

Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин

**ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ 3,3-ДИАМИНО-1-ФЕНИЛПРОПЕНОНА
С N-ОКСИДАМИ ПИРИДИНОВ И ХИНОЛИНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ЭЛЕКТРОФИЛЬНУЮ ГРУППУ
В ПОЛОЖЕНИИ 3***

В результате циклоконденсации N-оксида никотинового эфира с 3,3-диамино-1-фенилпропеноном и этиловым эфиром 3,3-диаминоакриловой кислоты в присутствии бензолсульфонилхлорида образуются соответствующие 2,7-нафтиридины. Циклоконденсация 3,3-диамино-1-фенилпропенона с N-оксидами диникотинового эфира и хинолинов, содержащих электрофильную группу в положении 3, протекает с образованием продуктов нуклеофильной атаки углеродного нуклеофильного центра ендиамина по положению 2-пиридинового кольца, а аминогруппа связывается с экзоциклической электрофильной группой.

Ключевые слова: бензо[*b*]-1,6-нафтиридины, ендиамины, 2,7-нафтиридины, N-оксиды пиридинов и хинолинов, циклоконденсация.

N-Оксидная группа позволяет легко вводить заместители в кольцо пиридинов и хинолинов [2]. Наличие в молекуле N-оксида других реакционноспособных заместителей открывает путь к построению конденсированных гетероциклов [3, 4].

Продолжая исследования реакционной способности α -ацилацетамидинов [5], мы изучили синтетический потенциал и региоселективность реакций бензоилацетамидина (существующего в растворе в форме 3,3-диамино-1-фенилпропенона (**1a**)) с N-оксидами пиридинов и хинолинов, содержащими электрофильную группу в β -положении к атому азота. В изученных нами ранее реакциях с ароматическими альдегидами и сложными эфирами, содержащими активный атом галогена в *орто*-положении [5–7], бензоилацетамидин выступает в роли C,N-динуклеофила. При этом реакции с ароматическими диэлектрофилами хемоселективны: углеродный нуклеофильный центр замещает атом галогена в кольце, а аминогруппа взаимодействует с экзоциклической электрофильной группой. В реакциях с N-оксидами азинов, имеющими в пиридиновом кольце два активированных положения, возможно также образование региоизомеров в зависимости от того, какое положение кольца подвергается нуклеофильной атаке.

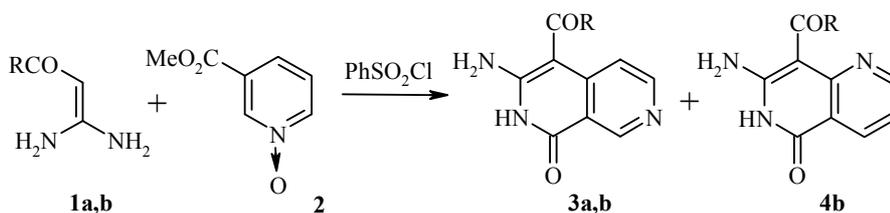
Реакции проводились в условиях, близких к описанным в работе [8]. В качестве растворителя использовался ДМФА, в качестве ацилирующего агента – бензолсульфонилхлорид. Применялся двукратный избыток амидина.

* Предварительное сообщение [1].

Попытки проведения реакции с эквимолярным количеством амидина с использованием других оснований (поташ, 1,4-дизабцикло[5,4,0]ундец-7-ен, триэтиламин, ацетат триэтиламина) приводили к повышенному осмолению реакционных смесей и низким выходам продуктов.

В реакции N-оксида **2** с ендиамином **1a** был выделен только 2,7-нафтиридин **3a**. При проведении реакции N-оксида **2** с ендиамином **1b** с выходом 45% выделена смесь двух веществ в соотношении 10 : 1. Структура основных продуктов, 2,7-нафтиридинов **3a,b**, установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также корреляционных спектров NOESY, в которых наблюдаются кросс-пики между сигналами протонов заместителя при экзоциклической карбонильной группе (R) и протона в положении 5 нафтиридина. Структуру минорного продукта реакции с ендиамином **1b** однозначно установить не удалось, однако на основании спектра ЯМР ^1H с достаточной долей уверенности можно предположить, что это изомерный 1,6-нафтиридин **4b**.

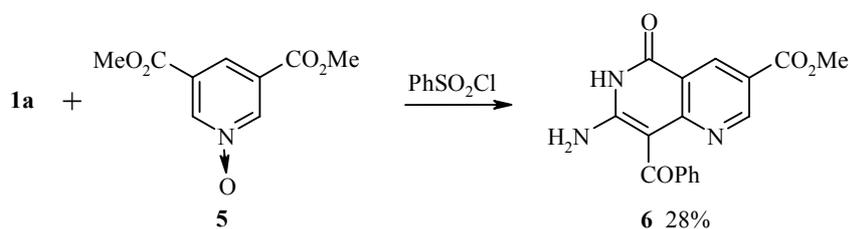
Единственным продуктом реакции N-оксида **5** с ендиамином **1a** оказался выделенный с выходом 28% 1,6-нафтиридин **6**. Его структура установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Основным доказательством нуклеофильной атаки по положению 2 являются значения прямых КССВ $^1J_{\text{C-H}} = 182$ для атома C-2 и $^1J_{\text{C-H}} = 167$ Гц для атома C-4, которые сильно зависят от взаимного расположения атома азота и фрагмента C-H и в хинолине составляют 178 и 162 Гц для атомов C-2 и C-4 соответственно [9].



a R = Ph
b R = OEt

49%
41%

0%
(4%)*

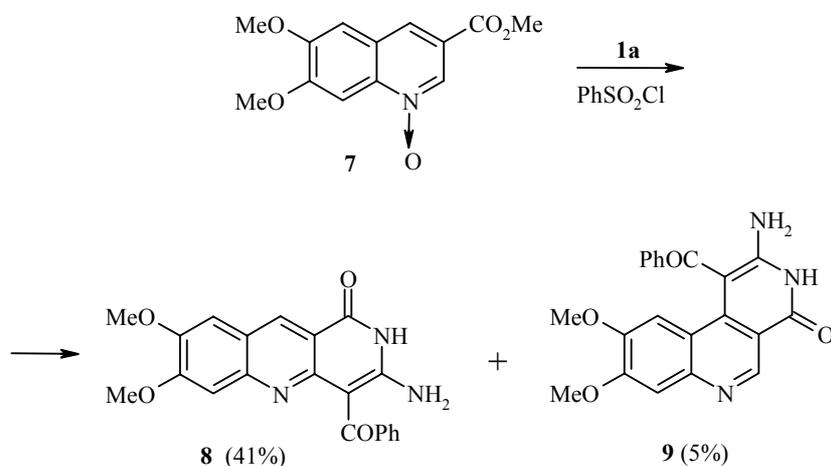


* Здесь и далее в скобках приводятся выходы продуктов, наблюдаемых в реакционной смеси методом ЯМР ^1H и не выделенных в индивидуальном виде.

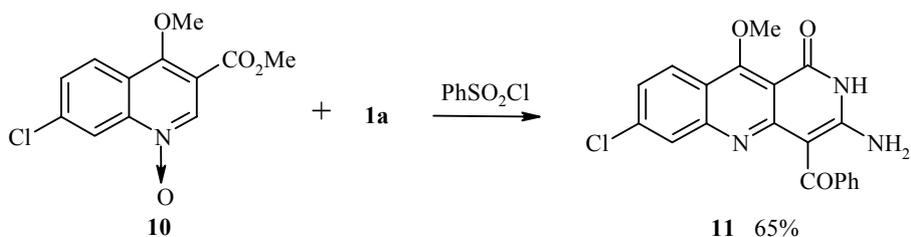
Это указывает на то, что оставшиеся в пиридиновом кольце протоны находятся в α - и γ -положениях к атому азота. Химический сдвиг атома углерода карбонильной группы кольца (161.6 м. д.) указывает на то, что она связана с атомом азота. В случае изомерного продукта сдвиг карбонильного атома углерода был бы на ~10 м. д. больше.

Так, согласно литературным данным, химические сдвиги атома углерода карбонильной группы в 2- и 4-пиридонах составляют 162.3 и 175.7 м. д. соответственно [10].

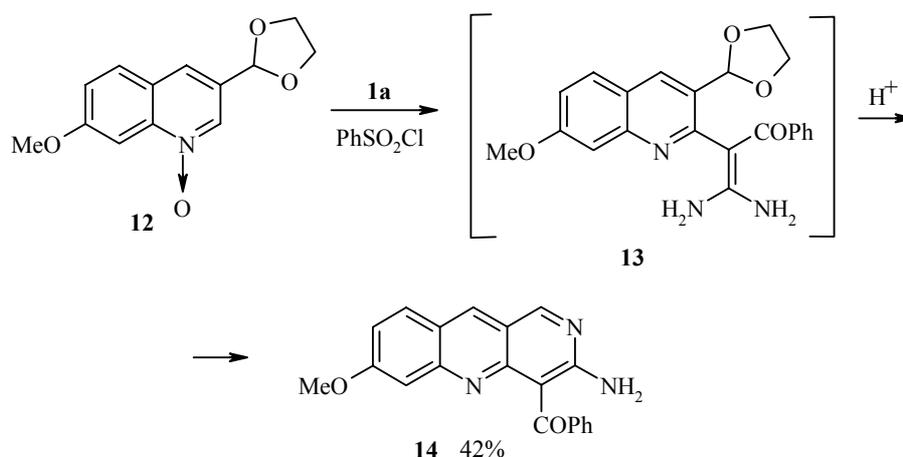
В реакции N-оксида **7** с ендиамином **1a** образуется смесь бензонафтиридинов **8** и **9** в соотношении 8 : 1. Основной продукт **8** выделен с выходом 41%. Минорный продукт в чистом виде выделить не удалось, и о его структуре нами был сделан вывод на основании спектра ЯМР ^1H реакционной смеси.



Известно [11], что наличие электронодонорных заместителей в кольце N-оксида (в частности алкоксигрупп в пиримидинах) заметно повышает выходы продуктов замещения по сравнению с такими же субстратами, не имеющими электронодонорных заместителей. Это влияние, возможно, связано с увеличением нуклеофильности N-оксидного атома кислорода и ускорением стадии ацилирования. С целью проверить эту тенденцию в реакцию с ендиамином **1a** был введен N-оксид **10**, имеющий метокси-группу непосредственно в пиридиновом кольце. При этом был выделен бензонафтиридин **11**, с выходом действительно несколько более высоким.



Значительный интерес представляют N-оксиды азин-3-карбальдегидов. В настоящее время нами получено лишь одно соединение этого типа – N-оксид **12**. Реакция N-оксида **12**, содержащего в положении 3 синтетический эквивалент формильной группы, с ендиамином **1a** дает смесь двух веществ, одним из которых является бензоафтиридин **14**. Второму веществу на основании его спектра ЯМР ^1H была приписана структура промежуточного продукта замещения в хинолиновом кольце с незатронутой диоксолановой группой (**13**). Выделить его в чистом виде не удалось. Для полного переведения промежуточного продукта **13** в продукт циклизации **14** реакционную смесь обрабатывали пикриновой кислотой в этаноле, а после завершения циклизации и обработки поташом продукт **14** был выделен хроматографически.



Таким образом, во всех случаях циклоконденсация проходит с той же селективностью, что и реакции с *орто*-галогенкарбонильными диэлектрофилами, а именно, углеродный нуклеофильный центр участвует в стадии нуклеофильной атаки ароматического кольца, а атом азота ендиамина образует связь с экзоциклической электрофильной группировкой. Что касается направленности реакции относительно активированных положений пиридинового кольца, то только в случае N-оксида никотинового эфира **2** циклоконденсация селективно происходит с участием положения 4. В то время как для N-оксида диникотинового эфира **5** и хинолинов **7** и **12** предпочтительна атака углеродного нуклеофильного центра ендиамина по положению 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц), растворитель DMSO-d_6 , в качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы растворителя δ 2.50 (для ядер ^1H) и δ 39.7 м. д. (для ядер ^{13}C). КССВ в протонных спектрах измерены в приближении первого порядка. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett-Packard HP-185B. Чистота препаратов и степень протекания реакций контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

3-Амино-4-бензоил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (3a). К смеси 0.3 г (2 ммоль) N-оксида метилникотината (2), 0.65 г (4 ммоль) ендиамина **1a** [12] и 2 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.36 г (2 ммоль) бензолсульфохлорида в 2 мл ДМФА в течение 20 мин. Оставляют смесь на 1 сут при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выпавший осадок гидрохлорида бензоилацетамида отфильтровывают. Фильтрат выливают в 30 мл воды, добавляют 0.2 г поташа, выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 0.26 г (49%), т. пл. $321\text{--}324\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.44 (1H, д, $J = 5.6$, H-5); 7.39–7.58 (5H, м, C_6H_5); 7.88 (2H, с, NH_2); 8.07 (1H, д, $J = 5.6$, H-6); 9.01 (1H, с, H-8); 11.38 (1H, с, NH). Найдено, %: C 67.59; H 4.23; N 15.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 67.92; H 4.18; N 15.84.

Этиловый эфир 3-амино-1-оксо-1,2-дигидро-2,7-нафтиридин-4-карбоновой кислоты (3b). К раствору 0.65 г (5 ммоль) ендиамина **1b** [6] и 0.38 г (2.5 ммоль) соединения **2** в 3 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.44 г (2.5 ммоль) бензолсульфонилхлорида в 2 мл ДМФА в течение 20 мин. Выдерживают смесь 25 ч при комнатной температуре, выливают в 25 мл воды, добавляют 0.16 г (2.8 ммоль) гидроксида калия. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход 2,7-нафтиридина **3b** с примесью (9%) этилового эфира 7-амино-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-8-карбоновой кислоты (**4b**) составляет 0.26 г (45%), т. пл. $271\text{--}274\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из смеси этанол–ацетонитрил, 1:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 8.2$, CH_3); 4.33 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 7.72 (2H, с, NH_2); 8.25 (1H, д, $J = 5.9$, H-5); 8.49 (1H, д, $J = 5.9$, H-6); 9.06 (1H, с, H-8); 11.28 (1H, с, NH). Найдено, %: C 56.46; H 4.72; N 18.05. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 56.65; H 4.75; N 18.02. Сигналы 1,6-нафтиридина **4b**, наблюдаемые в спектре ЯМР ^1H смеси, δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 8.2$, CH_3); 7.12 (1H, д, $J = 4.5$ и $J = 7.8$, H-3); 7.25 (2H, с, NH_2); 8.71 (1H, д, $J = 4.5$, H-2).

Метилловый эфир 7-амино-8-бензоил-5-оксо-5,6-дигидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (6). К смеси 0.315 г (1.5 ммоль) N-оксида диметилпиридин-3,5-дикарбоксилата (**5**) [13], 0.5 г (3.1 ммоль) ендиамина **1a** и 2 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.3 г (1.7 ммоль) бензолсульфохлорида в 2 мл ДМФА в течение 30 мин. Перемешивают смесь 23 ч при комнатной температуре, затем выливают в раствор 0.08 г NaOH в 25 мл воды. Образовавшееся масло через 24 ч закристаллизовывается, кристаллы отфильтровывают, кипятят с 10 мл метанола, охлаждают, отфильтровывают и высушивают. Выход 0.135 г (28%), т. пл. $250\text{--}260\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из смеси метанол–ацетонитрил, 1 : 1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (3H, с, OCH_3); 7.32 (2H, т, $J = 8.2$, $m\text{-C}_6\text{H}_5$); 7.41–7.52 (3H, м, $o\text{-C}_6\text{H}_5$, $p\text{-C}_6\text{H}_5$); 7.67 (2H, с, NH_2); 8.62 (2H, с, H-2,4); 11.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.5 (OCH_3); 95.2 (C-8); 114.8 (C-4a); 118.9 (C-3); 128.1 ($m\text{-C}_6\text{H}_5$); 129.7 ($o\text{-C}_6\text{H}_5$); 131.2 ($p\text{-C}_6\text{H}_5$); 136.2 (C-4); 142.6 ($ipso\text{-C}_6\text{H}_5$); 152.9 (C-2); 155.2 (C-7); 157.4 (C-8a); 161.6 (C-5); 165.0 (CO_2CH_3); 194.5 (CO_6H_5). Найдено, %: C 63.24; H 4.13; N 12.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 63.16; H 4.05; N 13.00.

3-Амино-4-бензоил-7,8-диметоксибензо[b]-1,6-нафтиридин-1(2H)-он (8). К смеси 0.32 г (1.2 ммоль) N-оксида метил-6,7-диметоксихинолин-3-карбоксилата (**7**), 0.39 г (2.4 ммоль) ендиамина **1a** и 2 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.23 г (1.3 ммоль) бензолсульфохлорида в 2 мл ДМФА в течение 20 мин. Оставляют смесь на 20 ч при комнатной температуре. Смесь выливают в раствор 0.06 г NaOH в 30 мл воды, выпавшие кристаллы отфильтровывают, кипятят в 10 мл смеси метанол–ацетонитрил, 1:1, охлаждают, отфильтровывают 80 мг бензонафтиридина **8**. За ночь из водного фильтрата выпадают кристаллы, которые отфильтровывают, кипятят

с 10 мл ацетонитрила, охлаждают, фильтруют и получают еще 0.105 г бензонафтиридина **8**. Общий выход 0.185 г (41%), т. пл. 285–290 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.68 (3H, с, 7-OCH₃); 3.83 (3H, с, 8-OCH₃); 6.22 (1H, с, Н-6); 7.25–7.41 (6H, м, C₆H₅, Н-9); 7.85 (2H, с, NH₂); 8.69 (1H, с, Н-10); 11.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 55.8 (7-OCH₃); 56.0 (8-OCH₃); 93.9 (C-4); 106.0 (C-9); 106.6 (C-6); 113.7 (C-10a); 119.9 (C-9a); 127.6 (*m*-C₆H₅); 127.9 (*o*-C₆H₅); 129.4 (*p*-C₆H₅); 134.4 (C-10, $^1J_{\text{C-H}} = 164.4$); 144.2 (*ipso*-C₆H₅); 147.2 (C-5a); 148.8 (C-8); 151.4 (C-4a); 154.6 (C-3); 154.8 (C-7); 162.2 (C-1); 194.9 (C=O, C₆H₅). Найдено, %: С 67.15; Н 4.57; N 11.13. C₂₁H₁₇N₃O₄. Вычислено, %: С 67.13; Н 4.56; N 11.19. Из водного маточного раствора через несколько дней выпадают еще кристаллы, которые отфильтровывают, кипятят с 5 мл ацетонитрила, охлаждают, отфильтровывают, получают 0.07 г (16%) смеси бензонафтиридина **8** и 2-амино-1-бензоил-8,9-диметоксибензо[с]-2,7-нафтиридин-4(3H)-она (**9**) в соотношении 2 : 1. Сигналы бензонафтиридина **9**, которые различают в спектре ЯМР ^1H смеси, δ , м. д.: 3.54 (3H, с, 9-OCH₃); 3.84 (3H, с, 8-OCH₃); 6.79 (1H, с, Н-7 или Н-10); 9.12 (1H, с, Н-5); 11.43 (1H, с, NH).

3-Амино-4-бензоил-10-метокси-7-хлорбензо[б]-1,6-нафтиридин-1(2H)-он (11). К смеси 0.4 г (2.5 ммоль) ендиамина **1a**, 0.32 г (1.2 ммоль) N-оксида метилового эфира 4-метокси-7-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты (**10**) и 3 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.23 г (1.3 ммоль) бензолсульфонилхлорида в 2 мл ДМФА в течение 30 мин. Перемешивают смесь 48 ч при комнатной температуре, смешивают с 30 мл воды, добавляют 0.06 г (1.5 ммоль) гидроксида натрия. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, кипятят с 20 мл смеси метанол–ацетонитрил, 2:1, охлаждают, отфильтровывают, сушат. Выход 0.295 г (65%), т. пл. 238–245 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.12 (3H, с, OCH₃); 6.81 (1H, с, Н-6); 7.25–7.46 (6H, м, C₆H₅, Н-8); 7.80 (2H, с, NH₂); 8.08 (1H, д, $J = 8.4$, Н-9); 11.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 63.9 (OCH₃); 94.1 (C-4); 107.5 (C-10a); 119.1 (C-9a); 124.9, 125.77, 125.80 (C-6,8,9); 127.7 (*m*-C₆H₅); 127.8 (*o*-C₆H₅); 129.7 (*p*-C₆H₅); 137.3 (C-7); 144.1 (*ipso*-C₆H₅); 150.6 (C-5a); 154.8 (C-3); 156.8 (C-4a); 159.9 (C-1); 166.9 (C-10); 195.2 (C=O, C₆H₅). Найдено, %: С 61.52; Н 3.60; N 10.78. C₂₀H₁₄ClN₃O₃. Вычислено, %: С 63.25; Н 3.72; N 11.06.

3-Амино-4-бензоил-7-метоксибензо[б]-1,6-нафтиридин (14). К смеси 0.296 г (1.2 ммоль) N-оксида 7-метокси-3-(1,3-диоксолан-2-ил)хинолина (**12**), 0.39 г (2.4 ммоль) ендиамина **1a** и 2 мл ДМФА при охлаждении льдом и перемешивании добавляют по каплям раствор 0.23 г (1.3 ммоль) бензолсульфонилхлорида в 1.5 мл ДМФА в течение 1 ч. Перемешивают смесь при комнатной температуре 24 ч. Отгоняют растворитель в вакууме при 55–60 °С в течение 2.5 ч. Смешивают остаток с 30 мл воды, тщательно растерают, добавляют 0.4 г (3 ммоль) поташа и оставляют при 6 °С на 3 сут. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, растворяют в 20 мл этанола, добавляют 0.8 г (3.5 ммоль) пикриновой кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель упаривают, остаток смешивают с 30 мл 5% раствора поташа и тщательно экстрагируют хлористым метиленом. Органический слой сушат сульфатом натрия, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке, элюируя хлороформом. Выход 0.164 г (42%), т. пл. 213–216 °С. Чистый для анализа образец получают перекристаллизацией из ацетонитрила. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, OCH₃); 6.67 (1H, д, $J = 2.3$, Н-6); 7.04 (2H, с, NH₂); 7.07 (1H, д, $J = 2.3$ и $J = 9.4$, Н-8); 7.40 (2H, т, $J = 8.4$, *m*-C₆H₅); 7.54 (1H, т, $J = 8.4$, *p*-C₆H₅); 7.64 (2H, д, $J = 8.4$, *o*-C₆H₅); 7.93 (1H, д, $J = 9.4$, Н-9); 8.91 (1H, с, $^1J_{\text{C-H}} = 163.2$, Н-10); 9.28 (1H, с, $^1J_{\text{C-H}} = 180.7$, Н-1). Найдено, %: С 73.06; Н 4.63; N 12.96. C₁₉H₁₅N₃O₂. Вычислено, %: С 72.94; Н 4.59; N 12.76.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, Сер. 4, Физика, химия*, вып. 1, 112 (2005).
2. М. Хамаи, *ХГС*, 1155 (1973).
3. Y. Miura, S. Takaku, Y. Fujimura, M. Hamana, *Heterocycles*, **34**, 1055 (1992).
4. Y. Miura, M. Yoshida, M. Hamana, *Heterocycles*, **36**, 1005 (1993).
5. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 888 (2004)].
6. С. Г. Рязанов, Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестн. СПбГУ, Сер. 4, Физика, химия*, вып. 2, 138 (2005).
7. Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 589 (2008).
8. M. Iwao, T. Kuraishi, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1425 (1978).
9. H.-O. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984, S. 455.
10. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1995, p. 311.
11. H. Yamanaka, S. Niitsuma, Y. Bannai, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2591 (1975).
12. B. Roth, J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 616 (1949).
13. B. Nowak-Wydra, M. Szafran, *Roczniki Chemii*, **51**, 593 (1977).

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 16.10.2007