

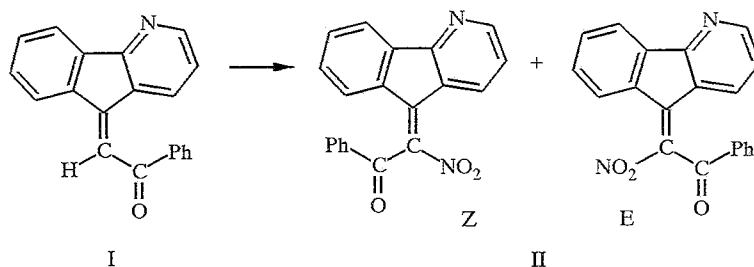
А. В. Варламов, С. В. Гозун, Н. М. Михайлова, А. И. Чернышев

### СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ 9-( $\alpha$ -НИТРОФЕНАЦИЛИДЕН)-4-АЗАФЛУОРЕНА

Реакцией 9-фенацилиден-4-азафлуорена с ацетилнитратом получена смесь геометрических изомеров 9-( $\alpha$ -нитрофенацилиден)-4-азафлуорена. При восстановлении последнего в системе цинк—аммиак, цинк—уксусная кислота, а также на никеле Ренея нитрогруппа отщепляется. При этом отмечено протекание ретро-реакции Генри.

Фульвены, имеющие функциональные группы при экзоциклической двойной связи, представляют теоретический и практический интерес прежде всего с целью выяснения взаимного влияния заместителей и фульвеновой системы на реакционную способность. Нитрозамещенные фульвены практически не изучены. В работе [1] описан синтез 9-нитрометилфлуорена из иминофлуорена и нитрометана, известен также синтез 9-( $\alpha$ -нитробензилиден)-4-азафлуорена нитрованием 9-бензилиден-4-азафлуорена ацетилнитратом [2].

Желая определить синтетические возможности последней реакции и влияние заместителей на реакционную способность экзоциклической двойной связи, мы изучили нитрование 9-фенацилиден-4-азафлуорена (I) [3]. В отличие от 9-бензилиден-4-азафлуорена, где нитрование ацетилнитратом начинается при температуре выше 50 °С, соединение I в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров нитруется при комнатной температуре. При этом с выходом ~85% образуется смесь геометрических *Z*- и *E*-изомеров 9-( $\alpha$ -нитрофенацилиден)-4-азафлуорена в соотношении 1 : 1,5.



Высокая реакционная способность экзоциклической двойной связи в соединении I обусловлена, по-видимому, электроноакцепторным эффектом бензойной группы, повышающим электронную плотность на атоме углерода C(10). Структуру геометрическим изомерам соединения II приписали исходя из положения сигналов протонов 1-Н и 8-Н в их спектрах ПМР (таблица), которые должны быть наиболее чувствительными к анизотропным эффектам заместителей при экзоциклической двойной связи. В работе [2] было показано, что у геометрических изомеров 9-( $\alpha$ -нитробензилиден)-4-азафлуорена эти протоны, находящиеся в *цис*-положении к нитрогруппе, претерпевают значительный слабopольный сдвиг из-за ее анизотропного влияния. Для установления структуры геометрических изомеров II-*E* и II-*Z* было проведено сопоставление их спектров ЯМР  $^1\text{H}$  со спектрами соответственно *Z*- и *E*-изомеров исходного соединения I,

имеющих аналогичную ориентацию бензоильной группы относительно протонов 1-Н и 8-Н. Строение изомеров I-E и I-Z по спектрам ПМР было установлено ранее [3]\*. Учитывая влияние магнитной анизотропии бензоильной группы на химические сдвиги *цис*-расположенных протонов 1-Н и 8-Н, изомеру с более слабым сигналом (на 0,73 м. д.) сигналом протона 1-Н была приписана Z-конфигурация, а изомеру с более слабым сигналом (на 0,43 м. д.) сигналом протона 8-Н — E-конфигурация.

Простое сопоставление химических сдвигов легко идентифицируемых сигналов протонов пиридиновых фрагментов 1-Н, 2-Н и 3-Н в изомерах  $\alpha$ -нитрофенацилидензамещенного соединения II со сдвигами аналогичных протонов в изомерах соединения I и 9- $\alpha$ -нитробензилиден-4-азафлуорена позволяет приписать изомеру с более слабым сигналом протона 1-Н E-конфигурацию (*цис*-расположение 1-Н и бензоильной группы), а изомеру с более слабым сигналом 8-Н (*цис*-расположение 8-Н и бензоильной группы) протона — Z-конфигурацию. Для подтверждения этого предположения нами был использован эмпирический подход — схема инкрементов, позволяющая выявить влияние заместителей на химические сдвиги протонов. Исходя из этой схемы химические сдвиги протонов 1-Н при переходе от соединения I-E к II-Z и от I-Z к II-E (см. формулы соединений на схеме) можно представить выражениями:

$$\delta_{II-Z} = \delta_{I-E} + \Delta(\text{NO}_2\text{-цис}),$$

$$\delta_{II-E} = \delta_{I-E} + \Delta(\text{COPh-цис}) + \Delta(\text{NO}_2\text{-транс}), \quad (1)$$

$$\delta_{I-Z} = \delta_{I-E} + \Delta(\text{CO Ph-цис}),$$

где  $\delta$  — значения химических сдвигов протонов 1-Н в соединениях I-E, I-Z, II-E и II-Z;  $\Delta_i$  — инкременты *i*-х групп в *цис*- или *транс*-положениях к протону 1-Н. В силу неопределенности решения более общей задачи влиянием бензоильной группы в *транс*-положении мы вынуждены пренебречь.

Совместное решение уравнений (1) приводит к следующим значениям инкрементов:

$$\Delta(\text{NO}_2\text{-цис}) = -0,62, \quad \Delta(\text{NO}_2\text{-транс}) = -0,75, \quad \Delta(\text{COPh-цис}) = 0,73 \text{ м. д.}$$

Это означает, что наличие в изомерах II нитрогруппы в *цис*- или в *транс*-положениях к протону 1-Н приводит к существенным и близким по величине смещениям сигналов данного протона в сильное поле. Проанализируем альтернативный вариант структур E- и Z-изомеров соединения II. Для этого при решении уравнений (1) необходимо поменять значения химических сдвигов 1-Н для II-Z- и II-E-изомеров. Теперь значения инкрементов

$$\Delta(\text{NO}_2\text{-цис}) = -0,02, \quad \Delta(\text{NO}_2\text{-транс}) = -1,35, \quad \Delta(\text{COPh-цис}) = 0,73 \text{ м. д.}$$

В этом случае трудно объяснить необычайно высокое различие во влиянии *цис*- и *транс*-расположенной нитрогруппы на положение сигналов 1-Н в спектрах изомеров II, что подтверждает предположенные нами конфигурации для II-E- и II-Z-изомеров.

\*Спектр смеси Z- и E-изомеров соединения I был измерен для раствора в  $\text{C}_6\text{D}_6$ . В настоящей работе сопоставление химических сдвигов соединений I и II проводится только по спектрам растворов в  $\text{CDCl}_3$ .

Аналогично можно сопоставить значения инкрементов заместителей для химических сдвигов протонов 8-Н. При переходе от структуры I-E к II-Z, II-E и I-Z значения химических сдвигов протонов можно представить выражениями:

$$\delta_{II-Z} = \delta_{I-E} + \Delta(\text{NO-транс}),$$

$$\delta_{II-E} = \delta_{I-E} - \Delta(\text{COPh-транс}) + \Delta(\text{NO}_2\text{-цис}), \quad (2)$$

$$\delta_{I-Z} = \delta_{I-E} - \Delta(\text{COPh-цис}).$$

Решение этих уравнений с использованием химических сдвигов протонов 8-Н приводит к следующим значениям инкрементов:

$$\Delta(\text{NO}_2\text{-цис}) = -0,70, \quad \Delta(\text{NO}_2\text{-транс}) = -0,61, \quad \Delta(\text{COPh-цис}) = 0,45 \text{ м. д.}$$

Значения  $\Delta(\text{NO}_2)$  показывают, что, как и для протона 1-Н, введение нитрогруппы в *цис*- или *транс*-положение к протону 8-Н должно приводить к смещениям сигнала этого протона в сильное поле на близкие величины.

В случае альтернативных конфигураций геометрических изомеров соединения II значения инкрементов составляли бы:  $\Delta(\text{NO}_2\text{-цис}) = -0,16$  и  $\Delta(\text{NO}_2\text{-транс}) = -1,15$  м. д. Как и для протона 1-Н в этом случае трудно объяснить слишком большое смещение сигнала протона 8-Н в сильное поле от нитрогруппы в *транс*-положении (-1,15 м. д.) и большое различие во влиянии этого заместителя при *цис*- и *транс*-расположении.

Отметим, что в силу математических ограничений простой схемы инкрементов влияние бензоильной группы в *транс*-положении к протонам 1-Н и 8-Н на химические сдвиги этих протонов не учитывалось. Наличие в положении 10 в изомерах II-E и II-Z двух объемных поляризованных заместителей, в силу их стерических и электростатических взаимодействий, изменяет их ориентацию относительно экзоциклической двойной связи, бензоильного и пиридинового фрагментов, изменяя тем самым электронное и магнитно-анизотропное влияние на химические сдвиги протонов 1-Н и 8-Н по сравнению с многозамещенными аналогами. Выделить каждый из этих вкладов упрощенной схемы инкрементов не представляется возможным, однако на основании вычисленных значений  $\Delta(\text{NO}_2)$  по химическим сдвигам протонов 1-Н и 8-Н для альтернативных структур можно полагать, что строение изомеров соединения II установлено достаточно убедительно.

Учитывая возможности синтеза  $\alpha$ -аминокетонов, мы изучили восстановление нитропроизводного II в различных условиях. В качестве восстановителей использовали цинк в спирто-аммиачной среде в присутствии ацетата аммония, а также в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида и водород в присутствии никеля Ренея при атмосферном давлении. Ни в одном из опытов образования продуктов восстановления нитрогруппы зафиксировать не удалось. Во всех случаях наблюдали отщепление нитрогруппы. Восстановление 9-( $\alpha$ -нитробензилиден)-4-азафлуорена цинковой пылью в спирто-аммиачном растворе протекает легко, давая 9-( $\alpha$ -аминобензилиден)-4-азафлуорен с выходом 74% [2]. При восстановлении нитросоединения II в тех же условиях вместо ожидаемого 9-( $\alpha$ -аминофенацилиден)-4-азафлуорена или продуктов его конденсации выделены 4-азафлуоренон (45%) и бензамид (10%).

Бензамид образуется, вероятно, в результате расщепления продукта присоединения аммиака по карбонильной группе бензоильного радикала. Образующийся при этом 9-нитрометилден-4-азафлуорен, присоединяя воду по ретро-реакции Генри [4, 5], превращается в 4-азафлуоренон. Высокий

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  растворов соединений I—III в  $\text{CDCl}_3$

| Соединение | Химический сдвиг, $\delta$ , м. д. (мультиплетность) |                   |                   |             |                           |                           |                           |                           |                           |  |          |                 |  |
|------------|--|-------------------|-------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--|----------|-----------------|--|
|            | 1-Н <sup>*2</sup>                                    | 2-Н <sup>*2</sup> | 3-Н <sup>*2</sup> | 5-Н         | 6-Н                       | 7-Н                       | 8-Н                       | 9-Н                       | 10-Н                      | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                  |          |                 |  |
|            |  |                   |                   |             |                           |                           |                           |                           |                           | орто   | мета     | пара            |  |
| I*         | Z  | 8,72 (д. д)       | 7,16 (д. д)       | 8,54 (д. д) | 8,00 (м)                  | 7,4...7,7 (м)             |                           | 7,84 (м)                  | —                         | 7,77 (с)   | 8,10 (м) | 7,4...7,7 (м)   |  |
|            | E  | 7,99 (д. д)       | 7,20 (д. д)       | 8,59 (д. д) | 7,98 (д. д) <sup>*3</sup> | 7,48 (д. д) <sup>*3</sup> | 7,33 (д. д) <sup>*3</sup> | 8,29 (д. д) <sup>*3</sup> | —                         | 7,55 (с)   | 8,10 (м) | 7,4...7,7 (м)   |  |
| II*        | Z  | 7,37 (д. д)       | 6,92 (д. д)       | 8,49 (д. д) | 7,95 (м)                  | 7,4...7,7 (м)             |                           | 7,68 (м)                  | —                         | —  | 8,13 (м) | 7,1...7,7 (м)   |  |
|            | E  | 7,97 (д. д)       | 7,21 (д. д)       | 8,61 (д. д) | 7,95 (м)                  | 7,4...7,7 (м)             |                           | 7,14 (м)                  | —                         | —  | 8,13 (м) | 7,1...7,7 (м)   |  |
| III        |  | 7,82 (д. д)       | 7,14 (д. д)       | 8,58 (д. д) | 8,10 (м)                  | 7,35...7,65 (м)           |                           | —                         | 4,77 (д. д) <sup>*4</sup> | 3,59 (A) (д. д) <sup>*4</sup><br>3,35 (B) (д. д) <sup>*4</sup> | 7,99 (м) | 7,35...7,65 (м) |  |

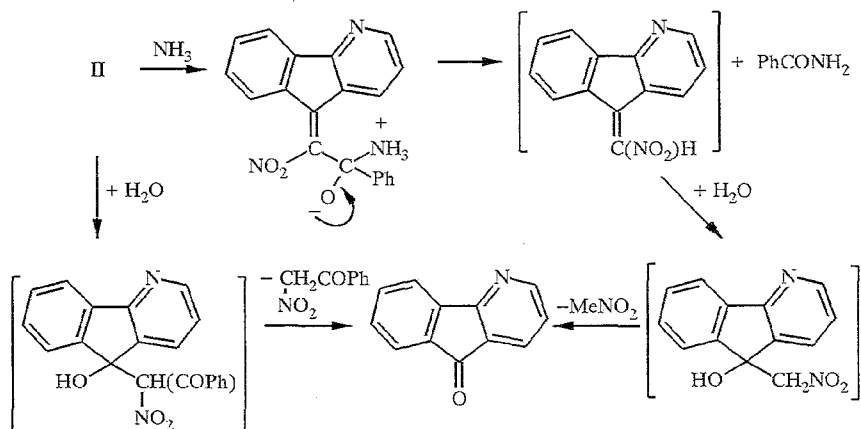
\* Измерения проведены для смесей изомеров I-E—I-Z от 3 : 1 до 5 : 1; II-E—II-Z от 1 : 1 до 3 : 1.

<sup>\*2</sup> J<sub>12</sub> = 7,9 Гц; J<sub>13</sub> = 1,5 Гц; J<sub>23</sub> = 4,9 Гц.

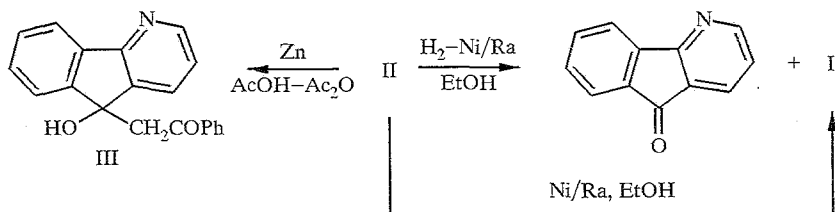
<sup>\*3</sup> J<sub>56</sub> = J<sub>67</sub> = J<sub>78</sub> = 7,6 Гц; J<sub>57</sub> = J<sub>68</sub> = 1,2 Гц.

<sup>\*4</sup> J<sub>9,10A</sub> = 5,8 Гц; J<sub>9,10B</sub> = 8,2 Гц; J<sub>10A,10B</sub> = 18,0 Гц.

выход последнего позволяет предполагать протекание ретро-реакции Генри и для соединения II.



При восстановлении соединения II цинковой пылью в кипящей смеси уксусного ангидрида с ледяной уксусной кислотой [6] образуется сложная смесь продуктов реакции, среди которых 4-азафлуоренон не обнаружен. Из этой смеси хроматографически с выходом 12% выделен 9-фенацил-4-азафлуорен (III):



При восстановлении соединения II в присутствии никеля Ренея при атмосферном давлении при  $40^\circ\text{C}$  получены 4-азафлуоренон (42%) и смесь изомеров 9-фенацилиден-4-азафлуорена (I, 29%). 4-Азафлуоренон образуется, по-видимому, в результате ретро-реакции Генри, так как в абсолютном спирте соединение II в приведенных выше условиях при  $20^\circ\text{C}$  не изменяется. Экспериментально показано, что карбонильная группа 4-азафлуоренона на никеле Ренея при атмосферном давлении не восстанавливается, более того, 4-азафлуоренон-9 в этих условиях превращается в 4-азафлуоренон. Заметим, что нитропроизводное II отщепляет нитрогруппу на никеле Ренея в 95% спирте и в отсутствие водорода; в этом случае выход соединения I составляет 71%.

Таким образом, бензоильная группа в бензопиридофульвене II обуславливает высокую лабильность нитрогруппы в  $\alpha$ -положении при восстановлении. Наличие же двух электроноакцепторных групп при экзоциклической двойной связи в соединении II делает ее чувствительной к действию нуклеофилов и обуславливает протекание ретро-реакции Генри.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в таблетках KBr; масс-спектры — на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов, при ионизирующем напря-

жении 70 эВ. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  1...2% растворов веществ в  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометре Bruker WP-200 при 30 °С. Химические сдвиги измеряли относительно внутреннего эталона ТМС. Отнесения сигналов спектров к конкретным протонам молекул I—III были подтверждены спектрами двойного резонанса. Для хроматографии на колонке использованы оксид алюминия II ст. акт. по Брокману, и силикагель марки L 100/140. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Alufol и Silufol UV-254. Проявление парами иода.

9-( $\alpha$ -Нитрофенацилиден)-4-азафлуорен (II). К раствору 0,5 г (1,77 ммоль) смеси изомеров 9-фенацилиден-4-азафлуорена в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 20 °С добавляют 1,5 мл дымящей азотной кислоты ( $d = 1,5 \text{ г/см}^3$ ) и перемешивают 16 ч при 20 °С. Смесь выливают в 100 мл воды и подщелачивают насыщенным раствором соды до pH 9...10. Продукты реакции экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат сульфатом магния. Выделяют 0,49 г (84%) смеси Z- и E-изомеров II, желтые кристаллы,  $R_f$  0,52 (Silufol, гексан—этилацетат, 2 : 1),  $T_{\text{пл}}$  118...121 °С (гептан—этилацетат, 2 : 1). ИК спектр: 1670 (CO), 1532 и 1352  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 328 ( $\text{M}^+$ , 77), 282(4), 254(29), 251(8), 207(96), 177(5), 151(10), 105(100), 77(75). Найдено, %: C 73,1; H 3,8; N 8,8.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 73,2; H 3,7; N 8,5.

9-Фенацил-4-азафлуорен (III). К кипящему раствору 0,5 г (1,52 ммоль) смеси изомеров II в смеси 0,16 г (1,52 ммоль) уксусного ангидрида и 30 мл уксусной кислоты при перемешивании порциями добавляют в течение 30 мин 1,8 г (28,2 ммоль) цинковой пыли. Кипятят 2,5 ч. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют содой. Экстрагируют эфиром, сушат сульфатом магния. Выделяют 0,05 г (12%) соединения III, белые кристаллы с  $T_{\text{пл}}$  105...108 °С (гексан—этилацетат, 1 : 1),  $R_f$  0,54 (Silufol, гексан—этилацетат, 1 : 1). ИК спектр: 1675  $\text{см}^{-1}$  (CO). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 285 ( $\text{M}^+$ , 23), 180(50), 166(22), 153(10), 105(100), 77(10). Найдено, %: C 84,2; H 5,0; N 5,1.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}$ . Вычислено, %: C 84,2; H 5,3; N 4,9.

Восстановление соединения II цинковой пылью в спирто-аммиачной среде. Смесь 0,6 г (1,83 ммоль) соединения II, 0,24 г (3,66 ммоль) цинковой пыли, 0,3 г (3,66 ммоль) ацетата аммония, 50 мл 25% водного раствора аммиака и 50 мл этанола выдерживают 1 сут при 20 °С. Спирт отгоняют. Водный слой экстрагируют хлороформом, сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки хлороформа хроматографируют на колонке с оксидом алюминия (1,5 × 30 см), элюент этилацетат—гексан, 1 : 5. Выделяют 0,05 г (15%) 4-азафлуоренона, желтоватые кристаллы,  $T_{\text{пл}}$  137...140 °С,  $R_f$  0,46 (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). Лит. данные [7]:  $T_{\text{пл}}$  139...143 °С. Найдено:  $\text{M}^+$  181.  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}$ . Вычислено, %: M 181. Затем выделяют 0,021 г (9%) бензамида, бесцветные кристаллы. В пробе смешения с эталонным образцом плавится без температурной депрессии.

*Работа выполнена при финансовой поддержке ГКРФ по ВО, НТП «Тонкий органический синтез», грант ФТ-15.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Charles G. // Bull. soc. chim. Fr. — 1962. — N 2. — P. 234.
2. Варламов А. В., Левов А. Н., Фомичев А. А., Алиев А. Э., Душ Сантуш С., Устенко А. А., Пашенцева И. Л., Простаков Н. С. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 212.
3. Простаков Н. С., Михалис Макули, Михайлова Н. М., Сергеева Н. Д. // ХГС. — 1984. — № 4. — С. 510.
4. Convert O., Armand J. // Compt. Rend. — 1966. — Vol. 162. — P. 1013.
5. Bonetti G. A., De Savigny C. B., Michaleski C., Rosental R. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 237.
6. Любчанская В. М., Граник В. Г. // ХГС. — 1990. — № 5. — С. 597.
7. Kruber O., Rappen L. // Chem. Ber. — 1948. — Bd 81. — S. 483.