

УДК 547.831/836

БЕНЗОИЗОХИНОЛИНЫ И АЗАФЛУОРЕНЫ

Н. С. Просстаков

Рассмотрены методы получения, синтетические превращения и свойства труднодоступных поликонденсированных азотсодержащих гетероциклических систем: бензо[*f*]изохинолина, бензо[*g*]изохинолина, бензо[*h*]изохинолина и азафлуоренов с различным положением атома азота в пиридиновом цикле. Библиография — 77 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

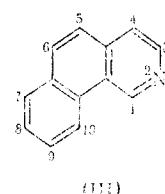
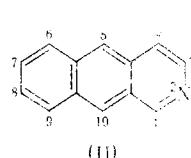
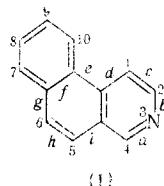
I. Бензоизохинолины	1710
1. Бензо[<i>f</i>]изохинолины	1711
2. Бензо[<i>g</i>]изохинолины	1711
3. Бензо[<i>h</i>]изохинолины	1715
II. Азафлуорены	1717

Бензоизохинолины и азафлуорены — трициклические конденсированные азотсодержащие системы — остаются пока малоизученной группой соединений. Уместно привести следующее сравнение. В монографии «Химия гетероциклических соединений»¹ бензохинолинам посвящена обширная глава. О бензоизохинолинах и азафлуоренах в ней сказано несколько слов и приведен только один пример по синтезу бензо-[*g*]-изохинолина и выделению при окислении 2-фенилбензо [*h*] хинолин-4-карбоновой кислоты в небольшом количестве 3-фенил-4-азафлуоренон-1-карбоновой кислоты. Ограничены сведения по этой группе соединений, которые описаны в периодических изданиях.

Между тем как бензоизохинолины, так и азафлуорены представляют определенный интерес. Среди соединений этого типа найдены достаточно эффективные физиологически активные вещества. Перспективным является использование их в синтезах разнообразных красителей. Но, пожалуй, самое важное значение этих соединений заключается в том, что они могут служить фрагментами систем, близких к алкалоидам.

I. БЕНЗОИЗОХИНОЛИНЫ

Номенклатура бензоизохинолинов такая же, как и номенклатура бензохинолинов:

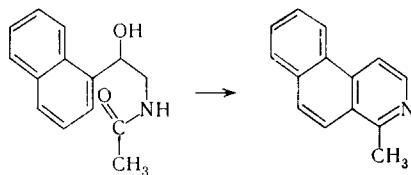


(I) — бензо[*f*]изохинолин (5, 6-бензоизохинолин, 2-азафенантрен,
 (II) — бензо[*g*]изохинолин (6, 7-бензоизохинолин, 2-азаантрацен),
 (III) — бензо[*h*]изохинолин (7, 8-бензоизохинолин, 3-азафенантрен).

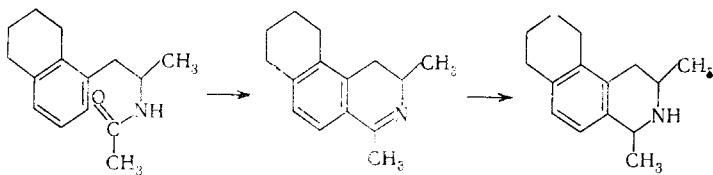
Синтетические пути построения бензоизохинолиновых систем пока сравнительно малочисленны и ограничены главным образом реакциями конденсаций по методам Бишлера — Напиральского², Пиктэ — Гамса³, Пиктэ — Шпентлера⁴; реакциями дегидрациклизации α -бензилзамещенных пиридинкарбоновых кислот, реакциями дегидроциклизации γ - α -оксилипиридинов и γ -бензил- β -метилзамещенных пиридинов. В синтезах бензоизохинолинов была использована фотохимическая циклизация стильбазолов.

1. Бензо[*f*]изохинолины

4-Метилбензо[*f*]изохинолин получен из N-[β -окси- β (нафтил-1)этил]акетамида при кипячении его с пятиокисью фосфора в ксиоле⁵:

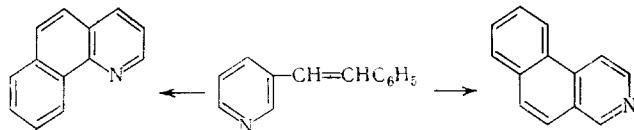


Синтез частично гидрированных замещенных бензо[*f*]изохинолинов осуществлен по методу Бишлера — Напиральского на основе N-[α -метил- β -(5,6,7,8-тетрагидрофенил-1)этил]акетамида. Циклизация осуществлялась в присутствии хлорокиси фосфора⁶:



2, 4-Диметил-1, 2, 7, 8, 9, 10-гексагидробензо[*f*]изохинолин путем катализитического гидрирования был превращен в 2,4-диметил-1,2,3,4,7,8,9,10-октагидробензо[*f*]изохинолин. По такой же схеме получены некоторые другие замещенные частично гидрированные бензо[*f*]изохинолины.

Изучалась фотохимическая циклизация стильбазолов. При продолжительном облучении УФ светом раствора 3-стирилпиридида, а также 3-(4¹-метилстирил)пиридина в гексане образуется смесь бензо[*f*]изохинолина и бензо[*H*]хинолина (соответственно — метилзамещенные этих гетероциклов), которая была разделена с помощью хроматографии на окиси алюминия^{7, 8}:

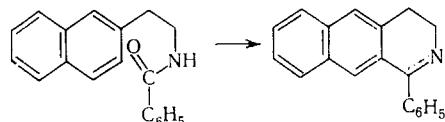


В этих реакциях использованы *транс*- и *цик*-3-стирил и 3-(4¹-метилстирил) пиридины. Таким же путем из транс-3-(β -цианостирил)пиридина получен 6-цианобензо[*f*]изохинолин⁹.

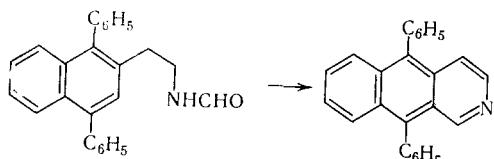
2. Бензо[*g*]изохинолины

Синтетически эта бензоизохинолиновая система изучена более подробно, чем бензо[*f*]изохинолиновая. Разнообразие и методы ее построения. Ряд замещенных бензо[*g*]изохинолинов получен по реакции Бишлера — Напиральского.

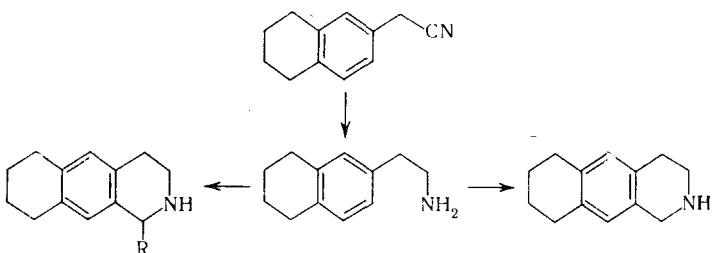
лера — Напиральского. При конденсации N-(β - (нафтил-2) этилбензамида (кипение в толуоле с хлорокисью фосфора был выделен 1-фенил-3,4-дигидробензо[*g*]изохинолин¹⁰. 3,4-Дигидробензоизохинолиновые системы легко превращаются в бензоизохинолиновые, даже при действии кислорода воздуха¹¹.



При конденсации N-формильного производного 1,4-дифенил-2-(β -аминоэтил)нафталина в присутствии бромокиси фосфора сразу получается 5,10-дифенилбензо[*g*]изохинолин¹².

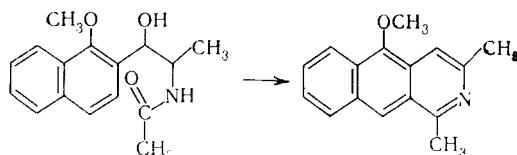


Ряд гидрированных бензо[*g*]изохинолинов синтезирован исходя из 2-цианометил-5, 6, 7, 8-тетрагидронафталина⁶. При восстановлении алюмогидридом лития этот цианид был превращен в 2-(2¹-аминоэтил)-5, 6, 7, 8-тетрагидронафталин. Из последнего после ацетилирования, последующей циклизации по Бишлеру — Напиральскому и гидрирования получен 1-метил-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-октагидробензо[*g*]изохинолин. При конденсации этого же амина с формальдегидом по методу Пиктэ — Шпенглера был выделен 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-октагидробензо[*g*]изохинолин. Имеются указания на то, что соединения типа N-замещенного 3-метил-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-октагидробензо[*g*]изохиналина проявляют сильное анальгетическое действие:

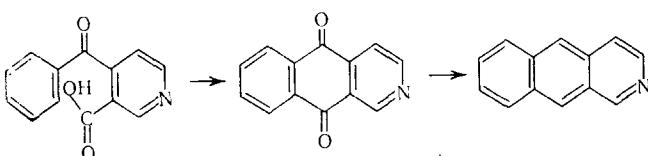


Осуществлена конденсация N-ацилированных 2-(2¹-аминопропил)-5, 6, 7, 8-тетрагидронафталинов. При циклизации N- β -(6-тетралилэтил)фенилацетамида получен 1-бензил-3, 4, 6, 7, 8, 9-гексагидробензо[*g*]изохинолин¹³.

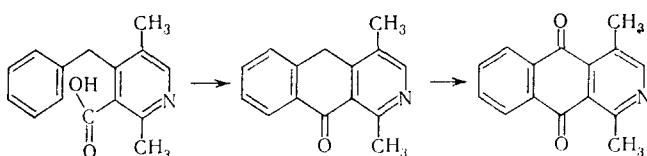
Как и при получении бензо[*f*]изохинолинов в синтезах бензо[*g*]изохинолинов применяли метод Пиктэ — Гамса. В качестве примера приводится синтез 1, 3-диметил-5-метоксибензо[*g*]изохинолина¹⁴.



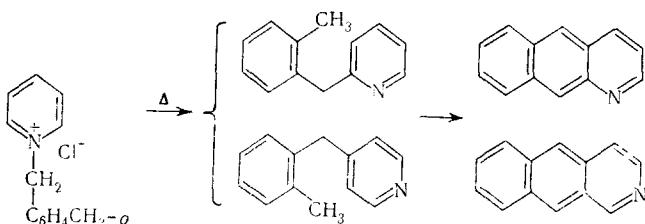
Во второй группе реакций, связанных с построением бензо[*g*]изохинолиновой системы, используется уже готовый пиридиновый цикл. Из 4-бензоилпиридин-3-карбоновой кислоты получен бензо[*g*]изохинолин. Путем внутримолекулярной конденсации (серная кислота, 175°) эта кислота была превращена в 2-азаантрахинон, из которого при восстановлении цинковой пылью в водном аммиаке был получен бензо[*g*]изохинолин¹⁵:



Циклизация 2,5-диметил-4-бензилпиридин-3-карбоновой кислоты с помощью полифосфорной кислоты приводит к соответствующему 2-азаантрону (выход 85%), который легко окисляется кислородом воздуха до 1,4-диметил-2-азаантрахинона¹⁶:



Аналогично тому, как из *o*-бензилтолуола путем дегидроциклизации получают антрацен, из γ -*o*-ксилилпиридина был получен бензо[*g*]изохинолин. Синтез исходных замещенных бензилпиридинов осуществляется по способу Ладенбурга, который для этих целей впервые был детально разработан Чичибабиным^{17, 18}. При нагревании (250°) хлористого *o*-ксилила с пиридином в присутствии меди образуется смесь α - и γ -*o*-ксилилпиридинов, в которой преобладает γ -изомер. При пропускании смеси этих замещенных пиридинов над медными стружками или над пемзой, пропитанной окисью свинца, при 580—590° происходит дегидроциклизация, в результате которой образуются бензо[*g*]хинолин и бензо[*g*]изохинолин; последний сравнительно легко выделяется из смеси благодаря его малой растворимости¹⁹:

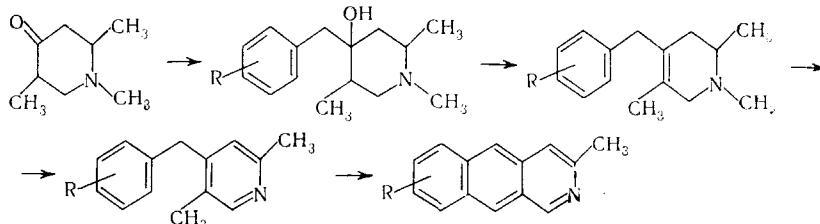


8-Метилбензо[*g*]изохинолин получен тем же путем исходя из хлористого *o*- и *n*-диметилбензилпиридиния.

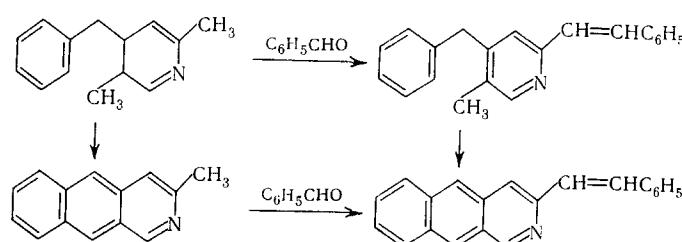
Разработан метод получения бензо[*g*]изохинолиновых систем путем дегидроциклизации β -метил- γ -бензилпиридинов. Для синтеза последних используются γ -пиперидоны. Третичные спирты, которые получают из пиперидонов, путем дегидратации и далее каталитического дегидрирования и N-дезалкилирования с достаточно высоким выходом превращаются в замещенные пиридиновые основания^{20, 21, 22}. Дегидроциклизация γ -бензил(алкилбензил)пиридинов, содержащих в β -положении пиридинового цикла метильную группу, осуществляется при 500—510° на

тех же дегидрирующих катализаторах, которые применяются и на стадии синтеза γ -бензилпиридинов.

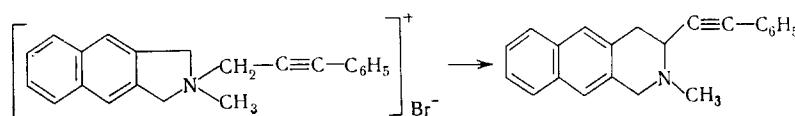
Ниже приведена схема синтеза 3-метилбензо[*g*]изохинолина²³ и его гомологов, исходя из 1, 2, 5-триметилтиперидона-4²⁴:



Двумя путями осуществлен синтез 3-стирилбензо[*g*]изохинолина — непосредственной конденсацией 3-метилбензо[*g*]изохинолина с бензальдегидом и путем дегидроциклизации 5-метил-4-бензил-2-стирилпиродина:



Частично гидрированный замещенный бензо[*g*]изохинолин-2-метил-3(2'-фенилэтинил)1,2,3,4-тетрагидробензо[*g*]изохинолин образуется при нагревании в присутствии безводного едкого натра в бензole 2-метил-2-(3'-фенил-2'-пропинил) бензо[*f*]изоиндолиний бромида, который получают из 2-метилбензо[*f*]изоиндолина и 3-фенилпропаргилбромида. В основе этих превращений лежит перегруппировка производных пропаргиламмоний галогенидов:



Строение полученного гетероциклического соединения доказано с помощью УФ и ЯМР спектров²⁵.

Бензо[*g*]изохинолины — высокоплавкие, как правило, труднорастворимые вещества, возгоняющиеся в высоком вакууме. В некоторых растворителях они флюоресцируют. По электронной структуре бензо[*g*]изохинолины подобны антрацену. Их УФ спектры очень похожи^{12, 26, 27}. У бензо[*g*]изохинолинов, так же как и у антрацена, имеются две системы полос поглощения: У-полоса (2500 Å), обусловленная колебаниями π -электронов в плоскости колец, и Х-полоса (3000—3500 Å), обусловленная колебаниями возбужденных π -электронов в направлении, перпендикулярном плоскости колец.

Из сравнения УФ спектров незамещенных бензо[*g*]хинолина и бензо[*g*]изохинолина с УФ спектром антрацена следует, что у первого наблюдается слабое 10 Å (140 cm^{-1}) батохромное смещение У-полосы, а у второго — слабое 20 Å (350 cm^{-1}) гипсохромное смещение той же полосы. В Х-системе полос наблюдается батохромное смещение длинноволновой границы области на 90 Å (625 cm^{-1}) и 160 Å (1000 cm^{-1}) соответст-

венно у бензо[*g*]хинолина и бензо[*g*]изохинолина и уменьшение интенсивности поглощения в X-области (примерно в 1,5 раза).

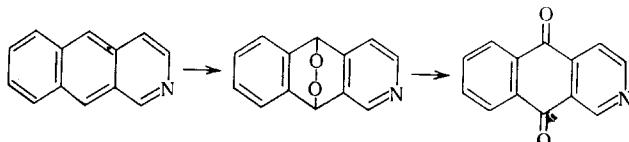
Влияние атома азота в рассматриваемых системах аналогично влиянию таких нехромоформных заместителей в молекуле антрацена, как хлор и алкильные группы.

У мезо-дизамещенные бензо[*g*]изохинолинов наблюдается дополнительный пик поглощения в области 3000 Å. Предполагается²⁶, что пиридиновое кольцо, а также фенильные кольца в мезо-положениях замещенных бензо[*g*]изохинолинов не лежат в плоскости нафталинового ядра.

В некоторых работах представлены результаты по квантовомеханическим расчетам бензо[*g*]изохинолиновых систем²⁸⁻³².

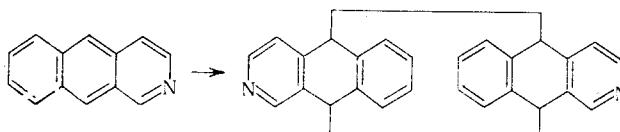
С имидом малеиновой кислоты бензо[*g*]изохинолин образует аддукт¹².

Как и конденсированные линейные трехъядерные ароматические системы, бензо[*g*]изохинолины подвергаются фотохимическим превращениям^{33, 34}. При солнечном освещении раствора бензо[*g*]изохинолина в сероуглероде образуется неустойчивый фотооксид, который на воздухе окисляется до 2-азаантрахинона (4, 5-фталоилпиридины):



В результате облучения раствора 5, 10-дифенилбензо[*g*]изохинолина в сероуглероде с выходом 20% получен его фотооксид (бесцветный), который при 145—165° разлагается, выделяя до 80% связанного кислорода^{12, 35}.

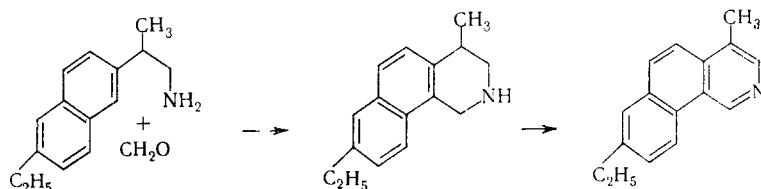
При освещении растворов бензо[*g*]изохинолина в спирте, ацетоне, бензоле или эфире в отсутствие воздуха, как и в случае антрацена, образуются зеленоватые кристаллы «фотодимера», который не плавится, а при нагревании регенерирует мономер³⁴:



В УФ спектре «фотодимера» имеются максимумы, характерные для пиридина и бензола, что обусловлено разобщенностью этих ядер.

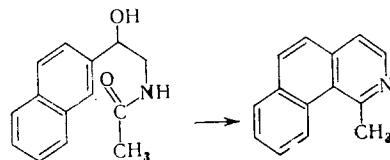
3. Бензо[*h*]изохинолины.

В синтезах бензо[*h*]изохинолинов применяются обычные методы построения изохинолиновых систем. По методу Пиктэ — Шпенглера при конденсации 6-этил-2-(β-аминоизопропил)нафтилина с формальдегидом получен 4-метил-8-этил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]изохинолин, который дегидрированием с помощью селена (340°) превращен в 4-метил-8-этилбензо[*h*]изохинолин³⁶:

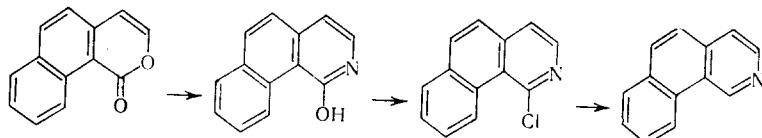


Этим же способом—конденсацией β (нафтил-2)этиламина с формальдегидом — синтезирован 1,2,3,4-тетрагидробензо[*h*]изохинолин³⁷.

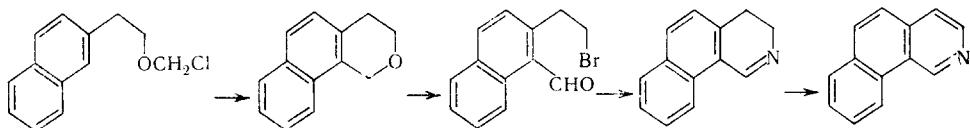
Метод Пиктэ — Гамса применен для получения 1-метилбензо[*h*]изохинолина из N-ацетил-2-окси-2-(β -нафтил)этанамина³⁸.



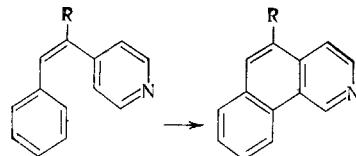
В некоторых синтезах для получения бензо[*h*]изохинолинов использованы конденсированные трехъядерные кислородсодержащие гетероциклы. При нагревании 7, 8-бензоизокумарина со спиртовым раствором аммиака образуется 1-оксибензо[*h*]изохинолин. Путем замены оксигруппы на хлор и последующего удаления хлора гидрированием (палладий на угле, спиртовый раствор едкого натра) он превращается в бензо[*h*]изохинолин³⁸:



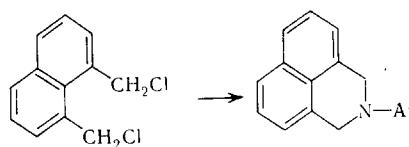
1-Хлорметокси-2-(β -нафтил)этан при обработке хлористым алюминием в сероуглероде превращается в 7, 8-бензоизохроман. Последующее бромирование его и раскрытие кислородного цикла приводит к 2-(β -бромэтил)нафтилин-1-альдегиду. По известному методу, применяемому в синтезах изохинолинов³⁹, из этого δ -галогензамещенного альдегида при нагревании с аммиаком получен 3, 4-дигидробензо[*h*]изохинолин, который при дегидрировании над платиновой чернью превращен в бензо[*h*]изохинолин⁴⁰:



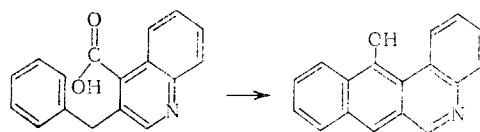
К образованию бензо[*h*]изохинолинов приводит фотоциклизация γ -стильбазолов. Из транс-4-стирилпиридина и транс-4- α -метилстирилпиридина получены соответственно бензо[*h*]изохинолин и 5-метилбензо[*h*]изохинолин⁹:



Описан синтез частично гидрированной системы бензо[*d, e*]изохинолина. Из 1, 8-бисхлорметилнафтилина и первичных аминов в присутствии триэтиламина (кипячение в толуоле) получены некоторые 2-арил-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d, e*]изохинолины. Соединения этого типа не образуют перекисных соединений при обработке их на свету кислородом при 60° в растворе хлороформа или бензола⁴¹:



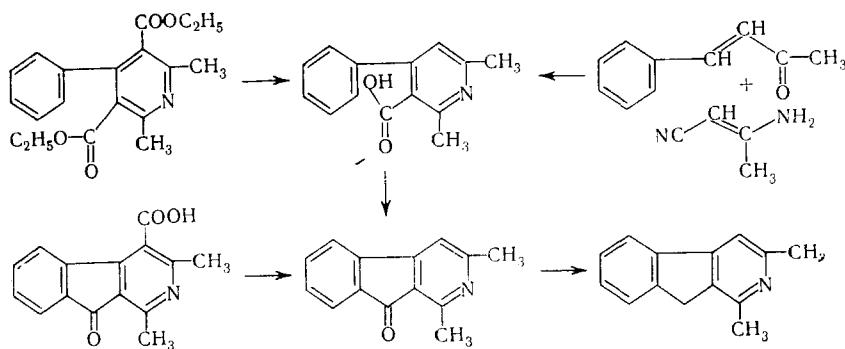
Крайне ограничены сведения о синтезе дibenзоизохинолиновых структур. Примером может служить 5-окси-3:4,6:7-дibenзоизохинолин, который получен внутримолекулярной конденсацией 3-бензилцинхониновой кислоты в присутствии хлористого алюминия.



Аналогично из 2-фенил-3-бензилцинхониновой кислоты (получена из ω -бензилацетофенона и изатиновой кислоты) осуществлен синтез 5-окси-1-фенил-3:4,6:7-дibenзоизохинолина^{42, 43}.

II. АЗАФЛУОРЕНЫ.

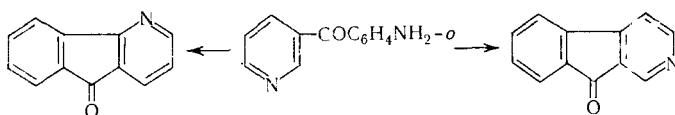
Из этой группы соединений наиболее изучены 2-азафлуорены. Один из обычных методов синтеза 2-азафлуоренов и их производных заключается в циклизации замещенных пиридинкарбоновых кислот. 1,3-Диметил-2-азафлуоренон получен с выходом ~90% из 2,6-диметил-4-фенилпиридин-3-карбоновой кислоты (нагревание при 100° с серной кислотой) и с меньшим выходом из хлорангидрида этой кислоты (обработка хлористым алюминием)^{44, 45, 46}. Исходная 2,6-диметил-4-фенилпиридин-3-карбоновая кислота получена при частичном гидролизе диэтилового эфира 2,6-диметил-4-фенилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты с последующим декарбоксилированием 2,5-диметил-4-фенил-5-карбетоксилидин-3-карбоновой кислоты⁴⁷, а также по методу Майера из нитрила (эфира) β -аминокротоновой кислоты и бензальцетона^{45, 46, 48, 49, 50}. Этот же диметилзамещенный азафлуоренон получен декарбоксилированием 1,3-диметил-2-азафлуоренон-4-карбоновой кислоты в жидком парафине. Восстановление 1,3-диметил-2-азафлуоренона гидразиногидратом (200°) привело к 1,3-диметил-2-азафлуорену^{44, 45}.



Путем дегидрациклизации соответствующих замещенных β -пиридинкарбоновых кислот получены 2-азафлуоренон-1-карбоновая кислота и 1,3-диметил-7-метокси(окси)-2-азафлуоренон^{44, 51, 52}. Сам 2-азафлуорен (пиридофлуорен) выделен при декарбоксилировании 2-азафлуорен-1,3,

4-трикарбоновой кислоты в присутствии натронной извести⁵¹. Конденсацию с переходом к соответствующему 2-азафлуоренону в случае 2,6-диметил-4-*p*(*m*)нитрофенилпиридин-3-карбоновой кислоты осуществить не удалось. Конденсация 2,6-диметил-4-о-метоксифенилпиридин-3-карбоновой кислоты приводит к образованию 10-кето-1,3-диметил-9-окса-2-аза-9,10-дигидрофенантрена^{44, 51, 52}.

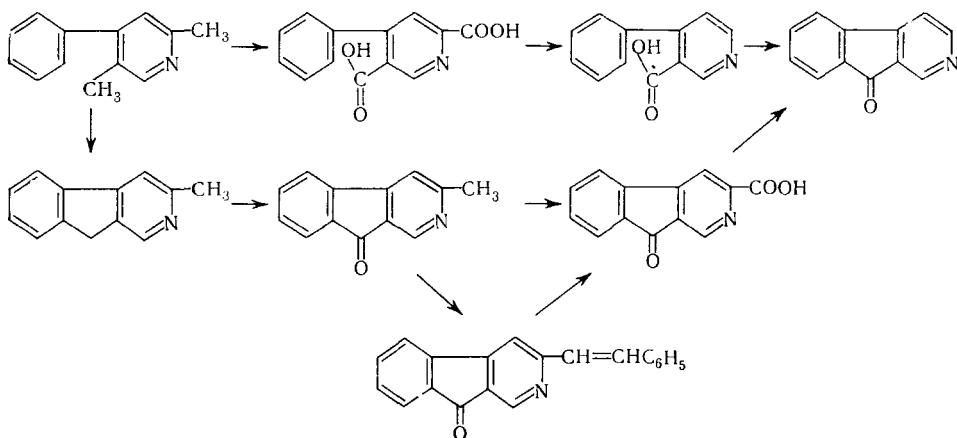
В исследованиях, которые связаны с изучением механизма реакции Пшорра, осуществлена циклизация 3-(2¹-аминобензоил)пиридина. Реакцию проводили в кислом растворе под влиянием УФ света. Получены 2-азафлуоренон (26,2%) и 4-азафлуоренон (36,8%)⁵³.



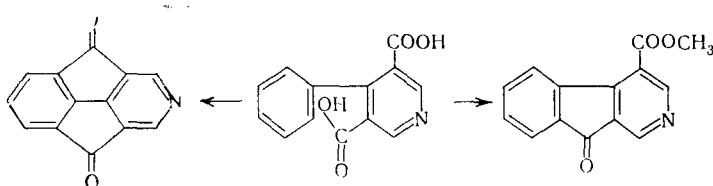
При взаимодействии 3-мезитоил(дуроил)пиридина с фенилмагний-бромидом образуются соединения, соответствующие дигидрофенилзамещенному 3-мезитоил(дуроил)пиридину. Их дегидрирование приводит к 3-мезитоил(дуроил)-4-фенилпиридину. Последние при нагревании (185—200°, вакуум 25 мм) с выходом до 50% превращаются в 2-азафлуоренон⁵⁴.

γ-Арилдиметилпиридины также были использованы в синтезах замещенных 2-азафлуоренов. Исходя из 2,5-диметил-4-фенилпиридина такие системы получены двумя путями. В результате окисления пиридинового основания и частичного декарбоксилирования образующейся 4-фенилпиридин-2,5-дикарбоновой кислоты была приготовлена 4-фенилпиридин-3-карбоновая кислота, которой привела к 2-азафлуоренону²³.

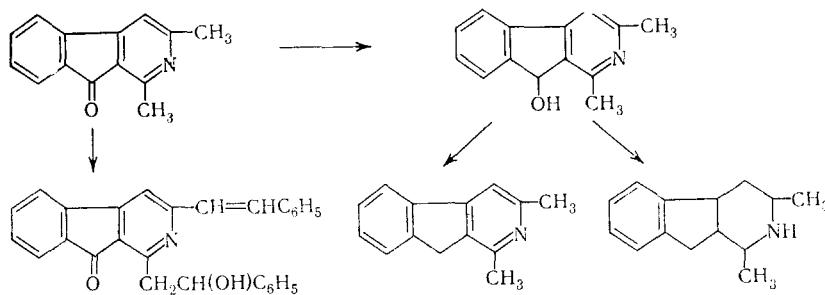
Второй путь — дегидроциклизация 2,5-диметил-4-арилпиридинов на дегидрирующих катализаторах при 500—520°. Полученный из 2,5-диметил-4-фенилпиридина таким путем 3-метил-2-азафлуорен был превращен в 3-метил-2-азафлуоренон, 2-азафлуоренон-3-карбоновую кислоту и в 2-азафлуоренон⁵⁵:



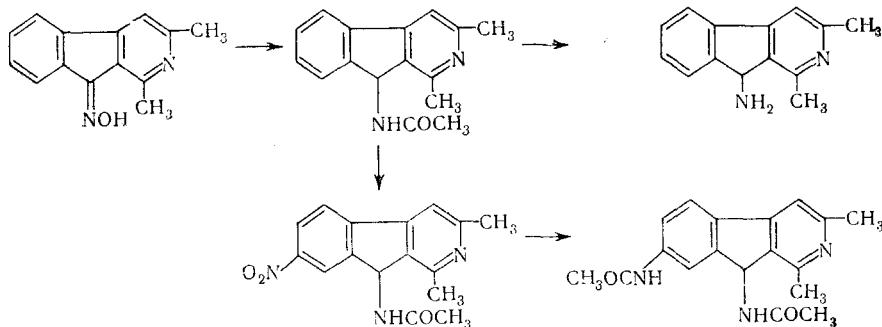
При дегидроциклизации 2,5-диметил-4-*p*-толилпиридина получен 3,7-диметил-2-азафлуорен, который был превращен в 3,7-диметил-2-азафлуоренон⁵⁶. В результате дегидроциклизации 4-фенил-3,5-дикарбоновой кислоты получены 4-карбметокси-2-азафлуоренон и в незначительном количестве — 6,14-диоксо-3-азатетракикло[9,2,1,0^{5,13}]0^{7,12}тетрадека-гексаен-2,4,7,9,11,13⁵⁷.



Имеются указания на то, что производные 1,3-диметил-2-азафлуорена обладают спазмолитическим действием. Для получения физиологически активных веществ осуществлены некоторые химические превращения 1,3-диметил-2-азафлуоренона. Восстановлением его цинковой пылью в водно-спиртовом растворе аммиака получен 1,3-диметил-2-азафлуоренол (охарактеризован в виде пикрата), который при дальнейшем восстановлении натрием в спирте превращен в 1,3-диметил-2-азагексагидрофлуорен и 1,3-диметил-2-азафлуорен. Конденсация 1,3-диметил-2-азафлуоренона с бензальдегидом в присутствии хлористого цинка дает 1-(2'-окси-2-фенилэтил)-3-стирил-2-азафлуоренон:

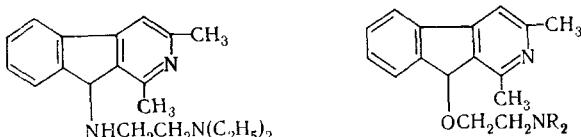


1,3-Диметил-2-азафлуоренонооксим восстанавливается цинковой пылью в уксусной кислоте или в уксусном ангидриде до 1,3-диметил-2-азафлуорена и 9-ацетиламино-1,3-диметил-2-азафлуорена. Последний удалось гидролизовать путем обработки его фосфорной кислотой при 200°. Выделенный 9-амино-1,3-диметил-2-азафлуорен — сильное основание, которое энергично поглощает углекислоту из воздуха. 9-Ацетиламино-1,3-диметил-2-азафлуорен нитруется. Полученному при этом с количественным выходом нитропроизводному предположительно приписано строение 7-нитро-9-ацетиламино-1,3-диметил-2-азафлуорена. Из последнего восстановлением цинковой пылью в уксусном ангидриде получен (предположительно) 7,9-диацетиламино-1,3-диметил-2-азафлуорен^{44, 51}.

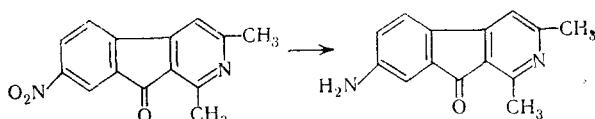


9-(2'-Диэтиламиноэтиламино)-1,3-диметил-2-азафлуорен, полученный из 9-амино-1,3-диметил-2-азафлуорена и 2-диэтиламиноэтилхлорида, по

строению подобен «антеридину»⁵⁸. Другие производные 2-азафлуорена — 9-(2'-диалкиламиноэтокси)-1,3-диметил-2-азафлуорены подобные «димеролу», синтезированы из 1,3-диметил-2-азафлуоренола и соответствующих диалкиламиноэтилхлоридов (нагревание с амидом натрия в бензоле):



Нитрование 9-ацетиламинофлуорена дымящей азотной кислотой приводит к образованию двух нитропроизводных — 2,7- и 2,5-динитро-9-ацетиламинофлуоренов, которые были окислены до соответствующих динитрофлуоренононов⁵⁹. При нитровании 1,3-диметил-2-азафлуоренона с хорошим выходом выделено мононитропроизводное, которому по аналогии с нитропроизводным, образующимся при нитровании в аналогичных условиях самого флуоренона, приписано строение 7-нитро-1,3-диметил-2-азафлуоренона.

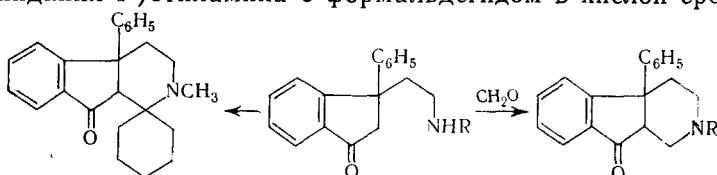


Это нитропроизводное восстановлено до 7-амино-1,3-диметил-2-азафлуоренона, в котором аминогруппа обнаруживает иминный характер⁴⁸.

Изомерный 4-амино-1,3-диметил-2-азафлуоренон получен по реакции Гофмана из 4-карбамоил-1,3-диметил-2-азафлуоренона. Осуществить переход от 3-амино-5-карбэтокси-4-фенил-2,6-диметил-пиридина, через 3-дикацетиламино- и 3-бензоиламино-4-фенил-2,6-диметилпиридин-5-карбоновую кислоту (циклизация в присутствии серной кислоты) к замещенному по аминогруппе 4-амино-1,3-диметил-2-азафлуоренону не удалось⁴⁸.

При обработке 3-бензоил-1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридины гидразингидратом в присутствии метилата натрия (триэтиленгликоль, 190°) образуется 3-бензил-1-метил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин, который в виде хлоргидрата подвергали циклизации (полифосфорная кислота, 130°). С помощью хроматографического разделения на окси алюминия из продуктов реакции был выделен замещенный частично гидрированный 2-азафлуорен — рацемический 2-метил-4а-фенил-1,2,3,4,4а,9а-гексагидро-4Н-индено[2,1-с]пиридин.

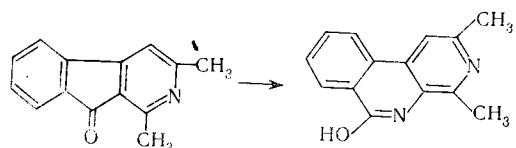
Аналогичные частично гидрированные 2-азафлуореновые системы получены восстановлением 9-оксо-6-метокси-2-метил-4а-фенил-1,2,3,4,4а,9а-гексагидро-9Н-индено[2,1-с]пиридина по Кижнеру — Вольфу и 2-пропил(циклогептил)-9-оксо-4а-фенил-1,2,3,4,4а-гексагидро-9Н-индено[2,1-с]пиридина цинком. По одному из способов исходные оксопроизводные получают путем конденсации N-метил(пропил, циклогептил)-2-(3'-оксо-1'-фенилинданил-1')этиламина с формальдегидом в кислой среде:



При обработке смеси N-метил-2-(3'-оксо-1'-фенилинданил-1')этамина и циклогексанона изопропилатом алюминия в толуоле получен спироциклогексан-1,1'-2-метил-9-оксо-4а-фенил-1,2,3,4,4a,9a-гексагидро-9Н-индено[2,1-c]пиридин и таким же путем его спироциклогептановый аналог⁶⁰.

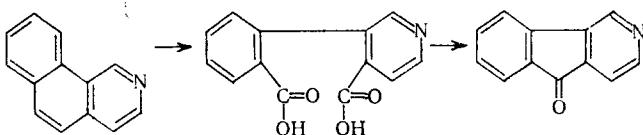
Из соединений, содержащих частично гидрированную 2-азафлуореновую систему, в качестве антигистаминного препарата предложен 2,3,4,9-тетрагидро-2-метил-9-фенил-1Н-индено[2,1-c]пиридин («фениндинамин», «тефорин»)⁶¹.

Изучалась возможность перехода от 2-азафлуореновой системы к диазафенантреновой. Осуществить расширение цикла по Бекману, исходя из оксима 1,3-диметил-2-азафлуоренона, не удалось. По реакции Шмидта из 1,3-диметил-2-азафлуоренона получен 9-окси-1,3-диметил-2,10-диазафенантрен, строение которого доказано сравнением с аналогичным веществом, которое образуется при окислении хромовой кислотой 1,3,9-триметил-2,10-диазафенантрена⁴⁸:

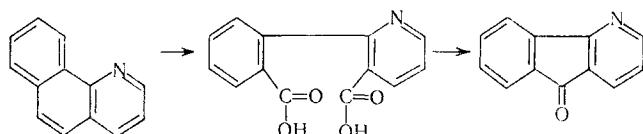


При перегруппировке Шмидта этилового эфира 1,3-диметил-2-азафлуоренон-4-карбоновой кислоты с выходом 35% получен этиловый эфир 9-окси-1,3-диметил-2,10-диазафенантрен-4-карбоновой кислоты; изучены некоторые превращения этого соединения и его строение.

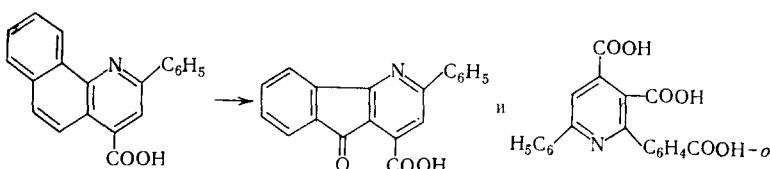
Имеются сообщения о том, что соединения ряда 3-азафлуорена обладают седативным, нейролептическим и адренолитическим действием⁶². Однако исследований по изучению 3- и 4-азафлуоренов очень мало. Для получения самого 3-азафлуоренона был использован бензо[h]изохинолин. При его окислении выделена 3-о-карбоксифенилпироридин-4-карбоновая кислота, термическая конденсация которой привела к 3-азафлуоренону³⁸:



4-азафлуоренон получен аналогичным путем из 2-о-карбоксифенилпироридин-3-карбоновой кислоты, которая выделена при окислении бензо[h]хинолина:

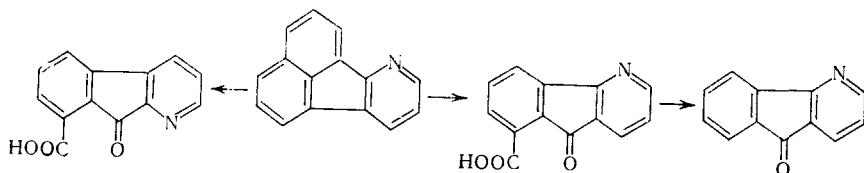


В небольшом количестве 3-фенил-4-азафлуоренон-1-карбоновая кислота образуется наряду с 2-фенил-6-о-карбоксифенилпироридин-4,5-дикарбоновой кислотой при окислении 2-фенилбензо[h]хинолин-4-карбоновой кислоты⁶³:

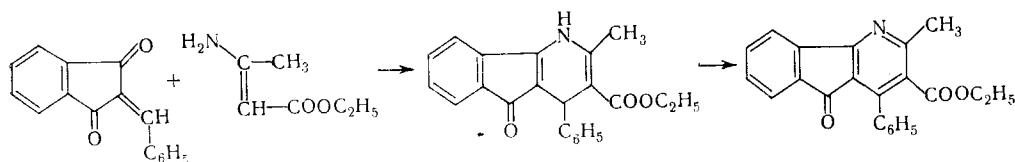


Аналогичным путем из бензо[*h*]хинолин-2,4-дикарбоновой кислоты получена 4-азафлуоренон-1,3-дикарбоновая кислота, а из бензо[*f*]хинолин-1,3-дикарбоновой кислоты — 1-азафлуоренон-2,4-дикарбоновая кислота⁶⁴.

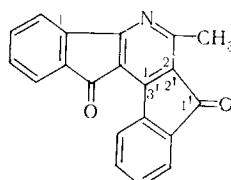
При окислении марганцовокислым калием 13-азафлуорантена, выделенного путем фракционной разгонки каменноугольного пека, получена смесь 1-азафлуоренон-8-карбоновой кислоты и 4-азафлуоренон-8-карбоновой кислоты. Из последней путем декарбоксилирования в присутствии окиси кальция получен 4-азафлуоренон⁶⁵:



При конденсации 2-бензилидениндандиона-1,3 с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты образуется этиловый эфир 1-фенил-3-метил-1,4-дигидро-4-азафлуоренон-2-карбоновой кислоты, который после окисления хромовой кислотой в уксусной кислоте превращается в этиловый эфир 1-фенил-3-метил-4-азафлуоренон-2-карбоновой кислоты.



Гидролиз этого эфира (нагревание с концентрированной серной кислотой) приводит к дальнейшей конденсации, в результате которой образуется 1'-кето-3-метил-4-азаиндено ($3':2' - 1:2$) флуоренон:

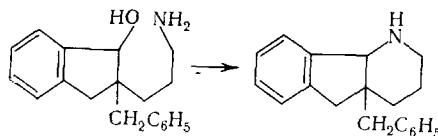


По схеме синтеза этилового эфира 1-фенил-3-метил-4-азафлуоренон-2-карбоновой кислоты получены различные замещенные 1-арил-4-азафлуореноны. Описано превращение оксима этилового эфира 1-фенил-3-метил-4-азафлуоренон-2-карбоновой кислоты в 9-диацетиламино- и 9-ацетиламино производные⁶⁶. Для конденсации с бензилидениндандионом-1,3 использованы также метил-2-аминопропенилкетон, фенил-2-аминопропенилкетон и нитрил β -аминокоричной кислоты, в результате чего были получены соответственно 2-ацетил-2-бензоил-1-фенил-3-метил-4-

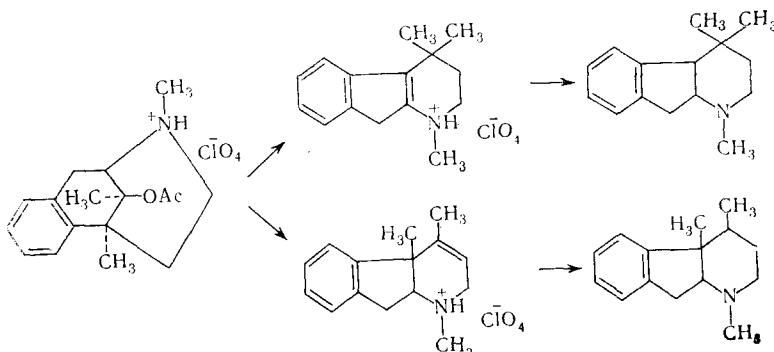
азафлуореноны и 2-циано-1,3-дифенил-4-азафлуоренон. Попытка получить аналогичным путем 1-алкил-4-азафлуореноны не увенчалась успехом.

Описана циклизация амида α -карбамоил- β -(1,3-инданиона-2-ил) гидрокоричной кислоты до 2-карбамоил-1-фенил-1,2,4-тригидро-4-азафлуорен-3,9 диона, из которого после омыления и последующего декарбоксилирования получен 1-фенил-1,2,2,4-тетрагидро-4-азафлуорен-3,9-дион⁶⁷.

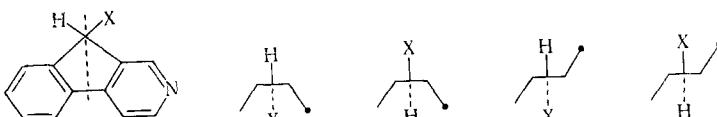
Частично гидрированная замещенная 4-азафлуореновая система — 4-а-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-индено[1,2-*b*]пиридин — выделен при конденсации 2-бензил-2-(β -аминопропил) инданола-1, который получен путем гидрирования 2-бензил-2-(β -цианоэтил) инданона-1:



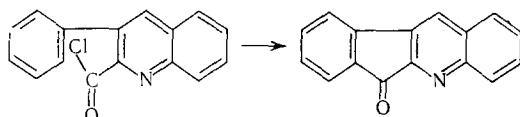
Крайне ограничены сведения о получении производных 1-азафлуорена. Частично гидрированный замещенный 1-азафлуорен получен пиролизом перхлората 9-ацетокси-2,5,9-триметил-6,7-бензморфана. При этом выделены перхлораты 1,2,3,4-,тетрагидро-1,4,4-,триметил-9Н-индено[2,1-*b*]пиридина и 1,2,4а,9а-тетрагидро-1,4,4а-триметил-9Н-индено[2,1-*b*]пиридина, которые далее были прогидрированы по азотсодержащему циклу^{68, 69}:



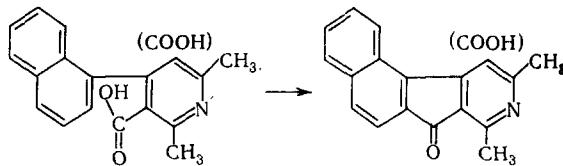
Пока почти полностью отсутствуют работы по стереохимии замещенных азрафлуоренов. Высказано предположение⁵², что 9-замещенные азрафлуорены вследствие неплоской структуры могут иметь четыре геометрических изомера:



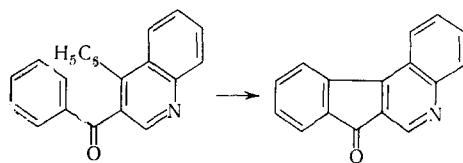
Внутримолекулярная циклизация служит основным методом в синтезах бензоазафлуореновых структур. Из хлорангидрида 3-фенилхинольдиновой кислоты по Фриделю — Крафтсу (в нитробензоле) получен 2,3-бензо-1-азафлуоренон⁷⁰:



Из хлорангидрида 2,6-диметил-4-(α -нафтил)пиридин-3-карбоновой кислоты, а также из 2,6-диметил-4-(α -нафтил)пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты получен 1,3-диметил-2-аза-5,6-бензофлуоренон. В случае указанной двухосновной кислоты выделен также 4-карбокси-1,3-диметил-2-аза-5,6-бензофлуоренон⁴⁴:

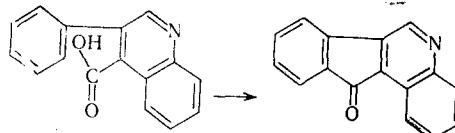


3-Бензоил-4-фенилхинолин, а также 3-мезитоил-4-фенилхинолин циклизуются под действием полифосфорной кислоты с образованием 3,4-бензо-2-азафлуоренона⁵⁴:

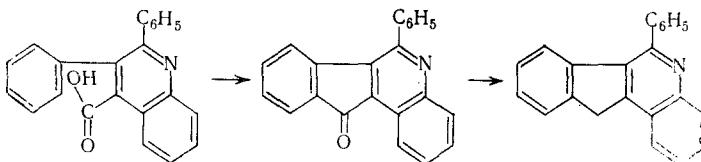


Этот же азафлуоренон получен при циклизации 4-фенилхинолин-3-карбоновой кислоты⁷¹.

Синтез 1,2-бензо-3-азафлуоренона осуществлен путем конденсации 3-фенилцинхониновой кислоты с помощью серной кислоты⁷⁰:

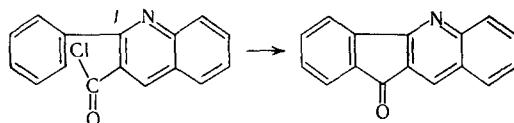


Из хлорангидридов 2-замещенных-3-фенилцинхониновых кислот по Фриделю — Крафтсу, а также из самих кислот получены аналогичные 4-алкил(фенил)замещенные бензоазафлуореноны^{43, 71}. В качестве примера можно привести синтез 4-фенил-1,2-бензо-3-азафлуоренона из 2,3-дифенилцинхониновой кислоты:

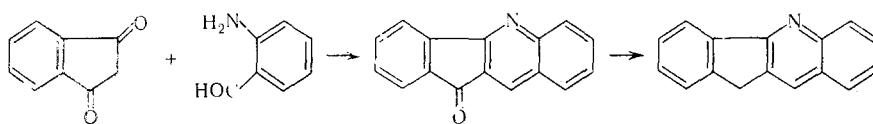


Переход к азафлуореновым структурам осуществлялся с помощью гидразингидрата или путем восстановления оловом в смеси уксусной и соляной кислот.

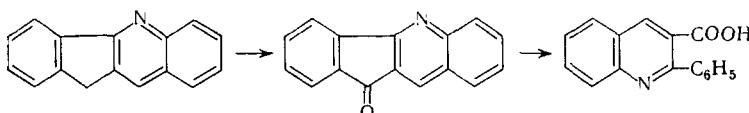
2-Фенилхинолин-3-карбоновая кислота, а также ее хлорангидрид использованы в синтезе 2,3-бензо-4-азафлуоренона⁷¹:



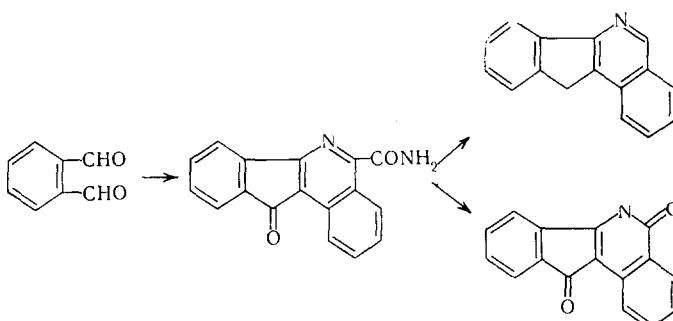
При конденсации *o*-аминобензальдегида с инданционом-1,3 также получен 2,3-бензо-4-азафлуоренон, восстановленный затем с помощью цинковой пыли в 2,3-бензо-4-азафлуорен⁷²:



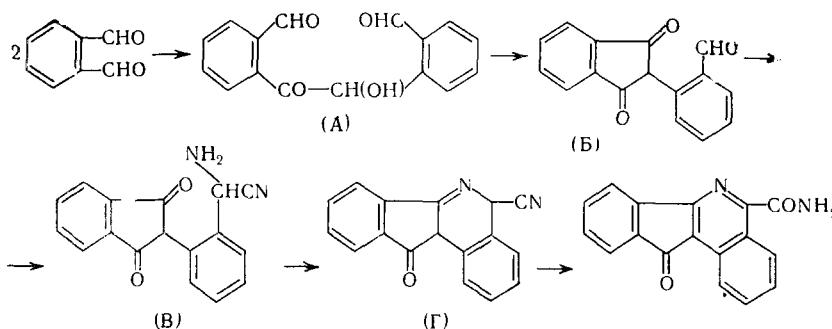
2,3-Бензо-4-азафлуорен был выделен из каменноугольного пека. Окисление его бихроматом натрия в уксусной кислоте привело к 2,3-бензо-4-азафлуоренону. Последний в расплавленном едком калии превращается в 2-фенилхинолин-3-карбоновую кислоту⁶⁵:



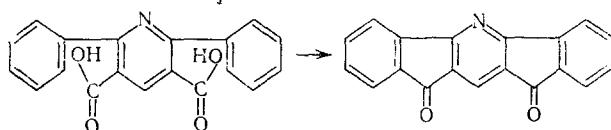
При обработке фталевого альдегида цианистым натрием с низким выходом выделен 3-карбамоил-1,2-бензо-4-азафлуоренон. Его гидролиз соляной кислотой, а затем восстановление цинком в уксусной кислоте привели к 1,2-бензо-4-азафлуорену, при окислении которого сульфатом меди в пиридине выделен 11-кетоиндоно[1,2-с]изокарбостирил⁷³:



Высказано следующее предположение о протекающих при этой реакции превращениях. Вначале, при обработке фталальдегида NaCN, идет нормальная реакция бензоиновой конденсации (А). Далее в результате внутримолекулярной конденсации образуется индандионовая структура (Б), свободная альдегидная группа которой при атаке цианидом и аммиаком превращается в аминонитрильную группировку (В). В последующем протекает циклизация с образованием дигидроизохинолиновой системы (Г). В результате гидролиза, который проходит при окислении кислородом воздуха, образуется конечное вещество — 3-карбамоил-2,3-бензо-4-азафлуоренон (1-карбамил-11-кетоиндоно[1,2-с]изокарбостирил).

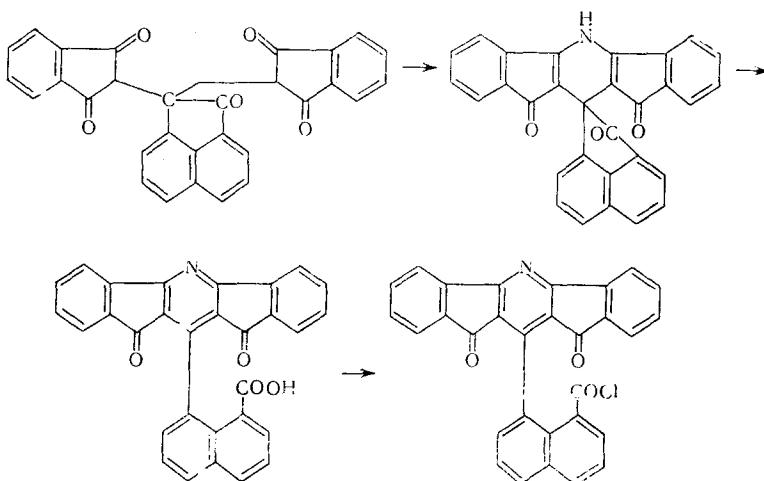


Конденсированные пятиядерные азотсодержащие гетероциклы, относящиеся к системам азафлуоренов, получены при внутримолекулярной конденсации (двойная циклизация) дифенилзамещенных-3,5-дикарбоновых кислот. Из 2,6-дифенилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты получен 2,3 — 5,6-дibenzoиленпиридин⁴⁵:



Аналогично из 6-метил-2,4-дифенилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты, синтезирован описанный выше 2,3—4,5-дibenзоилен-6-метилпиридин^{49, 66}.

К рассматриваемому типу соединений ряда азафлуоренов относится препарат, названный «дибепином», представляющий собой хлорангидрид 8-[2¹,3¹(CO), 6¹,5¹(CO)-дibenзоиленпиридили-4'Jнафтойной-1-кислоты. Дибепин — аналитический реагент на первичные амины. Исходным веществом в его синтезе служит 2,2-дииндандионилаценафтенон-1. При взаимодействии последнего с ацетатом аммония замыкается азотсодержащий цикл и образуется аценафтенон-1-спиро(2,4')-2',3'(CO), 6',5'(CO)-дibenзоилен-1',4'-дигидропиридин. Последующая обработка этого соединения перекисью водорода, а затем тионилхлоридом приводит к образованию дибепина^{74, 75, 76}:



Осуществлен синтез ряда соединений, которые по своей структуре аналогичны дибепину⁷⁷.

ЛИТЕРАТУРА

- Л. Уоллс, Гетероциклические соединения, ИЛ, М., вып. 4, 1955, стр. 486.
- A. Bischler, B. Napiralski, Ber., **26**, 1903 (1893).
- A. Pictet, A. Gams, Ber., **42**, 2943 (1909).
- A. Pictet, T. Spengler, Ber., **44**, 2030 (1911).
- A. Pictet, B. Manevitch, Arch. Sci. phys. nat. Geneve, [4], **35**, 40, 15/1; C., **1913**, I, 1032.
- R. Urbani, O. Schneider, Monatsh. Chem., **96**, 9 (1965).
- C. E. Loader, M. V. Sargent, C. J. Timmons, Coll. **30**, 127 (1965).
- G. Galiazzo, P. Bortolus, G. Cauzzo, Tetrahedron Letters, **1966**, 3717.
- C. E. Loader, C. J. Timmons, J. Chem. Soc., **1966**, 1078.
- K. Kindler, W. Peschke, G. Plüddemann, Arch. Pharm., **227**, 25 (1939).
- E. Spath, F. Berger, W. Kuntara, Ber., **63**, 134 (1930).
- J. Robert, Ann. Chim. (Paris), **7**, 722 (1952).
- E. M. Schultz, R. T. Arnold, J. Am. Chem. Soc., **71**, 1911 (1949).
- T. R. Govindachari, B. R. Pati, J. Org. Chem., **18**, 1253 (1953).
- A. Philips, Ber., **27**, 1925 (1894); **28**, 1658 (1895).
- J. Berger, G. Wolniczak, M. G. Muelstaedt, Ztschr. Chim., **2**, 274 (1962).

17. А. Е. Чичибабин, ЖРФХО, **33**, 249 (1901).
18. А. Е. Чичибабин, П. Ф. Рюмшин, ЖРФХО, **47**, № 297 (1915).
19. J. Bräup, J. Neills, Ber., **70**, 1760 (1937).
20. Н. С. Простаков, Н. Н. Михеева, Мед. пром., **1960**, № 2, 11.
21. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, ЖОХ, **32**, 76 (1962).
22. Н. С. Простаков, Л. А. Гайворонская, Н. М. Михайлова, Л. М. Кириллова, ЖОХ **33**, 2573 (1963).
23. Н. С. Простаков, Л. М. Кириллова, Дхарвард Хальгумани, Л. А. Шахпаронова, В. П. Зволинский, ХГС, **1967**, 1068.
24. И. Н. Назаров, В. А. Руденко, Изв. АН СССР, ОХН, **1948**, 610.
25. Issei Iwai, Tetsuo Hirao, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 1556 (1963).
26. A. Etienne, M. Legrand, Bull. Soc. chim. France, **1953**, 108.
27. G. Badger, R. S. Pearce, R. Petlit, J. Chem. Soc., **1951**, 3199.
28. I. Samuel, C. r., **231**, 1146 (1950).
29. R. Zahradnik, C. Parkanyi, Coll., **30**, 365 (1965).
30. J. Nasielski, E. V. Donck, Bull. Soc. chim. belges, **72**, 725 (1963).
31. J. Konetcky, R. Zahradnik, Coll., **28**, 20891 (1963).
32. O. Chalvet, C. r., **244**, 1043 (1957).
33. C. Dutraisse, R. Priou, Bull. Soc. chim. France, **6**, 1049 (1939).
34. A. Etienne, C. r., **218**, 841 (1944).
35. A. Etienne, J. Robert, C. r., **223**, 331 (1946).
36. K. Wiesner, Chem. a. Ind., **1954**, № 19, 542.
37. F. Mayer, O. Schnecko, Ber., **56**, 1408 (1923).
38. J. N. Chatterjea, K. Prasad, J. Indian Chem. Soc., **37**, 357 (1960).
39. E. Schmitz, Ber., **91**, 1133 (1958).
40. G. Coppens, Bull. soc. chim. Belg., **69**, 413 (1960).
41. E. Höff, A. Rieche, H. Schultze, Ann. Chim., **697**, 181 (1966).
42. W. Borsche, Noll, Ann. Chim., **532**, 131 (1937).
43. W. Borsche, O. Vorbach, Там же, **537**, 22 (1939).
44. H. Kahn, V. Petrov, E. L. Rewald, B. Sturgeon, J. Chem. Soc., **1949**, 2128.
45. W. Borsche, H. Hahn, Ann. Chim., **537**, 219 (1939).
46. J. N. Chatterjea, J. Indian Chem. Soc., **29**, 323 (1952).
47. A. Hantzsch, Ber., **17**, 2910 (1884).
48. V. A. Petrov, J. Chem. Soc., **1946**, 200, 888.
49. N. Palit, J. N. Chatterjea, J. Indian Chem. Soc., **27**, 71, 667 (1950).
50. L. E. Hinkel, H. W. Cremer, J. Chem. Soc., **1920**, 137.
51. W. H. Mills, W. H. Palmer, M. G. Tomkinson, Chem. Soc., **1924**, 2365.
52. C. F. Koelsch, A. F. Steinhauer, J. Org. Chem., **18**, 1516 (1953).
53. R. A. Abramovitch, G. Tetzakin, Tetrahedron Letters, **1963**, 1511.
54. R. C. Fuson, J. J. Miller, J. Am. Chem. Soc., **79**, 8480 (1957).
55. H. С. Простаков, К. Джон Матью, В. А. Куричев, ХГС, **1967**, 876.
56. H. С. Простаков, К. Джон Матью, Е. Н. Седых, Там же, **1967**, 1072.
57. H. С. Простаков, О. И. Сорокин, А. Я. Исмаилов, Там же, **1967**, 674.
58. B. N. Feitelson, V. A. Petrov, J. Chem. Soc., **1952**, 228.
59. C. W. Веппет, W. G. Jewsbury, J. P. Dupuis, J. Am. Chem. Soc., **68**, 2489 (1946).
60. M. D. Драгер, Ам. пат. 3274201 (1966); С. А., **65**, 20106 (1966); Ам. пат. 3282948 (1966); С. А., **66**, 1805 (1967); 3301866 (1967).
61. M. V. Rajapurkar, M. L. Sharma, N. K. Joshi, P. G. Dashputra, Indian J. Med. Res., **52**, 502 (1964).
62. Нидерл. пат. 6500312 (1966); С. А., **64**, 3501 (1966).
63. O. Doebleg, P. Kuntze, Ann. Chim., **249**, 109 (1888).
64. O. Doebleg, J. Peters, Ber., **23**, 1228 (1890).
65. R. Oberkobusch, Ber., **86**, 975 (1953).
66. V. Petrov, J. Saperg, B. Sturgeon, J. Chem. Soc., **1949**, 2134.
67. Ж. Пелцеус, Ж. Фрейманис, Г. Ванаг, ХГС, **1967**, 374.
68. R. T. Partitt, E. M. Egge, E. L. May, J. Org. Chem., **31**, 903 (1966).
69. R. T. Partitt, M. Takeada, I. Kugita, Там же, **32**, 419 (1967).
70. W. Borsche, Ann. Chim., **532**, 127 (1937).
71. W. Borsche, F. Sinn, Там же, **532**, 146 (1937); **538**, 283 (1939).
72. E. Noelting, H. Blum, Ber., **34**, 2467 (1901).
73. S. Wawzonek, J. K. Stowell, R. E. Karil, J. Org. Chem., **31**, 1004 (1966).
74. Г. Я. Ванаг, Г. Я. Дубур, ЖОХ, **30**, 1898 (1960).
75. Г. Я. Дубур, Г. Я. Ванаг, сб. Методы получения химических реагентов и препаратов. Вып. 14, М., 1966, 12.
76. Г. Я. Дубур, Г. Я. Ванаг, Я. Р. Улдрикис, Там же, стр. 30.
77. Г. Я. Дубур, Г. Я. Ванаг, ХГС, **1968**, II70.