

О. Ю. Слабко, Н. В. Агеенко, Д. В. Куклев^а, В. А. Каминский

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 4а,9-ДИАЗА-1,2,4а,9а-ТЕТРАГИДРОФЛУОРЕНА

6.* РЕАКЦИЯ С ЗАМЕЩЕННЫМИ 2-АМИНОЭТАНОЛАМИ

Окислительное сочетание производных 4а,9-диаза-1,2,4а,9а-тетрагидро-9Н-флуорена с 2-этил-, 2,2-диметил- и 2-гидроксиметил-2-метиламиноэтанолом в присутствии MnO_2 приводит к селективному образованию соответствующих моно- и ди(гидроксиметил)хинондииминов; последующая циклизация некоторых из них дает продукты 6,7-аннелирования. Сочетание с 2,2-ди(гидроксиметил)аминоэтанолом приводит непосредственно к продуктам аннелирования.

Ключевые слова: 2-аминоэтанол, 4а,9-диаза-1,2,4а,9а-тетрагидрофлуорен, хинондиимин, аннелирование, окислительное сочетание.

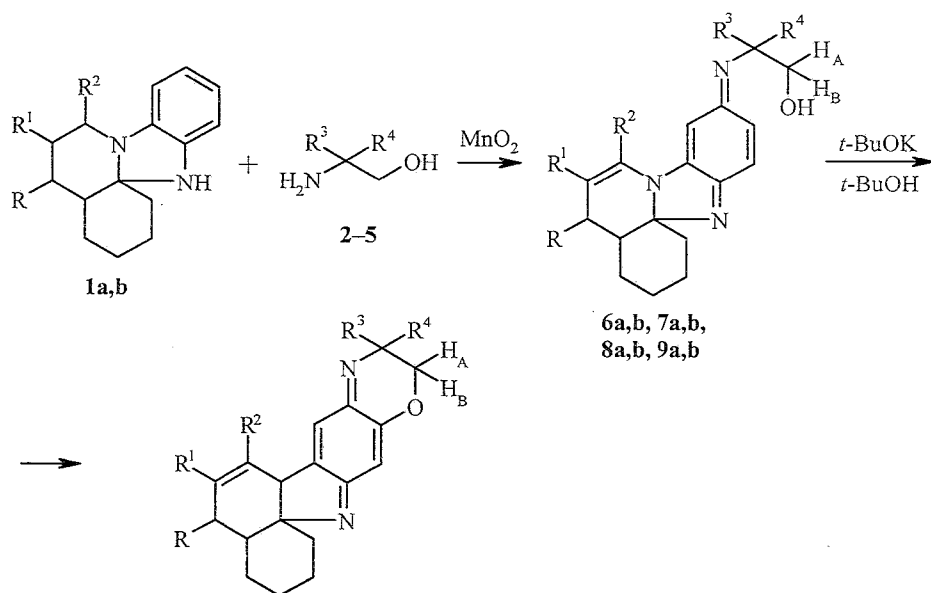
В предыдущем сообщении [1] рассматривалось окислительное сочетание производных 4а,9-диаза-1,2,4а,9а-тетрагидро-9Н-флуорена (**1**) с ароматическими *орто*-бинуклеофилами (*о*-аминофенолом и *о*-аминотиофенолом), приводящее к образованию N-(2-гидроксифенил)- и N-(2-меркаптофенил)хинондииминов, циклизация которых давала продукты 6,7-аннелирования — полициклические соединения, содержащие феноксазиновые и фенотиазиновые фрагменты. В настоящей работе рассматривается реакция окислительного сочетания соединений **1** с алифатическими производными 2-аминоэтанола, которая позволяет вводить в хиноидную структуру биологически активный аминоэтанольный фрагмент. Изучена возможность циклизации продуктов сочетания с образованием продуктов 6,7-аннелирования, включающих бензоксазиновые фрагменты. Реакции аннелирования хиноидных соединений с алифатическими 1,2-бинуклеофилами почти не изучены и ограничиваются примером нуклеофильного замещения этилендиамином галогена в хиноидном ядре с последующей конденсацией по хиноидному карбонилу [2], а нуклеофильное присоединение 2-аминоэтанола к 9-аза-3Н-флуоренону-3 в окислительных условиях приводит к 3,4-аннелированию оксазольного цикла [3].

Окислительное сочетание производных **1a,b** с 2-моно- и 2,2-дизамещенными аминоэтанолами **2–5** в присутствии MnO_2 приводит к селективному образованию соответствующих моно- и ди(гидроксиметил)хинондииминов **6a,b–8a,b** (табл. 1).

* Сообщение 5 см. [1].

Сочетание с незамещенным в положении 2 аминокэтанолом происходит крайне неселективно, здесь не удалось выделить индивидуальных продуктов реакции. Окислительное сочетание **1a,b** с 2,2-ди(гидроксиметил)аминокэтанолом непосредственно приводит к продуктам 6,7-аннелирования **10a,b**; промежуточные хинондиимины **9a,b** обнаружены не были.

Циклизация соединений **6b, 7a,b** в соответствующие соединения **11b, 12a,b** осуществлена действием *tert*-бутилата калия. Соединения **6a, 8a,b** в этих условиях не циклизируются. Отмечено, что селективность реакции окислительного сочетания и легкость циклизации возрастают с увеличением числа и объема заместителей у атома C₍₂₎ в аминокэтанольном фрагменте.



1, 6-11 a R = H, R¹ + R² = (CH₂)₄; **b** R = R² = Ph, R¹ = H; **2, 6, 11** R³ = CH₂OH, R⁴ = CH₃;
3, 7, 12 R³ = R⁴ = CH₃; **4, 8** R³ = H, R⁴ = C₂H₅; **5, 9, 10** R³ = R⁴ = CH₂OH

В ИК спектрах (табл. 2) всех полученных соединений наблюдаются полосы поглощения, соответствующие двойным связям енаминной (C₍₃₎-C₍₄₎) и хиноидной структур. В спектрах всех соединений, за исключением **12a,b**, имеются полосы поглощения водородно-связанных гидроксильных групп. В электронных спектрах (табл. 2) всех синтезированных хинондииминов отмечен гипсохромный сдвиг максимума полосы поглощения в видимой области при переходе от **a**-производных к **b**-производным, что согласуется с ранее опубликованными данными [4] и связано с уменьшением копланарности енаминного фрагмента хиноидному. Определенный гипсохромный сдвиг полосы поглощения в видимой области спектра наблюдается также при переходе от "открытых" (**6a, 7a,b**) к "циклическим" (**11b, 12a,b**) формам соответствующих хинондииминов, что вероятно также связано с нарушением планарности при циклизации.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Масс-спектр, m/z [M] ⁺	Найдено. % Вычислено. %			Т. пл., °С	Выход, %
			С	Н	N		
6a	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂	382.3	<u>72.44</u> 72.75	<u>8.14</u> 7.96	<u>11.02</u> 11.10	191–193	76
6b	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	479.9	<u>77.66</u> 78.11	<u>6.96</u> 6.51	<u>8.77</u> 9.08	166–168	71
7a	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O	366.3	<u>75.62</u> 75.37	<u>8.49</u> 8.22	<u>11.51</u> 11.60	190–192	73
7b	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O	464.4	<u>80.35</u> 80.00	<u>7.13</u> 7.49	<u>9.07</u> 9.35	213–215	71
8a	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O	366.2	<u>75.62</u> 76.04	<u>8.49</u> 8.23	<u>11.51</u> 11.27	147–149	69
8b	C ₃₁ H ₃₃ N ₃ O	463.8	<u>80.35</u> 80.81	<u>7.13</u> 6.82	<u>9.07</u> 8.83	217–219	71
10a	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃	396.3	<u>69.87</u> 70.15	<u>7.34</u> 7.71	<u>10.63</u> 10.52	232–234	72
10b	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₃	494.1	<u>75.46</u> 75.29	<u>6.29</u> 6.65	<u>8.52</u> 8.84	226–228	62
11b	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂	478.3	<u>77.99</u> 77.58	<u>6.50</u> 6.42	<u>8.81</u> 8.89	112–114	76
12a	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	364.2	<u>76.03</u> 76.45	<u>7.99</u> 7.81	<u>11.57</u> 11.51	79–81	40
12b	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O	462.3	<u>80.69</u> 80.50	<u>6.72</u> 6.93	<u>9.11</u> 9.02	248–250	43

В спектрах ЯМР ¹H (табл. 3) полученных соединений химические сдвиги и мультиплетность сигналов протонов соответствуют предложенным структурам. В отличие от данных работ [1, 4] в этом случае наличие Z,E-изомеров по связи C=N, проявляющееся в удвоении сигналов

Таблица 2

ИК и электронные спектры синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹				Электронный спектр, λ , нм
	C(3)=C(4)	C=N	C=C _{хим}	ОН	
6a	1669	1634	1581, 1535	3337 уш.	520, 313, 257
6b	1647	1630	1590, 1567	3351 уш., 3253	465, 305, 245
7a	1671	1629	1590, 1540	3437 уш.	515, 310, 258
7b	1648	1632	1590, 1532	3444 уш.	465, 310, 240
8a	1660	1630	1590, 1532	3170 уш.	500, 305, 255
8b	1646	1630	1592, 1531	3334	450, 300, 245
10a	1670	1635	1605, 1589	3356 уш.	465, 315, 265
10b	1652	1640	1603, 1587	3385 уш.	455, 315, 240
11b	1652	1643	1604, 1588	3400	458, 314, 230
12a	1667	1635	1601, 1590	—	480, 315, 258, 220
12b	1651	1640	1604, 1587	—	450, 312, 234

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (КССВ, J , Гц)							Прочие
	2-Н	3-Н, д	5-Н	7-Н	8-Н	CH_3	Ar-Н, м	
6a	—*	—	6.20 (с)	8.10 (д, $J = 10.0$)	7.23 (д, $J = 10.0$)	1.33 (3H, с)	—	3.84 (1H, д, $J_{\text{AB}} = -12.0$, H _A); 3.87 (1H, д, $J_{\text{BA}} = -12.0$, H _B); 4.09 (2H, д, $J = -12.0$, CH ₂); 5.00 (1H, уш. с); 10.70 (1H, уш. с, OH)
6b	3.86 (д, д, $J_{12} = 11.0$; $J_{23} = 3.0$)	5.40 ($J = 3.0$)	4.70 (д, $J = 1.5$)	6.79 (уш. д, $J = 10.0$)	6.95 (д, $J = 10.0$)	0.68 (3H, с)	7.20–7.50	3.42 (4H, м, 2-CH ₂)
7a	—*	—	5.80 (д, $J = 2.0$)	6.70 (д, д, $J_{78} = 10.0$; $J_{57} = 2.0$)	6.86 (д, $J = 10.0$)	1.30 (6H, с)	—	3.39 (2H, с, CH ₂)
7b	3.89 (д, д, $J_{12} = 10.0$; $J_{23} = 3.0$)	5.48 ($J = 3.0$)	4.79 (с)	—**	6.90 (д, $J = 10.0$)	0.78 (3H, с); 0.89 (3H, с)	7.20–7.50	3.33 (2H, уш. с, CH ₂)
8a	—*	—	6.77 (0.5H, д, $J = 2.0$, Z-изомер); 6.80 (0.5H, д, $J = 2.0$, E-изомер)	6.97 (д, д, $J_{78} = 10.0$; $J_{57} = 2.0$)	7.17 (д, $J = 10.0$)	0.95 (3H, т, $J = 7.5$)	—	3.79 (1H, д, д, $J_{\text{AB}} = -11.0$; $J_{\text{AX}} = 7.5$, H _A); 3.82 (1H, д, д, $J_{\text{BA}} = -11.0$; $J_{\text{BX}} = 7.5$, H _B)
8b	3.89 (д, д, $J_{12} = 10.0$; $J_{23} = 3.0$)	5.59 ($J = 3.0$)	4.75 (д, $J = 2.0$)	—**	7.07 (д, $J = 10.0$)	0.62 (3H, т, $J = 7.5$)	7.20–7.50	3.00 (1H, м); 3.70 (2H, м)
10a	—*	—	6.45 (с)	—	6.52 (с)	—	—	3.80 (4H, м); 4.20 (2H, м)
10b	3.90 (д, д, $J_{12} = 10.0$; $J_{23} = 3.0$)	5.70 ($J = 3.0$)	5.30 (с)	—	6.63 (с)	—	7.15–7.60	3.72 (4H, м); 4.08 (1H, д, $J_{\text{AB}} = -12.0$, H _A); 4.14 (1H, д, $J_{\text{BA}} = -12.0$, H _B)
11b	3.90 (д, д, $J_{12} = 10.0$; $J_{23} = 3.5$)	5.72 ($J = 3.5$)	5.48 (с)	—	6.70 (с)	1.27 (3H, с)	7.15–7.75	4.00 (2H, д, $J = -11.0$, CH ₂); 4.25 (2H, м)
12a	—*	—	5.76 (с)	—	6.26 (с)	1.27 (3H, с); 1.28 (3H, с)	—	—
12b	3.92 (д, д, $J_{12} = 10.0$; $J_{23} = 3.0$)	5.52 ($J = 3.0$)	4.74 (с)	—	6.36 (с)	1.17 (3H, с); 1.19 (3H, с)	7.20–7.45	—

* Перекрываются с сигналами алифатических протонов.

** Перекрываются с сигналами ароматических протонов.

хиноидных протонов, зафиксировано лишь для соединения **8a**, что видимо связано с низким значением барьера *Z,E*-инверсии и незначительной разницей в энтальпиях образования стереоизомеров для остальных соединений. В масс-спектрах пик молекулярного иона имеет наибольшую интенсивность. В большинстве спектров отмечена фрагментация, соответствующая отрыву группы CH_2OH ($M-32$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spectrum-1000 ВХ-II в таблетках КВг и в растворе CH_2Cl_2 , спектры ЯМР – на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в CDCl_3 и DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хроматограммы и масс-спектры записывались на жидкостном хроматографе с масс-спектрометрическим детектором HP LC-MSD 1100, методом химической ионизации API-CI-Positive, при напряжении фрагментора 75В; использовалась обращеннофазовая колонка Shimpack FLC- NH_2 , подвижная фаза – изопропанол, метанол. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных продуктов осуществлялся на пластинках Silufol и Sorbfil. Температуры плавления определялись на столике Voetius.

Синтез хинондииминов 6–8, 10. К раствору 1 ммоль соединения **1** и 1.1 ммоль соединения **2–5** в 50 мл ацетона (для соединений **2–4**) или этанола (для соединения **5**) добавляют 10–12-кратный молярный избыток MnO_2 . Смесь перемешивают при комнатной температуре до исчезновения на ТСХ пятна исходного соединения **1**, отфильтровывают MnO_2 , промывают ацетоном или этанолом до слабого окрашивания промывного раствора. При охлаждении объединенного фильтрата выпадает осадок (в случае **6b, 7a,b, 8a,b**). При выделении продуктов **6a** и **10a,b** фильтрат разбавляют водой в 3 раза, добавляют несколько мл раствора Na_2CO_3 , выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Соединение **8b** подвергают дополнительной хроматографической очистке на колонке (сорбент – Al_2O_3 , элюент гексан–этилацетат от 15 : 1 до чистого этилацетата). В остальных случаях высушенный осадок представляет собой хроматографически чистые продукты.

Синтез хинондииминов 11b, 12a,b. К раствору 1 ммоль соединений **6b, 7a,b** в 30 мл *трет*-бутанола добавляют 1.1 ммоль *трет*-бутилата калия и перемешивают при комнатной температуре до исчезновения на ТСХ пятна исходного соединения (~400 ч). Смесь разбавляют в 3 раза водой, нейтрализуют раствором AcOH и экстрагируют серным эфиром. Эфирный экстракт сушат безводным MgSO_4 и упаривают при комнатной температуре. Остаток растирают с небольшим количеством гексана, отфильтровывают и подвергают препаративной хроматографии на пластине (сорбент Al_2O_3 , элюент петролейный эфир–метилхлорид).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. Ю. Слабко, Н. В. Агеенко, Г. А. Вербицкий, В. А. Каминский, *ХТС*, 248 (2002).
2. E. A. Couladourus, Z. F. Plyta, T. Iliadis, V. P. Papageorgiou, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 709 (1996).
3. V. K. Kansal, R. Sundaramoorthi, B. C. Das, P. Rotier, *Tetrah. Lett.*, **26**, 4933 (1985).
4. О. Ю. Слабко, В. А. Каминский, М. Н. Тиличенко, *ХТС*, 1500 (1989).

Дальневосточный государственный университет,
Институт химии и прикладной экологии,
Владивосток 690600, Россия
e-mail: slabko@chem.dvgu.ru

Поступило в редакцию 30.11.2000

^a Тихоокеанский научно-исследовательский
рыбохозяйственный центр (ТИНРО-центр),
Владивосток 690600, Россия
e-mail: root@tinro.marine.su