

И. В. Боровлев,* О. П. Демидов, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина

СПЕЦИФИКА РЕАКЦИЙ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГИДРОКСИЛИРОВАНИЯ СОЛЕЙ
7-АЛКИЛ-1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНИЯ

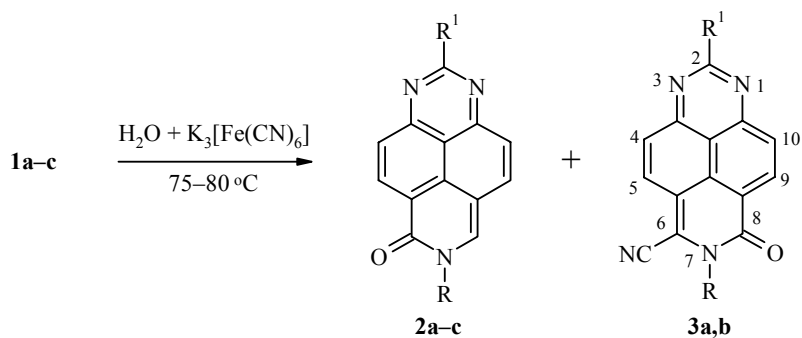
Окислительное гидроксילирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения зависит от pH среды и применяемого окислителя. Синтезированы продукты моногидроксирования и двойного гидроксирования.

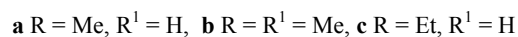
Ключевые слова: соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения, кватернизация, окислительное гидроксирование.

Обнаруженное Деккером в конце XIX века превращение N-алкилпиридиниевых солей в соответствующие N-алкилпиридоны [1] при действии щелочного раствора $K_3[Fe(CN)_6]$ стало стандартным методом синтеза последних [2]. В дальнейшем эта реакция была распространена на многие другие гетероароматические катионы [3, 4]. Классическим окислителем этой реакции остается гексацианоферрат(III) калия; реже используют кислород [5] и другие окислители [6]. Общим же условием протекания реакции является водно-щелочная среда. Помимо синтетической ценности эта реакция часто используется для определения направления кватернизации гетероароматических молекул, содержащих неэквивалентные атомы азота [7–10].

Первые результаты исследования этой реакции в случае солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения **1** показали, что в системе $KOH-K_3[Fe(CN)_6]-H_2O$ они реагируют обычным образом, образуя 6-оксопроизводные [11]. Однако в дальнейшем мы получили ряд новых результатов, которые и обсуждаются в настоящей работе.

Весьма необычной является обнаруженная нами способность солей **1a–c** реагировать при нагревании с водным раствором $K_3[Fe(CN)_6]$ в отсутствие щелочи [12]. Оказалось, что в этих условиях протекает их ковалентная гидратация с последующим окислением, в результате чего образуются 7-R-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирены **2a–c**. Однако в случае солей **1a,b**



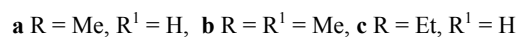
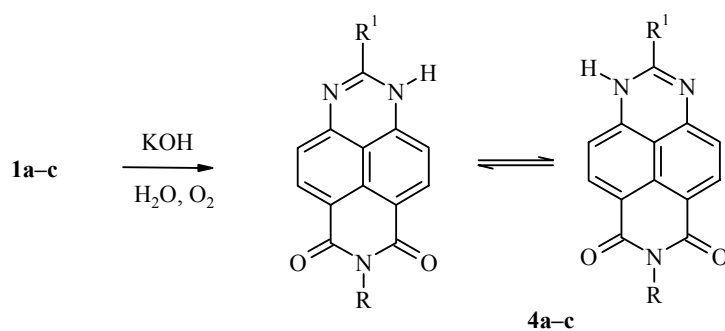


помимо основных продуктов **2a,b** из реакционной массы неожиданно были выделены 8-оксо-6-цианопроизводные **3a,b** с выходом 15 и 17%, соответственно, тогда как соль **1c** образует только амид **2c**.

Это означает, что содержащийся в небольшой концентрации, но гораздо более нуклеофильный, цианид-ион успешно конкурирует с молекулами воды в ходе присоединения к катиону субстрата. Поскольку, как выяснилось, цианопроизводные **3a,b** не образуются в тех же условиях из амидов **2a,b**, эти продукты являются результатом двух параллельных процессов. Вероятный механизм образования соединений **3a,b** включает в себя поэтапное присоединение к катионам **1a,b** нуклеофилов с последующим окислением, причем на первом этапе присоединяется цианид-ион, а на втором – вода. Лимитирующим является, по-видимому, процесс окисления, поскольку на обеих стадиях ему подвергается нейтральная частица, а не анион, как в классическом исполнении реакции Деккера [13]. Отсутствие цианоамида **3c** в результате реакции соли **1c** не вполне ясно; лишь отчасти его можно объяснить за счет большего индукционного эффекта и пространственных помех со стороны этильной группы по сравнению с метильной.

Естественно, замена K₃[Fe(CN)₆] на MnO₂ в реакции солей **1a–c** с водой приводит исключительно к 6-оксопроизводным **2a–c**. Однако лучшим препаративным методом их синтеза оказалось кипячение спиртового раствора солей **1a–c** в присутствии MnO₂: выход амидов **2a–c** в этом случае близок к количественному.

Кинетические исследования реакции Деккера [13, 14] показали, что данные превращения имеют первый порядок, как по гетероциклическому катиону, так и по окислителю. Однако наша попытка ускорить процесс окислительного гидроксирования солей **1a–c** в щелочной среде, используя избыток K₃[Fe(CN)₆], привела к полной деструкции реакционной смеси. Исключив K₃[Fe(CN)₆], т. е. проводя реакцию солей **1a–c** с избытком водного раствора KOH при нагревании, мы несколько неожиданно получили сразу продукты двойного окислительного гидроксирования – 7-алкил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирены **4a–c**.

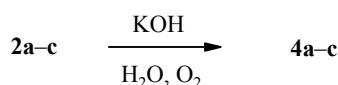


Очевидно, что этот процесс протекает через две последовательные стадии гидроксирования – окисления; поскольку же остановить процесс на первой стадии не удастся, второе гидроксирование идет легче, чем первое. Окисление анионов псевдооснований в ходе превращения **1a–c** в

диоксопроизводные **4a–c** происходит, вероятно, под действием кислорода воздуха. Соединения **4a–c** можно рассматривать как перимидины с акцепторными заместителями в положениях 6 и 7; известно, что подобные анионы весьма легко окисляются [15]. В специальном эксперименте мы показали, что соединения **4a–c** необратимо окисляются щелочным раствором $K_3[Fe(CN)_6]$, что объясняет нашу неудачную попытку гидроксилирования в присутствии избытка этого окислителя.

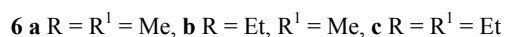
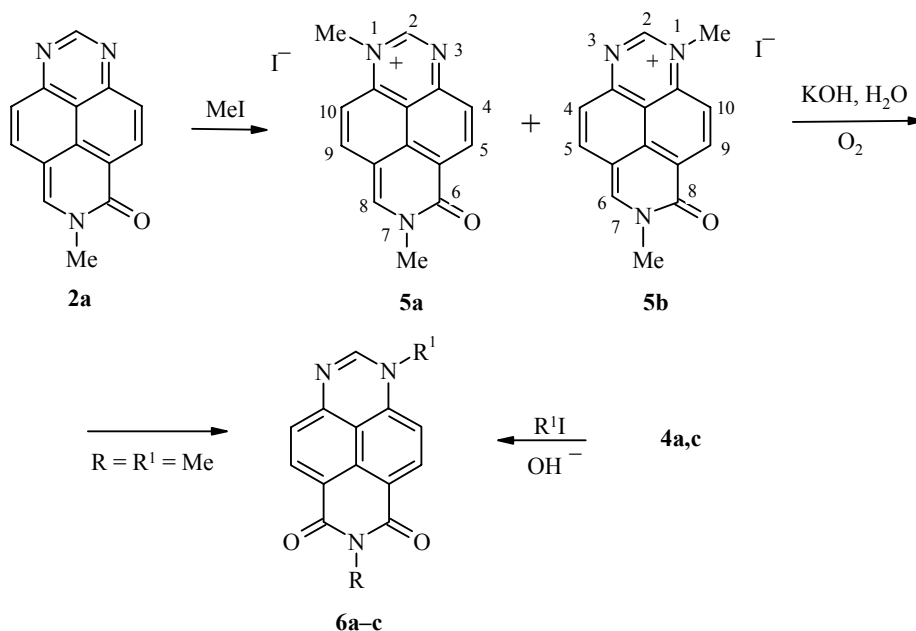
Особенностью спектров ЯМР 1H и ЯМР ^{13}C соединений **2a–c** в $DMCO-d_6$ является их симметризация вследствие быстрой в шкале времени ЯМР вырожденной прототропной аннулярной таутомерии (см. экспериментальную часть).

Мы нашли далее, что амиды **2a–c** при нагревании с водной щелочью подвергаются повторному окислительному гидроксилированию, образуя уже известные 7-алкил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирены **4a–c**.



Очевидно, что превращение амидов **2a–c** в имиды **4a–c** включает нуклеофильное присоединение OH^- по азидиеноновому фрагменту молекул **2a–c** с последующим окислением анионного интермедиата кислородом воздуха.

Задавшись целью получить продукт гидроксилирования по положениям 2 и 6 триазапиренового цикла, мы предприняли далее кватернизацию амида **2a** иодистым метилом. Она протекает неселективно с образованием смеси двух солей: иодидов 1,7-диметил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирения (**5a**) и 1,7-диметил-8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирения (**5b**) в соотношении 5 : 3, по данным ЯМР 1H спектроскопии.



Несмотря на эффективную делокализацию положительного заряда между атомами N-1 и N-7 катионов **5a** и **5b**, окислительное гидроксילирование их смеси протекает исключительно по α -положению пиридинового фрагмента молекулы с образованием одного соединения – 1,7-диметил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирена (**6a**).

Соединение **6a** мы получили также встречным путем – метилированием имида **4a** в щелочной среде. Его аналоги – соединения **6b** и **6c** – синтезированы алкилированием имида **4c**.

Таким образом, гидроксילирование солей 7-алкил-1,3,7-триазапирения имеет ряд особенностей и в зависимости от условий реакции позволяет синтезировать разнообразные производные данного гетероцикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборах Bruker-200 (200 МГц) и Bruker DRX-500 (75 МГц), соответственно, в DMSO-d_6 , внутренний эталон ТМС, соотношение сигналов протонов производилось с помощью метода двойного резонанса. ИК спектры сняты на приборе Varian 800 FT-IR. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся на пластинках Silufol UV-254. Идентичность соединений, полученных разными методами, устанавливалась по отсутствию депрессии температуры плавления смешанных образцов, а также путем сравнения их ИК спектров.

Реакция солей 1a–c в системе КОН–H₂O (общая методика). К 20 мл 20% водного раствора КОН добавляют 1 ммоль соответствующей соли 7-алкил-1,3,7-триазапирения **1a–c** и интенсивно перемешивают при 75–80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагируют 1-бутанолом (3 × 20 мл), экстракт промывают небольшим количеством воды и упаривают растворитель при пониженном давлении до 3–5 мл. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта, сушат.

7-Метил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (4a). Выход 0.193 г (77%). Желтые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2900–3300 (N–H), 1644 (C=O), 1583 (кольцо). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.37 (3H, с, N–CH₃); 7.00, 8.17 (4H, два д, АВ-система, $^3J = 8.2$, H-4(10),5(9)); 12.40 (1H, уш. с, N–H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.46, 110.28, 111.57, 119.20, 129.83, 133.70, 147.86, 149.09, 162.87. Найдено, %: С 66.69; Н 3.58; N 16.88. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.93; Н 3.61; N 16.72.

2,7-Диметил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (4b). Выход 0.198 г (75%). Желтые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.39 (3H, с, 2-CH₃); 3.33 (3H, с, N–CH₃); 6.79, 8.13 (4H, два д, АВ-система, $^3J = 8.4$, H-4(10),5(9)); 12.42 (1H, уш. с, N–H). Найдено, %: С 67.83; Н 4.30; N 15.97. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.18; N 15.84.

6,8-Диоксо-7-этил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (4c). Выход 0.196 г (74%). Желтые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $^3J = 7.3$, CH_3CH_2); 4.08 (2H, к, $^3J = 7.3$, CH_3CH_2); 7.00, 8.31 (4H, два д, АВ-система, $^3J = 8.2$, H-4(10),5(9)); 8.14 (1H, с, H-2); 12.50 (1H, уш. с, N–H). Найдено, %: С 67.81; Н 4.29; N 16.03. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.18; N 15.84.

Реакция солей 1a–c в системе MnO₂–C₂H₅OH–H₂O (общая методика). Смесь 1 ммоль соответствующей соли **1a–c**, 0.087 г (10 ммоль) MnO₂ и 15 мл 96% этанола кипятят при перемешивании 1 ч, горячую смесь фильтруют, осадок на

фильтре промывают 10 мл горячего спирта. Растворитель упаривают до 600

появления признаков кристаллизации, выпавший при охлаждении осадок соединений **5a**–с отфильтровывают и сушат.

7-Метил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (2a). Выход 0.230 г (98%). Желтые кристаллы, т. пл. 260–262 °С (из 1-бутанола), что соответствует данным [12].

2,7-Диметил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (2b). Выход 0.241 г (97%). Желтые кристаллы, т. пл. 280–282 °С (из 1-бутанола), что соответствует данным [12].

6-Оксо-7-этил-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (2c). Выход 0.244 г (98%). Темно-оранжевые кристаллы, т. пл. 338–340 °С (из этилацетата), что соответствует данным [11].

Реакция соединений 2a–с в системе КОН–Н₂O (общая методика). К 20 мл 20% водного раствора КОН добавляют 1 ммоль соответствующего соединения **2a–с** и перемешивают при 75 °С в течение 2 ч 30 мин. Дальнейшее выделение продуктов **4a–с** производят по описанной выше методике. Выходы соединений: **4a** – 0.198 г (79%); **4b** – 0.204 г (77%); **4c** – 0.201 г (76%).

Кватернизация 7-метил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирена (2a). К раствору 0.235 г (1 ммоль) соединения **2a** в 20 мл абсолютного ацетонитрила добавляют 0.453 г (3 ммоль) иодистого метила и кипятят 4 ч, ацетонитрил отгоняют до объема 3–5 мл, продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством бензола и сушат на воздухе.

Продукт реакции, выход 0.309 г (82%), по данным спектроскопии ЯМР ¹H, представляет собой смесь изомерных солей: иодида 1,7-диметил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирения (**5a**) и иодида 1,7-диметил-8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирения (**5b**) в соотношении 5 : 3.

Иодид 1,7-диметил-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирения (5a). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.96 (3H, с, 7-NCH₃); 4.31 (3H, с, 1-NCH₃); 7.80, 8.77 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 9.0, H-5,4); 8.22, 9.12 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 9.4, H-9,10); 9.54 (1H, с, H-8); 9.73 (1H, с, H-2).

Иодид 1,7-диметил-8-оксо-7,8-дигидро-1,3,7-триазапирения (5b). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.96 (3H, с, 7-NCH₃); 4.26 (3H, с, 1-NCH₃); 7.85, 8.86 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 9.4, H-5,4); 8.17, 9.05 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 9.0, H-9,10); 9.39 (1H, с, H-6); 9.73 (1H, с, H-2).

1,7-Диметил-6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (6a). А. К 15 мл 20% водного раствора КОН добавляют 0.376 г (1 ммоль) смеси солей **5a** и **5b**, нагревают до 75 °С в течение 1 ч, затем добавляют 1.68 г (5 ммоль) K₃[Fe(CN)₆] и перемешивают еще 2 ч при той же температуре. По охлаждении смесь экстрагируют бутанолом (3 × 20 мл), бутанольный раствор промывают небольшим количеством воды и упаривают до 3–5 мл. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта и сушат на воздухе. Выход соединения **6a** 0.219 г (83%). Светло-желтые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). ИК спектр (тонкий слой), ν, см⁻¹: 1639 (ν_{C=O}), 1580 (кольцо). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.36 (3H, с, 1-NCH₃); 3.60 (3H, с, 7-NCH₃); 6.95, 8.34 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 8.3, H-10,9); 7.18, 8.37 (2H, два д, АВ-система, ³*J* = 8.3, H-4,5); 8.29 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 63.95; Н 4.07; N 15.00. С₁₅H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 64.05; Н 3.94; N 14.94.

Б. К раствору 20 мл 10% водного раствора КОН и 10 мл ацетонитрила добавляют 0.25 г (1 ммоль) 7-метил-2,6-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирена (**4a**) и 0.453 г (3 ммоль) иодистого метила. Смесь кипятят 3 ч, затем растворитель отгоняют, остаток экстрагируют бутанолом (3 × 20 мл), экстракт промывают небольшим количеством воды и упаривают до объема 3–5 мл. Выпавшие после охлаждения кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта и сушат на воздухе. Выход соединения **6a** 0.204 г (77%).

1-Метил-6,8-диоксо-7-этил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (6b) полу-

чают по методике Б синтеза соединения **6a**. При взаимодействии 0.279 г (1 ммоль) 2,6-диоксо-7-этил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирена (**4c**) и 0.453 г (3 ммоль) иодистого метила выделяют 0.206 г (74%) соединения **6b**. Коричневые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.20 (3H, т, ³J = 7.3, 7-NCH₂CH₃); 3.62 (3H, с, 1-NCH₃); 4.11 (2H, к, ³J = 7.3, 7-NCH₂CH₃); 6.98, 8.42 (2H, два д, АВ-система, ³J = 8.2, Н-10,9); 7.22, 8.39 (2H, два д, АВ-система, ³J = 8.2, Н-4,5); 8.26 (1H, с, Н-2). Найдено, %: С 68.55; Н 4.77; N 14.86. С₁₆H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: С 68.81; Н 4.69; N 15.04.

6,8-Диоксо-1,7-диэтил-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (6c) получают по методике Б синтеза соединения **6a**. При взаимодействии 0.279 г (1 ммоль) соединения **4c** и 0.468 г (3 ммоль) иодистого этила выделяют 0.222 г (76%) соединения **6c**. Светло-желтые кристаллы, т. пл. >350 °С (из 1-бутанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.20 (3H, т, ³J = 7.0, 7-NCH₂CH₃); 1.38 (3H, т, ³J = 7.0, 1-NCH₂CH₃); 4.12 (4H, м, N(7)(N(1))–CH₂CH₃); 7.08, 8.39 (2H, два д, АВ-система, ³J = 8.2, Н-10,9); 7.20, 8.37 (2H, два д, АВ-система, ³J = 8.2, Н-4,5); 8.30 (1H, с, Н-2). Найдено, %: С 69.88; Н 4.98; N 14.16. С₁₇H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 69.61; Н 5.15; N 14.33.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Decker, *Chem. Ber.*, **25**, 443 (1892).
2. E. A. Prill, S. M. McElvain, *Org. Synth. Collect.*, **2**, 419 (1943).
3. J. W. Bunting, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **25**, 1 (1979).
4. H. Weber, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **41**, 275 (1987).
5. S. Ruchirawat, S. Sunkul, Y. Thebtaranonth, N. Thirasasna, *Tetrahedron Lett.*, 2335 (1977).
6. H. Möhrhl, H. Weber, *Tetrahedron*, **26**, 2953 (1970).
7. H. Rapoport, A. D. Batcho, *J. Org. Chem.*, **28**, 1753 (1963).
8. W. W. Paudler, T. J. Kress, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 561 (1968).
9. J. W. Bunting, W. G. Meathrel, *Can. J. Chem.*, **48**, 3449 (1970).
10. J. W. Butning, W. G. Meathrel, *Can. J. Chem.*, **52**, 962 (1974).
11. С. В. Писаренко, О. П. Демидов, А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, *XTC*, 735 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 580 (2009)].
12. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина, *XTC*, 780 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 619 (2009)].
13. J. W. Butning, P. A. Lee-Young, D. J. Norris, *J. Org. Chem.*, **43**, 1132 (1978).
14. J. W. Butning, D. J. Norris, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 1189 (1977).
15. А. Ф. Пожарский, В. В. Дальниковская, *Успехи химии*, **50**, 1559 (1981).

Ставропольский государственный университет,
Ставрополь 355009, Россия
E-mail: k-biochem-gcs@stavsu.ru

Поступило 17.06.2009