

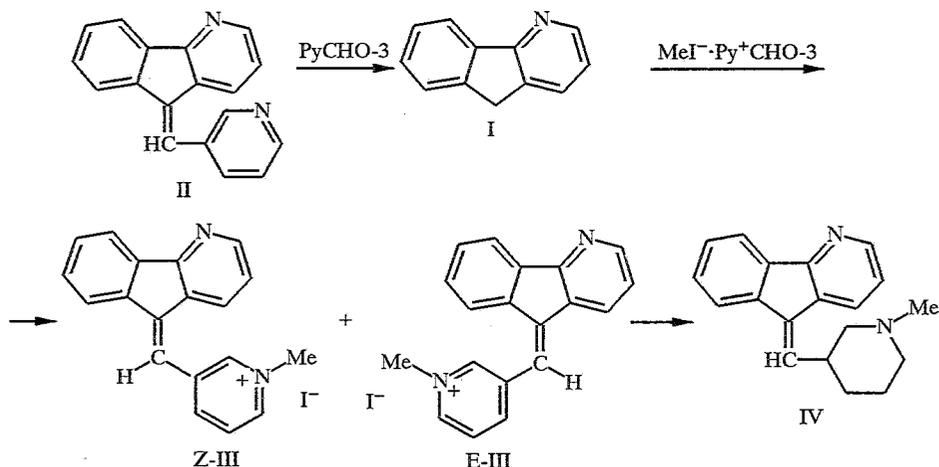
Н. М. Колядина, А. Т. Солдатенков, С. Соро,
Б. Н. Анисимов, Н. С. Простаков

**9-(β -ПИРИДИЛМЕТИЛЕН)-4-АЗАФЛУОРЕН.
СИНТЕЗ *Z*- и *E*-ИЗОМЕРОВ ЕГО ИОДМЕТИЛАТОВ
И ВОССТАНОВЛЕНИЕ *Z*-ИЗОМЕРА**

В виде смеси *Z*- и *E*-изомеров получен 9-(β -пиридилметилена)-4-азафлуорен. При конденсации 4-азафлуорена с иодметилатом 3-формилпиридина получены иодметилаты этих изомеров, которые были выделены в индивидуальном виде. Установлена их конфигурация. На примере восстановления иодметилата *Z*-изомера натрийборгидридом установлено, что полностью восстанавливается β -пиридиновый фрагмент этой четвертичной соли до пиперидильного.

В продолжение работ по синтезу, изучению строения [1—3] и химических превращений [4] 9-тетарилметиленазофлуоренов конденсацией 4-азафлуорена (I) с 3-формилпиридином нами был получен с выходом 70% 9- β -пиридилметилена)-4-азафлуорен (II). По данным спектра ПМР, он образуется в виде *Z*- и *E*-изомеров в соотношении 1 : 1. Однако выделить индивидуальные изомеры кристаллизацией или хроматографически не удалось. На оксиде кремния и алюминия по хроматографической подвижности они практически не различаются.

В связи с невозможностью разделения *Z*- и *E*-изомеров соединения I в виде свободных оснований мы провели конденсацию 4-азафлуорена с иодметилатом β -пиридинальдегида (уксусный ангидрид, 50 °С) с целью выделения геометрических изомеров методом кристаллизации в виде четвертичных солей III. Оказалось, что в этом случае смесь *Z*- и *E*-изомеров



III (соотношение *Z*—*E* 1 : 4, по данным спектра ПМР) легко переходит в твердую фазу при охлаждении жидкой реакционной смеси, причем *Z*-изомер образует светло-желтый аморфный порошок, а *E*-изомер кристаллизуется в виде прочных призм темно-желтого цвета. Это позволило разделить индивидуальные изомеры механически («методом Пастера»). Таким путем были получены с выходом 57% *Z*-изомер ($T_{пл}$ 235...237 °С) и с выходом 3% *E*-изомер ($T_{пл}$ 216...217 °С).

В спектрах ПМР соединений III сигналы, соответствующие протонам групп CH_3 , $6'$ -, $4'$ - и $2'$ -H, имеют одинаковые химические сдвиги для обоих изомеров. Однако для Z-изомера III близкое расположение пиридиниевого ядра к пиридиновому фрагменту азафлуорена приводит к слабopольному смещению ($\Delta\delta \sim 0,1 \dots 0,4$ м.д.) сигналов протонов 1-, 2- и 3-H по сравнению с E-изомером III.

Частично восстановленные производные пиридилметилазафлуоренов могут представить интерес для изучения их фармакологического действия. С этой целью изомер Z-III был восстановлен натрийборгидридом. С количественным выходом вместо ожидаемого тетрагидропроизводного был выделен 9-(1-метилпиперидил-3-метил)-4-азафлуорен (IV) [5]. В масс-спектре соединения IV присутствует пик молекулярного иона M^+ с m/z 276 (5%), а также пики ионов $[\text{M}-\text{H}]^+$ (2,5%) и $[\text{CH}=\text{C}_5\text{H}_9\text{NCH}_3]^+$ с максимальной интенсивностью. Подтверждением полного восстановления пиридиниевого ядра служат данные спектра ПМР, в котором протон 10-H (экзоциклическая двойная связь фульвенового фрагмента) резонирует в виде дублета при 7,78 м. д. с КССВ 6,0 Гц. Метиновый протон при $\text{C}(3)$ пиперидинового фрагмента проявляется в виде уширенного мультиплета при 5,45 м. д. Остальные циклические пиперидиновые протоны дают сложные наложившиеся мультиплеты в области 2,0...3,2 м. д. с интегральной интенсивностью 7H и один триплетный сигнал с интенсивностью в одну протонную единицу при 4,15 м. д. (2-H, протоны группы $\text{N}-\text{CH}_3$ резонируют при 2,2 м. д. в виде синглета.

Известно [5, 6], что пиридиниевое ядро обычно восстанавливается с помощью натрийборгидрида до пиперидинов-3. В данном случае образование гексагидропроизводного происходит, по-видимому, благодаря изомеризации пиперидеина-3 в пиперидеин-2, что приводит к энергетически более выгодной диенаминной системе. Протонирование последней в спиртовой среде облегчает нуклеофильную атаку гидрид-ионом.

Попытка бромирования четвертичной соли III по экзоциклической двойной связи (бром в хлороформе, кипячение 3 ч) закончилась выделением из реакционной смеси (выход 67%) вещества темно-коричневого цвета с $T_{\text{пл}}$

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений II—IV

Соединение	Брутто-формула	$T_{\text{пл}}$, °C	Найлено, % Вычислено, %				Соотношение*	Выход, %	
			C	H	N	Cl		общий	после разделения
E,Z-II	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2$	95...96	<u>84,0</u> 84,4	<u>4,4</u> 4,7	<u>10,2</u> 10,9		1 : 1	70	—
E-III	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{IN}_2$	216...217 (разл.)	<u>43,2</u> 43,4	<u>3,0</u> 2,9	<u>7,1</u> 7,0		1 : 4	60	3
Z-III	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{IN}_2$	235...237 (разл.)	<u>43,5</u> 43,4	<u>2,9</u> 2,9	<u>6,9</u> 7,0				57
IV	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{IN}_2$		<u>82,9</u> 82,6	<u>7,2</u> 7,3	<u>9,6</u> 10,1				99
Z-IV · 2HCl	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{IN}_2$	155...157			8,6 9,0	<u>20,3</u> 20,0			Колич.
III-Br ₂	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{IN}_2$	192...194	<u>40,4</u> 40,9	<u>2,7</u> 2,7	<u>4,8</u> 5,0				67

* Соотношение E- и Z-изомеров в реакционной смеси.

Параметры спектров ПМР, δ , м. д. *

Соединение	1-Н	2-Н	3-Н	5-Н	8-Н	10-Н	2'-Н	3'-Н	4'-Н	5'-Н	6'-Н	CH ₃
(E-II) ^{*2}	*3	7,23	8,59	8,04	*3	7,68	8,83		*3	*3	8,66	8,66
(Z-II)	*3	6,96	8,51	8,04	*3	7,66	8,83		*3	*3		
E-III	7,94	7,16	8,55	8,14	7,44	8,0	9,33		8,78	8,31	9,09	4,45
Z-III	8,39	7,6	8,63	8,03	*3	7,89	9,3		8,8	8,3	9,08	4,45
IV	7,92	7,25	8,5	7,92	*3	7,48	4,15 (1H)	5,45	2,0...3,2 (7H)			2,2
IV·2HCl	8,7	8,55	8,3...7,4			7,8	4,15...4,55	5,6	2,6...2,9		3,3...3,9	4,06
III-Br ₂	8,39	7,6	8,63	8,03	*3	7,89	9,3		8,8	8,3	9,08	4,45

* Константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц) пиридиновых фрагментов: $J\alpha\beta = 4,8...5,0$; $J\alpha\gamma = 1,6$; $J\beta\gamma = 8,0$.

^{*2} Соединение II охарактеризовано в виде смеси E- и Z-изомеров.

^{*3} Химические сдвиги этих протонов, а также протонов 6-Н и 7-Н не определены из-за наложения на сигналы других протонов.

192...194 °С, спектр ПМР которого оказался идентичным спектру исходной соли III. Наличие двух атомов брома в этом соединении подтверждено элементным анализом. Эти данные позволяют предположить образование пербромидов с координацией одной молекулы брома по пиридиновому фрагменту.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker WP-80 в CDCl₃ (для свободных оснований) и в ДМСО-D₆ (для четвертичных солей) с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получены на спектрометре МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Характеристики и спектры ПМР полученных соединений представлены в табл. 1 и 2.

9-(β -Пиридилметил)-4-азафлуорен (II). К раствору 0,28 г (1,7 ммоль) 4-азафлуорена I в 30 мл метанола добавляют 4 ммоль металлического натрия. После его растворения приливают раствор 0,21 г (2 ммоль) 3-формилпиридина в 20 мл метанола. Смесь выдерживают 24 ч при 20 °С, затем добавляют 30 мл воды и отгоняют спирт. Остаток экстрагируют эфиром, а после отгонки эфира очищают на колонке с SiO₂. Получают 0,3 г смеси Z- и E-изомеров соединения II (кристаллы желтого цвета). Разделить изомеры кристаллизацией из различных растворителей, а также адсорбционной хроматографией на SiO₂ и Al₂O₃ не удалось.

Метилюиды Z- и E-изомеров 9-(β -пиридилметил)-4-азафлуорена (III). К раствору 0,28 г (1,7 ммоль) азафлуорена I в 5 мл уксусного ангидрида добавляют, перемешивая при 50 °С, раствор 0,42 г (1,7 ммоль) иодметилата 3-формилпиридина. Смесь нагревают еще 30 мин, охлаждают до 20 °С. Образовавшийся осадок отделяют и промывают эфиром. Получают 0,4 г смеси твердых веществ, состоящей из двух фаз — светло-желтого аморфного порошка и мелких прочных призматических кристаллов темно-желтого цвета с красноватым оттенком, которые отделяют вручную пинцетом под лупой («методом Пастера»). Получают 0,38 г Z-изомера (в виде порошка) и 20 мг E-изомера (призмы).

9-(1-Метилпиперидил-3-метил)-4-азафлуорен (IV). К суспензии 1 г (2,5 ммоль) соли Z-III в 50 мл этанола добавляют порциями при перемешивании 0,63 г (10 ммоль) NaBH₄. Затем смесь выдерживают 1 ч при 30 °С и 12 ч при 20 °С. Растворитель упаривают до 1/3 объема, к остатку добавляют 150 мл воды и экстрагируют эфиром. Из экстракта получают 0,68 г гексагидропроизводного IV в виде густого масла желтого цвета. Масс-спектр: M⁺ 276 (5), 275 (2,5), 271 (4), 181 (21), 167 (33), 166 (40), 110 (100).

Дигидрохлорид IV. Темно-желтые чешуйки (гигроскопичен). ИК спектр: 3400 (шир., ^+NH), 3140 (аром. C—H), 2920 (CH₂), 2830 (CH₃), 2700 (^+N), 1650 C(9)=C(10), 1530, 1475, 1390 см⁻¹ (уш., CH₃, CH₂).

Пербромид соединения III (III • Br₂). К суспензии 0,84 г (2,1 ммоль) метилиодида Z-III в 20 мл CHCl₃ добавляют, перемешивая при 60 °С, раствор 0,34 г (2,1 ммоль) брома в 10 мл CHCl₃. Смесь кипятят 3 ч, осадок отделяют, промывают спиртом, сушат. Получают 0,78 г пербромиды соединения III (кристаллы коричневого цвета).

Работа выполнена при поддержке ГКРФ по ВО НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-15).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Простаков Н. С., Федоров Н. С., Солдатенков А. Т. // ЖОрХ. — 1980. — Т. 16. — С. 2373.
2. Муругова Л. А., Галиуллин М. А., Кордова И. Р., Зволинский В. П., Солдатенков А. Т., Раджан П. К., Простаков Н. С. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 7. — С. 2209.
3. Колядина Н. М., Муругова Л. А., Солдатенков А. Т., Устенко А. А., Простаков Н. С. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1513.
4. Колядина Н. М., Солдатенков А. Т., Ряшенцева М. А., Простаков Н. С. // Изв. РАН. Сер. хим. — 1996. — № 1. — С. 180.
5. Lyle R. E., Anderson P. S. // Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. Katritzky A. R. and Boulton A. J. — New York: Acad. Press, 1966. — Vol. 6. — P. 45.
6. Ferles M., Pliml J. // Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. Katritzky A. R. and Boulton A. J. — New York: Acad. Press, 1970. — Vol. 12. — P. 59.

Российский университет дружбы народов,
Москва 117923
e-mail: NVENSKOVSKI@mx.pfu.edu.ru

Поступило в редакцию 31.10.97