

Н. М. Михайлова, А. Н. Левов, С. В. Гозун, О. О. Тимонина,
Ф. Тозе, А. В. Варламов

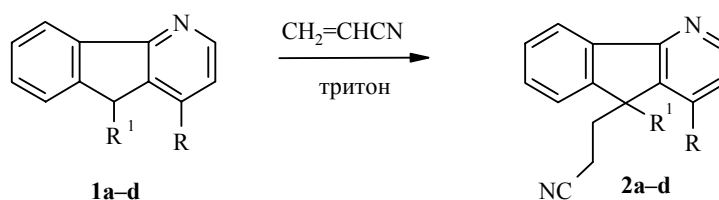
ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АЗАФЛУОРЕНОВ
СИНТЕЗ СПИРО[4-АЗАФЛУОРЕН-9-ЦИКЛОПЕНТЕНОВ]

Цианэтилирование 9-фенацил(β-гидрокси-β-фенилэтил-, ацетамидо)-4-азафлуоренов в условиях реакции Михаэля протекает региоселективно по положению 9. 1-Амино-4-азафлуорен в этих условиях образует 1-(N,N-ди-β-цианоэтиламино)-9-β-цианоэтил-4-азафлуорен. Осуществлена циклизация 9-фенацил-9-β-цианоэтил-4-азафлуорена в 1'-циано-2'-фенилспиро[4-азафлуорен-9,4'-циклопентен] и 1'-имино-2'-гидроксibenзилиденспиро-[4-азафлуорен-9,3'-циклопентан], замещенные по пятичленному фрагменту.

Ключевые слова: азафлуорен, спироазафлуоренциклопентан, спироазафлуоренциклопентен, внутримолекулярная циклизация, цианэтилирование.

4-Азафлуорен легко алкилируется в условиях реакции Михаэля с образованием 9,9-ди-(β-R-этил)замещенных производных, на основе которых могут быть получены спироаннелированные по положению 9 4-азафлуорены [1]. Такого рода спиросоединения интересны с точки зрения их потенциальной биологической активности. Поведение в условиях реакции Михаэля азафлуоренов, имеющих два реакционных центра, не изучалось.

В настоящей работе изучена регионаправленность цианэтилирования в условиях реакции Михаэля в присутствии тритона Б 9-фенацил(β-гидрокси-β-фенилэтил-, ацетамидо)-4-азафлуоренов **1a–c** и 1-амино-4-азафлуорена (**1d**). Синтез соединений **1c** и **1d** описан в работах [2, 3]. Азафлуорен **1b** получен восстановлением 9-фенацилпроизводного **1a** алюмогидридом лития в эфире. Реакция Михаэля у азафлуоренов **1a–d** может протекать как по положению атома C₍₉₎, так и по метиленовой (гидроксильной, амидной) группе заместителя при атоме C₍₉₎ или по аминогруппе в положении 1.

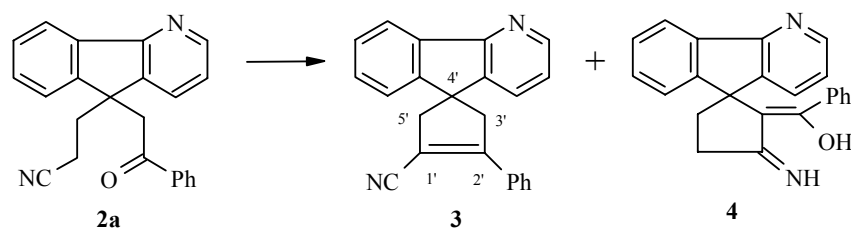


1 a–c R = H, **d** R = NH₂; **2 a–c** R = H, **d** R = N(CH₂CH₂CN)₂;
1, 2 a R¹ = CH₂COPh, **b** R¹ = CH₂CH(OH)Ph, **c** R¹ = NHAc, **d** R¹ = H

Цианэтилирование соединений **1a–c** протекает региоселективно по атому $C_{(9)}$ с образованием β -цианэтилзамещенных азафлуоренов **2a–c** с выходами 26–55%. Такое направление реакции обусловлено большой стабильностью промежуточного $C_{(9)}$ -карбаниона за счет делокализации отрицательного заряда по азафлуореновой системе. Цианэтилирование соединения **1d** протекает как по положению 9, так и по аминогруппе с образованием три- β -цианэтилзамещенного соединения **2d** (выход 30%). В отсутствие катализатора цианэтилирование соединения **1d** по аминогруппе в кипящем ацетонитриле не происходит, что, по-видимому, обусловлено ее низкой нуклеофильностью. Цианэтилирование соединений **1a–c** сопровождалось осмолением. При цианэтилировании соединения **1a** с выходом 5% образуется 9-фенацилиден-4-азафлуорен, по-видимому, вследствие окисления промежуточного $C_{(9)}$ -карбаниона. Осуществить алкилирование 9-фенацилзамещенного **1a** акриламидом, этил- и бутил-акрилатами в условиях, аналогичных цианэтилированию, не удалось.

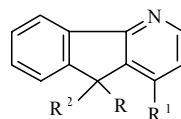
При восстановлении карбонильной группы в соединении **2a** до гидроксильной боргидридом натрия с выходом 60% получен азафлуорен **2b**, который, в отличие от выделенного при цианэтилировании индивидуального изомера **1b**, по данным спектров ЯМР 1H , представляет собой смесь (1:1.5) двух диастереомеров (таблица).

С целью получения перспективных в биологическом плане спиросоединений, содержащих фрагмент 4-азафлуорена, была осуществлена циклизация соединения **2a** под действием этилата натрия. В этих условиях реализуются оба возможных направления циклизации с участием метиленовых групп как CH_2CN , так и CH_2CO . Хроматографически из реакционной среды с равными выходами (20%) выделены 1'-циано-2'-фенилспиро[4-азафлуорен-9,4'-циклопентен] (**3**) и 1'-имино-2'-бензоилспиро[4-азафлуорен-9,3'-циклопентан] (**4**), по данным ИК спектроскопии, существующий в енольной форме.



В ИК спектрах соединений **2a–d** и **3** в области $2218\text{--}2252\text{ см}^{-1}$ присутствует характеристическая полоса валентных колебаний группы CN. Валентным колебаниям CO в соединении **2a** отвечает полоса 1670 см^{-1} , а в соединении **2c** – 1650 см^{-1} . В ИК спектре азафлуорена **2b** присутствует широкая полоса связанного гидроксила при 3200 см^{-1} . В ИК спектре спиросоединения **4** полосы поглощения в области валентных колебаний CO отсутствуют. Интенсивная полоса при 1603 см^{-1} обуславливается наличием группировки $-C(OH)=C-C=NH$ и указывает на существование соединения **4** в енольной форме, которая стабилизируется водородной связью. В ИК спектре соединения **4** в растворе $CHCl_3$ ($c = 0.0296$ моль/л), наряду с широкой полосой валентных колебаний групп NH и OH при

Спектры ЯМР ¹H замещенных и спироаннелированных азафлуоренов 1–4



Соединение*	Химические сдвиги, δ, м. д. (КССВ, J, Гц)						
	R ¹	H-2	H-3	H-5, м	H-6–8, м	R ²	R
1a	7.82 (д. д, J = 7.6, J = 1.5)	7.14 (д. д, J = 7.6, J = 4.9)	8.58 (д. д, J = 1.5, J = 4.9)	8.10	7.65–7.35	4.77 (д. д, J = 5.80, J = 8.20)	3.59 (д. д, J = 18.0, J = 5.8, CH _A –C ₍₉₎); 3.35 (д. д, J = 18.0, J = 8.2, CH _B –C ₍₉₎); 7.99 (м, C ₆ H ₅)
maj-1b	7.25–8.19 (м)	7.19 (д. д, J = 7.6, J = 5.2)	8.52 (д. д, J = 5.2, J = 1.2)	9.06	9.19–7.25	4.20 (м)	4.93 (м, CHOH); 2.65–1.90 (м, CH ₂ –C ₍₉₎); 8.19–7.25 (м, C ₆ H ₅)
min-1b	7.25–8.19 (м)	7.08 (д. д, J = 7.6, J = 5.2)	8.46 (д. д, J = 5.2, J = 1.2)	7.95	8.19–7.25	4.20 (м)	4.93 (м, CHOH); 2.65–1.90 (м, CH ₂ –C ₍₉₎); 8.19–7.25 (м, C ₆ H ₅)
2a	7.29 (д. д, J = 7.6, J = 1.5)	7.19 (д. д, J = 7.6, J = 4.9)	8.60 (д. д, J = 4.9, J = 1.5)	8.07	7.74–7.30	3.10–2.90 (м); 2.00–2.55 (м); 1.57 (м)	3.43 и 3.62 (AB) (J = 16.8, CH ₂ CO); 7.74–7.30 (м, C ₆ H ₅)
maj-2b	7.37 (д. д, J = 8.0, J = 1.8)	6.98 (д. д, J = 8.0, J = 5.0)	8.46 (д. д, J = 5.0, J = 1.8)	8.06	8.86–7.11	2.63–2.36 (м); 1.65–1.36 (м)	2.71 и 2.47 (м, J = 14.4, CH ₂); 4.06 (м, CH); 1.54 (J = 4.0, OH); 8.86–7.11 (C ₆ H ₅)
min-2b	7.87 (д. д, J = 8.0, J = 1.8)	7.29 (д. д, J = 8.0, J = 5.0)	8.57 (д. д, J = 5.0, J = 1.8)	7.99	8.86–7.11	2.63–2.36 (м); 1.65–1.36 (м)	2.65 и 2.36 (м, J = 14.4, CH ₂); 4.06 (м, CH); 1.64 (J = 4.0, OH); 8.86–7.11 (C ₆ H ₅)
2c	8.24 (д. д, J = 7.6, J = 1.5)	7.22 (д. д, J = 7.6, J = 4.9)	8.60 (д. д, J = 4.9, J = 1.5)	8.02	7.7–7.4	3.22 (м); 2.82 (м); 1.80 (т, J = 7.9)	5.86 (уш. с, NH); 1.95 (с, Ac)
2d	–	6.45 (д, J = 5.8)	8.40 (д, J = 5.8)	8.02	7.30–7.50	2.50–2.30 (м); 1.59 (т)	4.80 (т, H-9); 2.90–2.60 (м, CH ₂ N)
3	7.79 (д. д, J = 7.7, J = 1.5)	7.20 (д. д, J = 7.7, J = 4.9)	8.60 (д. д, J = 4.9, J = 1.5)	8.04	7.83–7.40	3.52, 3.42, 3.38 и 3.37 (4H, м, J = 16.5, J = 2.2); 7.83–7.40 (м, C ₆ H ₅)	
4	7.55 (д. д, J = 7.6, J = 1.5)	7.03 (д. д, J = 7.6, J = 4.9)	8.36 (д. д, J = 4.9, J = 1.5)	–**	7.45–7.25	3.15–2.85 и 2.30–2.20 (4H, м); 6.86–6.16 (м, C ₆ H ₅)	

*maj – мажорный изомер, min – минорный изомер.

**Определить химический сдвиг или КССВ не удалось из-за взаимного перекрытия сигналов.

3291 cm^{-1} , появляются узкие полосы при 3491 и 3403 cm^{-1} , которые можно отнести к валентным колебаниям групп ОН и NH, связанных внутримолекулярной связью с одним мостиком. В масс-спектрах соединений **1b**, **2a–c**, **3** и **4** наблюдаются пики молекулярных ионов различной интенсивности, соответствующие их брутто-формулам.

В спектрах ЯМР ^1H всех соединений (таблица) присутствуют сигналы всех протонов, имеющих в молекулах. Сигналы протонов пиридинового фрагмента молекул Н-1,2,3 наблюдаются в виде трех групп сигналов, представляющих собой дублеты дублетов с характерными для пиридинов КССВ $J_{12} = 7.6\text{--}8.0$, $J_{13} = 1.5\text{--}1.8$ и $J_{23} = 4.9\text{--}5.8$ Гц. Метиленовые протоны β -цианоэтильного радикала при атоме $\text{C}_{(9)}$ проявляются в виде двух мультиплетов в области 1.36–1.80 (2H) и 2.36–3.22 м. д. (2H).

В спектрах ЯМР ^1H фенацилзамещенного азафлуорена **2a** протоны группы CH_2CN химически неэквивалентны и наблюдаются в виде двух мультиплетов в области 2.55–2.80 и 2.90–3.10 м. д., каждый с интегральной интенсивностью 1H. Метиленовые протоны радикала R^1 при атоме $\text{C}_{(9)}$ в спектрах соединений **2a,b** проявляются в виде дублета дублетов (**2a**) и мультиплета (**2b**) с геминальными КССВ $J = 16.8$ и $J = 14.4$ Гц соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре IR-75 в таблетках КВг. Масс-спектры регистрировали на приборе Varian MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем излучении 70 эВ. Спектры ЯМР ^1H ~3% растворов синтезированных веществ в CDCl_3 регистрировали при 30 °С на приборе Bruker WP-200 (200 МГц), внутренней стандарт ТМС. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – Al_2O_3 1 ст. акт. по Брокману.

9-Фенацил-4-азафлуорен (1a). К раствору 4 г (14.4 ммоль) 9-фенацилиден-4-азафлуорена в 140 мл смеси этанола и 25% раствора аммиака (1:1) прибавляют 1.85 г (28.2 ммоль) цинковой пыли, 2.17 г (28.2 ммоль) ацетата аммония и кипятят 4 ч (контроль ТСХ). Раствор декантируют и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Получают 3.17 г (79%) соединения **1a**, бесцветные кристаллы, т. пл. 104–106 °С (из смеси гексан–этилацетат, 2:1), R_f 0.53 (гексан–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1673 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 285 [$\text{M}]^+$ (41); 180 (71); 179 (25); 166 (29); 152 (13); 105 (100); 77 (51). Найдено, %: С 84.01; Н 5.14; N 4.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}$. Вычислено, %: С 84.20; Н 5.26; N 4.91. М 285.

9-(1-Гидрокси-1-фенилэтил)-4-азафлуорен (1b). К раствору 0.41 г (1.44 ммоль) соединения **1a** в 150 мл абсолютного эфира прибавляют пятикратный избыток алюмогидрида лития. Перемешивают 4 ч при 20 °С (контроль ТСХ). Осторожно разлагают водой. Экстрагируют эфиром, сушат MgSO_4 . Получают 0.37 г (92%) соединения **1b**, светло-желтые кристаллы, т. пл. 39–42 °С, R_f 0.31 (гексан–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100–3500 (ОН). Найдено, %: С 83.92; Н 6.02; N 4.62. M^+ 287. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 83.62; Н 5.92; N 4.88. М 287.

9-Фенацил-9-(β -цианоэтил)-4-азафлуорен (2a). Раствор 3 г (10.5 ммоль) **1a**, 1.2 мл тритона Б в спирте и 8.4 г (158.5 ммоль) акрилонитрила в 120 мл абсолютного бензола перемешивают 6 ч при 20 °С (контроль ТСХ). Бензол отгоняют. Остаток хроматографируют на оксиде алюминия (1 \times 20 см), элюент гексан–этилацетат, 1:1. Последовательно элюируют: 1.94 г (55%) соединения **2a** [бесцветные кристаллы, т. пл. 117–121 °С (гексан–этилацетат, 1:1), R_f 0.42 (гексан–этилацетат, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2252 (C \equiv N), 1670 (C=O).

Найдено, %: С 81.96; Н 5.12; N 8.38. M^+ 338. $C_{23}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 81.66; Н 5.33; N 8.28. M 338] и 0.2 г (5%) 9-фенацилиден-4-азафлуорена [т. пл. 147–149 °С (из гептана) [4]. Найдено: M^+ 283. $C_{20}H_{13}NO$. Вычислено: M 283].

9-(β-Гидрокси-β-фенилэтил)-9-(β-цианоэтил)-4-азафлуорен (2b). А. Раствор 0.64 г (2.2 ммоль) соединения **1b**, 0.25 мл тритона Б и 1.42 г (27 ммоль) акрилонитрила в 50 мл абсолютного толуола перемешивают при 0 °С (контроль ТСХ). Добавляют воду, органический слой отделяют, водный экстрагируют эфиром. Объединенный экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток 0.6 г после отгонки растворителей кристаллизуют из смеси гексан–этилацетат. Получают 0.2 г (26%) соединения **2b**, бесцветные кристаллы, т. пл. 182–184 °С, R_f 0.27 (гексан–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2250 ($C\equiv N$), 3100–3300 (ОН). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 340 [M]⁺ (12); 233 (3.5); 194 (100); 180 (69); 107 (31); 77 (30). Найдено, %: С 81.40; Н 5.91; N 8.40. $C_{23}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 81.18; Н 5.88; N 8.24. M 340.

Б. К раствору 0.2 г (0.59 ммоль) **2a** в 20 мл ацетонитрила прибавляют 0.025 г (0.59 ммоль) боргидрида натрия и кипятят 1 ч (контроль ТСХ). Ацетонитрил отгоняют в вакууме, прибавляют 20 мл воды, экстрагируют эфиром (3 × 20 мл). Экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток 0.2 г после отгонки эфира кристаллизуют из смеси гексан–этилацетат, 1:1. Получают 0.12 г (60%) соединения **2b**, бесцветные кристаллы, т. пл. 151–155 °С, R_f 0.31 (гексан–этилацетат, 1:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2253 ($C\equiv N$), 3100–3300 (ОН). Найдено, %: С 81.48; Н 6.13; N 8.38. M^+ 340. $C_{23}H_{20}N_2O$. Вычислено, %: С 81.18; Н 5.88; N 8.24. M 340.

9-Ацетамидо-9-(β-цианоэтил)-4-азафлуорен (2c). Раствор 1 г (4.5 ммоль) соединения **1c**, 0.6 мл тритона Б и 3.6 г (67 ммоль) акрилонитрила в 100 мл абсолютного бензола перемешивают при 20 °С в течение 4 ч (контроль ТСХ). Прибавляют 20 мл воды, органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом. Объединенный экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток после отгонки растворителей кристаллизуют из смеси этилацетат–этанол. Получают 0.65 г (52%) соединения **2c**, бесцветные кристаллы, т. пл. 223–225 °С, R_f 0.34 (2-пропанол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2250 ($C\equiv N$), 1670 ($C=O$), 3300, 3070 (NH). Найдено, %: С 73.80; Н 5.50; N15.16. M^+ 277. $C_{17}H_{15}N_3O$. Вычислено, %: С 73.65; Н 5.42; N 15.16. M 277.

1-(N,N-Ди(β-цианоэтил)амино)-9-(β-цианоэтил)-4-азафлуорен (2d). Раствор 0.3 г (1.65 ммоль) соединения **1d**, 10 капель тритона Б и 1 мл (16.5 ммоль) акрилонитрила в 5 мл абсолютного бензола нагревают 10 ч при 45–50 °С (контроль ТСХ). Бензол отгоняют, остаток хроматографируют на оксиде алюминия (1 × 30 см), элюент гексан–этилацетат, 1:1. Выделяют 0.16 г (30%) соединения **2d**, желтые кристаллы, т. пл. 98–100 °С (гексан–этилацетат, 1:1), R_f 0.4 (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2230 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 341 [M]⁺ (35); 301 (30); 287 (100); 260 (15); 246 (30); 234 (40); 219 (22); 194 (20); 178 (150); 166 (10); 151 (15); 139 (5); 126 (5); 110 (10); 83 (15); 54 (30); 43 (25). Найдено, %: С 74.20; Н 5.61; N 20.73. $C_{21}H_{19}N_5$. Вычислено, %: С 73.90; Н 5.57; N 20.53. M 341.

1'-Циано-2'-фенилспиро[4-азафлуорен-9,4'-циклопентен] (3) и 1'-имино-2'-гидроксibenзилиденспиро[4-азафлуорен-9,3'-циклопентан] (4). Раствор 0.5 г (1.47 ммоль) соединения **2a** и 0.3 г (4.43 ммоль) этилата натрия в 40 мл абсолютного этанола кипятят 2 ч (контроль ТСХ). Спирт отгоняют, к остатку прибавляют 50 мл воды, экстрагируют эфиром. Экстракт сушат $MgSO_4$. Остаток после отгонки эфира хроматографируют на оксиде алюминия (1 × 35 см), элюент гексан–этилацетат, 1:1. Последовательно элюируют 90 мг (20%) спиросоединения **3** [бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145 °С (гексан–этилацетат, 1:1), R_f 0.4 (этилацетат–гексан, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2218 ($C\equiv N$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 320 [M]⁺ (100); 319 (75); 293 (10); 267 (12); 243 (15); 193 (8); 180 (12); 166 (22); 103 (9). Найдено, %: С 86.25; Н 5.20; N 8.46. $C_{23}H_{16}N_2$. Вычислено, %: С 86.25; Н 5.0; N 8.75. M 320] и 0.1 г (20%) спиросоединения **4** [желтоватые кристаллы, т. пл. 218–222 °С (гексан–этилацетат, 1:1), R_f 0.30 (этилацетат–гексан, 1:1). ИК спектр ($CHCl_3$), ν , cm^{-1} : 3643–3433 (ОН), 3233–3553 (NH), 2276 и 3450 (NH...ОН и связанные ОН и NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 338 [M]⁺ (58), 337 (100); 294 (10); 233 (42); 217 (12); 192 (10); 180 (12); 167 (5); 105 (22); 77 (40). Найдено, %: С 81.89; Н 5.40; N 8.19. $C_{23}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: С 81.66; Н 5.33; N 8.28. M 338].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. С. Простаков, Б. Х. Сисимбина, С. А. Солдатова, Б. П. Шалимов, К. Г. Монтенегро, Н. И. Леонова, Л. А. Муругова, *ХГС*, 1668 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 1290 (1982)].
2. Н. С. Простаков, Ханна Бу Хабиб, Л. М. Кириллова, О. И. Сорокин, А. В. Варламов, *ХГС*, 967 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 778 (1983)].
3. А. В. Варламов, А. Н. Левов, Ф. Тозе, А. И. Чернышев, В. В. Давыдов, М. А. Рябов, О. А. Егорова, *ХГС*, 1682 (2002). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 1484 (2002)].
4. Н. С. Простаков, Михалис Макули, Н. М. Михайлова, Н. Д. Сергеева, *ХГС*, 510 (1984). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **20**, 413 (1984)].

Российский университет дружбы народов,
Москва 117198
e-mail: avarlamov@sci.pfu.edu.ru

Поступило 14.06.2002
После переработки 24.02.2005