



На правах рукописи

ЖАНЧИПОВА
Елена Ринчиновна

**МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ПЯТИ-, ШЕСТИ- И СЕМИЧЛЕННЫХ
АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ – СТРУКТУРНЫХ ИЗОМЕРОВ
1-АЗА-1,3,4-ТРИЕНОВ**

02.00.03 – органическая химия

15 ОКТ 2009

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2009

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

кандидат химических наук
Клыба Людмила Васильевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Кушнарв Дмитрий Филиппович

доктор химических наук
Басенко Сергей Владимирович

Ведущая организация

Институт катализа им. Г.К. Борескова
СО РАН, г. Новосибирск

Защита состоится 20 октября 2009 года в 9 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 003.052.01 при Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Автореферат разослан 17 сентября 2009 г.

Ученый секретарь совета

д.х.н.



Тимохина Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Азотсодержащие гетероциклы пирролы, пиридины, азепины и их гидрированные аналоги, являются ключевыми структурными фрагментами многих биоактивных молекул природного и синтетического происхождения, включая фармацевтические субстанции, и играют исключительно важную роль в процессах жизнедеятельности. Не менее существенно значение соединений этих классов и в других областях практики, например, в синтетической органической химии, материаловедении, нелинейной оптике, супрамолекулярной химии, в производстве пестицидов, поверхностно-активных веществ, специальных каучуков, ионообменных смол, медицинских препаратов, витаминов и т.д. Поэтому поиск рациональных путей их синтеза, равно как и всестороннее и систематическое изучение их свойств, в том числе реакционной способности в условиях ионизации электронами (ЭИ), являются актуальной задачей.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН разработана концептуально новая стратегия конструирования гетероциклического ядра из алленовых карбанионов и изотиоцианатов, позволившая синтезировать уникальные ряды азот- и серосодержащих гетероциклов с редкими и труднодоступными заместителями, в том числе ранее неизвестных пирролов, пирролинов, дигидропиридинов, хинолинов, дигидроазепинов, азепинов, тиофенов, тистанов и др. Однако химические и физико-химические (в т.ч. спектральные) свойства новых гетероциклов – потенциальных биологически активных соединений, лекарственных препаратов и полупродуктов для их получения – практически не изучены.

Цель работы: систематическое изучение реакционной способности новых групп структурно изомерных пяти-, шести- и семичленных азогетероциклов, получаемых из одних и тех же предшественников – 1,2,3-замещенных пирролов, 2,5,6-замещенных 2,3-дигидропиридинов, 2,3,7-замещенных 4,5-дигидро-3*H*-азепинов – и их некоторых производных – пиридинов и 3*H*-азепинов в условиях ионизации электронами; выявление диагностических новов, установление спектро-структурных корреляций и разработка методик экспресс-анализа смесей структурных изомеров.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Изучено поведение ранее неизвестных гетероциклических структурных изомеров – пирролов, 2,3-дигидропиридинов, 4,5-дигидро-3*H*-азепинов – и их производных – пиридинов и 3*H*-азепинов в условиях ионизации электронами и сформулированы эмпирические правила, связывающие строение этих практически важных классов соединений с их масс-спектрами. Показано, что характер фрагментации при ЭИ структурных изомеров исследованного ряда гетероциклических соединений резко различается, причем изомеризации друг в друга молекулярных и фрагментных ионов не происходит. Определены масс-спектрометрические маркеры.

Обнаружена новая термически-индуцируемая реакция элиминирования алканола, приводящая к ранее неизвестным 7-(метилсульфанил)-3*H*-азепинам в случае 3-алкокси-4,5-дигидро-3*H*-азепинов и к 3-(1-этоксизетокси)-2-(метилсульфанил)пиридину в случае 2-метокси-6-(метилсульфанил)-5-(1-этоксизетокси)-2,3-дигидропиридина.

Полученные результаты могут быть использованы для экспресс-идентификации трудноразличимых (другими методами) структурных изомеров термоллабильных азогетероциклов синтетического и природного происхождения, исследования их реакционной способности в условиях ЭИ и термоллиза.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по теме: «Строение, стереоэлектронные эффекты и свойства

ва гетероциклических и гетероатомных ациклических соединений по данным современных методов спектроскопии и квантовой химии» (номер государственной регистрации 01.200704814), при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: Проект номер 05-03-32578 «Необычные тандемные трансформации азатриеновых систем под действием оснований: оригинальный синтез азациклогептатриенов и – диенов (таутомерных азепинов и дигидроазепинов)», Проект номер 09-03-00890 «Контролируемые заместителями и катализаторами автотрансформации гетерополиеновых систем – универсальных прекурсоров фундаментальных карбо- и гетероциклов», а также в рамках Интеграционного научного проекта по приоритетному направлению 5.1 «Теоретическая химия и развитие методологии органического и неорганического синтеза, новые методы физико-химических исследований» по теме: «Генерируемые *in situ* карбанионы 2-аза-1,3,5-триеновых систем как предшественники 3*H*-азепинов и дигидроазепинов». (Постановление Президиума СО РАН от 15.01.2009 номер 11).

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы представлялись на Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» (Москва, 2005), Международной конференции «Органическая химия от Буглерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006), Третьем съезде ВМСО (Москва, 2007), Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями», посвященной 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева (Санкт-Петербург, 2008), Четвертом съезде ВМСО (Москва, 2009).

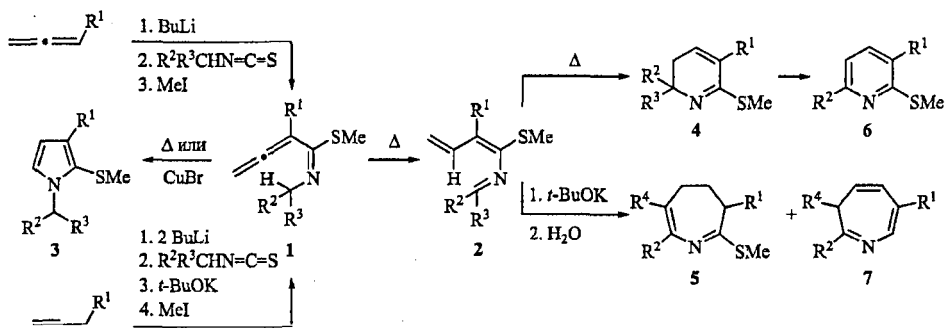
По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи и 6 тезисов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц, 99 схем и состоит из введения и трех глав. Первая глава (литературный обзор) посвящена рассмотрению общих и специфических закономерностей фрагментации пяти-, шести- и семичленных аза- и тиагетероциклов при электронной ионизации. Во второй главе изложены результаты собственных исследований автора. Необходимые экспериментальные подробности описаны в третьей главе. Завершается рукопись выводами и списком литературы, который насчитывает 138 работ. В приложении приведены полные масс-спектры исследуемых соединений в графическом и табличном виде.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Азатриеновые системы типа 1 (1-аза-1,3,4-триены) и 2 (2-аза-1,3,5-триены), легко получаемые из литированных алленов или алкинов и алифатических изотиоцианатов, оказались универсальными предшественниками ранее неизвестных структурно изомерных пяти-, шести- и семичленных азатгетероциклов – пирролов 3, 2,3-дигидропиридинов 4 и 4,5-дигидро-3*H*-азепинов 5 и их производных – пиридинов 6 и азепинов 7 – объектов настоящего исследования.

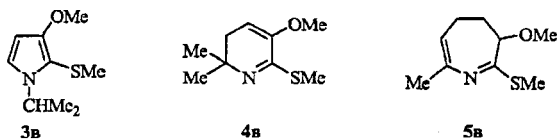
* Все исследуемые соединения синтезированы в ИРИХ СО РАН, в лаборатории неопределенных гетероатомных соединений (заведующий лабораторией, академик РАН Трофимов Б.А.) д.х.н. Недолей Н.А., к.х.н. Тарасовой О.А. и аспирантом Волостных О.Г.



3. $R^1 = \text{OMe}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$ (а), $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$ (б), $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (в),
 $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{Et}$ (г), $R^2 \cdot R^3 = (\text{CH}_2)_4$ (д), $R^2 \cdot R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (е), $R^2 \cdot R^3 = (\text{CH}_2)_6$ (ж);
 $R^2 = R^3 = \text{Me}$; $R^1 = \text{OEt}$ (з), $\text{OPr-}i$ (и), $\text{OBu-}t$ (к); $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = R^3 = \text{H}$ (л), $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (м)
 $R^1 = \text{OCH}(\text{Me})\text{OEt}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (н)
4. $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (а);
 $R^1 = \text{OCH}(\text{Me})\text{OEt}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$ (б), $R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$ (в), $R^2 = \text{H}$ (г);
 $R^1 = \text{OH}$, $R^3 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$ (д);
- 5, 7. $R^1 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$ (а), Me (б), Et (в); $R^1 = \text{OMe}$; $R^4 \cdot R^2 = (\text{CH}_2)_3$ (г);
 $R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$; $R^1 = \text{OEt}$ (д), $\text{OPr-}i$ (е), $\text{OBu-}t$ (ж), Ph (з), pyrrol-1-yl (и), 5-Me-2-thienyl (к)
 $R^1 = \text{OCH}(\text{Me})\text{OEt}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$ (л)
6. $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$ (а)

1. 1-Изопропил-2-(метилсульфанил)-3-метоксипиррол (3в) и его структурные изомеры – 2,2-диметил-6-(метилсульфанил)-5-метокси-2,3-дигидропиридин (4в) и 7-метил-2-(метилсульфанил)-3-метокси-4,5-дигидро-3H-азепин (5в)

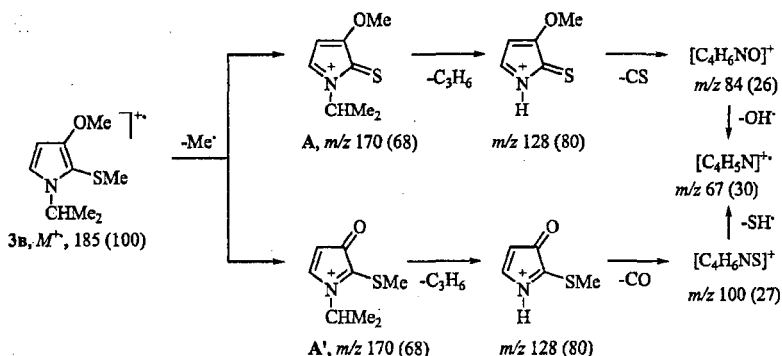
Впервые получены масс-спектры ряда структурных изомеров, в частности, пиррола 3в, 2,3-дигидропиридина 4в и 4,5-дигидро-3H-азепина 5в и выявлены основные закономерности их фрагментации в условиях ионизации электронами (70 эВ).



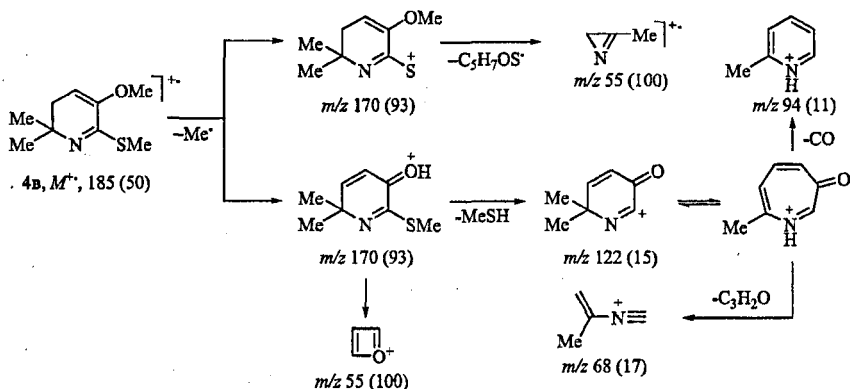
Установлено, что характер фрагментации соединений 3в, 4в и 5в различен. Первичный акт распада всех изомеров обусловлен отрывом метильного радикала. Дальнейший распад иона $[M - \text{Me}]^+$ с m/z 170 протекает с образованием диагностических ионов для каждого изомера.

Для пиррола 3в фрагментация этого иона связана с элиминированием молекулы C_3H_6 , приводящим к иону с m/z 128, и последующим образованием ионов с m/z 100 (27) и 84 (26). (Здесь и далее в тексте и на схемах в скобках после значений m/z приведены интенсивности соответствующих пиков в % от интенсивности максимального пика).

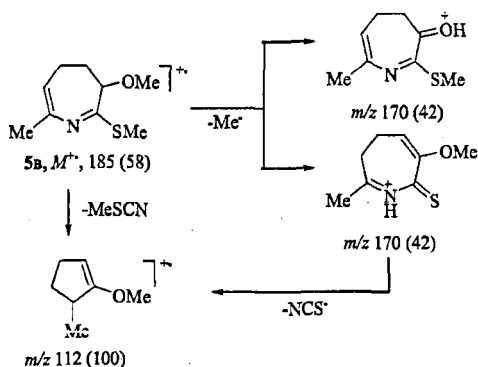
Квантово-химический расчет (методом B3LYP в базе 6-311G, Gaussian 03W) реакции элиминирования метильного радикала (структуры А и А') показал, что разрыв связей O-C и S-C практически равновероятен ($\Delta E = 44$ и 46 ккал/моль соответственно).



Для дигидропиридина 4в распад иона с m/z 170 характеризуется выбросом молекулы 2,2-диметил-3-(метилсульфанил)-2H-азирена либо N-[(метилсульфанил)метилен]-1-пропен-2-амин с образованием ионов $[C_3H_3O]^+$ с m/z 55 (100) и $[M - Me - MeSH]^+$ с m/z 122 (15).



В масс-спектре 4,5-дигидро-3H-азепина 5в наблюдается пик максимальной интенсивности, принадлежащий нечетноэлектронному иону с m/z 112, образование которого возможно как при выбросе радикала NCS ионом с m/z 170, так и непосредственно из молекулярного иона в результате элиминирования молекулы MeSCN.

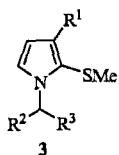


Таким образом, при электронной ионизации структурных изомеров **3в**, **4в** и **5в** изомеризации молекулярных и осколочных ионов не происходит, что позволяет надежно идентифицировать их структуру на основании масс-спектров.

Продолжая систематическое изучение масс-спектров новых групп функционально замещенных гетероциклов, генерируемых из литигированных алленов или алкинов и изотиоцианатов, а также выяснения, насколько общими являются закономерности, установленные при изучении распада молекулярных ионов пиррола **3в**, 2,3-дигидропиридина **4в** и 4,5-дигидро-3*H*-азепина **5в** с помощью метода хромато-масс-спектрометрии мы исследовали поведение широкого ряда ранее неизвестных структурных изомеров **3 – 5** и их производных **6** и **7**

2. 1-Алкил(циклоалкил, арил)-3-алкокси(арил)-2-(алкилсульфанил)пирролы

Впервые изучено поведение 3-алкокси- (**3а-к**) и 3-фенил- (**3л, м**) 2-(метилсульфанил)пирролов при ЭИ.



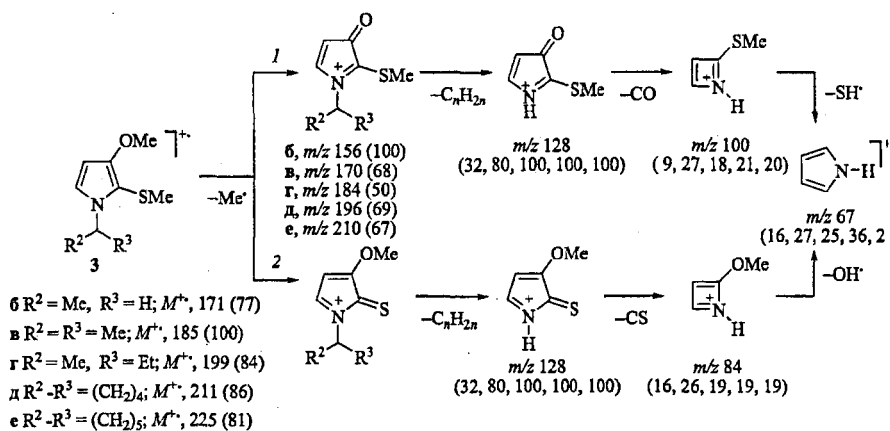
$R^1 = OMe; R^2 = R^3 = H$ (**а**), $R^2 = Me, R^3 = H$ (**б**), $R^2 = R^3 = Me$ (**в**),
 $R^2 = Me, R^3 = Et$ (**г**), $R^2 - R^3 = (CH_2)_4$ (**д**), $R^2 - R^3 = (CH_2)_5$ (**е**), $R^2 - R^3 = (CH_2)_6$ (**ж**);
 $R^2 = R^3 = Me; R^1 = OEt$ (**з**), *OPr-t* (**и**), *OBu-t* (**к**); $R^1 = Ph; R^2 = R^3 = H$ (**л**), $R^2 = R^3 = Me$ (**м**)

В масс-спектрах всех изученных соединений присутствуют пики молекулярных ионов, значения устойчивости которых ($W_M, \%$ - отношение интенсивности пика молекулярного иона к полному ионному току) приведены в таблице 1.

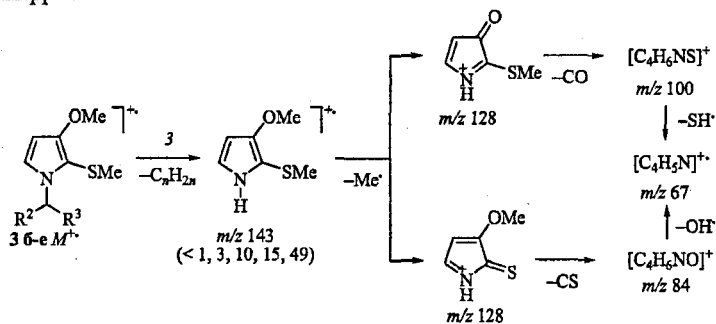
Таблица 1. Устойчивость молекулярного иона ($W_M, \%$) исследуемых пирролов **3 а-м**

N соед.	3а	3б	3в	3г	3д	3е	3ж	3з	3и	3к	3л	3м
$W_M, \%$	15	11	15	14	10	9	19	9	6	2	11	16

Молекулярные ионы всех 3-алкоксизамещенных 2-(метилсульфанил)пирролов **3а-к** распадаются по двум конкурентным направлениям – «эфирному» (канал 1) и «сульфидному» (канал 2).



Для 3-метоксипирролов **3б-е** реализуется еще одно направление распада молекулярного иона, обусловленное разрывом связи N-C с переносом атома водорода к атому азота и приводящее к выбросу молекулы алкена с образованием нечетноэлектронного иона с m/z 143, имеющего, вероятно, структуру 2-(метилсульфанил)-3-метоксипиррола.



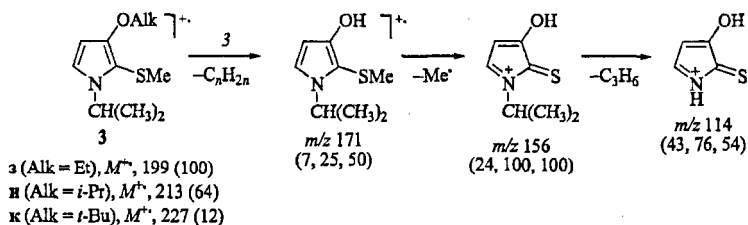
Замена метильной группы в пирроле **3а** на фенильную (пиррол **3ж**) не приводит к принципиальному изменению характера его фрагментации. Основными в его спектре являются пики ионов $[M - Me]^+$, $[M - Me - CO]^+$, $[M - Me - CS]^+$ и нечетноэлектронного иона с m/z 143 (21), вероятно, имеющего структуру 1-фенилпиррола.

В масс-спектре пиррола **3ж** присутствуют пики еще трех серий ионов. Одна из них связана с выбросом серосодержащих частиц и образованием ионов $[M - HS]^+$ с m/z 186 (10), $[M - Me - H_2S]^+$ с m/z 170 (22) и $[M - Me - HS]^+$ с m/z 171 (10); другая – с деструкцией пиррольного цикла с локализацией заряда на фенилсодержащем фрагменте. Третья серия ионов обусловлена характерной для 1-фенилпиррола потерей молекулы ацетилена, цианида водорода и радикалов CH_2N и C_4H_4N .

Изучено влияние стереоэлектронных характеристик 3-алкоксизаменителя (**3в, 3к**). Увеличение длины и объема алкильной группы ($Me < Et < i-Pr < t-Bu$) благоприятствует разрыву связи C-O, что приводит к снижению стабильности молекулярного иона: (**3в** – 15%, **3з** – 9%, **3и** – 6%, **3к** – 2%, Таблица 1).

При фрагментации $[M]^+$ 3-алокси-1-изопропил-2-(метилсульфанил)пирролов (**3 з-к**) с простым разрывом связей O-Alk (Alk = Et, *i*-Pr, *t*-Bu) и S-Me конкурирует пере-

группировочный процесс, приводящий к алкену и нечетноэлектронному иону 1-изопропил-2-(метилсульфанил)пиррол-3-ола.



Квантово-химический расчет (методом ВЗLYP в базе 6-311G, Gaussian 03W) реакции элиминирования молекулы этилена из молекулярного иона 1-изопропил-2-(метилсульфанил)-3-этоксипиррола (3и) показал, что разрыв связи O – Et предпочтительнее, чем S – Me ($\Delta E = 45$ и 55 ккал/моль).

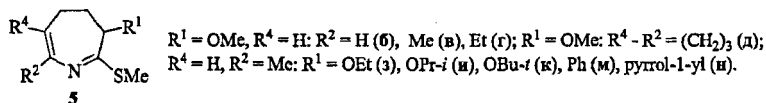
При введении фенильного заместителя в 3 положение пиррольного цикла основным становится «сульфидный» тип распада с образованием иона $[M - \text{Me}]^+$, дальнейший распад которого принципиально зависит от природы заместителя у атома азота.

В спектре пиррола 3л присутствуют пики ионов, свидетельствующие о деструкции пиррольного цикла [фенилсодержащий фрагмент с m/z 161 (10) стабилизирует заряд, а азотсодержащий фрагмент с m/z 101 (37) – заряд и неспаренный электрон].

Таким образом, распад молекулярных ионов всех исследованных пирролов начинается с фрагментации гетероатомных С-заместителей. Характер фрагментации (простой разрыв связи С–гетероатом или перегруппировочный процесс) определяется стереоэлектронными характеристиками алкильной части заместителя. Влияние заместителя у атома азота в основном проявляется при дальнейшем распаде первичных ионов. Для 1-втор-бутил- (3г), 1-циклоалкил- (3д и 3е)] и 1-фенил- (3ж) пирролов это влияние выражается еще и в появлении дополнительных каналов фрагментации молекулярного иона.

3. Основные закономерности распада 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3Н-азепинов

Изучено поведение ранее неизвестных 3-алкокси-, 3-фенил- и 3-(пиррол-1-ил)замещенных 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3Н-азепинов в условиях ЭИ (70 эВ).



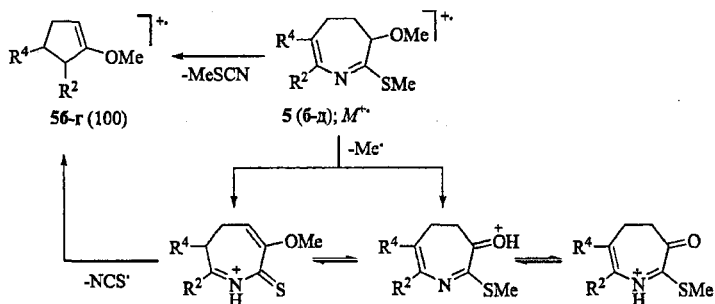
Все исследуемые 4,5-дигидро-3Н-азепины 5 (б–д, з–к, м, н) образуют молекулярные ионы $[M]^+$, стабильность которых сильно зависит от строения и природы заместителей в положениях 3 и 7 (Табл.2).

Таблица 2. Устойчивость молекулярного иона (W_M , %) 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3Н-азепинов 5 б–н

№ соедин	5б	5в	5г	5д	5з	5и	5к	5м	5н
W_M , %	3	8	6	7	3	3	1	2	14

3-Метоксизамещенные 4,5-дигидро-3H-азепины 5 б-д

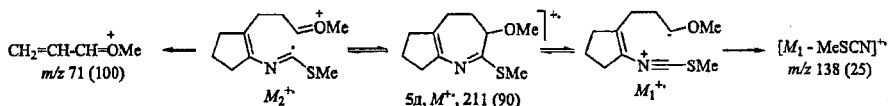
Распад молекулярных ионов 3-метоксизамещенных 4,5-дигидро-3H-азепинов 5 (б-д), различающихся строением заместителей в положениях 6 и 7 гетероцикла – 6,7-незамещенный [$R^2 = R^4 = H$ (5б)], 7-алкилзамещенные [$R^4 = H$; $R^2 = Me$ (5в), Et (5г)], 6,7-аннелированная система [$R^2-R^4 = (CH_2)_3$ (5д)] – протекает по общим каналам с образованием диагностических ионов.



Наблюдается так же «сульфидный» тип распада молекулярного иона 3-метокси-4,5-дигидро-3H-азепинов, связанный с разрывом связи гетероцикл-S и образованием иона $[M - MeS]^+$.

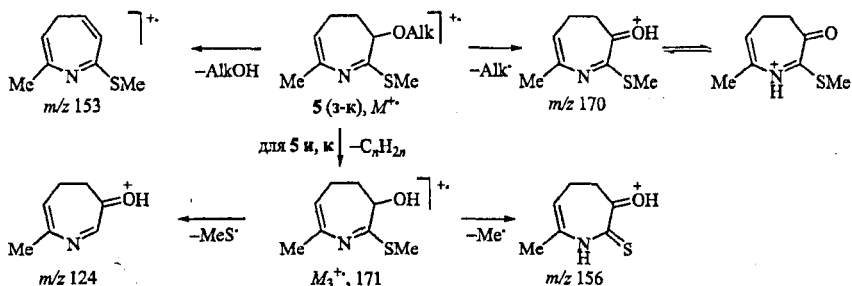
В спектре соединения 5д максимальный по интенсивности пик принадлежит иону с m/z 71. Возможно, при ионизации происходит частичная изомеризация молекулярного иона 4,5-дигидро-3H-азепинов 5 с раскрытием гетероцикла по связи C²-C³ и разделением катионного и радикального центров. При этом заряд может локализоваться как на атоме азота (ион $[M_1]^+$), так и на атоме кислорода (ион $[M_2]^+$). В первом случае при фрагментации $[M_1]^+$ происходит разрыв связи C⁷-N и образование диагностического нечетноэлектронного иона $[M - MeSCN]^+$, пик которого, максимален в спектрах соединений 5 (б-г).

Аннелирование 4,5-дигидро-3H-азепинов сдвигает равновесие в сторону образования иона $[M_2]^+$ с локализацией заряда на атоме кислорода. Разрыв связи C⁵-C⁶ приводит к иону с m/z 71 (100), что согласуется с правилом Стивенсона-Одье.



3-Алкоксизамещенные 4,5-дигидро-3H-азепины 5 з-к

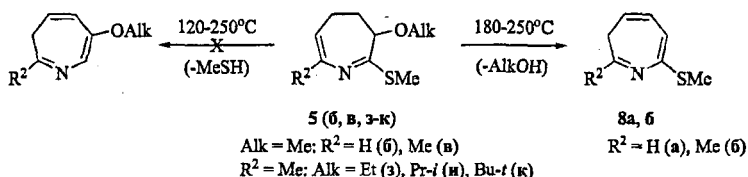
Процесс фрагментации молекулярных ионов 3-алкокси-4,5-дигидро-3H-азепинов 5 (з-к) (где Alk > Me) происходит по каналам, обусловленным предпочтительной локализацией заряда и неспаренного электрона на эфирном атоме кислорода.



Квантово-химический расчет реакции элиминирования молекулы этилена из молекулярного иона 7-метил-2-(метилсульфанил)-3-этокси-4,5-дигидро-3H-азепина (5з) показал, что разница в разрыве связей C–O и C–S составляет 10 ккал/моль ($\Delta E = 50$ и 60 ккал/моль соответственно).

В целом, масс-спектры 3-алкокси-4,5-дигидро-3H-азепинов 5 (з-к) состоят из трех серий ионов, отвечающих «эфирному» типу распада молекулярных ионов соединений 5 з-к и «сульфидному» типу распада образующихся из них нечетноэлектронных ионов с m/z 171 и с m/z 153.

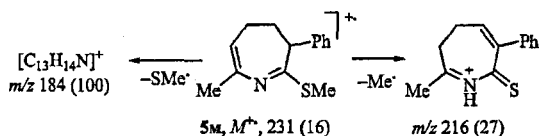
В ходе спектрального мониторинга 4,5-дигидро-3H-азепинов 5 (б-д, з-к) обнаружена новая термически-индуцируемая реакция элиминирования алканола, приводящая к ранее неизвестным 7-(метилсульфанил)-3H-азепинам 8а, б.



В условиях химического эксперимента такой маршрут реакции нами не наблюдался (хотя и не исключался). Термического элиминирования метантиола, ни в этих, ни в более жестких условиях не зарегистрировано. Анализ хроматограмм позволяет предположить, что элиминирование алканола происходит не из исходных 4,5-дигидро-3H-азепинов, а из их структурных изомеров, образующихся только при хроматографировании и имеющих идентичные масс-спектры.

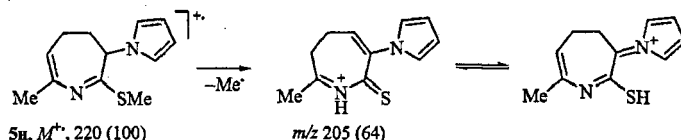
7-Метил-2-(метилсульфанил)-3-фенил-4,5-дигидро-3H-азепин (5м)

Введение в 3 положение 4,5-дигидро-3H-азепина 5м фенильного заместителя меняет характер фрагментации молекулярного иона. Пик иона $[M - MeSCN]^+$, который является диагностическим при распаде 3-метоксизамещенных 4,5-дигидро-3H-азепинов, в спектре 3-фенил-4,5-дигидро-3H-азепина 5м отсутствует. Доминирующим является разрыв связи C²–S с образованием устойчивого иона $[M - MeS]^+$ с m/z 184 (100).



Таким образом, фенильный заместитель приводит к дестабилизации дигидроазепинового цикла. Об этом же свидетельствует и относительно низкая интенсивность пика молекулярного иона дигидроазепина **5м** ($W_M = 2\%$, Табл.2) и, напротив, максимально высокая интенсивность пика иона с m/z 184, образующегося в результате отщепления радикала MeS , сопровождающегося реорганизацией первичного иона с участием фенильной группы.

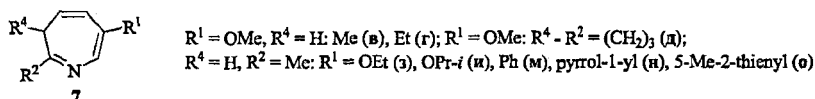
7-Метил-2-(метилсульфанил)-3-(пиррол-1-ил)-4,5-дигидро-3H-азепин (5н) образует устойчивый молекулярный ион ($W_M = 14\%$, Табл.2), в котором единственным каналом первичного распада является выброс метильного радикала. Возможность стабилизировать первичный осколочный ион $[M - Me]^+$ с m/z 205 за счет локализации положительного заряда на атоме азота пиррольного цикла полностью меняет характер его распада.



Таким образом, ключевую роль в процессах фрагментации молекулярных ионов исследованных 4,5-дигидро-3H-азепинов (**5 б-д, з-к, м, н**) играет природа заместителя в положении 3 гетероцикла.

4. 6-Алкокси- и 6-арил(гетарил)-3H-азепины

Впервые изучены масс-спектры ранее неизвестных 6-алкокси- **7 (в-н)**, 6-фенил- (**7м**), 6-(пиррол-1-ил)- (**7и**) и 6-(5-метил-2-тиенил)замещенных (**7о**) 3H-азепинов, получаемых депротонированием 2-аза-1,3,5-триенов **2**.



6-Метокси-3H-азепины **7в-д** образуют устойчивые молекулярные ионы (Табл. 3), фрагментация которых протекает по пяти конкурирующим направлениям.

Таблица 3. Устойчивость молекулярного иона ($W_M, \%$) исследуемых 6-алкокси- и 6-арил(гетарил)-3H-азепинов **7 (в-о)**

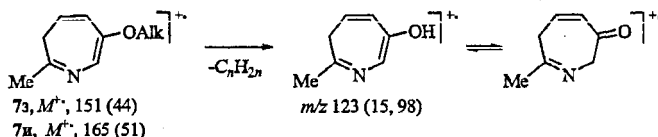
N соед	7в	7г	7д	7з	7и	7м	7н	7о
$W_M, \%$	8	5	9	5	4	14	15	12

Основное направление фрагментации $[M]^+$ азепина **7в** связано с выбросом метильного радикала из метоксигруппы и образованием иона с m/z 122 (100). В спектре присутствуют достаточно интенсивные пики ионов, появление которых обусловлено как простым разрывом связей C-N и гетероцикл-О (азатропилиевые ионы), так и перегруппировочными процессами.

Заместители в положениях 2 и 3 в соединениях **7г-д** главным образом влияют на появление дополнительных каналов распада, связанных с элиминированием из этих заместителей (когда $R \neq Me$) молекулы алкена.

Анализ масс-спектров 6-алкокси-3*H*-азепинов **7** (**в**, **з**, **и**) ($R^2 = \text{Me}$, $R^4 = \text{H}$) показал, что закономерности, установленные для распада молекулярного иона 2-метил-6-метокси-3*H*-азепина (**7в**), распространяются и на его 6-этокси- (**7з**) и 6-изопропокси- (**7и**) аналоги. При распаде $[M]^+$ последнюю значительную роль играют перегруппировочные процессы, хотя появление большинства важнейших фрагментов связано с простым разрывом связей.

Увеличение длины и объема алкильного радикала (при переходе от MeO к EtO и *i*-PrO) открывает дополнительный канал распада, связанный с элиминированием алкена, что приводит к образованию нечетноэлектронного иона с m/z 123, который, возможно, имеет структуру 2-метил-3*H*-азепин-6-ола или его кето-таутомера.



Введение в 6 положение 2-метил-3*H*-азепина ароматического или гетероароматического заместителя способствует стабилизации положительного заряда. В результате пики молекулярных ионов в масс-спектрах 6-фенил- (**7м**), 6-(пиррол-1-ил)- (**7н**) и 6-(5-метил-2-тиенил)- (**7о**) 2-метил-3*H*-азепинов становятся максимальными по интенсивности (Табл. 3), а основными направлениями их распада при ЭИ являются отрыв атома водорода и метильного радикала.

Распад молекулярного и осколочных ионов фенилзамещенного азепина **7м**, вероятно, связан с образованием устойчивых сопряженных трициклических структур.

Характер распада 2-метил-6-(пиррол-1-ил)-3*H*-азепина (**7н**) аналогичен фрагментации фенилзамещенного азепина **7м**. Стабилизирующий эффект в данном случае оказывает пиррольное ядро, способное локализовать положительный заряд на атоме азота с образованием пирролиевых ионов.

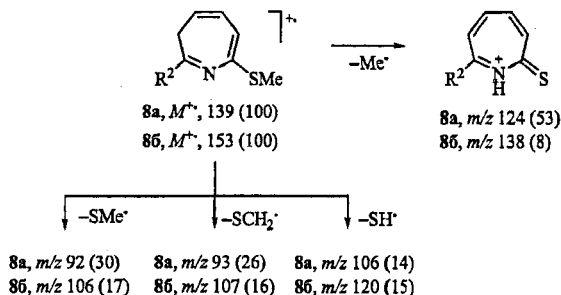
Основное направление распада молекулярного иона 2-метил-6-(5-метил-2-тиенил)-3*H*-азепина (**7о**) связано с отщеплением атома водорода. Здесь возможны два конкурирующих процесса: отрыв атома водорода от азепинового цикла и характерный для алкилтиофенов перегруппировочный процесс с расширением серосодержащего гетероцикла.

Вторым направлением фрагментации молекулярного иона 3*H*-азепина **7о** является отрыв метильного радикала с образованием иона с m/z 188, который также может осуществляться по двум конкурирующим направлениям.

При дегградации азепинов **7** (**м-о**) реализуется третий канал распада $[M]^+$, связанный с деструкцией азепинового цикла и выбросом молекулы MeCN.

Таким образом, характер фрагментации исследованных 3*H*-азепинов **7** (**м-о**) зависит от природы заместителя в положении 6 гетероцикла. В $[M]^+$ 6-алкоксизамещенных 3*H*-азепинов **7** (**в-д**, **з**, **и**, **м-о**) катион-радикальный центр в основном локализуется на атоме кислорода и его распад подчиняется закономерностям, характерным для простых алкиловых эфиров. Ароматический и гетероароматические заместители в 6 положении азепинового цикла стабилизируют заряд и распад их $[M]^+$ протекает с преимущественным образованием перегруппировочных ионов, имеющих структуру сопряженных ди- и трициклических систем. Влияние заместителя в положении 2 азепинового цикла на распад молекулярного иона не является определяющим.

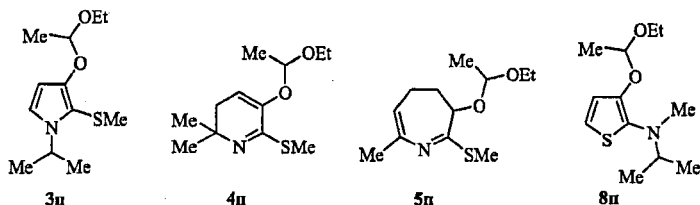
Замена 6-метоксигруппы на 3-метилсульфанильную группу приводит к резкому повышению устойчивости молекулярного иона $W_M = 13$ (8а) и 17 (8б), первичный распад которого связан с отщеплением метилсульфанильной группы или ее фрагментов с образованием ионов $[M - \text{MeS}]^+$, $[M - \text{CH}_2\text{S}]^+$, $[M - \text{SH}]^+$ и $[M - \text{Me}]^+$.



5. 3-(1-этоксипрокси)-1-изопропил-2-(метилглю)-1H-пиррол (3п) и его структурные изомеры – 2,3-дигидропиридин (4п), 4,5-дигидро-3H-азепин (5п) и тиафен (8п)

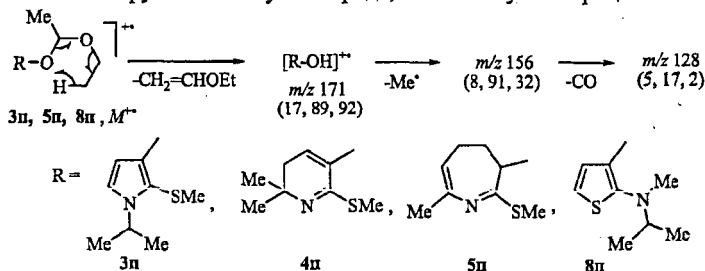
Исследуемые азгетероциклы широко распространены в природных биосистемах и известны как соединения, обладающие различными видами биологической и физиологической активности, что обуславливает как поиск рациональных путей их синтеза (в том числе новых представителей), так и изучение их свойств. Значительное внимание уделяется масс-спектрометрическому исследованию гетероциклических структур, входящих в состав сложных природных соединений, имеющих большое биологическое значение.

Впервые изучено и описано поведение изомерных аза- и тиаетероциклов 3п, 4п, 5п и 8п.

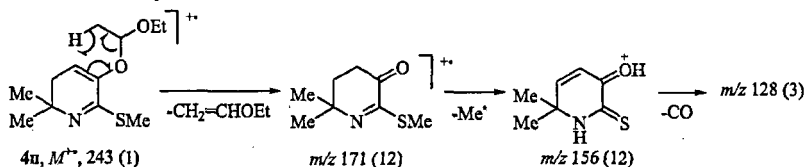


Как и в случае рассмотренных выше гетероциклов (пирролов, дигидропиридинов, азепинов, дигидроазепинов), содержащих гетероатомные заместители, в молекулярном ионе соединений 3п, 4п, 5п, 8п имеется несколько центров локализации заряда и неспаренного электрона. Установлено, что все анализируемые соединения образуют малостабильный молекулярный ион с $m/z 243$ ($W_M = 1, 0, 0, 0$), в котором заряд и неспаренный электрон локализованы на атоме кислорода ацетальной функции, что обуславливает характер его фрагментации. Распад $[M]^+$ соединений 3п, 4п, 5п, 8п протекает по двум основным направлениям, связанным исключительно с расщеплением ацетальной функции. Типичный для ацеталей простой разрыв связей C–O приводит ко всем формально возможным кислородсодержащим ионам (преимущественно, оксониевым).

Второе направление первичного распада $[M]^{++}$ ацетальсодержащих гетероциклов **3п**, **4п**, **5п**, **8п** связано с элиминированием молекулы этоксиэтена, приводящим к нечетноэлектронному иону с m/z 171. Для пиррола **3п**, 4,5-дигидро-3*H*-азепина **5п** и тиофена **8п** образование иона с m/z 171 сопряжено с неспецифическим переносом водорода из этильной группы к атому кислорода, связанному с гетероциклом.



Для 2,3-дигидропиридина **4п**, напротив, характерна перегруппировка Мак-Лафферти, включающая перенос водорода из γ -положения к атому углерода с двойной связью (через шестичленный циклический процесс) с разрывом β -связи и элиминированием молекулы этоксиэтена.



Дальнейшая фрагментация катион-радикала с m/z 171 характеристична для каждого гетероцикла. Общим для всех структурных изомеров является отрыв метильного радикала с образованием иона с m/z 156 и последующий выброс $\text{C}=\text{O}$, ведущий к иону с m/z 128.

Характеристичный распад иона с m/z 156 для пиррола **3п** связан с элиминированием молекулы циклопропана (или пропилена) и образованием иона с m/z 114, для 2,3-дигидропиридина **4п** – молекулы 2*H*-оксета (или циклопропанона) и образованием иона с m/z 100. Для 4,5-дигидро-3*H*-азепина **5п** наблюдается элиминирование фрагмента CS с образованием иона с m/z 112, для тиофена **9** – молекулы пропионитрила с образованием иона с m/z 101.

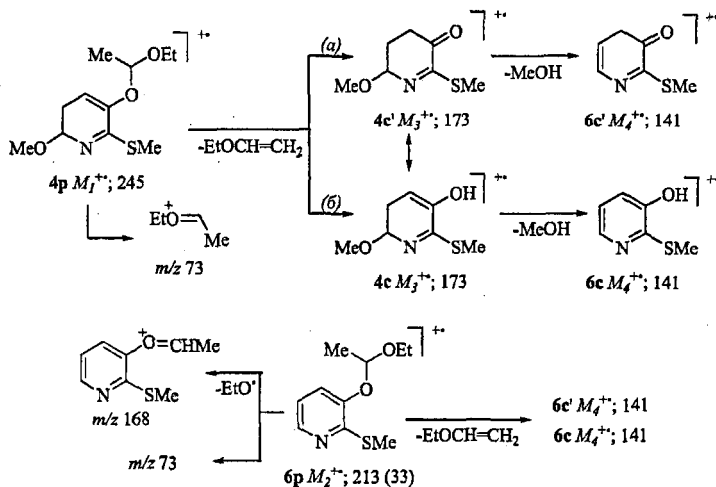
При ЭИ 2,3-дигидропиридина **4п** и 4,5-дигидро-3*H*-азепина **5п** доминирует первый канал фрагментации молекулярного иона, а при ионизации пиррола **3п** и тиофена **8п** – второй, что может быть связано как с природой гетероцикла (ароматическим и неароматическим характером), так и с его размером.

Установлено, что при ЭИ молекулярные и осколочные ионы исследуемых соединений не изомеризуются друг в друга, что делает возможной масс-спектрометрическую идентификацию этих изомеров на основании выявленных диагностических ионов.

6. 5-(1-этоксизтокси)-2-метокси-6-(метилсульфанил)-2,3-дигидропиридин (4p) и 3-(1-этоксизтокси)-2-(метилсульфанил)пиридин (6p)

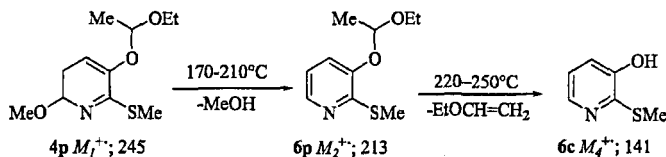
В химических исследованиях 2-метокси-6-(метилсульфанил)-5-(1-этоксизтокси)-2,3-дигидропиридин (4p) проявил высокую склонность к ароматизации протекающей даже при хранении при низких температурах (~10°C) и приводящей к ранее неизвестному 2-(метилсульфанил)-3-(1-этоксизтокси)пиридиону (6p), мягкий гидролиз (H₃O⁺, 20°C, ~10 мин) которого приводит к 2-(метилсульфанил)-3-пиридинолу (6c). Наличие в структуре 2,3-дигидропиридина (4p) лабильных заместителей – 2-метокси- и 5-(1-этоксизтокси)групп – делает его интересным объектом не только для химических, но и для масс-спектрометрических исследований.

Изучен процесс фрагментации молекулярных ионов ранее неизвестных 6-(метилсульфанил)-2-метокси-5-(1-этоксизтокси)-2,3-дигидропиридина (4p) и 2-(метилсульфанил)-3-(1-этоксизтокси)пиридина (6p).



Распад молекулярных ионов соединений 4p и 6p при 12 и 60 эВ характеризуется двумя основными направлениями: а) простым разрывом связей С–О в этом заместителе, приводящим к образованию оксониевых ионов; б) легко реализуемой перегруппировкой Мак-Лафферти, приводящей к образованию ионов с m/z 173 и m/z 141 соответственно. Для 3-ацетальпиридина 6p канал распада, включающий перегруппировку Мак-Лафферти, преобладает.

Исследовано влияние температуры (как системы ввода, так и источника ионов) на последовательность и характер термических превращений дигидропиридина 6p в интервале 50–250°C.



Установлено, что в газовой фазе в интервале температур 220–250°C в анализируемые соединения подвергаются термодеструкции. Продуктами термоллиза дигидропиридина **4p** являются метанол, этоксиэтен и 2(метилсульфанил)пиридин-3ол (**6c**). Метанол элиминируется в интервале температур выше 170°C.

Такой «аномальный» результат по сравнению с экспериментами в реакционной колбе доказывается, что температура – не определяющий фактор в легкой ароматизации дигидропиридина **4p**.

ВЫВОДЫ

1. Установлены схемы фрагментации в условиях ионизации электронами в газовой фазе ранее неизвестных 5- и 7-членных азатетрациклов – 6-алкокси-, 6-фенил-, 6-(пиррол-1-ил)- и 6-(5-метил-2-тиенил)замещенных 3*H*-азепинов; 3-алкокси-, 3-фенил- и 3-(пиррол-1-ил)замещенных 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепинов и их структурных изомеров: 3-алкокси-, 3-фенил-2-(метилсульфанил)пирролов.

2. Характер фрагментации исследованных 1-алкил(циклоалкил, арил)-3-алкокси(арил)-2-(метилсульфанил)пирролов определяется стереоэлектронными характеристиками алкильной части заместителя в третьем положении. Для 1-алкил-2-(метилсульфанил)-3-фенилпирролов (Alk = Me, *i*-Pr) при ЭИ доминирует направление с разрывом связи S–Me. Влияние заместителя у атома азота проявляется при дальнейшем распаде первичных ионов.

3. Установлено, что фрагментация молекулярного иона шестичленных N-тетрациклов, содержащих ацетальную функцию при атомах С-5 или С-3, характеризуется двумя основными направлениями: простым разрывом связей С–О в этом заместителе и перегруппировкой Мак-Лафферти – с элиминированием молекулы этоксиэтена.

4. Распад молекулярных ионов 3-алкоксипроизводных (Alk = Et, *i*-Pr, *t*-Bu) 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепинов и 2-алкил-6-алкоксипроизводных (R¹ = MeO, EtO, *i*-PrO) 3*H*-азепинов подчиняется закономерностям, характерным для простых алкиловых эфиров. Фрагментация 3-фенил- и 3-(пиррол-1-ил)замещенных дигидроазепинов и 6-арил(гетарил)-3*H*-азепинов протекает в основном по «сульфидному» типу.

5. Показано, что молекулярные и осколочные ионы 3-метокси-7-метил-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепина и его структурных изомеров: 2,3-дигидропиридина и пиррола, 7-метил-2-(метилсульфанил)-3-(1-этоксизтокси)-4,5-дигидро-3*H*-азепина и его структурных изомеров (2,3-дигидропиридина, пиррола и тиофена), полученных из литигированных алленов и изотиоцианатов, не изомеризуются друг в друга. Определены диагностические ионы, позволяющие идентификацию этих изомеров.

6. При хроматографическом вводе образцов обнаружена новая термически индуцируемая реакция элиминирования алканаола. Установлено, что частичная термическая деструкция 3-алкокси-4,5-дигидро-3*H*-азепинов с элиминированием алканаола приводит к ранее неизвестным 7-(метилсульфанил)-3*H*-азепинам. 2-Метокси-6-(метилсульфанил)-5-(1-этоксизтокси)-2,3-дигидропиридин элиминирует метанол в интервале 170–210°C, а при температуре 250°C подвергается термодеструкции с образованием метанола, этоксиэтена и 2-(метилсульфанил)пиридин-3-ола.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Шляхтина Н.И., Жанчипова Е.Р. Масс-спектры новых групп функционально замещенных гетероциклов. V. Первый пример перегруппировки Мак-Лафферти в ряду 5-ацеталь-2,3-дигидропиридинов и 3-ацетальпиридинов – производных α -литиированного 1-(1-этоксизтокси)аллена и метоксиметилизотиоцианата // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41, вып. 10 – С. 1576–1582.
2. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Жанчипова Е.Р. Масс-спектры новых групп функционально замещенных гетероциклов. VI. Основные закономерности распада 7-метил-2-(метилсульфанил)-3-метокси-4,5-дигидро-3*H*-азепина и его структурных изомеров – 2,2-диметил-6-(метилсульфанил)-5-метокси-2,3-дигидропиридина, 1-изопропил-2-(метилсульфанил)-3-метокси-пиррола и их линейных предшественников в условиях ионизации электронами // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, вып. 1 – С. 135–142.
3. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Жанчипова Е.Р. Масс-спектры новых групп функционально замещенных гетероциклов. VII. Основные закономерности распада 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепинов в условиях ионизации электронами // ЖОрХ. – 2008. – Т. 45, вып. 2. – С. 301–312.
4. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А., Жанчипова Е.Р., Волостных О.Г. Масс-спектры новых групп функционально замещенных гетероциклов. VIII. Основные закономерности распада 6-алкокси- и 6-арил(гетарил)-3*H*-азепинов в условиях ионизации электронами // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45, вып. 4. – С. 610–621.
5. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Шляхтина Н.И., Жанчипова Е.Р. Первый пример перегруппировки Мак-Лафферти в ряду 3-ацетальпиридинов и 5-ацеталь-2,3-дигидропиридинов // Тез. докл. Всероссийской конференции с международным участием «Масс-спектрометрия и ее прикладные проблемы» – Москва, 2005. – ОС-14.
6. Клыба Л.В., Недоля Н.А., Жанчипова Е.Р., Тарасова О.А. Основные закономерности распада 7-метил-3-метокси-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепина и его структурных изомеров – пиррола и 2,3-дигидропиридина в условиях ЭИ // Тез. докл. Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» – Санкт-Петербург, 2006. – С. 811–812.
7. Жанчипова Е.Р., Клыба Л.В., Недоля Н.А. Основные направления фрагментации 3-(1-этоксизтокси)-7-метил-2-(метилтио)-4,5-дигидроазепина и его структурного изомера 2-(метилтио)-3-(1-этоксизтокси)-5,5-диметил-2,3-дигидропиридина // Тез. докл. Третьего съезда ВМСО – Москва, 2007. – ОС-20.
8. Жанчипова Е.Р., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А. Основные закономерности распада 2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-азепинов – новых производных алленовых карбанионов и изотиоцианатов – в условиях ЭИ // Тез. докл. Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями», посвященной 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева – Санкт-Петербург, 2008. – С. 96–97.
9. Жанчипова Е.Р., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Тарасова О.А. 3*H*-Азепины из литиированных алленов и алкинов и механизм фрагментации их молекулярных ионов // Тез. докл. Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод–углеродными связями», посвященной 140-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева – Санкт-Петербург, 2008. – С. 151–152.
10. Жанчипова Е.Р., Клыба Л.В., Недоля Н.А., Ващенко А.В., Тарасова О.А. Синтез и основные закономерности фрагментации молекулярных ионов 3-(алкокси)-2-(метилсульфанил)-*N*-алкилпирролов // Тез. докл. Четвертого съезда ВМСО – Москва, 2009. – С. 153.

Подписано в печать 14.09.09. Формат 210x147 1/16.
Бумага писчая белая. Печать RIZO. Усл.печ.л.1.6.
Отпечатано в типографии ИП Овсянников А.А.
Тираж 100 экз.
Заказ № 78