

А. В. Варламов, А. Н. Левов, Ф. Тозе, А. И. Чернышев

**КОНДЕНСАЦИЯ 1-АМИНО-4-АЗАФЛУОРЕНА
С α -ДИКЕТОНАМИ И α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КЕТОНАМИ**

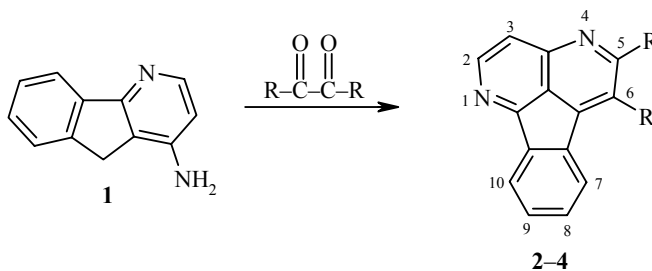
Конденсацией 1-амино-4-азафлуорена с α -дикетонами и непредельными кетонами в щелочной среде синтезированы новые по типу заместителей 1,4-диазафлуорантены, а также дигидро-4-азафлуорено[9,9*a*,1-*b*,*c*]циклогексано[2',3'-*e*]- и индано[1',2'-*e*]азепины.

Ключевые слова: 4-азафлуореноциклогексаноазепины, 1-амино-4-азафлуорен, диазафлуорантены, α -дикетон, непредельные кетоны.

Ранее нами по реакции Чичибабина был синтезирован 1-амино-4-азафлуорен (**1**) и изучены некоторые его химические превращения [1]. Азафлуорен **1**, имеющий активную метиленовую группу в положении 9 и аминогруппу в положении 1, представляется перспективным синтоном для построения конденсированных азотсодержащих соединений с 4-азафлуореновым фрагментом, интересных для биологического скрининга.

В настоящем сообщении представлены результаты изучения конденсации азафлуорена **1** с α -дикетонами и халконами, полученными из циклических кетонов.

Конденсация азафлуорена **1** с бензилом, фурилом и *n*-анизилом в щелочной среде (КОН в спирте или этилат натрия в спирте) приводит к 1,4-диазафлуорантенам **2–4**.

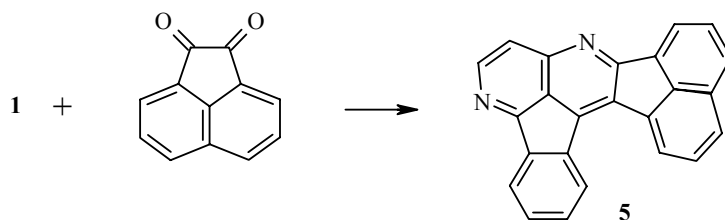


2 R = Ph, **3** R = *p*-MeOC₆H₄, **4** R = 2-фурил

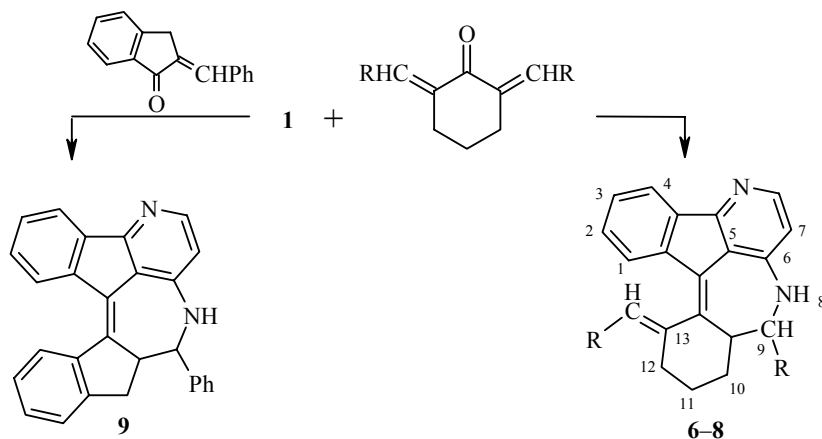
Невысокие выходы диазафлуорантенов **2–4** (30–40%), по-видимому, связаны с тем, что α -дикетоны в условиях реакции претерпевают бензильную перегруппировку. Использование избытка α -дикетонов существенно не влияет на выход соединений **2–4**, но осложняет их выделение.

Аналогичная конденсация соединения **1** с ацетонафтохиноном приво-

дит к аценафтодиазафлуорантену **5**.



Конденсацию непредельных кетонов 2,6-бисарилиденциклогексана и 2-бензилиденинданона-1 с соединением **1** также проводили в щелочных условиях в спирте. При этом карбонильная группа халкона конденсировалась с метиленовой группой азафлуорена, а аминогруппа присоединялась по двойной связи (присоединение по Михаэлю), что приводило к образованию дигидроазепинов **6–9**, конденсированных с 4-азафлуореновым и циклогексановым или индановым фрагментами.



6 R = Ph, **7** R = *p*-MeOC₆H₄, **8** R = 2-*a* ehbk

В ИК спектрах соединений **6–9** в области 3400–3200 см⁻¹ наблюдается широкая полоса валентных колебаний связанной группы NH в положении **8**, что подтверждает предполагаемую схему циклизации.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2–9** (табл. 1 и 2) наблюдаются сигналы всех протонов, присутствующих в молекулах, и отсутствуют сигналы метиленовых протонов при атоме C₍₉₎, характерные для спектра исходного соединения **1**.

В масс-спектрах соединений **2–9** наблюдаются пики молекулярных ионов высокой интенсивности, соответствующие их брутто-формулам. В масс-спектрах диазафлуорантенов **4** и **5** пик иона [M⁺] имеет максимальную активность, в то время как в спектре 5,6-дифенилзамещенных **2** и **3** максимальную интенсивность имеет пик иона [M-H]⁺, что характерно

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^1H соединений 2–5

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*				
	2-Н, д	3-Н, д	7-Н – 9-Н	10-Н	5-Р, 6-Р**
2	8.81 ($J_{23} = 6.1$)	7.78 ($J_{32} = 6.1$)	7.0–7.5	8.06	7.0–7.5
3	8.79 ($J_{23} = 5.1$)	7.75 ($J_{32} = 5.1$)	7.0–7.5	8.06	7.36, 7.23 (<i>o</i> -Н); 6.96, 6.79 (<i>m</i> -Н); 3.89 (с, 2CH ₃ O); 3.80 с
4	8.78 ($J_{23} = 6.1$)	7.77 ($J_{32} = 6.1$)	7.20–7.47, м	8.03 (м, $J_{109} = 7.6$)	7.75 (д, $J_{23} = 1.5$, 2-Н); 6.73 (д. д, $J_{34} = 3.1$, 3-Н); 6.44 (д. д, $J_{34} = 3.7$); 6.67 (д, $J_{34} = 3.1$, 4-Н); 6.05 (д, $J_{34} = 3.7$)
5	8.83 ($J_{23} = 6.1$)	7.91 ($J_{32} = 6.1$)	7.65–8.74		7.65–8.74

* Спектр ЯМР ^1H снимали в CDCl₃ при 30 °С (соединения 2–4) и ДМСО-*d*₆ при 40 °С (соединение 5).

** Для соединения 4 приведены сигналы фурильных заместителей.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений 6–9

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*										
	1-Н, м	2-Н, м	3-Н, м	4-Н, м	6-Н, д	7-Н, д	9-Н, д	9 α -Н, д	10-Н; 11-Н; 12-Н	RCH=, с	R
6	7.74** ($J_{12} = 7.0$)	6.7–6.9 7.3–7.5		7.89** ($J_{34} = 7.0$)	8.20 ($J_{67} = 5.5$)	6.50 ($J_{67} = 5.5$)	4.48** ($J_{99\alpha} = 3.4$)	4.43** ($J_{99\alpha} = 3.4$)	1.6–1.9; 2.3–2.7; 2.9–3.0, м	6.16	6.7–6.9, м; 7.3–7.5, м
7	7.73** ($J_{12} = 7.0$)	7.2–7.5		7.91** ($J_{34} = 7.0$)	8.19 ($J_{67} = 5.8$)	6.50 ($J_{67} = 5.8$)	4.42** ($J_{99\alpha} = 3.1$)	3.38** ($J_{99\alpha} = 3.1$)	1.2–3.0, м	6.19	R = <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ , 6.35 (м, <i>o</i> -Н); 6.93 (м, <i>m</i> -Н); 6.05, м; 7.25, м
8	7.8	7.80 7.80		7.80	8.12 ($J_{67} = 5.8$)	6.96 ($J_{67} = 5.8$)	5.20 ($J_{99\alpha} = 3.1$)	4.63 ($J_{99\alpha} = 3.1$)	1.6–1.8; 2.55–2.7, м	5.93	7.41, 7.40 (д. д, $J_{23} = 1.8$, 2-Н); 6.55 (д. д, $J_{23} = 1.8$, 3-Н); 5.93 (д. д, $J_{34} = 3.4$, 4-Н)
9	7.72** ($J_{12} = 7.0$)	7.2–7.5		7.84** ($J_{34} = 7.0$)	8.32 ($J_{67} = 5.5$)	6.74 ($J_{67} = 5.5$)	4.94** ($J_{99\alpha} = 3.7$)	4.53 ($J_{99\alpha} = 3.7$)	10-CH ₂ 3.55, с	–	6.7–6.9, м; 7.15–7.50, м

* Спектр ЯМР ^1H снимали в CDCl₃ при 30 °С (соединения 6, 7, 9) и ДМСО-*d*₆ при 40 °С (соединение 8).

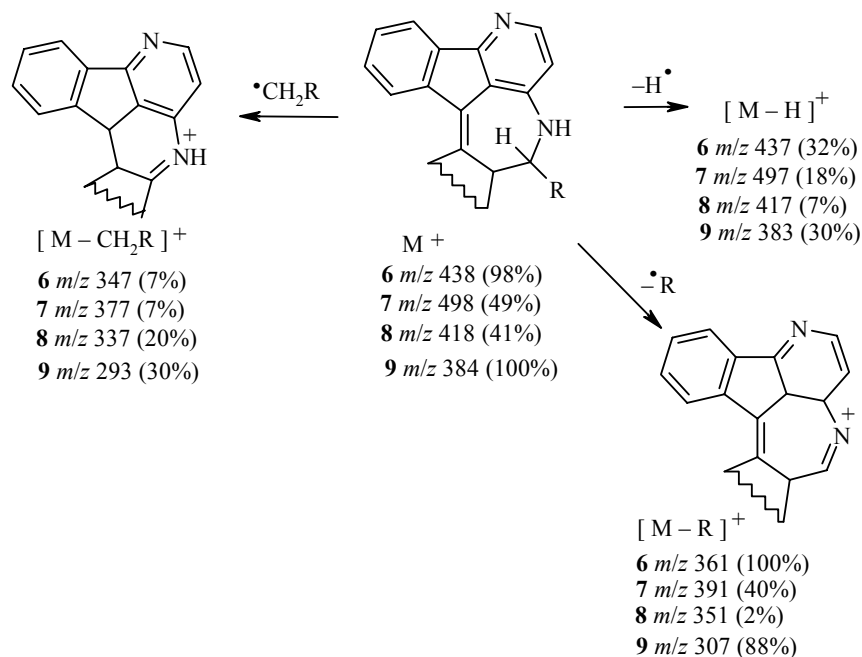
** Возможно обратное отнесение.

для распада α -фенилзамещенных азинов [2]. Высокая ароматичность диазафлуорантеновой системы обуславливает небольшое число каналов распада. Основные направления фрагментации молекулярных ионов соединений **3** и **4** обусловлены распадом в метоксифенильном и фурильном радикалах. Для $[M]^+$ соединения **3** характерны элиминирование радикалов $\text{CH}_3\cdot$ и $\text{OCH}_3\cdot$ и образование фрагментов* 401 (30) и 385 (25) соответственно. Последовательное элиминирование ионом $[M]^+$ соединения **4** радикалов $\text{CHO}\cdot$ и $\text{CO}\cdot$ приводит к фрагментам 307 (19) и 279 (34) соответственно.

Распад аценафтенилзамещенного диазафлуорантена **5** характеризуется выбросом HCN (301 (14)) и расщеплением иона $[M]^+$ пополам, в результате чего образуются фрагменты 164 (40).

Распад ионов $[M]^+$ азепинов **6–9** характеризуется наличием нескольких общих каналов фрагментации (схема), связанных с выбросом радикалов $\text{H}\cdot$, $\text{CH}_2\text{R}\cdot$ и $\text{R}\cdot$. При этом как при отщеплении $\text{CH}_2\text{R}\cdot$, так и $\text{R}\cdot$ заряд локализуется на обоих фрагментах. Так, интенсивность пика иона $[\text{CH}_2\text{R}]^+$ в масс-спектрах соединений **6–9** составляет соответственно 50, 100, 100 и 8%.

Схема



* Здесь и далее в масс-спектрах для пиков ионов приведены значения m/z ($I_{\text{отн}}$, %).

Масс-спектры соединений 2–9

Соединение	m/z ($I_{отн}$, %)
2	365 [M] ⁺ (51), 355 (100), 354 (8), 353 (11), 327 (2), 251 (2), 250 (1), 224 (2), 178 (6), 177 (10), 176 (2), 108 (3), 107 (4), 88 (4), 77 (3), 32 (4), 28 (8)
3	416 [M] ⁺ (80), 415 (100), 401 (30), 385 (25), 372 (30), 358 (10), 342 (100), 329 (40), 303 (10), 213 (25), 201 (20), 187 (18), 171 (31), 164 (35), 151 (20), 133 (15), 103 (20), 90 (25), 77 (5), 63 (15), 51 (3), 33 (2)
4	336 [M] ⁺ (100), 333 (4), 320 (13), 319 (63), 307 (19), 279 (34), 278 (14), 251 (4), 250 (3), 226 (2), 210 (1), 196 (1), 187 (9), 186 (4), 185 (3), 181 (1), 140 (9), 139 (6), 126 (4), 111 (2), 99 (2), 94 (6), 91 (4), 87 (3), 86 (2), 77 (2), 76 (1), 75 (2), 74 (2), 65 (3), 63 (3), 51 (3), 50 (2), 45 (3), 44 (1), 43 (2), 40 (1), 39 (8), 38 (3)
5	328 [M] ⁺ (100), 327 (15), 273 (5), 164 (40), 150 (21), 149 (20), 137 (20), 136 (21), 124 (5), 100 (2), 74 (1), 55 (2)
6	438 [M] ⁺ (98), 437 (32), 361 (100), 360 (12), 347 (7), 319 (2), 269 (6), 242 (1), 219 (4), 165 (6), 138 (5), 115 (11), 91 (61), 77 (10), 57 (7), 43 (60)
7	498 [M] ⁺ (49), 497 (18), 391 (40), 380 (1), 377 (7), 351 (1), 350 (10), 269 (3), 255 (5), 240 (5), 218 (10), 197 (11), 196 (21), 182 (11), 153 (21), 135 (70), 121 (100), 108 (20), 91 (30), 77 (37), 65 (5), 55 (7), 39 (5)
8	418 [M] ⁺ (41), 417 (7), 389 (10), 375 (1), 351 (2), 337 (25), 321 (5), 309 (10), 293 (10), 281 (10), 269 (11), 255 (15), 242 (10), 231 (15), 218 (10), 196 (15), 181 (40), 165 (60), 153 (40), 138 (50), 127 (30), 115 (30), 107 (20), 91 (50), 81 (100), 65 (30), 53 (50), 39 (51)
9	384 [M] ⁺ (100), 383 (35), 307 (88), 306 (25), 293 (30), 281 (3), 254 (4), 236 (3), 217 (1), 203 (20), 184 (10), 164 (8), 153 (30), 138 (10), 115 (2), 91 (5), 77 (4), 43 (2)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker WP-200 (200 МГц), внутренний эталон ТМС. ИК спектры получали на спектрометре IR-75 в таблетках KBr. Масс-спектры регистрировали на приборе MAT-112 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода), для колоночной хроматографии – силикагель марки Silica Woelm^R 32–63.

5,6-Дифенил-1,4-диазафлуорантен (2). Раствор этилата натрия, полученного из 0.5 г (21 ммоль) Na, и 0.2 г (1 ммоль) азафлуорена **1** в 20 мл абсолютного спирта нагревают до 60 °С и прибавляют 0.21 г (1 ммоль) бензила, кипятят 2 ч (контроль ТСХ). Спирт отгоняют, остаток наносят на колонку (1.5 × 30 см) с силикагелем. Смесью этилацетат–гексан, 1:1, элюируют 0.15 г (42%) диазафлуорантена **2**, желтые кристаллы т. пл. 199–201 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.58 (этилацетат). Найдено, %: С 87.61; Н 4.53; N 7.84; М⁺ 356. C₂₆H₁₆N₂. Вычислено %: С 87.60; Н 4.50; N 7.80; М 356.

5,6-Ди(*n*-метоксифенил)-1,4-диазфлуорантен (3) получают аналогично из 0.70 г (2.75 ммоль) анизила, 0.5 г (2.75 ммоль) аминофлуорена **1** в присутствии этилата натрия, приготовленного из 1 г (42 ммоль) Na. Выход 0.26 г (22%), желтые кристаллы, т. пл. 220–221 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.57 (этилацетат). Найдено, %: С 80.71; Н 4.81; N 6.74; М⁺ 416. C₂₈H₂₀N₂O₂. Вычислено, %: С 80.70; Н 4.80; N 6.73; М 416.

5,6-Ди(фурил-2)-1,4-диазфлуорантен (4) получают аналогично из 0.53 г (2.75 ммоль) фурила, 0.5 г (2.75 ммоль) аминофлуорена **1** в присутствии этилата натрия из 1 г (42 ммоль) Na. Выход 0.21 г (24%), желтые кристаллы, т. пл. 196–198 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.50 (этилацетат). Найдено, %: С 78.61; Н 3.61; N 8.35; М⁺ 336. C₂₂H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: С 78.60; Н 3.60; N 8.34; М 336.

1,4-Диазоацетонафтилено[1,2-*f*]флуорантен (5) получают аналогично описанному

выше из 0.5 г (2.75 ммоль) ацетонафтохинона, 0.5 г (2.75 ммоль) азафлуорена **1** в присутствии этилата натрия из 1 г (42 ммоль) натрия. Выход 0.28 г (35%), желтые кристаллы, т. пл. 277–279 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.75 (этилацетат). Найдено, %: С 87.81; Н 3.66; N 8.54; M^+ 328. $C_{24}H_{12}N_2$. Вычислено, %: С 87.80; Н 3.65; N 8.53; M 328.

9,9a-Дигидро-13-бензилиден-9-фенил-4-азафлуорено[9,9a,1-b,c]циклогексано[2',3'-e]-азепин (6). Раствор 0.3 г (1.65 ммоль) азафлуорена **1**, 0.42 г (1.65 ммоль) 2,6-добензилиденциклогексанола, 0.3 г (7.5 ммоль) NaOH в 20 мл этилового спирта кипятят 2 ч (контроль ТСХ). Спирт отгоняют, остаток наносят на колонку (1.5 × 30 см) с силикагелем. Смесь этилацетат–гексан, 1:2, элюируют 0.17 г (25%) азепина **6**, кристаллы желтого цвета, т. пл. 216–217 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.50 (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (NH). Найдено, %: С 82.01; Н 5.51; N 6.43; M^+ 438. $C_{32}H_{26}N_2$. Вычислено, %: С 82.00; Н 5.50; N 6.42; M 438.

9,9a-Дигидро-9-анизил-13-(n-метоксибензилиден)-4-азафлуорено[9,9a,1-b,c]цикло-гексано[2',3'-e]азепин (7) получают аналогично из 0.3 г (1.65 ммоль) азафлуорена **1**, 0.55 г (1.65 ммоль) 2,6-ди(n-метоксибензилиден)циклогексанола, 0.3 г (7.5 ммоль) NaOH в 20 мл этилового спирта. Выход 0.12 г (15%), желтые кристаллы, т. пл. 158–160 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.45 (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (NH). Найдено, %: С 81.91; Н 6.10; N 5.61; M^+ 498. $C_{34}H_{30}N_2O_2$. Вычислено, %: С 81.90; Н 6.0; N 5.6; M 498.

9,9a-Дигидро-9-фурил-13-фурфурилиден-4-азафлуорено[9,9a,1-b,c]циклогексано- [2',3'-e]азепин (8) получают из 0.3 г (1.65 ммоль) азафлуорена **1**, 0.42 г (1.65 ммоль) 2,6-дифурфурилиденциклогексанола, 0.3 г (7.5 ммоль) NaOH в 20 мл этилового спирта по описанной выше методике. Выход 0.19 г (27%), желтые кристаллы, т. пл. 132–135 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.48 (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3380 (NH). Найдено, %: С 76.71; Н 5.4; N 6.71; M^+ 418. $C_{28}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 76.70; Н 5.30; N 6.70; M 418.

9,9a-Дигидро-9-фенил-4-азафлуорено[9,9a,1-b,c]индено[1',2'-e]азепин (9) получают кипячением раствора 0.3 г (1.65 ммоль) азафлуорена **1**, 0.4 г (1.65 ммоль) 2-бензилиденинданона, 0.3 г (7.5 ммоль) NaOH в 20 мл этилового спирта по описанной выше методике. Выход 0.19 г (33%), желтые кристаллы, т. пл. 182–184 °С (из смеси этилацетат–гексан), R_f 0.78 (этилацетат). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (NH). Найдено, %: С 87.48; Н 5.18; N 7.28; M^+ 384. $C_{28}H_{20}N_2$. Вычислено, %: С 87.50; Н 5.20; N 7.30; M 384.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Варламов, А. Н. Левов, Ф. Тозе, А. Н. Чернышев, В. В. Давыдов, М. А. Рябов, О. А. Егорова, *XTC*, 1682 (2002).
2. Q. N. Porter, A. Valcas, *Mass-spectrometry of heterocyclic compounds*, Wiley, N. Y., 1971, 376.

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

Поступило в редакцию 14.06.2002