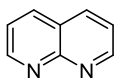


Каскадные методы синтеза аннелированных 1,8-нафтиридинов (микрообзор)

Анастасия Ю. Алексеева¹, Иван Н. Бардасов^{1*}

¹ Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Московский пр., 19, Чебоксары 428019, Россия; e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступило 3.04.2018
Принято 15.07.2018



В микрообзоре обобщены данные о каскадных методах синтеза аннелированных 1,8-нафтиридинов, опубликованные за последние 5 лет.

Введение

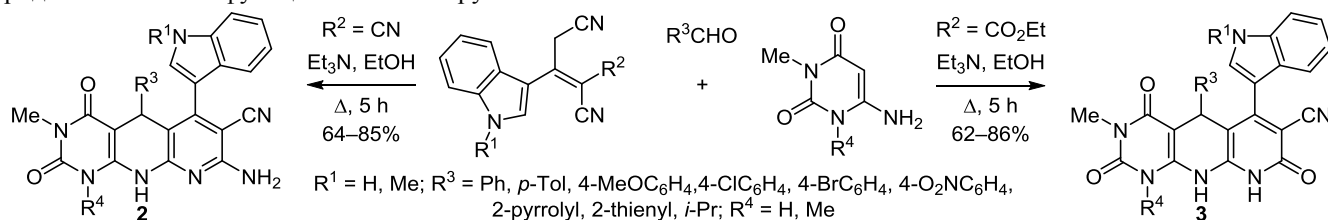
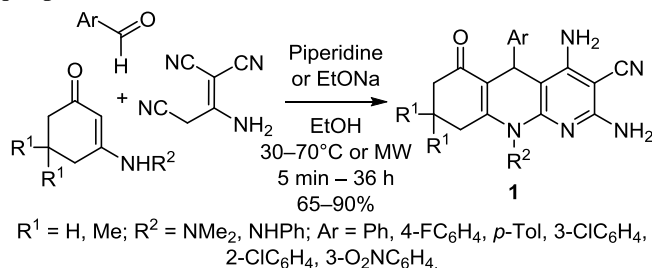
Функционально замещенные 1,8-нафтиридины и их аннелированные производные являются важными составляющими природных соединений и проявляют противомаларийную,^{1a} антибактериальную,^{1b} противовоспалительную,^{1c} антиоксидантную,^{1d} антипролиферативную^{1e} и противоопухолевую активность.^{1f} Кроме этого, 1,8-нафтиридины нашли применение в качестве новых катализаторов,^{2a-c} флуоресцентных меток^{2d} и

сенсоров.^{2e,f} Существует два основных подхода к построению 1,8-нафтиридиновой системы: первый основан на аннелировании нового пиридинового цикла к уже существующему,^{3a-d} а второй – на каскадном замыкании обоих циклов.^{3a,b,c-g} В настоящем микрообзоре обобщены данные о синтезе аннелированных производных 1,8-нафтиридина с использованием второго подхода.

Использование димера малонитрила в синтезе 1,8-нафтиридинов

Наиболее распространенный метод синтеза 1,8-нафтиридинов **1** из ациклических предшественников основан на многокомпонентной реакции ароматического альдегида, димера малонитрила и енаминона.⁴ Также в качестве исходных соединений можно использовать предварительно полученные ариленпроизводные димера малонитрила.^{4c}

Одной публикацией представлено применение структурных аналогов димера малонитрила для получения 1,8-нафтиридинов сложного функционального окружения **2** и **3**.⁵



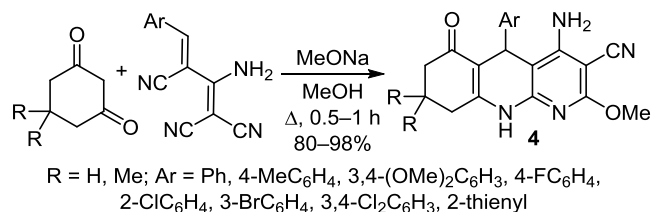
Анастасия Юрьевна Алексеева родилась в 1990 г. в с. Туруново Батыревского района Чувашской Республики, Россия. Окончила Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2013 г. Ученую степень кандидата химических наук получила в 2015 г. В настоящее время является доцентом кафедры общей, неорганической и аналитической химии. Научные интересы: химия полонитрилов, каскадные и многокомпонентные реакции, гетероциклические флуоресцентные и биологически активные соединения.



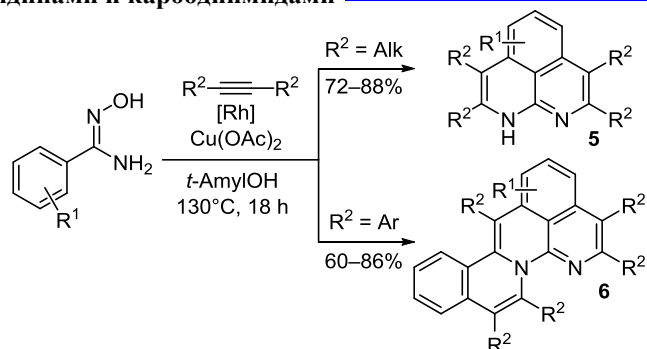
Иван Николаевич Бардасов родился в 1984 г. в Чебоксарах, Россия. Окончил Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова в 2007 г. Ученую степень кандидата химических наук получил в 2009 г. В настоящее время является доцентом кафедры общей, неорганической и аналитической химии Чувашского государственного университета им. И. Н. Ульянова. Научные интересы: химия полонитрилов и реакции каскадной гетероциклизации на их основе, флуоресцентные и биологически активные соединения.

Использование димера малонитрила в синтезе 1,8-нафтиридинов (окончание)

Описан метод, основанный на катализируемой MeONa реакции арилиденпроизводных димера малонитрила с 1,3-циклогександионами в среде абсолютного MeOH.⁶ Образующийся на первой стадии аддукт Михаэля претерпевает циклизацию при действии метилат-иона в производное аминопиридина. Внутримолекулярная циклизация завершает формирование конечного 1,8-нафтиридина **4**.

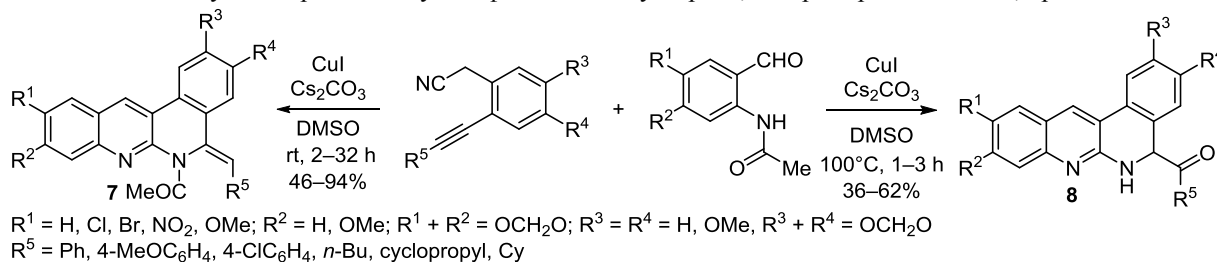
**Реакции алкинов с бензамидами, *N*-гидроксибензамидами и карбодимидами**

Описаны методы синтеза производных 1,8-нафтиридина, основанные на межмолекулярной или внутримолекулярной реакции циклоприсоединения алкинов к бензамидинам,^{7a} *N*-гидроксибензамидинам,^{7b} карбодимидам,^{7c,d} 2-арилбензимидазолам.^{7e} Нередко в данных реакциях 1,8-нафтиридины образуются в качестве побочных продуктов. Показательным примером синтеза 1,8-нафтиридинов **5** и **6** с использованием алкинов является взаимодействие *N*-гидроксибензамидинов с дву- или трехкратным молярным избытком алкина в присутствии родиевого катализатора.^{7b}

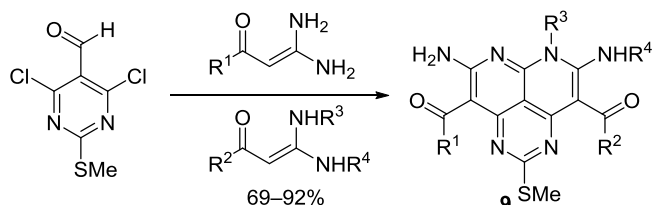
**Использование β-аминоальдегидов в синтезе 1,8-нафтиридинов**

При взаимодействии β-аминоальдегидов с цианосодержащими СН-кислотами происходит образование аддукта Кнёвенагеля, в котором аминогруппа исходного альдегида пространственно сближена с цианогруппой исходной СН-кислоты и вступает в реакцию нуклеофильного

присоединения, в результате чего формируется первый пиридиновый цикл с аминогруппой в положении С-2. Формирование 1,8-нафтиридинов **7**, **8** происходит в результате присоединения аминогруппы к электрофильному атому углерода,⁸ например к связи С≡С, при содействии CuI.^{8a}

**Использование геминальных β-(ацил)ендиаминов в синтезе 1,8-нафтиридинов**

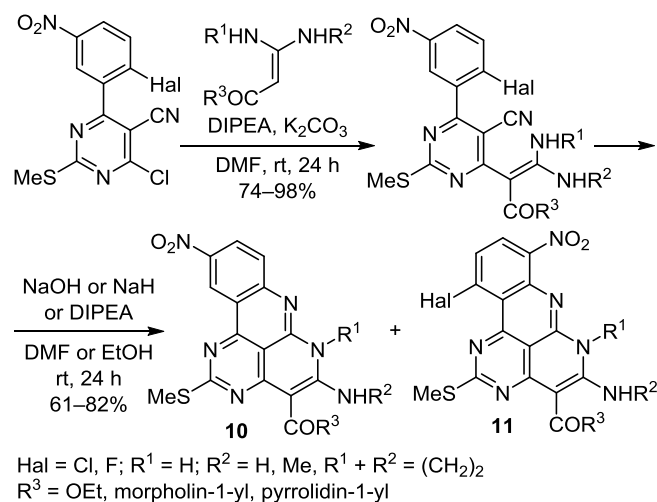
Было показано, что взаимодействие 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегидов с геминальными β-(ацил)ендиаминами приводит к образованию 4-хлорпиридопиримидинов, которые далее реагируют с еще одним молем β-(ацил)ендиамины, образуя пиримидо[4,5,6-*de*][1,8]нафтиридины **9**.^{9a}



$R^1 = R^2 = \text{OEt, Ph, NHPH}$; $R^3 = \text{H, } p\text{-Tol}$, $R^4 = \text{H}$, $R^3 + R^4 = (\text{CH}_2)_2$

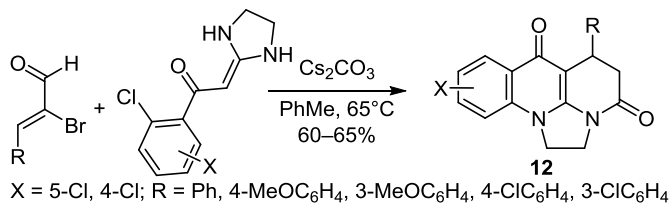
Позже была описана реакция с 4-хлорпиримидин-5-карбонитрилами в качестве исходных соединений. Образующиеся в ходе реакции 4-(1-ацил-2,2-диаминоэтилен)пиримидин-5-карбонитрилы подвергали двойной циклизации в присутствии сильных оснований (NaOH,

NaH, DIPEA), получая смесь 6*H*-бензо[*b*]пиримидо[4,5,6-*de*][1,8]нафтиридинов **10** и **11**.^{9b} Использование 2-фторарилзамещенных пиримидинов проводит к образованию только 1,8-нафтиридина **10**.

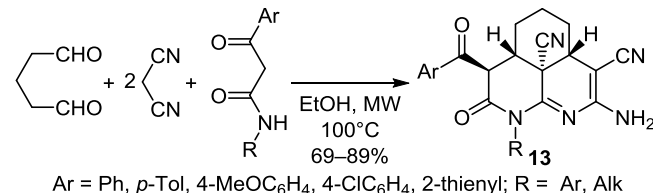


Использование геминальных β-(ацил)ендиаминов в синтезе 1,8-нафтиридинов (окончание)

Взаимодействие α-бромкоричных альдегидов с 2-(имидазолидин-2-илиден)-1-(2-хлорфенил)этанонами приводит к образованию конденсированных 1,8-нафтиридинов **12**.¹⁰ В отличие от предыдущего метода, в данной реакции один из атомов хлора, участвующий в ароматическом нуклеофильном замещении, располагается в молекуле эндиамина.

**Взаимодействие глутарового альдегида, малононитрила и β-кетамидов**

Описан многокомпонентный синтез производных 1,8-нафтиридина **13**, основанный на реакции глутарового альдегида, двух молекул малононитрила и β-кетамидов.¹¹ Регио- и стереоселективная реакция протекает в отсутствие катализатора в EtOH в условиях микроволнового излучения.



Предполагаемый механизм реакции включает реакцию Кнёвенагеля с участием обеих карбонильных групп и малононитрила, последующее присоединение β-кетамида по реакции Михаэля и серию циклизаций с участием цианогрупп.

Таким образом, каскадные методы синтеза позволяют в одну технологическую стадию получать аннелированные 1,8-нафтиридины сложного функционального окружения из ациклических предшественников с хорошими выходами, что отвечает требованиям зеленой химии.

Исследование выполнено в рамках стипендии Президента РФ для молодых ученых и аспирантов СП-2141.2016.4.

Список литературы

- (a) Zhu, S.; Zhang, Q.; Gudise, C.; Meng, L.; Wei, L.; Smith, E.; Kong, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6101. (b) Peraman, R.; Varma, R. V.; Reddy, Y. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4314. (c) Roma, G.; Di Braccio, M.; Grossi, G.; Piras, D.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 352. (d) Nam, T.-G.; Rector, C. L.; Kim, H.-Y.; Sonnen, A. F.-P.; Meyer, R.; Nau, W. M.; Atkinson, J.; Rintoul, J.; Pratt, D. A.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10211. (e) Manera, C.; Saccomanni, G.; Malfitano, A. M.; Bertini, S.; Castelli, F.; Laezza, C.; Ligresti, A.; Lucchesi, V.; Tuccinardi, T.; Rizzolio, F.; Bifulco, M.; Di Marzo, V.; Giordano, A.; Macchia, M.; Martinelli, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 284. (f) Kumar, V.; Jaggi, M.; Singh, A. T.; Madaan, A.; Sanna, V.; Singh, P.; Sharma, P. K.; Irchhaiya, R.; Burman, A. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3356.
- (a) Kaveevivitchai, N.; Chitta, R.; Zong, R. F.; El Ojaimi, M.; Thummel, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10721. (b) Daw, P.; Ghatak, T.; Doucet, H.; Bera, J. K. *Organometallics* **2013**, *32*, 4306. (c) Daw, P.; Petakamsetty, R.; Sarbajna, A.; Laha, S.; Ramapanicker, R.; Bera, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13987. (d) Tao, J.; Song, P.; Sato, Y.; Nishizawa, S.; Teramae, N.; Tong, A.; Xiang, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 929. (e) Li, H.-J.; Fu, W.-F.; Li, L.; Gan, X.; Mu, W.-H.; Chen, W.-Q.; Duan, X.-M.; Song, H.-B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2924. (f) Ghosh, K.; Sen, T.; Fröhlich, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2935.
- (a) Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, *73*, 637. [*Успехи химии* **2004**, *73*, 692.] (b) Fadda, A. A.; El-Hadidy, Sh. A.; Elattar, Kh. M. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2765. (c) Kumar, R. N.; Suresh, T.; Mohan, P. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1490. [*Химия гетероцикл. соединений* **2004**, 1723.] (d) Khilya, O. V.; Volovenko, T. A.; Volovenko, Yu. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1311. [*Химия гетероцикл. соединений* **2006**, 1520.] (e) Weir, M. R. S.; Hune, J. B. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 772. (f) Takata, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 1438. (g) Basavaiah, D.; Reddy, K. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1215.
- (a) Alekseeva, A. Yu.; Bardasov, I. N.; Mikhailov, D. L.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1243. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 1227.] (b) Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Timrukova, D. V.; Ershov, O. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1463. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1471.] (c) Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1715. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 1731.] (d) Hou, Q.-Q.; Jing, Y.-F.; Shao, X.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1723. (e) Li, J.; Yu, Y.; Tu, M.-S.; Jiang, B.; Wang, S.-L.; Tu, S.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5361. (f) Sun, F.; Zhu, F.; Shao, X.; Li, Z. *Synlett* **2015**, 2306. (g) Shaabani, A.; Hooshmand, S. E.; Tabatabaei, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 351. (h) Bardasov, I. N.; Alekseeva, A. U.; Yaschenko, N. N.; Zhitov, S. V.; Lyschchikov, A. N. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 269.
- Naidu, P. S.; Kolita, S.; Majumder, S.; Bhuyan, P. J. *Synthesis* **2015**, 701.
- Alekseeva, A. Yu.; Mikhailov, D. L.; Bardasov, I. N.; Ershov, O. V.; Nasakin, O. E.; Lyschchikov, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 244. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 251.]
- (a) Li, J.; John, M.; Ackermann, L. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 5403. (b) Jayakumar, J.; Parthasarathy, K.; Chen, Y.-H.; Lee, T.-H.; Chuang, S.-C.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9889. (c) Kutsumura, N.; Koyama, Y.; Tateno, K.; Yamamoto, N.; Nagase, H.; Saito, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 1364. (d) Tateno, K.; Ogawa, R.; Sakamoto, R.; Tsuchiya, M.; Kutsumura, N.; Otani, T.; Ono, K.; Kawai, H.; Saito, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *83*, 690. (e) Villar, J. M.; Suárez, J.; Varela, J. A.; Saá, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1702.
- (a) Villuri, B. K.; Konala, A.; Kavala, V.; Kotipalli, T.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3142. (b) Ibrahim, M. A.; El-Gohary, N. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 859. (c) Al-dua'ij, O. K.; Zaki, M. E. A.; El Gazzar, A.-R. B. A. *Molecules* **2016**, *21*, 1646. (d) Sviripa, V. M.; Burikhanov, R.; Obiero, J. M.; Yuan, Y.; Nickell, J. R.; Dwoskin, L. P.; Zhan, C.-G.; Liu, C.; Tsodikov, O. V.; Rangnekar, V. M.; Watt, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 74.
- (a) Bakulina, O. Yu.; Ivanov, A. Yu.; Lobanov, P. S.; Dar'in, D. V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7900. (b) Putintseva, M. N.; Bakulina, O. Yu.; Ivanov, A. Yu.; Lobanov, P. S.; Nikolskaya, S. K.; Kolesnikov, I. E.; Dar'in, D. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5192.
- Yao, Ch.; Jiao, W.; Xiao, Zh.; Xie, Yu.; Li, T.; Wang, X.; Liu, R.; Yu, Ch. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 10801.
- Feng, X.; Wang, J.-J.; Zhang, J.-J.; Cao, C.-P.; Huang, Z.-B.; Shi, D.-Q. *Green Chem.* **2015**, *17*, 973.