

Азафлуорены. Синтез и превращения

Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, Н.М.Колядина, А.А.Обыночный

Российский университет дружбы народов

117198 Москва, ул.Орджоникидзе, 3, факс (095)954–0336

Обобщены данные по химии азафлуоренов (инденопиридинов) за последние 20 лет. Рассмотрены методы синтеза всех изомерных по положению атома азота азафлуоренов. Проанализированы основные реакции азафлуоренов, реакционная способность которых определяется наличием и взаимным влиянием двух различных по своей природе сопряженных конденсированных циклов — бензольного и пиридинового, а также порядком сочленения инденового и пиридинового фрагментов. Рассмотрены основные превращения заместителей, находящихся в различных положениях азафлуореновой системы. Представлены данные о нахождении азафлуоренов в природе, биологической активности их синтетических производных, а также о строении и физико-химических свойствах азафлуоренов и их производных.

Библиография — 204 ссылки.

Оглавление

I. Введение	131
II. Строение и физико-химические свойства	131
III. Нахождение в природе	132
IV. Методы синтеза азафлуоренов	132
V. Превращения азафлуоренов	138
VI. Биологическая активность производных азафлуоренов	146

I. Введение

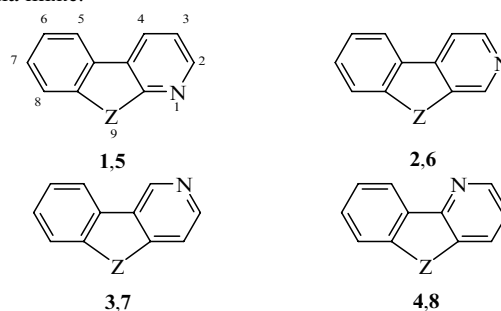
Обзорная литература по химии изомерных азафлуоренов (инденопиридинов) представлена двумя работами^{1,2}, в которых обобщены данные, опубликованные в основном до 1975 г. Следует отметить, что в этих обзорах обсуждалась главным образом химия 2-азафлуорена, а в отношении изомерных 1- и 3-азафлуоренов указывалось на крайнюю ограниченность сведений (1-азафлуорен был впервые получен лишь в 1975 г.). За последние 20 лет в научной литературе накоплены обширные результаты по созданию общих методов синтеза этих трициклических конденсированных систем, глубокому изучению и сопоставлению реакционной способности изомерных азафлуоренов, а также по поиску среди новых синтезированных соединений перспективных биологически активных производных. Повышенный интерес к азафлуоренам связан с открытием в середине 80-х годов целой серии растительных алкалоидов, имеющих главным образом строение 4-азафлуоренона, а также с обнаружением у ряда

производных азафлуоренов антигистаминного, нейротропного, антибактериального, антиоксидантного и пестицидного действий.

В настоящем обзоре приведены и обсуждаются данные по стратегии синтеза азафлуоренов, изучению их превращений по бензольному, пиридиновому и цикlopентадиеновому циклам, составляющим азафлуореновую систему и оказывающим взаимное влияние на химические свойства этих соединений. Обобщены также данные о нахождении азафлуоренов в природе и биологической активности синтетических производных азафлуоренов.

II. Строение и физико-химические свойства

К настоящему времени в литературе описаны все изомерные по положению атома азота незамещенные азафлуорены (1–4) и азафлуореноны (5–8),^{1–4} структура которых приведена ниже:



1–4: Z = CH₂; 5–8: Z = C=O.

Получены данные квантово-химических расчетов^{5,6} по распределению π -электронной плотности и энергии локализации протонированных форм 1-, 3- и 4-азафлуоренонов.

Н.С.Простаков. Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии РУДН. Телефон (095) 955–0744.

А.Т.Солдатенков. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон (095) 955–0932.

Н.М.Колядина. Кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии РУДН. Телефон (095) 955–0748.

Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений.

А.А.Обыночный. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской части РУДН.

Телефон (095) 955–0977.

Область научных интересов: химия азотистых гетероциклов.

Дата поступления 4 июля 1996 г.

Оценка электрофильного замещения показала, что оно должно происходить по фениленовому циклу — предположительно по положению 7. В работах ^{7–9} изучены спектрально-люминесцентные свойства незамещенных азафлуоренов, их 9-оксопроизводных и 9-арилиденазафлуоренов. Так, в УФ-спектрах 1- и 4-азафлуоренов по сравнению с флуореном наблюдается батохромный сдвиг α^* -полосы поглощения, гипсохромный сдвиг p -полосы и рост интенсивности α^* -полосы. В случае 2-азафлуорена происходит гипсохромное смещение этих полос с уменьшением их интенсивности, а также батохромное смещение α -полосы. Сделан вывод, что в 1- и 4-азафлуоренах флуоресцирующими, как и в случае флуорена, являются α^* - и p -полосы, а в 2-азафлуорене, как в бифениле, флуоресцирует α -полоса. 3-Азафлуорен, в отличие от остальных изомерных азафлуоренов, неустойчив и на свету подвергается быстрым фотопревращениям.

Спектры ЯМР ¹³C и ¹H азафлуоренов **1–4** проанализированы в работах ^{3, 10–12}. В ряду 9-арилиден-2-азафлуоренов исследовались также спектры ЯМР ¹H с применением сдвигающих реагентов.⁸

ИК-Спектры азафлуоренов не содержат специфических полос поглощения и используются в основном в работах по синтезу производных этих соединений для подтверждения присутствия и положения заместителей. Карбонильная группа в азафлуоренонах-9 **5–8** поглощает в обычной для нее области — при 1715–1735 см^{–1}. Более подробно изучали ИК-спектры 1,4-дигидро-4-азафлуоренов,¹³ в частности, содержащих при атоме C(3) электроноакцепторные заместители.^{14, 15}

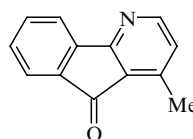
Рентгеноструктурный анализ 1,3,9-трифенил-4-азафлуорена показал, что двугранные углы между плоскостями азафлуорена и трех фенильных радикалов равны 8.4, 55.4 и 44° соответственно.¹⁶ По данным рентгеноструктурного анализа азафлуореновый полицикл 9-бензилиден-1-азафлуорена не является абсолютно плоским, так как угол между его двумя шестичленными циклами составляет 4.1°. ¹⁷ Экзоциклический атом углерода C(10) фульвенового фрагмента находится на 4° выше плоскости пятичленного цикла. Связанный с этим атомом углерод фенильного заместителя выходит из плоскости того же цикла уже на 8.5°. Фенильный заместитель повернут на 65° по отношению к усредненной плоскости азафлуоренового скелета, что подтверждает возможность образования комплексов с переносом заряда через пространство в том случае, когда атом азота занимает положение 1 в азафлуореновом фрагменте.¹⁸

Количественные данные об основности пиридинового фрагмента и СН-кислотности метиленовой группы азафлуоренов отсутствуют. В работе ¹⁹ рассмотрены квантово-химические характеристики алкил- и нитрозамещенных 4-азафлуоренонов.

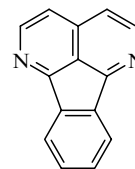
Проведено систематическое изучение поведения азафлуоренов и их производных под электронным ударом.^{3, 20–28} Показано, что фрагментация незамещенных азафлуоренов **1–4** практически не зависит от положения атома азота. В их масс-спектрах имеются максимальные по интенсивности пики молекулярных ионов, а характерные направления распадов определяются элиминированием атома водорода и молекулы HCN. Фрагментация азафлуоренонов **5–8** характеризуется элиминированием молекулы CO, причем более интенсивный выброс этой частицы наблюдается у 1- и 4-азафлуоренонов. В случае замещенных азафлуоренов характер распада определяется типом заместителя. Методом квантовой химии изучалась вероятность протекания перегруппировочных процессов азафлуоренов и их производных под электронным ударом.²⁷

III. Нахождение в природе

Первый растительный алкалоид, имеющий строение азафлуорена, был выделен в 1976 г. из древесной части растения *Onychopetalum amazonicum*.²⁹ Этому алкалоиду (онихин, **9**) вначале было приписано строение 4-метил-1-азафлуоренона-9. Однако синтезом изомерных кетонов ³⁰ было показано, что онихину соответствует структура 1-метил-4-азафлуоренона. Были детально изучены спектры ЯМР ¹H и ¹³C этого алкалоида.³¹



9, онихин



10, эуполауридин

За последние годы в растениях рода *Annonaceae* открыто 14 алкалоидов, имеющих структуру метокси- и гидроксизамещенных 4-азафлуоренонов,^{32–35} и предложены методы синтеза некоторых из них.^{36–45} Ряд алкалоидов более сложного строения также содержит фрагменты азафлуоренов, например эуполауридин (**10**).⁴⁶ Следует отметить, что 4-азафлуорен впервые был выделен из смолистых продуктов коксования каменного угля,⁴⁷ а недавно⁴⁸ с помощью хроматографических методов некоторые его производные были обнаружены в атмосферном воздухе вблизи коксохимических производств.

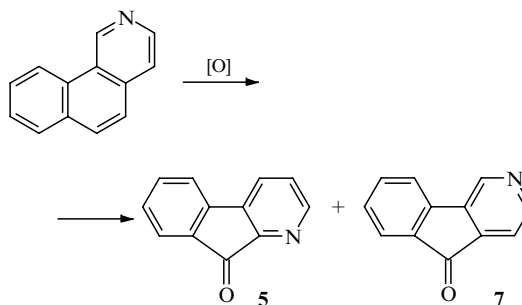
IV. Методы синтеза азафлуоренов

Известные методы синтеза азафлуоренов можно разбить на три основные группы. В одной из них используется деградация азотсодержащих поликонденсированных соединений в трициклические азафлуорены. В другой группе методов применяется принцип наращивания степени конденсации аннелированием гетероцикла к двухъядерному циклу (индену). Стратегия третьей группы методов объединяет различные реакции внутримолекулярной циклоконденсации арил- или ароилпиридинов с участием заместителей.

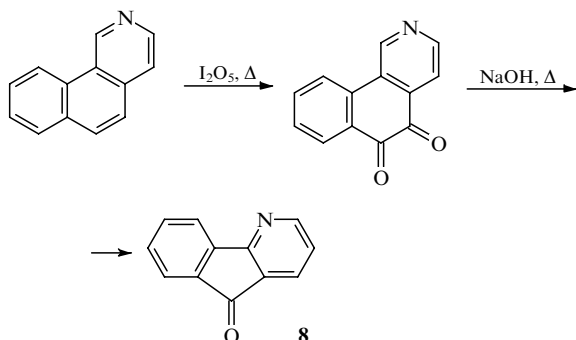
1. Окислительная деградация азафлуорантенов и азафенантенов

Первые производные 1- и 4-азафлуоренонов были получены окислением замещенных азафенантенов перманганатом калия.^{49, 50}

Аналогичным образом в азафлуореноны были превращены с низкими выходами некоторые азафлуорантены.^{51, 52} Позднее³ из оксидата, полученного окислением 2-азафенантрена перманганатом калия, были выделены 1- и 3-азафлуореноны **5** и **7** с суммарным выходом 12%.



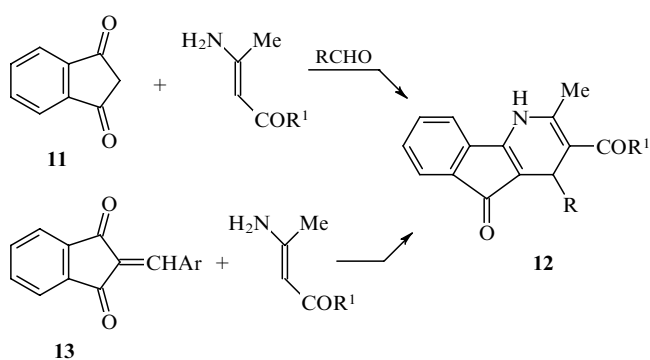
Предложен эффективный двухстадийный метод синтеза 1- и 4-азафлуоренонов окислением соответствующих азафенантронов пентоксидом иода в азафенантранины (выход 48–80%).⁵³ Последние затем гладко превращаются при нагревании в водном растворе щелочи в азафлуореноны (выход 70–88%). Ограничения этого метода состоят в труднодоступности некоторых исходных азафенантронов (например, 2-азафенантрен получают в четыре стадии исходя из 2-формилнафталина).



2. Конденсация с применением производных индана

Стратегия образования азафлуореновых систем на основе производных индана включает несколько подходов, различающихся числом применяемых компонентов, источником азота для образования гетерокольца (аммиак, β-аминокротонаты, β-аминоалкановые кислоты, аминок- или алкиламинопроизводные индана) и, наконец, типом гетероциклоконденсации.

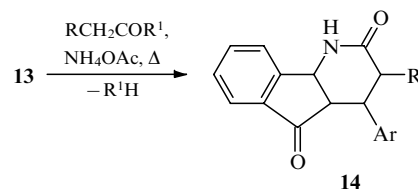
Наиболее эффективной и широко используемой для синтеза 1,4-дигидропроизводных 4-азафлуорена является конденсация трехкомпонентной системы: индандион-1,3 (**11**) – 3-аминокротонат – альдегид.^{54–59} Получаемые дигидроазафлуорены **12** затем легко могут быть ароматизированы окислителями, а в некоторых случаях — действием УФ-облучения.^{60–63}



R = H, Me, Ar; R¹ = OMe, OEt, SMe, SEt, SCH₂Ph.

Очевидно, что первой стадией является реакция альдегида с активированной метиленовой группой индана **11**, приводящей к промежуточному 2-арилиден(или 2-алкилиден)индандиону. Последний в результате [3+3]-циклоконденсации должен затем превращаться в полицикл **12**. Действительно, в работах^{64–69} подобная схема была подтверждена экспериментально в конденсациях двухкомпонентной системы арилидениндандионов **13** с аминокротонатами.

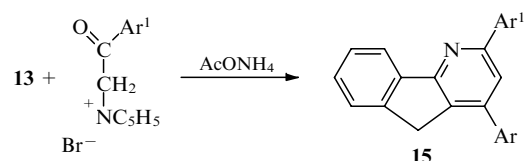
Если в конденсации арилидениндандионов использовать аммиак и эфиры (или амиды) кислот, имеющие активированную α-метиленовую группу, то с выходом до 80% образуются гексагидропроизводные 4-азафлуоренонов-3,9 (**14**)



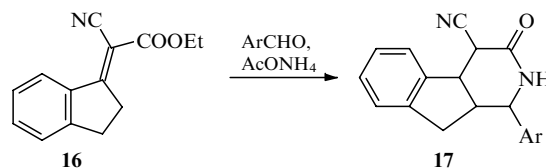
R = CN, COOEt, COOMe, COOPh; R¹ = OEt, NH₂;

Ar = Ph, C₆H₄Cl-*p*, C₆H₄Me-*p*.

Благодаря варьированию метиленовой компоненты можно в аналогичной конденсации получать и полностью ароматические азафлуорены. Так, в реакции арилидениндандиона **13** с 1-фенацилпиридинийбромидом легко уходящая азиновая группа позволяет формировать ароматическую инденопиридиновую структуру **15**.^{55,70} Этим способом синтезированы многие 1,3-диарил-4-азафлуорены **15**.



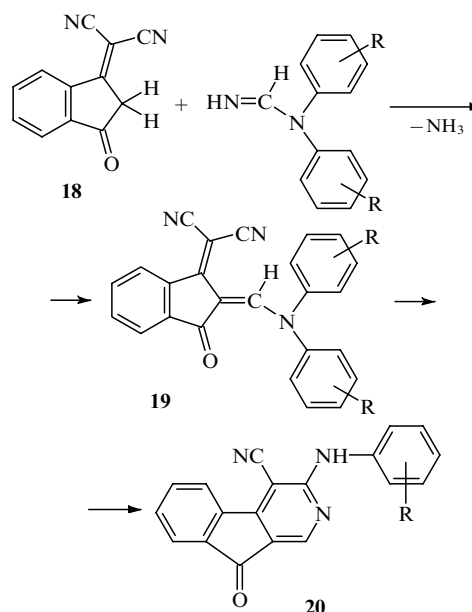
Переход от инданов к инданилидам **16** в процессе их конденсации с альдегидами и аммиаком приводит к замещенным азафлуоренам **17**, например, к цианогексагидро-2-азафлуоренону-3.⁶⁸



Ar = Ph, C₆H₄NO₂-*p*.

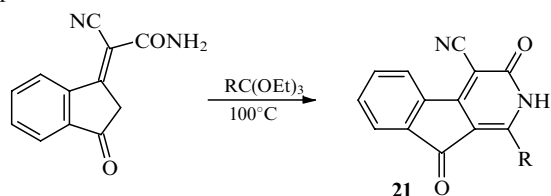
Использование азотсодержащих компонентов в виде нитрильных, аминок- или амидных групп позволяет перейти к конденсации двухкомпонентных систем.

3-Дицианометиленинданон **18**, обладающий активной метиленовой группой, образует с диарилформамидами производные **19**, которые в результате дальнейшей циклизации и перегруппировки Димрота, превращаются в 3-арил-аминозамещенные 2-азафлуореноны-9 (**20**).⁷¹



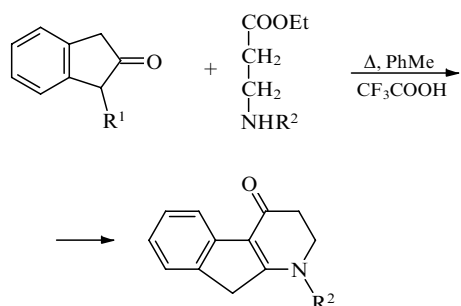
R = H, 2-Me, 2-Cl, 2-Prⁱ, 2-MeO, 4-Me и др.

Производные 2,3-дигидро-2-азафлуоренона-3 (**21**) могут быть получены при нагревании (инданон-1-илиден-3)цианоацетамида с ортоэфирами.⁷² Стадии внутримолекулярной гетероциклизации должна предшествовать конденсация с образованием аналогично замещенного 2-метиленинданона.



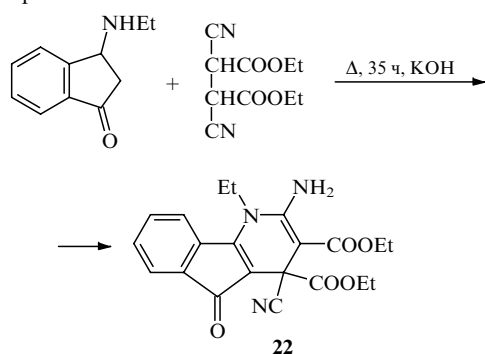
R = H, Me, Ph.

При нагревании 2-инданоны вступают в [2 + 4]-циклоконденсацию с этиловыми эфирами 3-бензил- или 3-метиламинопропионовой кислоты с образованием с высоким выходом тетрагидро-1-азафлуоренонов-4.^{73, 74}

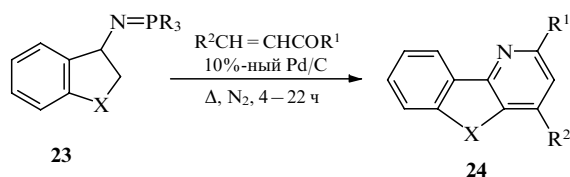


R¹ = H, Ph; R² = Me, CH₂Ph.

Аминогруппа, предварительно введенная в положение 3 инданона-1, позволяет осуществить построение 4-азафлуоренонов **22** с дигидропиридиновым циклом. Подобные производные инданона вступают в реакцию [3 + 3]-циклоконденсации, например с диэтиловым эфиром дицианантарной кислоты.⁷⁵

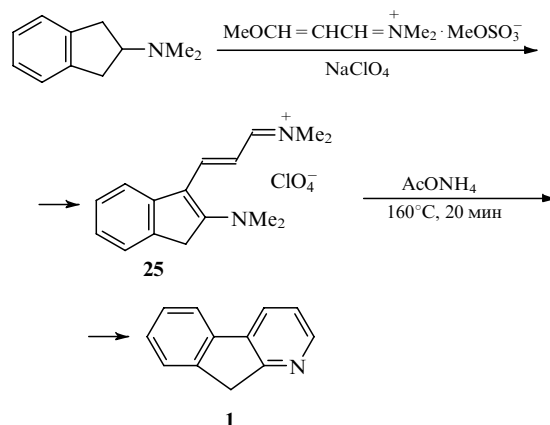


[3 + 3]-Гетероциклизация происходит между иминофосфоранами **23** и α,β-ненасыщенными кетонами или альдегидами. При этом образуются ароматические 4-азафлуорены **24**.⁷⁶

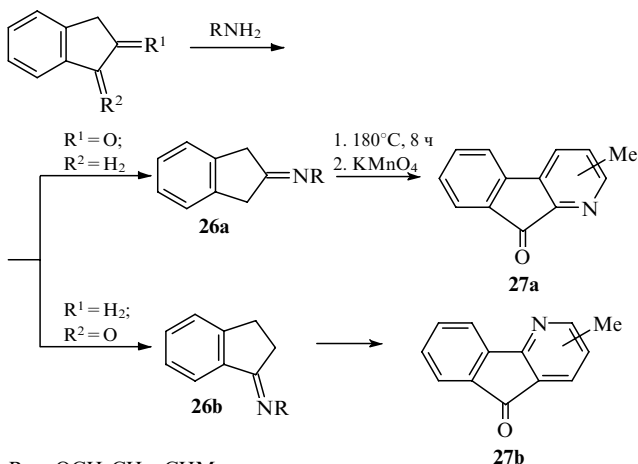


R = Buⁿ, Ph; X = CH₂, CO;
R¹, R² = H, Me, Ph.

Известен ряд внутримолекулярных циклизаций однокомпонентных систем. 1-Азафлуорен (**1**) получен термической циклизацией полиметиниевой соли 2-диметиламиноиндена (**25**) в присутствии ацетата аммония.⁴

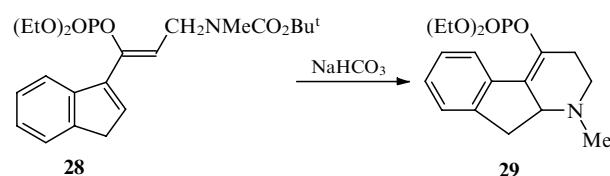


По два изомерных алкалоиду ониихину (**9**) соединения — метилзамещенные 1- и 4-азафлуореноны — были получены окислительным термолизом 1(2)-бут-2-енилоксиминоинданов (**26**).³⁰ В первом случае из 2-замещенного производного **26a** с выходом 38% образуется смесь 4- и 2-метил-1-азафлуоренонов **27a**, а во втором — из 1-замещенного **26b** — смесь 1- и 3-метил-4-азафлуоренонов **27b**.

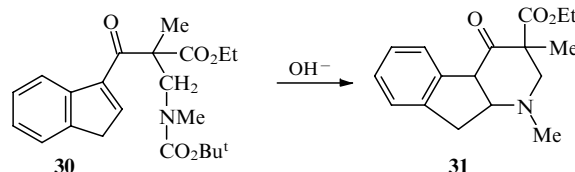


R = OCH₂CH=CHMe.

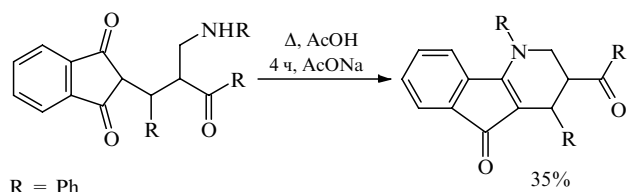
Диенолфосфат **28** под действием бикарбоната натрия превращается в тетрагидро-1-азафлуорен **29**.^{77, 78}



Аналогичной электрофильной циклизацией β-кетозфир **30** превращен в замещенный гексагидроазафлуорен-1 (**31**).⁷⁹

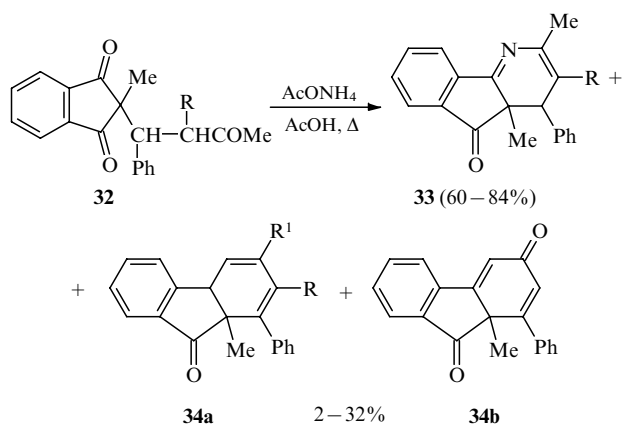


Азафлуореновые системы можно формировать внутри-молекулярной гетероциклизацией индандионов с 3-оксо-алкильными (или 3-аминофенильными) заместителями при атоме С(2).⁸⁰ Этим путем из 1,3-индандионов, имеющих при С(2) α -аминометилзамещенный фрагмент пропиофенона, получены частично гидрированные 4-азафлуорены.



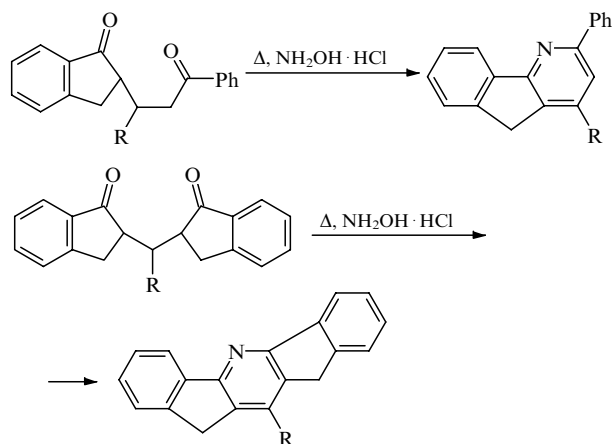
R = Ph.

1,5-Дикетоны в реакциях с первичными аминами легко образуют пиридиновый цикл, поэтому принцип гетероциклизации был успешно использован для синтеза азафлуоренов. Так, циклизацией 2-(3'-оксоалкил)замещенных индандионов **32** с выходом до 84% синтезированы дигидропроизводные 4-азафлуоренона **33**.⁸¹ В этом случае образованию азафлуоренов сопутствует циклизация **32** в замещенные дигидрофлуорены **34**, которая подавляется в апротонных растворителях. При замене метильной группы при атоме С(2) инданона на бром азафлуореновая система вообще не образуется.



R = CO₂Et, COMe; R¹ = OH, NH₂

Кипячение 2-(3'-оксо-3'-фенилпропил)инданона-1^{82,83} или бис(1-оксоиндан-2-ил)метанов в спиртовом растворе с двукратным количеством NH₂OH·HCl приводит к 4-азафлуоренам или индено[1,2-*b*]азафлуоренам.⁸²

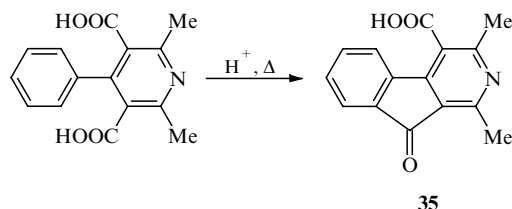


R = H, Me, Ph.

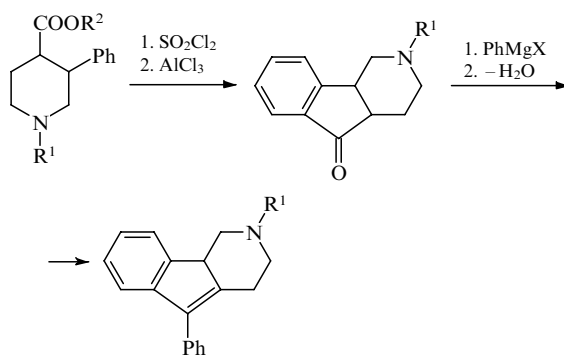
До настоящего времени соединения ряда 3-азафлуорена на основе производных инданона не получены. Несмотря на успешное применение этого метода для синтеза некоторых производных 1- и 2-азафлуоренов, он, по-видимому, имеет препаративное значение лишь для получения производных 4-азафлуорена.

3. Внутримолекулярные конденсации замещенных арил- и бензоилпиридинов

Доступность разнообразных производных пиридина создала широкие возможности для синтеза на их основе всех изомерных азафлуоренов и для варьирования природы и места заместителей. Рассматриваемые в этом разделе методы основаны главным образом на циклизации замещенных в орто-положение к бензольному или пиридиновому циклу арил- или ароилпиридинов. В первой работе такого направления⁸⁴, которая повлекла за собой многочисленные аналогичные исследования^{45, 52, 85–87}, была осуществлена кислотно-катализируемая циклизация 2,6-диметил-4-фенилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты до азафлуоренона **35**.

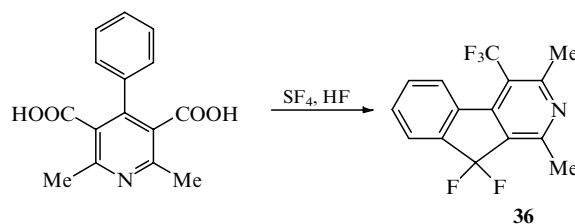


С помощью аналогичной циклизации соответствующих фенилпиридинкарбоновых кислот,^{85–88} их хлорангидридов,⁸⁹ нитрилов и эфиров^{45, 46, 90–92} был получен большой ряд производных 2- и 4-азафлуоренов. В качестве конденсирующих агентов использовались серная кислота,⁸⁴ полифосфорная кислота,^{45, 92–94} хлористый алюминий⁹⁵ и др.⁹⁶ Так, производные 3-азафлуорена удалось получить из фенилпиридиновых кислот превращением их в хлорангидриды с последующей циклизацией в присутствии AlCl₃.⁹⁵

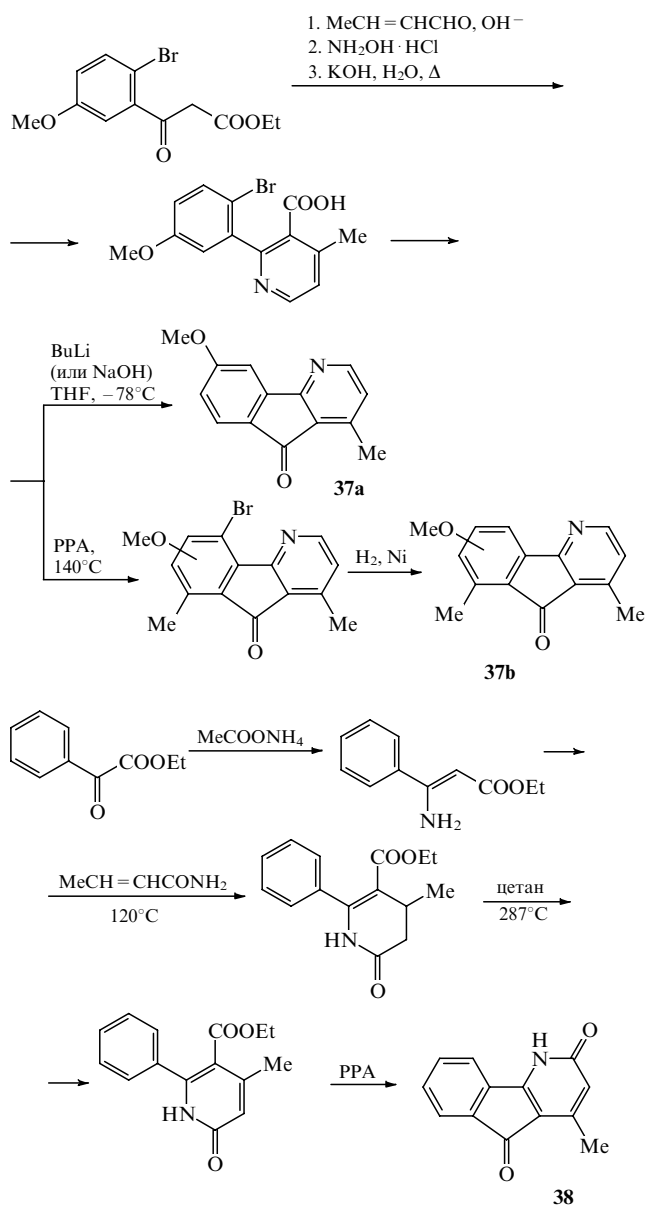


R¹ = Me, CH₂Ph; R² = H, Me, Et.

Следует отметить циклизацию 3,5-дикарбокси-4-фенилпиридина в присутствии плавиковой кислоты.⁹⁵ Вместо ожидаемого азафлуоренона-9 с карбоксильной группой при атоме С(4) был получен 1,3-диметил-4-трифторметил-9,9-дифтор-2-азафлуорен (**36**).



Предложены способы синтеза азафлуореновых алкалоидов **37a,b**^{41, 45} и **38**³⁵ циклизацией соответствующих пиридиновых производных, получаемых по следующим схемам из бензоилуксусных эфиров:

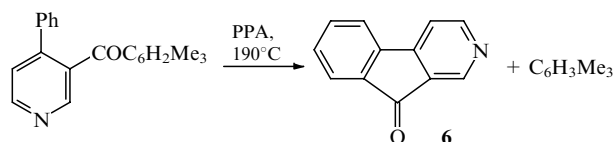


PPA — полифосфорная кислота

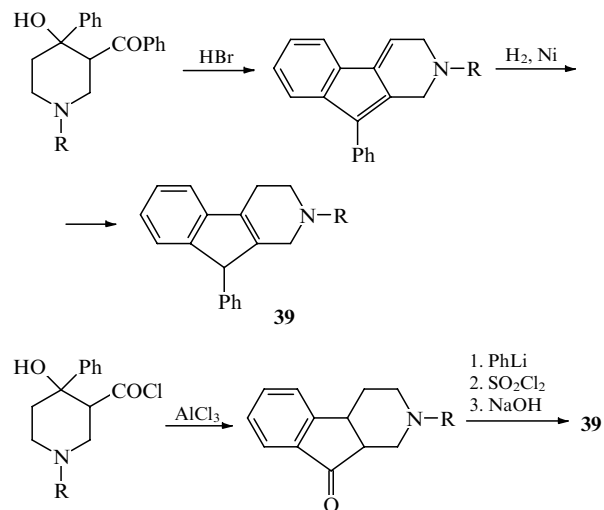
Установлено, что алкалоид **37b** обладает противогрибковой активностью.⁹³

Термическая циклоконденсация пиридинкарбоновых кислот имеет следующие ограничения: многостадийность синтеза исходных соединений, а в случае синтеза производных 1- и 3-азафлуоренонов (первый до сих пор не получен этим методом) большая вероятность побочного процесса декарбоксилирования производных α - и β -пиридинкарбоновых кислот.

Замещенные фенилпиридины с ароильной группировкой в орто-положении также могут использоваться в кислотно-катализируемой термоциклизации.^{3, 96, 97}

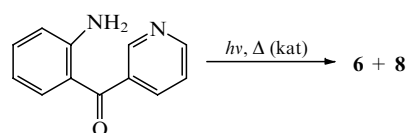


Аналогичные циклизации успешно проходят в случае производных пиперидина. Так, был получен ряд тетрагидро-9-фенил-2-азафлуоренов, один из которых (**39**, $\text{R} = \text{Me}$) используется в качестве антигистаминного препарата.^{89, 98–101}

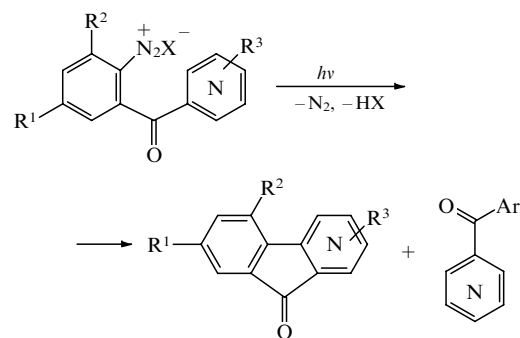


$\text{R} = \text{Alk, Ph}$.

o-Аминогруппа была использована в качестве уходящего заместителя в радикальной внутримолекулярной циклизации 3-бензоилпиридина.^{102, 103} Облучение УФ-светом или нагревание 3-(2'-аминобензоил)пиридина в присутствии меди, серебра, цинка или железа приводит к смеси 4- и 2-азафлуоренонов **6** и **8** примерно в равных количествах (общий выход 50–60%).



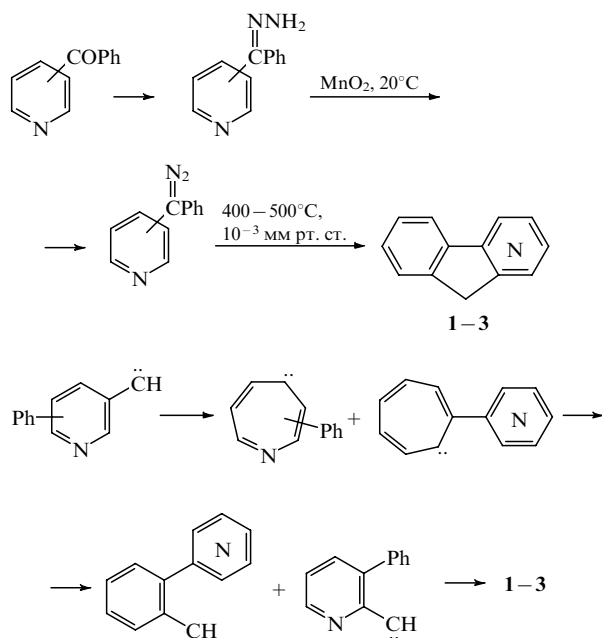
Серия 2-, 3- и 4-азафлуоренонов, замещенных в бензольном или пиридиновом цикле, была синтезирована фотохимическим разложением солей диазония, полученных из *o*-аминобензоилпроизводных пиридина.¹⁰⁴



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H, Me, F, Cl}$.

Выход азафлуоренов колебался в пределах от 25 до 74% в зависимости от природы заместителей, концентрации ионов диазония и сенсibilизаторов реакции (комплексы 2,2'-дипиридила с рутением или медью). При использовании сенсibilизаторов образование побочных бензилкетонов резко снижается. Менее эффективно радикальная циклизация происходит когда ион диазония находится в пиридиновом цикле (особенно в α -положении). Этот метод можно считать общим, хотя он и имеет такие недостатки, как многостадийность синтеза исходных соединений и неселективность стадии циклизации, обычную для радикальных процессов.

Вентруп с соавт.^{3, 105} осуществил оригинальное превращение 3- и 4-бензоилпиридинов в азафлуорены 1–3. Сначала получали гидразоны и диазометаны, которые затем подвергали термолизу в вакууме. Образующиеся в условиях пиролиза, как показали эксперименты с мечеными атомами углерода,^{3, 106} карбены принимают участие в расширении бензольного и/или пиридинового цикла с последующей циклизацией до азафлуоренов.

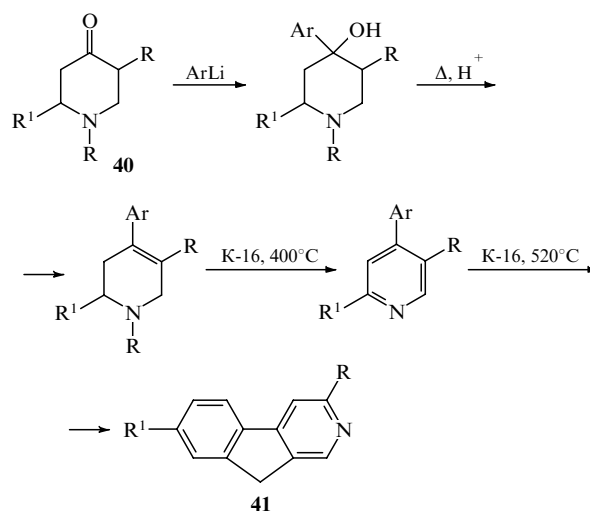


В случае фенил-3-пиридилдизометана образуется смесь 1- и 3-азафлуоренов (в соотношении 1.3 : 1.0 с общим выходом 42%), а при пиролизе 4-пиридилзамещенного диазометана — только 2-азафлуорен (выход 68%). 4-Азафлуорен не может быть получен этим путем.

Существенные недостатки данного метода — многостадийность, образование смесей азафлуоренов и проведение процесса пиролиза в глубоком вакууме — не позволяют использовать его в препаративных целях.

В нашей лаборатории был разработан общий метод препаративного синтеза всех изомерных азафлуоренов, в том числе алкил- и арилзамещенных.^{107–115} Число стадий в этом методе определяется способом получения синтона с заданным расположением заместителей.^{109–118} На завершающей стадии предшественник азафлуорена — алкилзамещенный фенилпирдин — дегидроциклизуется в паровой фазе при 520–540°C на промышленном катализаторе К-16 (смесь

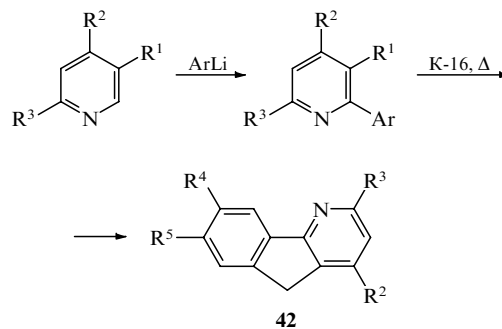
оксидов металлов). Исходя из 1,2,5-триметилпиперидона-4 (40) этим методом был получен 3-метил-2-азафлуорен (41),¹¹⁸ а затем и другие 2-, 3- и 4-азафлуорены с различным положением метильных и фенильных заместителей.^{109, 112–115}



R = Me; R¹ = H, Me; Ar = Ph, C₆H₄Me-*p*, C₆H₃Me₂-2,4.

Однако получить производные 1-азафлуорена через соответствующие γ -пиперидоны пока не удалось.

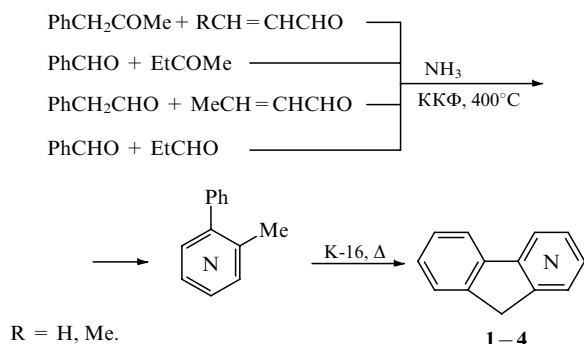
Весьма эффективен процесс получения производных 4-азафлуоренов 42 в две стадии — нуклеофильным арилированием пиридина, 3-пиколина и лутидинов с последующей гетерокаталитической дегидроциклизацией алкилфенилпиридинов.^{109, 116}



R¹–R⁵ = H, Me; Ar = Ph, C₆H₄Me-*o*, C₆H₄Me-*p*, C₆H₃Me₂-3,4.

Дегидроциклизация 3-метил-2-фенилпиридина или 2-*o*-толилпиридина приводит к 4-азафлуорену с одинаковыми выходами ~20% независимо от того, по какому циклу — пиридиновому или фенильному — идет замыкание через метильную группу. Эта двухступенчатая модификация, однако, не позволяет получать азафлуорены с иным положением атома азота.

Наиболее общим является подход, в котором необходимые метилфенилзамещенные пиридины синтезируют (с выходом до 55%) парофазной гетерогенно-каталитической циклизацией карбонилсодержащих соединений с аммиаком по методу Чичибабина на кадмийкальцийфосфатном катализаторе (ККФ).^{111, 117–120} Эти пиридины затем дегидроциклизируют на катализаторах оксидного типа в любые изомерные азафлуорены 1–4 и их алкилзамещенные в пиридиновом цикле гомологи.



Таким образом, сравнение известных методов синтеза азафлуоренов показывает, что наиболее эффективным (в особенности для получения 1- и 3-азафлуоренов) является двухстадийный процесс, основанный на получении по реакции Чичибабина фенилпиридинов и их последующей дегидроциклизации. Невысокий выход азафлуоренов на стадии дегидроциклизации (20–40%) компенсируется высокой селективностью процесса, а в условиях рецикла непрореагировавшего фенилпиридина азафлуорены можно получать с количественными выходами.

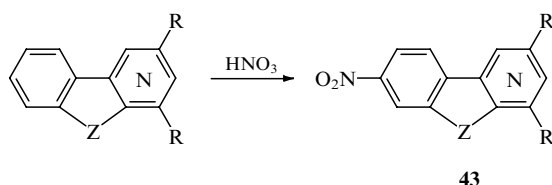
V. Превращения азафлуоренов

Химические свойства азафлуоренов и их производных определяются следующими факторами: 1) наличием в одной молекуле двух различных по своей природе сопряженных конденсированных циклов — бензольного и пиридинового; 2) порядком сочленения инденового и пиридинового фрагментов; 3) положением и природой функциональных групп (в случае замещенных азафлуоренов).

1. Реакции по бензольному ядру

а. Электрофильное замещение

Из реакций электрофильного замещения изучены нитрование и бромирование. При нитровании незамещенных азафлуоренов,^{25, 97, 121} а также азафлуоренонов^{6, 25, 97} и *N*-оксида 4-азафлуоренона¹²² в качестве основного продукта во всех случаях были выделены 7-нитропроизводные **43**, независимо от положения атома азота в исходном полицикле. Эти экспериментальные данные подтверждают предпочтительную ориентацию электрофильного замещения, указанную квантово-химическими расчетами для 1-, 3- и 4-азафлуоренонов.^{5, 6}

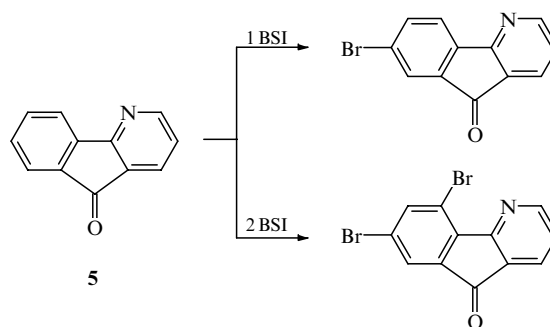


R = H, Me; Z = CH₂, CO, CHNHAc

Нитрогруппа легко восстанавливается (Zn · Hg или SnCl₂ в HCl) в аминогруппу.⁹⁰ Карбонилированием 7-нитро-1-азафлуорена в присутствии селеномочевины получена смесь 7-амино- и 7-карбамоил-1-азафлуоренов.¹²³

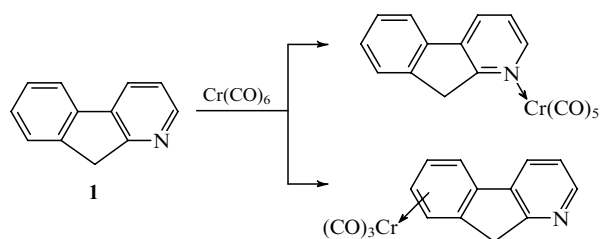
Бромирование 1- и 4-азафлуоренонов **5** и **8** в бензольный цикл осуществлено с помощью *N*-бромсукцинимидом (BSI) в 70%-ной H₂SO₄ при 50°C. При этом получены 7-бром-, 5,7-дибром- и 5,6,7-трибромпроизводные, что также хорошо

согласуется со значениями рассчитанных индексов реакционной способности.⁵ При использовании молекулярного брома требуются более жесткие условия: 100%-ная кислота, 150–170°C, автоклав.⁵



б. π-Комплексообразование

Несмеяновым с сотр.^{124, 125} было изучено взаимодействие азафлуоренов с карбонилами хрома, молибдена и вольфрама. При этом установлено, что только 4-азафлуорен образует аренхромтрикарбонильные π-комплексы по бензольному кольцу, а 1-азафлуорен дает смеси π- и η-комплексов (выход 5–30%).



2. Реакции по пиридиновому ядру

а. Кватернизация и комплексообразование

Пиридиновый фрагмент в азафлуоренах проявляет типичную для пиридина реакционную способность. Азафлуорены легко кватернизируются, образуя с высоким выходом галогеналкилаты, пикраты, галогенфенацильные соли и комплексы с BF₃.^{126–140} Они дают *N*-донорные комплексы с солями меди и серебра.¹³¹ С карбонилами металлов 2- и 3-азафлуорены образуют только η-комплексы.^{124, 125} В случае азафлуоренонов выход четвертичных солей понижается,^{6, 126–128} по-видимому, из-за уменьшения основности пиридинового фрагмента.

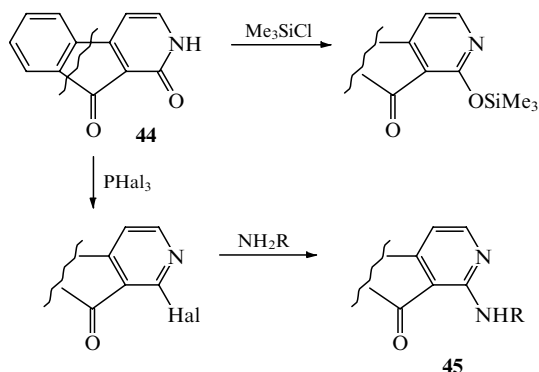
б. Депротонирование солей азафлуорения

Кватернизованные азафлуорены содержат в пятичленном цикле легко депротонирующуюся основными агентами метиленовую группу, обладающую высокой СН-кислотностью. Поэтому подобное депротонирование солей азафлуорения используют для получения ангидрооснований инденопиридинового ряда, содержащих циклопентапиридиновые фрагменты, которые, имея 10π-электронную небензоеидную ароматическую систему, относятся к псевдоазуленам — изоэлектронным аналогам азулена. По методам синтеза подобных производных азафлуорена и их реакционной способности недавно опубликован исчерпывающий обзор.¹³²

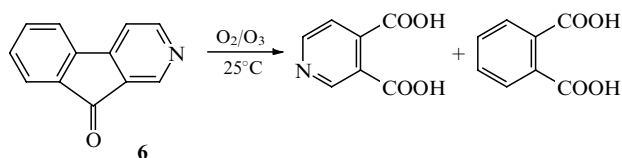
в. Окисление

Азафлуорены и азафлуореноны при взаимодействии с пероксидом водорода образуют *N*-оксиды,^{52, 109, 126, 133} которые могут быть легко дезоксигенируемы до свободных оснований нагреванием с PBr_3 .¹²²

Окислением четвертичных солей инденопиридиния водородом или ферроцианидом калия в щелочной среде получены инденопиридоны.^{134, 135} Оксогруппа в α -пиридоновом фрагменте азафлуорендионов **44** превращается в эфирную действием триалкилхлорсиланов и может быть замещена на галоген.⁹³ Последний действием аминов под давлением замещается на аминогруппы.⁴⁵ Такие аминопроизводные **45** могут быть получены также из карбамоилазафлуоренов перегруппировкой Гофмана.

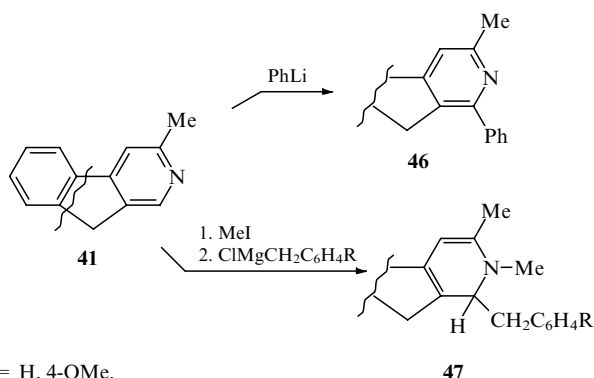


Глубокое окисление 2-азафлуоренона **6** методом озонлиза с последующей обработкой пероксидом водорода приводит к окислительному расщеплению трициклического азина с образованием цинхомероновой и фталевой кислот.³



г. Арилирование и бензилирование

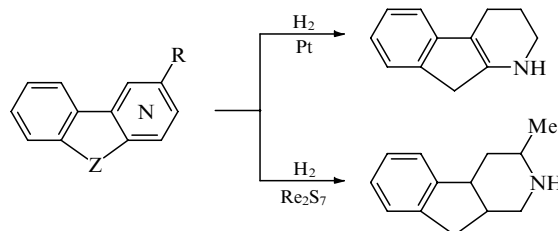
Арилированием 2-азафлуорена **41** фениллитием¹⁰⁹ с низким выходом получено его 1-фенилпроизводное **46**. Эффективность нуклеофильного замещения возрастает в случае использования *N*-оксида азафлуорена. Бензилирование *N*-оксида или иодметилата азафлуорена бензилмагнийгалогенидами также идет по свободному α -положению пиридинового цикла с образованием производных **47**.^{109, 136}



R = H, 4-OMe.

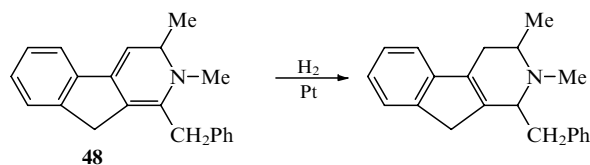
д. Гидрирование

Каталитическое гидрирование азафлуоренов с помощью платины,¹¹⁰ никеля и гептасульфида рения¹³⁷ проводят при повышенном давлении с частичным или полным восстановлением пиридинового цикла.



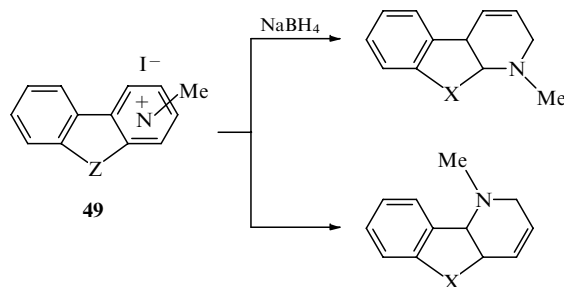
R = H, Me; Z = CH_2 , CHON , CO.

В случае гептасульфида рения возможно протекание *N*-алкилирования, если гидрирование проводят в среде спирта. Дигидропроизводные 2-азафлуорена **48** восстанавливаются на платине, никеле или палладии до тетра- и гексагидропроизводных при атмосферном давлении.^{98–100, 136}



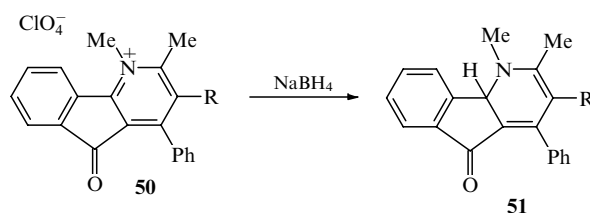
2-Азафлуорены восстанавливаются натрием в спирте до инданоиперидинов.^{110, 138} Методом ЯМР ^1H изучена стереохимия подобных гексагидропроизводных.^{138–140}

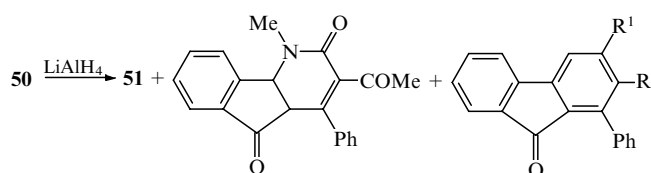
Иодметилаты азафлуоренов **49** гладко восстанавливаются боргидридом натрия до тетрагидропроизводных.^{6, 141–143} Остающаяся двойная связь обычно расположена в β, γ -положении по отношению к атому азота независимо от сочленения пиридинового фрагмента с цикlopентадиеновым.



Z = CO, CH_2 ; X = CH_2 , CHON .

При восстановлении перхлората 4-азафлуоренония-9 (**50**) боргидридом натрия получены 4,4*a*-дигидропроизводные **51**. Однако в случае использования алюмогидрида лития кроме производного **51** образуются продукты нуклеофильной рециклизации пиридинового кольца.¹⁴³



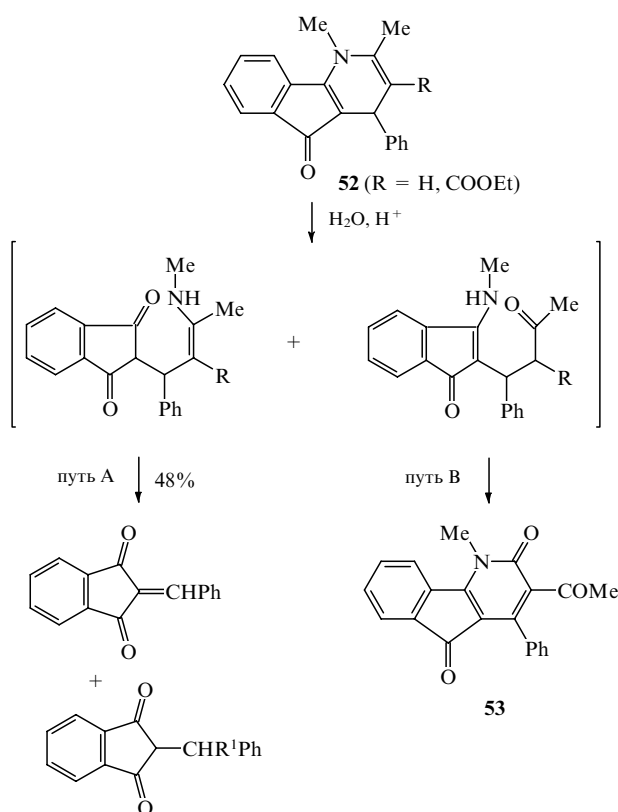


R = COOEt; R¹ = OH, NHMe.

Восстановление катионов азафлуорения гидросульфитом натрия приводит к инданопиперидину.¹⁴²

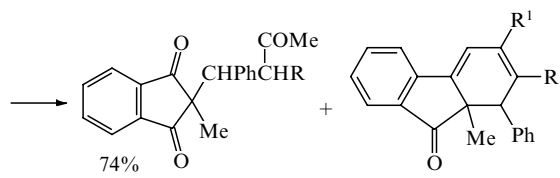
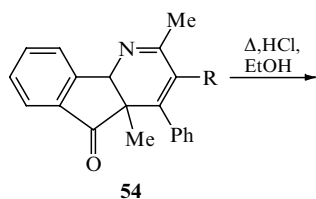
е. Гидролиз 1,4-дигидро-4-азафлуоренов

Соединения **52** при кислотном гидролизе дециклизируются с разрывом связи N—C по двум направлениям А и В: с последующим элиминированием аминного фрагмента (путь А) или с рециклизацией в инденопиридоны **53** (путь В).^{81, 144–150}



R¹ = H (выход 27%),
CHRCOMe (выход 18%).

Более легкое расщепление наблюдается по связи N—C(4a). Аналогичный гидролиз 1,9a-дигидро-4-азафлуоренона (**54**) дает 1,9a-дигидрофлуоренон и замещенный индандион.^{81, 114, 146}

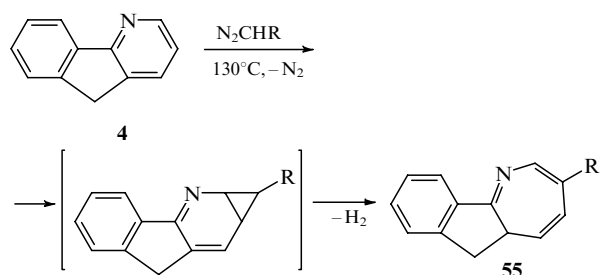


R = COOEt.

R¹ = OH (10%),
NH₂ (12%).

ж. Другие реакции

Термическая реакция 4-азафлуорена с этилдиазоацетатом приводит к инденоазепину (**55**).¹⁵¹ По-видимому, сначала происходит присоединение карбена по двойной связи пиридинового цикла, а затем расширение этого цикла и дегидрирование.¹⁵²



R = COOEt.

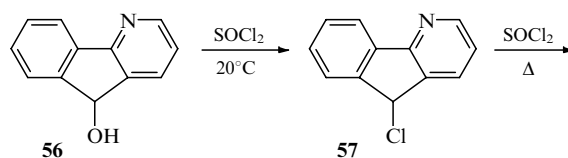
3. Синтезы с участием метиленовой группы

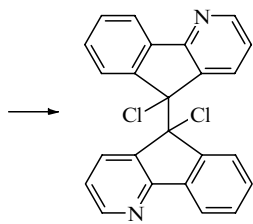
а. Окисление

Азафлуорены **1–4** легко окисляются до азафлуоренов-9 (**5–8**) с помощью KMnO₄ или Na₂C₂O₇ в уксусной кислоте (выход 40–60%).^{112, 116, 153} Окисление кислородом в присутствии катализатора Родионова¹⁵⁴ или щелочи в DMSO¹¹⁷ повышает выход кетонов до 80–90%. Исключительная способность 3-азафлуорена к окислению (в отличие от его изомеров) показана на примере его количественного превращения в устойчивое 9-оксопроизводное простым барботажем воздуха через его гексановый раствор.⁶ Метил- и стирилзамещенные азафлуорены окисляются до 9-азафлуоренонкарбоновых кислот с помощью KMnO₄ или SeO₂.^{108, 155} Изучено термическое (180–220°C) декарбоксилирование этих кислот.^{64, 50, 51, 84}

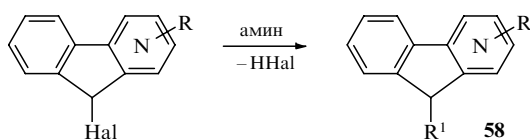
б. Галогенирование

Атомы водорода и гидроксильная группа при атоме C(9) азафлуоренов **56** легко замещаются на галоген при их обработке бромсукцинимидом, четыреххлористым углеродом (водная щелочь в присутствии триэтилбензиламмония), тионилхлоридом и галогеноводородом.^{89, 153, 156–160} Интересно, что 9-хлорпроизводные азафлуоренов **57** могут в условиях галогенирования димеризоваться при нагревании.¹⁵⁶





9,9-Диод-1-азафлуорен образуется в качестве единственного продукта при попытке карбонилирования 1-азафлуоренола-9 в присутствии иодистого водорода и иодида родия.¹²³ Галогенпроизводные легко восстанавливаются цинком в спирте¹⁶¹ и легко замещаются нуклеофилами. Так, взаимодействием 9-бром-4-азафлуорена с NH_3 и аминами получены соответствующие 9-аминоазафлуорены **58**.^{157, 162} Некоторые из них оказались перспективными в качестве ингибиторов перекисного окисления липидов.

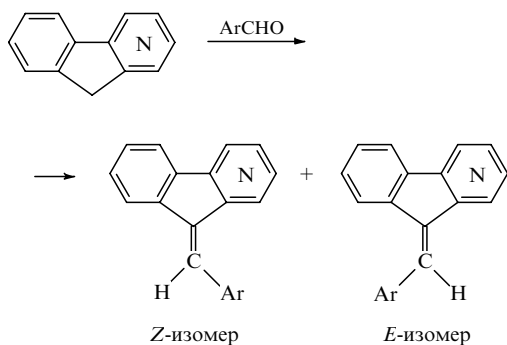


$\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}; \text{R} = \text{H}, \text{Me};$

$\text{R}^1 = \text{NH}_2, \text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{)}_2, \text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OEt)}_2, \text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2\text{)}_2$.

в. Конденсация с альдегидами и кетонами

Ароматические и гетероароматические альдегиды легко конденсируются с азафлуоренами по метиленовой группе в присутствии оснований с образованием 9-арилиденпроизводных.^{117, 153, 163–170} В некоторых случаях удалось осуществить разделение (с помощью хроматографии) геометрических изомеров этих бензопиридофульвенов, что позволило установить их молекулярное строение (методом РСА), а также зависимость их физических и спектральных характеристик от *Z*- или *E*-формы.^{8, 17, 18, 168}



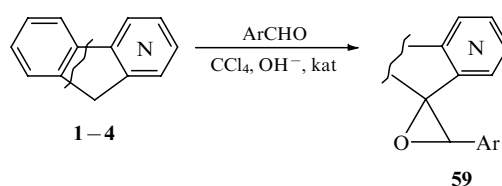
$\text{Ar} = \text{Ph}, \text{C}_6\text{H}_4\text{R} (\text{R} = \text{Br}, \text{Cl}, \text{OMe}, \text{OH}, \text{NO}_2, \text{NMe}_2),$

$\text{2-, 3- и 4-Py}, \text{3-Py} \cdot \text{MeI}$

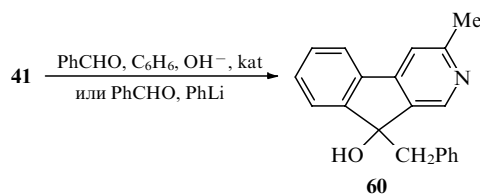
Изучено влияние положения атома азота в пиридиновом фрагменте и строения ароматического альдегида на соотношение *Z*- и *E*-изомеров 9-арилиденазафлуоренов. Установлена возможность внутримолекулярного взаимодействия через пространство (типа комплекса с переносом заряда) между арилиденным фрагментом и неподеленной парой электронов атома азота, которое может реализоваться только в случае производных 1-азафлуорена.^{8, 168} Получены

9-алкилиденпроизводные азафлуоренов.¹⁶⁷ Кетоны (например, бензофенон) также взаимодействуют с азафлуоренами.¹⁶³ Проведение подобных конденсаций с доступом воздуха вызывает образование значительных количеств азафлуоренов и 1,2-ди(азафлуоренилиден)этанов.^{161, 166} Метильные группы, находящиеся в α - и γ -положениях пиридинового цикла азафлуорена, также активны в конденсациях с ароматическими альдегидами, что позволяет получать соединения типа стильбена.^{108, 155, 163} В ряде случаев при этом были выделены арилазафлуоренилэтиловые спирты¹⁶⁶ и продукты циклизации α -стирилпроизводных — 3-азафлуорантены.¹¹⁴ Конденсацией по 3-метильной группе 2-азафлуорена синтезирован ряд карбоцианиновых красителей.¹⁶⁹

В условиях межфазного катализа азафлуорены **1–4** сочетаются с ароматическими альдегидами (NaOH , CCl_4) с образованием *Z*- и *E*-изомерных спиро(азафлуорен-9,2'-оксиранов) **59**.¹⁶¹

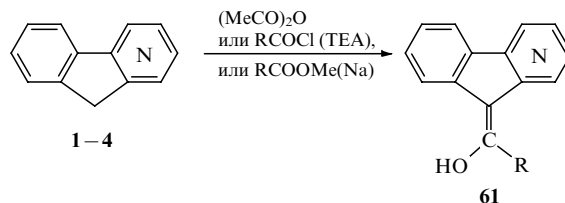


Побочными продуктами этой реакции являются 9,9-дихлор- и 9-бензилиденазафлуорены, а также би(азафлуоренилиден-9). Последние легко образуются при щелочном дегалогенировании 9,9-дигалогеназафлуоренов.^{146, 153} Использование в качестве органической фазы бензола приводит к фенил(азафлуоренил-9)карбинолам **60**, которые могут быть также получены взаимодействием бензальдегида с азафлуореном в присутствии фениллития.¹⁷⁰



г. Ацилирование и алкилирование

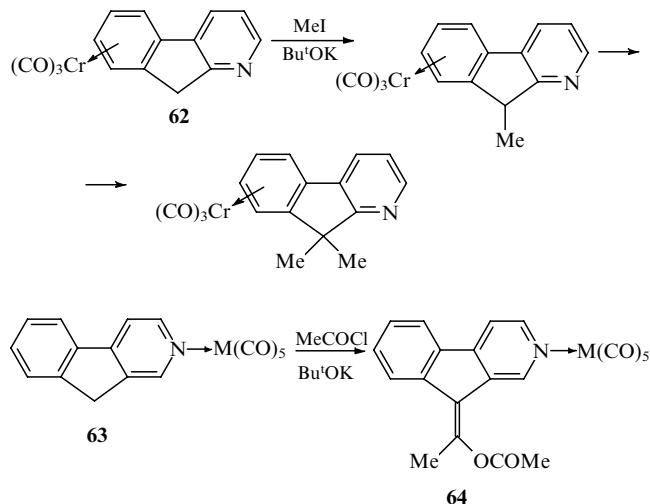
Аналогично флуорену азафлуорены **1–4** ацилируются в положении 9 уксусным ангидридом,¹⁷¹ ацилхлоридами^{130, 183} и эфирами карбоновых кислот в присутствии щелочных металлов.^{170, 172} Однако в отличие от 9-ацилфлуоренов ацильные производные азафлуоренов существуют в виде енолов **61**, что, по-видимому, связано с большей CH -кислотностью азафлуоренов.



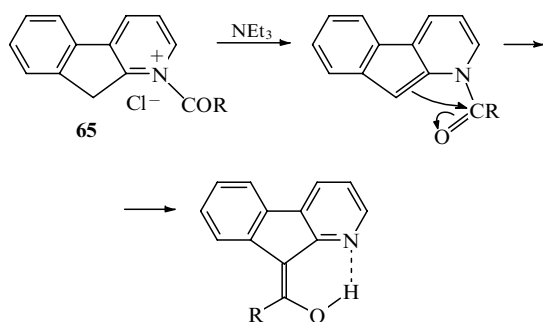
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Ph}, \text{2-, 3- и 4-Py}, \text{PhCH}=\text{CH}, \text{PhOCH}_2.$

Спектральными методами было показано, что 9-формил-4-азафлуорен в кристаллическом состоянии, а также в полярных и апротонных растворителях существует в енольной форме, а в неполярных и протонных растворителях — в виде смеси альдегидной и енольной форм.¹⁷³

В работах ^{124, 125} изучено взаимодействие алкилгалогенидов и хлорангидридов с аренхромтрикарбонильными производными азафлуоренов в условиях депротонирования. Показано, что π -комплексы **62** алкилируются в положение 9. Аналогично алкилируются *N*-донорные комплексы **63** с образованием енолацетатов **64**.



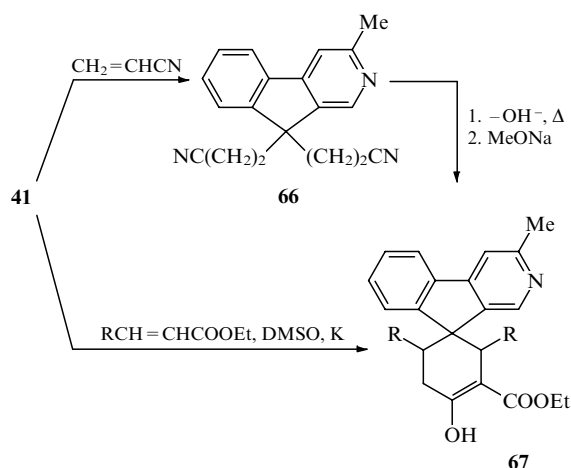
Действие оснований на 1-ацил-1-азафлуоренийхлориды (**65**) в бензоле сопровождается образованием неустойчивых глубоко окрашенных 1-ацил-1*H*-инденопиридинов. Последние под действием BF₃ претерпевают 1→3 ацильный сдвиг и количественно превращаются в 9-ацилинденопиридины, существующие в енольной форме, которая стабилизируется внутримолекулярной водородной связью.¹³⁰ В случае изомерных азафлуоренов подобный ацильный сдвиг не происходит.



R = Me, Ph, C₆H₄NO₂-*p*.

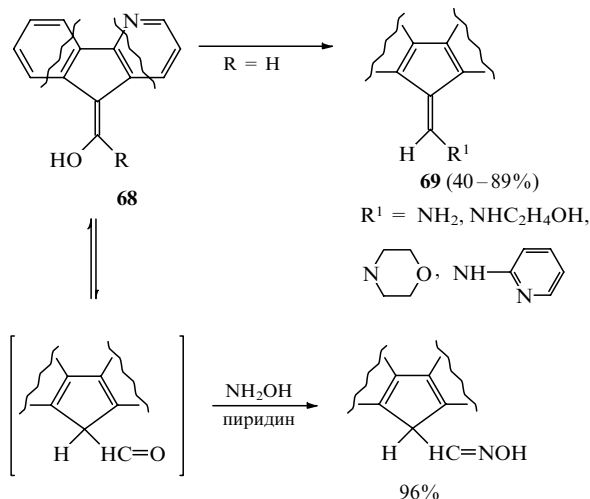
Осуществлено арилалкилирование 4-азафлуорена по положению 9 смесью вератрового спирта и альдегида в присутствии KOH.¹⁶⁵

По реакции Михаэля 2- и 4-азафлуорены легко алкилируются²¹ и цианэтилируются акрилонитрилом в присутствии катализатора Родионова.^{114, 154, 174, 175} Образующиеся 9,9-бис(цианэтил)азафлуорены (**66**) после гидролиза до двухосновных кислот и этерификации конденсировали по Дикману до спиро(азафлуорен-9,1'-циклогексенов) **67**. Аналогичные спирособединения образуются в одну стадию с выходом 20–54% при взаимодействии эфиров α,β -ненасыщенных кислот с азафлуореном в присутствии калия.¹⁷⁶

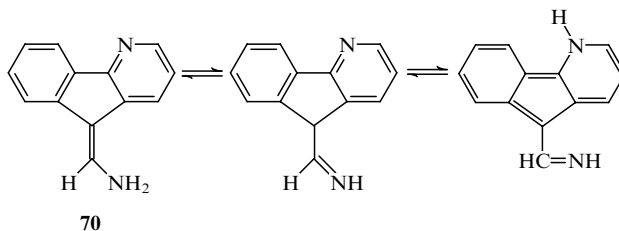


д. Реакции 9-метиленпроизводных азафлуоренов

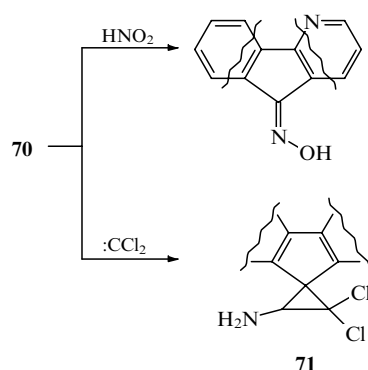
9-Гидроксиметиленазафлуорены **68** действием нуклеофилов (аммиака или аминов) превращаются в 9-аминометиленапроизводные **69**, а в случае гидросиламина образуют стабильный оксим 9-формилазафлуорена.¹⁷²



9-Аминометилена-4-азафлуорен (**70**) может существовать в виде енамина и двух таутомерных иминов. Квантово-химические расчеты и данные ИК- и УФ-спектров показали, что это соединение имеет строение енамина.¹⁷⁷

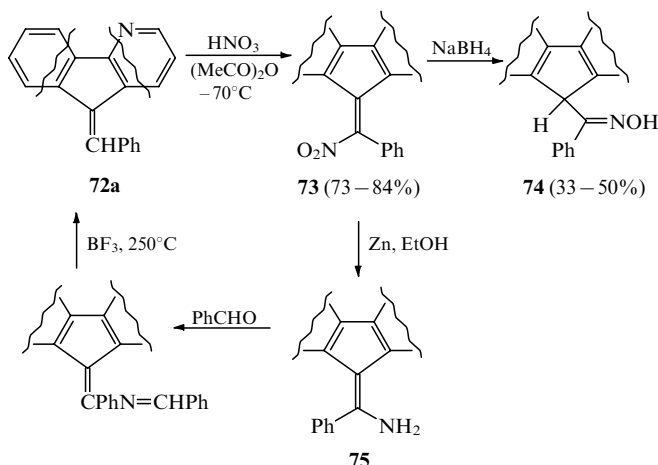


Его обработка HNO₂ дает оксим 4-азафлуоренона. Дихлоркарбен присоединяется по экзоциклической C = C-связи соединения **70** с образованием спироциклопропанового производного **71**.

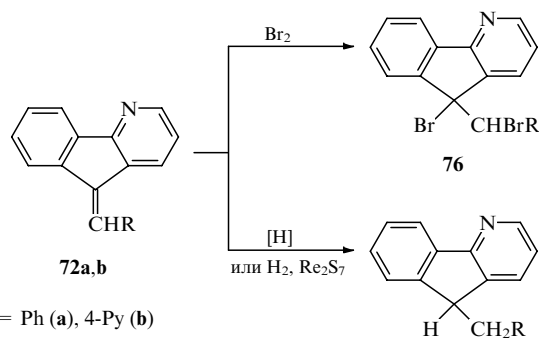


Ацилирование енамина **70** приводит к нормальным моноили диацетилпроизводным.

При нитровании бензилиденазафлуорена **72a** ацетилнитратом замещается атом водорода у атома C(10), в результате образуются *Z*- и *E*-изомеры 9-(α -нитробензилиден)азафлуорены (**73**) в соотношении 1 : 2.5, которые могут быть восстановлены в оксим **74** или амин **75**.¹⁷² Последний при конденсации с альдегидами гладко образует основания Шиффа, с *S-trans*-конфигурацией азиадиенового фрагмента.¹⁷⁸ Термоллиз этих иминов в присутствии BF_3 приводит к исходному соединению **72a**.



Экзоциклическая двойная связь бензопиридофульвенов типа **72a,b** легко восстанавливается литийалюмогидридом¹⁶³ или смесью бензилового спирта с KOH при 200°C.¹⁶⁵ В случае пиридилметиленазафлуорена каталитическое гидрирование над Re_2S_7 также происходило по указанной связи и не затрагивало пиридиновые циклы.¹⁷⁹

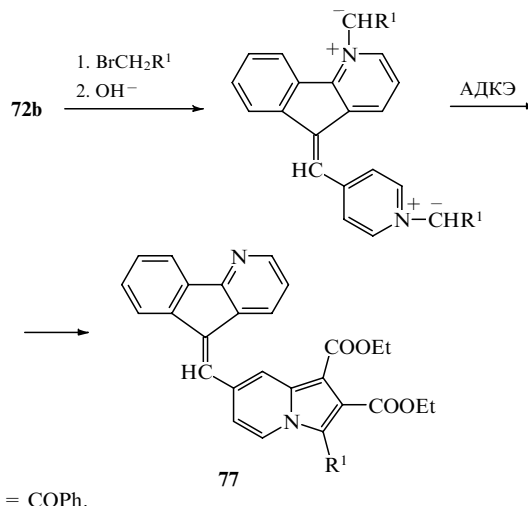


$\text{R} = \text{Ph}$ (a), 4-Py (b)

Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что на кислотных центрах гептасульфида рения субстрат

координируется π -избыточным фульвеновым фрагментом, а не парой неподеленных электронов атома азота. Расчеты фульвеновых систем этого типа подтверждают локализацию отрицательного заряда на атомах углерода экзоциклической двойной связи.^{8,17} Молекула брома легко присоединяется по этой двойной связи в соединениях **72a,b**, образуя дибромпроизводные **76**.

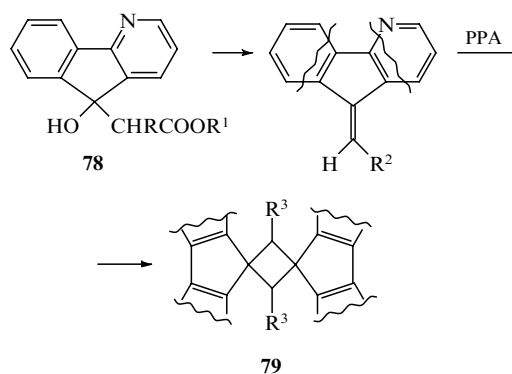
Пиридилметиленазафлуорен (**72b**) образует двойную соль с бромацетофеноном, которая под действием оснований генерирует двойной илд. Этот илд присоединяет лишь одну молекулу эфира ацетилендикарбоновой кислоты (АДКЭ) и только по пиридильному радикалу, образуя аддукт **77**, причем фенольный заместитель при атоме азота азафлуоренового скелета отщепляется.¹⁷



$\text{R}^1 = \text{COPh}$.

По методу Вагнера экзоциклическая $\text{C}=\text{C}$ -связь гидросилируется до гликоля.^{180,181}

2-(9-Гидроксизафлуоренил-9)пропионовая и (9-гидроксизафлуоренил-9)уксусная кислоты или их сложные эфиры **78** превращены через 9-метиленпроизводные в диспиробис(4-азафлуоренил-9)циклобутаны **79**.^{161,182}

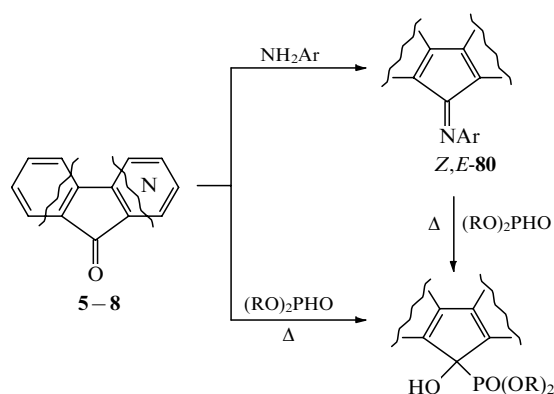


$\text{R} = \text{H}, \text{Me}$; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Et}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{COOEt}$; $\text{R}^3 = \text{H}, \text{Me}$.

4. Синтезы с участием карбонильной группы азафлуоренов-9

а. Конденсация с аминами и СН-активными соединениями

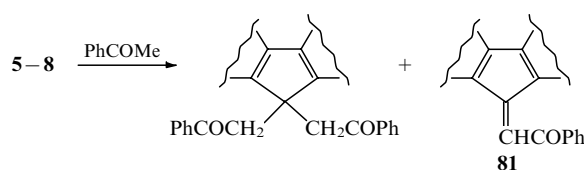
Азафлуореноны **5–8** образуют оксимы, гидразоны, семикарбазоны,^{2,6,45,183} а также основания Шиффа **80**.^{116,184}



Лучшие выходы соединений **80** достигнуты при использовании в качестве катализатора BF_3 . Методом ЯМР ^1H изучалась зависимость соотношения конфигурационных *Z,E*-изомеров кетиминов **80** от характера используемой в конденсации аминной компоненты. Осуществлен альтернативный синтез арилазومتинов типа **80** конденсацией азафлуоренов с *n*-нитрозоанилинами с последующим восстановлением промежуточных нитронов цинком в спирте.^{158, 184}

Основания Шиффа **80**, так же как и исходные азафлуореноны, присоединяют диалкилфосфиты, образуя соответствующие 9-азафлуоренфосфонаты.¹⁸⁵ 9-Иминоазафлуорены превращены в 9-аминопроизводные с помощью $\text{Zn}(\text{Fe})$ в AcOH или Ac_2O ,^{45, 19} NH_2NH_2 (Ни Ренея),¹⁸³ LiAlH_4 .¹⁸⁴

В щелочных условиях азафлуореноны сочетаются с ацетофеноном, образуя 9,9-бис(фенацил)- и 9-фенацилден-производные **81**.^{180, 181}



6. Восстановление

Нагревание азафлуоренонов с гидразингидратом в автоклаве приводит к восстановлению с высоким выходом оксогруппы до метиленовой.^{3, 92, 186} С меньшим выходом азафлуорены образуются при восстановлении амальгамой цинка в соляной кислоте.³ Боргидрид натрия восстанавливает азафлуореноны только до спиртов,^{142–144} которые гладко этерифицируются ангидридами¹⁸⁷ и хлорангидридами.¹⁴¹

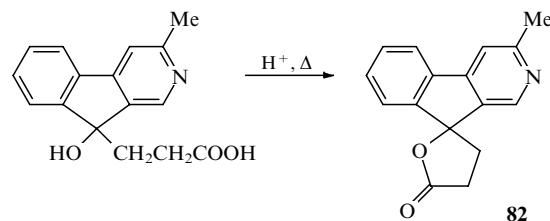
в. Взаимодействие с металлоорганическими соединениями

Азафлуореноны взаимодействуют с фенил- и метиллитием, а также с бензилмагнийхлоридом, образуя нормальные продукты нуклеофильного присоединения — соответствующие третичные спирты.¹⁸⁷ Выход спиртов зависит от положения атома азота и наличия заместителей.^{141, 142} Эти спирты легко дегидратируются в кислой среде или в присутствии P_2O_5 .^{165, 167, 187} Эфиры α -бромкарбоновых кислот в присутствии цинка присоединяются к $\text{C}=\text{O}$ -группе азафлуоренонов-9 с образованием соответствующих 9-замещенных азафлуоренолов-9.¹⁶¹

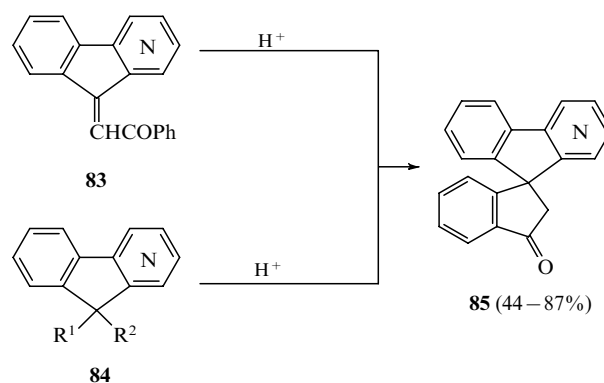
5. Реакции циклизации с участием заместителей

а. Синтез спиросоочлененных производных

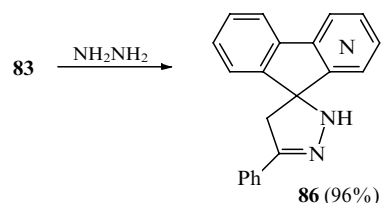
β -(9-Гидрокси-2-азафлуоренил-9)пропионовая кислота при нагревании в кислой среде циклизуется с образованием спиролактона **82**.¹⁵⁴



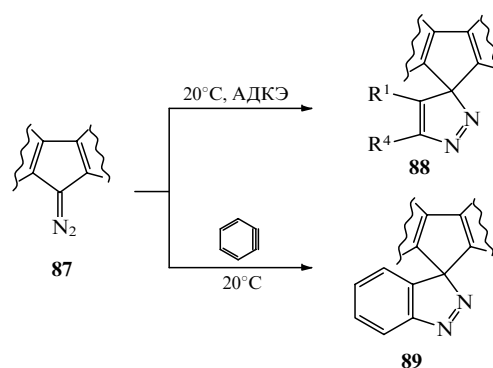
9-Фенацилденазафлуорены **83** и 9-гидрокси-9-фенил-этинилазафлуорены **84** также вступают в кислотно-катализируемую циклоконденсацию, превращаясь в спиросоединения типа соединения **85** с фрагментами инданона.^{180, 181} При конденсации фенацилденпроизводного **83** с гидразином получен с количественным выходом спиросоочлененный пиразолин **86**.¹⁸⁰

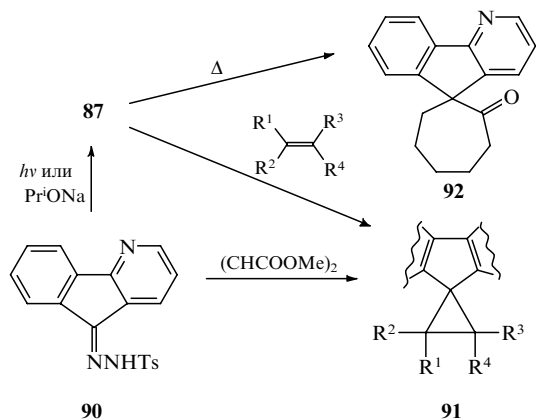


$\text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{PhC}\equiv\text{C}$
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{COPh}$



9-Диазо-4-азафлуорен (**87**) образует с АДКЭ продукт циклоприсоединения — спиро(4-азафлуорен-9,3'-пиразолин) (**88**),¹⁸⁸ а с дегидробензолом — аналогичное спиросоединение **89**.¹⁸⁹ Диметилфумарат реагирует с тозилгидразоном **90** при кипячении в бензоле в присутствии алкоголята натрия, образуя спиро(4-азафлуорен-9,3'-циклопропан) (**91**).¹⁸⁸ Аналогичные соединения получены взаимодействием производного **87** с рядом непредельных соединений.¹⁹⁰ В случае использования циклогексана выделен спиро(4-азафлуорен-9,1'-циклогептанон-2) (**92**).

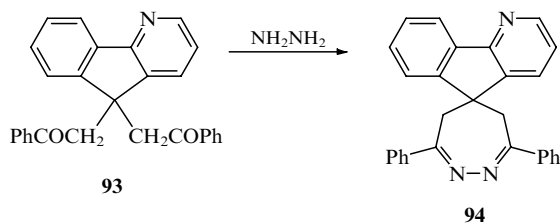




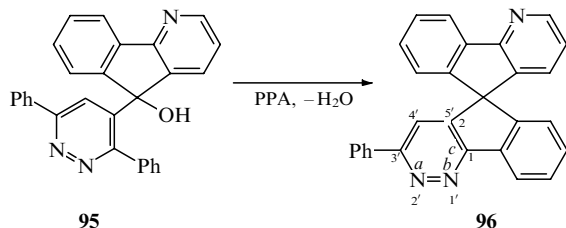
$\text{R}^1 = \text{COOMe}, \text{Ph}, \text{CHO}, \text{SiMe}_3, \text{CN};$

$\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}; \text{R}^4 = \text{COOMe}.$

Обработка diketона **93** гидразином приводит к спиро(4-азафлуорен-9,5'-диазепину) **94**.¹⁹¹

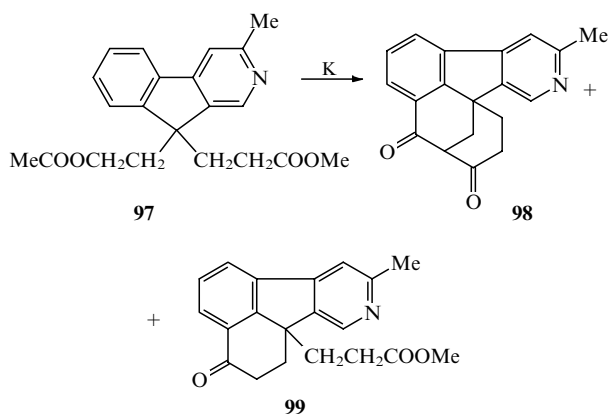


Внутримолекулярная циклодегидратация 9-(пиридазинил-4)азафлуоренола (**95**) приводит к спиро(4-азафлуорен-9,5'-индено[1,2-с]пиридазину) (**96**).¹⁹¹

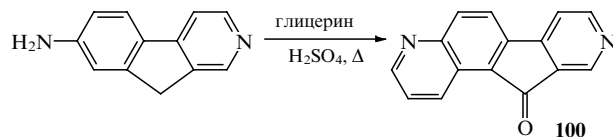


б. Аннелирование бензольного цикла

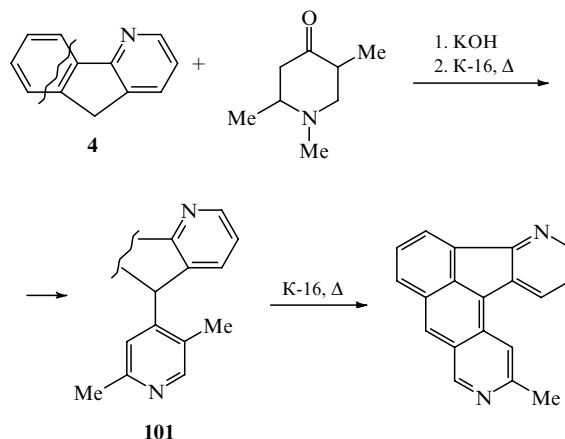
Диэфир двухосновной кислоты азафлуоренового ряда **97** в присутствии калия образует два продукта циклоконденсации — **98** и **99**.¹⁶²



Из 7-амино-2-азафлуорена реакцией Скраупа был получен с незначительным выходом только один продукт циклизации **100**.¹⁶⁴

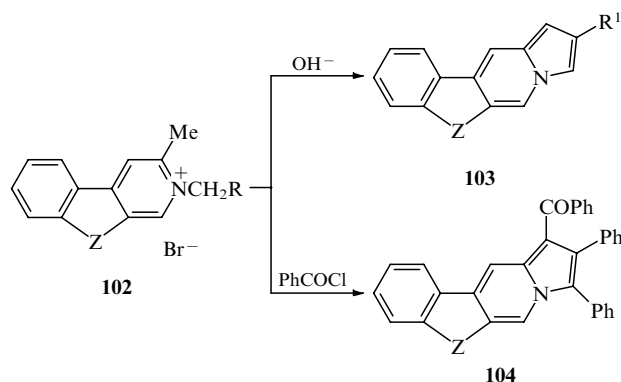


4-Азафлуорен конденсируется с 1,2,5-триметилпиперидином-4 в присутствии KOH с образованием неустойчивого продукта, который без выделения дегидрировали в 9-пиридил-4-азафлуорен **101**.¹⁵⁷ Последний каталитической дегидроциклизацией превращен в пиридоазафлуорантен.



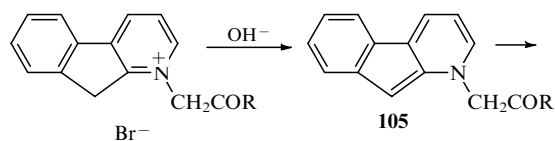
в. Аннелирование пиридинового цикла

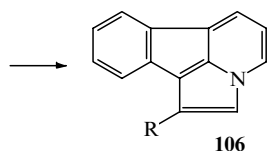
Фенацилбромиды 3-метил-2-азафлуорения **102** в условиях реакции Чичибабина циклизуются в инденоиндолизины **103**, **104**.^{127, 128}



$\text{R} = \text{COMe}, \text{COPh}; \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Ph}; \text{Z} = \text{CH}_2, \text{CO}, \text{C}(\text{OH})\text{Ph}.$

Однако в случае 1-азафлуорения эта реакция не происходит, а образуются стабильные ангидрооснования **105**.^{121, 130}

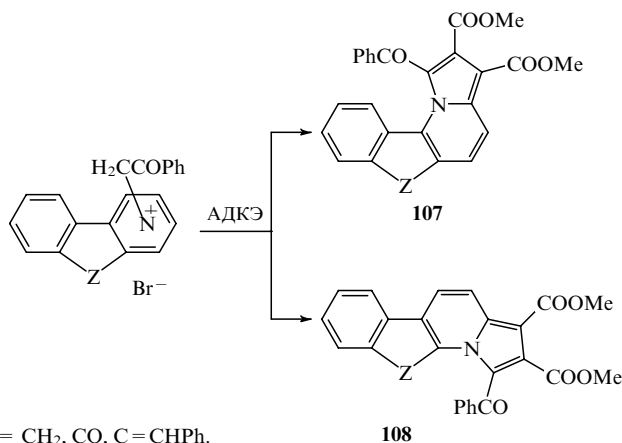




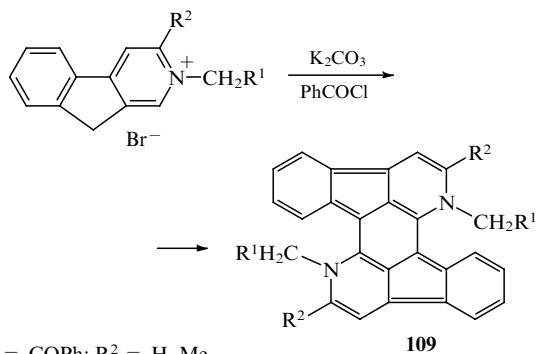
R = Ph, C₆H₄NO₂-p.

Последние тем не менее были превращены в инденоиндолизины **106** термолизом в вакууме.

Фенацилбромиды изомерных азафлуорениев вступают в реакции 1,3-диполярного присоединения с АДКЭ, образуя инденоиндолизины **107**, **108** с различным сочленением циклов.^{6, 127, 128}

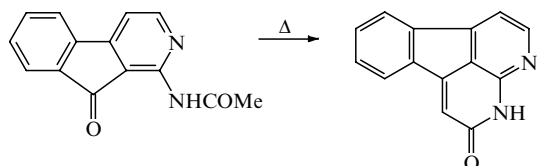


Четвертичные соли 2- и 4-азафлуорениа в присутствии хлористого бензоила депротонируются и с небольшим выходом образуют димеры в виде *NH*-диазафлуорантенов **109**.¹²⁸

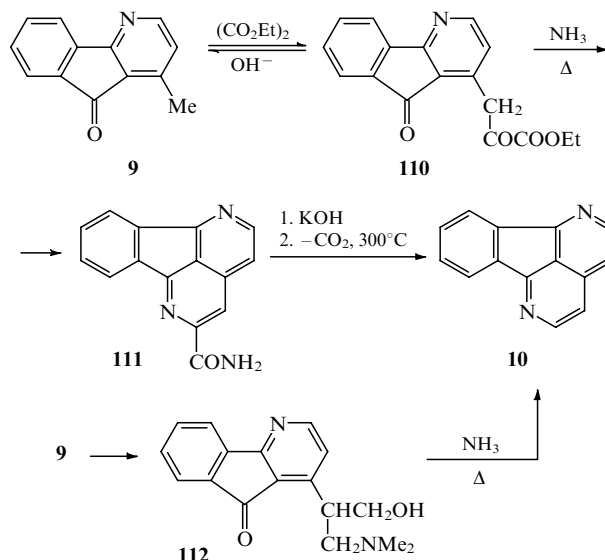


R¹ = C₆H₅; R² = H, Me.

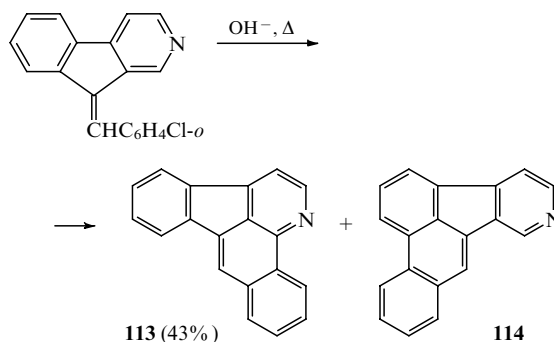
1-Ацетиламино-2-азафлуоренон превращен в 3*H*-3,4-диазафлуорантенон-2 нагреванием в ДМФА в присутствии алкоголята калия.⁴⁵



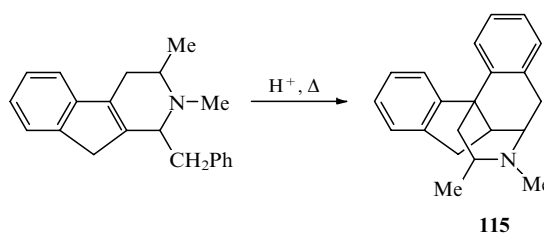
Конденсацией диэтилоксалата с алкалоидом онихином (**9**) с хорошим выходом получен эфир 4-азафлуоренилпировиноградной кислоты (**110**).⁴⁵ Его нагревание с аммиаком приводит к 1,6-диазафлуорантен-2-карбоксамиду (**111**). Последний был затем превращен в две стадии в алкалоид эуполаурин (**10**), который также получен встречным синтезом из соединения **112** — продукта конденсации онихина (**9**) с формальдегидом и диметиламино.



Поликонденсированные гетероциклические соединения **113** и **114** получены нагреванием 9-(2'-хлорбензилиден)-2-азафлуорена в присутствии щелочи.¹⁶⁴



Циклизацией 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-2-азафлуорена в ортофосфорной кислоте синтезирован с небольшим выходом структурный аналог морфина — соединение **115**.¹³⁶



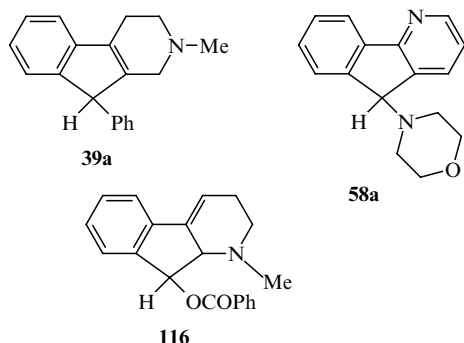
VI. Биологическая активность производных азафлуоренов

Производные азафлуоренов обладают широким спектром биологической активности, что стимулирует синтез и дальнейшее изучение новых соединений в этом ряду. Вошел в клиническую практику в качестве противоаллергического средства 1,2,3,4-тетрагидро-2-метил-9-фенил-2-азафлуорен (**39a**).^{100, 192} Некоторые его аналоги оказывают значительное спазмолитическое, адренолитическое, анестезирующее и антигистаминное действие.^{2, 193}

Антиаритмической и бактерицидной активностью обладают дигидро- и гексагидропроизводные 2-алкиламиноалкил-9-фенил-2-азафлуорена.¹⁰¹

N-Оксид 4-азафлуорена ингибирует действие адреналина и выделение желудочного сока.¹³³ Сосудорасширяющей активностью и свойствами ингибиторов пероксидного окис-

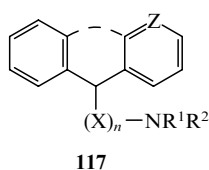
ления обладают 1,4-дигидропроизводные и 9-аминопроизводные 4-азафлуорена **58a**.^{194–196}



В обзоре по антивирусным препаратам¹⁹⁷ отмечается, что алкил-, арил-, карбокси- и цианпроизводные 1-азафлуорена рекомендованы в качестве противогриппозных средств. Производные 1,2,3,9a-тетрагидро-1-азафлуорен-3-карбоновой кислоты рассматриваются в качестве упрощенных аналогов алкалоидов спорыньи.^{73, 74, 198, 199} Иодметилаты 1-азафлуорена и его 9-гидроксипроизводного проявили антибактериальную активность широкого спектра.¹²⁶ Ряд тетрагидро-1-азафлуоренов **116**¹⁴¹ и 9-замещенных 1-азафлуоренов (семикарбазоны, тозилгидразон и арилиденпроизводные) обладают нейротропной активностью при малой токсичности.²⁰⁰ Результаты исследований некоторых азафлуоренов на противоопухолевую активность приведены в работах^{201, 202}.

Производные азафлуоренов проявляют пестицидную активность, а также свойства регуляторов роста и развития растений.^{17, 203, 204} Обширные данные о разнообразной биологической активности азафлуоренов представлены также в патентной литературе последних лет, которые мы в настоящем обзоре не рассматриваем.

Следует подчеркнуть, что структура 9-замещенных азафлуоренов содержит фрагмент потенциально фармакофорной («магической») группировки **117**, которая присутствует в молекулах многочисленных лекарственных средств, воздействующих на биологическую систему через холинэргические, адренэргические и гистаминные рецепторы.²⁰²



Поэтому можно ожидать, что поиск в ряду подобных производных азафлуорена соединений с высокой биологической активностью весьма перспективен.

В заключение авторы выражают надежду, что представленный ими обзор будет способствовать расширению и интенсификации исследований по химии азафлуоренов, а также вызовет профессиональный интерес у ученых-смежников (фармакологов, биохимиков и др.) к этой ныне ставшей доступной группе гетероциклических соединений.

Литература

1. Н.С.Простаков. *Успехи химии*, **38**, 1710 (1969)
2. J.Mlochowski, Z.Szulc. *Wiad. Chem.*, **33**, 665 (1977)
3. C.Mayor, C.Wentrup. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7464 (1975)
4. C.Juts, R.M.Wagners, A.Kratz, H.Zobering. *Ann. Chem.*, **5**, 874 (1975)
5. J.Mlochowski, Z.Szulc. *J. Prakt. Chem.*, **322**, 971 (1980)

6. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, П.К.Раджан, А.Самольова, В.Ф.Захаров, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, **252** (1983)
7. Ж.Халия, Э.Барадит, Н.Нижегородов, В.П.Зволинский, А.Т.Солдатенков, В.Г.Плешаков. *Журн. физ. химии*, **55**, 1835 (1981)
8. Л.А.Муругова, М.А.Галиуллин, И.Р.Кордова, В.П.Зволинский, А.Т.Солдатенков, П.К.Раджан, Н.С.Простаков. *Журн. орг. химии*, **17**, 2209 (1981)
9. Н.И.Нижегородов, В.П.Зволинский, Н.С.Простаков. *Журн. физ. химии*, **63**, 2643 (1989)
10. А.А.Фомичев, V.A.Svoren. N.I.Golovtsov, A.T.Soldatenkov, N.S.Prostakov. *Org. Magn. Reson.*, **19**, 24 (1982)
11. А.А.Фомичев, S.O.Lawani-Edogiawerie, N.S.Prostakov. *Org. Magn. Reson.*, **21**, 310 (1983)
12. B.K.Cassels, A.Cave, D.Tadic, O.Laprevot. *J. Nat. Prod.*, **52**, 987 (1989)
13. Э.И.Станкевич, Г.Я.Ванаг. *Журн. орг. химии*, **1**, 815 (1965)
14. Б.А.Виганте, Я.Я.Озолс, Г.Я.Дубур. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, **707** (1980)
15. Б.А.Виганте, Я.Я.Озолс, С.П.Валтере, Р.Р.Дубуре, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, **629** (1989)
16. K.Yamaguchi, T.Itoh, M.Okada, A.Ohsawa. *Acta Crystallogr., Ser. B*, **47**, 1764 (1991)
17. Н.М.Колядина. Дис. канд. хим. наук. РУДН, Москва. 1992
18. Н.М.Колядина, А.Т.Солдатенков, Л.А.Муругова, А.А.Устенко, Е.А.Агеев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **1513** (1992)
19. Б.Е.Зайцев, О.С.Ждамаров, Г.В.Шебан, В.Г.Плешаков, Г.В.Григорьев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **361** (1983)
20. В.П.Зволинский, П.И.Захаров, В.К.Шевцов, В.Г.Плешаков, А.В.Варламов, Г.А.Васильев, К.Фурнарис, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **101** (1977)
21. В.П.Зволинский, П.И.Захаров, В.К.Шевцов, А.В.Варламов, В.Г.Плешаков, Г.А.Васильев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **246** (1978)
22. П.И.Захаров, В.П.Зволинский, В.К.Шевцов, В.Г.Плешаков, Т.С.Сейтеметбетов, А.В.Варламов, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **89** (1979)
23. В.К.Шевцов, П.И.Захаров, В.П.Зволинский, В.Г.Плешаков, Т.С.Сейтеметбетов, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **397** (1979)
24. В.К.Шевцов, П.И.Захаров, В.П.Зволинский, В.Г.Плешаков, Г.В.Григорьев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **101** (1981)
25. В.К.Шевцов, П.И.Захаров, В.П.Зволинский, В.Г.Плешаков, Г.В.Григорьев, М.А.Зайнул, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **941** (1981)
26. В.К.Шевцов, П.И.Захаров, В.П.Зволинский, А.В.Варламов, Б.Н.Анисимов, А.Т.Солдатенков, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **377** (1982)
27. В.К.Шевцов. Дис. канд. хим. наук. УДН, Москва, 1982
28. П.И.Захаров, Б.Монтенегро, К.Гало, В.П.Шалимов, А.В.Крохин, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, **1241** (1987)
29. M.E.De Almeida, R.F.Braz, M.V.von Bülow, O.R.Gottlieb, J.G.S.Maia. *Phytochemistry*, **15**, 1186 (1976)
30. J.Koyama, T.Sugita, Y.Suzuta, H. Irie. *Heterocycles*, **12**, 1017 (1979)
31. В.Ф.Захаров, В.Г.Плешаков, Амбачеу Кифлеу, Л.А.Алексеева, Н.С.Простаков. *Журн. орг. химии*, **27**, 1053 (1991)
32. C.D.Hufford, S.Liu, A.M.Clark. *J. Nat. Prod.*, **50**, 961 (1987)
33. M.O.F.Goulart, A.E.G.Sant'Ana, A.B.De Oliveira, G.G.De Oliveira, J.G.S.Maia. *Phytochemistry*, **25**, 1691 (1986)
34. D.Tadic, B.K.Cassels, A.Cavé, M.O.F.Goulart, G.G.De Oliveira. *Phytochemistry*, **26**, 1551 (1987)
35. F.Bracher. *Arch. Pharm.*, **325**, 645 (1992)
36. A.B.De Oliveira, G.G.De Oliveira, F.Carazza, J.S.Guilherme. *Phytochemistry*, **26**, 2650 (1987)
37. G.J.Arango, D.Cortes, K.Cassels, A.Cavé, C.Merienne. *Phytochemistry*, **26**, 2093 (1987)
38. Y.C.Wu, C.Y.Duh, S.K.Wang, K.S.Chen, T.H.Yang. *J. Nat. Prod.*, **53**, 1327 (1990)

39. H.Achenbach, A.Schwinn. *Arch. Pharm.*, **326**, 646 (1993)
40. F.Bracher. *Farmazie*, **48**, 521 (1993)
41. F.Bracher. *Arch. Pharm.*, **327**, 371 (1994)
42. Y.C.Wu. *Heterocycles*, **29**, 463 (1989)
43. D.Tadić, B.K.Cassels, M.Leboeuf, A.Cavé. *Phytochemistry*, **26**, 537 (1987)
44. H.Guinaudeau, M.Leboeuf, A.Cavé. *J. Nat. Prod.*, **51**, 389 (1988)
45. F.Bracher. *Synlett*, 95 (1991)
46. B.F.Bowden, K.Picker, R.Ritchie, W.C.Taylor. *Aust. J. Chem.*, **28**, 2681 (1975)
47. O.Kruber, L.Rappen. *Berichte*, **81**, 483 (1948)
48. L.Warzecha. *Chem. Anal. (Warsaw)*, **38**, 571 (1993)
49. O.Doebner, P.Kuntze. *Ann. Chem.*, **249**, 109 (1888)
50. O.Doebner, J.Peters. *Berichte*, **23**, 1228 (1890)
51. R.Oberkobusch. *Berichte*, **86**, 975 (1953)
52. J.N.Chatterjea, K.Prasad. *Indian J. Chem.*, **37**, 357 (1960)
53. K.Kloc, J.Mlochowski, Z.Szulc. *J. Prakt. Chem.*, **319**, 959 (1977)
54. V.Petrov, J.Saper, B.Sturgeon. *J. Chem. Soc.*, 2134 (1949)
55. J.N.Chatterjea, S.C.Shaw, S.N.Singh. *Indian J. Chem.*, **55**, 149 (1978)
56. Э.Я.Озола, Г.Я.Ванаг. *Химия гетероцикл. соединений*, 103 (1969)
57. Ю.Э.Пелчер, Я.Ф.Фрейманис, Г.Я.Ванаг. *Химия гетероцикл. соединений*, 374 (1967)
58. Ю.Э.Пелчер, А.К.Арен, З.А.Бомика, Г.Я.Ванаг. *Химия гетероцикл. соединений*, 305 (1969)
59. Э.И.Станкевич, Г.Я.Ванаг. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 311 (1969)
60. Б.А.Виганте, Я.Я.Озолс, Е.М.Белаш, Ю.И.Бейлис. *Химия гетероцикл. соединений*, 210 (1984)
61. Б.А.Виганте, Я.Я.Озолс, М.И.Терехова, Э.С.Петров, Г.Я.Дубур, Э.Э.Лиепиньш, Г.И.Розентале. *Химия гетероцикл. соединений*, 491 (1986)
62. Я.Я.Озолс, Б.А.Виганте, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1603 (1994)
63. R.Ulrich. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 237 (1990)
64. J.N.Chatterjea, K.Prasad. *Indian J. Chem.*, **32**, 371 (1955)
65. J.N.Chatterjea, K.Prasad. *Indian J. Chem.*, **34**, 375 (1957)
66. А.А.Краузе, Р.О. Витилиня, М.Р.Романова, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 115, (1990)
67. N.F.Eweiss. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 273 (1982)
68. I.I.Abdel-Gawad, A.M.Kaddah, A.M.Khalil, O.M.O.Habib, H.Al-Rifai. *Indian J. Chem.*, **21**, 37(1982)
69. W.I.Awad, S.A.El-Abbadi, A.H.Moustafa. *Egypt. J. Chem.*, **26**, 91 (1983)
70. W.Zecher, F.Krohnke. *Chem. Ber.*, **94**, 698 (1961)
71. H.Junek, M.Klade, H.Sterk. *Monatsh. Chem.*, **120**, 781 (1989)
72. R.J.Chorvat, B.N.Desai. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 1313 (1980)
73. T.Kurihara, K.Nakamura, H.Hirano. *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1839 (1974)
74. T.Kurihara, H.Hirano. *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 221 (1975)
75. H.Mohrle, H.J.Novak. *Arch. Pharm.*, **315**, 1042 (1982)
76. N.Makoto, O.Manami, J.Yako. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1115 (1991)
77. R.Yoneda, T.Terada, S.Harusawa, T.Kurihara. *Heterocycles*, **23**, 557 (1985)
78. R.Yoneda, T.Terada, S.Satoda, T.Kurihara. *Heterocycles*, **23**, 2243 (1985)
79. T.Kurihara, K.Kawamura, R.Yoneda. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3287 (1985)
80. E.M.Afsah, H.M.Hassan, S.A.El-Agizy, M.T.Zimaity. *J. Prakt. Chem.*, **326**, 841 (1984)
81. V.Lusis, D.Muceniece, G.Dubur. *Tetrahedron*, **42**, 1547 (1986)
82. Г.В.Павель, М.Н.Тимченко, Л.Б.Смелик, Г.А.Рогачева. *Журн. орг. химии*, **21**, 882 (1985)
83. Г.В.Павель, И.А.Мельник, М.Н.Тимченко. *Журн. орг. химии*, **23**, 839 (1987)
84. W.H.Mills, W.H.Palmer, M.G.Tomkinson. *J. Chem. Soc.*, 2364 (1924)
85. J.Beger, W.Triebs. *Ann. Chem.*, **652**, 204 (1962)
86. Н.С.Простаков, Л.М.Кириллова, Д.Пхальгумани, Л.А.Шахпаронова, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1068 (1967)
87. Н.С.Простаков, О.И.Сорокин, А.Я.Исмаилов. *Химия гетероцикл. соединений*, 674 (1967)
88. M.J.Shiao, C.J.Peng, J.S.Wang, Y.T.Ma. *Chin. Chem. Soc.*, **39**, 173 (1992)
89. J.T.Plati, A.K.Ingberman, W.Wenner. *J. Org. Chem.*, **22**, 261 (1957)
90. J.C.Powers, I.Ponticello. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 7102 (1968)
91. M.J.Shiao, K.H.Liu, P.Y.Lin. *Heterocycles*, **36**, 507 (1993)
92. M.T.Du Priest, C.L.Schmidt, D.Kuzmich, S.B.Willams. *J. Org. Chem.*, **51**, 2021 (1986)
93. R.H.Prager, Ch.Tsopelas, T.Heisler. *Aust. J. Chem.*, **44**, 227 (1991)
94. Пат. 6500-312 Швейцария; *Chem. Abstr.*, **64**, 3051 (1966)
95. L.M.Yagupolskii, K.I.Petko, A.N.Retchitsky, I.I.Maletina. *J. Fluor. Chem.*, **67**, 5 (1994)
96. R.C.Fuson, J.J.Miller. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3477 (1957)
97. O.Perin-Roussel, P.Jacquignon. *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **278**, 279 (1974)
98. J.T.Plati, W.Wenner. *J. Org. Chem.*, **15**, 209 (1950)
99. J.T.Plati, W.Wenner. *J. Org. Chem.*, **15**, 1412 (1950)
100. J.T.Plati, W.Wenner. *J. Org. Chem.*, **25**, 1130 (1960)
101. C.R.Ellefson, C.M.Woo, J.W.Cusic. *Med. Chem.*, **21**, 340 (1978)
102. R.A.Abramovitch, G.Tetrazakian. *Tetrahedron Lett.*, 1511 (1963)
103. R.A.Abramovitch, G.Tetrazakian. *Can. J. Chem.*, **43**, 940 (1965)
104. Е.Р.Куба, Lui Shiuh-Tzung, K.Chockalingam, B.R.Reddy. *J. Org. Chem.*, **536**, 3513 (1988)
105. C.Wentrup, A.Dumerues, W.Reichen. *J. Org. Chem.*, **43**, 2037 (1978)
106. N.L.Mong, C.Wentrup. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2068 (1976)
107. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская. *Журн. общ. химии*, **32**, 76 (1962)
108. Н.С.Простаков, К.Д.Матью, В.А.Куричев. *Химия гетероцикл. соединений*, 876 (1967)
109. Н.С.Простаков, А.В.Варламов, Г.А.Васильев, О.Г.Кесарев, Г.А. Урбина. *Химия гетероцикл. соединений*, 124 (1977)
110. G.A.Urbina. *Synthesis*, **9**, 245 (1979)
111. А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров, Р.Чандра, В.М.Полосин, А.И.Микая, Н.С.Простаков. *Журн. орг. химии*, **16**, 188 (1980)
112. Н.С.Простаков, Л.М.Матью, Е.Н.Седых. *Химия гетероцикл. соединений*, 1072 (1967)
113. Н.С.Простаков, Г.А.Васильев, В.П.Зволинский, А.В.Варламов, А.А.Савина, О.И.Сорокин, Н.Д.Лопатина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1112 (1975)
114. Н.С.Простаков, А.А.Обыночный, В.В.Дорогов, В.П.Зволинский, В.Ф.Захаров, А.А.Савина. *Химия гетероцикл. соединений*, 814 (1977)
115. Н.С.Простаков, В.О.Федоров, А.Т.Солдатенков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1098 (1979)
116. Н.С.Простаков, В.Г.Плешаков, Е.С.Сейтеметбетов, Д.А.Фесенко, Л.О.Онасанья. *Журн. орг. химии*, **13**, 1481 (1977)
117. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров. *Химия гетероцикл. соединений*, 1101 (1979)
118. Н.С.Простаков, П.К.Раджан, А.Т.Солдатенков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1516 (1980)
119. Н.С.Простаков, П.К.Раджан, В.О.Федоров, А.Т.Солдатенков, А.А.Фомичев, В.А.Резаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 513 (1982)
120. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров. *Журн. орг. химии*, **15**, 1109 (1979)
121. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров, М.А.Галиуллин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1511 (1980)
122. Н.С.Простаков, И.В.Шендик, Б.Н.Анисимов, А.В.Варламов, А.А.Фомичев, С.Лавани-Эдогиверие. *Химия гетероцикл. соединений*, 1396 (1982)
123. А.Л.Липидус, А.Т.Солдатенков, С.Д.Пирожков, М.Салехудин, В.М.Багдади, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 79 (1983)
124. T.Thoma, V.G.Pleshakov, N.S.Prostakov, Yu.A.Ustynyuk, A.N.Nesmeyanov, N.A.Ustynyuk. *J. Organomet. Chem.*, **192**, 359 (1980)
125. A.N.Nesmeyanov, N.A.Ustynyuk, T.Thoma, N.S.Prostakov, A.T.Soldatenkov, V.G.Pleshakov, K.Urga, Yu.A.Ustynyuk, O.T.Trifonova, Yu.F.Oprunencko. *J. Organomet. Chem.*, **231**, 5 (1982)
126. K.Kloc, J.Mlochowski, Z.Szulc. *Can. J. Chem.*, **57**, 1506 (1979)

127. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская, Р.И.Анастаси, С.М.К.Майга, А.А.Савина. *Химия гетероцикл. соединений*, 794 (1979)
128. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская, Р.И.Анастаси, С.М.К.Майга, А.А.Савина, Л.А.Муругова, П.И.Захаров. *Химия гетероцикл. соединений*, 1514 (1979)
129. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров, П.К.Раджан. *Химия гетероцикл. соединений*, 850 (1980)
130. А.Т.Солдатенков, М.В.Багдади, Р.М.Ромеро, А.А.Фомичев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1108 (1983)
131. Б.Е.Зайцев, З.А.Попова, М.В.Багдади, А.Т.Солдатенков, Н.С.Простаков. *Журн. неорг. химии*, **29**, 756 (1984)
132. А.Т.Солдатенков, Н.С.Простаков, А.А.Обыкновенный. *Химия гетероцикл. соединений*, 3 (1995)
133. D.E.Butler, P.Bass, C.J.Nordin, H.J.Frederick. *J. Med. Chem.*, **14**, 575 (1971)
134. Н.С.Простаков, С.Ш.Рани, Н.М.Михайлова, В.К.Шевцов, Н.Д.Сергеева. *Химия гетероцикл. соединений*, 939 (1986)
135. Мустафа Аммар, Н.М.Михайлова, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1512 (1993)
136. Н.С.Простаков, О.Г.Кесарев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1671 (1972)
137. Н.С.Простаков, Г.А.Урбина, М.А.Ряшенцева, Л.А.Гайворонская. *Химия гетероцикл. соединений*, 1379 (1973)
138. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская, Г.А.Урбина, П.Д.Эмерува, Н.Наканиси. *Химия гетероцикл. соединений*, 666, (1972)
139. В.Ф.Захаров, В.П.Зволинский, Д.А.Фесенко, Н.С.Простаков. *Журн. структ. химии*, **15**, 774 (1974)
140. В.Ф.Захаров, В.П.Зволинский, Д.А.Фесенко, Н.С.Простаков. *Журн. структ. химии*, **16**, 470 (1975)
141. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров, А.И.Семикопный, И.А.Сытинский, М.М.Борисов, Т.П.Муфазалова. *Хим.-фарм. журн.*, 67 (1981)
142. Н.С.Простаков, Кети Суджи, Н.М.Михайлова, В.Ф.Захаров. *Изв. вузов. Сер. химия и хим. технология*, **24** (11), 1348 (1981)
143. Д.Х.Муцениеце, А.З.Зандерсонс, В.К.Лусис, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 86 (1987)
144. Д.Х.Муцениеце, В.К.Лусис, Г.Я.Дубур. *Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим.*, 43 (1986)
145. В.К.Лусис, Д.Х.Муцениеце, А.З.Зандерсонс, И.Б.Мажейка, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 393 (1984)
146. М.Ф.Бундуле, А.Ф.Мишнев, Я.Я.Блейзис, В.К.Лусис, Д.Х.Муцениеце, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1388 (1984)
147. А.З.Зандерсонс, В.К.Лусис, Д.Х.Муцениеце, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 88 (1986)
148. Д.Х.Муцениеце, В.К.Лусис, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1225 (1982)
149. В.К.Лусис, Д.Х.Муцениеце, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 709 (1986)
150. В.К.Лусис, Д.Х.Муцениеце, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1363 (1986)
151. W.Triebs, H.Barchet, G.Bush, W.Kirchoff. *Ann. Chem.*, **574**, 54 (1951)
152. А.Е.Васильвичский, В.М.Шостаковский, О.М.Нефедов. *Химия гетероцикл. соединений*, 723 (1982)
153. Г.В.Павель, И.А.Мельник, М.Н.Тиличенко. *Химия гетероцикл. соединений*, 950 (1990)
154. Н.С.Простаков, Б.Х.Сисимбина, В.П.Шалимов, К.Г.Монтенегро, Н.И.Леонова, Л.А.Муругова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1668 (1982)
155. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская, Г.А.Урбина, Л.М.Кириллова, С.А.Солдатова, А.А.Савина, Б.С.Маурицио. *Химия гетероцикл. соединений*, 79 (1978)
156. Н.С.Простаков, Е.В.Кругляк, В.П.Шалимов, Н.Д.Сергеева. *Химия гетероцикл. соединений*, 72 (1990)
157. Н.С.Простаков, И.Р.Васкес, Н.М.Михайлова, Б.Н.Анисимов. *Изв. вузов. Сер. химия и хим. технология*, **22**, 920 (1979)
158. W.Schulze, D.Tresselt. *Pharmazie*, **36**, 333 (1981)
159. Н.С.Простаков, М.А.Бешенко, С.А.Солдатова, Е.П.Константиу, Э.С.Лавани. *Химия гетероцикл. соединений*, 1393 (1982)
160. Н.С.Простаков, М.А.Бешенко, С.А.Солдатова, А.А.Фомичев. *Химия гетероцикл. соединений*, 528 (1983)
161. Н.С.Простаков, Е.В.Кругляк, В.П.Шалимов, Н.Д.Сергеева, Фабио Э. Рубио. *Химия гетероцикл. соединений*, 81 (1991)
162. Н.С.Простаков, Г.Б.К.Монтенегро, В.П.Шалимов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1395 (1985)
163. Н.С.Простаков, С.С.Моиз, А.Т.Солдатенков, В.П.Зволинский, Г.И.Черенкова. *Химия гетероцикл. соединений*, 1398 (1971)
164. P.Jacquinon, O.Perin-Roussell. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 1208 (1976)
165. Н.С.Простаков, К.И.Фурнарис, Л.М.Кириллова, В.П.Зволинский, Б.Х.Сисимбина. *Химия гетероцикл. соединений*, 82 (1978)
166. Н.С.Простаков, К.И.Фурнарис, Б.Н.Анисимов, М.А.Галиуллин, В.Ф.Захаров, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1653 (1978)
167. Н.С.Простаков, А.В.Варламов, Б.Н.Анисимов, Н.М.Михайлова, Г.А.Васильев, П.И.Захаров, М.А.Галиуллин. *Химия гетероцикл. соединений*, 1234 (1978)
168. Н.С.Простаков, В.О.Федоров, А.Т.Солдатенков. *Журн. орг. химии*, **16**, 2373 (1980)
169. П.И.Абраменко. *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **28**, 109 (1983)
170. Н.С.Простаков, А.А.Исмаилов, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, 986 (1973)
171. Н.С.Простаков, К.С.Мохомен, Л.А.Гайворонская, О.Г.Кесарев, А.А.Савина. *Химия гетероцикл. соединений*, 963 (1976)
172. В.А.Варламов, А.Н.Левов, А.А.Фомичев, А.Э.Алиев, С.Душ Сантуш, А.А.Устенко, И.Л.Пашенцева, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 212 (1991)
173. В.В.Давыдов, А.Н.Левов, А.И.Скоморохова, С.Л.Кузнецов, Б.Е.Зайцев, Н.С.Простаков, А.В.Варламов. *Журн. орг. химии*, **29**, 196 (1993)
174. Н.С.Простаков, В.П.Шалимов, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, 1668 (1972)
175. Н.С.Простаков, В.П.Шалимов, С.И.Манрикес, А.А.Савина, В.Ф.Захаров, В.П.Зволинский. *Химия гетероцикл. соединений*, 215 (1976)
176. Н.С.Простаков, М.Э.Синтра, С.А.Солдатова, В.П.Шалимов, В.П.Зволинский, А.А.Савина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1231 (1976)
177. А.В.Варламов, А.Н.Левов, В.В.Давыдов, А.Э.Алиев, А.П.Крапивко, Г.В.Шебан, А.И.Скоморохова, Б.Е.Зайцев, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 527 (1995)
178. А.В.Варламов, А.Н.Левов, А.Э.Алиев, М.В.Венер, А.А.Устенко, Н.С.Простаков. *Журн. орг. химии*, **29**, 377 (1993)
179. Н.М.Колядина, А.Т.Солдатенков, М.А.Ряшенцева, Н.С.Простаков. *Изв. АН. Сер. хим.*, 180 (1996)
180. Н.С.Простаков, М.Макули, Н.М.Михайлова, Н.Д.Сергеева, А.А.Обыкновенный. *Химия гетероцикл. соединений*, 1239 (1988)
181. Н.С.Простаков, М.Макули, Н.М.Михайлова, Х.Абубакар, Н.Д.Сергеева, А.А.Обыкновенный. *Химия гетероцикл. соединений*, 539 (1985)
182. Н.С.Простаков, Е.В.Кругляк, В.П.Шалимов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1083 (1992)
183. Н.С.Простаков, Б.Х.Ханна, Л.М.Кириллова, О.И.Сорокин, А.В.Варламов. *Химия гетероцикл. соединений*, 967 (1983)
184. Н.С.Простаков, В.Г.Плешаков, Т.С.Сейтембетов, В.П.Зволинский, В.Ф.Захаров, А.А.Савина. *Химия гетероцикл. соединений*, 109 (1976)
185. J.S.Wieczorek, B.Boduszek, R.Cancarz. *J. Prakt. Chem.*, **326**, 349 (1984)
186. K.Kloc, J.Mlochowski, Z.Szulc. *Heterocycles*, **9**, 849 (1978)
187. Н.С.Простаков, Л.А.Гайворонская, Г.А.Урбина. *Химия гетероцикл. соединений*, 1087 (1971)
188. Н.С.Простаков, Б.Н.Анисимов, А.В.Варламов, В.Ф.Захаров, П.И.Захаров, Ч.М.Дисха, Л.А.Муругова. *Химия гетероцикл. соединений*, 951 (1979)
189. Ch. Tuchscherer, M.Bruch, D.Rewicki. *Tetrahedron Lett.*, **11**, 865 (1973)
190. Н.С.Простаков, А.В.Варламов, Х.Аннан, А.А.Фомичев, Н.И.Головцов, А.Э.Алиев, Н.А.Рябова, Е.Е.Стащенко. *Химия гетероцикл. соединений*, 495 (1990)

191. Мустафа Аммар, Н.М.Михайлова, Н.И.Головцов, Н.С.Простаков. *Химия гетероцикл. соединений*, 1357 (1992)
192. М.Д.Машковский. *Лекарственные средства. Т. 2. Медицина*, Москва, 1972. С. 171
193. Л.Ф.Виноградова, Л.А.Гайворонская, Л.М.Кириллова, Б.Х.Ханна, Н.С.Простаков. *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 170 (1984)
194. И.Э.Кируле, Д.Я.Рубене, Э.А.Бисениекс, Г.Д.Тирзит, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 416 (1982)
195. Э.А.Бисениекс, Я.Р.Улдрикис, И.Э.Кируле, Г.Д.Тирзит, Г.Я.Дубур. *Химия гетероцикл. соединений*, 1528 (1982)
196. Н.С.Простаков, В.П.Шалимов, Г.К.Монтенегро, Н.И.Леонова. *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 1333 (1984)
197. А.М.Гринев. *Хим.-фарм. журн.*, **10**, 26 (1976)
198. J.C.Craig, S.D.Hurt. *J. Org. Chem.*, **44**, 1108 (1979)
199. J.C.Craig, A.Dinner, P.J.Mulligan. *J. Org. Chem.*, **39**, 1669 (1974)
200. Н.С.Простаков, А.Т.Солдатенков, В.О.Федоров, В.М.Багдади, М.М.Борисов. *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 672 (1987)
201. К.Takao, К.Mutsuo, К.Junko, О.Teruyo, Т.Kyoshi, Т.Harukuni. *J. Nat. Prod.*, **52**, 987 (1989)
202. V.Belea. *Adv. Chem. Ser.*, 141 (1971)
203. В.О.Федоров. Дис. канд. хим. наук. УДН, Москва, 1980
204. Р.П.Кочамбилли. Дис. канд. хим. наук. УДН, Москва, 1981

AZAFLUORENES. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS

N.S.Prostakov, A.T.Soldatenkov, N.M.Kolyadina, A.A.Obynochnyi

Russian University of Peoples' Friendship

3, Ul. Ordzhonikidze, 117198 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)954-0334

Data on the chemistry of azafluorenes (indenopyridines) over the past 20 years are surveyed. Methods for the synthesis of azafluorene isomers with the nitrogen atom in all the possible positions are considered. The main reactions of azafluorenes are analysed. Their reactivity is determined by the presence and mutual influence of the two fused rings of different natures (benzene and pyridine rings) as well as by the order of conjugation of benzene and pyridine fragments. The main transformations of substituents occupying various positions of the azafluorene system are considered. Data on the natural occurrence of azafluorenes, biological activities of their derivatives, and on the structure and physicochemical properties of azafluorenes and their derivatives are presented.

Bibliography — 204 references.

Received 4th July 1996