

С. В. Волков, А. Н. Левов, О. Е. Волкова, Н. М. Колядина,
К. Б. Полянский, А. Т. Солдатенков

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ АЗИНОВ

12*. ДЕГИДРИРОВАНИЕ И ОКИСЛЕНИЕ 2-МЕТИЛ-9-ФЕНИЛ- 2,3-ДИГИДРО-1Н-2-АЗАФЛУОРЕНА

Изучено окисление 2-метил-9-фенил-2,3-дигидро-1Н-2-азафлуорена воздухом, диоксидом марганца и перманганатом калия. Показано, что в зависимости от природы окислителя это дигидропроизводное азафлуорена можно дегидрировать до ангидрооснования индено[2,1-с]пиридинового ряда, гидроксिलировать, оксогенировать или расщеплять до 2-формаидометилзамещенного индан-1-она.

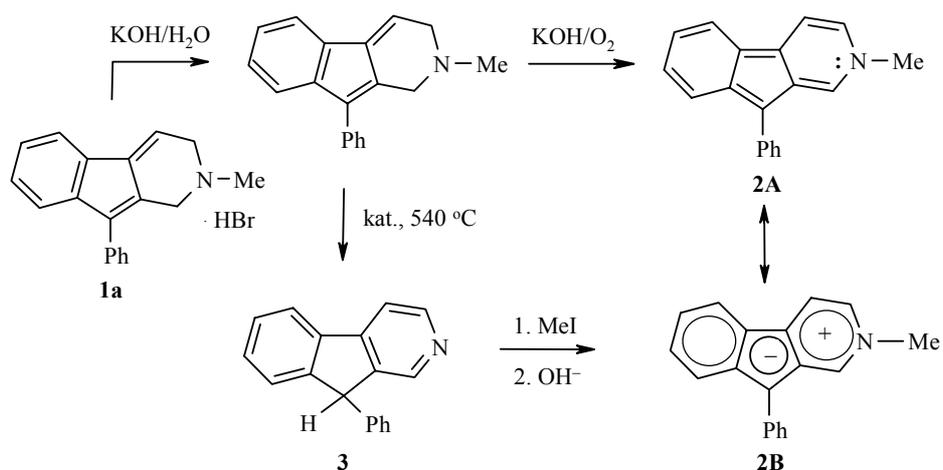
Ключевые слова: 2-азафлуорен, ангидрооснование, 2,3-дигидро-1Н-2-азафлуорен, диоксид марганца, индено[2,1-с]пиридин, перманганат калия, дегидрирование, окисление.

Продолжая наши работы по исследованию реакций азафлуоренов [2] и окислительных превращений гетероциклических соединений, содержащих аллиламинный фрагмент [1, 3], мы обратились к изучению направлений окисления 2-метил-9-фенил-2,3-дигидро-1Н-2-азафлуорена (**1**) [4]. Это производное азафлуорена является непосредственным предшественником антигистаминного и антихолинэргического препарата тефорина и имеет диарил-аминоалкилметановый структурный фрагмент, называемый "магической" фармакофорной группой [5].

В связи с этим химическая модификация молекулы **1** представляется важной задачей по усилению потенциала биологической активности синтезируемых на ее основе производных.

В настоящем сообщении описаны реакции окисления и дегидрирования исходного соединения **1** при действии воздуха, диоксида марганца и перманганат-аниона. Поскольку свободное основание **1b** малоустойчиво, его обычно получают и хранят в виде гидробромида **1a**, подщелачивание которого проводят непосредственно перед опытом. Однако мы заметили, что при длительном перемешивании суспензии соли **1a** в смеси водной щелочи и бензола и с доступом воздуха происходит постепенное окрашивание органического слоя в темно-синий цвет, а затем образование черного осадка. Анализ выделенных черно-синих кристаллов, показал, что в этом случае кроме основания **1b** в качестве побочного продукта образуется с выходом 8% высокоплавкое (табл. 1) ангидрооснование **2**, имеющее бензоаннелированную псевдоазуленовую структуру.

* Сообщение 11 см. [1].



В его спектре ЯМР ^1H (табл. 2) отсутствуют сигналы метиленовых протонов при С-1 и С-3 (в спектре гидропроизводного они резонируют, соответственно, в виде дублета при 3.68 и синглета при 3.41 м. д.). В слабых полях наблюдаются два дублетных сигнала с КССВ 4.9 Гц (при 7.15 и 8.55 м. д.) и один синглет (при 7.39 м. д.), имеющие интегральную интенсивность в 1Н каждый, которые относятся к протонам Н-3,4 и Н-1, соответственно, что свидетельствует о превращении гетероциклического фрагмента в 1,4-дигидропиридиновый хиноидного типа (форма **2A**). В масс-спектре соединения **2** (табл. 3) максимальным по интенсивности является пик молекулярного иона с m/z 257. Пик иона с m/z 242 соответствует фрагменту $[\text{M}-\text{Me}]^+$. Псевдоазуленовая структура этого соединения

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., $^\circ\text{C}$	Выход, %
		С	Н	N		
2	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}$	<u>88.34</u>	<u>5.92</u>	<u>5.74</u>	212–215 (с разл.)	8
		88.72	5.84	5.45		
3	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}$	<u>88.68</u>	<u>5.42</u>	<u>5.90</u>	122–124	12
		88.89	5.35	5.76		
4	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	<u>78.67</u>	<u>5.25</u>	<u>4.98</u>	132–135 (с разл.)	41
		78.89	5.19	4.84		
5	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	<u>78.64</u>	<u>5.24</u>	<u>4.97</u>	143–145 (с разл.)	20
		78.89	5.19	4.84		
6	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	<u>78.65</u>	<u>5.24</u>	<u>4.97</u>	156–159 (с разл.)	3
		78.89	5.19	4.84		
7	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$	<u>77.68</u>	<u>6.52</u>	<u>4.83</u>		5
		77.82	6.48	4.78		
8	$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	<u>79.32</u>	<u>4.61</u>	<u>4.91</u>	158–160	8.5
		79.44	4.53	4.88		
9	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$	<u>77.71</u>	<u>5.50</u>	<u>5.12</u>	52–54	6
		77.98	5.42	5.05		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений 1–9

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)*					
	H-1	N-CH ₃ (3H, c)	H-3	H-4	H аром.	ОН
1b	3.68 (2H, c)	2.49	3.41 (2H, д, $J=4.0$)	6.87 (1H, т, $J=4.0$)	7.22 (1H, т, $J=7.3$, H-7); 7.28 (1H, т, $J=7.2$, H-6); 7.40–7.53 (6H, м); 7.63 (1H, д, $J=7.2$, H-5)	–
2	7.39 (1H, c)	2.21	7.15 (1H, д, $J=4.9$)	8.55 (1H, д, $J=4.9$)	7.40–7.64 (9H, м)	–
3	8.77 (1H, c)	–	8.91 (1H, д, $J=5.8$)	8.61 (1H, д, $J=5.8$)	7.14–7.61 (8H, м); 8.36 (1H, д, д, $J=6.4$ и $J=1.5$)	–
4	3.32 (1H, уш. c)	3.34	–	6.72 (1H, c)	7.27–7.46 (8H, м); 7.69 (1H, м)	3.44 (1H, уш. c, 1-OH)
5	7.62 (1H, c)	3.37	–	6.86 (1H, c)	7.19–7.33 (6H, м); 7.41 (2H, д, $J=7.1$); 7.90 (1H, д, $J=7.3$, H-5)	6.40 (1H, ш. c, 9-OH)
6	–	3.07	3.04 (1H, уш. c)	6.53 (1H, уш. c)	7.28–7.50 (8H, м); 7.57 (1H, д, $J=7.2$, H-5)	3.50 (1H, ш. c, 3-OH)
7	3.37 (2H, c)	2.50	2.75 (2H, м)	2.80 (1H, м)	7.05–7.68 (9H, м)	2.20 и 2.70 (1H каждый, ш. c)
8	–	3.30	–	6.77 (1H, c)	7.40–7.72 (9H, м)	–
9**	–	2.65 (2H, c) и 2.82 (1H, c)	–	–	7.08–7.60 (9H, м)	–

* Спектры соединений **3**, **5** получены в ДМСО- d_6 . В спектре соединения **3** протон H-1 проявляется в виде синглета при 5.68 м. д. (1H).

** δ , м. д.: 4.14 (1.33H, c, NCH₂); 4.35 (0.67H, c, NCH₂); 7.89 (0.33H, c, HCO) и 8.03 (0.66H, c, HCO).

подтверждается наличием в масс-спектре пиков двухзарядных ионов (с m/z 127.5 и 121), что характерно для ангидрооснований цикlopента- и инденопиридинового рядов [6]. Ранее образование ангидрооснования **2** было зафиксировано лишь качественно в работе [7] съемкой электронного спектра поглощения гексанового экстракта, полученного после обработки соли дигидроазафлуорена **1a** серой при 200 °С и последующего подщелачивания реакционной смеси. Для дополнительного подтверждения структуры псевдоазулена **2** нами была осуществлена термокаталитическая ароматизация соединения **1b** в паровой фазе (540 °С) с использованием промышленного катализатора К-16 (смесь оксидов металлов) [8]. При этом с выходом 12% был выделен 9-фенил-2-азафлуорен (**3**), иодметилат которого затем был превращен действием щелочи в псевдоазулен **2**. Спектральные данные и температура плавления (проба смешения не дала температурной депрессии) ангидрооснования, полученного встречным синтезом, оказались идентичными для обоих образцов. Следует отметить, что ангидрооснование **2** вполне устойчиво при хранении в виде кристаллов без доступа воздуха и света. Однако в растворе под действием кислот оно быстро обесцвечивается благодаря переходу цвиттер-ионной 10 π -электронной формы **2B** в пириндиниевую 8 π -электронную [6].

Таким образом, впервые установлено, что при длительном контакте щелочного раствора 2,3-дигидро-1H-2-азафлуорена **1b** с воздухом происходит его постепенное окислительное дегидрирование с образованием более стабильного в этих условиях ангидрооснования **2** инденопиридинового ряда, имеющего псевдоазуленовый фрагмент.

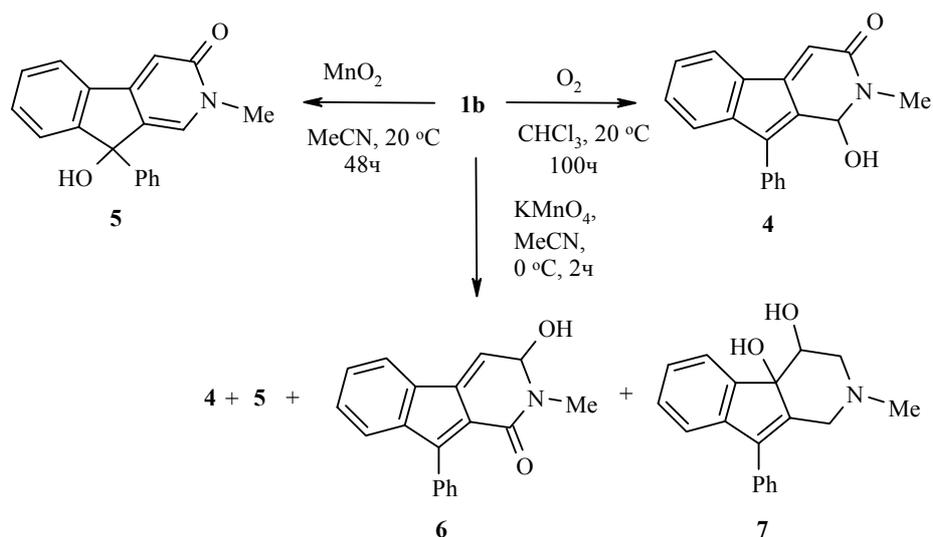
Т а б л и ц а 3

Масс-спектры соединений 2–6, 8, 9

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)*
2	257 [M] ⁺ (100), 242 [M–Me] ⁺ (48), 241 (29), 240 (22), 213 (15), 129 (31), 128.5 [M] ²⁺ (50), 121 (10), 116 (9)
3	243 [M] ⁺ (100), 242 [M–H] ⁺ (18), 241 (12), 240 (6), 215 (10), 213 (8), 189 (3), 166 [M–Ph] ⁺ (6), 139 (4)
4	289 [M] ⁺ (69), 273 (50), 272 [M–OH] ⁺ (96), 260 (17), 244 (18), 212 [M–Ph] ⁺ (100), 202 (19), 196 (20), 77 (38)
5	289 [M] ⁺ (42), 273 (28), 272 [M–OH] ⁺ (68), 260 (7), 244 (14), 212 [M–Ph] ⁺ (100), 202 (28), 189 (21), 165 (13), 77 (44)
6	289 [M] ⁺ (59), 273 (18), 272 [M–OH] ⁺ (65), 260 (5), 244 (4), 212 [M–Ph] ⁺ (100), 202 (10), 105 (12), 77 (21)
8	287 [M] ⁺ (80), 286 (100), 259 [M–CO] ⁺ (25), 231 [M–2CO] ⁺ (33), 202 [M–NMe(CO) ₂] ⁺ (37), 105 (85), 101 (50), 95 (45), 77 (63), 43 (55)
9	277 [M] ⁺ (0), 274 (18), 249 [M–CO] ⁺ (23), 248 [M–CHO] ⁺ (100), 243 (50), 234 (21), 220 (31), 219 (27), 218 (23)

* Приведены [M] и 8 наиболее интенсивных ионов.

В связи с этим представлялось важным определить направления окисления малоустойчивого основания **1b** при действии различных окисляющих агентов. Прежде всего было изучено превращение соединения **1b** при вынужденном барботаже воздуха через его нейтральный раствор в хлороформе (опыт проводили в течение недели при комнатной температуре). При этом был получен с выходом 41% гидроксированный лактам **4**, строение которого установлено масс-спектрометрически, а также подтверждено спектром ЯМР ^1H .

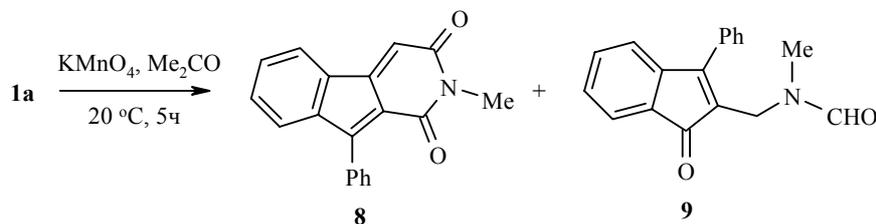


Об окислении группы 3-CH_2 до карбонильной свидетельствуют, во-первых, слабопольное смещение сигнала протонов N-метильной группы ($\Delta\delta = 0.85$ м. д. в сравнении с исходным соединением) и, во-вторых, синглетный вид сигнала протона Н-4 при 6.72 м. д. (в спектре исходного вещества он проявляется в виде триплета). Протон Н-1 дает уширенный синглетный сигнал в области 3.32, а протон группы ОН – уширенный синглет при 3.44 м. д.

Иное направление окисления соединения **1b** было обнаружено при воздействии на него диоксида марганца в ацетонитриле при $20\text{ }^\circ\text{C}$. Использование этих условий привело к образованию сложной смеси продуктов, из которой удалось выделить с выходом 20% 9-гидрокси-2-метил-2,3-дигидро-2-азафлуорен-3-он (**5**). Дальнейшее уменьшение селективности окисления наблюдается при переходе к использованию перманганата калия. Так, в условиях реакции Вагнера из реакционной смеси сложного состава хроматографическим путем с низкими выходами (2–5%) были выделены три изомерных лактама **4–6** и продукт *цис*-дигидроксилирования **7**, строение которых установлено на основании их спектров ЯМР ^1H и масс-спектров (см. экспериментальную часть).

Представлялось интересным изучить также окисление перманганат-анионом гидропроизводного инденопиридина **1**, взятого в виде гидробромида **1a**. В этом случае из реакционной смеси были выделены имид **8** (выход 8.5%), а также продукт более глубокого окисления – замещенный инданон **9** (выход 6%). Последний мог образоваться в результате каскадного окисления пиперидеинового фрагмента сначала до 3-оксо-

производного с последующим *цис*-дигидроксилированием олефиновой связи с образованием лактамдиола, который затем подвергся окислительному расщеплению связи по C_β-C_γ с выбросом одного атома углерода [9].



В спектре ЯМР ¹H инданона **9** протоны метильной, метиленовой и формильной групп дают удвоенные синглетные сигналы с одинаковым соотношением интегральных интенсивностей в каждой паре, равным 2:1, что подтверждает наличие в молекуле амидной группы, существующей в растворе CDCl₃ в виде двух изомерных форм – *цис*оидной и *транс*оидной.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker WM-400 (400 МГц) в CDCl₃, внутренний эталон ТМС. Масс-спектры получали на приборе MAT-112 и MX-1303 с прямым вводом образца в источник ионов при ионизирующем напряжении 70 эВ. ИК спектры записывали на спектрометре IR-75 в таблетках КВг. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254 (проявление парами иода). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Silicagel L 32/63). Соединения **1a** и **1b** получали, как описано в работе [4]. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1–3.

2-Метил-9-фенил-2H-индено[2,1-с]пиридин (2). Смесь 12 г (35 ммоль) гидробромида **1a**, 30 мл 50% KOH и 50 мл бензола перемешивают при комнатной температуре в течение 14 дней. Выпавшие кристаллы черно-синего цвета отфильтровывают, сушат. Получают 0.75 г соединения **2**.

9-Фенил-9H-2-азафлуорен (3). Раствор 5 г (19 ммоль) инденопиридина **2** в 25 мл бензола пропускают через контактную трубку с промышленным катализатором К-16 (30 г) при температуре 530–550 °С в течение 3 ч. Растворитель отгоняют под вакуумом, к остатку (3.8 г) добавляют 30 мл HCl (1:1) и экстрагируют бензолом (2 × 30 мл) для удаления безазотистых соединений. Водный слой подщелачивают раствором NaOH до pH 11 и экстрагируют бензолом. Бензольный экстракт сушат сульфатом магния, бензол отгоняют и остаток (1.1 г) очищают на колонке (1.5 × 40 см) с силикагелем, элюент этилацетат–гексан, 1:10. Получают 0.55 г соединения **3** в виде белых кристаллов. Раствор 0.2 г (0.8 ммоль) азафлуорена **3** и 1 г (7 ммоль) CH₃I в 15 мл абсолютного бензола кипятят 1 ч. Осадок отделяют, промывают эфиром и сушат. Получают 0.15 г (49%) иодметилата азафлуорена **3a**. Суспензию 0.15 г (0.4 ммоль) четвертичной соли **3a** в 20 мл воды обрабатывают 40% раствором KOH. Образующийся осадок черного цвета отделяют, промывают водой и сушат. Получают 0.06 г (63%) псевдоазулена **2**, т. пл. и спектр ЯМР которого идентичны полученному выше образцу (плавление пробы смешения не дало температурной депрессии).

1-Гидрокси-2-метил-3-оксо-9-фенил-2,3-дигидро-1H-индено[2,1-с]пиридин (4). Раствор 0.16 г (0.62 ммоль) соединения **1b** перемешивают в хлороформе в течение 7 дней при слабом барботировании воздуха (1 мл/мин). После отгонки растворителя получают маслообразный остаток темно-коричневого цвета, из которого при добавлении эфира выделяют 0.07 г кристаллического вещества **4** коричневого цвета. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1670 (C=O), 3400 (OH).

9-Гидрокси-2-метил-3-оксо-9-фенил-2,3-дигидро-9H-индено[2,1-с]пиридин (5). Смесь 0.8 г (3.09 ммоль) соединения **1b** и 0.54 г (6.18 ммоль) диоксида марганца в 10 мл MeCN

перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Отфильтровывают MnO_2 , промывают его 5 мл ацетонитрила. После отгонки растворителя получают маслообразный остаток темно-коричневого цвета, который разделяют на хроматографической колонке (элюент этилацетат). Выделяют 0.12 г кристаллического вещества **5** бежевого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=O), 3250 и 3400 (ОН).

Окисление соединения 1b перманганатом калия. К раствору 5 г (19 ммоль) соединения **1b** в 150 мл ацетонитрила добавляют за 0.5 ч при охлаждении ($-5\text{ }^\circ C$) 3.05 г (19 ммоль) тонкоизмельченного перманганата калия. Смесь перемешивают 2 ч при $0\text{ }^\circ C$, отфильтровывают MnO_2 , промывают его 20 мл ацетонитрила. После отгонки растворителя под вакуумом маслообразный остаток разделяют на колонке с силикагелем. При элюировании хлороформом получают 0.3 г **4,4a-дигидрокси-2-метил-9-фенил-2,3,4,4a-тетрагидро-1H-индено[2,1-c]пиридина (7)** в виде густого масла. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3100, 3400 (ш.). Затем при элюировании ацетоном выделяют 0.12 г соединения **4**, 0.18 г соединения **5** и 0.15 г **3-гидрокси-1-оксо-2-метил-9-фенил-2,3-дигидро-1H-индено[2,1-c]пиридина (6)** в виде кристаллов желтого цвета. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O), 3400 (ОН).

Окисление гидробромида 1a перманганатом калия. К раствору 1 г (2.9 ммоль) соединения **1a** в 40 мл ацетона добавляют при охлаждении до $-5\text{ }^\circ C$ порциями за 0.5 ч 0.46 г (2.9 ммоль) перманганата калия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Отфильтровывают MnO_2 , промывают его горячим ацетоном (3×10 мл). После отгона растворителя маслообразный остаток наносят на колонку с силикагелем и, элюируя бензолом, получают 0.07 г красно-коричневых кристаллов **1,3-диоксо-2-метил-9-фенил-2,3-дигидро-1H-индено[2,1-c]пиридина (8)**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640, 1665, 1690 (C=O). Затем при элюировании эфиром выделяют 0.05 г желто-оранжевых кристаллов **2-(N-метил-N-формил)аминометил-3-фенил-1-оксоиндена (9)**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (N-C=O), 1700 (C=O).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Т. Солдатенков, К. Б. Полянский, А. В. Темесген, Н. Д. Сергеева, В. В. Высоцкая, Б. Б. Аверкиев, М. Ю. Антипин, Н. Н. Лобанов, *ХГС*, 755 (2004).
2. Н. С. Простаков, А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, А. А. Обычный, *Успехи химии*, **6**, 131 (1997).
3. А. Т. Солдатенков, А. В. Темесген, Н. М. Колядина, *ХГС*, 643 (2004).
4. J. T. Plati, W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **15**, 209 (1950).
5. А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Мир, Москва, 2003, с. 59, 132.
6. А. Т. Солдатенков, Н. С. Простаков, А. А. Обычный, *ХГС*, 3 (1995).
7. W. Triebs, J. Begeer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **652**, 212 (1962).
8. Г. Л. Котельников, Л. В. Струнников, В. А. Патанов, И. Г. Арапова, *Катализаторы дегидрирования низших парафиновых, олефиновых и алкилароматических углеводородов*, ЦНИИТЭнефтехим, Москва, 1978, 44.
9. А. Т. Солдатенков, А. В. Темесген, И. А. Бекро, *ХГС*, 1332 (2001).

Российский университет дружбы народов
Москва 117198
e-mail: swelfen@mail.ru

Поступило в редакцию 30.09.2004