

Д. А. Ковальский*, В. П. Перевалов^а

СИНТЕЗ 7-(3-ПИПЕРИДИЛ)[1,6]НАФТИРИДИНА
И 7-(4-ПИПЕРИДИЛ)[1,6]НАФТИРИДИНА

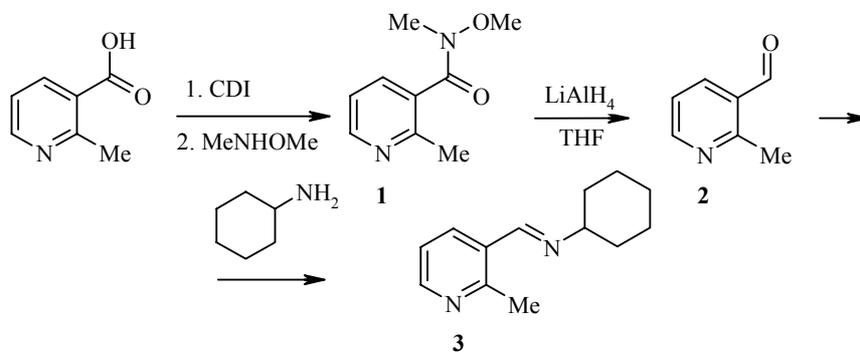
На основе циклогексилимина 2-метилпиридин-3-карбальдегида и метилметоксикарбоксамидов (амиды Вайнреба) N-Вос-защищенных никековой и изоникековой кислот синтезированы 7-(3-пиперидил)- и 7-(4-пиперидил)-[1,6]нафтиридины.

Ключевые слова: амид Вайнреба, изохинолин, нафтиридин, пиперидин.

Ранее нами были синтезированы 3-(3-пиперидил)изохинолин и 3-(4-пиперидил)изохинолин ацилированием метильной группы циклогексил-имина *o*-толуилового альдегида метилметоксикарбоксамидами N-Вос-никековой и изоникековой кислот (амиды Вайнреба) с последующей циклизацией [1]. Азааналогами 3-замещенных изохинолинов являются 7-замещенные [1,6]-, [2,6]-, [3,6]- и [4,6]нафтиридины. В литературе практически отсутствуют методы получения таких структур за исключением цикла публикаций [2, 3], в которых описана циклизация 2-имино- и 2-оксимино-3-этинилпиридинов. Основное достоинство данной схемы заключается в том, что в зависимости от природы электрофила можно синтезировать как 7-замещенный, так и 7,8-дизамещенный [1,6]нафтиридин. Однако недостатками схемы являются ограниченный набор легкодоступных ацетиленов и высокая стоимость палладиевых катализаторов.

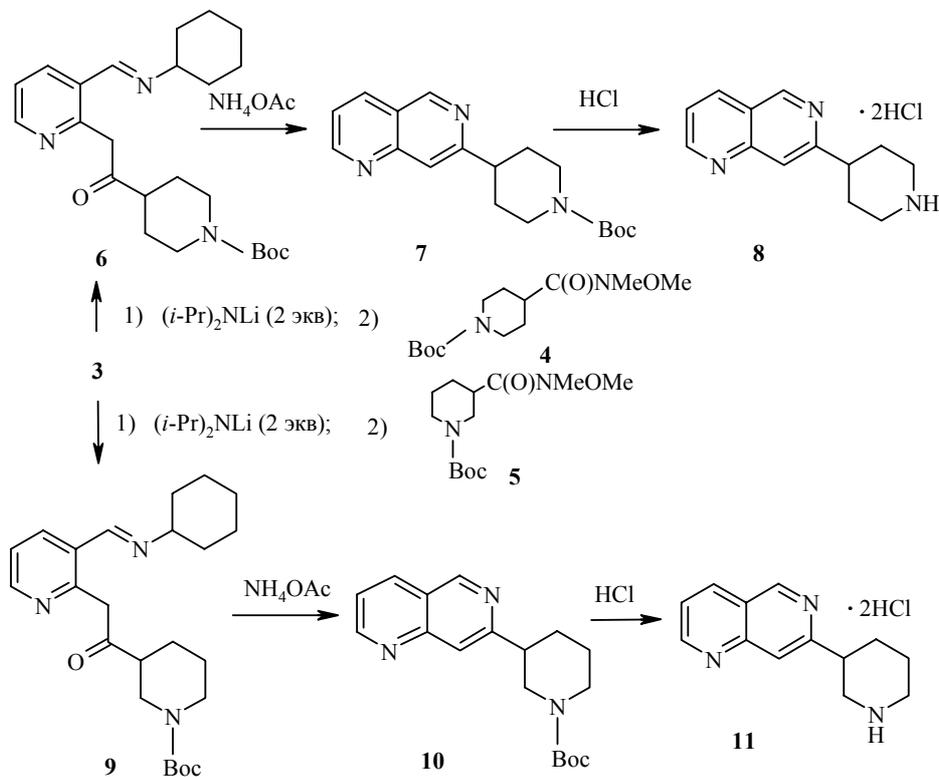
Метод, использованный нами ранее при синтезе 3-замещенных изохинолинов, лег в основу пути синтеза [1,6]нафтиридинов, содержащих в положении 7 пиперидильный фрагмент. Нафтиридиновый фрагмент по сравнению с изохинолиновым имеет еще один атом азота, который может выступать как акцептор протонов и, как следствие, усиливать связывание с биологическими субстратами.

В качестве предшественника [1,6]нафтиридинового фрагмента был использован циклогексилимин 2-метилпиридин-3-карбальдегида (3), синтезированный по стандартным методикам.



CDI – 1,1'-карбонилдиимидазол

Источником пиперидильного фрагмента послужили N-Бос-защищенные метилметоксикарбоксамиды 4- и 3-пиперидинкарбоновых кислот [1] (**4** и **5** соответственно). Металлирование имина **3** осуществляли диизопропиламидом и 2,2,6,6-тетраметилпиперидидом лития. Оказалось, что металлирование (*i*-Pr)₂NLi более эффективно и приводит к большему выходу целевого соединения, причем обязательным является использование 2 экв. основания.



Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **7**, **9–12**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			[M + H] ⁺ , <i>m/z</i>	Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N			
7	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	69.07	7.35	13.42	314	105–108	67
		68.98	7.40	13.41			
8*	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃	54.61	6.05	14.59	214, 208	240–245	96
		54.56	5.99	14.68			
10	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	69.04	7.43	13.38	314	112–115	54
		68.98	7.40	13.41			
11**	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃	54.67	6.03	14.72	214, 208	220–222	94
		54.56	5.99	14.68			
12	C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₂	55.67	5.91	10.44	286, 288, 292, 294	121–122	56
		55.11	5.65	10.71			

* Найдено,%; Cl: 24.82; вычислено, %: Cl 24.77.

** Найдено,%; Cl: 24.87; вычислено, %: Cl 24.77.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений 1–3, 7, 8, 10–13

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц, DMSO-d_6)
1	2.47 (3H, с, CH_3); 3.22 (3H, с, OCH_3); 3.45 (3H, с, NCH_3); 7.25 (1H, д. д., $J = 6.9$ и $J = 5.0$, H-5); 7.67 (1H, д, $J = 7.3$, H-4); 8.48 (1H, д, $J = 3.7$, H-6)
2	2.74 (3H, с, CH_3); 7.41 (1H, д. д., $J = 7.4$ и $J = 5.0$, H-5); 8.13 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 8.63 (1H, д, $J = 3.2$, H-6); 10.22 (1H, с, CHO)
3	1.20–1.82 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5$); 2.64 (3H, с, CH_3); 3.29 (1H, м, CH_2CHCH_2); 7.26 (1H, д. д., $J = 7.3$ и $J = 5.0$, H-5); 8.06 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 8.46 (1H, д, $J = 3.2$, H-6); 8.61 (1H, с, CH=N)
7	1.42 (9H, м, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.79–1.92 (2H, м, CH_2CH); 2.01–2.11 (2H, м, CH_2CH); 2.92 (2H, м, CH_2N); 3.05 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.28 (2H, м, CH_2N); 7.45 (1H, д. д., $J = 7.8$ и $J = 4.1$, H-3); 7.73 (1H, с, H-8); 8.23 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 9.04 (1H, д, $J = 2.7$, H-2); 9.23 (1H, с, H-5)
8	2.03–2.20 (4H, м, CH_2CHCH_2); 3.00–3.11 (2H, м, CH_2N); 3.30 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.39 (2H, м, CH_2N); 7.78 (1H, д. д., $J = 8.2$ и $J = 4.6$, H-3); 7.90 (1H, с, H-8); 8.72 (1H, д, $J = 8.2$, H-4); 9.09 (1H, уш. с, NH); 9.20 (1H, д, $J = 3.2$, H-2); 9.31 (1H, уш. с, HCl); 9.53 (1H, с, H-5)
10	1.39 (9H, м, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.45–2.10 (4H, м, CHCH_2CH_2); 2.82 (1H, м, CH_2N); 2.96 (1H, м, CH_2N); 3.10 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.92 (1H, м, CH_2N); 4.15 (1H, м, CH_2N); 7.61 (1H, д. д., $J = 7.7$ и $J = 4.1$, H-3); 7.78 (1H, с, H-8); 8.50 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 9.06 (1H, д, $J = 2.7$, H-2); 9.23 (1H, с, H-5)
11	1.81–2.12 (4H, м, CHCH_2CH_2); 2.96 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.35 (2H, м, CH_2N); 3.56 (2H, м, CH_2N); 7.81 (1H, д. д., $J = 8.2$ и $J = 4.6$, H-3); 8.06 (1H, с, H-8); 8.81 (1H, д, $J = 8.2$, H-4); 9.26 (1H, д, $J = 3.2$, H-2); 9.50 (1H, уш. с, NH); 9.55 (2H, м, H-5 + HCl)
12	1.42 (9H, м, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.75–1.89 (4H, уш. с, CH_2CHCH_2); 2.91 (2H, уш. с, CH_2N); 3.69 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.12 (2H, м, CH_2N); 7.72 (1H, д. д., $J = 8.2$ и $J = 4.1$, H-3); 8.58 (1H, д, $J = 7.8$, H-4); 9.19 (1H, д, $J = 3.7$, H-2); 9.31 (1H, с, H-5)
13	1.42 (9H, м, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.79 (4H, уш. с, CH_2CHCH_2); 2.90 (2H, уш. с, CH_2N); 3.65 (1H, м, CH_2CHCH_2); 4.12 (2H, м, CH_2N); 8.93 (1H, с, H-4); 9.24 (1H, с, H-2); 9.29 (1H, с, H-5)

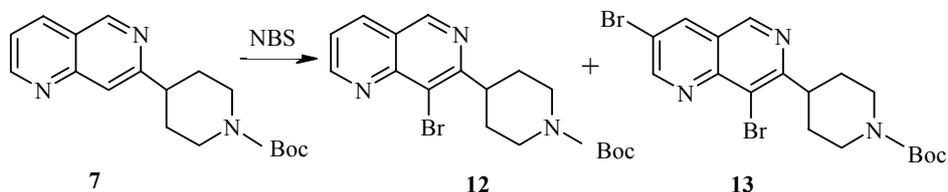
В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) N-Вос-защищенных 7-пиперидил-[1,6]нафтиридинов **7**, **8**, **10** и **11** помимо сигналов протонов пиперидильного фрагмента в области 1.5–4.0 регистрируется общий набор сигналов в интервале 7.45–9.55 м. д., характерный для протонов ароматической части. Для спектров соединений **8** и **11** наблюдается общая закономерность, заключающаяся в сдвиге сигналов ароматических протонов в слабое поле на 0.16–0.49 м. д. относительно сигналов для соединений **7** и **10**. Это свидетельствует об образовании гидрохлорида нафтиридинового фрагмента, у которого сигналы протонов солевой части сильно уширены в результате обмена с водой, присутствующей в ДМСО. Солевая часть пиперидильного фрагмента проявляется в виде уширенных сигналов при 9.31 и 9.55 м. д. для соединений **8** и **11** соответственно. Девять протонов *трет*-бутоксикарбонильной группы резонируют узким синглетом при 1.4–1.5 м. д.

Наличие галогенов (бром или иод) в гетероциклическом кольце позволяет вводить различные O-, N- и C-нуклеофилы. В работе [2] представлен

синтез 8-иод[1,6]нафтиридинов, основанный на циклизации 2-этинил-3-

иминопиридинов в присутствии ICl. Введение галогенов в уже готовый [1,6]нафтиридин теоретически возможно по положениям 3 и 8.

Мы показали, что бромирование соединения **7** в уксусной кислоте N-бромсукцинимидом приводит к 8-бром-7-пиперидил[1,6]нафтиридину **12** несмотря на наличие объемного заместителя в *орто*-положении.



Бромирование не доходит до конца, а при избытке N-бромсукцинимида и нагревании до 60 °С накапливается дибромпроизводное **13**. Использование N-иодсукцинимида требует кипячения и приводит к сложной смеси соединений.

Таким образом, нами синтезированы новые производные нафтиридина – 7-(3-пиперидил)- и 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридины. Подход, представленный выше, был впервые применен для получения нафтиридинов и позволяет вводить различные заместители в положение 7 гетероциклической системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Mercury 400 (400 МГц) в ДМСО-d₆, 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. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле ДюраСил Н (60-100 мкм) в градиенте растворителей гексан–этилацетат.

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)

Метоксиметиламид 2-метилникотиновой кислоты (1). К суспензии 47 г (0.34 моль) 2-метилникотиновой кислоты в 300 мл ацетонитрила при перемешивании порциями добавляют 56 г (0.35 моль) N,N-карбонилдиимидазола. Через 30 мин добавляют 39.8 г (0.41 моль) гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина, а затем раствор 42 г (0.41 моль) триэтиламина в 50 мл ацетонитрила. Выдерживают 5–7 ч, гидрохлорид триэтиламина отфильтровывают, промывают холодным этилацетатом. Маточный раствор упаривают на 2/3 от исходного объема, разбавляют 150 мл этилацетата и промывают 5% раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют, сушат Na₂SO₄ и упаривают. После перегонки (т. кип. 120–125 °С, 1 мм рт. ст.) получают 53.1 г (86%) амида **1**.

2-Метилпиридин-3-карбальдегид (2). К суспензии 2.2 г (0.06 моль) алюмогидрида лития в 100 мл ТГФ при –50 °С прибавляют по каплям раствор 11 г (0.06 моль) амида **1** в 100 мл ТГФ. Выдерживают 30 мин и прибавляют по каплям 15–20 мл 50% водного раствора ТГФ. Неорганический осадок отфильтровывают,

промывают этилацетатом. Органический слой сушат Na_2SO_4 и упаривают. После очистки методом флэш-хроматографии получают 6.7 г (92%) альдегида **2**.

Циклогексилимин 2-метилпиридин-3-карбальдегида (3). Раствор 6.5 г (0.05 моль) карбальдегида **2**, 5.2 г (0.05 моль) циклогексил- амина и 0.01 г *n*-толуолсульфокислоты в 150 мл бензола кипятят с насадкой Дина–Старка. Затем растворитель упаривают, полученное масло смешивают с 40 мл эфира и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают. Получают 6.5 г (61%) имина **3**.

7-(N-Вос-4-пиперидил)[1,6]нафтиридин (7). В раствор 15.9 г (0.16 моль) диизопропиламина в 370 мл ТГФ при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ вводят 60 мл (0.16 моль) BuLi (2.5 моль/л в гексане). Через 10 мин при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляют по каплям раствор 15.15 г (0.075 моль) имина **3** в 50 мл ТГФ. Полученный раствор фиолетового цвета перемешивают в токе аргона 20 мин при $-60\text{ }^\circ\text{C}$, а затем одной порцией добавляют раствор 26.5 г (0.1 моль) амида **4** ТГФ, перемешивают 30 мин и обрабатывают 100 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Растворитель упаривают, остаток экстрагируют этилацетатом, экстракт упаривают. К полученному маслу приливают 150 мл водного аммиака, добавляют несколько капель уксусной кислоты и перемешивают 2 ч при $80\text{ }^\circ\text{C}$. Экстрагируют этилацетатом, органический слой промывают водой, сушат Na_2SO_4 и упаривают. После очистки на хроматографической колонке получают 15.7 г (67%) вещества **7**.

Нафтиридин 10 (табл. 1, 2). получают аналогично.

Дигидрохлорид 7-(4-пиперидил)[1,6]нафтиридина (8). К кипящему раствору 15.7 (0.05 моль) вещества **7** в 50 мл 2-пропанола прибавляют по каплям 15–20 мл диоксана, насыщенного хлороводородом. По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и сушат. Получают 15.5 г (96%) соединения **8**.

Дигидрохлорид 11 получают аналогично.

7-(N-Вос-4-пиперидил)-8-бром[1,6]нафтиридин (12). Смесь 0.4 г (1.3 ммоль) нафтиридина **7** и 0.22 г (1.3 ммоль) *N*-бромсукцинимид перемешивают в 8 мл ледяной уксусной кислоты 12 ч. Растворитель упаривают, к остатку добавляют 15 мл насыщенного раствора поташа и экстрагируют этилацетатом. После очистки на хроматографической колонке получают 0.28 г (56%) бромид **12** и 26 мг (4%) дибромид **13**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. А. Ковальский, В. П. Перевалов, *XTC*, 1204 (2009).
2. Q. Huang, R. Larock, *J. Org. Chem.*, **67**, 3437 (2002).
3. A. Numata, Y. Kondo, *Synthesis*, 306 (1999).

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

Поступило 24.03.2009

^aРоссийский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия
e-mail: pvp@muctr.edu.ru