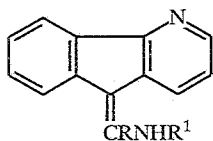


А. В. Варламов, А. Н. Левов, В. В. Давыдов, А. Э. Алиев,
А. П. Крапивко, Г. В. Шибан, А. И. Скоморохова,
Б. Е. Зайцев, Н. С. Простаков

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 9-АМИНО(ФЕНИЛАМИНО)МЕТИЛЕН-
И 9- α -АМИНОБЕНЗИЛИДЕН-4-АЗАФЛУОРЕНОВ
С НЕКОТОРЫМИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

Установлено, что первоначальное протонирование 9-аминометилден-4-азафлуорена проходит по пиридиновому атому азота. При нитрозировании этого азафлуорена образуется оксим 4-азафлуоренона, а при реакции с дихлоркарбеном — 1'-амино-2',2'-дихлорспиро[4-азафлуорен-9,3'-циклопропан]. Ацилирование в зависимости от ацилирующего агента и условий реакции приводит к моно- или диацилпроизводным.

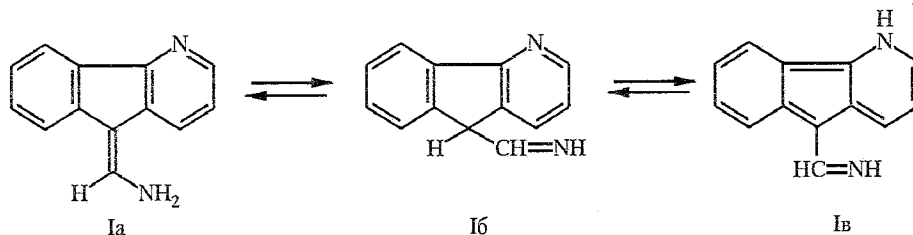
Ранее нами были синтезированы 9-амино (I) [фениламино (II)] метилден- и 9- α -аминобензилиден (III)-4-азафлуорены [1].



I, II R = H; III R = C₆H₅; I, III R = H; II R = C₆H₅

С целью установления строения и изучения химических свойств аминометилдензамещенных 4-азафлуоренов, а также получения их производных — потенциально биологически активных соединений — изучено протонирование и нитрозирование соединения I, его взаимодействие с дихлоркарбеном, а также осуществлено ацилирование соединений I—III.

Можно было предположить существование 9-аминометилден-4-азафлуорена (I) в виде таутомеров: енамина Ia, имина Ib и имина-4H Ic.



Анализ ИК и УФ спектров, а также квантово-химические расчеты (метод ППП) однозначно показывают, что соединение I имеет строение енамина Ia. Рассчитанная теплота атомизации $\Delta H_{ат}$ для формы Ia больше, чем для формы Ic (табл. I).

В ИК спектре соединения I в области 1652 см⁻¹ наблюдается интенсивная полоса $\nu_{C=C}$, δ_{NH_2} . Валентные колебания аминогруппы ν_{NH_2} проявляются в виде широкой многокомпонентной полосы в области 3500...2500, на фоне которой имеются четко выраженные максимумы 3460 и 3400 ($\nu_{NH_2}^{as}$) и 3320 и 3280 см⁻¹ ($\nu_{NH_2}^s$). Наличие двух максимумов $\nu_{NH_2}^{as}$ и двух максимумов $\nu_{NH_2}^s$, по-видимому, обусловлено существованием соединения I в виде смеси Z- E-изомеров [1]. Характер полосы ν_{NH_2} свидетельствует об участии

аминогруппы в образовании прочных водородных связей типа N—H...Nsp². С этим согласуется большая разность между экспериментальными и рассчитанными по уравнениям 1 и 2 величинам $\nu_{\text{NH}_2^{\text{S}}}$ ($\Delta = 56 \text{ см}^{-1}$) и $\Delta\nu = \nu_{\text{NH}_2^{\text{as}}} - \nu_{\text{NH}_2^{\text{S}}}$ ($\Delta = 140 \text{ см}^{-1}$) [2, 3].

$$\nu^{\text{S}} = 345,53 + 0,876 \nu^{\text{as}} \quad (1)$$

$$\Delta\nu = \nu^{\text{as}} - \nu^{\text{S}} = 0,4219 \nu^{\text{S}} - 1348,2 \quad (2)$$

Рассчитанный для соединения Ia электронный спектр поглощения хорошо согласуется с экспериментальным (табл. 1). Согласно расчету, длинноволновая полоса 342,5 нм на 81% обусловлена электронным переходом с ВЗМО на НСМО. При этом основной вклад в ВЗМО вносят атомы енаминного фрагмента =C—CH—NH₂ (22, 14 и 18%). Анализ величин π -зарядов в основном и первом возбужденном состояниях показывает, что длинноволновый электронный переход обусловлен в основном переносом электронов с экзоциклической группы =C—CH—NH₂ ($\Delta Q = 0,188 e^-$) на пиридиновый фрагмент ($\Delta Q = -113 e$). Это позволяет использовать положение длинноволновой полосы для сравнения нуклеофильности атомов азота соединения I. Протонирование аминного (sp³-гибридизованного) атома азота исключает его электронную пару из π -системы, что приводит к понижению Евзмо и мало сказывается на Енсмо, где вклад этого атома азота существенно меньше (7%). В результате увеличения $\Delta E = E_{\text{НСМО}} - E_{\text{ВЗМО}}$ будет наблюдаться гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы. Напротив, протонирование пиридинового атома азота увеличивает его электроноакцепторные свойства, что приводит к уменьшению ΔE , так как в этом случае Енсмо понижается сильнее, чем Евзмо. В результате в электронном спектре поглощения должен наблюдаться bathochromный сдвиг длинноволновой полосы. Результаты квантово-химических расчетов соединения I и его протонированных форм Iг—е приведены в табл. 1 и на рис. 1.

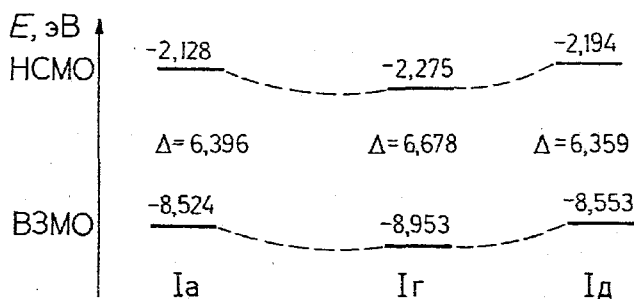
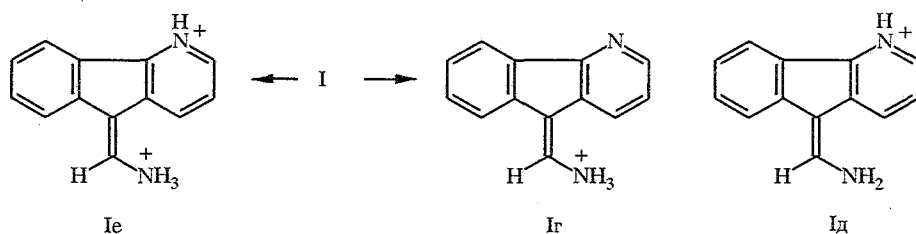


Рис. 1. Рассчитанные энергии НСМО и ВЗМО аминометиленазафлуорена I и его протонированных форм Iг, Iд

Расчетные и экспериментальные данные протонирования
аминометиленазафлуорена I

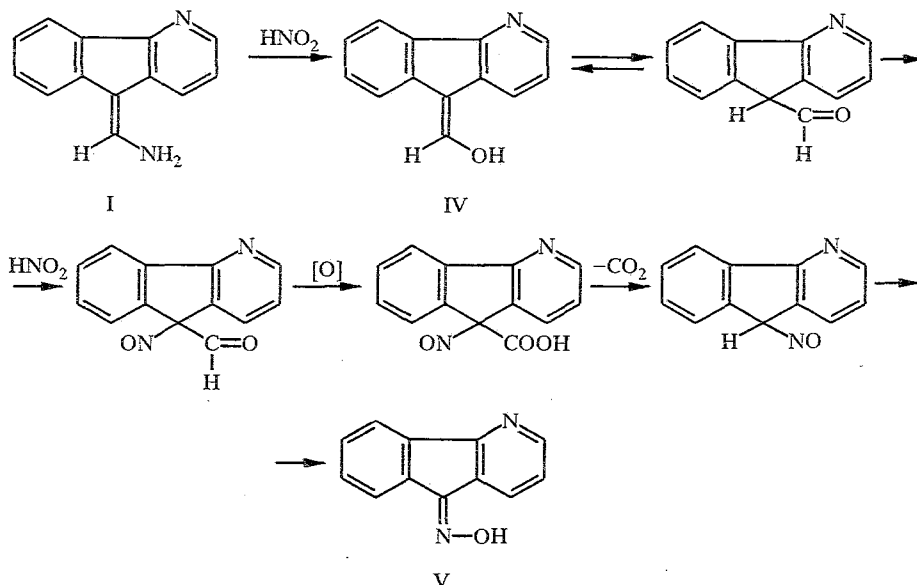
Соединение	Δn_{HAT}^0 , эВ	M_{solv}	УФ спектры	
			расчетный λ , нм (f)	экспериментальный λ , нм ($\lg \epsilon$)
Ia	128,87	0,575	342,5 (0,44); 313,2 (0,66); 300 (0,32)	334 (4,08); 316 (4,12); 271 (4,03); 256 (4,04); 251 (4,03); 231 (пл) (4,26); 226 (4,30); 204 (3,84)
Iв	127,91	2,324	636 (0,06); 382 (0,19); 335,4 (0,553)	—
Iг	132,03	0,298	328,7 (0,26); 313 (0,11); 292 (0,10)	—
Id	133,52	1,304	350,1 (0,35); 321,6 (0,10); 314,9 (0,47)	340 (4,29); 272 (4,16); 246 (4,04); 224 (4,18)*
Ie	136,69	1,037	335,1 (0,30); 319,3 (0,14); 299 (0,25)	326 (4,16); 251 (3,70); 243 (3,70); 210 (4,01)* ²

* Спектр записан с HCl.

*² Спектр записан с конц. H₂SO₄.

Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами расчета. При действии соляной кислоты на соединение I в электронном спектре поглощения наблюдается bathochromный сдвиг длинноволновой полосы на $\sim 6 \text{ см}^{-1}$, что указывает на протонирование пиридинового атома азота. При этом полосы 251 и 256 нм гипсохромно сдвигаются до 246 нм. Лишь в концентрированной серной кислоте наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволновой полосы (на 8 нм), что указывает на образование дианиона Ie.

Нитрозирование соединения I азотистой кислотой проводили в среде соляной или уксусной кислот. В обоих случаях в качестве основного продукта получен оксим 4-азафлуоренона с выходом 79%.

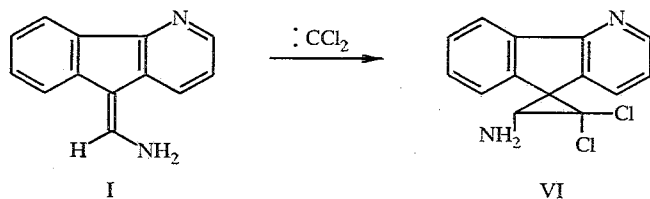


Вероятно, первоначально образуется 9-гидроксиметил-4-азафлуорен (IV), который нитрозируется в оксо-форме с образованием 9-нитрозо-9-формил-4-азафлуорена. Затем происходит окисление альдегидной группы,

Химические сдвиги протонов в спектрах ПМР ацилированных
9-аминометилеи-4-азафлуоренов (VII—XI) в CDCl_3

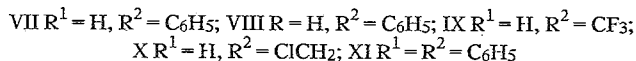
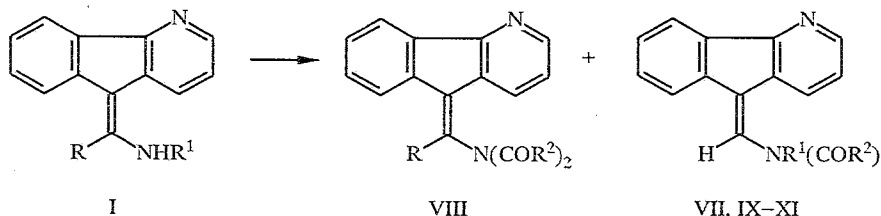
Соединение (изомер)		Химические сдвиги, δ м. д.									Соотношение Z : E изомеров	
		1-Н	2-Н	3-Н	5-Н	6-Н	7-Н	8-Н	10-Н	N—Н		заместители боковой цепи
VII	Z	8,01	7,28	8,58	8,06	7,42	7,45	7,60...7,70	8,28	8,70	7,60...7,70 (3H, C_6H_5), 8,95...8,99 (2H, C_6H_5)	1 : 1
	E	7,86	7,23	8,55	8,19	7,50	7,54	7,82	8,21	8,80	7,60...7,70 (3H, C_6H_5), 8,95...8,99 (2H, C_6H_5)	
VIII	Z	8,93	7,30	8,57	8,01	7,41	7,31	7,64	8,05	—	8,31 (O—H), 7,50...7,77 (C_6H_5)	1 : 1,5
	E	7,82	7,09	8,51	8,04	7,54	7,54	8,78	7,96	—	8,31 (O—H), 7,50...7,77 (C_6H_5)	
IX	Z	7,96	7,78	8,60	8,04	7,44...7,48		7,54	7,86	8,23	—	1 : 1
	E	7,79	7,25	8,58	8,15	7,52...7,56		7,74	7,80	8,34	—	
X	Z	7,93	7,20	8,54	8,16	7,48...7,52		7,64	7,86	9,30	4,34 CH_2Cl	1 : 1,7
	E	7,84	7,24	8,57	8,05	7,40...7,44		7,74	7,94	9,14	4,34 CH_2Cl	
XI	Z	7,29	6,92	8,44	8,00	7,35	7,47	7,71	7,64	—	7,59 (O—H); 7,20...7,35 (C_6H_5)	2 : 1
	E	7,89	7,17	8,53	8,00	7,35	7,47	7,25	7,64	—	7,59 (O—H); 7,20...7,35 (C_6H_5)	

декарбосилирование и изомеризация 9-нитрозо-4-азафлуорена в оксим V. Это предположение было подтверждено превращением 9-формилзамещенного 4-азафлуорена IV [1] в оксим V под действием азотистой кислоты. Реакция соединения I с дихлоркарбеном проводилась в хлороформе в присутствии 18-краун-6, дихлоркарбен генерировали действием раствора едкого натра. Из реакционной смеси хроматографически с низким выходом выделен 1'-амино-2',2'-дихлорспиро[4-азафлуорен-9,3'-циклопропан] (VI).



Спиросоединение VI — маслообразное вещество желтого цвета, быстро темнеющее на воздухе. По данным ТСХ, оно представляет смесь двух геометрических изомеров. В его масс-спектре пик молекулярного иона отсутствует, что характерно для распада гем-дихлорзамещенных циклопропанов [4]. Наличие в масс-спектре* фрагментных ионов $[M-Cl]^+$ 241/243 (85^{*2}) и $[M-HCl]^+$ 240/242 (27^{*2}) подтверждает строение соединения VI.

Ацилирование соединений I—III осуществляли уксусным и трифторуксусным ангидридами, хлористым бензоилом и хлорацетилхлоридом. При взаимодействии соединения I с двумя молями хлористого бензоила образуется, в основном, (выход 74%) 9-(бензоиламинотетил)-4-азафлуорен (VII). Дибензоилпроизводное VIII выделено с выходом 5%. При использовании в реакции четырехкратного мольного избытка хлористого бензоила соединения VIII, образуется с количественным выходом.



Ацилирование соединения I четырехкратным мольным избытком трифторуксусного ангидрида приводит к монотрифторацетильному производному IX. При хлорацетилировании соединения I в бензоле в присутствии триэтиламина образуется сложная смесь веществ, из которой с небольшим выходом выделено хлорацетильное производное X. При бензоилировании соединения II получен 9-(N-фенил-N-бензоиламинотетил)-4-азафлуорен (XI).

Ранее было показано [1], что при кипячении 9-(α -аминобензилиден)-4-азафлуорена III в уксусном ангидриде образуется 9-(α -диацетиламинобензилиден)-4-азафлуорен.

* Интенсивность для изотопа ^{35}Cl .

*² Здесь и далее приведены значения m/z (интенсивность).

Строение ациламинозамещенных метилен- и бензилиденазафлуоренов VII—XI доказано с помощью ИК, ПМР спектроскопии (табл. 2) и масс-спектроскопии.

В масс-спектрах соединений VII—XI наблюдаются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. В их ИК спектрах в области $1632\text{--}1674\text{ см}^{-1}$ присутствует полоса валентных колебаний экзоциклической связи C=C. Полоса валентных колебаний связи C=O амидной группы наблюдается в области $1704\text{--}1763\text{ см}^{-1}$. Так как исходные аминометилен- и бензилидензамещенные азафлуорены представляли смеси геометрических изомеров, то и продукты ацилирования VII—XI также представляли смеси Z- и E-изомеров. Конфигурации этих изомеров устанавливались по величинам химических сдвигов протонов 1-Н и 8-Н в их спектрах ПМР. В случае соединений VII—XI изомеру с более слабополюсным сигналом протона 1-Н приписана Z-конфигурация, а изомеру с более слабополюсным сигналом протона 8-Н — E-конфигурация. В случае соединения XI, учитывая экранирующий эффект фенильного заместителя при атоме азота, изомеру с более сильнополюсным сигналом 1-Н приписана Z-конфигурация, а изомеру с более сильным сигналом протона 8-Н — E-конфигурация.

Таким образом, количество ацильных групп, вступающих при ацилировании по экзоциклическому атому азота, зависит от строения и количества вводимого в реакцию ацилирующего реагента, а также от строения субстрата.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрометрах UR-20 и Specord 75-IR в таблетках KBr. УФ спектры записаны на приборе Specord M-40V в 96% этаноле, масс-спектры — на приборе MX-1303 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Спектры ПМР получены на приборе Bruker WM-400, в CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Квантово-химические расчеты проводили методом ППП с оптимизацией межатомных расстояний по минимуму теплот атомизации [5]. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254 и Alufol, для колоночной хроматографии — силикагель 40/100 и оксид алюминия II ст. активности по Брокману. Проявитель — пары йода.

Данные элементного анализа на C, H, N, Cl соответствуют расчетным.

Взаимодействие 9-аминометилен-4-азафлуорена с азотистой кислотой.

А. К раствору 1 г (5,1 ммоль) соединения I в 20 мл разбавленной (1 : 1) соляной кислоты при 0 °С в течение 0,5 ч при перемешивании прибавляют раствор 0,7 г (10,25 ммоль) нитрита натрия в 5 мл воды. Перемешивают 1 ч при 0 °С и подщелачивают водным раствором соды при pH 9...10. Экстрагируют эфиром (3 × 100 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира кристаллизуют из этилацетата. Получают 0,79 г (79%) оксима 4-азафлуоренона-9 (V), бледно-желтые кристаллы, $T_{\text{пл}} 247\text{ °С}$. Проба смешения с эталонным образцом [6] плавится без температурной депрессии. Масс-спектр: M^+ 196.

Б. Аналогично при диазотировании 1 г (5,1 ммоль) соединения I в 20 мл ледяной уксусной кислоты получают 0,75 г (75%) оксима V, $T_{\text{пл}} 247\text{--}248\text{ °С}$ (из этилацетата).

При взаимодействии 9-гидроксиметилен-4-азафлуорена с азотистой кислотой по методу А из 1 г (5,1 ммоль) 9-гидроксиметилен-4-азафлуорена получают 0,84 г (84%) оксима V, $T_{\text{пл}} 247\text{ °С}$.

1'-Амино-2',2'-дихлорспиро[4-азафлуорен-9,3'-циклопропан] (VI, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Cl}_2$). К раствору 1 г (5,1 ммоль) соединения I в 50 мл хлороформа при 20 °С добавляют каталитическое количество 18-краун-6 и 5 мл 50% водного раствора едкого натра. Перемешивают 1 ч при 20 °С и 1 ч при 50 °С. Добавляют 10 мл воды. Органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом (3 × 25 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после удаления хлороформа хроматографируют на колонке с силикагелем (60 × 1,7 см), элюент — этилацетат—гексан, 1 : 10. Получают 0,19 г (14%) соединения VI, желтое масло, $R_f 0,54$ и $0,58$ (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1).

9-(Бензоиламинометилен)-4-азафлуорен (VII, $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$). К раствору 1 г (5,1 ммоль) соединения I в 15 мл абсолютного пиридина при 20 °С добавляют по каплям 1,43 г (10,2 ммоль) хлористого бензоила в 3 мл абсолютного пиридина. Перемешивают 3 ч, прибавляют 10 мл воды и экстрагируют хлороформом (3 × 100 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки хлоро-

форма хроматографируют на колонке с силикагелем (80 × 1,7 см), элюент — этилацетат—гексан, 1 : 4. Выделяют 0,1 г (5%) дибензоилзамещенного VIII, желтые кристаллы, $T_{пл}$ 182...184 °C (этилацетат), R_f 0,29 (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр, ν , $см^{-1}$: 1670 (C=Сэкзоцикл), 1763 $см^{-1}$ (CO). Масс-спектр: M^+ 402. Затем элюируют 1,13 г (74%) соединения VII, желтые кристаллы, $T_{пл}$ 222...224 °C (из хлороформа), R_f 0,19 (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1674 (C=Сэкзоцикл), 1710 (CO), 3485 $см^{-1}$ (NH). Масс-спектр: M^+ 298.

9-(Дибензоиламинометилеи)-4-азафлуорен (VIII, $C_{27}H_{18}N_2O_2$). По аналогичной методике из 0,5 г (2,6 ммоль) соединения I и 1,43 г (10,2 ммоль) хлористого бензоила получают 0,83 г (81%) дибензоилзамещенного VIII, $T_{пл}$ 182...184 °C. Проба смешения с образцом, полученным выше, плавится без температурной депрессии.

9-(Трифторацетиламинометилеи)-4-азафлуорен (IX, $C_{15}H_9F_3N_2O$). К раствору 1 г (5,1 ммоль) соединения I в 40 мл абсолютного бензола при 20 °C добавляют по каплям 4,33 г (0,02 моль) трифторуксусного ангидрида в 10 мл абсолютного бензола. Кипятят 6 ч. Остаток после отгонки бензола нейтрализуют насыщенным раствором соды, экстрагируют эфиром (3 × 100 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира хроматографируют на колонке с силикагелем (62 × 1,7 см), элюент — этилацетат—гексан, 1 : 4. Получают 0,62 г (68%) соединения IX, бледно-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 168...170 °C (из этилацетата), R_f 0,52 (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1670 (C=Сэкзоцикл), 1720 (CO), 3338 $см^{-1}$ (NH). Масс-спектр: M^+ 290.

9-(Хлорацетиламинометилеи)-4-азафлуорен (X, $C_{15}H_{11}ClN_2O$). К раствору 1,5 г (7,7 ммоль) соединения I и 0,64 г (8 ммоль) триэтиламина в 150 мл абсолютного бензола при 20 °C добавляют по каплям раствор 0,95 г (8,4 ммоль) хлорацетилхлорида в 10 мл абсолютного бензола. Через 5 ч осадок отфильтровывают. Остаток после отгонки бензола от фильтра хроматографируют на колонке (60 × 1,7 см) с оксидом алюминия, элюент — этилацетат—гексан, 1 : 15. Выделяют 0,15 г (7,2%) соединения X, бледно-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 148...150 °C (из гептана), R_f 0,36 (Alufol, этилацетат—гексан, 1:1). ИК спектр: 1660 (C=Сэкзоцикл), 1710, 1690 (CO), 3340 $см^{-1}$ (NH). Масс-спектр: M^+ 271.

9-(N-Фенил-N-бензоиламинометилеи)-4-азафлуорен (XI, $C_{26}H_{18}N_2O$). К раствору 0,5 г (1,9 ммоль) соединения II в 20 мл абсолютного пиридина при 20 °C добавляют 0,55 г (3,9 ммоль) бензоилхлорида, кипятят 8 ч. Охлаждают, выливают в 100 мл воды, подщелачивают раствором соды до pH 8. Экстрагируют эфиром (4 × 50 мл), сушат сульфатом магния. Остаток после отгонки эфира хроматографируют на колонке (60 × 1,7 см) с силикагелем, элюент — этилацетат—гексан, 1 : 5. Получают 0,44 г (64%) соединения XI, бледно-желтые кристаллы, $T_{пл}$ 167...169 °C (из хлороформа), R_f 0,37 (Silufol, этилацетат—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 1641 (C=Сэкзоцикл), 1683 $см^{-1}$ (CO). Масс-спектр: M^+ 374.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГК РФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варламов А. В., Левов А. Н., Фомичев А. А., Алиев А. Э., Душ Сантуш С., Устенко А. А., Пашенцева И. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 212.
2. Беллами Л. А. ИК спектры сложных молекул. — М.: ИЛ, 1963. — 361 с.
3. Kruger P. G. // Canad. J. Chem. — 1967. — Vol. 45. — P. 2135.
4. Зашкин В. Г., Микая А. И., Вдовин В. М. Масс-спектрометрия малых циклов. — М.: Наука, 1983. — 159 с.
5. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии. — М.: Мир, 1972. — 590 с.
6. Простаков Н. С., Ханча Бу Хабиб, Кириллова Л. М., Сорокин О. И., Варламов А. В. // ХГС. — 1983. — № 7. — С. 967.