

Д. А. Ковальский\*, В. П. Перевалов<sup>а</sup>

СИНТЕЗ 7-(4-ПИПЕРИДИЛ)[1,6]НАФТИРИДИН-5-ОНА  
И 3-(4-ПИПЕРИДИЛ)ИЗОХИНОЛИН-1-ОНА

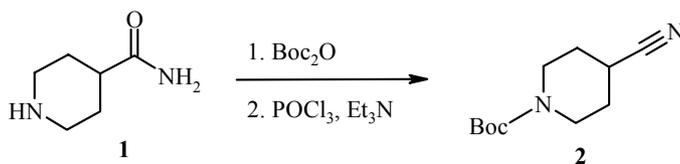
На основе 2-метилникотиновой кислоты синтезирован 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридин-5-он. Из диэтиламидов *o*-толуиловых кислот и амида Вайнреба N-Вос-изонипекотовой кислоты получен 3-(4-пиперидил)изохинолин-1-он.

**Ключевые слова:** амид Вайнреба, изокумарин, изохинолин, 1,6-нафтиридин, 3-(4-пиперидил)изохинолин-1-он, 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридин-5-он, металлизирование.

Ранее в нашей лаборатории были синтезированы 2-пиперидил-изохинолины и 7-пиперидил[1,6]нафтиридины [1, 2], на основе которых впоследствии синтезировали третичные амины, амиды и сульфамиды. При поиске биологически активных соединений важно провести варьирование заместителей в исследуемой молекуле. Это достигается, во-первых, путем использования исходных реагентов с различными заместителями, и, во-вторых, введением дополнительных функциональных групп на последующих стадиях.

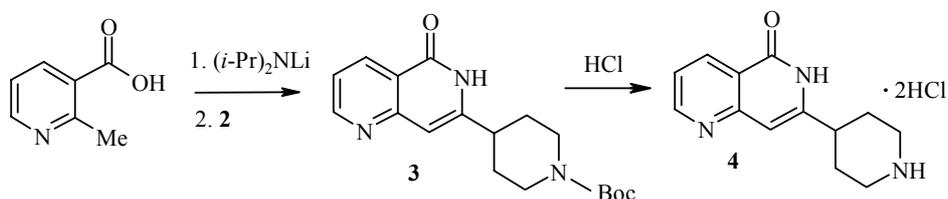
В данной публикации представлены результаты работы по введению гидроксильной группы в положения 1 и 5 2-пиперидилизохинолина и 7-пиперидил[1,6]нафтиридина соответственно. Производные типа  $-\text{OSO}_2\text{R}$  (например OTf) являются хорошими уходящими группами в реакциях с O-, N- и C-нуклеофилами, что открывает пути к дальнейшей модификации гетероциклического остова. Непосредственное введение гидроксильной группы в изохинолин и нафтиридин практически невозможно, поэтому нами были выбраны подходы, основанные на формировании требуемого фрагмента в ходе синтеза.

В литературе имеются данные о взаимодействии дилитиевого производного 2-метилникотиновой кислоты и ароматических нитрилов с образованием 7-арил-1,6-нафтиридин-5-онов [3]. Для реализации данной схемы нами был предварительно синтезирован N-Вос-4-цианопиперидин путем введения Вос-группы в 4-пиперидинкарбоксамид с последующей дегидратацией хлороксидом фосфора в присутствии основания.



Полученный нитрил 2 использовали, как описано в работе [3],

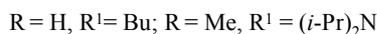
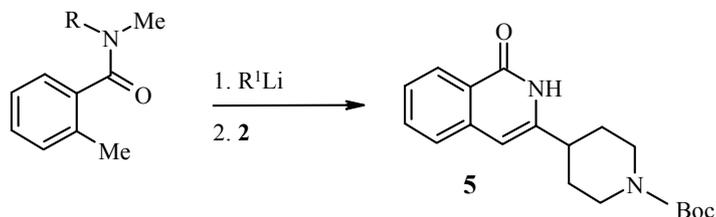
в качестве электрофила в реакции с дианионом, полученным *in situ* обработкой 2 экв. диизопропиламида лития 2-метилникотиновой кислоты. Далее кислым гидролизом удаляли Boc-группу.



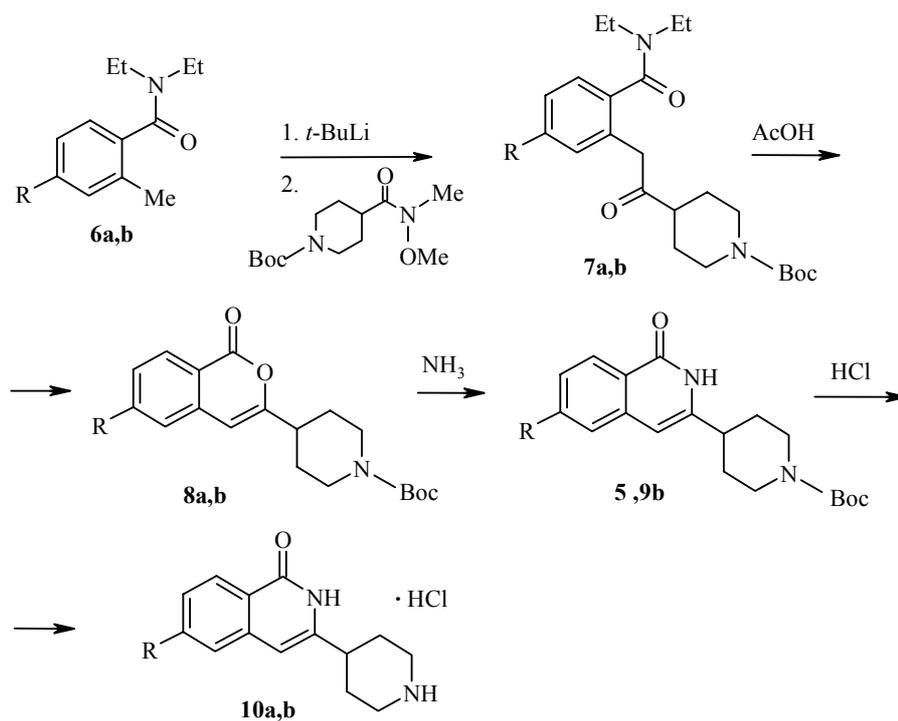
Выход N-Boc-7-(4-пиперидил)-1,6-нафтиридин-5-она (**3**) оказался значительно ниже, чем для такового в случае ароматических нитрилов. Вероятно, это обусловлено протеканием побочных реакций, связанных с возможностью депротонирования нитрила **3** по метиленактивному фрагменту.

Попытка синтезировать соответствующий изохинолон по приведенной выше схеме исходя из *o*-толуиловой кислоты не увенчалась успехом, а целевой продукт даже не был зафиксирован хромато-масс-спектральным методом анализа. Хотя при металлизации кислоты наблюдалось глубокое окрашивание реакционной массы, характерное для образования толильного аниона.

В литературе представлено несколько методов синтеза 3-замещенных изохинолонов, два из которых основаны на металлизации монометил- и диметиламинов *o*-толуиловой кислоты [4, 5]. При реализации обеих схем с использованием нитрила **2** нами было показано, что в первом случае образуется смесь продуктов реакции, не содержащая целевого, а во втором – выделен N-Boc-3-(4-пиперидил)изохинолин-1-он (**5**) с выходом 16%:



Столь низкий выход заставил нас подойти к проблеме с другой стороны. Как известно, изокумарины реагируют с N-нуклеофилами с образованием пиридонов. Схема получения 3-замещенных изокумаринов, описанная в работе [6], легла в основу синтеза 3-пиперидилизохинолонов. Так, из диэтиламидов *o*-толуиловой кислоты **6a,b** обработкой *tert*-бутиллитием с последующим ацилированием амидом Вайнреба [1] получали кетоны **7a,b**, которые далее в уксусной кислоте циклизовали в 3-пиперидилизокумарины **8a,b**, последние превращали в N-Boc-3-(4-пиперидил) изохинолин-1-оны **5**, **9b** обработкой аммиаком при нагревании под давлением.



6–8, 10 a R = H, 6–10 b R = OMe

Таблица 1

Характеристики соединений 3–5, 9b, 10a,b

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				[M+H] <sup>+</sup> , m/z	Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	Cl	N			
<b>3</b>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>65.82</u>	<u>7.10</u>		<u>12.68</u>	330	189–193	51
		65.63	7.04		12.76			
<b>4</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>51.55</u>	<u>5.80</u>	<u>23.54</u>	<u>13.97</u>	230, 224	>250	89
		51.67	5.67	23.46	13.90			
<b>5</b>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.40</u>	<u>7.44</u>		<u>8.59</u>	329	210–212	96*
		69.49	7.37		8.53			
<b>9b</b>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>67.08</u>	<u>7.33</u>		<u>10.55</u>	359	237–241	75
		67.02	7.31		10.58			
<b>10a</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>63.58</u>	<u>6.49</u>	<u>13.31</u>	<u>10.51</u>	229, 223	>250	99
		63.51	6.47	13.39	10.58			
<b>10b</b>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>61.15</u>	<u>6.53</u>	<u>12.08</u>	<u>9.47</u>	259, 253	>250	97
		61.12	6.50	12.03	9.50			

\* Выход исходя из изокумарина **8a**.

Таблица 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **2–5, 6b, 8a,b, 9b, 10a,b**

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д., J (Гц)*
<b>2</b>	1.49 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.71 (4H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.80–2.85 (3H, м, CH <sub>2</sub> N+CH), 4.19 (2H, м, CH <sub>2</sub> N)
<b>3</b>	1.41 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.52–1.64 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 1.87 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2.64 (1H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.76 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 4.08 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.41 (1H, с, H-8); 7.38 (1H, д, д, J = 7.3 и J = 4.6, H-3); 8.41 (1H, д, J = 8.2, H-4); 8.81 (1H, д, J = 3.2, H-2); 11.39 (1H, уш. с, OH)
<b>4</b>	1.90 и 2.11 (4H, оба м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.81–3.00 (3H, м, CH <sub>2</sub> N + CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 3.39 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.59 (1H, с, H-8); 7.62 (1H, д, д, J = 7.3 и J = 5.5, H-3); 8.79 (1H, д, J = 7.8, H-4); 8.98 (1H, д, J = 8.9, H-2); 9.09 (1H, уш. с, NH); 9.30 (1H, уш. с, HCl); 11.81 (1H, уш. с, OH)
<b>5</b>	1.40 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.55 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH), 1.89 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2.60 (1H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.75 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 4.06 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.31 (1H, с, H-4); 7.39 (1H, т, J = 7.3, H-6); 7.55 (1H, д, J = 7.8, H-5); 7.62 (1H, т, J = 7.3, H-7); 8.10 (1H, д, J = 7.8, H-8); 11.09 (1H, уш. с, OH)
<b>6b</b>	0.92 (3H, т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 1.14 (3H, т, J = 7.1, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.11 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3.02 (2H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.46 (2H, к, J = 7.0, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> ); 3.79 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.73–6.81 (2H, м, H-3,5); 7.02 (1H, д, J = 8.2, H-6)
<b>8a</b>	1.39 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.47 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH), 1.91 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2.66 (1H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.83 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 4.04 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.59 (1H, с, H-4); 7.55 (2H, м, H-5 + H-7); 7.80 (1H, т, J = 7.3, H-6); 8.10 (1H, д, J = 7.8, H-8)
<b>8b</b>	1.40 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.48 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 1.87 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2.72 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.83 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.87 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 4.03 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.50 (1H, с, H-4); 7.08 (2H, м, H-5, 7); 8.00 (1H, д, J = 8.7, H-8)
<b>9b</b>	1.40 (9H, с, <i>t</i> -Bu); 1.48 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 1.87 (2H, м, CH <sub>2</sub> CH); 2.72 (1H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.83 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.83 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3.89 (1H, м, CH <sub>2</sub> N); 4.02 (1H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.31 (1H, с, H-4); 6.95 (2H, м, H-5,7); 8.01 (1H, д, J = 8.7, H-8); 10.95 (1H, уш. с, OH)
<b>10a</b>	1.78–1.91 (2H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.11 (2H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.71 (1H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.92 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.33 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 6.30 (1H, с, H-4); 7.41 (1H, т, J = 7.8, H-6); 7.62 (2H, м, H-5, 7); 8.11 (1H, д, J = 7.8, H-8); 9.00 (2H, уш. с, NH + HCl); 11.13 (1H, уш. с, OH)
<b>10b</b>	1.85 (2H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.09 (2H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.71 (1H, м, CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ); 2.92 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.05 (2H, м, CH <sub>2</sub> N); 3.82 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6.25 (1H, с, H-4); 6.97 (1H, д, J = 8.7, H-7); 7.08 (1H, с, H-5); 8.02 (1H, д, J = 8.7, H-8); 9.05 (1H, уш. с, NH); 9.14 (1H, уш. с, HCl); 10.96 (1H, уш. с, OH)

\* Соединение **2** снимали в CDCl<sub>3</sub>, соединения **3–6, 8–10a,b** – в ДМСО-d<sub>6</sub>.

Сравнение результатов экспериментов, реализованных по двум представленным выше схемам, показало, что выход изохинолонов **5** и **9b** во втором варианте, т. е. из диэтиламидов **6a** и **6b**, существенно выше – 30 и 40% соответственно.

Таким образом, полученные 7-(4-пиперидил)-1,6-нафтиридин-5-он и 3-(4-пиперидил)изохинолин-1-он расширяют круг описанных нами ранее [1, 2] производных изохинолина и 1,6-нафтиридина. Наличие двух реакционных центров – групп OH и NH – открывает пути к синтезу новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  регистрировали на приборе Mercury 400 (400 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления измеряли на приборе Gallenkamp. Протекание реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silica gel/TLC-cards (Fluka) в различных элюентах. Хромато-масс-спектры получали на приборе Surveyor MSQ (Thermo Finnigan) при химической ионизации в растворе (15 эВ), с колонкой YMC (Hydrosphere C18, 12 нм, S – 3 мкм, 33×3 мм i. d.) в градиенте элюента (ацетонитрил – 0.1% водный раствор муравьиной кислоты, скорость подачи элюента 1.3 мл/мин). В качестве элюента для хроматографии была использована смесь гексана с этилацетатом, носитель – силикагель марки "ДюраСил Н" (60–100 мкм).

**N-Вос-4-Цианопиперидин (2).** К суспензии 100 г (0.78 моль) изонипекотамида **1** в 400 мл ацетонитрила прибавляют по каплям раствор 187 г (0.86 моль) ди-*трет*-бутилпирокарбоната в 200 мл ацетонитрила и перемешивают 4 ч. По окончании реакции осадок отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом. Маточный раствор упаривают на 2/3 от исходного объема, образовавшийся осадок отфильтровывают. Объединенные порции продукта сушат и получают 167 г (94%) N-Вос-пиперидин-4-карбоксамида. К раствору 115 г (0.5 моль) N-Вос-пиперидин-4-карбоксамида в 400 мл дихлорметана и 100 г (1 моль) триэтиламина при 0 °С прибавляют по каплям 93 г (0.6 моль) хлороксида фосфора и перемешивают 2 ч. По окончании реакции прибавляют по каплям насыщенный раствор поташа. Органический слой отделяют, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. После очистки на хроматографической колонке получают 72.9 г (69%) соединения **2**.

**N-Вос-7-(4-Пиперидил)[1,6]нафтиридин-5-он (3).** В раствор 5.56 г (0.05 моль) диизопропиламина в 100 мл ТГФ при –65 °С в атмосфере аргона вводят 31 мл (0.05 моль, 1.6 моль/л в гексане)  $\text{BuLi}$ . Смесь выдерживают 20 мин, затем добавляют 2.74 г (0.02 моль) 2-метилникотиновой кислоты и перемешивают 2 ч. К глубокоокрашенной реакционной массе прибавляют по каплям раствор 6.3 г (0.03 моль) соединения **2** в 50 мл ТГФ, перемешивают 4 ч и обрабатывают 50 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Растворитель упаривают на 3/4 от исходного объема. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилацетата. Получают 3.34 г (51%) нафтиридина **3**.

**Гидрохлорид 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридин-5-она (4).** К кипящему раствору 3.34 г (10 ммоль) вещества **3** в 50 мл 2-пропанола порциями прибавляют 20 мл диоксана, насыщенного хлороводородом. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат. Получают 2.7 г (99%) соединения **4**.

**Диэтиламид *o*-толуиловой кислоты (6a).** К раствору 50 г (0.32 моль) хлорангидрида *o*-толуиловой кислоты в 350 мл дихлорметана при 0 °С прибавляют по каплям раствор 58.4 г (0.8 моль) диэтиламина в 200 мл дихлорметана и перемешивают 1 ч. По окончании реакции гидрохлорид диэтиламина отфильтровывают, промывают насыщенным раствором поташа. Органический слой отделяют, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают. После перегонки 56.2 г (91%) диэтиламида **6a** (т. кип. 108–112 °С, т. пл. 60–61 °С).

**Диэтиламид 6b** получают аналогично из 29.3 г (0.16 моль) хлорангидрида 2-метил-5-метоксибензойной кислоты с выходом 31.2 г (88%) в виде вязкой жидкости.

**N-Вос-3-(4-Пиперидил)изокумарин (8b).** К раствору 25 г (0.11 моль) амида **6b** в 250 мл ТГФ при –75 °С в атмосфере аргона прибавляют по каплям 80 мл (0.14 моль, 1.7 моль/л в пентане) *t*- $\text{BuLi}$  и перемешивают 3 ч. Затем прибавляют по каплям раствор 30.7 г (0.11 моль) метоксиметиламида N-Вос-изонипекотовой кислоты, выдерживают 3 ч и обрабатывают 100 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Растворитель упаривают, экстрагируют этилацетатом, органический слой

отделяют, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , очищают методом флэш-хроматографии. Полученное вязкое масло, содержащее в основном кетон **7b**, кипятят в смеси 100 мл толуола и 50 мл уксусной кислоты. По окончании реакции растворитель упаривают, обрабатывают насыщенным раствором поташа и экстрагируют этилацетатом. После очистки на хроматографической колонке получают 21.5 г (53%) соединения **8b**.

**N-Вос-3-(4-Пиперидил)-6-метоксиизохинолин-1-он (9b)**. Раствор 21.5 г (0.06 моль) соединения **8b** в 200 мл метилового спирта, насыщенного аммиаком, нагревают до 100 °С в течение 5 ч в реакторе высокого давления. По окончании реакции растворитель упаривают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Получают 16.2 г (75%) соединения **9b**.

**Гидрохлорид 3-(4-пиперидил)-6-метоксиизохинолин-1-она (10b)**. К кипящему раствору 10 г (28 ммоль) вещества **9b** в 150 мл 2-пропанола порциями прибавляют 50 мл диоксана, насыщенного хлороводородом. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат. Получают 8 г (97%) **10b**.

**Соединения 8a, 5, 10a** (табл. 1 и 2) получают аналогично.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Ковальский, В. Перевалов, *XTC*, 1204 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 957 (2009)].
2. Д. Ковальский, В. Перевалов, *XTC*, 1319 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1053 (2009)].
3. С. Суwin, D. McNeil, *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **13**, 1415 (2003).
4. W. Cho, E. Kim, *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **10**, 2953 (2002).
5. W. Cho, E. Kim, *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, **6**, 2449 (1998).
6. S. Ohta, Y. Kamata, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1188 (1993).

ASINEX, Москва 125480, Россия  
e-mail: DKovalskiy@asinex.com

Поступило 17.04.2009

<sup>a</sup>Российский химико-технологический университет  
им. Д.И. Менделеева, Москва 125047, Россия  
e-mail: pvp@muctr.edu.ru