

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

СИНТЕЗ И РАСЩЕПЛЕНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ 1,3,7-ТРИАЗАПИРЕНА

Окислительное алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов в системе $\text{RON}-\text{H}_2\text{O}-\text{KOH}-\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ протекает как тандемный $\text{S}_\text{N}^\text{H}-\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -процесс и завершается образованием 6,8-диалокси-1,3,7-триазапиренов. Гидролитическое расщепление этих простых эфиров в зависимости от условий приводит к продуктам монодезалкилирования или двойного дезалкилирования.

Ключевые слова: 1,3,7-триазапирены, расщепление простых эфиров, тандемное $\text{S}_\text{N}^\text{H}-\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -алкоксилирование.

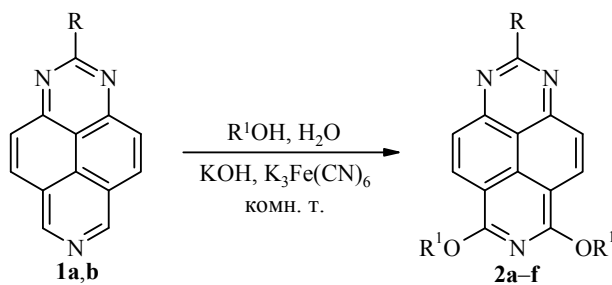
Классическая стратегия синтеза простых эфиров азотистых гетероциклов основана на нуклеофильном замещении хорошо уходящих групп. К числу неокислительных методов их получения относятся также реакции, протекающие по *теле*-механизму. Так, гетероарены, имеющие ди- или трихлорметильные заместители, реагируют с алкоксид-анионами, образуя продукты замещения водорода в кольце на алкоксигруппы [1–4].

В случае электронодефицитных азаароматических субстратов хорошей альтернативой могут быть реакции прямого окислительного нуклеофильного замещения водорода (ONSH [5]) на алкоксигруппу, поскольку они не требуют предварительного введения в молекулу хороших нуклеофуггов. Однако в литературе мы нашли лишь два примера успешного алкоксилирования гетероциклов, соответствующие ONSH-процессу. Так, реакция 1,3-диметиллумазина с *N*-бромсукцинимидом в соответствующем первичном спирте приводит к 6-алокси- и 6,7-диалкоксипроизводным 1,3-диметиллумазина [6]. В работе [7] сообщается о метоксилировании медного комплекса 2-нитро-5,10,15,20-тетрафенилпорфирина метоксидом натрия в ДМФА.

На этом фоне ранее обнаруженная нами лёгкость ONSH-алкоксилирования [8, 9], аминирования [10] и алкиламинирования [11] 1,3,7-триазапиренов, представляет несомненный интерес. Так, окислительное алкоксилирование 1,3,7-триазапирена (**1a**) и его 2-метилпроизводного **1b** протекает при комнатной температуре в соответствующих водно-спиртовых растворах при действии избытка KOH и $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ [8], тогда как в условиях, упомянутых выше [6], соединения **1a, b** не изменяются. При применении первичных спиртов процесс завершается образованием неизвестных ранее 6,8-диалкоксипроизводных этого гетероцикла **2a–d**.

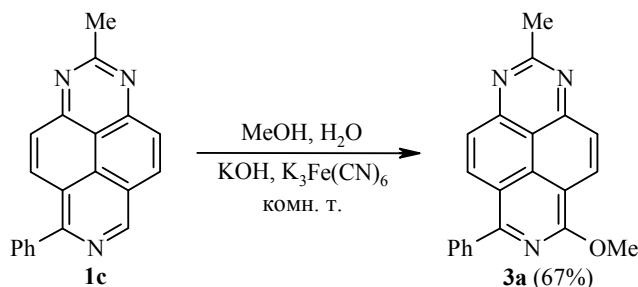
Цель настоящей работы – дальнейшее исследование данной реакции, а также изучение возможности гидролитического расщепления полученных простых эфиров.

Аллиловый спирт и этиленгликоль вступают в реакцию с 1,3,7-триазапиреном (**1a**) в условиях синтеза соединений **2a–d**, что позволило нам получить также 6,8-бисаллилокси- (**2e**) и 6,8-бис(2-гидроксиэтокси)-1,3,7-триазапирен (**2f**) соответственно.



1 a R = H, **b** R = Me; **2 a** R = H, R¹ = Me; **b** R = R¹ = Me; **c** R = H, R¹ = Et;
d R = H, R¹ = Pr; **e** R = H, R¹ = аллил; **f** R = H, R¹ = CH₂CH₂OH

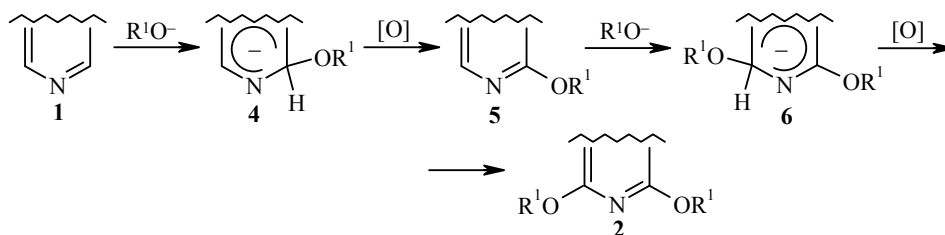
Попытки остановить реакцию на стадии моноалкоксилирования успехом не увенчались; даже при недостатке окислителя образуются соединения **2a–f** и остаётся исходный триазапирен **1a**. Это означает, что вторая стадия алкоксилирования протекает легче, чем первая. Монометоксипроизводное **3a** удалось получить лишь в случае 2-метил-6-фенил-1,3,7-триазапирена (**1c**), в котором одно из α -положений к атому N-7 занято заместителем.



Если заняты оба α -положения, но остаётся свободным положение 2, как в случае 6,8-дифенил-1,3,7-триазапирена, реакция не протекает.

Необычность реакции алкоксилирования 1,3,7-триазапиренов заключается, прежде всего, в высокой избирательности субстрата в отношении имеющихся в реакционной системе нуклеофилов, а также в самой возможности повторного нуклеофильного замещения. Последовательное исключение отдельных компонентов реакционной смеси показало, что в отсутствие щёлочи или K₃Fe(CN)₆ реакция не протекает, а в отсутствие воды – как минимум, очень сильно замедляется. Вероятно, вода необходима для увеличения растворимости окислителя, поскольку в спиртах K₃Fe(CN)₆ малорастворим.

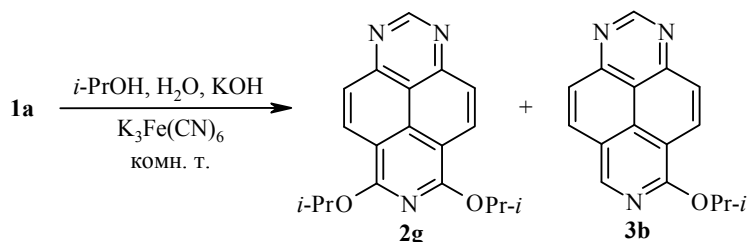
Несомненно, окислительное алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов протекает в соответствии с тандемным S_N^H–S_N^H-механизмом, который включает в себя последовательные стадии присоединения нуклеофила с образованием σ^H -комплексов **4** и **6** с последующей их окислительной ароматизацией.



По данным работы [12], последовательное отщепление от σ^H -аддуктов электрона, протона и электрона (ЕРЕ-механизм) принято как наиболее вероятный путь ароматизации. С учётом одноэлектронного характера применяемого нами окислителя этот путь представляется вполне вероятным и в процессе ароматизации σ^H -комплексов **4** и **6**. Селективность реакции в отношении присутствующих в системе нуклеофилов можно объяснить условиями кинетического контроля: быстрее реагирует более нуклеофильный алкоксид-анион, присутствующий в системе в небольшой равновесной концентрации.

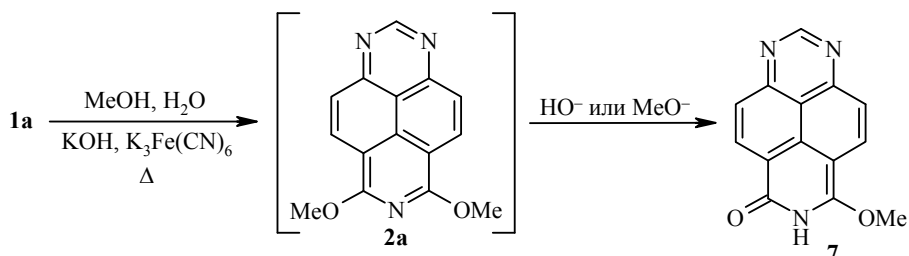
Большую скорость реакции повторного алкоксилирования интермедиата **5** можно объяснить следующим образом. Известно, что алкоксигруппы, расположенные в α -положении к пиридиновому атому азота, оказывают акцепторное влияние на гетерокольцо. Так, 2-метоксипиридин (pK_a 3.28 в водном растворе) – почти на три порядка более слабое основание, чем пиридин (pK_a 5.21), тогда как 4-метоксипиридин – более сильное (pK_a 6.58) [13]. Природа этого явления окончательно не выяснена, но в любом случае оно свидетельствует о доминировании индукционного эффекта, действие которого на расстоянии одной связи от азатруппы весьма значительно [14–16].

При взаимодействии 1,3,7-триазапирена (**1a**) со вторичным спиртом (2-пропанол) наряду с 6,8-диизопропокси-1,3,7-триазапиреном (**2g**) образуется 6-изопропокси-1,3,7-триазапирен (**3b**). Вследствие одинаковой хроматографической подвижности разделить эту смесь нам не удалось; по данным газовой хроматографии и спектроскопии ЯМР 1H соотношение продуктов алкоксилирования **2g** и **3b** составляет ~1:1. С увеличением времени реакции суммарный выход этих соединений снижается.



Масс-спектры эфиров **2g** и **3b** характеризуются малой интенсивностью пиков молекулярных ионов и наибольшей интенсивностью пиков ионов, соответствующих отщеплению одной (соединение **3b**) или двух молекул пропилена (соединение **2g**).

Мы нашли также, что проведение реакции метоксилирования триазапирена **1a** в условиях кипячения реагентов неожиданно приводит к 8-метокси-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирену (**7**).



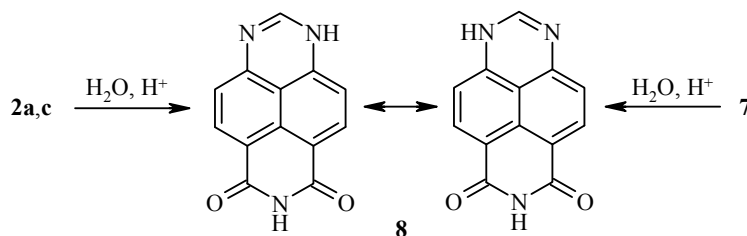
Формально можно представить несколько маршрутов образования соединения **7**. Первый – окислительное гидрокселирование с последующим окислительным алкоксилированием – представляется маловероятным, поскольку

продукт гидроксирования в щелочной среде должен существовать в форме аниона, устойчивого к нуклеофилам. Второй возможный путь – гидроксирование промежуточного монометоксипроизводного – остаётся открытым вопросом, поскольку получить монометоксипроизводное пока не удалось.

Наиболее вероятным представляется третий путь образования соединения **7** – деметилирование промежуточного диметоксипроизводного **2a** в результате реакции S_N2 с гидроксид- или метоксид-анионом.

Действительно, 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирен (**2a**) при нагревании с водной щёлочью или метилатом натрия в метаноле подвергается монодеметилированию с образованием соединения **7**.

С другой стороны, известно, что простые эфиры азинов (в отличие от алкиларилловых эфиров) легко подвергаются гидролитическому расщеплению при нагревании с разбавленными минеральными кислотами [17]. Причина этого состоит в образовании гетероароматического катиона, который и атакуется молекулой воды, причём реакция протекает как *ipso*-замещение алкоксигруппы [18]. Как выяснилось, диалкоксипроизводные **2a,c** при нагревании с 60% серной кислотой подвергаются двойному гидролитическому расщеплению, образуя с количественным выходом 6,8-диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (**8**).



Естественно, что и продукт частичного деметилирования – соединение **7** – в условиях кислотного катализа также образует имид **8**.

Особенностью спектра ЯМР 1H соединения **8** в ДМСО- d_6 является его симметризация вследствие быстрой миграции протона между атомами N-1 и N-3.

Таким образом, окислительное алкоксилирование 1,3,7-триазапиренов в системе $ROH-H_2O-KOH-K_3Fe(CN)_6$ протекает как тандемный $S_N^H-S_N^H$ -процесс, образующиеся при этом 6,8-диалкоксипроизводные способны подвергаться гидролитическому расщеплению, приводя в зависимости от условий к продуктам как монодеалкилирования, так и двойного деалкилирования.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker-250 (250 и 63 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , в качестве внутреннего стандарта использовался сигнал остаточных протонов растворителя. Масс-спектр соединения **3a** зарегистрирован на приборе MX-1321A (ЭУ, 70 эВ). Анализ продуктов алкоксилирования триазапирена **1a** 2-пропанолом проведён на газовом хроматографе фирмы Agilent Technologies (модель 6890N) с масс-селективным детектором 5973N (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на приборе CHN-1. Температуры плавления определены на приборе ПТП-1. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён на пластинках Silufol UV-254. Идентичность соединений, полученных разными методами, устанавливали по отсутствию депрессии температуры плавления в пробе смешения с достоверным образцом.

Исходные 1,3,7-триазапирены **1a,b** [19], **1c** [20], а также стандарты сравнения алкоксипроизводных **2a-d** [8] синтезированы по указанным методикам.

6,8-Диалкокси-1,3,7-триазапирены 2a–g и 6-алкокси-1,3,7-триазапирены 3a,b (общая методика). Смесь 0.5 ммоль соединения **1a–c**, 0.5 г (9 ммоль) КОН, 1.0 г (3 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$, 5 мл воды и 5 мл соответствующего спирта интенсивно перемешивают при комнатной температуре. Общее время перемешивания при получении соединения **2a** – 2 ч, **2b** – 3 ч, **2c** – 5 ч, **2d** – 16 ч, **2e** – 6 ч, **2f** – 20 ч, **3a** – 9 ч, смеси эфиров **2g** и **3b** – 3 ч. В середине процесса добавляют ещё 1 г (3 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$. По окончании реакции смесь выливают в 50 мл холодной воды. Соединения **2a–f** и **3a**, выпадающие в осадок, отделяют фильтрованием, промывают водой, сушат. В остальных случаях продукты реакции экстрагируют толуолом (3 × 30 мл), растворитель отгоняют в вакууме, получая соединение **2e** или смесь эфиров **3b** и **2g**.

6,8-Диметокси-1,3,7-триазапирен (2a). Выход 0.130 г (98%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. пл. 260–261 °С (PhMe) (т. пл. 260–261 °С [8]).

2-Метил-6,8-диметокси-1,3,7-триазапирен (2b). Выход 0.124 г (89%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. возг. >200 °С (PhMe) (т. возг. >200 °С [8]).

6,8-Диэтокси-1,3,7-триазапирен (2c). Выход 0.133 г (91%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. пл. 235–236 °С (PhMe) (т. пл. 235–236 °С [8]).

6,8-Дипропокси-1,3,7-триазапирен (2d). Выход 0.111 г (69%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. пл. 167–168 °С (PhMe) (т. пл. 167–168 °С [8]).

Спектральные характеристики соединений **2a–d** соответствуют приведённым в работе [8].

6,8-Бис(аллилокси)-1,3,7-триазапирен (2e). Выход 0.056 г (36%). Жёлтые кристаллы. Т. возг. 119–120 °С (PhMe). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 5.16–5.20 (4H, м, 2OCH₂); 5.37 (2H, д. д. д., $^2J = 1.8$, $^3J_{\text{винс}} = 10.4$, $^4J = 1.5$) и 5.58 (2H, д. д. д., $^2J = 1.8$, $^3J_{\text{транс}} = 17.3$, $^4J = 1.5$, 2CH=CH₂); 6.19–6.34 (2H, м, 2CH=CH₂); 7.75 (2H, д, $J = 9.3$, H-4,10); 8.51 (2H, д, $J = 9.3$, H-5,9); 9.50 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 72.07; Н 4.68; N 13.33. C₁₉H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 71.91; Н 4.76; N 13.24.

6,8-Бис(2-гидроксиэтокси)-1,3,7-триазапирен (2f). Выход 0.111 г (67%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. пл. >300 °С (EtOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.92–3.98 (4H, м, 2OCH₂CH₂OH); 4.74 (4H, т, $J = 5.5$, 2OCH₂CH₂OH); 4.95 (2H, т, $J = 5.9$, 2OH); 7.83 (2H, д, $J = 9.5$, H-4,10); 8.68 (2H, д, $J = 9.5$, H-5,9); 9.51 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 62.91; Н 4.88; N 12.73. C₁₇H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: С 62.76; Н 4.65; N 12.92.

6,8-Диизопропокси-1,3,7-триазапирен (2g). Получен в смеси ~1:1 с соединением **3b**. Суммарный выход соединений **2g** и **3b** 0.084 г (57%). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.56 (12H, д, $J = 6.3$, 2OCH(CH₃)₂); 5.61–5.69 (2H, м, 2OCH(CH₃)₂); 7.72 (2H, д, $J = 9.3$, H-4,10); 8.52 (2H, д, $J = 9.3$, H-5,9); 9.37 (1H, с, H-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 321 [M]⁺ (18), 279 [M–C₃H₆]⁺ (4), 237 [M–2C₃H₆]⁺ (100), 219 (15), 191 (15), 164 (10).

2-Метил-6-метокси-8-фенил-1,3,7-триазапирен (3a). Выход 0.111 г (67%). Жёлто-зелёные кристаллы. Т. пл. 229–230 °С (PhMe). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.98 (3H, с, 2-CH₃); 4.33 (3H, с, OCH₃); 7.62–7.72 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.88 (1H, д, $J = 9.5$, H-5); 7.89–7.93 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.13 (1H, д, $J = 9.1$, H-9); 8.56 (1H, д, $J = 9.5$, H-4); 8.80 (1H, д, $J = 9.1$, H-10). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 325 [M]⁺ (100), 296 [M+H–CH₂O]⁺ (40), 280 (2), 253 (5). Найдено, %: С 77.69; Н 4.42; N 12.77. C₂₁H₁₅N₃O. Вычислено, %: С 77.52; Н 4.65; N 12.91.

6-Изопропокси-1,3,7-триазапирен (3b). Получен в смеси с соединением **2g**. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (6H, д, $J = 6.3$, OCH(CH₃)₂); 5.77–5.85 (1H, м, OCH(CH₃)₂); 7.89 (1H, д, $J = 9.3$, H-5); 8.11 (1H, д, $J = 9.3$, H-9); 8.54 (1H, д, $J = 9.3$, H-4); 8.76 (1H, д, $J = 9.3$, H-10); 9.19 (1H, с, H-8); 9.59 (1H, с, H-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 263 [M]⁺ (12), 221 [M–C₃H₆]⁺ (100), 192 (5), 165 (9), 139 (9).

8-Метокси-6-оксо-6,7-дигидро-1,3,7-триазапирен (7). А. К раствору 0.103 г (0.5 ммоль) соединения **1a** и 0.500 г (9 ммоль) КОН в 30 мл 50% водного раствора MeOH добавляют при кипении в течение 1 ч равными порциями 0.691 г (4.2 ммоль) $K_3Fe(CN)_6$. Реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении, продукт экстрагируют из сухого остатка кипящим 1-PrOH (3 × 20 мл), растворитель упаривают до 2–3 мл и разбавляют EtOAc до 10–15 мл. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают EtOAc, сушат. Выход 0.115 г (92%). Коричневые кристаллы.

Т. пл. 215–216 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.96 (3H, с, OCH_3); 6.88 (1H, д, $J = 8.7$, H-10); 8.07 (1H, д, $J = 8.7$, H-9); 7.07 (1H, д, $J = 8.7$, H-4); 8.26 (1H, д, $J = 8.7$, H-5); 8.50 (1H, уш. с, NH); 8.67 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.8; 101.4; 110.9; 113.00; 114.8; 119.4; 130.5; 132.6; 133.4; 154.8; 156.1; 157.1; 163.3; 170.1. Найдено, %: С 66.79; Н 3.72; 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.

Б. Смесь 0.133 г (0.5 ммоль) 6,8-диметокси-1,3,7-триазапирена (**2a**), 0.500 г (9.0 ммоль) КОН, 5 мл H_2O и 5 мл MeOH кипятят в течение 3 ч, далее реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении. После кристаллизации сухого остатка из EtOH получают 0.099 г (79%) соединения **7**.

В. Смесь 0.133 г (0.5 ммоль) соединения **2a** и 0.540 г (10.0 ммоль) MeONa в 15 мл MeOH кипятят в течение 5 ч, разбавляют 50 мл H_2O , подкисляют HCl до pH 7, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.119 г (95%).

6,8-Диоксо-1,6,7,8-тетрагидро-1,3,7-триазапирен (8). Раствор 0.5 ммоль одного из соединений **2a, c** или **7** в 10 мл 60% H_2SO_4 кипятят в течение 24 ч. После охлаждения смесь разбавляют 40 мл H_2O и подщелачивают раствором аммиака до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход из соединения **2a** 117 мг (99%), из соединений **2c** и **7** – 116 мг (98%). Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.70 (2H, д, $J = 8.5$, H-4,10); 7.98 (2H, д, $J = 8.5$, H-5,9); 8.38 (1H, с, H-2); 10.57 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: С 65.70; Н 3.07; N 17.76. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 65.82; Н 2.97; N 17.71.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. S. Daintier, H. Suschitzky, B. J. Wakefield, N. Hughes, A. J. Nelson, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5693 (1984).
2. G. Heinisch, R. Waglechner, *Monatsh. Chem.*, **115**, 1171 (1984).
3. R. S. Daintier, T. Jackson, A. H. N. Omar, H. Suschitzky, B. J. Wakefield, N. Hughes, A. J. Nelson, G. Varvounis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 283 (1989).
4. G. Heinisch, T. Huber, *Liebigs Ann. Chem.*, 19 (1992).
5. M. Makosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.*, **104**, 2631 (2004).
6. T. Sugimoto, W. Pfeleiderer, *Heterocycles*, **41**, 781 (1995).
7. M. M. Catalano, M. J. Crossley, L. G. King, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1537 (1984).
8. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, О. А. Немыкина, Н. А. Сайгакова, *XTC*, 791 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 636 (2010).]
9. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, Н. А. Сайгакова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1755 (2011).
10. О. П. Демидов, И. В. Боровлев, Н. А. Сайгакова, О. А. Немыкина, Н. В. Демидова, С. В. Писаренко, *XTC*, 142 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 114 (2011).]
11. I. Borovlev, O. Demidov, N. Saigakova, S. Pisarenko, O. Nemykina, *J. Heterocycl. Chem.*, **48**, 1206 (2011).
12. А. И. Матерн, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, **76**, 27 (2007).
13. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 128.
14. M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2033 (1964).
15. M. Charton, *J. Org. Chem.*, **30**, 3341 (1965).
16. M. Charton, *J. Org. Chem.*, **30**, 3346 (1965).
17. J. Sauer, R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **72**, 294 (1960).
18. R. Daniels, L. T. Grady, L. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1531 (1965).
19. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, И. В. Аксенова, С. В. Писаренко, Д. А. Ковалев, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 707 (2008).
20. А. В. Аксенов, И. В. Боровлев, С. В. Писаренко, И. В. Аксенова, *XTC*, 1080 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 868 (2008).]

Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: k-biochem-gcs@stavsru

Поступило 22.05.2012