



*На правах рукописи*



**Тищенко  
Олеся Александровна**

**Реакции 1,3,7-триазапиренов и солей  
7-алкил-1,3,7-триазапирения  
с O-нуклеофильными реагентами**

02.00.03 – органическая химия

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

22 СЕН 2011

Астрахань – 2011

Работа выполнена в Ставропольском государственном университете

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Боровлев Иван Васильевич**

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук, доцент  
**Тырков Алексей Георгиевич**  
доктор химических наук, профессор  
**Гончаров Владимир Ильич**

**Ведущая организация:** Кубанский государственный технологический университет

Защита диссертационной работы состоится « 14 » октября 2011 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании объединенного диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций ДМ 307.001.04. при Астраханском государственном техническом университете (АГТУ) по адресу: 414025, г. Астрахань, ул. Татищева, 16, АГТУ, 2-ой учебный корпус, ауд. 201

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке АГТУ (ул. Татищева, 16, АГТУ, главный учебный корпус).

Автореферат разослан « 8 » сентября 2011 г.

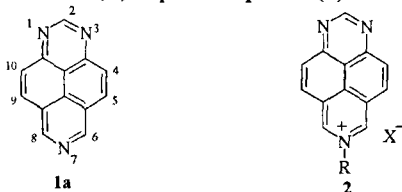
Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук, доцент



**Шинкарь Е. В.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** На фоне известных достижений химии азин-, азоло- и их конденсированных аналогов свойства *пери*-аннелированных азаетероароматических систем остаются практически неизвестными. Между тем, особый способ сочленения карбо- и гетероколец может иметь следствием и особые свойства таких гетероциклов. К их числу относится и объект нашего исследования – 1,3,7-триазапирен (**1a**), а также его производные и, прежде всего, соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения (**2**).



С практической точки зрения интерес к аза- и полиазапиренам обусловлен изменением их биологической активности по мере включения в пиреновое кольцо атомов азота. Так, если моноазапирены проявляют мутагенную и канцерогенную активность, то производные наиболее изученных 4,9- и 2,7-диазапиренов проявляют анальгетическую, противовирусную, антибактериальную, а также противораковую активность. Механизм подобного действия обычно связывают с их известной способностью выступать в качестве интеркаляторов. Полиазапирены оказались востребованы также и в ходе бурного развития супрамолекулярной химии.

Поскольку 1,3,7-триазапирен относится к  $\pi$ -дефицитным гетероароматическим соединениям, нас интересовали, прежде всего, его реакции с нуклеофильными реагентами. В соответствии с современными представлениями [O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, H. van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. Academic Press, San Diego, 1994, 367 p.] нуклеофильное замещение в ряду электронодефицитных аренов и гетаренов реализуется как двухстадийный процесс присоединения – отщепления (схема 1). На первой стадии возможно образование двух промежуточных продуктов:  $\sigma^X$ - или  $\sigma^H$ -аддуктов.

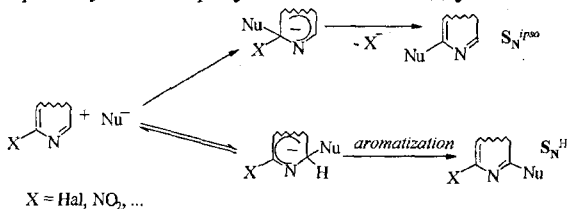


Схема 1

При этом присоединение нуклеофила к незамещенному атому углерода является, как правило, более быстрым процессом, чем *ipso*-присоединение. Даже при наличии в кольце хорошего нуклеофуга *ipso*-замещению предшествует быстрое и обратимое образование  $\sigma^H$ -аддуктов.

Ароматизация  $\sigma^X$ -комплекса происходит путем необратимого элиминирования аниона X. Прямая же ароматизация  $\sigma^H$ -комплексов затруднена, поскольку предполагает отщепление гидрид-иона. Существует, однако, множество других путей трансформации  $\sigma^H$ -аддуктов в ароматические соединения, например, посредством элиминирования так называемых вспомогательных групп. В зависимости от расположения последних различают *кине*-замещение, *теле*-замещение, а также викариозное нуклеофильное замещение. Все эти методы имеют существенный недостаток: необходимость предварительного введения в молекулу субстрата или реагента вспомогательных групп.

Этого недостатка лишен метод прямого замещения атома водорода под действием нуклеофила ( $S_N^H$ ). Поскольку отщепление гидрид-иона формально равносильно окислению субстрата, использование внешнего окислителя – наиболее очевидный способ ароматизации  $\sigma^H$ -комплекса. В настоящее время окислительное нуклеофильное замещение водорода (ONSH) активно изучается во всем мире.

**Цель работы.** Изначально целью работы было продолжение изучения реакции окислительного гидроксирования солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения. Результаты этой реакции, как было показано ранее в нашей лаборатории, существенно зависят от применяемого окислителя и условий её проведения. В ходе настоящей работы был сделан ряд неожиданных наблюдений. Самым интересным из них оказалось образование алкоксипроизводных самого 1,3,7-триазапирена. Изучение реакции  $S_N^H$ -алкоксилирования 1,3,7-триазапирена потребовало значительных усилий, поэтому раздел диссертации, связанный с синтезом и расщеплением простых эфиров данного гетероцикла, вышел на первый план, как по объему, так и по значимости. В конечном итоге нами была реализована и первоначальная цель работы, что позволило разработать удобный метод окислительного гидроксирования не только солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения, но и самого 1,3,7-триазапирена.

**Научная новизна и практическая значимость.** Впервые показано, что окислительное гидроксирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения легко протекает как в нейтральной среде, так и в условиях кислотного катализа с образованием 6-оксо-7-алкил-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов с высоким выходом.

Найден метод синтеза 6-циано-8-оксо-7-алкил-7,8-дигидро-1,3,7-триазапиренов. Они являются продуктами двойного окислительного нуклеофильного замещения и образуются с хорошим выходом при взаимодействии солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения с водным раствором NaCN и  $K_3Fe(CN)_6$  при комнатной температуре.

При попытке гидроксирования бромида 7-фенил-1,3,7-триазапирения был получен продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения, причем и 1,3-диполь, и дипольрофил образуются из исходной соли. Исследование этой реакции позволило впервые получить серию производных новой гетеросистемы - пиррол[2.1-*h*][1,3,7]триазапирена.

Разработан метод окислительного  $S_N^H$ -алкоксилирования 1,3,7-триазапиренов первичными спиртами. Процесс протекает при комнатной температуре в сис-

теме вода/спирт/ $\text{KOH}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  и приводит сразу к продуктам двойного нуклеофильного замещения водорода – неизвестным ранее 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренам.

Найдены условия, позволяющие, исходя из простых эфиров 1,3,7-триазапиренов, получать как продукты их *моно*-дезалкилирования – 6-оксо-8-алкокси-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирены, так и продукты двойного дезалкилирования – 6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирены.

Показано, что 1,3,7-триазапирены, в отличие от большинства азинов и азолов, легко подвергаются окислительному гидроксигированию в условиях кислотного катализа с образованием 6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов.

Исследованные реакции и разработанные методы синтеза отличаются простотой исполнения и могут найти применение в других классах п-дефицитных гетероциклов для создания веществ с практически полезными характеристиками.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы докладывались на Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Кисловодск, 2009), Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии» (Астрахань, 2009), X Международном Семинаре по магнитному резонансу (Ростов-на-Дону, 2010), Международной конференции по химии гетероциклических соединений (Москва, 2010).

**Публикации.** Основное содержание работы опубликовано в 6 статьях и 6 тезисах докладов конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 106 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 8 рисунками. Библиография содержит 138 литературных ссылок.

В первой главе обобщены литературные данные по методам синтеза и свойствам четвертичных солей азапиренов. Вторая глава - обсуждение полученных нами результатов, причем раздел, посвященный алкоксигированию 1,3,7-триазапиренов, предваряется краткой сводкой литературных данных по  $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -алкоксигированию нитроаренов и гетаренов; третья глава – экспериментальная часть.

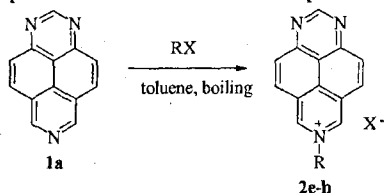
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ\*

### 1. Окислительное гидроксигирование солей 1-алкил-1,3,7-триазапирения

Для более детального изучения реакции окислительного гидроксигирования (реакция Деккера) мы, помимо уже известных солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения, синтезировали ряд новых, включающих активную метиленовую группу. Как выяснилось, кватернизация 1,3,7-триазапирена (**1a**) аллил-

\* Автор выражает благодарность научному консультанту, к.х.н., доц. Демидову Олегу Петровичу

бромидом и бензилхлоридом, а также этилбромацетатом в сухом ацетонитриле завершается установлением равновесия, несмотря на большой избыток галогенида и длительное кипячение. Лучшие результаты были получены при кипячении реагентов в толуоле. В результате были впервые получены (схема 2) галогениды 7-аллил- (**2f**), 7-бензил- (**2g**) и 7-этоксикарбонилметил-1,3,7-триазапирения (**2h**). В отличие от почти бесцветного основания соли **2e-h** представляют собой кристаллические вещества красно-коричневого цвета.



2: R = CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = Br (**e**); CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, X = Br (**f**);  
 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, X = Cl (**g**); CH<sub>2</sub>COOEt, X = Br (**h**)

Схема 2

### 1.1. Окислительное гидроксילирование в нейтральной среде

Ранее была обнаружена необычная способность солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения (**2a-c**) подвергаться окислительному гидроксילированию даже в нейтральной среде. Реакция протекает при 75-80 °С в водном растворе окислителя (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>) в отсутствие щелочи с образованием 7-R-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов (**3a-c**) (схема 3). Однако в случае солей **2a,b**, помимо основных продуктов окислительного гидроксילирования **3a,b**, из реакционной массы неожиданно были выделены с выходом 15-17% 6-циано-8-оксо-производные **4a,b**, тогда как соль **2c** образует только амид **3c** (табл. 1, опыты 1-3).

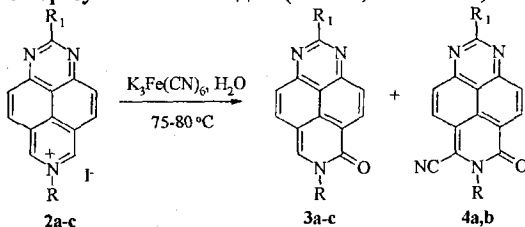


Схема 3

Продолжая изучение этой реакции, мы обнаружили, что цианопроизводные **4a,b** не образуются в тех же условиях из амидов **3a,b**. Это означает, что образование цианоамидов **4a,b** начинается с окислительного нуклеофильного цианирования катионов **2a,b**. С учетом того обстоятельства, что единственным источником цианид-иона в этих экспериментах является весьма прочный комплексный анион [Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>3-</sup>, можно сделать вывод, что

содержащийся в очень малой концентрации, но гораздо более нуклеофильный, цианид-ион успешно конкурирует с молекулами воды в ходе присоединения к катиону субстрата. Таким образом, механизм образования соединений **4a,b** включает в себя поэтапное присоединение к катионам **2a,b** нуклеофилов с последующим окислением, причем на первой стадии присоединяется цианид-ион, а на второй – вода (схема 4).

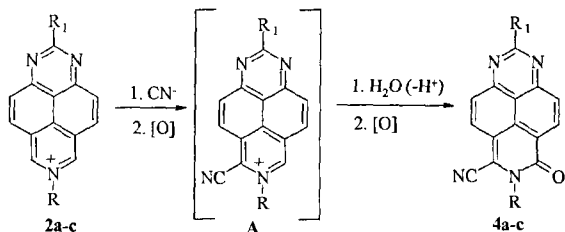


Схема 4

С учетом большей электрофильности промежуточно образующегося катиона **A** по сравнению с исходным катионом, вторая стадия протекает легко. Лимитирующим является, по-видимому, процесс окисления, поскольку на обеих стадиях ему подвергается нейтральная частица, а не анион, как в классическом исполнении реакции Деккера.

Цианоамиды **4a,b** представляют значительный интерес, поскольку они являются результатом двойного ONSH-процесса, позволяющего вводить в субстрат сразу две разные функциональные группы. Естественно, на данном этапе целью работы была разработка препаративного метода синтеза соединений **4**.

Логично было предположить, что увеличение концентрации цианид-аниона приведет к увеличению выхода цианоамидов **4**. Действительно, взаимодействие не только солей **2a,b**, но и соли **2c** с избытком  $\text{NaCN}$  и  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  в водном растворе легко протекает при комнатной температуре (схема 5) с образованием 6-циано-8-оксо-7-алкил-7,8-дигидро-1,3,7-триазапиренов (**4a-c**) в качестве единственных продуктов реакции (табл. 1, опыты 4-6).

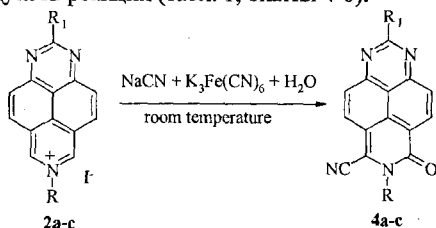


Схема 5

Как выяснилось далее, в измененных условиях, т. е. в системе  $\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , соединения **3a-c** также образуют цианоамиды **4a-c**.

По сути, это реакция окислительного нуклеофильного цианирования, и начинается она с нуклеофильного присоединения цианид-иона по азидиеноновому фрагменту молекул **3a-c** с последующим окислением образующихся анионных интермедиатов (схема 6; табл. 1, опыты 7-9).

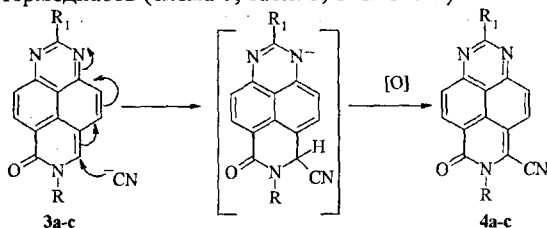


Схема 6

Таким образом, образование цианоамидов **4a-c** из солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения (**2a-c**) в системе  $\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$  может протекать по обоим маршрутам: как цианирование - гидроксילирование, так и гидроксילирование - цианирование.

В ИК спектрах соединений **4a,b** имеются как сигналы карбонильной группы (1657 и 1643  $\text{cm}^{-1}$ ), так и группы CN (2221 и 2223  $\text{cm}^{-1}$ ). В масс-спектре **4a** наиболее интенсивным является пик молекулярного иона.

**Таблица 1.** Синтез 6-циано-8-оксо-7-алкил-7,8-дигидро-1,3,7-триазапиренов (**4a-c**) в водном растворе  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$  и в системе  $\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$

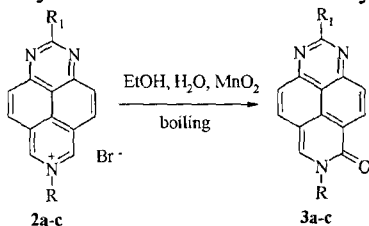
Опыт	Исход. соедин.	R	R <sub>1</sub>	Условия реакции	Продукт(ы)			
					3	Выход, %	4	Выход, %
1.	<b>2a</b>	Me	H	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , 75-80 °C	<b>a</b>	73*	<b>a</b>	15*
2.	<b>2b</b>	Me	Me	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , 75-80 °C	<b>b</b>	70*	<b>b</b>	17*
3.	<b>2c</b>	Et	H	$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , 75-80 °C	<b>c</b>	69*	<b>c</b>	-*
4.	<b>2a</b>	Me	H	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>a</b>	63
5.	<b>2b</b>	Me	Me	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>b</b>	61
6.	<b>2c</b>	Et	H	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>c</b>	54
7.	<b>3a</b>	Me	H	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>a</b>	89
8.	<b>3b</b>	Me	Me	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>b</b>	83
9.	<b>3c</b>	Et	H	$\text{NaCN}/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6/\text{H}_2\text{O}$ , rt	-	-	<b>c</b>	75

Естественно, замена  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  на  $\text{MnO}_2$  в реакции солей **2a-c** с водой приводит исключительно к 6-оксопроизводным **3a-c**. Модернизируя этот подход, мы нашли далее, что удобным препаративным методом их синтеза оказалось

\* Результаты, полученные ранее (Писаренко С.В., канд. диссертация, 2008).



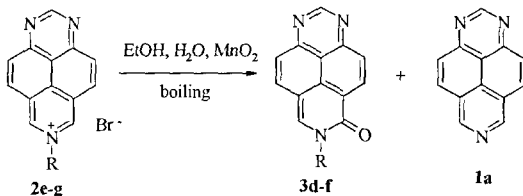
кипячение этанольного раствора солей **2a-c** в присутствии избытка  $MnO_2$ : выход амидов **3a-c** в этом случае близок к количественному (схема 7).



**3:**  $R_1 = H, R = Me$  (**a**, 98%);  $R_1 = R = Me$  (**b**, 97%);  $R_1 = H, R = Et$  (**c**, 98%)

Схема 7

Однако попытка провести эту реакцию с солями **2e-g** привела к смеси соответствующих продуктов окислительного гидроксигирования **3d-f** и 1,3,7-триазапирена (**1a**; схема 8). Разделить смесь соответствующих амидов **3d-f** и триазапирена (**1a**) нам не удалось вследствие близкой хроматографической подвижности и плохой растворимости этих соединений.



**3:**  $R = CH_2COC_6H_5$  (**d**);  $CH_2-CH=CH_2$  (**e**);  $CH_2C_6H_5$  (**f**)

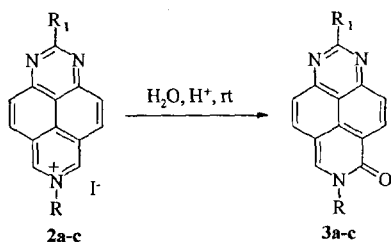
Схема 8

По данным ЯМР  $^1H$  спектроскопии содержание в смеси продуктов гидроксигирования **3e,f** составляет ~ 50%, а **3d** ~ 35%. Это означает, что скорости  $S_N2$ -процесса, приводящего к дезалкилированию солей **2e-g**, и реакции их окислительного гидроксигирования сопоставимы, причем роль нуклеофильных агентов в обоих случаях выполняют молекулы воды.

## 1.2. Окислительное гидроксигирование в кислой среде

Известно, что процессу нуклеофильного замещения водорода способствует не только основная среда за счет образования более нуклеофильного, чем нейтральная частица, аниона, но и кислотный катализ (в более общем случае, электрофильный катализ).

Мы обнаружили, что при добавлении к раствору солей **2a-c** в 60%-ной серной или в концентрированной соляной кислоте окислителя ( $K_3Fe(CN)_6$ ) реакция легко протекает при комнатной температуре с образованием продуктов окислительного моно-гидроксигирования **3a-c** (схема 9).



$\text{R}_1 = \text{H}, \text{R} = \text{Me}$  (a, 91%);  $\text{R}_1 = \text{R} = \text{Me}$  (b, 86%);  $\text{R}_1 = \text{H}, \text{R} = \text{Et}$  (c, 78%)

Схема 9

Вероятный механизм этого превращения (схема 10) включает протонирование катиона **2**, нуклеофильную атаку образующегося дикатиона молекулой воды и последующее окисление продукта ковалентной гидратации – катиона псевдооснования или самого псевдооснования. Возможным окислителем является образующаяся в этих условиях кислота –  $\text{H}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ .

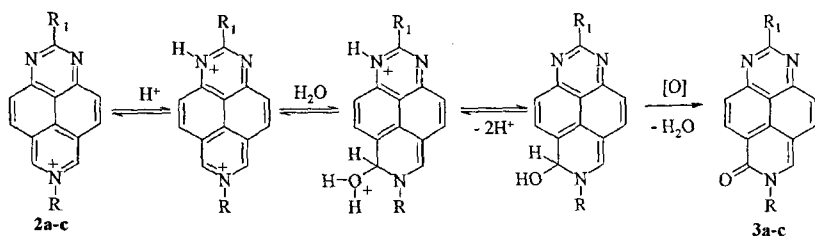


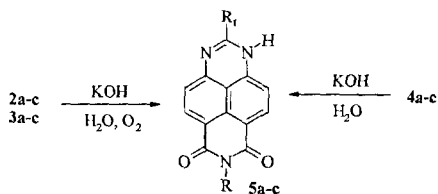
Схема 10

Попытки осуществить повторное гидроксילирование амидов **3a-c** в более жестких условиях (повышение концентрации кислоты, увеличение времени реакции) не привели к успеху.

Таким образом, данный метод являет собой редкий пример проведения реакции Деккера в условиях кислотного катализа, позволяя в мягких условиях и с высоким выходом получать продукты окислительного моногидроксילирования солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения.

### 1.3. Реакции солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения в щелочной среде

Ранее было показано, что соли **2a-c**, амиды **3a-c** и цианоамиды **4a-c** при нагревании с водной щелочью образуют продукты двойного окислительного гидроксילирования – 6,8-диоксо-7-алкил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирены (**5a-c**; схема 11).



$R_1 = H, R = Me$  (a);  $R_1 = R = Me$  (b);  $R_1 = H, R = Et$  (c)

Схема 11

В роли окислителя при превращении солей **2** и амидов **3** выступает кислород воздуха (использование  $K_3Fe(CN)_6$  приводит к окислительной деструкции соединений **2** и **3**). Превращение цианоамидов **4a-c** протекает как  $S_N^{ipso}$ -замещение цианогруппы и не требует окислителя.

Однако при попытке провести подобную реакцию с бромидом 7-фенацил-1,3,7-триазапирения (**2e**) мы получили весьма неожиданный результат. При действии щелочи в водном или водно-диоксановом растворе на соль **2e** при 75-80 °C вместо ожидаемых продуктов окислительного моно- или дигидроксилирования была получена смесь веществ, содержащая олигомеры красного цвета, 1,3,7-триазапирен (**1a**) и новый продукт с интенсивной оранжевой флюоресценцией в УФ свете (данные ТСХ). Из этой смеси мы выделили в чистом виде лишь обладающее наибольшей хроматографической подвижностью новое соединение. На основании комплекса спектральных и спектрометрических данных ему было приписано строение 10-бензоил-11-фенилпироло[2.1-*h*][1,3,7]триазапирена (**6a**; схема 12).

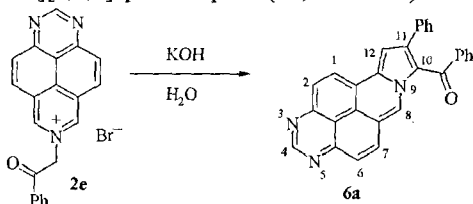
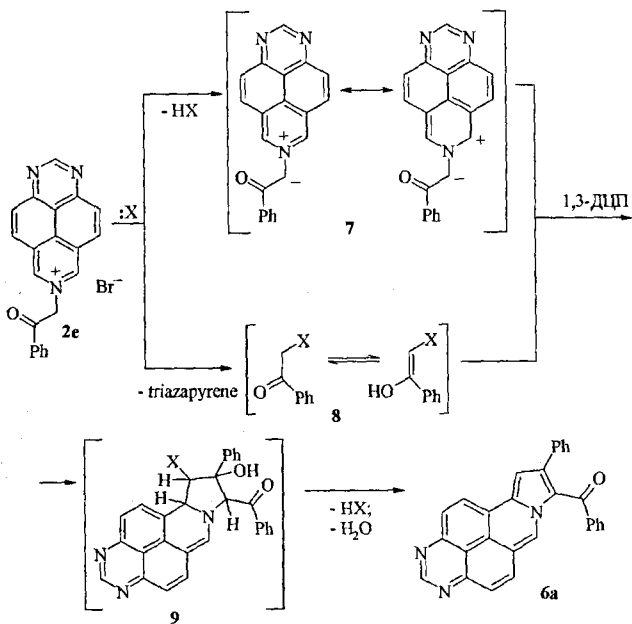


Схема 12

Как выяснилось далее, это же соединение образуется и при взаимодействии соли **2e** с триэтиламином в тетрагидрофуране.

Мы предположили, что соединение **6a** образуется в результате 1,3-дипольного циклоприсоединения, причем в роли 1,3-диполя выступает ирид **7**, образующийся при депротонировании катиона **2e**, а в роли диполярофила – енольная форма фенацильного производного **8**, получающаяся *in situ* в результате  $S_N2$ -реакции (схема 13). Ароматизация промежуточного аддукта **9** происходит путем отщепления молекул простых веществ (HX;  $H_2O$ ), т. е. окислитель в этой реакции не требуется.



X = OH, NEt<sub>3</sub>

Схема 13

Мы нашли далее, что, если в качестве диполярофила использовать соединения с активированной двойной связью, например, халконы 10, бромиды 7-фенацил-(2e) и 7-этоксикарбонилметил-1,3,7-триазапирения (2h) легко образуют продукты циклоприсоединения 11 красного цвета. Однако, ввиду их неустойчивости, реакцию проводили в присутствии окислителя (I<sub>2</sub>), получая неизвестные ранее производные пирроло[2.1-h][1,3,7]триазапирена (6b-g; схема 14 и табл. 2).

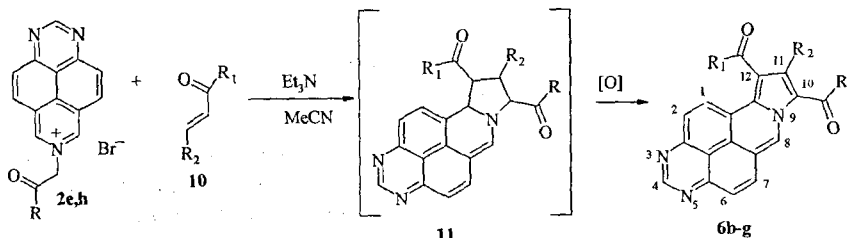


Схема 14

Таблица 2. Пирроло[2.1-*h*][1,3,7]триазапирены (6а-г)

№	№ соединения	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Выход, %
1.	<b>6a</b>	Ph	Ph	H	35
2.	<b>6b</b>	Ph	Ph	Ph	56
3.	<b>6c</b>	Ph	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52
4.	<b>6d</b>	Ph	Ph	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	42
5.	<b>6e</b>	Ph	Ph	4-Me <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	47
6.	<b>6f</b>	Ph	Me	Ph	50
7.	<b>6g</b>	OEt	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45

Попытки использовать для реакции другие растворители и окислители не привели к увеличению выхода соединений **6b-g**. Не исключено, что окислительные свойства на стадии ароматизации отчасти проявляет и исходный катион **2**; образующееся при этом неустойчивое дигидропроизводное 1,3,7-триазапирена вступает в процесс олигомеризации. Следует отметить также, что во всех случаях по данным ТСХ образуется небольшое количество 1,3,7-триазапирена и продукта «самосборки» **6a** (из соли **2e**).

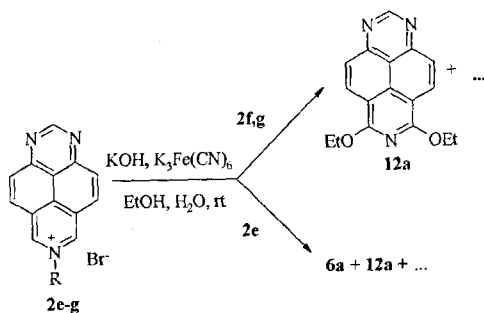
При попытке провести реакцию соли **2e** с циклогексеном мы получили лишь продукт **6a**. Это позволяет сделать вывод о том, что выступающий в качестве диполярофила интермедиат **8** вступает в процесс циклоприсоединения с большей скоростью, чем неактивированный алкен.

Соединения **6a-g** являются кристаллическими веществами; их окраска - от оранжевой до красно-коричневой. В УФ свете они характеризуются интенсивной флюоресценцией оранжевого цвета.

Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H этих соединений являются слабополюсные синглетные сигналы протонов в положениях 4 (10.5-10.7 м.д.) и 8 (9.6-9.7 м.д.).

В соответствии со строением в спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **6c** имеется 30 сигналов, причем самые слабополюсные пики ( $\delta$  188.482 и 195.766 м. д.) относятся, несомненно, к атомам углерода двух карбонильных групп.

Весьма неожиданный результат мы получили при попытке окислительного гидроксильирования солей 7-фенацил- (**2e**), 7-аллил- (**2f**) и 7-бензил-1,3,7-триазапирения (**2g**) в водно-спиртовом растворе в присутствии щелочи и окислителя (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>). Реакция протекает неоднозначно, с образованием продуктов осмоления. Основным соединением, полученным из соли **2e**, оказался, естественно, все тот же 10-бензоил-11-фенилпирроло[2.1-*h*][1,3,7]триазапирен (**6a**). Но главное то, что во всех трех случаях нами было выделено одно и то же новое соединение, которому на основании комплекса спектральных и спектрометрических данных было приписано строение 6,8-диэтокси-1,3,7-триазапирена (**12a**; схема 15).



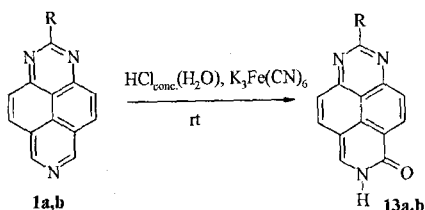
**12a:** 11% (из **2e**); 36% (из **2f**); 70% (из **2g**)  
 Схема 15

Несложно было предположить, что образование соединения **12a** является результатом  $S_N2$ -деалкилирования катионов **2e-g** и последующего окислительного алкоксилирования 1,3,7-триазапирена. Это предположение подтвердилось, но с учетом важности и неизученности реакций  $S_N^H$ -алкоксилирования в ряду аренов и гетаренов рассмотрение полученных результатов мы вынесли в самостоятельный раздел 3.

## 2. Окислительное гидроксилирование 1,3,7-триазапиренов

Окислительное гидроксилирование азинов и азолов известно давно. Обычно его проводят сплавлением гетаренов с большим избытком безводной щелочи при высоких температурах. Однако, как выяснилось, в этих условиях 1,3,7-триазапирен (**1a**) полностью разрушается.

Исходя из результатов гидроксилирования солей 7-алкил-1,3,7-триазапирена (**2a-c**) в кислой среде, мы предположили возможность кислотного катализа и в случае протонных солей гетероцикла. Действительно, при действии на раствор 1,3,7-триазапиренов **1a,b** в концентрированной соляной кислоте окислителем ( $K_3Fe(CN)_6$ ) при комнатной температуре образуются продукты окислительного гидроксилирования - 6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**13a**) и 6-оксо-2-метил-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**13b**) с выходом 71 и 50 %, соответственно (схема 16).



R = H (**a**), Me (**b**)

Схема 16

По аналогии с солями 7-алкил-1,3,7-триазапирения, вероятный механизм этого превращения включает двойное протонирование оснований **1a,b**, нуклеофильное присоединение воды к дикатионам и последующее окисление (схема 17), причем вероятным окислителем является образующаяся в этих условиях кислота -  $H_3Fe(CN)_6$ .

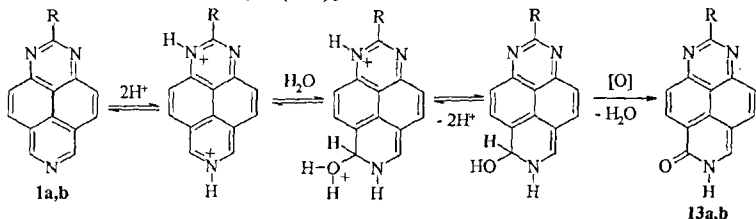


Схема 17

Соединения **13a,b** в результате аннулярной прототропии могут существовать в четырех таутомерных формах. Однако сравнение спектров ЯМР  $^1H$  соединения **13a** и его  $N_7$ -метилированного аналога **3a** позволило нам сделать однозначный вывод об их существовании в форме 6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирена.

ИК спектры кристаллических образцов соединения **13a,b** также свидетельствуют в пользу амидного строения этих соединений.

Чтобы подтвердить возможность двойного протонирования 1,3,7-триазапирена, был снят спектр ЯМР  $^1H$  осадка, полученного пропусканием сухого хлороводорода в толуольный раствор **1a** (схема 18). Как следует из спектра полученного кристаллического продукта, он представляет собой смесь гидрохлорида (**14**) и дигидрохлорида (**15**) в соотношении  $\sim 9 : 2$ . С учетом вполне вероятной неустойчивости соли **77** можно с уверенностью предположить, что содержание дигидрохлорида в смеси было значительно выше. Впрочем, и без этих деталей понятно, что двойное протонирование 1,3,7-триазапирена протекает достаточно легко.

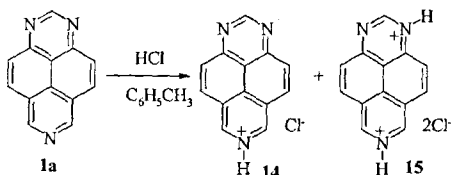


Схема 18

Данный метод окислительного гидроксирования представляет интерес и с практической, и с теоретической точки зрения, поскольку является редким примером окислительного гидроксирования гетероцикла в водной среде в условиях кислотного катализа. Он может найти применение в случае других  $\pi$ -дефицитных гетероциклов.

### 3. Окислительное S<sub>N</sub><sup>H</sup>-алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов

В литературе описаны лишь единичные примеры успешного проведения реакций окислительного S<sub>N</sub><sup>H</sup>-алкоксилирования. Тем удивительнее обнаруженная нами способность 1,3,7-триазапиренов вступать в реакцию нуклеофильного замещения водорода на алкоксигруппу в довольно необычных условиях. Она легко протекает при комнатной температуре при действии на триазапирены **1a,b** избытком KOH и K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> в водно-спиртовом растворе. При использовании первичных спиртов - метилового, этилового, пропилового, аллилового и даже этиленгликоля - с высоким выходом получены неизвестные ранее продукты двойного алкоксилирования этого гетероцикла - 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапирены (**12a-f**; схема 19, табл. 3).

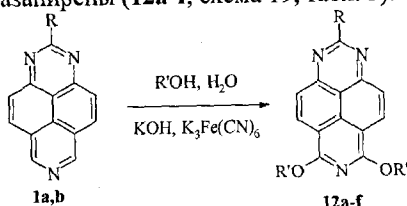


Схема 19

Таблица 3. Окислительное S<sub>N</sub><sup>H</sup>-алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов (**1a,b**)

№	R	R'	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
1	H	Et	5	<b>12a</b>	91
2	H	Me	2	<b>12b</b>	98
3	Me	Me	3	<b>12c</b>	89
4	H	Pr	16	<b>12d</b>	69
5	H	All	6	<b>12e</b>	36
6	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	20	<b>12f</b>	67

Попытки остановить реакцию на стадии моно-алкоксилирования успехом не увенчались: даже при недостатке окислителя образуются диалкоксипроизводные **12**, и остается исходный триазапирен (**1a**). Это означает, что вторая стадия алкоксилирования протекает легче, чем первая.

Моно-метоксипроизводное **16a** удалось получить (схема 20) лишь в случае 2-метил-6-фенил-1,3,7-триазапирена (**1g**), когда одно из α-положений к N<sub>7</sub>-атому занято заместителем.

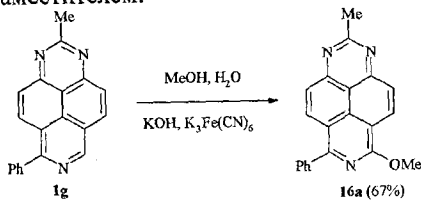


Схема 20



Если заняты оба  $\alpha$ -положения, как в случае 6,8-дифенил-1,3,7-триазапирена, реакция не протекает.

Необычность реакции алкоксилирования 1,3,7-триазапиренов заключается в том, что протекает она в исключительно мягких условиях, с высокой избирательностью субстрата в отношении имеющихся в реакционной системе нуклеофилов, а также в легкости повторного нуклеофильного замещения. Последовательное исключение отдельных компонентов реакционной смеси показало, что в отсутствие щелочи или  $K_3Fe(CN)_6$  реакция не протекает, в отсутствие воды она, как минимум, очень сильно замедляется. Вероятно, вода необходима для увеличения растворимости окислителя, поскольку в спиртах он малорастворим.

С учетом этих факторов мы предположили следующий механизм этой реакции (схема 21):

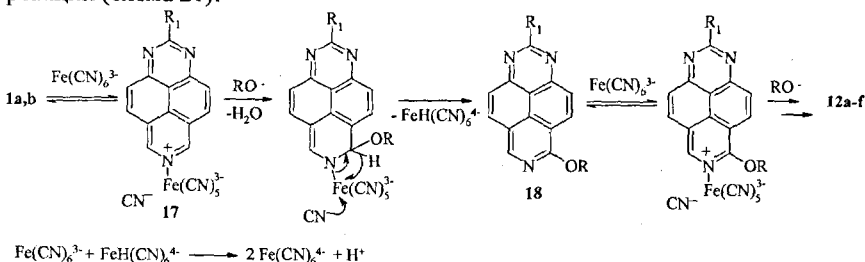


Схема 21

Он включает обратимое образование пентацианоферратного комплекса с 1,3,7-триазапиренами (17). Обладая весьма сильными акцепторными свойствами, этот заместитель генерирует высокий положительный заряд в  $\alpha$ -положениях триазапиренового цикла, что и провоцирует нуклеофильную атаку алкоксид-анионом. Далее под действием цианид-иона комплекс с гетероциклом разрушается с синхронным или поэтапным акцептированием гидрид-иона окислителем (как это было показано ранее для реакции Деккера). Повторное алкоксилирование 18 протекает аналогично, причем, судя по результату, оно протекает легче, чем в случае исходного триазапирена. Таким образом, ферроцианид калия выполняет сначала функцию электрофильного катализатора реакции, а затем – окислителя.

Как выяснилось, пентацианоферратные комплексы таких гетероциклов, как пиридин, имидазол, бензимидазол и других, известны и используются в неорганической биохимии в качестве модельных соединений для изучения процесса переноса электрона в биологических объектах.

Использование в данной реакции вместо  $K_3Fe(CN)_6$  других окислителей ( $KMnO_4$ ,  $MnO_2$ ,  $H_2O_2$ , нитробензол или натриевая соль *m*-нитробензолсульфокислоты) оказалось неэффективным. Селективность реакции в отношении

присутствующих в системе нуклеофилов можно объяснить условиями кинетического контроля: реагирует более нуклеофильный алкоксид-анион, присутствующий в системе в небольшой равновесной концентрации.

Впрочем, с учетом известных примеров электроноакцепторных свойств алкокси-групп, находящихся в  $\alpha$ -положении к пиридиновому атому азота, нельзя отрицать и возможность прямой нуклеофильной атаки интермедиата **18** алкоксид-анионом с последующей дегидроароматизацией образующегося  $\sigma$ -аддукта.

При взаимодействии 1,3,7-триазапирена (**1a**) со вторичным спиртом (2-пропанол) наряду с 6,8-диизопропокси-1,3,7-триазапиреном (**12g**) образуется 6-изопропокси-1,3,7-триазапирен (**16b**, схема 22). Вследствие одинаковой хроматографической подвижности разделить эту смесь нам не удалось; по данным хроматомасс-спектрометрии и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии соотношение продуктов **12g** и **16b** составляет  $\sim 1 : 1$ . С увеличением времени реакции, однако, суммарный выход этих соединений снижается, и появляется уже известный продукт окислительного гидроксирования **13a** (данные ТСХ), по-видимому, в результате процесса E2-элиминирования изопропоксипроизводного **16b**.

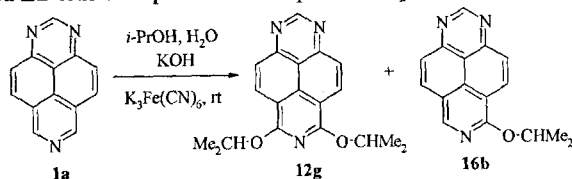


Схема 22

Попытка использовать *трет*-бутиловый спирт для алкоксилирования 1,3,7-триазапирена (**1a**) показала, что реакция требует значительно большего времени для ее проведения и приводит к продукту окислительного гидроксирования - 6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирену (**13a**). Поскольку, как выяснилось, в отсутствие *трет*-бутанола, реакция не протекает, можно предположить, что промежуточно образующийся 6-*трет*-бутокси-1,3,7-триазапирен (**Б**) легко элимирует изобутилен, образуя соединение **13a** (схема 23).

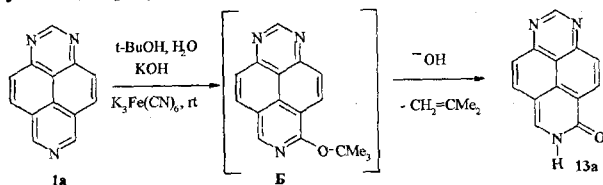


Схема 23

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  алкоксипроизводных **12a-f** наиболее слабopольным, как и ожидалось, является протон в положении 2 ( $\delta$  9.4 – 9.55); в обла-

ти ароматических протонов спектры **12a-f** весьма сходны и мало меняются при смене растворителя.

В масс-спектрах моно-метоксипроизводного **16a** и диметоксипроизводных **12b,c** самым интенсивным является пик молекулярного иона. Однако в случае дитоксипроизводного (**12a**) наиболее интенсивным является пик  $[M - 56]$ , дипропокси- (**12d**) и диизопропокси- (**12g**)<sup>\*\*</sup> – пик  $[M - 84]$ , изопропокси- (**16b**)<sup>\*\*</sup> – пик  $[M - 42]$ , что соответствует отщеплению двух молекул соответствующего алкена (в последнем случае одной молекулы).

Мы нашли далее, что проведение реакции метоксилирования триазапирена (**1a**) в условиях кипячения реагентов (схема 24) несколько неожиданно привело к 8-метокси-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирену (**19**).

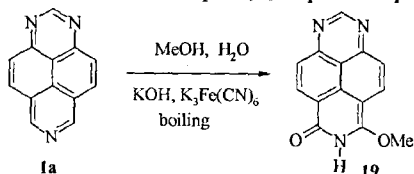


Схема 24

Формально можно представить несколько маршрутов образования соединения **19**. Первый – окислительное гидрокселирование с последующим окислительным алкоксилированием – представляется маловероятным, поскольку продукт гидрокселирования в щелочной среде должен существовать в форме аниона, устойчивого к нуклеофилам. Второй путь – гидрокселирование промежуточного моно-метоксипроизводного – остается открытым, поскольку получить моно-метоксипроизводное пока не удалось.

Наиболее вероятным представляется третий путь образования соединения **19** – деметилирование промежуточного диметоксипроизводного **12b** в результате S<sub>N</sub>2-реакции с гидроксид- или метоксид-анионом (схема 25).

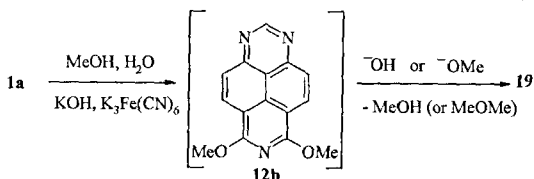


Схема 25

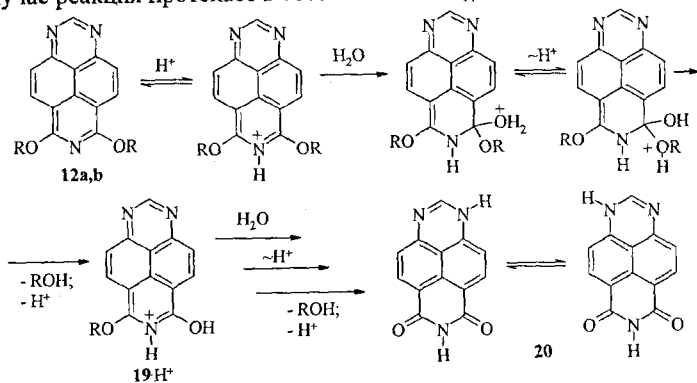
В специальном эксперименте мы показали, что при нагревании 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирена (**12b**) с водной щелочью или метилатом на-

<sup>\*\*</sup> Разделение смеси **12g** и **16b** и запись их масс-спектров проводилась с помощью хроматомасс-спектрометра.

трия в метаноле он действительно подвергается моно-деметилированию с образованием соединения **19** в результате  $S_N2$ -процесса (схема 25).

С другой стороны, давно известно, что простые эфиры азинов (в отличие от алкиларилловых эфиров) легко подвергаются гидролитическому расщеплению при нагревании с разбавленными минеральными кислотами.

Мы нашли, что диалкоксипроизводные **12a,b** при нагревании с 60%-ной серной кислотой подвергаются двойному гидролитическому расщеплению с образованием 6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирена (**20**) (схема 26). По аналогии с известной работой [R. Daniels, L. T. Grady, L. Bauer. // *J. Amer. Chem. Soc.* -1965. -V. 87. -P. 1531], можно предположить, что и в данном случае реакция протекает в соответствии с  $S_N^{ipso}$ -механизмом.



R = Et (a), Me (b)

Схема 26

Естественно, что и продукт щелочного моно-деметилирования – 8-метокси-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (**19**) – в условиях кислотного катализа также образует имид **20** (схема 26). Особенностью спектра ЯМР  $^1H$  соединения **20** в  $DMSO-d_6$  является его симметризация вследствие быстрой в шкале времени ЯМР миграции протона между  $N_1$ - и  $N_3$ -атомами.

Таким образом, в зависимости от условий проведения реакции расщепления простых эфиров ряда 1,3,7-триазапирена можно получать как продукты их моно-деалкилирования, так и продукты двойного деалкилирования.

\*\*\*

В целом же следует отметить, что особый способ сочленения карбо- и гетероколец в молекуле 1,3,7-триазапирена имеет следствием и его особые свойства. К числу последних следует отнести необычайную легкость  $OSNH$ -реакций, протекающих в водном растворе в нейтральной, щелочной и кислой среде, а также склонность к двойному нуклеофильному замещению.

## Выводы

1. Обнаружена уникальная способность 1,3,7-триазапиренов легко вступать в реакцию окислительного  $S_N^H$ -алкоксилирования первичными спиртами. Реакция протекает при комнатной температуре в системе вода/спирт/ $KOH/K_3Fe(CN)_6$  и приводит *in one pot* к продуктам двойного нуклеофильного замещения водородом – неизвестным ранее 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапиренам. Моно-алкоксипроизводное образуется лишь в том случае, если одно из  $\alpha$ -положений к N7-атому занято заместителем.
2. Установлено, что 6,8-диалкокси-1,3,7-триазапирены при действии щелочных реагентов образуют продукты *моно*-деалкилирования – 6-оксо-8-алкокси-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирены, тогда как условия кислотного катализа приводят к продуктам двойного деалкилирования – 6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапиренам.
3. Найдено, что 1,3,7-триазапирены, в отличие от большинства азинов и азолов, легко подвергаются окислительному гидроксигированию в условиях кислотного катализа с образованием 6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов.
4. Показано, что окислительное гидроксигирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения легко протекает в нейтральной среде, а также в условиях кислотного катализа с образованием 6-оксо-7-алкил-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов с высоким выходом.
5. Взаимодействие солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения с водным раствором  $NaCN$  и  $K_3Fe(CN)_6$  при комнатной температуре приводит к продуктам двойного окислительного нуклеофильного замещения – 6-циано-8-оксо-7-алкил-7,8-дигидро-1,3,7-триазапиренам. Те же соединения можно получить из 6-оксо-7-алкил-6,7-дигидро-1,3,7-триазапиренов, которые вступают в реакцию окислительного цианирования в тех же условиях.
6. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения в случае солей 7- $\alpha$ -оксоалкил-1,3,7-триазапирения впервые получены первые производные новой гетеросистемы – пирроло[2.1-*h*][1,3,7]триазапирена.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, О. А. Немькина (Тищенко). Необычная реакция солей 7-метил-1,3,7-триазапирения с водным раствором  $K_3Fe(CN)_6$ . // *Химия гетероцикл. соед.* –2009. –№ 5. – С. 780-782.

2. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, С. В. Писаренко, Н. В. Демидова, О. А. Немькина (Тищенко). Соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения: редкий случай окислительного гидроксигирования в условиях кислотного катализа. // *Журн. орг. химии* – 2009. –Т.45. –№ 11. –С. 1739-1740.

3. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, С. В. Писаренко, О. А. Немькина (Тищенко). Специфика реакций окислительного гидроксигирования солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения. // *Химия гетероцикл. соед.* –2010. – № 4. –С. 597-602.

4. О.П.Демидов, И.В.Боровлев, С.В.Писаренко, О.А.Немыкина (Тищенко). Соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения: редкий случай двойного нуклеофильного замещения. // *Журн. общей химии*. –2010. –Т. 80. –№ 1. –С. 165-167.
5. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина (Тищенко), Н. А. Сайгакова. Окислительное  $S_N^H$ -алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов. // *Химия гетероцикл. соедин.* –2010. –№ 5. –С. 791-793.
6. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, Н. А. Сайгакова, О. А. Немыкина (Тищенко), Н. В. Демидова, С. В. Писаренко. Окислительное аминирование и гидроксילирование 1,3,7-триазапиренов в водной среде. // *Химия гетероцикл. соедин.* –2011. – № 1. –С. 142-144.
7. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина (Тищенко). Необычные аспекты окислительного гидроксילирования в ряду 1,3,7-триазапиренов и их солей. // *Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. – Кисловодск. -2009. -С.46.
8. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина (Тищенко). Гидроксילирование 1,3,7-триазапиренов. // *Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*. – Кисловодск. -2009. -С.398.
9. О. А. Немыкина (Тищенко), С. В. Писаренко, О. П. Демидов, И. В. Боровлев. Окислительное гидроксילирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения в кислой среде. // *Материалы 3 Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии»*. – Астрахань: изд-во «Астраханский университет». -2009. -С. 55.
10. О. А. Немыкина (Тищенко), О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко. Окислительное гидроксילирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения. // *Материалы X Международного Семинара по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология)*. –Ростов-на-Дону. -2010. -С. 88.
11. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина (Тищенко), Н. А. Сайгакова. Нуклеофильное замещение в ряду 1,3,7-триазапиренов. // *Международная конференция по химии гетероциклических соединений: Тезисы докладов*, Москва. –2010. –С. 9.
12. О. П. Демидов, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина (Тищенко), И. В. Боровлев, Н. А. Сайгакова. 1,3-Диполярное циклоприсоединение в ряду солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения. // *Международная конференция по химии гетероциклических соединений: Тезисы докладов*, Москва. –2010. –С. 149.

**Тищенко Олеся Александровна**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

---

Подписано в печать 31.08.11

Формат 60x84 1/16

Усл.печ.л. 1,34

Уч.-изд.л. 0,98

Бумага офсетная

Тираж 100 экз.

Заказ 564

---

Отпечатано в Издательско-полиграфическом комплексе  
Ставропольского государственного университета.  
355009, Ставрополь, ул. Пушкина, 1.