

С. Н. Сиракян*, Н. Г. Аветисян, А. С. Норавян

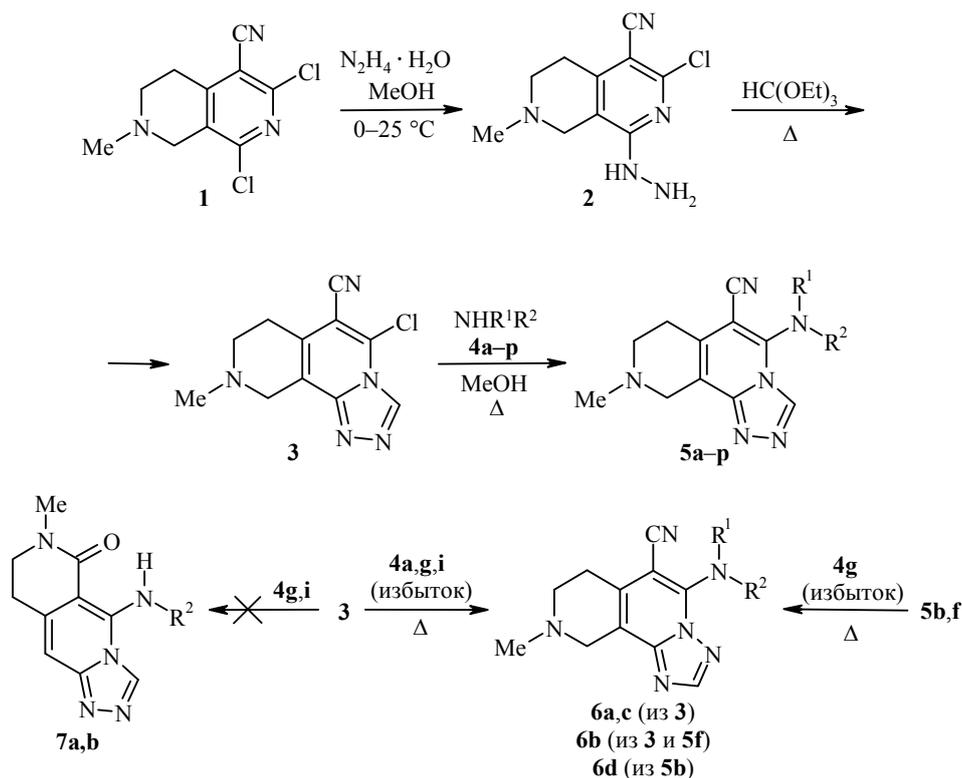
**НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ
1-ГИДРАЗИНО-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО[2,7]НАФТИРИДИНА:
7,8,9,10-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*a*]-
И 7,8,9,10-ТЕТРАГИДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*a*]-
[2,7]НАФТИРИДИНЫ**

Разработаны методы синтеза новых замещённых 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридинов на основе 1-гидразино-7-метил-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-4-карбонитрила. Показано, что при нагревании в амине (этаноламине, пирролидине, 2-гидроксипропилаmine) они претерпевают перегруппировку Димрота по триазольному фрагменту, превращаясь в производные 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина.

Ключевые слова: 5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридины, 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридины, 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридины, нуклеофильное замещение, перегруппировка Димрота.

Повышенный интерес, проявляемый к производным 1,2,4-триазолов и 2,7-нафтиридинов, обусловлен широким спектром их биологической активности [1–3]. В настоящей работе описывается синтез соединений, в структуре которых сочетаются в качестве фрагментов системы указанных гетероциклов. Целевые продукты получены на основе синтезированного нами ранее 7-метил-1,3-дихлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-4-карбонитрила (**1**) [4]. Различие в реакционной способности атомов хлора при 0–25 °С в дихлориде **1** позволило в результате его обработки гидразином получить 1-гидразинозамещённое **2** с выходом 82%. Взаимодействие последнего с триэтиловым эфиром ортомуравьиной кислоты привело к продукту **3** – представителю новой гетероциклической системы 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридина. Соединение **3** кипячением в метаноле (в течение 2 ч) с аминами **4a–p** было превращено в соответствующие аминопроизводные **5a–p** (выходы 75–93%). Следует отметить значительное увеличение реакционной способности второго атома хлора в продукте циклизации **3** по сравнению с его активностью в 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридинах (в том числе и в соединении **2**), в которых замещение на амин происходит лишь при длительном (не менее 10 ч) кипячении в бутаноле [4].

Попытка перегруппировки соединения **3** с рециклизацией пиперидинового цикла, подобно проведённой нами ранее перегруппировке 1,3-диамино-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридинов [4], не увенчалась успехом, но было обнаружено, что в описанных условиях вместо образования соединений **7a,b** происходит перегруппировка Димрота цикла триазола, являющейся весьма характерной для такого рода соединений [5]. Так, кипячение тетрагидротриазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридина **3** в избытке амина **4a,g,i** привело к образованию соответствующих продуктов **6a–c** – представителей новой гетероциклической системы – 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридина.



4, 5 a $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_{4-}$, **b** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_{5-}$, **c** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})(\text{CH}_2)_2-$,
d $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_2)_2-$, **e** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, **f-p** $\text{R}^1 = \text{H}$;
f $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}_2$, **g** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, **h** $\text{R}^2 = 2$ -метоксиэтил, **i** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$,
j $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$, **k** $\text{R}^2 = 4$ -пиридилметил, **l** $\text{R}^2 = 2$ -фурилметил, **m** $\text{R}^2 = 2$ -морфолиноэтил,
n $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$, **o** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, **p** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2(3,4-(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3)$; **6 a** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_{4-}$,
b,c $\text{R}^1 = \text{H}$, **d** $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_{5-}$; **6b, 7a** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, **6c, 7b** $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$

Аналогичная перегруппировка имела место также при кипячении аминопроизводных **5b,f** в этанолаmine (**4g**), причём в случае (изопентил)аминзамещённого **5f** произошло также переаминирование с участием растворителя и с выходом 77% образовался единственный продукт **6b**.

В спектрах ЯМР ^1H продуктов **6a-d** сигнал СН-протона триазольного кольца смещён в сильное поле на 0.7–1.2 м. д. по сравнению с аналогичным сигналом в спектрах изомерных соединений **5a,g,i,b**, тогда как остальные сигналы отличаются незначительно. Это подтверждает образование системы 7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-а][2,7]нафтиридина: в случае образования структуры **7** различия в спектрах этих соединений были бы намного существеннее.

Таким образом, в ходе исследований получены производные двух новых гетероциклических систем, содержащих в своей структуре в качестве фрагментов 1,2,4-триазольное и 2,7-нафтиридиновое кольца, что открывает новые возможности в синтезе гетероциклических соединений. Кроме того, широкий спектр биологической активности аналогичных производных предопределяет целесообразность исследований этого перспективного класса конденсированных соединений для создания новых физиологически активных веществ.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2, 3, 5а–р, 6а–д

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₅	<u>50.41</u>	<u>5.14</u>	<u>29.35</u>	233–235	82
		50.53	5.09	29.46		
3	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅	<u>53.42</u>	<u>4.15</u>	<u>28.35</u>	230–232	85
		53.34	4.07	28.28		
5а	C ₁₅ H ₁₈ N ₆	<u>63.84</u>	<u>6.31</u>	<u>29.68</u>	210–212	78
		63.81	6.43	29.76		
5b	C ₁₆ H ₂₀ N ₆	<u>64.75</u>	<u>6.71</u>	<u>28.42</u>	225–227	81
		64.84	6.80	28.36		
5c	C ₂₃ H ₂₆ N ₆	<u>71.62</u>	<u>6.71</u>	<u>21.68</u>	212–214	75
		71.48	6.78	21.74		
5d	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O	<u>59.75</u>	<u>6.73</u>	<u>28.65</u>	224–226	82
		59.81	6.79	28.72		
5e	C ₁₅ H ₁₈ N ₆ O	<u>60.27</u>	<u>6.11</u>	<u>28.22</u>	246–248	84
		60.39	6.08	28.17		
5f	C ₁₆ H ₂₂ N ₆	<u>64.29</u>	<u>7.35</u>	<u>28.24</u>	159–161	87
		64.40	7.43	28.16		
5g	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O	<u>57.28</u>	<u>5.85</u>	<u>30.75</u>	207–209	85
		57.34	5.92	30.86		
5h	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O	<u>58.68</u>	<u>6.27</u>	<u>29.29</u>	147–149	80
		58.73	6.34	29.35		
5i	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O	<u>58.68</u>	<u>6.26</u>	<u>29.26</u>	175–178	87
		58.73	6.34	29.35		
5j	C ₁₈ H ₁₈ N ₆	<u>67.85</u>	<u>5.58</u>	<u>26.34</u>	244–247	85
		67.91	5.70	26.40		
5k	C ₁₇ H ₁₇ N ₇	<u>63.86</u>	<u>5.28</u>	<u>30.64</u>	230–232	75
		63.93	5.37	30.70		
5l	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O	<u>62.25</u>	<u>5.14</u>	<u>27.21</u>	221–223	84
		62.33	5.23	27.26		
5m	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O	<u>59.69</u>	<u>6.75</u>	<u>28.68</u>	208–210	91
		59.81	6.79	28.72		
5n	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O	<u>58.65</u>	<u>6.29</u>	<u>29.28</u>	166–168	84
		58.73	6.34	29.35		
5o	C ₁₉ H ₂₀ N ₆	<u>68.60</u>	<u>6.13</u>	<u>25.22</u>	242–244	93
		68.65	6.06	25.28		
5p	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂	<u>64.15</u>	<u>6.20</u>	<u>21.35</u>	218–220	89
		64.27	6.16	21.41		
6а	C ₁₅ H ₁₈ N ₆	<u>63.78</u>	<u>6.32</u>	<u>29.64</u>	202–204	81
		63.81	6.43	29.76		
6b	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O	<u>57.28</u>	<u>5.85</u>	<u>30.75</u>	197–199	85
		57.34	5.92	30.86		
6c	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O	<u>58.66</u>	<u>6.28</u>	<u>29.29</u>	165–167	77
		58.73	6.34	29.35		
6d	C ₁₆ H ₂₀ N ₆	<u>64.72</u>	<u>6.75</u>	<u>28.33</u>	221–223	74
		64.84	6.80	28.36		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений **3**, **5a–p**, **6a–d**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)						
	Цикл <i>N</i> -метилтетрагидропиридина*				Цикл триазола	5-N(R ¹ + R ²) / NHR ²	
	NCH ₃ (3H, c)	7-CH ₂ (2H)	8-CH ₂ (2H)	10-CH ₂ (2H, т)	H-3/H-2 (1H, c)	(R ¹ + R ²) / R ²	NH (1H, т)
1	2	3	4	5	6	7	8
3	2.52	2.94 (т, т, ³ J = 5.7, ⁵ J = 2.0)	2.79 (т, ³ J = 5.7)	3.79 (⁵ J = 2.0)	9.33	–	–
5a	2.48	2.79 (м)	2.72 (м)	3.64 (⁵ J = 1.8)	9.28	2.11 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 3.92 (4H, м, N(CH ₂) ₂)	–
5b	2.49	2.84 (м)	2.74 (м)	3.70 (⁵ J = 1.8)	8.92	1.73–1.89 (6H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 3.48 (4H, м, N(CH ₂) ₂)	–
5c	2.49	2.83 (м)	2.73 (м)	3.70 (⁵ J = 1.8)	8.91	1.50–1.64 и 1.81–1.94 (5H, м, CH(CH ₂) ₂); 2.65 (2H, д, ³ J = 6.9, CH ₂ C ₆ H ₅); 3.34 (2H, д. д. д, ² J = 12.5, ³ J = 12.2, ³ J = 2.3, NCH ₂); 3.60 (2H, уш. д, ² J = 12.5, NCH ₂); 7.12–7.28 (5H, м, C ₆ H ₅)	–
5d	2.49	2.84 (м)	2.74 (м)	3.70 (⁵ J = 1.8)	8.97	2.56 (2H, т, ³ J = 5.8, CH ₂ CH ₂ OH); 2.75 (4H, м, 5-N(CH ₂ CH ₂) ₂); 3.54 (4H, м, 5-N(CH ₂) ₂); 3.57 (2H, к, ³ J = 5.8, CH ₂ OH); 4.00 (1H, т, ³ J = 5.8, OH)	–
5e	2.50	2.85 (т, т, ³ J = 5.7, ⁵ J = 1.8)	2.75 (т, ³ J = 5.7)	3.72 (⁵ J = 1.8)	9.12	3.53 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 3.88 (4H, м, (CH ₂) ₂ O)	–
5f	2.46	2.78 (м)	2.70 (м)	3.59 (⁵ J = 1.8)	9.32	0.99 (6H, д, ³ J = 6.6, 2CH ₃); 1.62–1.69 (2H, м, CH ₂ CH); 1.77 (1H, нонет, ³ J = 6.6, CH); 3.78 (2H, м, NCH ₂)	7.66 (³ J = 5.9)
5g	2.47	2.78 (м)	2.71 (м)	3.60 (⁵ J = 1.8)	9.42	3.74 (2H, м, CH ₂ OH); 3.86 (2H, м, NCH ₂); 4.74 (1H, т, ³ J = 5.7, OH)	7.78 (³ J = 5.8)
5h	2.46	2.78 (м)	2.70 (м)	3.59 (⁵ J = 1.8)	9.39	3.37 (3H, с, OCH ₃); 3.67 (2H, т, ³ J = 5.1, CH ₂ O); 3.94 (2H, д. т, ³ J = 6.0, ³ J = 5.1, NCH ₂)	7.92 (³ J = 6.0)

1	2	3	4	5	6	7	8
5i	2.46	2.88 (т, т, $^3J=5.7$, $^5J=1.8$)	2.74 (т, $^3J=5.7$)	3.57 ($^5J=1.8$)	9.44	1.18 (3H, д, $^3J=6.2$, CH ₃); 3.36 (1H, м, CH); 3.90–4.07 (2H, м, NCH ₂); 4.82 (1H, д, $^3J=4.5$, OH)	7.83 ($^3J=6.0$)
5j	2.45	2.74 (м)	2.68 (м)	3.59 ($^5J=1.8$)	9.41	5.00 (2H, д, $^3J=6.2$, NCH ₂); 7.23–7.43 (5H, м, H Ph)	8.33 ($^3J=6.2$)
5k	2.45	2.75 (м)	2.65 (м)	3.60 ($^5J=1.8$)	9.39	5.01 (2H, д, $^3J=5.1$, NCH ₂); 7.36 (2H, м, H-3',5' Py); 8.50 (2H, м, H-2',6' Py)	8.47 ($^3J=5.1$)
5l	2.46	2.79 (м)	2.71 (м)	3.60 ($^5J=1.8$)	9.38	4.98 (2H, д, $^3J=6.1$, NCH ₂); 6.35 (1H, д, д, $^3J=3.3$, $^3J=1.9$, H-4' Fur); 6.48 (1H, д, $^3J=3.3$, H-3' Fur); 7.46 (1H, д, $^3J=1.9$, H-5' Fur)	8.33 ($^3J=6.1$)
5m	2.46	2.78 (м)	2.70 (м)	3.60 ($^5J=1.8$)	9.33	2.47 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 2.68 (2H, т, $^3J=6.5$, 5-NCH ₂ CH ₂); 3.54 (4H, м, (CH ₂) ₂ O); 3.87 (2H, м, NHCH ₂)	7.53 (уш)
5n	2.46	2.78 (м)	2.70 (м)	3.59 ($^5J=1.8$)	9.33	1.91 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3.58 (2H, к, $^3J=5.6$, CH ₂ O); 3.87 (2H, к, $^3J=5.6$, 5-NCH ₂); 4.35 (1H, т, $^3J=5.6$, OH)	7.78 ($^3J=5.6$)
5o	2.47	2.80 (м)	2.71 (м)	3.60 ($^5J=1.8$)	9.27	3.05 (2H, м, CH ₂ Ph); 3.99 (2H, м, NCH ₂); 7.14–7.29 (5H, м, H Ph)	7.91 ($^3J=6.1$)
5p	2.47	2.79 (м)	2.72 (м)	3.61 ($^5J=1.8$)	9.30	2.96 (2H, м, CH ₂ Ar); 3.75 (6H, с, 2OCH ₃); 3.96 (2H, м, NCH ₂); 6.72 (2H, д, $^5J=1.1$, H-5',6' Ar); 6.86 (1H, т, $^5J=1.1$, H-2' Ar)	7.90 ($^3J=6.2$)
6a	2.46	2.86 (т, т, $^3J=5.7$, $^5J=1.8$)	2.71 (т, $^3J=5.7$)	3.58 ($^5J=1.8$)	8.10	2.06 (4H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂); 4.17 (4H, м, N(CH ₂) ₂)	–
6b	2.46	2.88 (т, т, $^3J=5.7$, $^5J=1.8$)	2.72 (т, $^3J=5.7$)	3.58 ($^5J=1.8$)	8.23	3.75 (2H, к, $^3J=5.3$, CH ₂ O); 3.92 (2H, т, $^3J=5.3$, NCH ₂); 4.78 (1H, т, $^3J=5.3$, OH)	7.36 ($^3J=5.6$)
6c	2.46	2.88 (т, т, $^3J=5.7$, $^5J=1.8$)	2.72 (т, $^3J=5.7$)	3.59 ($^5J=1.8$)	8.23	1.22 (3H, д, $^3J=6.2$, CH ₃); 3.55 (1H, м, CH); 3.92–4.04 (2H, м, NCH ₂); 4.84 (1H, д, $^3J=4.8$, OH)	7.28 ($^3J=5.6$)
6d	2.47	2.90 (т, т, $^3J=5.7$, $^5J=1.8$)	2.73 (т, $^3J=5.7$)	3.65 ($^5J=1.8$)	8.20	1.72–1.87 (6H, м, N(CH ₂ CH ₂) ₂ CH ₂); 3.67 (4H, м, N(CH ₂) ₂)	–

* Отнесение сигналов протонов подтверждено методом 2D NOESY (время смешения 1 с).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений записаны на приборе Varian Mercury-300VX (300 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, спектры ЯМР ^1H – в табл. 2.

1-Гидразино-7-метил-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-4-карбонитрил (2). К раствору 2.42 г (0.01 моль) дихлорида **1** в 100 мл абс. MeOH, охлажденному до 0–5 °С, добавляют при перемешивании 5.00 г (0.10 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают 8 ч, постепенно повышая температуру до 20–25 °С. Выпавшие кристаллы продукта **2** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3660, 3220 (NHNH_2), 2220 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.40 (3H, с, CH_3); 2.60 (2H, т, $^3J = 5.7$, 6- CH_2); 2.79 (2H, т, $^3J = 5.7$, $^5J = 1.6$, 5- CH_2); 3.13 (2H, т, $^5J = 1.6$, 8- CH_2); 4.25 (2H, м, NH_2); 8.38 (1H, с, NH).

9-Метил-5-хлор-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин-6-карбонитрил (3). Смесь 2.38 г (0.01 моль) соединения **2** и 50 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят в колбе с обратным холодильником 10 ч, излишек эфира отгоняют досуха, к остатку добавляют 25 мл гексана. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном, сушат и перекристаллизовывают из CHCl_3 . ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2220 (CN).

5-(R^1, R^2 -Амино)-9-метил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*a*][2,7]нафтиридин-6-карбонитрилы 5a–p (общая методика). Смесь 2.48 г (0.010 моль) хлорида **3** и 0.022 моль соответствующего амина **4a–p** в 50 мл абс. MeOH кипятят 2 ч. Метанол отгоняют досуха, к остатку добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы продукта **5** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH.

5-(R^1, R^2 -Амино)-9-метил-7,8,9,10-тетрагидро[1,2,4]триазоло[5,1-*a*][2,7]нафтиридин-6-карбонитрилы 6a–d (общая методика). Смесь 2.48 г (0.01 моль) хлорида **3** или **5b, f** и 0.10 моль соответствующего амина **4a, g, i** кипятят 3 ч. После охлаждения добавляют 50 мл воды, выделившиеся кристаллы продукта **6a–d** отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из EtOH. Идентичность обоих образцов продукта **6b**, полученных из соединений **3** и **5f** кипячением с амином **4g**, доказана ЯМР ^1H спектроскопией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Gall, R. A. Lahti, A. D. Rudzik, D. J. Duchamp, C. Chidester, T. Scahill, *J. Med. Chem.*, **21**, 542 (1978).
2. B. S. Holla, K. N. Poojary, B. Kalluraya, P. V. Gowda, *Farmaco*, **51**, 793 (1996).
3. T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, Y. Yamamoto, Y. Moritani, K. Saruta, T. Higashijima, J. Kotera, K. Fujishige, M. Takagi, K. Kikkawa, K. Omori, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2341 (2003).
4. С. Н. Сиракян, В. Г. Карцев, Е. Г. Пароникян, А. С. Норавян, в кн. *Азот-содержащие гетероциклы*, ICSPF, Москва, 2006, т. 1, с. 453.
5. C. J. Shishoo, M. B. Devani, G. V. Ullas, S. Ananthan, V. S. Bhadti, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 43 (1981).

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Мнджояна НТЦ ОФХ НАН РА,
пр. Азатутян, 26, Ереван 0014, Республика Армения
e-mail: shnr@mail.ru

Поступило 13.02.2011
После доработки 5.06.2011