

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

на правах рукописи

Вахоту

ВАХОТИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**Электроокислительная функционализация 1,4-диметоксибензола азолами.
Общие закономерности процесса и развитие методов электросинтеза**

(02.00.03 - ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва - 2006

Работа выполнена в лаборатории органического электросинтеза
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Петросян Владимир Анушаванович

Официальные оппоненты: доктор химических наук
Элинсон Михаил Николаевич

доктор химических наук
Янилкин Виталий Васильевич

Ведущая организация: Казанский государственный
университет им. В.И. Ульянова-Ленина

Защита состоится " 14 " апреля 2006 г. в 10 часов на заседании
специализированного Совета К002 222 01 по присуждению ученой степени кандидата наук в
Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (119991, Москва, Ленинский
проспект, 47, конференц-зал)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН

Автореферат разослан " 13 " марта 2006 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета К 002.222 01 при ИОХ РАН,

доктор химических наук



Родиновская Людмила Александровна

Актуальность темы. Реакции анодного замещения в ароматическом ряду являются одним из перспективных направлений развития органического электросинтеза. Однако этот подход в основном использован для функционализации аренов простейшими нуклеофилами, типа метоксилат, цианат или галогенид ионов. И лишь в конце 80-х годов в лаборатории «Органического электросинтеза» ИОХ РАН были успешно реализованы первые попытки электросинтеза N-арилазолов. Эти вещества обнаружили широкий спектр прикладного использования, как противовоспалительные, антипсориазные, антиревматические и т.п. агенты, что вызывало несомненный интерес. Вместе с тем развитие методов синтеза N-арилазолов наталкивалось на известные ограничения, поскольку азотсодержащие гетероциклы являлись мало пригодными партнёрами для обычных арилирующих реагентов.

Для решения этой актуальной задачи мог оказаться перспективен так называемый "paired" электросинтез. В основе этого развиваемого в лаборатории подхода, лежит взаимодействие нуклеофильной и электрофильной частиц, одновременно генерируемых на электродах противоположной полярности в условиях бездиафрагменного электролиза. Не случайно поэтому, исследования в области электросинтеза N-арилазолов были в последние годы продолжены. Настоящая работа является очередным этапом развития таких исследований и в основном связана с изучением данных бездиафрагменного электролиза на Pt-электродах в среде MeCN и MeOH достаточно широкого круга азолов (пиразол, триазол, их замещённые, тетразол) в смеси с *para*-диметоксibenзолом. Выбор арена такого строения в качестве модельного субстрата заметно сокращал число возможных изомерных продуктов электролиза, присутствие которых существенно осложнило бы анализ реакционной смеси.

Цели работы. Разработка и совершенствование методов электросинтеза N-диметоксифенилазолов, выявление факторов определяющих выход целевых продуктов. Развитие представлений о механизме, ключевых стадиях этого процесса, и экспериментальное обоснование его тонких закономерностей. Сопоставление данных о закономерностях N-диметоксифенилирования азолов и специально полученных аналогичных сведений по ацетоксилированию, цианированию и нитрованию *para*-диметоксibenзола с тем, чтобы выявить общность механизмов этих реакций.

Научная новизна. Разработан метод "paired" электросинтеза N-диметоксифенилазолов, приводящий к образованию продуктов *ortho*-замещения [1-(азолил-1)-2,5-диметоксibenзола] (1) и продуктов *inco*-бисприсоединения [1,4-метокси-1,4-азолилциклогекса-2,5-диены] (2) и определены условия роста селективности процесса, с преимущественным образованием (1). Обсужден и скорректирован механизм N-диметоксифенилирования азолов, экспериментально



обоснованы его тонкие закономерности, объясняющие чисто химическое превращение продукта (2) в (1) по ходу электролиза, и определяющие выход и соотношение этих продуктов в конечной реакционной смеси. Впервые развиты представления:

- о ключевых и конкурирующих друг с другом стадиях этого процесса, связанных с орто- или *инсо*-взаимодействием промежуточного катиона 1,4-диметокси-1-(азолил-1)аренония и азольного нуклеофила.

- о принципиально важной роли кислых компонентов реакционной смеси, которые облегчают реализацию ключевых стадий процесса, электрофильно содействуя удалению необходимых функций.

Приведены новые данные о механизме анодного ацетоксилирования *n*-диметоксибензола и при сравнении этих и специально полученных аналогичных сведений по цианированию, нитрованию этого арена, а также *N*-диметоксифенилированию азолов, выявлена общность механизмов рассмотренных реакций анодного замещения.

Впервые развит метод непрямого электросинтеза *N*-диметоксифенилазолов, состоящий в электроокислении *n*-диметоксибензола в среде MeOH с получением хинондикетала на первой стадии и взаимодействии этого дикетала при нагревании с азолами с образованием продукта орто-замещения на второй.

Практическая ценность. Диссертационная работа имеет научно-практическую значимость. Прежде всего, это касается представляющих фундаментальный интерес данных о тонких закономерностях *N*-диметоксифенилирования азолов. Кроме того, развитые на модельном примере методы прямого и непрямого электросинтеза *N*-диметоксифенилазолов могут быть использованы при разработке электрохимических способов получения практически ценных *N*-арилазолов. Весьма полезной здесь может оказаться и полученная в работе детальная информация о механизме электросинтеза *N*-диметоксифенилазолов.

Апробация работы. Материалы диссертации явились составной частью тезисов докладов на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), на I Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2005).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликованы: статей – 3, тезисов докладов в трудах конференций – 3.

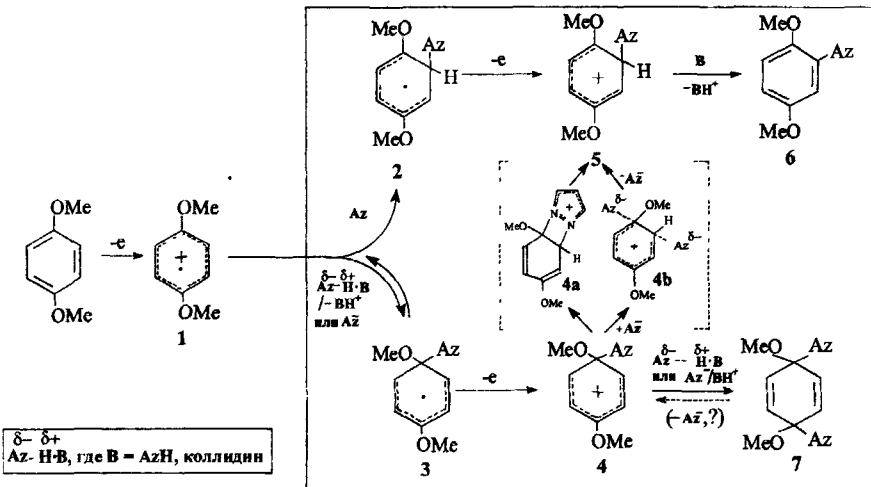
Объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Список цитируемой работы содержит 107 ссылок. Материал изложен на 96 страницах текста, включая 14 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. РАЗВИТИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КЛЮЧЕВЫХ СТАДИЯХ N-ДИМЕТОКСИФЕНИЛИРОВАНИЯ АЗОЛОВ В MeCN

Настоящая работа представляет очередной этап проводимых в лаборатории исследований по электросинтезу N-арилазолов и при постановке основывалась на уже известных данных о бездиафрагменном гальваностатическом электролизе смесей азол / 1,4-диметоксibenзол (ДМБ) в среде MeCN. К началу наших работ закономерности этого процесса можно было описать схемой 1.

Схема 1



Важной стадией этого процесса является альтернативное *unco*- или *ortho*-взаимодействие катион-радикала 1 с нуклеофилом, роль которого в основном выполняет неионизированная форма азолов. Она присутствует в виде комплексов $Az \cdot H \cdot B$, где B – основание, которым служат молекулы высокоосновных азолов или молекулы добавляемого в электролизисмый раствор коллидина (КЛ). В ряде случаев комплексы $азол \cdot КЛ$ оказались достаточно полярны, а с наиболее кислыми азолом представляли ионные пары, проявляющие высокую

нуклеофильность. Из схемы видно, что наряду с продуктами *орто*-замещения **6**, образуются ранее не известные и отличающиеся низкой стабильностью продукты *инсо*-бисприсоединения **7**

Следует подчеркнуть, однако, что ряд выводов о механизме процесса носил чисто гипотетический характер. По этой причине одна из первоочередных задач настоящей работы, состояла в уточнении и экспериментальном обосновании основных стадий процесса, которые на схеме **1** заключены в прямоугольную рамку. В таблице **1** представлены азолы выбранные в качестве объектов исследования. Исходя из значений pK_a^{II} , все они были условно разделены на высокоосновные ($pK_a^{II} < 0$) и низкоосновные ($pK_a^{II} > 0$).

Таблица 1

Исследованные азолы, коллидин и значения их pK_a^{*}

| «высокоосновные азолы» | | | | «низкоосновные азолы» | | | |
|---------------------------------------|------|----------|-------------|----------------------------|------|----------|---------------|
| азол | шифр | pK_a^I | pK_a^{II} | азол | шифр | pK_a^I | pK_a^I I |
| 3,5-диметилпиразол | ДМП | 15.0 | 4.1 | 3,5-диметил-4-нитропиразол | ДМНП | 10.1 | -0.5 |
| пиразол | П | 14.2 | 2.5 | 4-нитропиразол | НП | 9.7 | -2.0 |
| 1,2,4-триазол | ТА | 10.0 | 2.5 | 3,4-динитро-5-метилпиразол | ДНМП | ~6.0 | - |
| 2,4,6-триметилпиримидин (коллидин) | КЛ | - | 7.4 | 3-нитро-1,2,4-триазол | НТА | 6.0 | -3.7 |
| | | | | тетразол | Т | 4.9 | -2.7 |

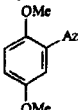



Из анализа, приведенного на схеме **1** механизма процесса, следует, что его ключевыми стадиями являются перегруппировка арениевого катиона **4**→**5** (как предполагалось протекает внутримолекулярно через интермедиат **4a** для высокоосновных и межмолекулярно через **4b** для низкоосновных азолов) и конкурирующее с ней *инсо*-взаимодействие катиона **4** с азольным нуклеофилом **4**→**7**. Такое взаимодействие скорее всего должно быть обратимым: только при

этом условии продукт **7** мог (как это следовало из данных эксперимента) трансформироваться в **6** по ходу электролиза, через вероятную реализацию стадий $7 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$. Несомненный интерес, в этом отношении, представляли данные (табл. 2) по влиянию добавок кислот или оснований на соотношение продуктов **6** и **7** в реакционной смеси.

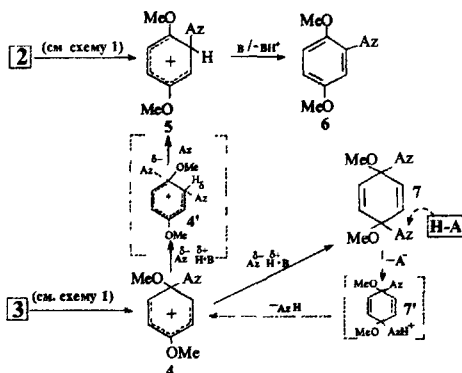
Таблица 2

Влияние добавок кислот и оснований на состав продуктов электролиза смеси пиразол/ *n*-диметоксибензол

| Исходная реакционная смесь (кол-во миллимолей) | Добавка (1.5 миллимоля) | Выход, % | |
|--|----------------------------|---|---|
| | |  6 |  7 |
| П / ДМБ (1.5 / 2.0) MeCN | КЛ | | 38 |
| | - | 3 | 28 |
| | CH ₃ COOH | 13 | 17 |
| | ClCH ₂ COOH | 25 | - |

Так, добавки в исходную реакционную смесь такого основания как КЛ, при электролизе П резко увеличили выход продукта *inco*-бисприсоединения **7**. Напротив, добавки уксусной кислоты понижают выход этого продукта, но увеличивают выход продукта *ortho*-замещения **6**. Добавки же более сильной хлоруксусной кислоты привели к образованию лишь одного продукта *ortho*-замещения **6**. Точно такой же эффект наблюдали и при проведении аналогичных электролизов, но с участием ДМП. Природу этих довольно неожиданных результатов можно объяснить (см схему 2), введя представление о том, что молекула кислоты **R-H** оказывает электрофильное содействие отщеплению азольного фрагмента от интермедиата **7'**. В результате чего превращение $4 < > 7$ становится обратимым, как это показано на схеме 2.

Схема 2



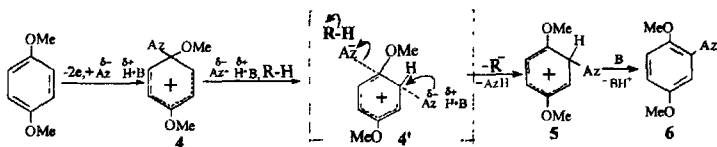
Было отмечено также, что смесь конечных продуктов **7** и **6**, полученная при электролизе с участием **T** (наиболее кислый из исследованных азолов см табл 1), легко трансформировалась в **6** уже при разделении смеси и даже при её хранении. Напротив, реализация превращения **7**→**6** в реакционной смеси после электролиза самого основного ДМП, требует добавления AcOH и перемешивании этой смеси при её нагревании. Приведенные примеры – отнюдь не единичные свидетельства того, что состав конечной реакционной смеси зависит от кислотно-основных свойств как среды, так и самих азолов.

Все это побудило нас, отказаться от ранее принятой гипотезы (схема 1) о двух путях перегруппировки аренониевых катионов **4**: для высокоосновных (стадии **4**→**4a**→**5**) и низкоосновных (стадии **4**→**4b**→**5**) азолов. Мы полагаем, что для всех азолов вне зависимости от их кислотно-основных свойств перегруппировка аренониевых катионов протекает необратимо по механизму *кине*-замещения, как это показано на схеме 2.

В развитие этих представлений был сделан вывод о том, что при реализации *кине*-замещения кислотные компоненты реакционной смеси **A-H** способны оказывать электрофильное содействие отщеплению азольной функции из *ipso*-позиции интермедиата **4'**, как это представлено на схеме 3. Сопоставляя это с данными об электрофильном содействии оказываемом кислотными компонентами процессу трансформации **7**→**4** (схема 2) можно прийти

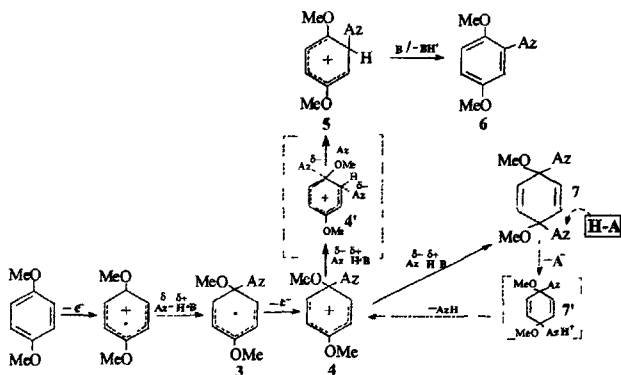
к заключению решающей роли кислотного катализа в механизме N-диметоксифенилирования азолов.

Схема 3



В целом из вышеизложенных данных следует, что ключевыми стадиями механизма N-диметоксифенилирования азолов являются два конкурирующие друг с другом направления атаки азольного нуклеофила по *инсо*- и *орто*-позициям арениониевого катиона 4. И если первая из этих реакций обратима за счет электрофильного содействия, которое оказывают кислотные компоненты реакционной смеси А-Н при отщеплении функционального заместителя от хинондикетала 7, то вторая реакция необратима.

Схема 4



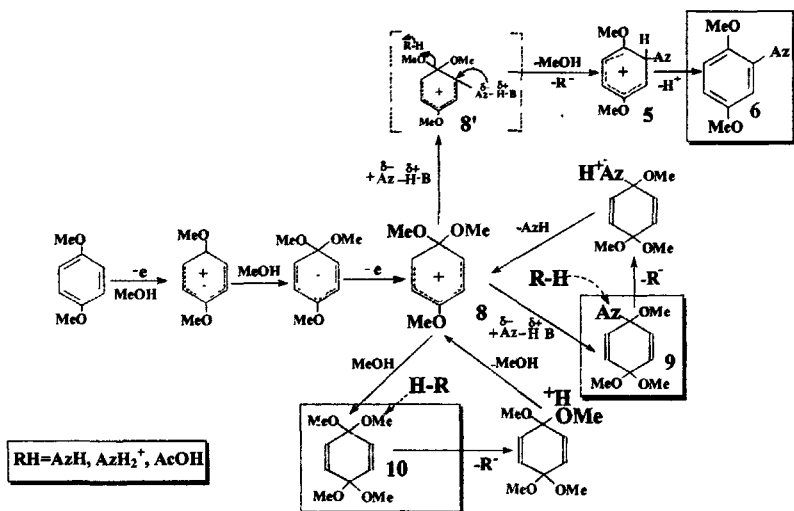
Всё это позволяет не только объяснить закономерности трансформации продукта 7 в 6 по ходу электролиза, но и по существу делает лишней стадию *орто*-атаки нуклеофилом катион

радикала ДМБ (стадии 1 → 2 → 5) в механизме процесса (схема 1), который в свете вновь полученных данных может быть описан уже иной схемой 4.

2. ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ N-ДИМЕТОКСИФЕНИЛИРОВАНИЕ АЗОЛОВ В MeOH

Для получения дополнительной информации о стадиях, определяющих механизм N-ариллирования азолов, несомненный интерес представляли данные по электролизу смеси азол /ДМБ в среде MeOH, поскольку в этих условиях в качестве нуклеофила кроме исходного азола выступают также молекулы MeOH. Анализ полученных данных (табл. 3) показал отсутствие в продуктах электролиза продукта 7 (схема 4) наряду с образованием *inco*-бисприсоединения другого строения (9 и 10), что позволило описать механизм электросинтеза этих веществ схемой 5. Ключевым интермедиатом на этой схеме является не арениониевый катион 4, как в MeCN (схема 4), а аренионисвый катион 8, взаимодействие которого с присутствующими в реакционной среде нуклеофилами, приводит к образованию продуктов *орто*-замещения 6 и *inco*-бисприсоединения 9 и 10.




Схема 5



Установлено, что состав, природа и выход конечных продуктов электролиза сильно зависят от его условий и даже от способа обработки конечной реакционной смеси (см. табл. 3). Анализ этих результатов позволил выявить ряд закономерностей важных для обоснования представленного на схеме 5 механизма процесса.

Таблица 3

Зависимость состава и выхода по току продуктов электролиза в MeOH смеси 1.5 моля азола на 1 моль ДМБ от его условий (Pt, 0.022 M Vu_4NClO_4 , I = 50 mA, Q = 2F на 1 моль ДМБ).

| опыт ^{а)} | азол | добавка ^{б)} | pK _a ¹ | Выход по току, % | | |
|--------------------|------|-----------------------|------------------------------|--|---|--|
| | | | |  (6) |  (10) |  (9) |
| 1 | ДМП | КЛ, 0.5 | 15.0 | 5 | 13 | 43 |
| 2 | П | КЛ, 0.5 | 14.2 | - | - | 54 |
| 3 | ТА | КЛ, 0.5 | 10.0 | <2 | 38 | 21 |
| 4 | ДМП | AcOH, 1.5 | 15.0 | 11.5 | 13 | - |
| 5 | П | AcOH, 1.5 | 14.2 | 11.5 | - | - |
| 6 | ТА | AcOH, 1.5 | 10.0 | 3 | - | - |
| 7 | НТА | КЛ, 0.5 | 6.0 | 5 | 13 | <2 |
| 8 | ДНМП | КЛ, 0.5 | ~6.0 | 4 | 13 | <2 |
| 9 | Т | КЛ, 0.5 | 4.9 | 20 | 38 | <2 |

^{а)} MeOH из реакционной смеси по окончании электролиза отгоняли при T = 20°C.

^{б)} в молях на моль ДМБ

Например, из данных таблицы 3 следует, что содержание продукта *inco*-бисприсоединения 10 в конечной реакционной смеси зависит от нуклеофильности азольной компоненты исходного раствора и для более нуклеофильных (см. раздел 1) комплексов НТА или Т с КЛ отношение продуктов 10:9 выше, чем для менее нуклеофильного комплекса ДМП•КЛ (ср. опыты № 7, 9 с №1). С другой стороны следует отметить, что при электролизе систем азол / ДМБ / КЛ с участием самых кислых азолов НТА, ДНМП и Т образуются лишь следовые количества 9. (см. опыты №. № 7-9), а при электролизе высокоосновных азолов замена добавок КЛ в исходной реакционной смеси на добавки AcOH приводит к полному исчезновению соединения 9 из продуктов электролиза (ср. опыты №. № 1-3 и 4-6).

В целом оказалось, что содержание в реакционной смеси продуктов *inco*-бисприсоединения 10 и *ortho*-замещения 6 тем выше, а содержание хинондикетала 9 тем ниже, чем большей кислотностью обладает электролизуемая реакционная смесь. Существенно, что





роль кислотной компоненты смеси очевидно выполняют не только специально добавленная АсОН или наиболее кислые ($pK \leq 6$) исходные азолы, но и ониевые частицы, AzH_2^+ , образующиеся в ходе анодных превращений реагентов. Что, например, объясняет образование **6** в продуктах электролиза (без добавок АсОН) с участием наименее кислого ДМП

Эти результаты прямо подтверждают вывод (см. раздел 1), о роли кислотной компоненты реакционной смеси, заключающейся в осуществляемом ею кислотном катализе за счёт электрофильного содействия отщеплению азольной функции от продукта **10** или метокси-группы от продукта **9** (схема 5). Не случайно, поэтому наибольшим содержанием **9** в конечной реакционной смеси отличаются электролизы (опыты №, № 1-3) с участием наименее кислых азолов, не способных к эффективной реализации кислотного катализа.

Следует особо подчеркнуть, что данные о реализации кислотного катализа по существу являются экспериментальным обоснованием в заметной мере обратимого характера превращений $4 \rightarrow 7$, $8 \rightarrow 9$ и $8 \rightarrow 10$ (см. схемы 4 и 5) для всех исследованных азолов

Таблица 4

Зависимость состава и выхода по току продуктов электролиза смеси 1.5 моля азола и 0.5 моля коллидина на 1 моль ДМБ в среде MeOH от способа обработки конечной реакционной смеси (Pt, 0.022 M Bu_4NClO_4 , I = 50 mA, Q = 2F на 1 моль ДМБ)

| опыт | азол | pK_a^1 | обработка ^{*)} | Выход по току, (%) | | | |
|------|------|----------|-------------------------|--|--|---|--|
| | | | |  (6) |  (7) |  (10) |  (9) |
| 1 | ДМП | 15.0 | а) | 5 | - | 13 | 43 |
| | | | б) | 57 | - | - | - |
| 2 | П | 14.2 | а) | - | - | - | 54 |
| | | | б) | 17.5 | - | - | - |
| 3 | ТА | 10.0 | а) | <2 | - | 38 | 21 |
| | | | б) | 10 | 11 | - | - |
| 4 | НТА | 6.0 | а) | 5 | - | 13 | <2 |
| | | | б) | 18 | - | - | - |
| 5 | ДНМШ | ~6.0 | а) | 3 | - | 13 | <2 |
| | | | б) | 16 | - | - | - |
| 6 | Т | 4.9 | а) | 20 | - | 38 | <2 |
| | | | б) | 52 | - | - | - |

^{*)} а) MeOH из конечной реакционной смеси отгоняли при 20°C.

б) После отгона MeOH реакционную смесь нагревали в течение 5ч при 110°C.

В силу этих причин возрастает роль третьего необратимого реакционного маршрута, приводящего к продукту орто-замещения **6** через перегруппировку аренииевого катиона **8** →

5. Существенно, что в отличие от прежних представлений о механизме перегруппировки $4 \rightarrow 5$ (схема 1), рассмотренные выше данные позволяют заключить, в согласии с выводами раздела 1, что перегруппировка $8 \rightarrow 5$ в среде MeOH, равно как превращение $4 \rightarrow 5$ в среде MeCN, реализуются по механизму *кине*-замещения как для высоко-, так и низкоосновных азолов

Дополнительным подтверждением предложенного (схема 5) механизма N-арилрования азолов в среде MeOH явились данные по зависимости природы состава и выхода целевых продуктов от температуры обработки конечной реакционной массы (таблица 4)

Из приведённых в этой таблице данных видно, что нагревание реакционной массы после электролиза всегда приводит к уменьшению содержания (до полного исчезновения) в ней продуктов *инсо*-бисприсоединения 9 и 10 и одновременно к увеличению содержания продуктов *орто*-замещения 6. Вполне очевидная причина такого эффекта заключается в том, что реализация кислотно катализируемых стадий отщепления метоксильной и азольной функций от структур 8', 9 и 10 (см. схему 6) при повышении температуры облегчается.

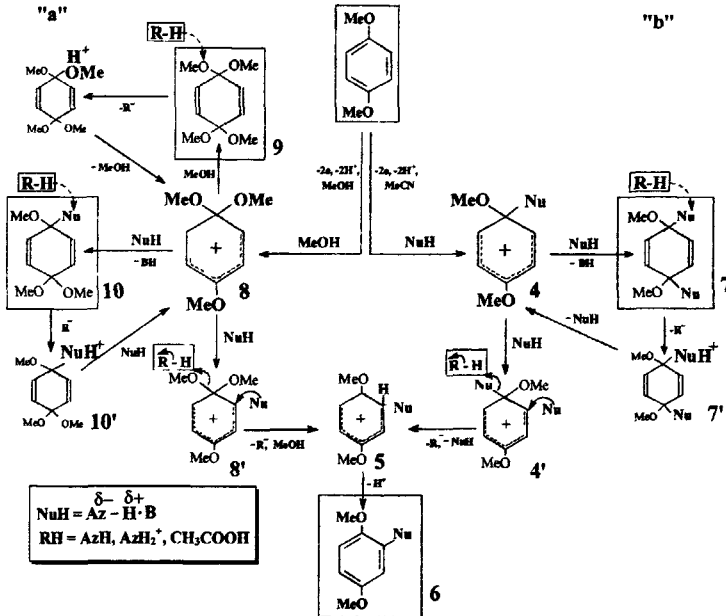
3. ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ N-ДИМЕТОКСИФЕНИЛИРОВАНИЯ АЗОЛОВ В АПРОТОННЫХ И ПРОТОННЫХ СРЕДАХ И ИХ СРАВНЕНИЕ С МЕХАНИЗМОМ РЕАКЦИЙ АНОДНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ АРЕНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ДРУГИХ НУКЛЕОФИЛОВ.

Резюмируя приведенные в разделах 1 и 2 результаты можно заключить, что закономерности процесса электрохимического получения N-диметоксифенилазолов в протонных (MeOH) и апротонных (MeCN) средах могут быть описаны общей схемой 6, где неионизированная форма азолов, являющаяся одним из нуклеофилов, обозначена символом NuH. Другим нуклеофилом являются молекулы MeOH, используемого в качестве растворителя

В целом проведенные исследования показали, что ключевые стадии, представленных на схеме маршрутов 6а и 6б, довольно близки, причем наряду с продуктом *орто*-замещения 6 реальными первичными продуктами электрохимического N-диметоксифенилирования азолов в указанных средах являются соединения 7, 9 и 10. К образованию этих соединений приводит *инсо*-взаимодействие соответствующего нуклеофила с промежуточнообразующимися арениевыми катионами 4 и 8. Принципиально важным стал экспериментально установленный факт, что реализуемая по ходу электролиза трансформация $4 \rightarrow 7, 8 \rightarrow 5$ и $6 \rightarrow 10$ протекает обратимо. В свою очередь, это позволило заключить, что протекающая необратимо по

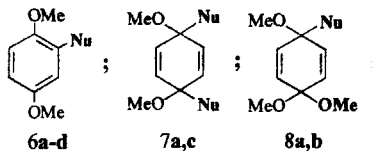
механизму *кине*-защещения перегруппировка арениевых катионов 4 и 8 реализуется через *орто*-атаку нуклеофилом с отщеплением легкоходящей функции из *ипсо*-положения катиона и вносит решающий вклад в образование продукта *орто*-защещения 6.

Схема 6



В связи с вышеизложенным заметим, что ранее закономерности анодного замещения в ароматическом ряду довольно активно исследовались, правда, на примере реакций с участием простейших нуклеофилов.

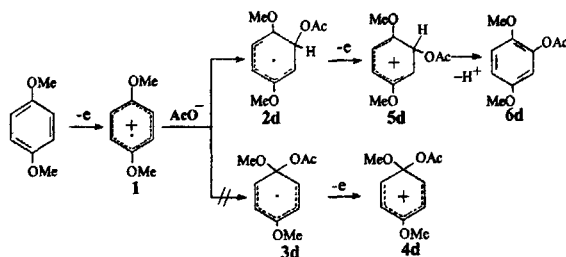
Схема 7



где Nu: a - азольный остаток, b - CN, c - OMe, d - OAc

Мы обратили внимание на сходство строения продуктов окислительной функционализации ДМБ различными нуклеофилами (см. схему 7). На этой схеме суммированы данные по метоксилированию, цианированию, ацетоксилированию и азолированию ДМБ. В принципе такое сходство могло указывать на общность ключевых стадий механизма данных процессов. Хотя в первом приближении этот вывод согласуется с закономерностями анодного азолирования, цианирования, и метоксилирования ДМБ, однако он полностью противоречил сведениям о механизме его ацетоксилирования. Так, в отличие от других исследований в работе /Yoshida K., Shigi M., Kanbe T., Fueno T., *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 3805/ постулируется, что образование 2,5-диметоксифенилацетата **6** – единственного продукта анодного ацетоксилирования ДМБ, протекает исключительно через *ortho*-атаку нуклеофила AcO⁻, согласно нижеприведенной схеме 8:

Схема 8



Чтобы убедиться в справедливости этих выводов мы провели серию опытов по влиянию условий экспериментов на анодное ацетоксилирование ДМБ (см. табл. 5). Оказалось, что электролиз ДМБ в MeCN на фоне Vc_4NClO_4 с добавкой AcOH не дает продуктов ацетоксилирования (опыт 1). Вероятно, это связано с отсутствием на начальном этапе «затравки» ацетат иона, тогда как текущую концентрацию этого нуклеофила в процессе электролиза могло поддерживать катодное депротонирование AcOH. Так, при замене Vc_4NClO_4 на Et_4NOAc и тех же остальных условиях электролиза, продукт ацетоксилирования **6d** был получен уже с выходом 18% (опыт 2).

С другой стороны, если рассматривать схему 6b, как общий механизм анодной функционализации ДМБ в MeCN, то наряду с продуктом **6d** следовало ожидать образования продуктов *ortho*-бисацетоксилирования **7d**. Однако даже максимально мягкие условия для

выделения этого малостабильного продукта не привели к фиксации пусть следовых количеств **7d**. Вместе с тем, по описанным в литературе данным квантово-химических расчетов и данным ЭПР именно *inco*-атака нуклеофила (схема 8, стадии 1→2) должна быть наиболее выгодной. Этот вывод интересно сопоставить с тем, что для ацетоксилирования ДМБ наличия одного Et_4NOAc недостаточно и для образования **6d** в исходной смеси наряду с Et_4NOAc должна обязательно присутствовать AcOH (ср. опыты 2 и 3, а так же опыты 4 и 5).

При попытке объяснить все эти результаты мы исходили из допущения, что аренииевый катион **4d**, содержащий в *inco*-положении группу AcO -, крайне неустойчив (по сравнению, например, с катионами, содержащими в *inco*-положении Az - или MeO -группы), причем скорость фрагментации **4d** обычно выше, чем скорость его взаимодействия с нуклеофилом.

Таблица 5

Анодное ацетоксилирование 1,4-диметоксибензола^{а)} Влияние природы и состава среды на выход 2,5-диметоксифенилацетата (**6d**)

| Опыт | Растворитель | Соль (3 ммоль) | AcOH | Выход 6d , % |
|------|--|----------------------------|---------------|---------------------|
| 1 | MeCN | Bu_4NClO_4 | 3 ммоль | - |
| 2 | MeCN | Et_4NOAc | 3 ммоль | 18 |
| 3 | MeCN | Et_4NOAc | - | - |
| 4 | MeOH | Et_4NOAc | - | ^{б)} |
| 5 | MeOH | Et_4NOAc | 3 ммоль | 14.5 ^{б)} |
| 6 | $\text{MeCN} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2) | Et_4NOAc | - | 20 |
| 7 | $\text{MeCN} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2) | Et_4NOAc | 3 ммоль | 40 |
| 8 | $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2) | Et_4NOAc | - | 5 ^{б)} |
| 9 | $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2) | Et_4NOAc | 3 ммоль | 15 ^{б)} |
| 10 | CH_2Cl_2 | Et_4NOAc | 3 ммоль | 56 |

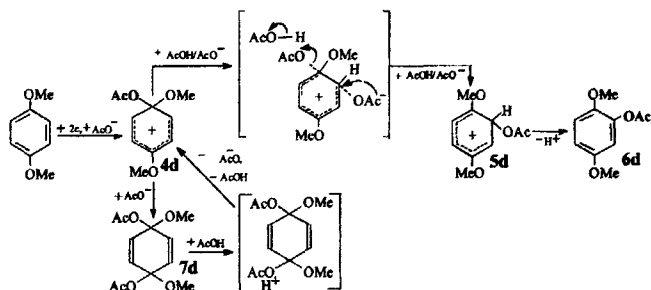
^{а)} Pt-электроды, $Q = 2F$ на 1 моль **1**; $I = 0.2$ А; загрузка ДМБ 2 ммоль

^{б)} Основным продуктом электролиза был 1,1,4,4-тетраметоксициклогексадиен.

Мы полагаем, что в этом случае при реализации протекающей по механизму кинезамещения перегруппировки аренииевого катиона **4d**→**5d** (схема 9), молекула AcOH , являясь

кислотным компонентом среды (ср. механизм N-диметоксифенилирования азолов раздел 1 схема 4 и раздел 2 схема 5), не только содействует отщеплению ацетокси группы, но одновременно облегчает *орто*-атаку ацетат иона за счет наведенной поляризации связей

Схема 9

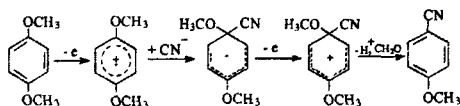


В дальнейшем мы попытались увеличить выход **6d**, за счет добавок в исходный раствор CH_2Cl_2 , известного своей способностью эффективно стабилизировать катионные интермедиаты. В целом полученные результаты (см. опыты 5-10) согласуются с механизмом анодного ацетоксилирования ДМБ (см схему 9) и подтверждают стабилизирующее действие CH_2Cl_2 на интермедиаты типа **4d**. Во всяком случае такой механизм позволяет объяснить эффект резкого увеличения выхода **6** при добавлении $AcOH$ в реакционную смесь, содержащую ацетат-ионы (ср. опыты № 6 и 7, а также № 8 и 9). В целом эффективность ацетоксилирования ДМБ очевидно зависит факторов, влияющих на устойчивость и реакционную способность промежуточного аренииевого катиона **4d**. Можно заключить также, что развитые представления о закономерностях анодного ацетоксилирования ДМБ полностью согласуются с общим механизмом анодной функционализации ДМБ (см. схему 6b).

Проведенные нами далее исследования по цианированию и нитрованию ДМБ в $MeCN$ в согласии с литературными данными привели к образованию анизонитрила и, соответственно, 2,5-диметоксифенилнитрита. Заметим, что в отличие от аниона AcO^- , CN^- и NO_2^- -анионы окисляются легче, чем ДМБ, образуя соответствующие радикалы. Однако механизм гомолитического ароматического замещения при функционализации ДМБ этими нуклеофитами очевидно не реализуется. Известно, например, что электролиз смеси E_4NCN / ДМБ при

потенциалах окисления цианат-аниона ($E = 0.5 \text{ В}$) не приводит к образованию продуктов цианирования ДМБ (очевидно радикал CN^\bullet недостаточно электрофилен для эффективной атаки ДМБ) Анизонитрил образовывался лишь при достаточно высоких потенциалах электролиза, при которых происходит окисление ДМБ ($E \geq 1.0 \text{ В}$).

Можно допустить, что в этом случае окисление ДМБ приводит образованию на поверхности электрода катион-радикала, способного перехватить цианид-анион, поставляемый к аноду из глубины раствора, а образующийся при этом радикал тут же окисляется до аренииевого катиона, согласно схеме:



Стабилизация аренииевого катиона, как это показано на схеме, происходит за счет отщепления метокси-группы с образованием анизонитрила с выходом 61%. Можно предположить, что близкий механизм может реализоваться и при нитровании ДМБ с той лишь разницей, что в этом случае стабилизация аренииевого катиона, происходит за счет предпочтительной миграции NO_2^- , в соседнее положение. При этом не исключено что этот процесс, приводящий к образованию 2,5-диметоксифенилнитрита, реализуется через перегруппировку аренииевых катионов по механизму *киме*-замещения, как это имеет место при электролизе N-диметоксифенилазолов (см. разделы 1 и 2).

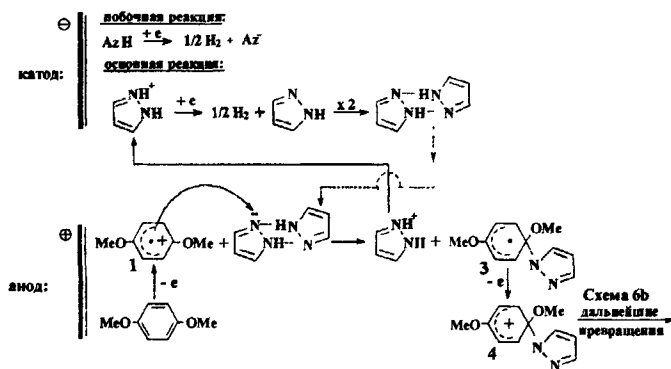
4. «PAIRED» ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ N-ДИМЕТОКСИФЕНИЛАЗОЛОВ И РАЗВИТИЕ МЕТОДА ИХ НЕПРЯМОГО ЭЛЕКТРОСИНТЕЗА

Одним из наиболее перспективных путей развития электролиза является «paired» электролиз. По определению известного электрохимика Бейзера это процессы при реализации которых на обоих электродах протекают полезные, а не просто неизбежные реакции. Мы полагаем, что исследования по электрохимическому N-арилрованию азолов могли стать хорошей основой для развития метода «paired» электролиза. Здесь в качестве наиболее вероятного рассматривался «one pot reaction» процесс, основанный на взаимодействии нуклеофильной и электрофильной частиц, одновременно генерируемых на электродах

противоположной полярности в условиях бездифрагментного электролиза. И если природа анодной реакции – электрогенерация катион-радикала ДМБ как электрофильной частицы, казалась вполне очевидной, то природа катодного процесса оставалась недостаточно ясна.

Действительно, согласно механизму N-диметоксифенилирования азолов рассмотренному первоначально, катодную реакцию связывали с депротонированием соответствующего азола. Генерируемый таким путем гетероанион взаимодействовал затем как нуклеофил с катион-радикалом ДМБ, а образующийся при этом радикал должен был легко окисляться с выбросом протона, приводя к соответствующему продукту *орто*-замещения. Однако достоверность таких представлений о реализации «paired» процесса поставили под сомнение данные, по которым электросинтез N-арилазолов мог быть осуществлен в условиях полностью исключавших присутствие азолат-аниона и, следовательно, в качестве нуклеофила мог выступать сам азол.

Схема 10



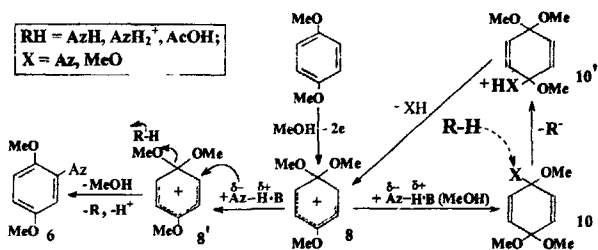
В связи с этим предположили (см. раздел 1), что катодный процесс связан с депротонированием ониевых соединений (BH^+) – продуктов взаимодействия азолов или оснований типа КЛ с протонами, генерируемыми в результате анодных превращений реагентов (схема 10). Этот вывод был подтвержден вольтамперометрически: найдено, что в подкисленном MeCN восстановление протонированной формы азола происходит при потенциалах на ~300 мВ менее отрицательных, чем восстановление его непротонированной формы. Отсюда следует, что при электролизе восстановление протонированных частиц будет происходить в первую очередь.

Таким образом, и в этом случае реализация «paired» процесса при электросинтезе *N*-диметоксифенилазолов не вызывает сомнений, поскольку позитивный вклад катодного процесса в сумму реакций, приводящих к образованию целевого продукта, сохраняется. В сущности роль катодного процесса сводится к регенерации нуклеофила, как это показано на схеме 10.

В целом возможность реализация «paired» электросинтеза при получении *N*-диметоксифенилазолов представляет несомненный интерес (хотя для некоторых азолов выход целевых продуктов был невысок), поскольку использование в этих целях классических методов органического синтеза (типа реакции Ульмана) весьма затруднительно

Одним из важных следствий проведенных исследований является возможность получения продуктов *орто*-замещения **6** альтернативным методом. Так, до сих пор *N*-диметоксифенилазолы получали в условиях бездиафрагменного электролиза смеси азол / ДМБ, т.е. имел место прямой электрохимический синтез целевых продуктов. Изучение закономерностей этого процесса, в том числе, в среде MeOH (см. схему 11), позволило экспериментально обосновать гипотезу об обратимом характере стадии **8**→**10** и выявить роль кислотной компоненты реакционной смеси, которая катализирует обратную реакцию **10**→**8**, а также превращение **8**→**6** за счет электрофильного содействия отщеплению метокси-группы (азола) от интермедиата **10'** и, соответственно, метокси-группы от интермедиата **8'**. Отмечено, что роль катализирующей компоненты реакционной смеси кроме добавок кислот могли выполнять ониевые соединения (AzH_2^+) и наиболее кислые ($pK_a \leq 6$) азолы.

Схема 11



Из этих закономерностей вытекала возможность получения целевых продуктов альтернативным методом, что было нами специально исследовано. Так, если последовательность чисто химических превращений **10**→**10'**→**8**→**8'**→**6** (схема 11) действительно имеет место, то для получения **6** методом непрямого электросинтеза достаточно

на первой стадии осуществить электросинтез бискеталья 10 путем электроокисления ДМБ в среде MeOH. То есть организовать процесс, как это показано на схеме 12

Схема 12



Проведенные опыты подтвердили возможность реализации непрямого электросинтеза N-диметоксифенилазолов. Так, бискеталь 10 был получен электролизом ДМБ в MeOH с выходом ~70%. Что касается второй стадии, то оказалось, что при нагревании (5ч, 110 °С) смеси бискеталья 10 с различными азолами (без растворителя) действительно образуется продукт *орто*-замещения 6 и, кроме того, продукт *инсо*-присоединения 10 (с X=Az, схема 11), который после дополнительного нагревания переходил в продукт 6.

Из данных таблицы 6 видно, что выход продуктов *орто*-замещения 6 при их получении методом непрямого электросинтеза оказался выше, чем при использовании прямого метода.

Таблица 6

Выход продуктов *орто*-замещения 6 при проведении методов прямого и непрямого электросинтеза.

| Азол | Выход 6, % | |
|--------------------|--------------|----------------|
| | Прямой метод | Непрямой метод |
| 3,5-диметилпиразол | 63 | 72 |
| 3-нитротриазол | 18 | 90 |
| тетразол | 52 | 73 |

В заключении отметим, что результаты, полученные при использовании метода непрямого электросинтеза N-арилазолов, не только подтверждали вывод об обратимости стадии $8 \leftrightarrow 10$ (схема 11), но и явились его дополнительным экспериментальным обоснованием. Следует подчеркнуть также, что метод непрямого электросинтеза N-арилазолов имеет очевидные преимущества, поскольку, как уже отмечалось, выход продуктов 6 оказался гораздо выше, чем при использовании прямого метода

ВЫВОДЫ

1. Систематически исследовано влияние ряда параметров (кислотно-основные свойства исходных азолов, среды, природа растворителя) на взаимодействие азолов различного строения с 1,4-диметоксибензолом (ДМБ) в условиях бездиафрагменного, гальваностатического электролиза, приводящего к образованию продуктов *орто*-замещения [1-(азолил-1)-2,5-диметоксибензолы] (1) и малоустойчивых продуктов *инсо*-бисприсоединения [1,4-метокси-1,4-азолилциклогекса-2,5-диены] (2). Найдены условия для повышения селективности процесса, приводящие к преимущественному образованию (1).

2. Обсужден и скорректирован механизм N-диметоксифенилирования азолов, экспериментально обоснованы его тонкие закономерности. Впервые показано, что:

а) в ходе исследуемого процесса реализуются две ключевые и конкурирующие друг с другом стадии, это: приводящее к продукту (1), необратимое *орто*-взаимодействие промежуточного катиона 1,4-диметокси-1-(азолил-1)аренония с азольным нуклеофилом (инициирует, протекающую по механизму *кин*-замещения, перегруппировку этого катиона); и, приводящее к продукту (2), обратимое *инсо*-взаимодействие арениевого катиона с азольным нуклеофилом

б) для реализации процесса принципиально важна роль кислых компонентов реакционной смеси, которые катализируют удаление соответствующих функций из *инсо*-позиции арениевого катиона, обеспечивая реализацию его перегруппировки, а также из *инсо*-позиции молекулы продукта (2), обеспечивая обратимый характер его превращения в арениевый катион.

в) первичное взаимодействие азольного нуклеофила с катион-радикалом ДМБ реализуется через *инсо*-атаку, атака же нуклеофила в *орто*-положение арена мало вероятна

г) установленные закономерности электросинтеза N-диметоксифенилазолов [см а), б), в)], обеспечивают чисто химическое превращение продукта (2) в (1), наблюдаемое в ходе электролиза, а также определяют выход и соотношение этих продуктов в конечной реакционной смеси.

3. Развита новая представления о закономерностях анодного ацетоксилирования ДМБ и при сравнении этих и специально полученных нами аналогичных сведений по цианированию, нитрованию ДМБ, а также N-диметоксифенилированию азолов, впервые установлена общность механизмов рассмотренных реакций анодного замещения.

4. Экспериментально обоснована важная роль катодной реакции, которая обеспечивает депротонирование ониевых интермедиатов (RNH_2^+), генерируемых в ходе анодных превращений реагентов. В результате чего происходит регенерация частиц, выполняющих в ходе электролиза функции нуклеофилов.

5. Отмеченная (см. пункт 2г) возможность чисто химического превращения продукта (2) в (1), было положено в основу разработки метода непрямого электросинтеза веществ типа (1). Суть этого вновьпредложенного метода состоит в электроокислении ДМП в среде MeOH с генерацией 1,1,4,4-тетраметоксициклогекса-2,5-диена на первой стадии и последующее чисто химическое взаимодействие полученного хинондикетала с азолами – на второй стадии. Установлено, что эффективность получения продукта (1) непрямым методом существенно превышает эффективность прямого метода.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. В. А. Петросян, А. В. Бурасов, Т. С. Вахотина, «*Электрохимическое N-арилрование азолов в MeOH при бездиафрагменном электролизе их смесей с 1,4-диметоксибензолом*», Изв. АН, Сер. Хим., 2005, 1166.
2. В. А. Петросян, Т. С. Вахотина, А. В. Бурасов, «*Закономерности анодного ацетоксилирования 1 4-диметоксибензола в апротонных и протонных средах*». Изв АН, Сер. Хим., 2005, 1534.
3. А. В. Бурасов, Т. С. Вахотина и В. А. Петросян, «*Непрямое электрохимическое N-диметоксифенилирование 3-нитро-1,2,4-триазола и тетразола*». Электрохимия. 2005, 1014.
4. В. А. Петросян, В. А. Чаузов, А. В. Бурасов, Т.С. Вахотина, «*Одностадийный электросинтез N-арилазолов*». XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Казань. 2003. Тезисы докладов 2, 170.
5. А. В. Бурасов, Т. С. Вахотина, В. А. Петросян, «*Закономерности N-арилрования азотов. Электрофильное содействие перегруппировке арениевых катионов*», 1 Молодежная конференция ИОХ РАН. Тезисы докладов. Москва. 2005, 12.
6. Т. С. Вахотина, А. В. Бурасов, В. А. Петросян, «*Разработка метода непрямого N-диметоксифенилирования азолов*» 1 Молодежная конференция ИОХ РАН Тезисы докладов. Москва. 2005, 20.

2006 А

5762

№ - 5762

Принято к исполнению 10/03/2006
Исполнено 13/03/2006

Заказ № 141
Тираж. 100 экз.

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Варшавское ш , 36
(495) 975-78-56
(495) 747-64-70
www.autoreferat.ru