагменте >N—C=N— [18].

Исследования ИК спектров замещенных в *пара*-положении С-фенильного кольца трифенилформазанов показали [36—38], что фенил у атома углерода и атомы азота и углерода С (3) лежат в одной плоскости, а водородный мостик и фенилы у атомов азота выведены из плоскости тем больше, чем напряженнее «гетерокольцо» формазана. Донорные заместители в фенильном кольце у атома С (3) увеличивают электронную плотность на «гетерокольце»; вследствие чего увеличивается поря-

док связей, уменьшаются длины связей и размеры хелатного цикла [18].



Конформация формазанов, как будет ясно из гл. 2, имеет существенное значение для синтеза вердазильных радикалов: наиболее легко получаются вердазили из формазанов, имеющих *син-транс*-строение с прочной внутримолекулярной водородной связью. Так, в случае трифенилформазана внутримолекулярная водородная связь образуется как в кристаллах, так и в растворах [34]. Введение нитрогруппы в фенильные кольца у атомов азота N (1) и N (5) приводит к ослаблению водородной связи [39]; вердазильные радикалы здесь получают с трудом. У 1,5-дифенил-3-метилформазана практически отсутствует внутримолекулярная водородная связь и он окрашен выше, чем трифенилформазан [40]. Дифенилформазан в растворах сохраняет *анти-транс*-конфигурацию [9]:

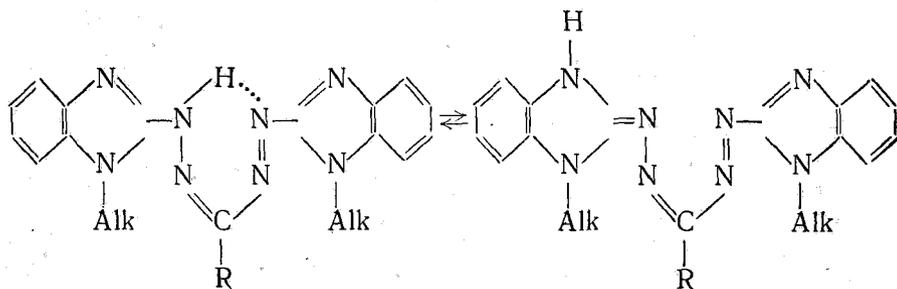


Легкость получения вердазильных радикалов, в общем, снижается в этом же ряду и изменяется симбатно прочности внутримолекулярной водородной связи в соответствующих формазанах.

Характерной особенностью формазанов является способность вступать в реакцию замещения с формальдегидом и вторичными аминами или первичными галогенидами в присутствии щелочи, что приводит к N-алкилформазанам. Эти соединения при нагревании циклизируются с образованием тетрагидро-*симм*-тетразинов (лейковердазилов). N-Алкилформазаны, не содержащие объемных заместителей у центрального

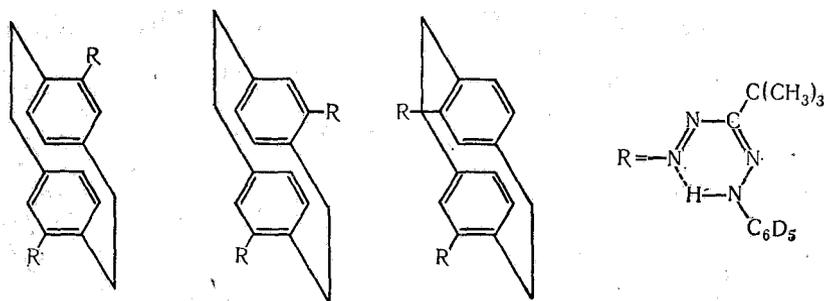
атома углерода, а также N-алкилформазаны с электроноакцепторными заместителями у атомов азота N (1) и N (5) относительно устойчивы, поскольку имеют неблагоприятную для циклизации конфигурацию [18].

Для формазанов, содержащих у атома азота N (1) или N (5) гетероциклические заместители, характерна аминок-иминная таутомерия [41], что затрудняет получение вердазильных радикалов:



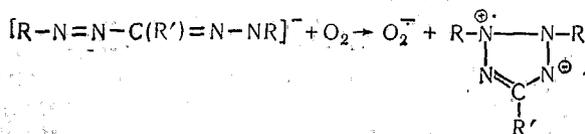
R = Alk, Ar.

Изучение ИК и ЯМР спектров бис-формазанов, содержащих [2.2] парациклофановые фрагменты [42], показало, что эти соединения находятся в *син-транс*-форме, при этом внутримолекулярная водородная связь стабилизирует молекулы в *s-цис*-конфигурации:

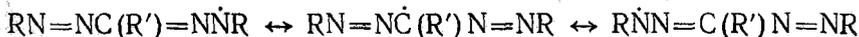


Наличие перфторфенильных заместителей у атомов углерода и азота «гетерокольца» формазанов специфически влияет на возможность получения вердазильных радикалов [43, 44].

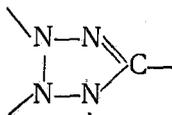
Обращает на себя внимание легкость получения радикальных структур в ряду замещенных формазанов. В присутствии кислорода и основания образование свободного радикала при окислении формазана является результатом реакции одноэлектронного переноса [45]:



При окислении формазанов диоксидом свинца в присутствии кислорода воздуха или в вакууме либо при дегидрировании формазанов ди-*n*-толиламилильным радикалом $(4\text{-H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{N}^\bullet$ легко образуются парамагнитные продукты, спектр ЭПР которых состоит из девяти компонент (две пары практически эквивалентных атомов азота) [46—56]. Для свободных радикалов, появляющихся при окислении формазанов, предлагались две структуры — с открытой цепью (формазилильный радикал)



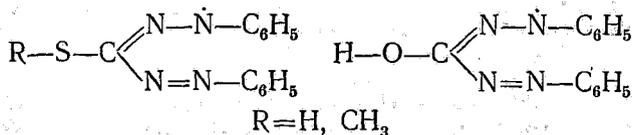
и циклическая (тетразолильный радикал)



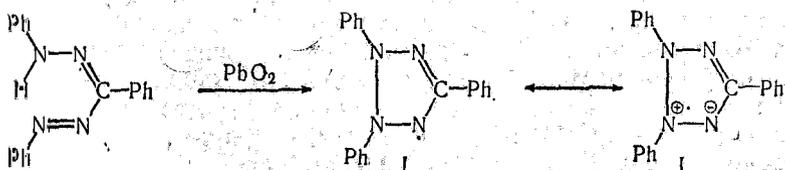
Нойгебауэр [50], исследуя спектр ЭПР радикала, полученного при окислении *N,N'*-дифенил-*S*-бензолазоформазана (9 линий), заключил, что образующиеся при окислении формазанов свободные радикалы имеют циклическое строение. К такому же выводу привели и квантово-химические расчеты, выполненные по методу Мак-Лачлана [45].

Никелевые комплексы *N*-азолилформазанов [57], а также многие металлические комплексы гетероароматических формазанов, имеющих строение хелатов соответствующих металлов [9], обладают парамагнитными свойствами.

При постепенном окислении дитизона, растворенного в диоксане, цвет раствора из зеленого становится красным и появляется 9-компонентный спектр ЭПР за счет взаимодействия неспаренного электрона с четырьмя практически эквивалентными атомами азота ($a^N = 0,64 \text{ мТ}$) [58, 59]. Диоксановые растворы дитизонатных и дифенилкарбонатных комплексов меди легко образуют свободные радикалы. Обнаружен эффект обратимого перехода спиновой плотности с центрального атома на лиганд, отщепляющийся в виде свободных радикалов [58, 59]



При окислении моно- и бис-формазанов с помощью двуокиси свинца в 2-метилтетрагидрофуране в вакууме легко получают свободные радикалы [48]:



ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	8
Введение	8
Глава 1. Формазаны, тетразины, катион- и анион-радикалы тетразинов	9
Глава 2. Методы получения вердазилов	25
Глава 3. Строение и спектры вердазилов	47
Глава 4. Химические свойства вердазилов	87
Стабильность	87
Электрохимические реакции вердазилов	98
Реакции одноэлектронного переноса	107
Реакции вердазилов с металлоорганическими соединениями	124
Взаимодействие вердазилов со свободными радикалами	127
Реакции вердазилов с кислотами	133
Реакции дегидрирования вердазильными радикалами и катионами	141
Реакционная способность электронно-возбужденных вердазилов	154
Индукцированное разложение пероксидных соединений	158
Комплексообразование	168
Глава 5. Тетразапентенильные радикалы	175
Глава 6. Области применения вердазильных радикалов	181
Глава 7. Синтезы некоторых формазанов, вердазильных радикалов, катионов и лейкосоединений	194
Заключение	203
Приложение	206
Список литературы	226

Олег Максимович Полумбрик

ХИМИЯ ВЕРДАЗИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

*Утверждено к печати ученым советом
Института органической химии АН УССР*

Редактор *Л. П. Кругляк*

Оформление художника *В. М. Флакса*

Художественный редактор *В. П. Кузь*

Технический редактор *Г. Р. Боднер*

Корректоры *Э. П. Шкодник, И. В. Точаненко*

Информ. бланк № 5391

Сдано в набор 13.07.83. Подп. в печ. 16.01.84.
БФ 01815. Формат 60×90¹⁶/₁₆. Бум. тип. № 1. Лит.
гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 15,75. Усл. кр.-отт.
15,75. Уч.-изд. л. 17,77. Тираж 1000 экз. Зак. 3—1820.
Цена 3 р

Издательство «Наукова думка». 252601, Киев 4,
ул. Репина. 3.

Отпечатано с матриц головного предприятия РПО
«Полиграфкнига». 252057, Киев 57, ул. Довжен-
ко, 3 в Киевской книжной типографии научной
книги. 252004, Киев 4, ул. Репина, 4. Зак. 4-209.