

# Нафтиридины. Строение, физико-химические свойства и общие методы синтеза

В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук  
117913 Москва, Ленинский просп., 47, факс (095) 135–5328

Луганский государственный педагогический институт им. Т.Г.Шевченко  
348011 Луганск, ул. Оборонная, 2, Украина, факс (064) 255–3368

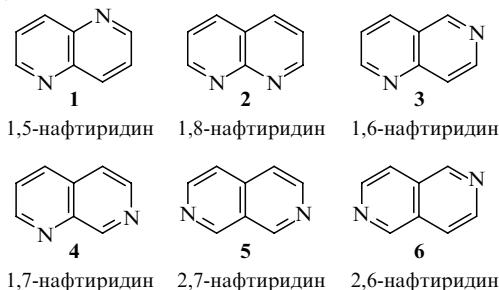
Проанализированы, систематизированы и обобщены литературные данные в основном последних 15 лет по синтезу, химическим свойствам и практическому использованию нафтиридинов.  
Библиография — 238 ссылок.

## Оглавление

I. Введение	218
II. Физико-химические свойства	218
III. Реакционная способность нафтиридинов	219
IV. Общие методы синтеза нафтиридинов	224
V. Заключение	235

## I. Введение

Нафтиридины (пиридопиридины, диазанафталины) составляют группу из шести изомерных гетероциклических систем, содержащих два конденсированных пиридиновых цикла с различным взаимным расположением атомов азота. Они могут быть представлены двумя группами: N(1),N(*i*)-нафтиридины (*i* = 5, 6, 7, 8) **1–4** и N(2),N(*j*)-нафтиридины (*j* = 6, 7) **5, 6**.



Первое производное циклической системы нафтиридина было получено в 1893 г. Рейссертом,<sup>1</sup> который и предложил использовать это название для данного класса гетероциклических соединений.

**В.П.Литвинов.** Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетерофункциональных соединений ИОХ РАН. Телефон: (095) 135–8837.

Область научных интересов: химия гетероциклических и биологически активных соединений.

**С.В.Роман.** Аспирант ЛГПИ. Телефон: (064) 253–8394.

Область научных интересов: химия азинов.

**В.Д.Дяченко.** Доктор химических наук, заведующий кафедрой химии ЛГПИ. Телефон: (064) 253–8394.

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений.

Дата поступления 16 сентября 1999 г.

ческих соединений. Первые представители незамещенных нафтиридинов — 1,5-нафтиридин (**1**)<sup>2</sup> и 1,8-нафтиридин (**2**)<sup>3</sup> — были описаны лишь в 1927 г. Нафтиридины, содержащие атомы азота в положениях 1,6 (**3**),<sup>4</sup> 1,7 (**4**)<sup>5</sup> и 2,7 (**5**)<sup>6</sup> были получены в 1958 г., а 2,6-нафтиридин (**6**)<sup>7,8</sup> — только в 1965 г. С тех пор исследователи проявляют к химии нафтиридинов все возрастающий интерес. Так, если библиография обзора<sup>9</sup>, опубликованного в 1950 г., составила 75 ссылок, то обзор<sup>10</sup>, относящийся к 1970 г., содержал 242 ссылки. В обзорах<sup>11,12</sup>, опубликованных в 1983 г., представлены 223 работы. В период до 1983 г. опубликован также ряд обзоров,<sup>13–22</sup> носящих более частный характер. В последние годы количество публикаций, посвященных различным аспектам химии нафтиридинов, резко возросло. Число работ, появившихся в последние 15 лет, превысило 1000, причем 40% из них составляют патенты.

Такой интерес к производным нафтиридинов обусловлен широчайшим спектром их биологической активности. Их используют для диагностики и лечения различных заболеваний человека, в том числе ВИЧ-инфекции, в сельском хозяйстве и животноводстве для борьбы с экзо- и эндопаразитами, в качестве консервантов и ингредиентов смазочно-охлаждающих жидкостей при обработке металлов, в качестве лигандов в аналитической химии и др.

В настоящем обзоре проанализированы литературные данные, опубликованные в течение последних 15 лет, однако при обсуждении строения, физико-химических свойств и реакционной способности нафтиридинов привлечены более ранние основополагающие работы.

## II. Физико-химические свойства

### 1. Структура

Исследование структуры методом РСА было вначале осуществлено для незамещенных 1,5- (**1**) и 2,6-нафтиридинов (**6**).<sup>10,23,24</sup> Оказалось, что при переходе от пиридина к нафти-

ридинам наблюдается примерно такое же укорочение и удлинение связей C—C, как при переходе от бензола к нафталину. Кроме того, отмечено укорочение связей N—C в нафтиридинах по сравнению со связью N—C в пирдине. Метод РСА использован также для установления структуры ряда производных нафтиридинов **1**, **2**, **4**, **6**.<sup>25–37</sup>

## 2. Квантово-химические расчеты

Начиная с 1950-х годов для выявления корреляций структура–свойства в ряду нафтиридинов стали использовать методы квантовой химии.<sup>38–57</sup> Найдена корреляция между интенсивностью полос в УФ-спектрах нафтиридинов и энергией низших незанятых молекулярных орбиталей;<sup>38–40</sup> квантово-химические расчеты применены в спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (см.<sup>47–51</sup>) и для сравнения общей  $\pi$ -энергии и энергии делокализации нафтиридинов и нафталина;<sup>41,43</sup> сделаны расчеты распределения  $\pi$ -электронов;<sup>43,44</sup> установлена корреляция общей  $\pi$ -электронной плотности с особенностями электрофильного<sup>43</sup> и нуклеофильного<sup>43,44</sup> замещения, а также с константами сверхтонкого расщепления в ЭПР.<sup>47</sup>

В последние годы установлены количественные соотношения структура–биологическая активность для 6-[2-(4-арил-пиперазино)этил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинов,<sup>53</sup> а также исследованы методами молекулярного моделирования комплексы противоопухолевых антибиотиков — нафтиридиномицинов — с ДНК.<sup>54</sup>

## 3. Спектроскопия

Методы спектроскопии (УФ, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) широко используют не только для идентификации синтезированных нафтиридинов, но и для выявления более тонких особенностей их строения.<sup>10,12</sup>

Так, установлено, что УФ-спектры 1,5-, 1,6-, 1,7- и 1,8-нафтиридинов (**1–4**) довольно схожи между собой и содержат три отдельные группы полос, аналогичные полосам в спектрах хинолина и изохинолина. В то же время спектры 2,7- и 2,6-нафтиридинов (**5**, **6**) отличаются не только друг от друга, но и от спектров любого другого нафтиридина.<sup>10,58</sup> Сделан детальный анализ УФ-спектров 4-гидрокси-1,5-нафтиридина<sup>59</sup> и большого числа замещенных 1,8-нафтиридинов.<sup>60</sup> С целью выяснения влияния заместителей на спектры поглощения изучены УФ-спектры 1,8-нафтиридинов, монозамещенных в положении 2 (Me, Cl, Br, OMe, OEt, SMe, NH<sub>2</sub>, OH, SH), в положении 3 (Me, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>) и в положении 4 (Me, Cl, Br, OMe, OEt, OH, SH).<sup>61</sup>

Изучены спектры поглощения и испускания в области 50 000–20 000  $\text{cm}^{-1}$  1,8-нафтиридина (**2**) в растворах и в различных смешанных кристаллах при 4.2 и 300 К.<sup>52</sup> Показано, что система полос перехода  $\pi \rightarrow \pi^*$  соответствует аналогичной системе в родственной молекуле нафталина с учетом возмущений, вызванных замещением атомов C на N. Положение длинноволновой полосы  $\pi \rightarrow \pi^*$  в области 27 000  $\text{cm}^{-1}$  соответствует теоретическим предсказаниям на основе расчетов по расширенному методу Хюккеля. Полосы в области 31 600–31 900  $\text{cm}^{-1}$  отнесены предположительно ко второму переходу  $n \rightarrow \pi^*$ .<sup>52</sup>

В ИК-спектрах ряда замещенных 1,5-нафтиридинов сделано полное отнесение полос поглощения; при этом проведено сравнение спектра 1,5-нафтиридина (**1**) со спектром 5-замещенного хинолина.<sup>62</sup> Метод ИК-спектроскопии использован при изучении кето-енольной таутомерии 4-гидрокси-1,5-нафтиридина в растворе и твердом состоянии; при этом установлено, что кето-форма преобладает в полярных растворителях, а енольная форма — в неполярных.<sup>59</sup>

Изучение ИК- и КР-спектров 1,6- и 1,8-нафтиридинов позволило сделать отнесение всех 42 фундаментальных колебаний этих двух гетероциклических систем.<sup>63</sup>

Таблица 1. Потенциалы ионизации (эВ) нафтиридинов **1–6**.<sup>82</sup>

Соединение	$n$ -Орбиталь	$\pi$ -Орбиталь
1,5-Нафтиридин ( <b>1</b> )	9.20	11.05
	10.40	
	1.20	
1,8-Нафтиридин ( <b>2</b> )	9.20	11.33
	10.10	
	0.90	
1,6-Нафтиридин ( <b>3</b> )	9.50	9.07
	9.90	11.10
	0.40	
1,7-Нафтиридин ( <b>4</b> )	9.30	8.99
	10.00	11.14
	0.70	
2,7-Нафтиридин ( <b>5</b> )	9.35	8.98
	10.10	
	0.75	
2,6-Нафтиридин ( <b>6</b> )	9.40	8.87
	10.00	
	0.75	

Опубликованы<sup>7, 8, 10, 12, 42, 43, 49–51, 64–77</sup> данные (химические сдвиги и КССВ) спектров ЯМР  $^1\text{H}$  нафтиридинов **1–4**, **6**. Величины химических сдвигов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  нафтиридинов **1–6** сопоставлены с таковыми для хинолина и изохинолина.<sup>12, 49–51</sup> С помощью методики гомоядерной двумерной спектроскопии сделано полное отнесение резонансных сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  2-(2'-пиридин)-1,8-нафтиридина.<sup>75</sup>

Исследовано поведение производных изомерных нафтиридинов **1–4** под электронным ударом; при этом выявлены основные направления фрагментации.<sup>10, 78–80</sup> Для исследования строения и распада изомерных ионов  $[\text{M} - \text{HCN}]^{\cdot-}$  и  $[\text{M} - 2 \text{HCN}]^{\cdot-}$ , образующихся при фрагментации нафтиридинов (**1–4**) и бензазинов, использован метод активации столкновением.<sup>81</sup> Показано, что ионы  $[\text{M} - 2 \text{HCN}]^{\cdot-}$  могут существовать в виде двух изомерных форм, одна из которых характерна для нафтиридинов, а другая — для бензазинов.

Описаны фотоэлектронные спектры высокого разрешения нафтиридинов **1–6**.<sup>82</sup> Потенциалы ионизации  $n$ - и  $\pi$ -орбиталей приведены в табл. 1.

Получены поляризованные спектры фосфоресценции 1,5-нафтиридина (**1**)<sup>83–85</sup> и спектр ЭПР 1,6-нафтиридина (**3**).<sup>86</sup>

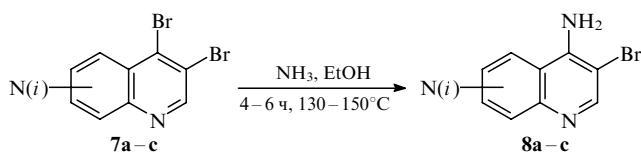
Опубликован ряд работ по изучению способности к ионизации (в том числе значения  $pK_a$ ) нафтиридинов **1–4** и их производных.<sup>10, 58, 70, 87–91</sup>

## III. Реакционная способность нафтиридинов

Реакционная способность нафтиридинов: электрофильное замещение (бромирование, нитрование), нуклеофильное замещение (аминирование, металлирование), восстановление, окисление, комплексообразование и др. — довольно подробно рассмотрена в обзорах<sup>10, 12</sup>. В обзоре<sup>11</sup> особое внимание уделено реакционной способности нафтиридинов по отношению к N-нуклеофилам. В данном обзоре приведены данные по реакционной способности нафтиридинов, обсуждаемые в работах последних 15 лет.

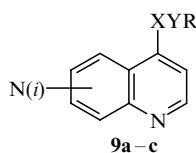
Описано электрохимическое восстановление нафтиридинов **1–6**.<sup>92, 93</sup> Отмечено, что при УФ-облучении в присутствии нитрита натрия 3-амино-1,6-нафтиридин-4(1H)-он элиминирует молекулу азота и превращается в 5-азаиндол-3-карбоновую кислоту.<sup>94, 95</sup>

Нуклеофильное замещение брома в положении 4 в 3,4-дигидро-1,6-нафтиридинах **7a–c** под действием насыщенного спиртового раствора аммиака в автоклаве приводит к 4-амино-3-бром-N(1),N(*i*)-нафтиридинам **8a–c**.<sup>96</sup>



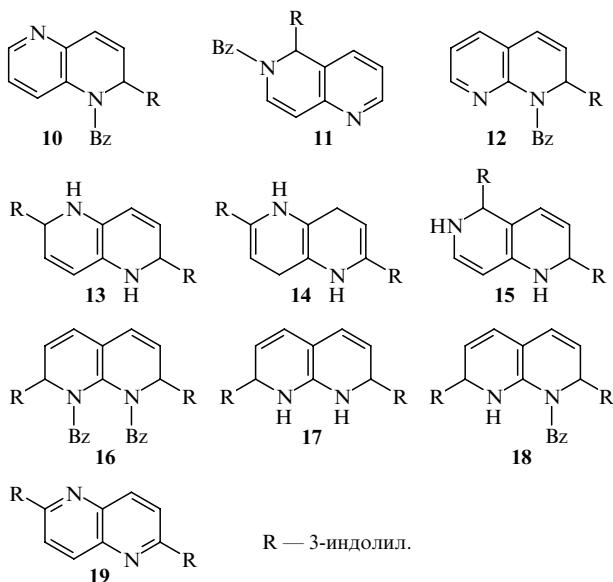
*i* = 5 (a), 6 (b), 7 (c).

С использованием реакций нуклеофильного замещения атома галогена в галоидпроизводных изомерных нафтиридинов синтезированы производные нафтиридинов **9a-c**, обладающие фунгицидной активностью. Их можно применять также в сельском хозяйстве и животноводстве для борьбы с экзо- и эндопаразитами, для защиты древесины, в качестве консервантов лакокрасочных продуктов и смазочно-охлаждающих жидкостей при обработке металлов.<sup>97</sup>

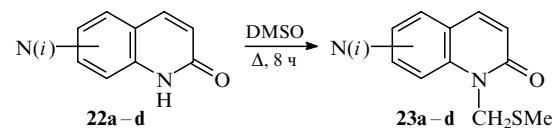
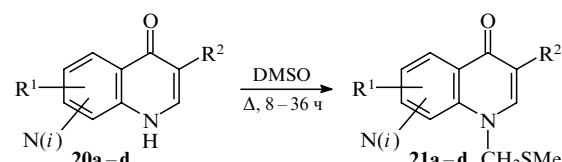


*i* = 5 (a), 6 (b), 7 (c); X = O, S, SO, SO<sub>2</sub>; Y — алкенил или простая связь; R — циклоалкил, пиперидин-2-ил.

Для синтеза различных производных изомерных нафтиридинов в последние годы широко применяют реакции нуклеофильного присоединения. Так, нуклеофильное присоединение индола к производным 1,5-, 1,6- и 1,8-нафтиридинов в присутствии хлористого бензоила в толуоле или ДМФА в зависимости от температуры и соотношения реагентов приводит к гидрированным моно- (**10-12**) или бис(3-индолил)нафтиридинам **13-18**.<sup>98-100</sup> Гетарилирование включает образование *in situ* *N*-ацильных гетероароматических катионов и присоединение к ним нуклеофилов. Ароматизация *N*-ацильных замещенных гидрированных нафтиридинов **13** и **14** под действием тетрахлорхинона приводит к одному и тому же соединению — нафтиридину **19**.

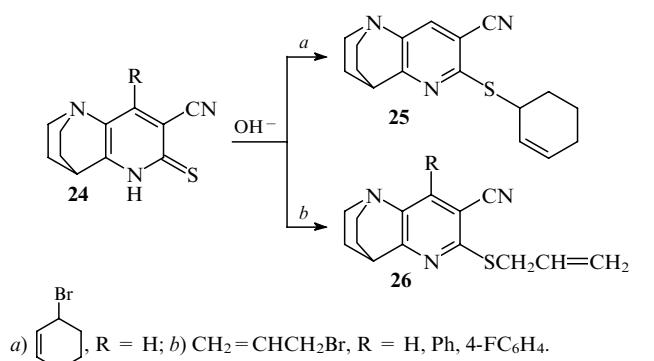


Кипячением *N*(1),*N*(*i*)-нафтиридин-4(1*H*)-онов **20a-d** в ДМСО получены 1-метилтиометильные производные нафтиридинов **21a-d**, угнетающие развитие микроорганизмов.<sup>100-103</sup> Аналогичным метилтиометилированием нафтиридин-2(1*H*)-онов **22a-d** синтезированы *N*-замещенные *N*(1),*N*(*i*)-нафтиридин-2(1*H*)-оны **23a-d**.<sup>104</sup>

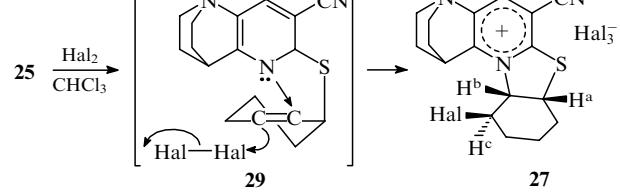


*i* = 5 (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d); R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Et.

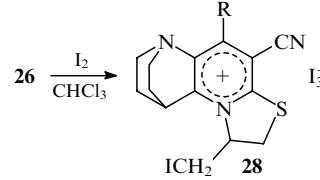
Региоселективное алкилирование в присутствии основания хинуклидинопиридин-2(1*H*)-тионов **24**, содержащих 1,5-нафтиридиновый фрагмент, 3-бромциклогексеном или бромистым аллилом приводит к соответствующим 2-(циклогекс-2-енилтио)- (**25**) и 2-аллилтиопроизводным **26**. Изучена их кватернизация под действием галогенов, протекающая синхронно, в результате которой с высокой регио- и стереоселективностью образуются соли **27**, **28**.<sup>105-108</sup>



*a*)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$ , R = H; *b*)  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ , R = H, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.



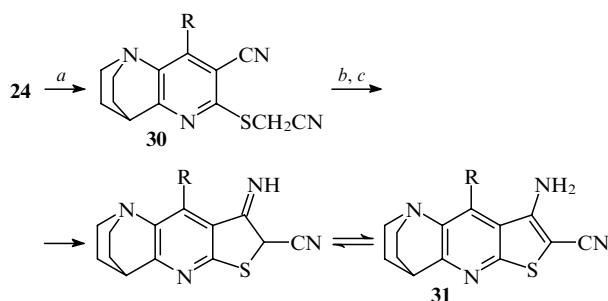
Hal = Br, I.



По данным РСА установлено, что в соединении **25** атом азота пиридинового цикла имеет короткий невалентный контакт со связью C=C циклогексенового фрагмента. Близость указанных реакционных центров благоприятствует протеканию синхронной циклизации в интермедиате **29** по двум системам протонов H<sup>a</sup>, H<sup>b</sup> и H<sup>b</sup>, H<sup>c</sup>. Высокая степень стереоселективности этой реакции, вероятно, определяется синхронностью действия донора — электронной пары атома азота нафтиридина — на  $\pi$ -электроны двойной связи циклогексенового фрагмента и электрофильного разрыва кратной связи с последующей кватернизацией. При этом протоны H<sup>b</sup> и H<sup>c</sup> оказываются в *транс*-положении. Эту внутримолекулярную электрофильную кватернизацию соединения **25** можно рассматривать как синхронную *транс*-кватернизацию с *цик*-аннелированием.<sup>108</sup>

2-(Цианометилтио)производные **30**, полученные алкилированием соединений **24** нитриломmonoхлоруксусной кис-

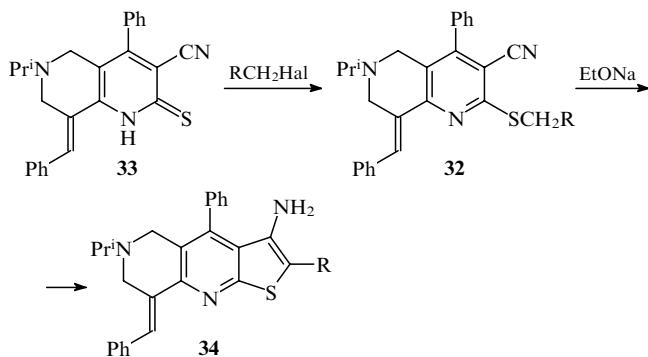
лоты, в условиях реакции Торпа–Циглера циклизуются в соответствующие тиено[2,3-*b*]пиридо[3,2-*e*]хинуклидины **31**, содержащие фрагмент 1,5-нафтиридина.<sup>107</sup>



R = H, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

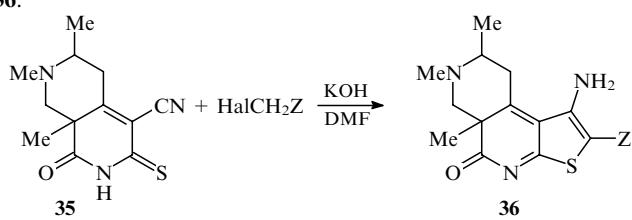
a) ClCH<sub>2</sub>CN, KOH, DMF, 25°C, 3 ч; b) OH<sup>-</sup>; c) H<sup>+</sup>.

При аналогичной обработке этилатом натрия тиоэфиров **32**, полученных при действии на 1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-2-тионы **33** галогенкетонов, эфиров, амидов или нитрилов, синтезированы соответствующие тиено[2,3-*b*]-1,6-нафтиридины **34**.<sup>109</sup>



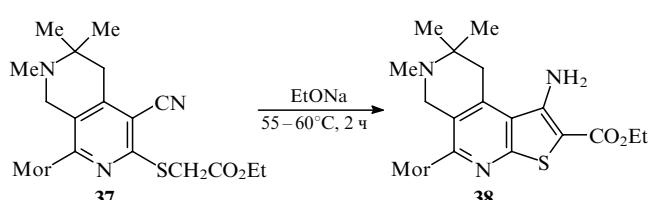
R = MeCO, PhCO, EtO<sub>2</sub>C, CONH<sub>2</sub>, CONHPh, CN, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me-4, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COMe-4.

Реакция 6,7,8<sup>a</sup>-триметил-1-оксо-3-тио-1,2,3,5,6,7,8,8<sup>a</sup>-октагидро-2,7-нафтиридин-4-карбонитрила (**35**) с 4-бромфен-ацилбромидом или *N*-цианохлорацетамидином в присутствии основания приводит к тиено[2,3-*c*]-2,7-нафтиридинам **36**.<sup>110</sup>



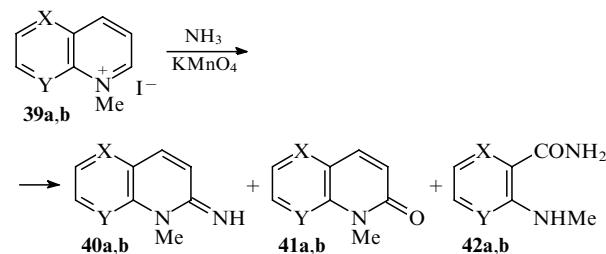
Hal = Br, Z = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO; Hal = Cl, Z = C(NH<sub>2</sub>)NCN.

Циклокоонденсация 3-этоксикарбонилметилтио-2,7-нафтиридина **37** при нагревании в абсолютном этаноле в присутствии эквимолярного количества этилата натрия приводит к тиенонафтиридину **38**. Дихлоргидрат соединения **38** обладает мутагенной активностью.<sup>111</sup>



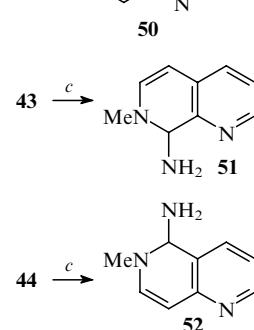
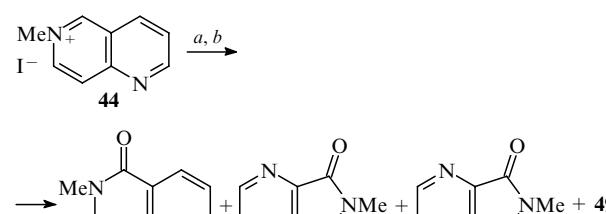
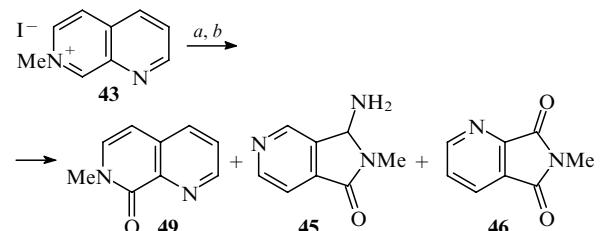
Mor — морфолин-1-ил.

Обработка иодидов 1-метил-*N*(1,5-нафтиридиния) **39a,b** жидким аммиаком в присутствии перманганата калия дает смесь имино- (**40a,b**), оксопроизводных дигидронафтиридинов **41a,b** и вицинальных метиламинопиридинкарбоксамидов **42a,b**.<sup>112</sup>



X = N, Y = CH (**a**); X = CH, Y = N (**b**).

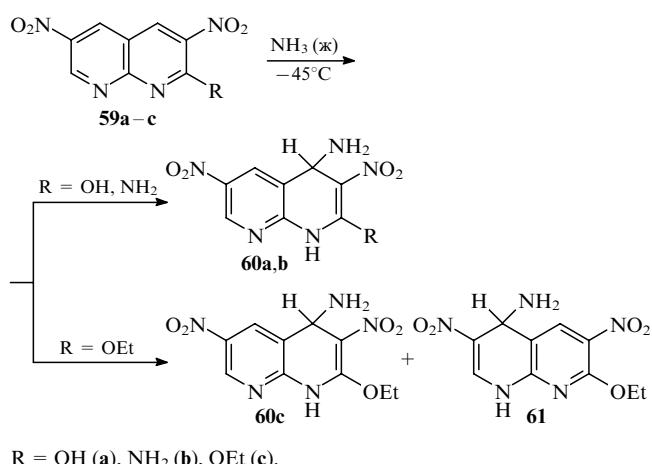
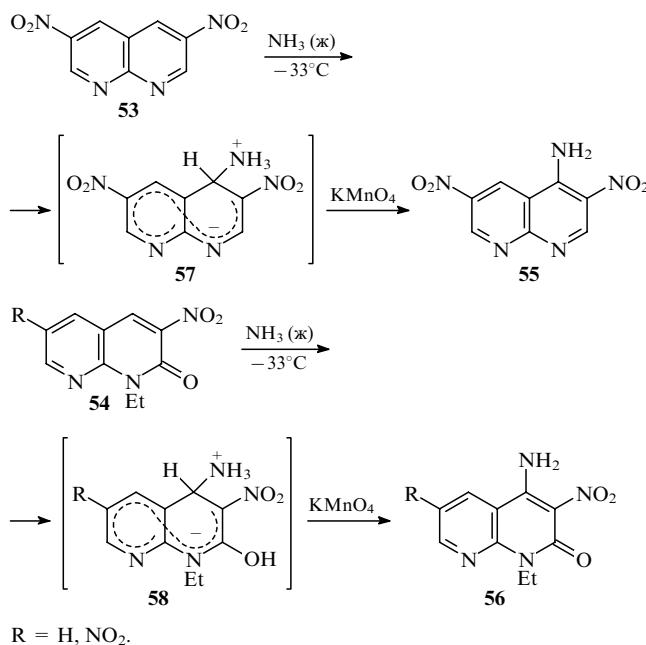
В отличие от соединений **39a,b** при взаимодействии иодидов 7-метил-1,7-нафтиридиния (**43**) и 6-метил-1,6-нафтиридиния (**44**) с жидким аммиаком и KMnO<sub>4</sub> в основном происходит сужение цикла с образованием производных 4-азаизондола **45–48** наряду с оксопроизводными соответствующих дигидронафтиридинов **49** и **50**. На основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H установлено, что соединения **43** и **44** при обработке жидким аммиаком в отсутствие перманганата калия образуют аминопроизводные **51** и **52**.<sup>113</sup>



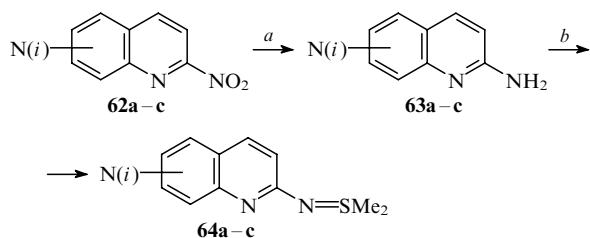
a) NH<sub>3</sub> (ж), KMnO<sub>4</sub>, -33°C; b) OH<sup>-</sup>; c) NH<sub>3</sub> (ж).

При обработке 3,6-динитро-1,8-нафтиридина (**53**) и 6-R-3-нитро-1-этил-1,8-нафтиридин-2(1H)-онов **54** раствором перманганата калия в жидким аммиаке при -33°C происходит аминирование с образованием соответствующих 4-амино-производных **55** и **56**. Методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H в качестве интермедиатов зафиксированы  $\sigma$ -аддукты **57** и **58**.<sup>114,115</sup> Показано также, что 1-этил-3-нитро-1,8-нафтиридин-4-он в аналогичных условиях не подвергается аминированию.<sup>115</sup> В то же время при обработке производных 1,8-нафтиридина **59a,b** жидким аммиаком при -45°C образуются 4-амино-1,4-дигидро-3,6-динитро-2-R-1,8-нафтири-

дины **60a,b**. Из соединения **59c** получена смесь нафтиридина **60c** и изомерного 5-амино-5,8-дигидро-3,6-динитро-2-этокси-1,8-нафтиридина (**61**).<sup>116</sup>

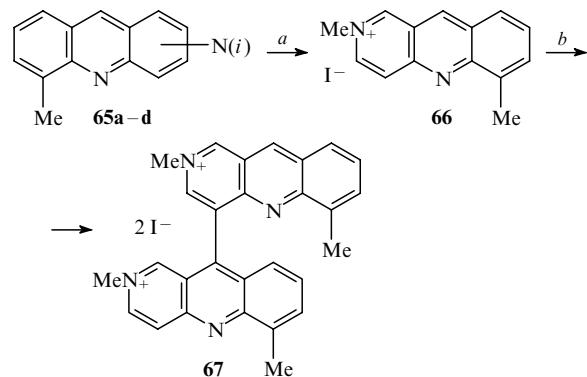


В 2-нитро- $N(1),N(i)$ -нафтиридинах **62a-c** при обработке раствором перманганата калия в жидким аммиаке происходит не аминирование, а замещение нитрогруппы; образуются соответствующие 2-аминонафтиридины **63a-c**, хотя и с незначительными выходами. Последние при действии ДМСО и ангидрида трифторметансульфокислоты дают *S,S*-диметил-( $N(1),N(i)$ -нафтиридин-2-ил)сульфилимины **64a-c**.<sup>115</sup>



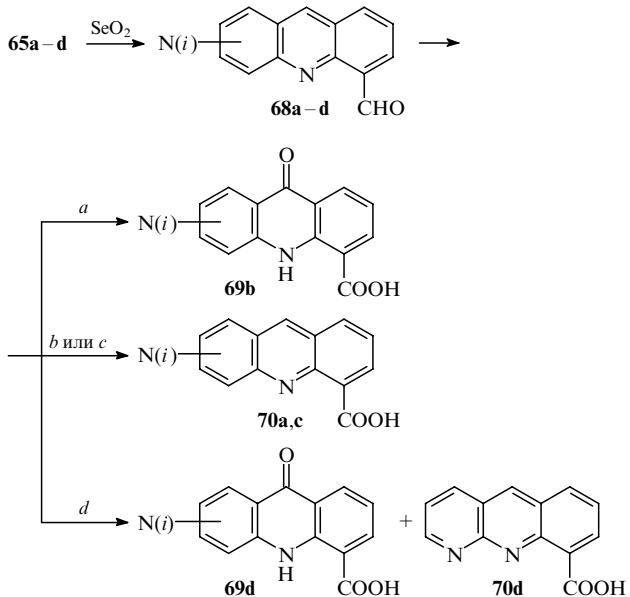
изучена кинетика  $N$ -метилирования бензонафтиридинов **65a-d** иодистым метилом в ДМСО.<sup>117</sup> Показано, что соль **66**, полученная из нафтиридина **65b**, медленно димеризуется при

обработке 10%-ным водным раствором ДМСО с образованием соединения **67**.



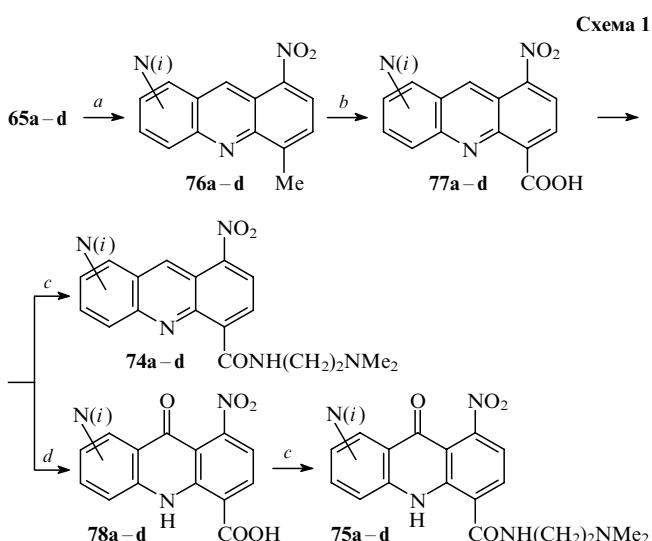
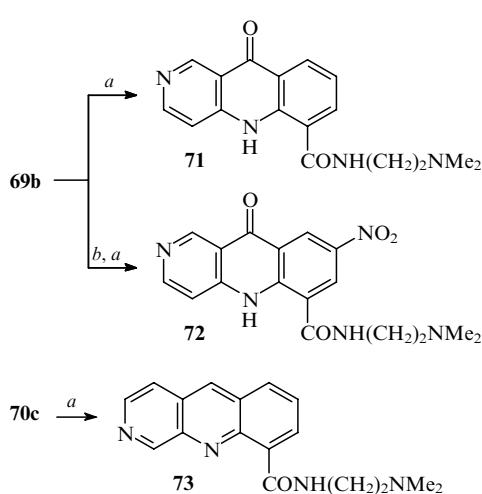
$i = 5 \text{ (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d);}$   
 $a) i = 6, \text{MeI, MeCO}_2\text{Et, } \Delta, 0.5 \text{ ч; } b) \text{DMSO-H}_2\text{O (1:9), 10 ч.}$

Метильная группа в бензо[2,3]нафтиридинах **65a-d** может быть легко модифицирована. Так, при кипячении с  $\text{SeO}_2$  в хлор-, 1,2-дихлор- или 1,2,4-трихлорбензолах образуются альдегиды **68a-d**, которые служат исходными веществами для синтеза разнообразных функциональных производных бензонафтиридинов.<sup>118-120</sup> Окисление соединений **65a-d** до альдегидов **68a-d** и далее до соответствующих кислот — ключевые стадии при получении соединений **71-75**, которые являются азазааналогами экспериментального противоопухолевого препарата: *N*-[2-(диметиламино)этил]-акридин-4-карбоксамида.<sup>118-120</sup>



$i = 5 \text{ (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d); } a) i = 6, \text{NaClO}_2; b) i = 7, \text{Ag}_2\text{O};$   
 $c) i = 5; d) i = 8, \text{NaClO}_2.$

Альдегиды **68a-d** могут быть окислены с использованием  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  и др., причем в зависимости от строения исходного соединения и применяемого реагента окисление может происходить на различную глубину. Так, при окислении альдегида **68b**  $\text{NaClO}_2$  затрагивается центральное кольцо и образуется кетокислота **69b**. Единственным продуктом окисления альдегида **68c**  $\text{Ag}_2\text{O}$  является кислота **70c**. Альдегид **68a** окисляется  $\text{Ag}_2\text{O}$  до **70a**, но реакция не доходит до конца: остается до 10% исходного соединения. Взаимодействие альдегида **68d** с  $\text{NaClO}_2$  приводит к смеси кислот **69d** и **70d**. Кетокислоты **69a-d** получаются также при окислении альдегидов **68a-d**  $\text{NaClO}_2$  в  $\text{Bu}^+\text{OH}$ .



a)  $\text{KNO}_3, \text{H}_2\text{SO}_4$ ; b)  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7, \text{H}_2\text{SO}_4$ ; c)  $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ; d)  $\text{NaClO}_2$ .

Дальнейшая модификация кислот **69** и **70** включает реакции по карбоксильной группе с 2-(*N,N*-диметиламино)этиламином и нитрование бензольного кольца. Так, соединения **74** и **75** получены окислением метильной группы в нитропроизводных **76** и последующей модификацией кислот **77** и **78** (схема 1).

Изучены реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения различных диенофилов к илидам бензо[3,4]нафтиридиния **79**–**81**, генерируемым *in situ* дегидробромированием соответствующих четвертичных солей; при этом образуются бензо[*h*]пирролонафтиридины **82**–**88** (схема 2).<sup>121–126</sup> Соединения **82**–**84** проявляют бактерицидную активность.<sup>124, 125</sup>

Диполярное 1,3-присоединение *N*-дихлорметилидов **89**–**91**, генерированных *in situ* из соответствующих бензо[*h*]нафтиридинов **92**–**94** и дихлоркарбена<sup>127</sup> (получен из  $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Na}$  при нагревании или из  $\text{CHCl}_3$  в присутствии основания и  $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$ ) к диметиловому эфиру ацетилендикарбоновой кислоты, идет менее селективно: только из илида **89** образуется соответствующий аддукт **95** с выходом 52%. В случае соединений **90** и **91** получена смесь продуктов 1,3-диполярного присоединения **96**, **97** и бисаддуктов **98** и **99** (схема 3). Кватернизацией нафтиридинов **92**–**94**<sup>128–130</sup> (соединения **92**, **93** получены по методу Скраупа,<sup>128</sup> а соединение **94** — фотоциклизацией диазастильбена<sup>131</sup>) при взаимодействии с галоидными алкилами, арилами и бензилами полу-

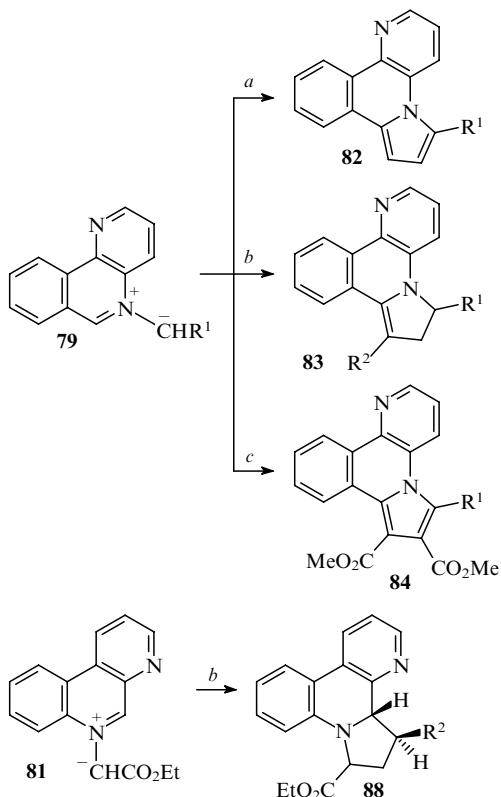
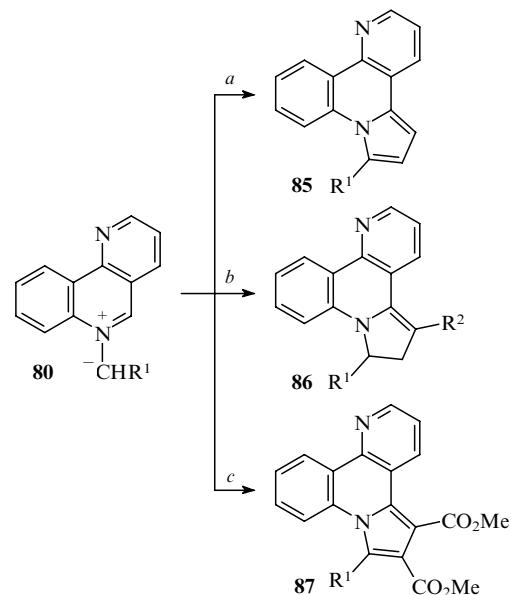
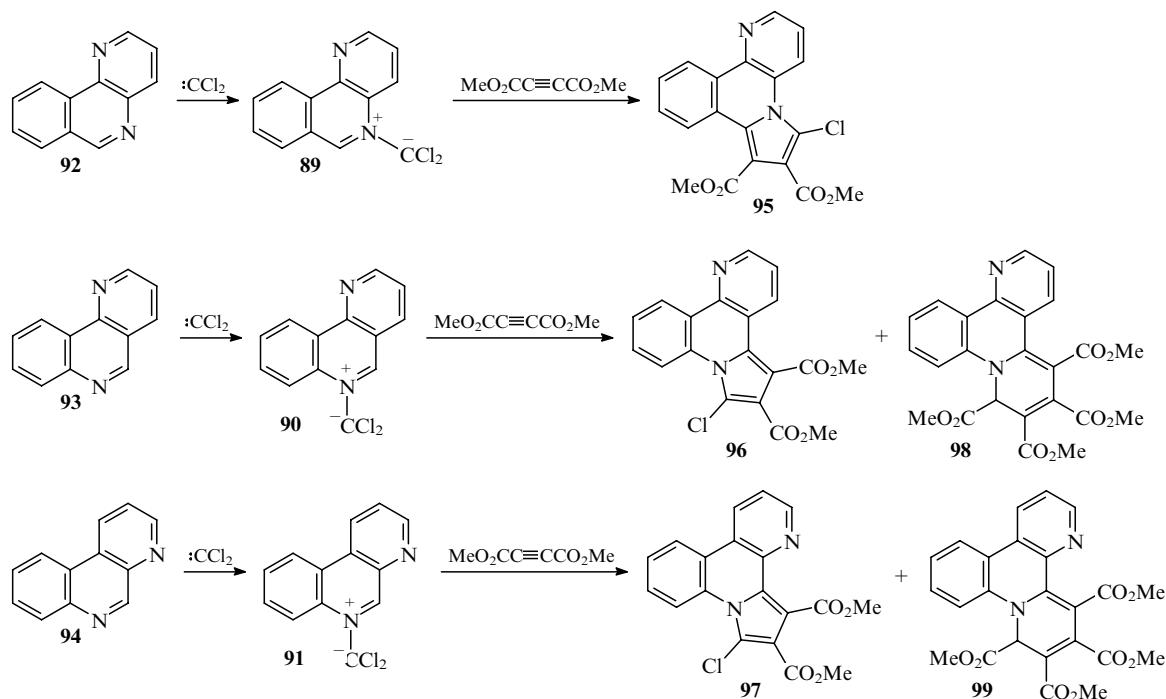


Схема 2

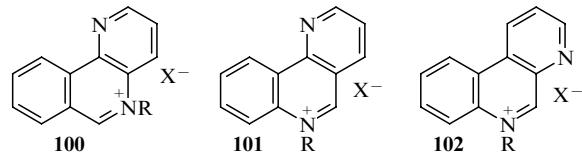


$\text{R}^1 = \text{COPh}, \text{CO}_2\text{Et}; \text{R}^2 = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{Ac}; a) \text{CH}_2=\text{CHR}^2; b) \text{MeO}_2\text{CC}\equiv\text{CCO}_2\text{Me}.$

Схема 3



чены четвертичные соли **100**–**102**. Соли **101**, **102** проявляют бактерицидную и фунгицидную активность.<sup>128</sup>

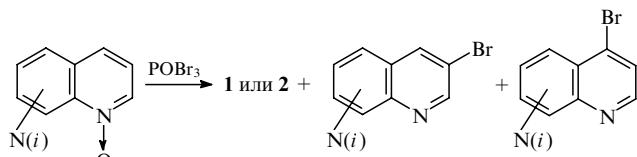


$\text{R} = 2,4-(\text{NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ,  $\text{Bn}$ ,  $\text{Me}(\text{CH}_2)_9$ ;  $\text{X} = \text{Cl}$ ,  $\text{I}$ .

С целью выявления влияния строения бензо[*h*]нафтиридинов на их реакционную способность сделан расчет распределения зарядов, энергии возбуждения и силы осцилляторов в молекулах **92**–**94** и в их аминопроизводных. Расчет проводили полуэмпирическим методом самосогласованного поля в  $\pi$ -электронном приближении Паризера–Парра–Поппа с учетом конфигурационного взаимодействия между однократно возбужденными состояниями, а также простым методом Хюккеля. Эти результаты находятся в удовлетворительном согласии с данными УФ-спектров.<sup>132</sup> Рассчитаны также заселенность атомных  $\pi$ -орбиталей, порядок  $\pi$ -связей, частота и сила осцилляторов трех электронных переходов в молекулах нафтиридинов **92**–**94** и их солей **100**–**102**. При сопоставлении рассчитанных спектров с экспериментальными определены корреляционные коэффициенты в соотношении  $v_{\text{выч}} = av_{\text{эксп}} + b$ .<sup>133</sup>

Сообщено об образовании *N*-илидов бензонафтиридинового ряда в результате 1,3-диполярного присоединения бензонафтиридин-*N*-оксидов к диметилацетилендикарбоксилату при комнатной температуре.<sup>134</sup>

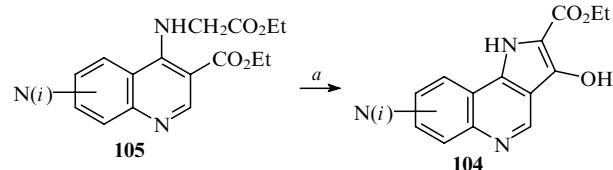
При действии  $\text{POBr}_3$  на *N*-оксиды **103a,b** образуется смесь 1,5- (**1**) или 1,8-нафтиридинов (**2**) и их бромпроизводных.



$i = 5$  (**a**), 8 (**b**).

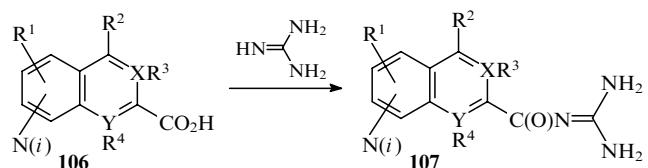
Аналогичная смесь продуктов реакции образуется также при взаимодействии с  $\text{POBr}_3$  ди-*N*-оксида 1,5-нафтиридина.<sup>135</sup>

Для получения производных карбоновых кислот **104** ряда пирролонафтиридина — потенциальных препаратов для лечения дегенеративных, ишемических и аутоиммунных заболеваний — использована внутримолекулярная циклизация этиловых эфиров (3-этоксикарбонилнафтиридин-4-иламино)уксусных кислот **105** под действием *tert*-бутилата калия в смеси толуола с  $\text{Bu}^4\text{OH}$ .<sup>136</sup>



$a)$   $\text{Bu}^4\text{OK}$ ,  $\text{PhMe}$ ,  $\text{Bu}^4\text{OH}$ , 20 ч.

Взаимодействие нафтиридинкарбоновых кислот **106** с гуанином в присутствии карбонилдимидазола в среде безводного ТГФ приводит к гетароилгуанидинам **107**, которые могут быть использованы для лечения заболеваний сердца, при хирургических операциях и трансплантациях органов, для диагностики и лечения гипертонии и пролиферативных заболеваний.<sup>137</sup>



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{Hal}, \text{Alk}$ , алкенил, алкинил,  $\text{CN}$ ,  $\text{Alk}_2\text{F}$ ;  
 $\text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{Hal}, \text{Alk}$ ,  $\text{Alk}_2\text{F}$ ,  $\text{AlkO}$ ,  $\text{Alk}_2\text{N}$ ,  $\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$  или отсутствуют;  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{C}$ ;  $\text{X} = \text{C}$ ,  $\text{Y} = \text{N}$ .

#### IV. Общие методы синтеза нафтиридинов

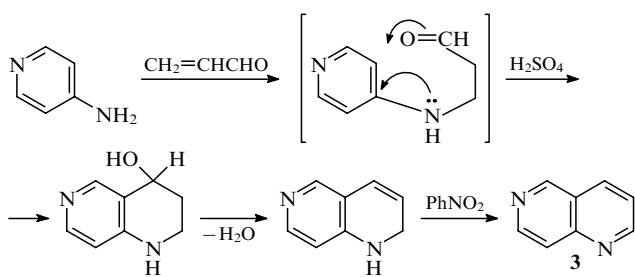
Общие методы синтеза, которые применимы для получения нафтиридинов различного типа, включают методы Скраупа,

Фридлендера и некоторые другие именные реакции; реакции циклизации, циклоконденсации, димеризации и др.

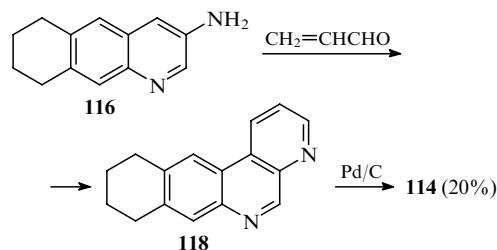
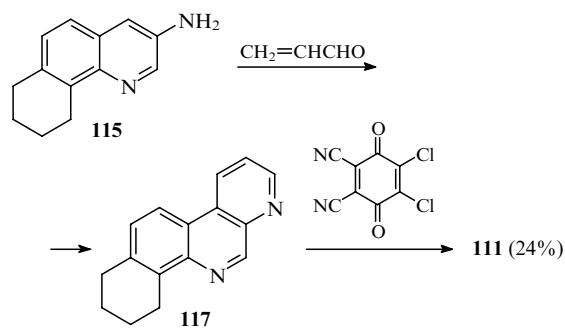
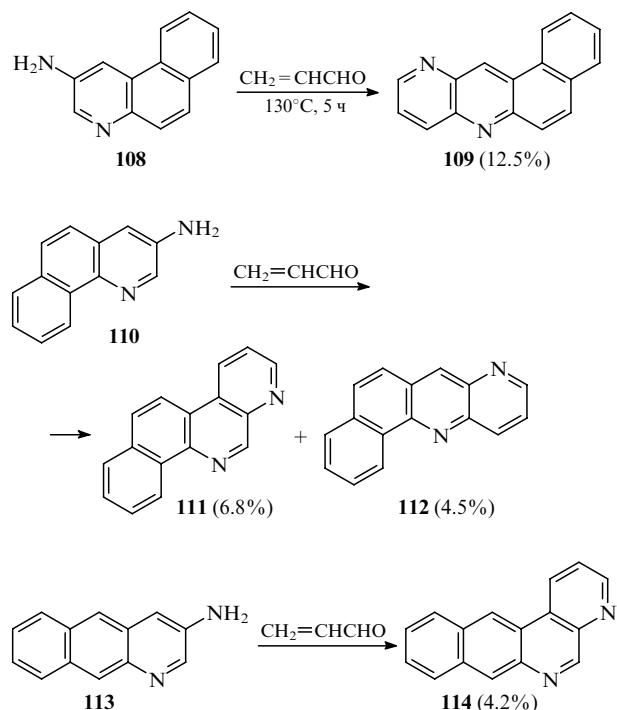
### 1. Метод Скраупа и его модификации

Реакция Скраупа для получения незамещенного 1,5-нафтиридина (**1**) из 3-аминопиридина впервые была применена в конце 1920-х годов.<sup>2, 138, 139</sup> Впоследствии эта реакция и ее модификации были успешно использованы в синтезе других нафтиридинов и их производных.<sup>9, 10, 12</sup>

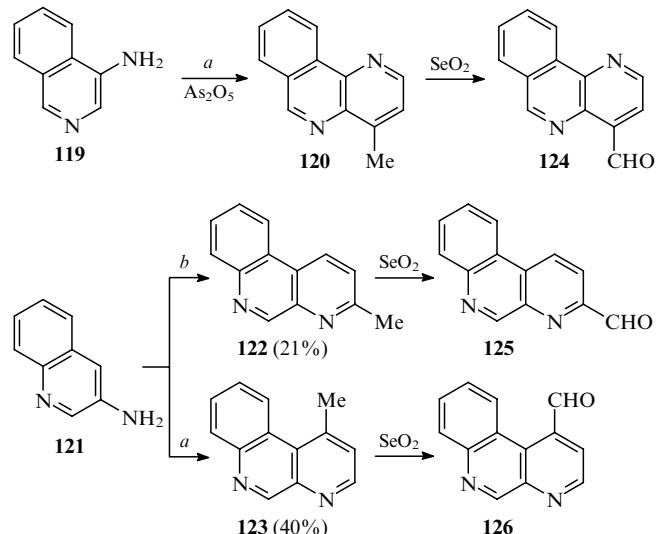
Недавно по методу Скраупа — нагреванием (135°C, 48 ч) 4-аминопиридина с глицерином, дымящей серной кислотой и нитробензолом — получен 1,6-нафтиридин (**3**).<sup>140</sup>



В последнее время модифицированную реакцию Скраупа (20%-ный олеум, нитробензол, FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) используют для синтеза конденсированных нафтиридинов. Так, из 3-аминобензо[*f*]хинолина (**108**) этим методом получен нафто[2,1-*b*]-1,5-нафтиридин (**109**).<sup>141</sup> 2-Аминобензо[*h*]хинолин (**110**) аналогичным образом трансформирован в смесь нафтонафтиридинов **111** и **112** (выходы 6.8 и 4.5% соответственно), а 3-аминобензо[*g*]хинолин (**113**) — в нафтонафтиридин **114** (выход 4.2%). Нафтонафтиридины **111** и **114** получены также из гидрированных бензохинолинов **115** и **116**. Интермедиаты **117** и **118** дегидрируют действием дихлордицианохинона или палладием на угле соответственно. Суммарные выходы продуктов в этой реакции значительно выше.<sup>142</sup>



Модифицированным методом Скраупа — взаимодействием 4-аминоизохинолина (**119**) с метилвинилкетоном в присутствии As<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и концентрированной серной кислоты — получен 4-метилбензо[*c*]-1,5-нафтиридин (**120**) с выходом 36%.<sup>143</sup> Аналогичная реакция 3-аминохинолина (**121**) с кротоновым альдегидом или метилвинилкетоном приводит к 2-метил- (**122**) или 4-метилбензо[*f*]-1,7-нафтиридинам **123**. Окисление соединений **120**, **122** и **123** действием SeO<sub>2</sub> в диоксане дает альдегиды **124**–**126**.

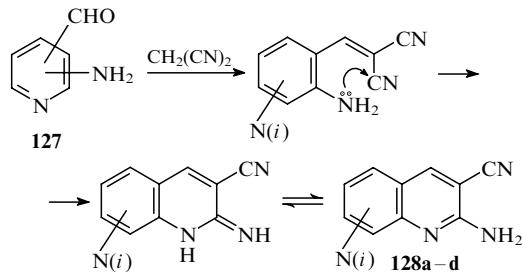


a) CH<sub>2</sub>=CHCOMe; b) MeCH=CHCHO.

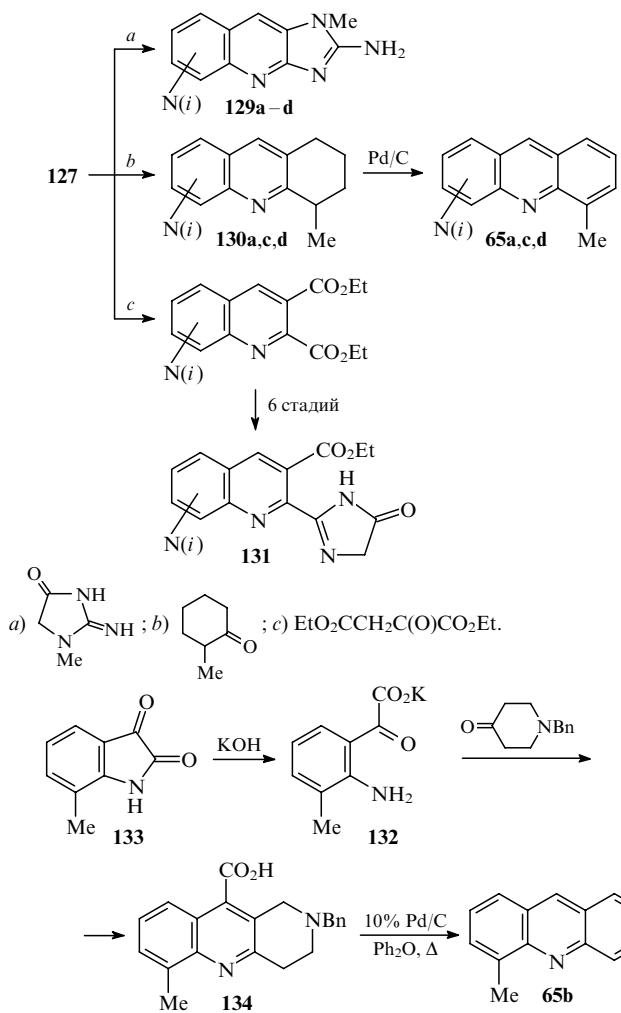
### 2. Реакция Фридлендера в синтезе нафтиридинов

Конденсацией вицинальных аминопиридинкарбальдегидов **127** с малононитрилом в спирте в присутствии основания (взаимодействие по типу реакции Кневенагеля) синтезированы 2-амино-3-циано-*N*(1),*N*(*i*)-нафтиридины **128a**–**d**, среди которых обнаружены эффективные диуретики.<sup>144, 145</sup> Конденсация альдегидов **127** с креатинином в этиленгликоле приводит к имидазо[4,5-*b*]-*N*(1),*N*(*i*)-нафтиридинам **129a**–**d**.<sup>146</sup> Реакция соединений **127** с 2-метилциклогексаноном в Bu<sup>4</sup>OH в присутствии Bu<sup>4</sup>OK (1.5 ч, кипячение) и последующее дегидрирование образующихся продуктов **130a,c,d** (кипячение с Pd/C в Ph<sub>2</sub>O) дает бензо[*b*]-*N*(1),*N*(*i*)-нафтиридины **65a,c,d**. С использованием реакции Фридлендера синтезированы нафтиридины **131**, являющиеся активными компонен-

тами гербицидных препаратов.<sup>147, 148</sup> Бензо[*b*]-1,6-нафтиридин **65b** получен конденсацией соли аминокислоты **132**, синтезированной из 7-метилизатина (**133**), с *N*-бензилпирероном (КОН, 0,5 ч, <40°C; кипячение, 20 ч) и последующим дегидрированием продукта реакции **134**.<sup>117–119</sup>



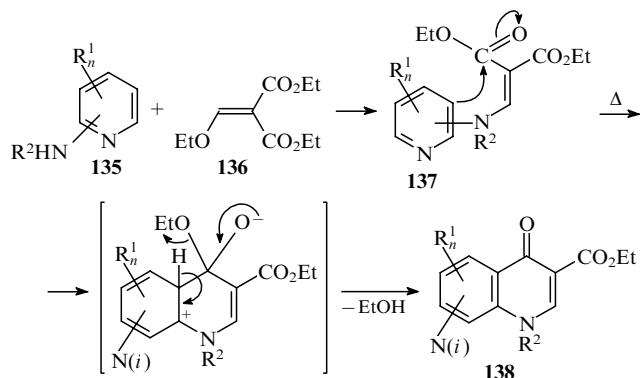
*i* = 5 (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d).



### 3. Конденсация аминопиридинов с диэтиловым эфиром этоксиметилиденмалоновой кислоты

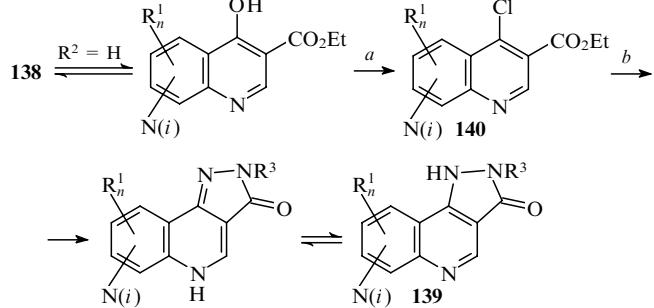
Как и ранее, использование для синтеза нафтиридинов конденсации аминопиридинов с диэтиловым эфиром этоксиметилиденмалоновой кислоты привлекает внимание из-за возможности получения разнообразных нафтиридинов, проявляющих широкий спектр биологической активности. Так, конденсация замещенных аминопиридинов **135** с диэтилэтоксиметилиденмалонатом (**136**) и последующая циклизация при кипячении образующихся диэфиров *N*-(пиридинил)аминометилиденмалоновых кислот **137** дает производные нафтиридинкарбоновых кислот **138**, обладающие антибактериаль-

ной активностью или являющиеся полупродуктами в синтезе веществ с такой активностью.<sup>130, 149–161</sup>



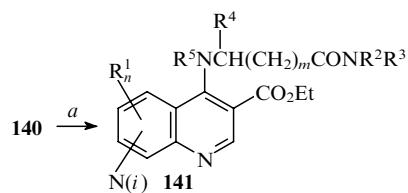
*n* = 1, 2;  $\text{R}^1$  = Me, EtO, EtS, F, 4-пиридинил;  $\text{R}^2$  = H, циклопропил.

Незамещенные при азоте нафтиридины **138** ( $\text{R}^2$  = H) использованы для получения пиразоло[3,4-*c*]нафтиридинов **139**, являющихся модуляторами бензодиазепиновых рецепторов и обладающих седативным и противосудорожным действием.<sup>162–164</sup> Взаимодействие хлорпроизводных нафтиридинов **140** с амидами аминокислот приводит к соединениям **141**, которые обладают анксиолитической, антиконвульсивной, седативной и гипнотической активностями, противомикробными и болеутоляющими свойствами, способны снижать давление и используются в качестве биохимических реактивов.<sup>165–167</sup>



*a*)  $\text{R}^1 = \text{Me, MeO}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ph, пиридинил, хинолил, изохинолил, пиридинидил, тиазолидил}$ ; *a*)  $(\text{COCl})_2, \text{MeCN, DMF, } -30 \rightarrow 20^\circ\text{C}$ ;

*b*)  $\text{R}^3\text{NH}_2, \text{ксилол, } \Delta$ .

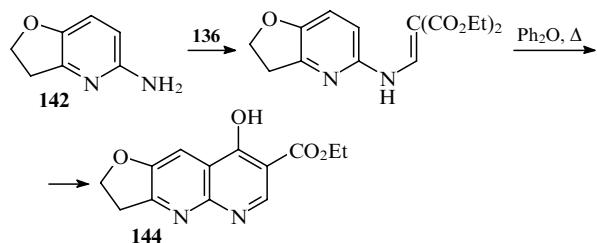


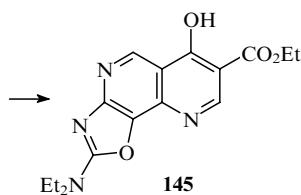
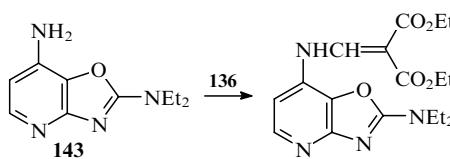
*a*)  $\text{R}^2\text{R}^3\text{NC(O)(CH}_2\text{)}_m\text{CH(R}^4\text{)NHR}^5$ ; *n* = 1, 2; *m* = 0–2;

$\text{R}^1$  = Hal, Alk, AlkO, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>;  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  = H, Alk, Ph, Bn;

$\text{R}^2$ – $\text{R}^3$  =  $(\text{CH}_2)_x$  (*x* = 4–8);  $\text{R}^4$  = H, Alk, Bn;  $\text{R}^5$  = H, Alk.

Конденсация диэтилэтоксиметилиденмалоната (**136**) с 5-амино-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]пиридином (**142**)<sup>154</sup> или 7-аминооксазоло[4,5-*b*]пиридином (**143**)<sup>168</sup> приводит к

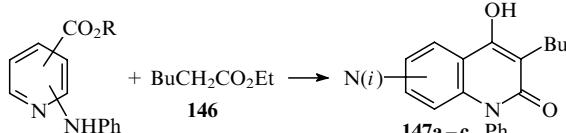




аннелированным нафтиридинам **144** и **145**. 2,3-Дигидрофуро[3,2-*b*]-1,8-нафтиридин **144** проявляет антибактериальную активность.<sup>154</sup>

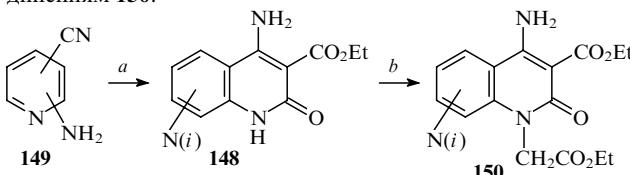
#### 4. Конденсация аминопиридинкарбоновых кислот и их производных с соединениями, содержащими активную метиленовую группу

Конденсацией вицинальных аминопиридинкарбоновых кислот или их эфиров с этилгексаноатом (**146**) в присутствии Bu<sup>t</sup>OK в атмосфере азота получены N(1),N(*i*)-нафтиридин-2(1H)-оны **147a–c**, проявляющие противоаллергическую активность.<sup>169</sup>



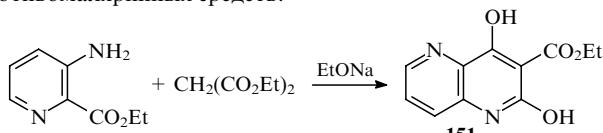
R = H, Me, Et; *i* = 5 (a), 7 (b), 8 (c).

Нафтирионы **148**, представляющие интерес в качестве фармакологических средств, синтезированы реакцией вицинальных аминопиридинкарбонитрилов **149** с малоновым эфиром. Дальнейшее их алкилирование этиловым эфиром монобромуксусной кислоты приводит к *N*-замещенным соединениям **150**.<sup>170</sup>

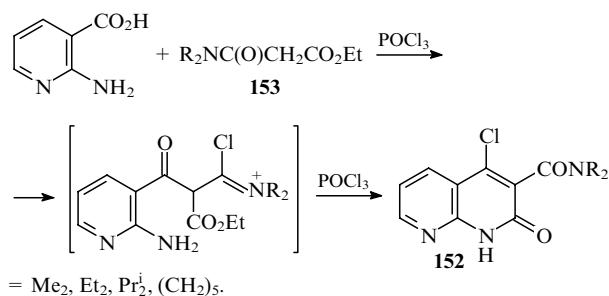


a) CH<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, EtONa; b) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, BuOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; *i* = 5–8.

При взаимодействии диэтилмалоната с эфиром 3-аминоникотиновой кислоты образуется замещенный 1,5-нафтиридин **151**, используемый в синтезе потенциальных противомалярийных средств.<sup>171</sup>



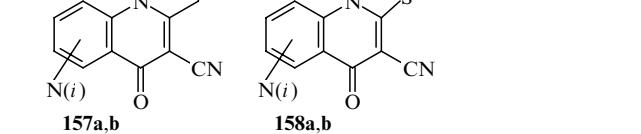
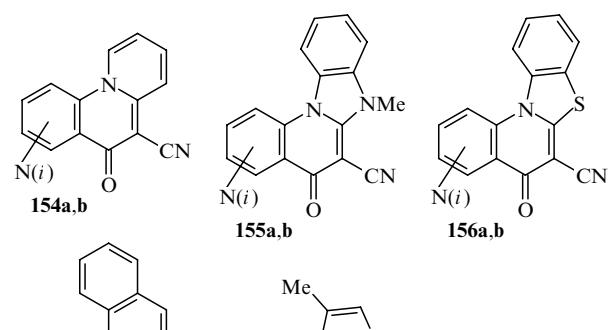
1,8-Нафтиридин-3-карбоксамиды **152** — исходные соединения для получения веществ с противогипертонической, противовоспалительной и антиагрессивной активностью — синтезированы на основе 2-аминоникотиновой кислоты и амидоэфиров **153**. Реакция идет через стадию образования хлорангидрида 2-аминоникотиновой кислоты и соли из амидоэфира **153** с POCl<sub>3</sub>. Последующее взаимодействие этих интермедиатов приводит к продукту С-ацилирования. Его конденсация дает соединение **152**.<sup>172</sup>



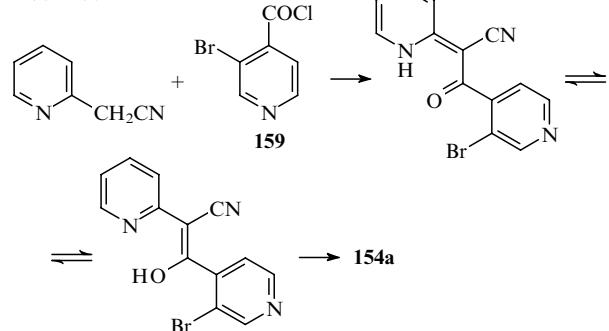
#### 5. Ацилирование $\alpha$ -гетарилацетонитрилов

#### галогензамещенными хлорангидридами никотиновой и изоникотиновой кислот

Конденсированные азагетарено-1,7-нафтиридины **154a–158a**, содержащие атом азота в узловом положении, получены реакцией хлорангидрида 3-бромизоникотиновой кислоты (**159**) с 2-цианометильными производными пиридина, 1-метилбензоимидазола, бензо-1,3-тиазола, хинолина или 4-метил-1,3-тиазола с последующей циклизацией образующихся С-ацильных производных при нагревании до температуры плавления или при кипячении в *N*-метил-2-пирролидоне (как это показано на примере получения соединения **154a**).<sup>173</sup>

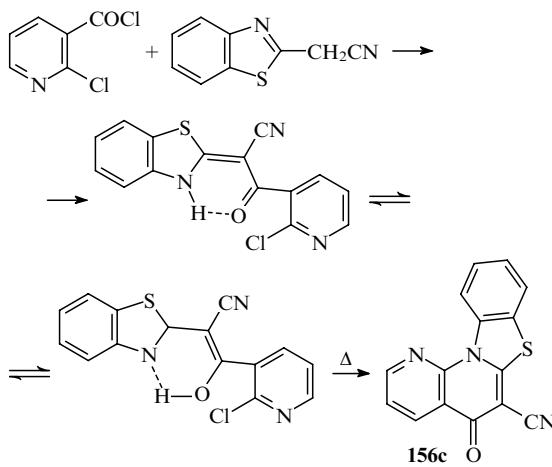


*i* = 7 (a), 6 (b).



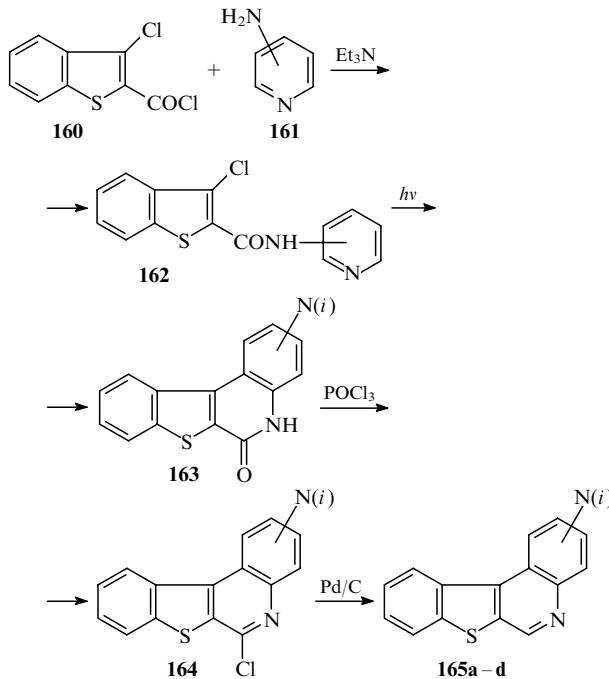
Аналогичной реакцией 2-цианометильных производных гетаренов с хлорангидридом 4-хлорникотиновой кислоты получены аннелированные азагетарено-1,6-нафтиридины **154b–158b**.<sup>173</sup> В этом случае промежуточные С-ацильные производные выделить не удалось из-за их легкой циклизации в соединения **154b–158b**. В синтезе аналогов нафтиридинов **154b–158b** использован хлорангидрид 4,6-дихлорникотиновой кислоты.<sup>174</sup>

Продукт взаимодействия 2-цианометилбензо-1,3-тиазола с 2-хлорникотинилхлоридом при кипячении в ДМФА циклизуется в производное бензотиазоло[3,2-*a*]-1,8-нафтиридин-4-она **156c**.<sup>173</sup>



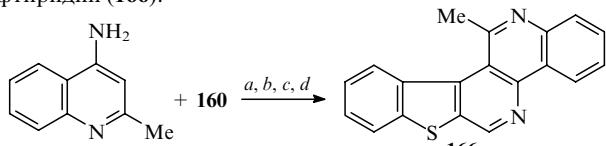
## 6. Фотоциклизация аминопиридинов с хлорангидридами *орт*-хлорзамещенных гетаренкарбоновых кислот

Взаимодействием хлорангидрида 3-хлорбензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (**160**) с 2-, 3- или 4-аминопиридинами **161** в бензole в присутствии триэтиламина получены амиды **162**, фотоциклизация которых (УФ-облучение ртутной лампой среднего давления, 450 Вт) приводит к нафтиридинам **163**.<sup>175</sup> Их дезоксигенирование действием  $\text{POCl}_3$  и последующее дехлорирование соединений **164** приводит к [1]бензо-тиено-N(1),N(*i*)-нафтиридинам **165a–d**.



*i* = 5 (a), 6 (b), 7 (c), 8 (d).

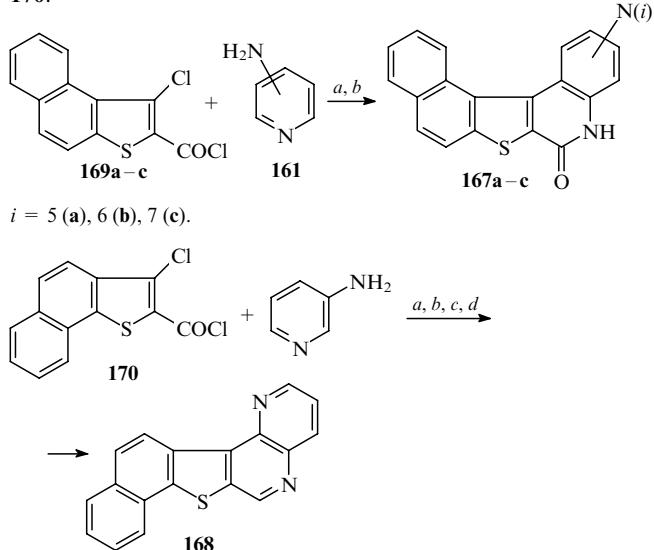
Аналогично из хлорангидрида **160** и 4-амино-2-метилхинолина получен 1-метилбензо[*h*][1]бензотиено[2,3-*c*]-1,6-нафтиридин (**166**).<sup>176</sup>



*a*)  $\text{Et}_3\text{N}$ ; *b*)  $h\nu$ ; *c*)  $\text{POCl}_3$ ; *d*)  $\text{Pd/C}$ .

Фотоциклизация — одна из стадий синтеза нафто-тиено-N(1),N(*i*)-нафтиридинов **167a–c**, **168** из хлорангидридов

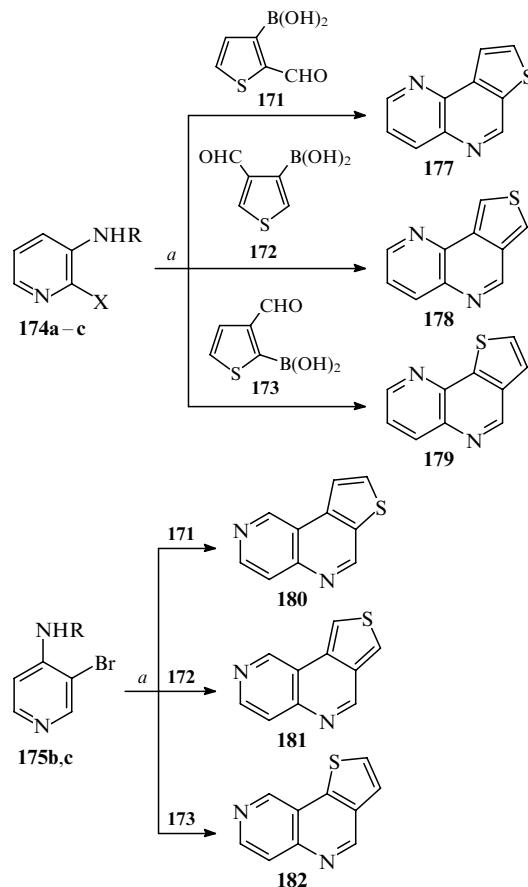
вицинальных хлорнафтотиофенкарбоновых кислот **169a–c**, **170**.<sup>177</sup>



*a*)  $\text{PhH}$ ,  $\Delta$ , 4 ч; *b*)  $h\nu$  (Hg-лампа, 450 Вт), 1%-ный  $\text{MeOH}$  в  $\text{PhH}$ , 3 ч; *c*)  $\text{POCl}_3$ ,  $\Delta$ , 4 ч; *d*) 10%  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ – $\text{PhH}$  (1:1), 20°C, 24 ч.

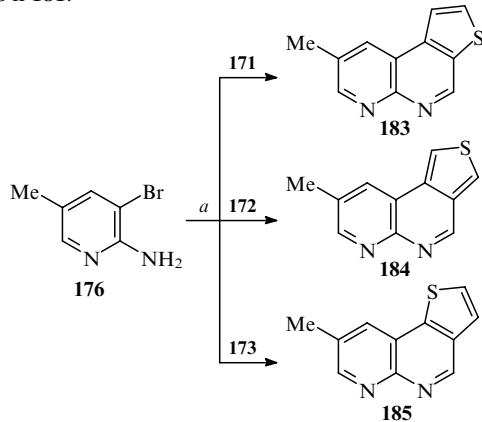
## 7. Синтез нафтиридинов, конденсированных с тиофеновым циклом

В работах<sup>178–181</sup> для получения изомерных N(1),N(*i*)-нафтиридинов предложен одностадийный синтез, заключающийся в катализируемом  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  кросс-сочетании тиофенборных кислот **171**, **172** или **173**, содержащих в *орт*-положении



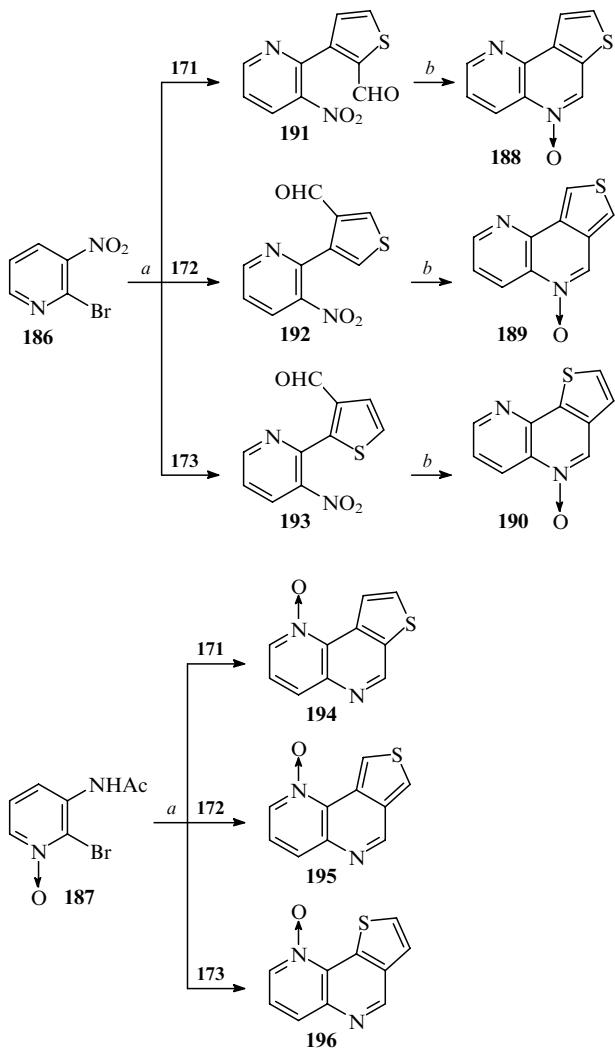
$\text{R} = \text{H}$ :  $\text{X} = \text{Cl}$  (**a**),  $\text{Br}$  (**b**);  $\text{R} = \text{Ac}$ ,  $\text{X} = \text{Br}$  (**c**);  
*a*)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DME}$  или  $\text{DMF}$ .

формильную группу, с *o*-аминогетарилгалогенидами 174–176. Продукты кросс-сочетания в ходе реакции самоизвестно циклизуются, давая тиофенонафтиридины 177–185 с соединением колец всех возможных типов. Изучено влияние количества используемого катализатора, природы основания и времени реакции на выход нафтиридинов 178 и 181.<sup>180</sup>

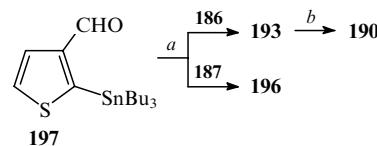


a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME или DMF.

При использовании в реакции кросс-сочетания с формилтиофенональными кислотами 171–173 2-бром-3-нитропиридины 186 образуются тиено-1,5-нафтиридин-5-оксиды 188–190. Однако в этом случае для циклизации продуктов кросс-сочетания 191–193 необходима обработка  $\text{FeSO}_4$  в  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

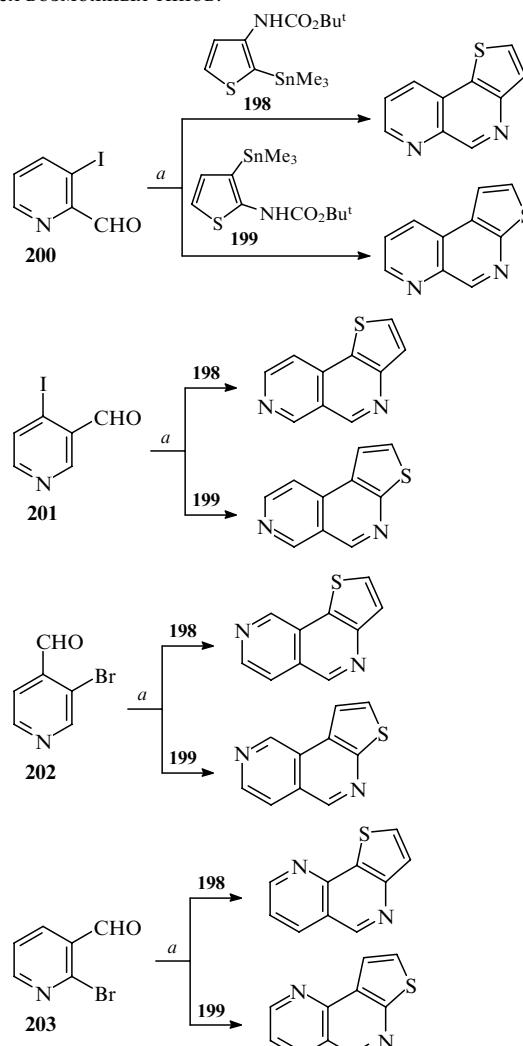


Изомерные тиено-1,5-нафтиридин-9-оксиды 194–196 получаются при кросс-сочетании формилборных кислот 171–173 с 3-ацетиламино-2-бромпиридиноксидом (187). Для реакции кросс-сочетания с аренгалогенидами 186 и 187 вместо арилборных кислот можно использовать 2-трибутилстанил-3-формилтиофен 197. Смесь изомерных *N*-оксидов 190 и 196 образуется при окислении тиенонафтиридина 179 *m*-хлорпербензойной кислотой.<sup>181</sup>



a)  $\text{Pd}(0)$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME или DMF; b)  $\text{FeSO}_4$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ .

Взаимодействие вицинальных триметилстанильных производных *трем-бутилкарбониламинотиофенов* 198 и 199 с галогензамещенными пиридинкарбальдегидами 200–203 в присутствии  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuO}$  и бис(дифенилфосфино)-бутана приводит к конденсированным тиенонафтиридинам всех возможных типов.<sup>182</sup>

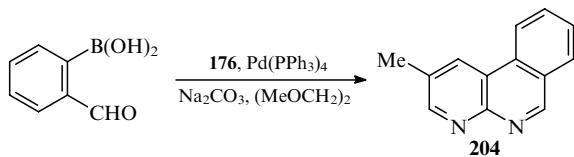


a)  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$ .

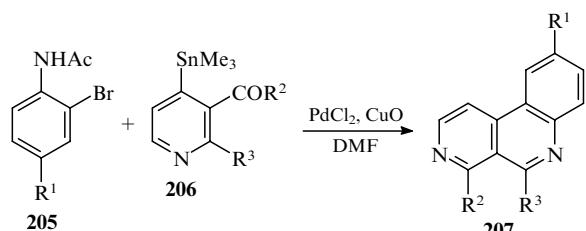
Сделан анализ фотоэлектронных спектров всех изомерных тиенонафтиридинов с использованием полуэмпирических методов расчета энергий ионизации молекулярных орбиталей.<sup>183, 184</sup>

Реакция кросс-сочетания, катализируемая комплексами нульвалентного палладия, применена для получения других аннелированных нафтиридинов. Так, взаимодействием

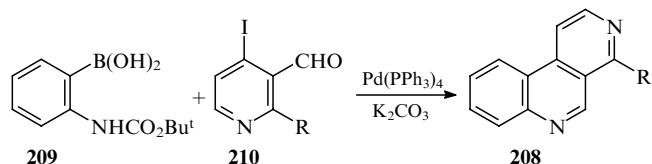
бромаминопиридина **176** с 2-формилфенилборной кислотой синтезирован 9-метилбензо[*c*]-1,8-нафтиридин (**204**).<sup>178</sup>



Кросс-сочетание *o*-бромацетанилидов **205** с триметилстанилированными пиридиновыми кетонами **206** в присутствии  $\text{PdCl}_2$  и  $\text{CuO}$  в ДМФА приводит к бензо[*c*]-2,7-нафтиридинам **207**.<sup>185</sup> Бензо[*c*]-2,7-нафтиридины **208** получены кипячением 2-*трет*-буксикарбониламинофенилборной кислоты (**209**) с замещенными иодникотинальдегидами **210** в присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в смеси спирта и толуола.<sup>186</sup>



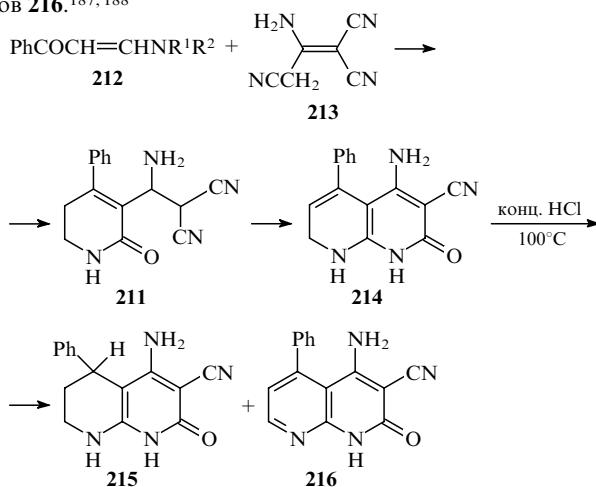
$\text{R}^1 = \text{H, Me, OMe}; \text{R}^2 = \text{H, Me}; \text{R}^3 = \text{H, OMe}.$



$\text{R} = \text{F, Cl, CONPr}_2^i.$

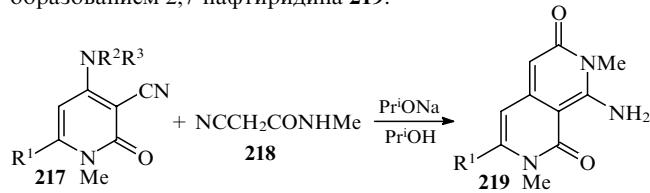
## 8. $\beta$ -Енаминокарбонильные соединения в синтезе нафтиридинов

В синтезе изомерных нафтиридинов уже в течение длительного времени успешно используют  $\beta$ -енаминокарбонильные соединения. Так, пиридон **211**, полученный взаимодействием  $\beta$ -енаминокетона **212** с 4,4-дициано-3-аминобут-2-енитрилом (**213**), циклизуется, давая замещенный 1,2,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-он **214**. Под действием концентрированной соляной кислоты при  $100^\circ\text{C}$  соединение **214** подвергается диспропорционированию с образованием смеси гексагидро- (**215**) и дигидропроизводных 1,8-нафтиридин-2-онов **216**.<sup>187, 188</sup>



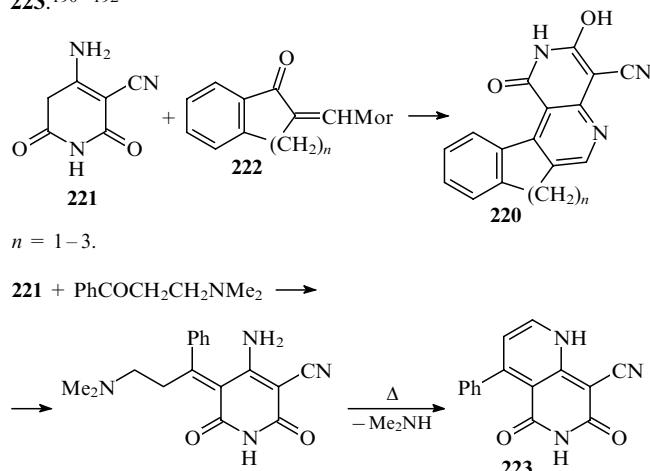
При взаимодействии 4-диалкиламинопиридинов **217**, содержащих  $\beta$ -енаминоамидный фрагмент, с *N*-метилцианоацетамидом (**218**) происходят замещение эндоцикличес-

кой аминогруппы и последующая циклизация с образованием 2,7-нафтиридина **219**.<sup>189</sup>



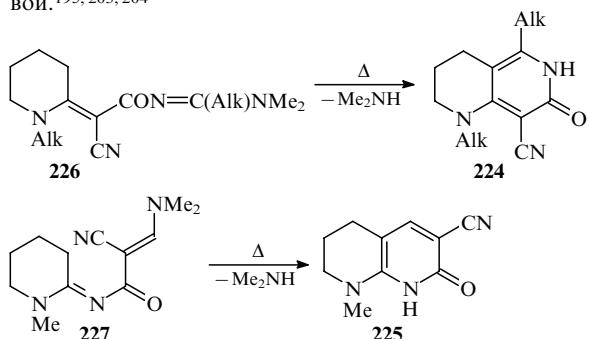
$\text{R}^1 = \text{Ph, 4-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4; \text{R}^2 = \text{Et, Ph, CH}_2\text{Ph, CH}_2\text{CH(OEt)}_2; \text{R}^3 = \text{H, CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{H}_2.$

Один из подходов к построению конденсированных 1,6-нафтиридинов **220** — взаимодействие 4-амино-2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридинкарбонитрила (**221**) с циклическими  $\beta$ -енаминокетонами **222**. При взаимодействии пиридиниона **221** с 3-диметиламино-1-фенилпропан-1-оном образуется 1,5,6,7-тетрагидро-1,6-нафтиридин-5,7-дион **223**.<sup>190–192</sup>



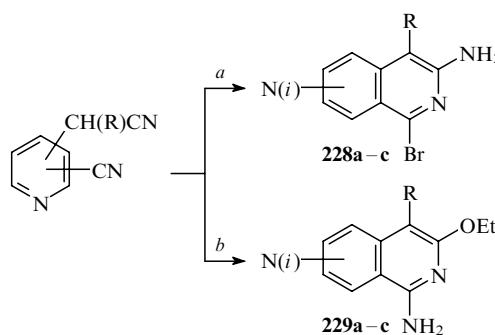
Перспективными исходными веществами в синтезе гидрированных производных нафтиридинов **224**, **225** являются енаминоамиды **226** и **227**, содержащие  $\beta$ -енамино-карбонильный фрагмент.<sup>193–204</sup>

Изучение кинетики этих реакций показало, что скорость циклизации соединений **226** значительно выше, чем амида **227**, что связано с большей делокализацией положительного заряда в амидиновой системе по сравнению с енаминовой.<sup>195, 203, 204</sup>

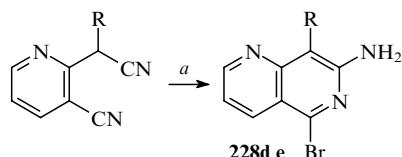


## 9. Циклизация 1,5-динитрилов и 1,5-амино(амидо)нитрилов пиридинового ряда

Кислотный гидролиз нитрилов 3- или 4-цианопиридилацетонитрилов или их взаимодействие с этилатом натрия приводит к изомерным аминопроизводным нафтиридинов **228a–c** и **229a–c**. Гидролизом 2-цианометилникотинонитрилов получены 1,6-нафтиридины **228d, e**.<sup>144, 205</sup>

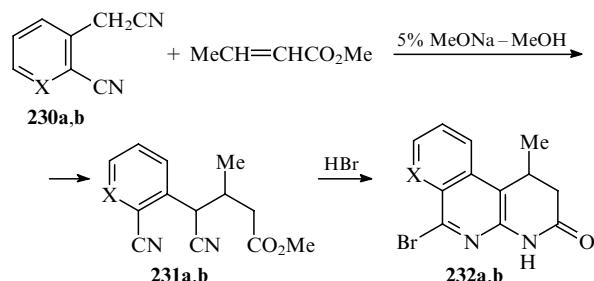


R = H; i = 6, 7; R = Me, i = 6; a) HBr; b) EtONa.



R = H, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; a) 30% HBr–AcOH.

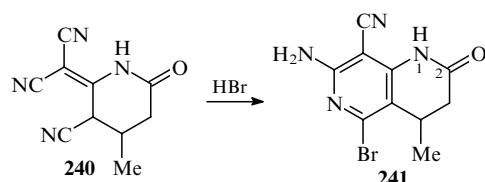
Нитрилы 2-цианофенил- (230a) или 2-циано-3-пиридиликкусных кислот 230b реагируют с метилквотонатом с образованием аддуктов 231a,b. Последующая циклизация соединений 231a,b в условиях кислотного катализа дает соответствующие пиридо- и бензо[c]-1,8-нафтиридины 232a,b — потенциальные препараты для лечения сердечной недостаточности, стенокардии и гипертонии.<sup>206, 207</sup>



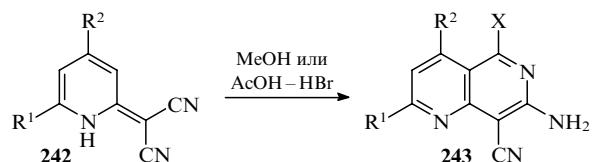
X = CH (a), N (b).

Метоксигруппа в 5-циано-6-метокси-3,4-дигидро-2(1*H*)-пиридонах 233 замещается малононитрилом, метилциано-ацетатом или цианоацетамидом. Интермедиаты 234–236 циклизуются в кислотной или основной средах с образованием 3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1*H*)-онов 237–239 (схема 4).<sup>208, 209</sup>

Циклизацией пиперидона 240 получен моногидрат 1,6-нафтиридина 241. Методом PCA установлено, что связь C(2)–N(1) (1.362 Å) длиннее, чем в других циклических амидах вследствие меньшего сопряжения с карбонильной группой.<sup>210</sup>

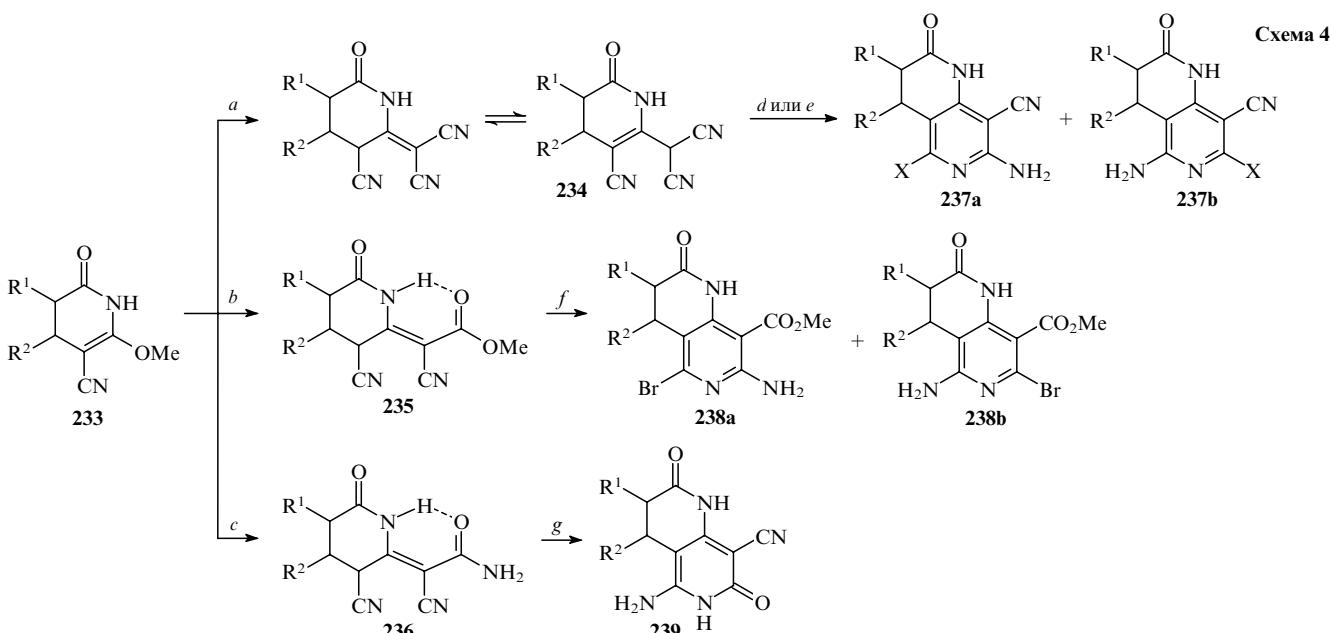


С использованием динитрилов 242 осуществлен региоселективный синтез 7-амино-8-циано-1,6-нафтиридинов 243.<sup>211, 212</sup>



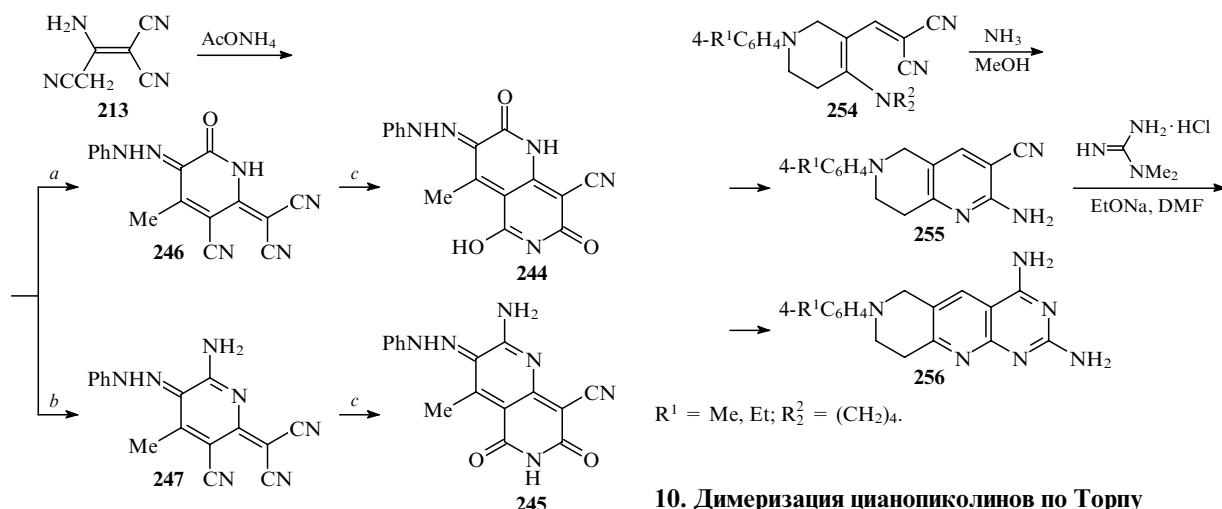
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, Et; X = Br, OMe.

В синтезе нафтиридинонов 244, 245 использованы реакции 4,4-дициано-3-аминобут-2-енитрила (213) с монофенилгидразонами  $\alpha$ -дикетонов. Циклизацию промежуточных динитрилов 246, 247 осуществляют действием смеси AcOH и HCl.<sup>213</sup>



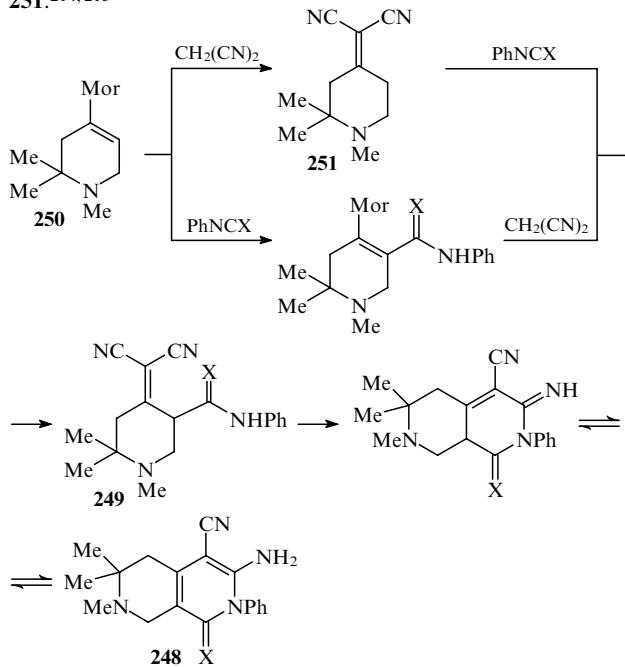
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, Me, Ph; a) CH<sub>2</sub>(CN)<sub>2</sub>; b) NCCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me; c) NCCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>; d) HX, X = Cl, Br; e) MeONa, MeOH, X = OMe; f) HBr; g) OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O или RO<sup>-</sup>, ROH.

Схема 4

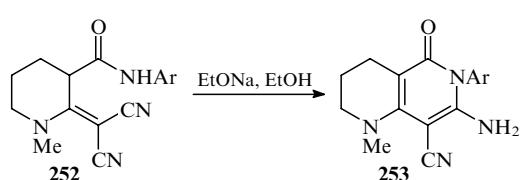


a)  $PhNN = C(Ac)CO_2Et$ ; b)  $PhNN = C(Ac)CN$ ; c)  $AcOH, HCl$ .

Енаминонитрилы 2,7-нафтиридинона(тиона) **248** получены циклизацией амида(тиоамида)нитрилов **249**, синтезируемых из енамина **250** или замещенного малононитрила **251**.<sup>214, 215</sup>



1-Метил-2-дицианометилиденпiperидин-3-карбанилиды **252** при обработке этилатом натрия в спирте претерпевают циклизацию с образованием частично гидрированных 1,6-нафтиридин-5(6*H*)-онов **253**.<sup>216</sup>

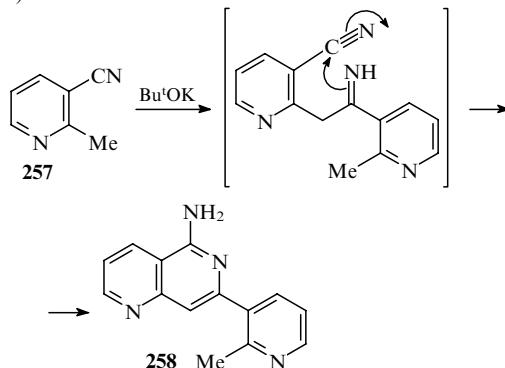


Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

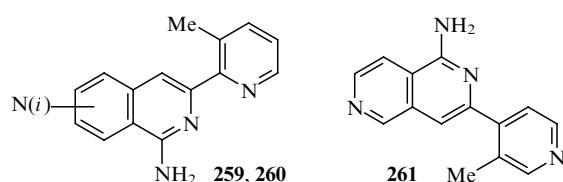
Аммонолиз енаминов **254**, полученных из 1-арил-3-(2,2-дициановинил)-4-пиперид-4-онов, приводит к 2-амино-6-арил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинам **255**, используемых в синтезе аналогов птеридинов **256**.<sup>211</sup>

## 10. Димеризация цианопиколинов по Торпю

Димеризация 2-метилникотинонитрила (**257**) под действием *трет*-бутилата калия, включающая внутримолекулярное присоединение имина к нитрилу на стадии циклизации, приводит к 5-амино-7-(2-метил-3-пиридинил)-1,6-нафтиридину (**258**).<sup>130</sup>



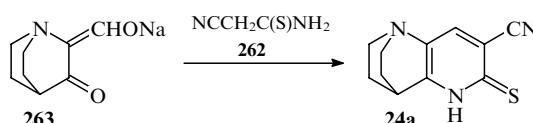
Аналогично из соответствующих цианопиколинов получены 8-амино-1,7-, 1-амино-2,6- и 1-амино-2,7-нафтиридины **259**–**261**, обладающие сильным бактерицидным и фунгицидным действием.<sup>144</sup>



$i = 6, 7.$

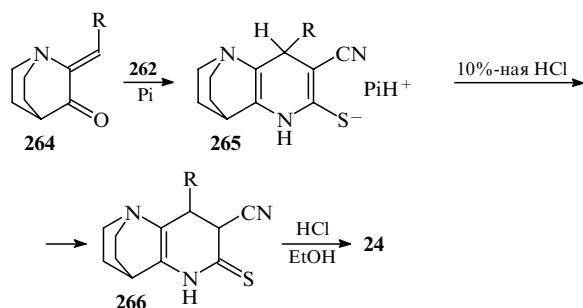
## 11. Конденсация пиперидонов с цианотиоацетамида(тиоацетамида)амидаами

Конденсацией цианотиоацетамида (**262**) с натриевой солью 2-формилхинукил-3-она (**263**) в спирте в присутствии AcOH получен 1,5-нафтиридин-2(1*H*)-тион **24a**.<sup>106</sup>



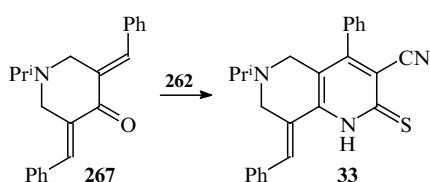
Конденсация цианотиоацетамида (**262**) с 2-арилметилен-3-оксохинукилдинами **264** в присутствии пиперидина приводит к образованию относительно стабильных солей **265**, которые в кислой среде превращаются в 3,4-дигидро-1,5-нафтиридинтионы **266**. Последние при кипя-

чении в смеси  $\text{HCl}$  –  $\text{EtOH}$  дают нафтиридинтоны **24**, образующиеся также при непосредственном кипячении солей **265** в спиртовом растворе  $\text{HCl}$ .

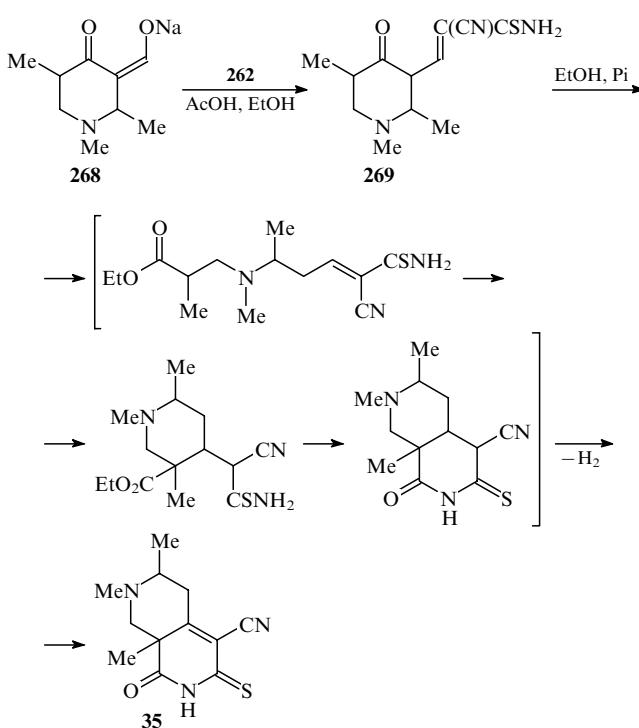


$\text{R} = \text{H}, \text{Ph}, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{Pi}$  — пиперидин.

Частично гидрированный 1,6-нафтиридинтон **33** получен в результате взаимодействия 3,5-бис(фенилметилен)-1-изопропил-4-пиперидона (**267**) и амida **262**.<sup>107</sup>

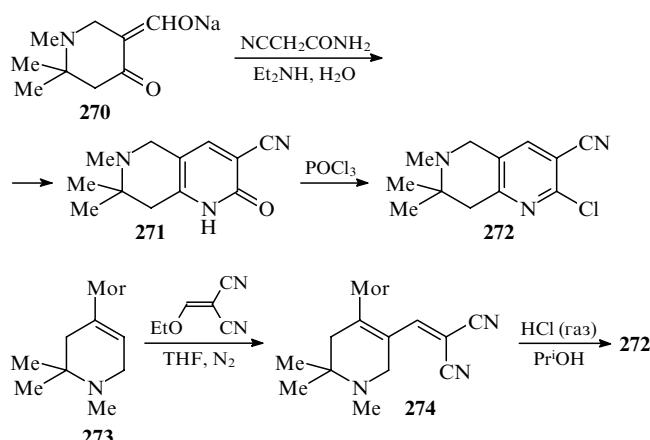


Взаимодействие соли **268** с амидом **262** в спирте в присутствии  $\text{AcOH}$  проходит по типу реакции Кневенагеля и приводит к аддукту **269**, который при кипячении в спирте в присутствии катализитического количества пиперидина, претерпевает рециклизацию с образованием 2,7-нафтиридина **35**. Соединение **35** получается в результате каскадной реакции, включающей кислотное расщепление по Кляйзену, внутримолекулярное присоединение по Михаэлю, взаимодействие тиоамидной и сложноэфирной групп и дегидрирование.<sup>110</sup>

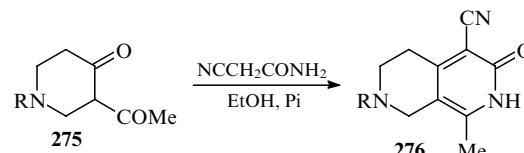


Циклопонденсацией пиперидона **270** с цианоацетамидом в присутствии диэтиламина получен 1,6-нафтиридинон **271**,

который под действием  $\text{POCl}_3$  дает хлорпроизводное **272**.<sup>217</sup> Соединение **272** получено также в результате конденсации енамина **273** с этоксисметиленмалонитрилом и последующей циклизации интермедиата **274**.<sup>217</sup>



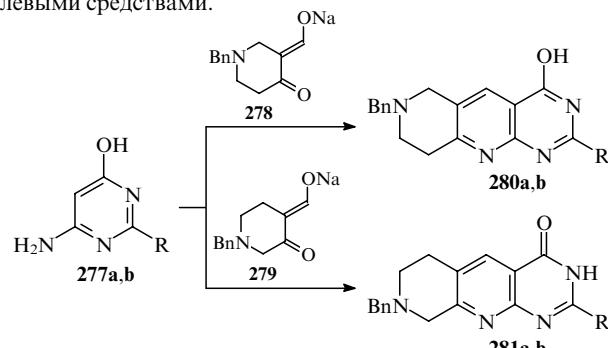
Кипячение 1,3-дикарбонильных соединений **275** с цианоацетамидом в спирте в присутствии пиперидина приводит к производным 2,7-нафтиридина **276**, используемым в составе препаратов для лечения органов кровообращения.<sup>218</sup>



$\text{R} = \text{H, Alk, Ph, Ac, Bn, 4-пиридинил}.$

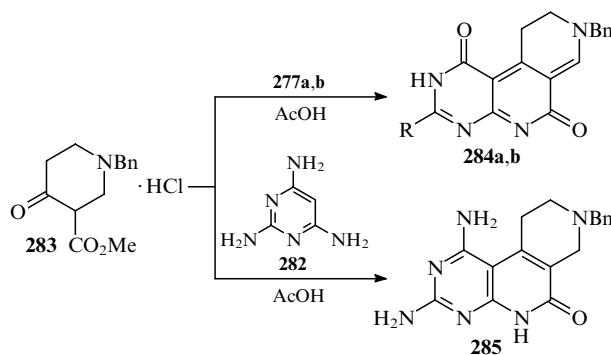
## 12. Циклопонденсация пиперидонов с аминопиримидинами

При нагревании ( $100^\circ\text{C}$ , 3 ч) аминопиримидинов **277** с солями изомерных гидроксисметиленпиперидонов **278**, **279** в 85%-ной ортофосфорной кислоте образуются замещенные тетрагидропиримидо[4,5-*b*]-1,6- (**280a,b**)<sup>219</sup> и -1,7-нафтиридины **281a,b**,<sup>220</sup> являющиеся потенциальными противоопухолевыми средствами.

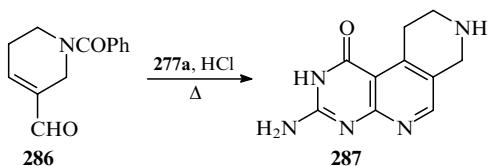


$\text{R} = \text{NH}_2$  (a),  $\text{OH}$  (b).

Кипячением аминопиримидинов **277a,b** и **282** с хлоргидратом метилового эфира 1-бензил-4-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (**283**) в ледяной уксусной кислоте получены пиримидо[4,5-*c*]-2,7-нафтиридин-6-оны **284a,b**, **285**; соединения **284b** и **285** в концентрациях  $10^{-5}$  и  $2 \cdot 10^{-6}$  моль · л<sup>-1</sup> соответственно *in vitro* ингибируют рост злокачественных клеток при лейкемии на 50%.<sup>221</sup>

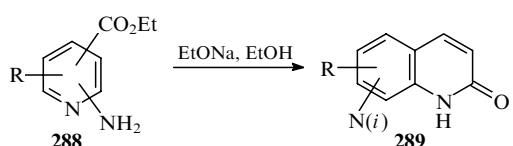


Аналогичная конденсация в присутствии  $\text{HCl}$  в этаноле аминопиридина **277a** и гидрированного 3-формилпиридины **286** приводит к тетрагидропирамидо[4,5-*c*]-2,7-нафтиридину **287** в смеси с его 7-бензоильным производным.<sup>219, 222</sup>

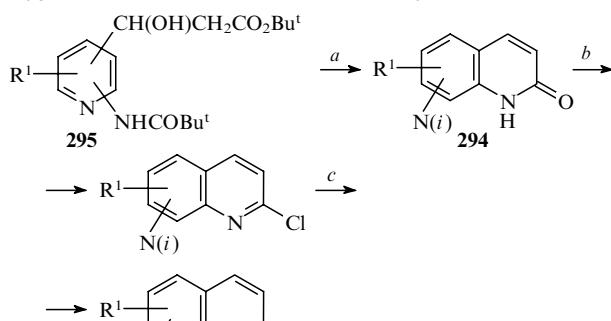
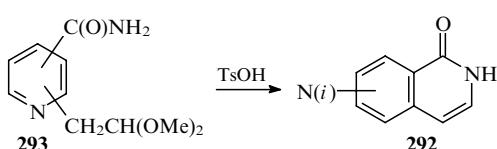
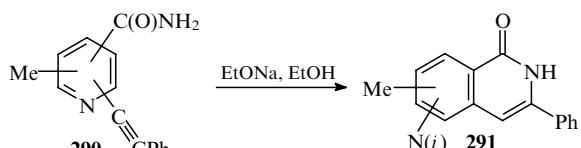


### 13. Другие общие методы синтеза нафтиридинов

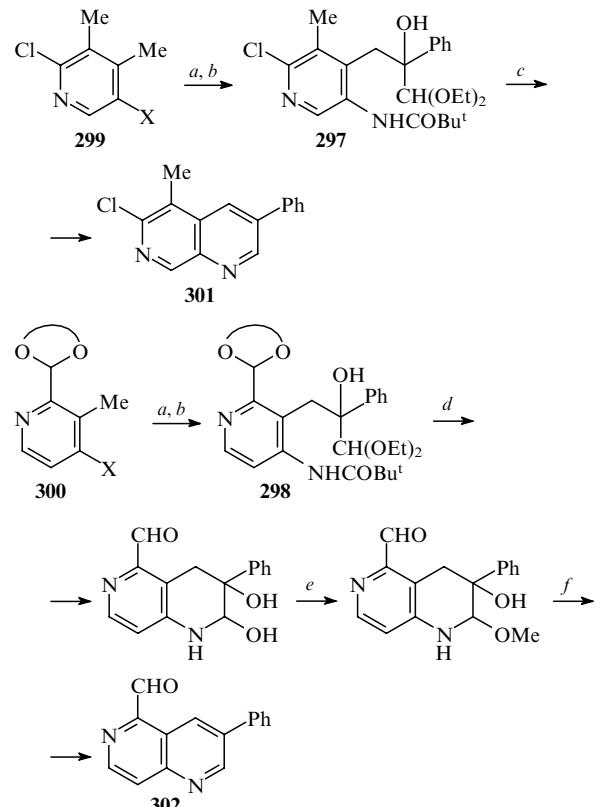
Ниже приведены синтезы нафтиридинов, исходными веществами в которых являются производные пиридина, содержащие в вицинальном положении амино- или защищенную аминогруппу и карбонильную группу или ее синтетический эквивалент. Циклизацию осуществляют действием основных или кислотных реагентов.



$R = \text{H, Me}; i = 5-8.$



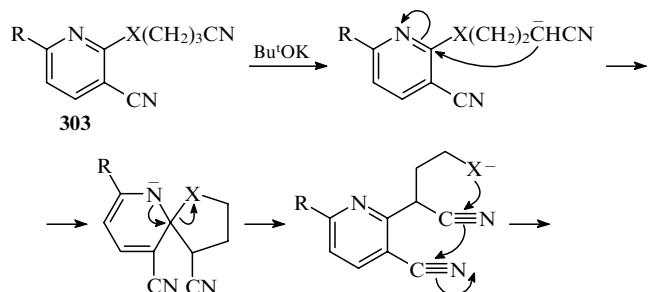
$i = 6-8; R^1 = \text{H, Me, Cl}; R^2 = \text{Alk}; X = \text{O, S}; a) 3 \text{ M HCl}; b) \text{POCl}_3, \Delta; c) 4-\text{HXC}_6\text{H}_4\text{OCH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{R}^2, \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ или NaH, DMSO}.$

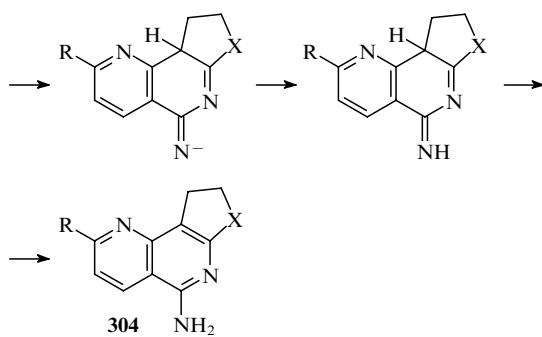


a)  $\text{Bu}^n\text{Li}$ ; b)  $(\text{EtO})_2\text{CHCOPh}$ ; c)  $\text{HCl}$ ; d)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; e)  $\text{MeOH, H}_3\text{PO}_4$ ; f) диазабициклоундекен, диоксан,  $\Delta$ .

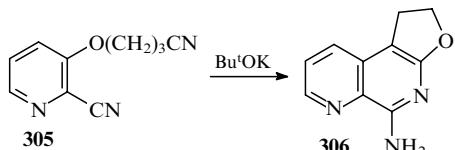
Циклизацией аминопиридинакриловых эфиров **288** в спирте в присутствии этилата натрия синтезированы  $\text{N}(1),\text{N}(i)$ -нафтиридин-2(1 $H$ )-оны **289**.<sup>223</sup> Циклизация этилнилпиридинкарбоксамидов **290** в аналогичных условиях приводит к производным 1,6-, 1-7-, 2,6- и 2,7-нафтириденов **291**.<sup>224</sup> Нафтиридины **292** получены кипячением вицинальных (2,2-диметоксиэтил)пиридинкарбоксамидов **293** с *пара*-толуолсульфокислотой в бензole.<sup>224</sup>  $\text{N}(1),\text{N}(i)$ -Нафтиридин-2(1 $H$ )-оны **294**, полученные кипячением в диоксане в присутствии 3 М раствора  $\text{HCl}$  вицинальных (1-гидрокси-2-*трем*-бутилкарбонил)аминопиридинов **295**, использованы в синтезе производных нафтиридинов **296**, обладающих гербицидными и фунгицидными свойствами, эффективных для защиты посевов хлопчатника, соевых бобов и сахарного тростника.<sup>225, 226</sup> Внутримолекулярная циклизация замещенных *трем*-бутилкарбониламинопиридинов **297** и **298**, синтезированных в две стадии из соединений **299** и **300**, приводит к 1,7- (**301**) и 1,6-нафтиридинам **302**.<sup>227</sup>

2-(3-Цианопропилокси- или -тио)пиридин-3-карбонитрилы **303** в результате внутримолекулярной нуклеофильной перегруппировки, аналогичной перегруппировке Смайлса, превращаются в конденсированные 1,6-нафтиридины **304**.<sup>228-230</sup> Аналогичной циклизацией 2-пиридинкарбонитрила **305** получен дигидрофуро[3,2-*f*]-1,7-нафтиридин **306**.<sup>231</sup>

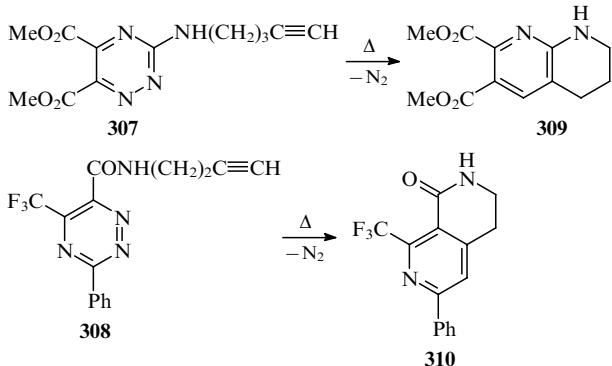




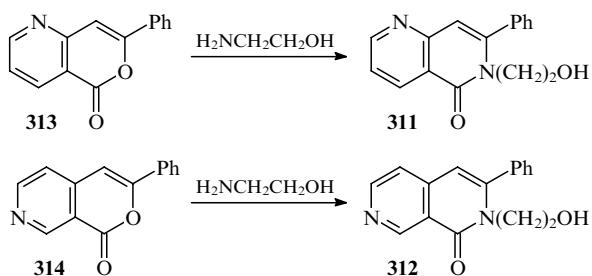
$X = S, R = H; X = O, R = Me.$



Замещенные 1,2,4-триазины при термолизе распадаются с выделением азота. Термолиз соединений 307 и 308, имеющих в боковой цепи этинильный заместитель, приводит к замещенным нафтиридинам 309<sup>232</sup> и 310.<sup>233</sup>

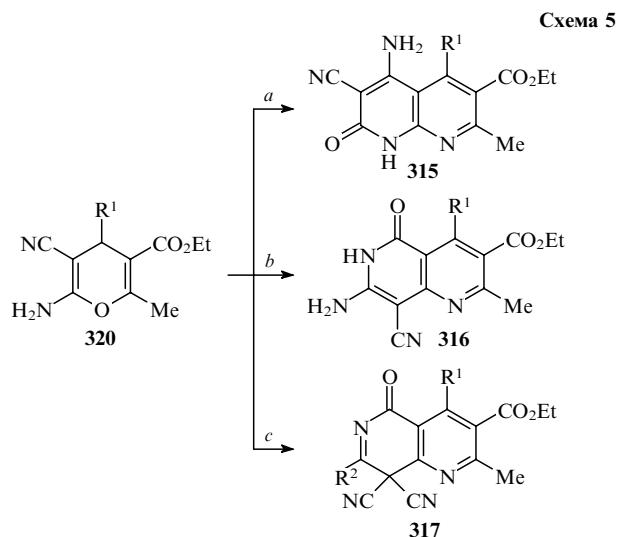


*N*-Гидроксиэтилзамещенные 1,6- (311) и 2,7-нафтиридоны 312 получены кипячением изомерных пиранопиридинов 313 и 314 с этианоламином.<sup>234</sup>

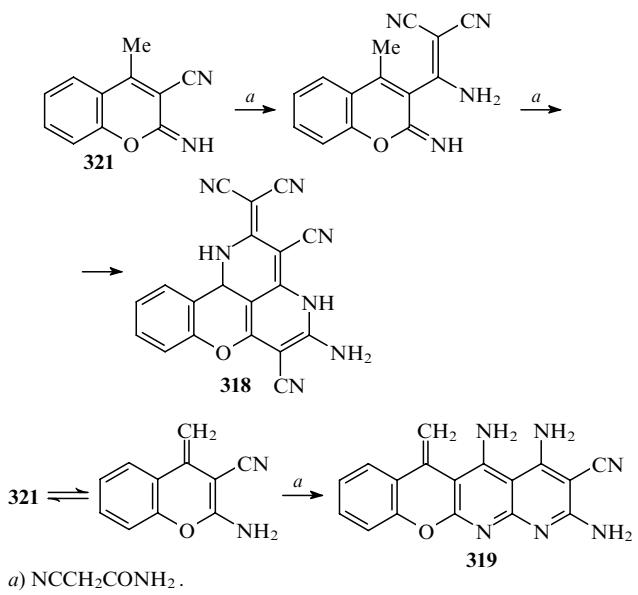


В синтезе 1,8- (315), 1,6-нафтиридов 316, 317 и аннелированных систем 318 и 319 использованы реакции пиранов 320 и 321 с малононитрилом и его производными. Реакции проводят в спирте в присутствии пиперидина (схема 5).<sup>235–237</sup>

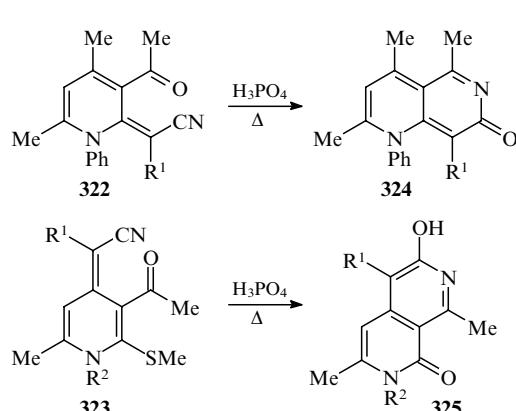
2-Цианометилен- (322) и 4-цианометилен-3-ацетил-пиридины 323 при нагревании (130°C, 30–45 мин) в 85%-ной ортофосфорной кислоте подвергаются циклизации с образованием производных 1,6- (324) и 2,7-нафтиридов 325 (схема 6).<sup>238</sup>



$R^1 = 2-ClC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 4-MeC_6H_4;$   
 $a) NCCH_2CONH_2; b) CH_2(CN)_2; c) R^2CH = C(CN)_2; R^2 = Alk, Ar.$



$a) NCCH_2CONH_2.$



$R^1 = CN, CO_2Et; R^2 = Ph, 4-MeOC_6H_4.$

## V. Заключение

Приведенные в обзоре данные позволяют сделать вывод о наличии общих и доступных способов получения разнообразных замещенных нафтиридинов. Синтез может быть осу-

ществлен в одних и тех же условиях и в однотипной аппаратуре. Разнообразные типы биологической активности, которую проявляют многие производные нафтиридинов, и простота их получения делают эти соединения привлекательными объектами для поиска новых высокоеффективных медицинских препаратов с помощью комбинаторного синтеза.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

## Литература

1. A.Reissert. *Berichte*, **26**, 2137 (1893)
2. B.Bobranski, E.Sucharda. *Berichte*, **60**, 1081 (1927)
3. G.Koller. *Berichte*, **60**, 1918 (1927)
4. N.Ikekawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 263 (1958)
5. N.Ikekawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 401 (1958)
6. N.Ikekawa. *Chem. Pharm. Bull.*, **6**, 269 (1958)
7. G.Giacomello, F.Gualtieri, F.M.Riccieri, M.L.Stein. *Tetrahedron Lett.*, 1117 (1965)
8. R.Tan, A.Taurins. *Tetrahedron Lett.*, 2737 (1965)
9. C.F.H.Allen. *Chem. Rev.*, **47**, 275 (1950)
10. W.W.Paudler, T.J.Kress. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **11**, 123 (1970)
11. H.C.van der Plas, M.Wozniak, H.J.W.van den Haak. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **33**, 95 (1983)
12. W.W.Paudler, R.M.Sheets. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **33**, 147 (1983)
13. М.Вейс, Ч.Гаузер. В кн. *Гетероциклические соединения. Т. 7.* (Под ред. В.Г.Яшунского). Мир, Москва, 1965. С. 155
14. J.Pomorski. *Wiad. Chem.*, **24**, 773 (1970)
15. D.G.Wibberley. In *Heterocyclic Compounds. Ser. 1. Vol. 4.* Interscience, New York, 1973. Р. 167
16. Y.Hamada, I.Takeuchi. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **32**, 602 (1974)
17. W.Czuba. *Wiad. Chem.*, **32**, 91 (1978)
18. В.Чуба. *Химия гетероциклических соединений. 3* (1979)
19. J.A.Bajgrowicz, W.Czuba. *Wiad. Chem.*, **33**, 235 (1979)
20. W.Czuba. *Wiad. Chem.*, **34**, 263 (1980)
21. W.Czuba. *Wiad. Chem.*, **34**, 593 (1980)
22. W.Czuba. *Wiad. Chem.*, **35**, 441 (1981)
23. M.Brufani, D.Duranti, G.Giacomello. *Gazz. Chim. Ital.*, **89**, 2328 (1959); *Chem. Abstr.*, **55**, 5081h (1961)
24. M.Brufani, W.Fedeli, G.Giacomello, F.M.Riccieri, A.Vaciago. *Atti Acad. Nazl. Lincei, Rend., Classe Sci. Fis., Mat. Nat.*, **40**, 187 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 11464a (1966)
25. Y.Besidsky, K.Luthman, A.Claesson, C.J.Fowler, I.Csöregi, U.Hacksel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 465 (1995)
26. P.W.Codding, M.B.Szkaradzinska, A.W.Roszak, L.J.Aha, T.J.Hagen, J.M.Cook. *Can. J. Chem.*, **66**, 2981 (1988)
27. B.Pniewska, A.Rykowski, R.Anulewicz. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **46**, 2198 (1990)
28. B.Pniewska, R.Anulewicz. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **43**, 2198 (1987)
29. M.Datta, S.S.Hannan, A.N.Talukdar. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **51**, 978 (1995)
30. T.Kurihara, M.Katsuda, K.Nasu, M.Inoue, M.Do. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5551 (1985)
31. H.Bock, T.T.H.Van, H.Schödel. *Monatsh. Chem.*, **127**, 391 (1996)
32. WO 96 39406 PCT; *Chem. Abstr.*, **126**, 117960 (1997)
33. C.J.Fahrni, A.Pfaltz, M.Neuburger, M.Zehnder. *Helv. Chim. Acta*, **81**, 507 (1998)
34. M.Maekawa, M.Munakata, S.Kitagawa, T.Kuroda-Sowa, Y.Suenaga, M.Yamamoto. *Inorg. Chim. Acta*, **271**, 129 (1998)
35. T.Siener, U.Mueller, M.Janes, U.Holzgrabe. *Pharmazie*, **53**, 442 (1998)
36. K.Chinnakali, H.-K.Fun, I.A.Rezak, P.Murugan, V.T.Ramakrishnan. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **54**, 781 (1998)
37. F.Zamora, M.Sabat, B.Lippert. *Inorg. Chim. Acta*, **282**, 237 (1998)
38. T.E.Peacock. *J. Chem. Soc.*, 1946 (1960)
39. S.F.Mason. *J. Chem. Soc.*, 493 (1962)
40. S.C.Wait Jr., J.W.Wesley. *J. Mol. Spectrosc.*, **19**, 25 (1966)
41. T.J.Kress. Ph. D. Thesis. Ohio University, Athens, 1967
42. A.H.Gawer, B.P.Dailey. *J. Chem. Phys.*, **42**, 2658 (1965)
43. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Org. Chem.*, **33**, 1384 (1968)
44. V.Oakes, H.N.Rydon. *J. Chem. Soc.*, 204 (1958)
45. H.C.Longuet-Higgins, C.A.Coulson. *J. Chem. Soc.*, 971 (1949)
46. S.Basu, R.Bhattacharya. *Proc. Natl. Inst. Sci. India*, **A23**, 1 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 864i (1958)
47. J.C.M.Henning. *J. Chem. Phys.*, **44**, 2139 (1966)
48. A.C.Boicelli, R.Daniel, A.Mangini, L.Lunazzi, G.Placucci. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1024 (1973)
49. C.L.Khetrapal, A.C.Kunwar. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **15**, 363 (1972)
50. C.L.Khetrapal, A.Saupe, A.C.Kunwar. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **17**, 121 (1972)
51. R.Danieli, L.Lunazzi, C.A.Veracini. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 19 (1976)
52. P.Morwell, A.R.Lacey. *Chem. Phys.*, **118**, 71 (1987)
53. A.Shiozawa, Y.Kogo, Y.Ichikawa, C.Komuro, M.Ishikawa, S.Kurashige, H.Miyazaki, H.Yamanaka, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5332 (1985)
54. M.B.Cox, P.Arjunan, S.K.Arora. *J. Antibiot.*, **44**, 885 (1991)
55. A.Gueiffier, A.Viols, Y.Blaiche, J.P.Chapat, O.Chavignon, J.C.Teulade, F.Fauvel, G.Grassy, G.Dauphin. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 765 (1997)
56. C.G.Mohan, P.C.Mishra. *Indian J. Biochem. Biophys.*, **34**, 429 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 200547 (1998)
57. M.Wozniak, M.Grzegorzek, P.Suryolo. *Liebigs Ann. Recl.*, 2601 (1997); *Chem. Abstr.*, **128**, 102020 (1998)
58. A.Albert. *J. Chem. Soc.*, 1790 (1960)
59. D.N.Bailey, D.M.Hercules, T.D.Eck. *Anal. Chem.*, **39**, 877 (1967)
60. W.Skoda, H.Bayzer. *Monatsh. Chem.*, **89**, 5 (1958)
61. M.Wozniak, M.Tomula. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 75 (1987); *РЖХим.*, 12 Б 1209 (1988)
62. W.Czuba. *Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim.*, **11**, 423 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 2454f (1964)
63. J.T.Carrano, S.C.Wait Jr. *J. Mol. Spectrosc.*, **46**, 401 (1973)
64. W.W.Paudler, T.J.Kress. *Chem. Ind. (London)*, 1557 (1966)
65. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 393 (1965)
66. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Org. Chem.*, **31**, 3055 (1966)
67. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 284 (1967)
68. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 561 (1968)
69. W.L.F.Armarego, T.J.Batterman. *J. Chem. Soc., B*, 750 (1966)
70. W.L.F.Armarego. *J. Chem. Soc., C*, 377 (1967)
71. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Org. Chem.*, **32**, 832 (1967)
72. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Org. Chem.*, **32**, 2616 (1967)
73. E.M.Hawes, D.G.Wibberley. *J. Chem. Soc., C*, 315 (1966)
74. E.M.Hawes, D.G.Wibberley. *J. Chem. Soc., C*, 1564 (1967)
75. E.L.Ezell, R.P.Thummel, G.E.Martin. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 817 (1984)
76. M.Prabhakaram, Q.Ching, M.S.Feather, B.J.Ortwerth. *Amino Acids*, **12**, 225 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 205845 (1997)
77. M.Munakata, S.-G.Yan, M.Maekawa, M.Akiyama, S.Kitagawa. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 4257 (1997)
78. W.W.Paudler, T.J.Kress. *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 547 (1967)
79. M.Wozniak, B.Szpakiewicz. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 87 (1987); *РЖХим.*, 11 Б 1151 (1988)
80. M.Wozniak, M.Tomula. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 83 (1989); *РЖХим.*, 23 Б 1158 (1990)
81. М.С.Бобылева, Н.С.Куликов. *Теорет. и эксперим. химия*, **25**, 626 (1989)
82. D.M.W.van den Ham, D.van der Meer. *Chem. Phys. Lett.*, **12**, 447 (1972); *Chem. Abstr.*, **76**, 119668 (1972)
83. R.Mueller, F.Doerr. *Z. Electrochem.*, **63**, 1150 (1959)
84. G.Fischer. *Chem. Phys. Lett.*, **21**, 305 (1973); *Chem. Abstr.*, **79**, 145544 (1973)
85. A.D.Jordon, G.Fischer, I.G.Ross. *J. Mol. Spectrosc.*, **87**, 345 (1981)
86. R.Bramley, B.J.McColl. *Mol. Phys.*, **29**, 649 (1975)
87. A.Albert, J.N.Philips. *J. Chem. Soc.*, 1294 (1956)
88. K.A.Allen, J.Cymerman-Craig, A.A.Diamantis. *J. Chem. Soc.*, 234 (1954)
89. A.Albert, A.Hampton. *J. Chem. Soc.*, 505 (1954)
90. A.Albert, W.L.F.Armarego. *J. Chem. Soc.*, 4237 (1963)
91. A.Albert, C.W.Rees. *Spec. Lect. Biochem. Univ. Coll. London*, 96 (1954); *Chem. Abstr.*, **52**, 8281i (1958)
92. R.Roullier, E.Laviron. *Electrochim. Acta*, 421 (1976)
93. R.Roullier, E.Laviron. *Electrochim. Acta*, 773 (1978)
94. K.Möller, O.Süs. *Ann. Chem.*, **612**, 153 (1958)
95. T.K.Adler, A.Albert. *J. Chem. Soc.*, 1794 (1960)

96. M.Wozniak, H.Jackiewicz. *Pol. J. Chem.*, **57**, 587 (1983)
97. Пат. 4308014 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **122**, 9884 (1995)
98. А.К.Шейнкман, Т.Н.Нездийминога, Т.С.Чмиленко. В кн. *Новое в химии азинов. (Тез. докл. 2-й Всесоюз. конф.).* Свердловск, 1985. С. 149
99. А.К.Шейнкман, Т.Н.Нездийминога, Т.С.Чмиленко. В кн. *Химия, биохимия и фармакология производных индола. (Тез. докл. 1-й Всесоюз. конф.).* Тбилиси, 1986. С. 179
100. А.К.Шейнкман, Т.Н.Нездийминога, Т.С.Чмиленко, Н.А.Клюев. *Химия гетероцикл. соединений*, 1218 (1986)
101. Пат. 125294 Польша; *Chem. Abstr.*, **105**, 191054 (1986)
102. Пат. 125299 Польша; *Chem. Abstr.*, **101**, 151826 (1984)
103. Пат. 125310 Польша; *Chem. Abstr.*, **105**, 191055 (1986)
104. W.Czuba, T.Kowalska, H.Poradowska, P.Kowalski. *Pol. J. Chem.*, **58**, 1221 (1984)
105. А.М.Шестопалов. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ АН СССР, Москва, 1991
106. А.М.Шестопалов, В.Н.Нестеров, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, В.Ю.Мортников, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков. *Химия гетероцикл. соединений*, 557 (1989)
107. А.М.Шестопалов, В.Ю.Мортников, Ю.А.Шаранин, А.В.Туров, В.П.Литвинов. *Журн. орг. химии*, **25**, 1980 (1989)
108. В.П.Литвинов, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, А.М.Шестопалов. В кн. *Органическая химия. Т. 17. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНИТИ, Москва, 1989. С. 145
109. A.A.Geies, A.A.Abdel-Hafez, J.C.Lancelot, H.S.El-Kashef. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3716 (1993)
110. В.А.Артемов, А.М.Шестопалов, В.П.Литвинов. *Химия гетероцикл. соединений*, 512 (1996)
111. Пат. 1640984 РФ; *Бюл. изобрет.*, (29), 321 (1995)
112. M.Wozniak, D.J.Buurman, H.C.van der Plas. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 765 (1985)
113. M.Wozniak, H.C.van der Plas, S.Harkema. *J. Org. Chem.*, **50**, 3435 (1985)
114. M.Wozniak. *Monogr. PKrak.*, 25 (1987); *РЖХим.*, 10 Ж 250 (1988)
115. M.Wozniak, M.Tomula. *Liebigs Ann. Chem.*, 471 (1993)
116. M.Wozniak, H.C.van der Plas, M.Tomula, A.van Veldhuizen. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 761 (1985)
117. Q.Chen, L.D.Deady, M.F.Mackay. *Aust. J. Chem.*, **46**, 1909 (1993)
118. Q.Chen, L.W.Deady. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1197 (1992)
119. Q.Chen, L.W.Deady. *Aust. J. Chem.*, **46**, 987 (1993)
120. Q.Chen, L.W.Deady, B.C.Baguley, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **37**, 593 (1994)
121. B.Bachowska, W.Sliwa. *Monatsh. Chem.*, **115**, 1101 (1984)
122. T.Padzikowska, W.Sliwa. *J. Prakt. Chem.*, **329**, 529 (1987)
123. B.Bachowska, W.Sliwa. *Acta Chim. Hung.*, **125**, 491 (1988)
124. Пат. 149332 Польша; *Chem. Abstr.*, **115**, 8769 (1991)
125. Пат. 149212 Польша; *Chem. Abstr.*, **114**, 101971 (1991)
126. T.Girek, T.Zujewska, W.Sliwa. *Acta Chim. Hung.*, **127**, 711 (1990)
127. B.Bachowska. *Monatsh. Chem.*, **126**, 227 (1995)
128. G.Matusiak, W.Sliwa. *Acta Chim. Hung.*, **125**, 267 (1988)
129. Пат. 144778 Польша; *Chem. Abstr.*, **112**, 178938 (1990)
130. Пат. 165956 Польша; *Chem. Abstr.*, **125**, 275674 (1996)
131. C.F.Nutaitis, M.L.Grawley, J.O.Baza-Nutaitis. *Org. Prep. Proced. Int.*, **30**, 481 (1998)
132. B.Mianowska, W.Sliwa. *Acta Chim. Hung.*, **128**, 93 (1991)
133. G.Matusiak, A.Nowek, W.Sliwa. *Acta Chim. Hung.*, **126**, 187 (1989)
134. T.Zujewska, B.Bachowska. *Aust. J. Chem.*, **49**, 523 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 195461 (1996)
135. W.Czuba, M.Grzegorzek. *Zesz. Nauk. UJ. Pr. Chem.*, 63 (1991); *РЖХим.*, 8 Ж 249 (1993)
136. Пат. 587473 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 108763 (1994)
137. Пат. 3508816 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **105**, 191059 (1986)
138. B.Bobranski, E.Sucharda. *Roczn. Chem.*, **7**, 192 (1927); *Chem. Abstr.*, **22**, 777 (1928)
139. Пат. 507637 Германия; *Chem. Abstr.*, **25**, 716 (1931)
140. Пат. 321191 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 77161 (1990)
141. I.Takeuchi, Y.Hamada, K.Okamura. *Heterocycles*, **29**, 2109 (1989)
142. I.Takeuchi, Y.Hamada, M.Hirota. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 747 (1993)
143. L.Chrzastek, B.Mianowska, W.Sliwa. *Aust. J. Chem.*, **47**, 2129 (1994)
144. Ф.С.Бабичев, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов, Ю.М.Воловенко. *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и аминогрупп. Наукова думка*, Киев, 1987
145. Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов. В кн. *Органическая химия. Т. 20. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНИТИ, Москва, 1991
146. S.Grivas, E.Ronne. *J. Chem. Res. (S)*, 268 (1994)
147. Пат. 3601688 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **107**, 217628 (1987)
148. Пат. 85/04792 ИОАР; *Chem. Abstr.*, **105**, 208769 (1986)
149. Пат. 58614 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 59888 (1983)
150. J.Matsumoto, T.Miyamoto, A.Minamida, Y.Nishimura, H.Egawa, H.Nishimura. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 673 (1984)
151. Пат. 387802 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 101973 (1991)
152. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **37**, 1065 (1984)
153. Пат. 1112279 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 124998 (1999)
154. I.Hayakawa, N.Suzuki, K.Suzuki, Y.Tanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4914 (1984)
155. Пат. 2531084 Франция; *Chem. Abstr.*, **101**, 55088 (1984)
156. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **38**, 459 (1985)
157. Пат. 172651 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 97485 (1986)
158. Пат. 146243 Европа; *Chem. Abstr.*, **103**, 215151 (1985)
159. J.Chattopadhyay, S.K.Basu. *Indian J. Chem.*, **B29**, 98 (1990)
160. S.Radi, R.Hradil. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 2240 (1991)
161. V.Cecchetti, S.Clementi, G.Cruciani, A.Fravolini, P.G.Pagella, A.Savino, O.Tabarrini. *J. Med. Chem.*, **38**, 973 (1995)
162. Пат. 4560691 США; *Chem. Abstr.*, **104**, 207249 (1986)
163. Пат. 115469 Европа; *Chem. Abstr.*, **101**, 211137 (1984)
164. Пат. 168350 Европа; *Chem. Abstr.*, **104**, 207258 (1986)
165. Пат. 346208 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 6315 (1990)
166. Пат. 346207 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 216904 (1990)
167. Пат. 2567887 Франция; *Chem. Abstr.*, **105**, 191056 (1986)
168. R.K.Russell, O.Lever, J.William. *Synth. Commun.*, **23**, 2931 (1993)
169. M.H.Sherlock, J.J.Kaminski, W.C.Tom, J.F.Lee, Sh.-Ch.Wong, W.Kreutner, R.W.Bryant, A.T.McPhail. *J. Med. Chem.*, **31**, 2108 (1988)
170. A.D.Dunn. *Z. Chem.*, **30**, 20 (1990)
171. G.B.Barlin, W.-L.Tan. *Aust. J. Chem.*, **37**, 2469 (1984)
172. M.Di Braccio, G.Roma, A.Balbi, E.Sottofattori, M.Carazzone. *Farmaco*, **44**, 865 (1989)
173. Ф.С.Бабичев, Ю.М.Воловенко, А.Г.Немазаный, С.И.Тюхтенко. *Укр. хим. журн.*, **52**, 506 (1986)
174. Ю.М.Воловенко, А.Г.Немазаный, Г.Л.Весельская, Ф.С.Бабичев. *Докл. АН УССР. Сер. Б*, (6), 36 (1986)
175. H.Kudo, K.Takahashi, R.N.Castle, M.L.Lee. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1009 (1987)
176. M.J.Musmar, R.N.Castle. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 203 (1991)
177. R.N.Castle, S.Pakray, G.E.Martin. *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1997 (1991)
178. S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt, Y.-H.Yang. *Chem. Scr.*, **26**, 311 (1986)
179. S.Gronowitz. *Chem. Scr.*, **27**, 535 (1987)
180. S.Gronowitz, J.Malm, A.-B.Hörnfeldt. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **56**, 2340 (1991)
181. J.Malm, A.-B.Hörnfeldt, S.Gronowitz. *Heterocycles*, **35**, 245 (1993)
182. P.Björk, T.Aakermann, A.-B.Hörnfeldt, S.Gronowitz. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 751 (1995)
183. A.L.Marzinzik, P.Rademacher, J.Malm, S.Gronowitz. *Acta Chem. Scand.*, **49**, 907 (1995)
184. A.L.Marzinzik, P.Rademacher, P.Björk, S.Gronowitz. *Acta Chem. Scand.*, **49**, 913 (1995)
185. J.Malm, P.Björk, S.Gronowitz, A.-B.Hörnfeldt. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3195 (1994)
186. C.Cochennec, P.Rocca, F.Marsais, A.Godard, G.Queguiner. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 979 (1995)
187. Л.А.Родиновская, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, А.М.Шестопалов. В кн. *Органическая химия. Т. 17. (Итоги науки и техники)*. Изд-во ВИНИТИ, Москва, 1989. С. 1
188. H.Junek, G.Stolz. *Monatsh. Chem.*, **101**, 1234 (1970)
189. V.Agarwal, G.Singh, H.Ila, H.Junjappa. *Synthesis*, 214 (1982)
190. H.Junek, W.Remp. *Monatsh. Chem.*, **104**, 433 (1973)
191. W.Remp, H.Junek. *Monatsh. Chem.*, **104**, 1101 (1973)
192. L.A.Perez-Medina, R.P.Mariella, M.S.McElvain. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2574 (1947)

193. В.Г.Граник, Н.Б.Марченко, Т.Ф.Власова, Р.Г.Глушков. *Химия гетероциклических соединений*, 1509 (1976)
194. В.Г.Граник, О.Я.Беляева, Р.Г.Глушков, Т.Ф.Власова, О.С.Анисимова. *Химия гетероциклических соединений*, 1106 (1977)
195. В.Г.Граник, А.Б.Григорьев, М.К.Полиевктов. *Химия гетероциклических соединений*, 1523 (1977)
196. В.А.Азимов, В.Г.Граник, Р.Г.Глушков, Л.Н.Яхонтов. *Химия гетероциклических соединений*, 355 (1978)
197. В.Г.Граник, Е.О.Сочнева, Н.П.Соловьева. *Химия гетероциклических соединений*, 416 (1980)
198. В.Г.Граник, Е.О.Сочнева, Н.П.Соловьева, Е.Ф.Кулешиова, О.С.Анисимова. *Химия гетероциклических соединений*, 1120 (1980)
199. В.А.Азимов, Н.Н.Бычихина, Л.Н.Яхонтов. *Химия гетероциклических соединений*, 215 (1981)
200. В.А.Азимов, Н.Н.Бычихина, Л.Н.Яхонтов. *Химия гетероциклических соединений*, 1283 (1981)
201. Л.В.Ершов, В.Г.Граник. *Химия гетероциклических соединений*, 929 (1985)
202. В.Г.Клименко, А.М.Жидкова, Ф.М.Стоянович, В.Г.Граник. *Химия гетероциклических соединений*, 364 (1986)
203. В.Г.Граник. *Успехи химии*, **51**, 207 (1982)
204. В.Г.Граник. *Успехи химии*, **52**, 669 (1983)
205. М.В.Соммер, М.Бегтруп, К.Р.Богесо. *J. Org. Chem.*, **55**, 4822 (1990)
206. Пат. 3423003 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **104**, 207247 (1986)
207. Пат. 3623533 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 122478 (1988)
208. P.J.Victory, J.Teixido, J.I.Borrell. *Heterocycles*, **34**, 1905 (1992)
209. P.Victory, J.Teixido, J.I.Borrell, N.Busquest. *Heterocycles*, **35**, 1 (1993)
210. D.G.Andrez, J.R.Helliwell, E.J.Dodson, J.F.Pinella, G.German, A.Alvarez-Larena, J.Teixido, P.Victory. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **48**, 104 (1992)
211. E.C.Taylor, J.S.Scotnicki, S.R.Fletcher. *J. Org. Chem.*, **50**, 1005 (1985)
212. G.Koitz, B.Thierrichter, H.Junek. *Heterocycles*, **20**, 2405 (1983)
213. I.A.El-Sakka. *J. Chem. Res. (S)*, 434 (1996)
214. Е.Г.Пароникян, А.С.Норавян, С.А.Вартанян. *Арм. хим. журн.*, **40**, 587 (1987)
215. Е.Г.Пароникян, Г.В.Мирзоян, А.С.Норавян, С.А.Вартанян. *Химия гетероциклических соединений*, 989 (1987)
216. H.Takahata, T.Suzuki, T.Yamazaki. *Heterocycles*, **24**, 1247 (1986)
217. С.Г.Пилосян, В.В.Дабаева, Б.Д.Енокян, Э.А.Абгарян, А.С.Норавян. *Арм. хим. журн.*, **41**, 687 (1988)
218. Пат. 01/279884 Япония; *Chem. Abstr.*, **112**, 198358 (1990)
219. A.Cangjee, K.A.Chemeng. *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 123 (1987)
220. A.Cangjee, I.O.Donkor. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 705 (1989)
221. A.Cangjee, J.K.O'Donnell, T.J.Bardos, T.I.Kalman. *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 873 (1984)
222. A.Cangjee, K.A.Kwasi. *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1153 (1985)
223. T.Sakamoto, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4764 (1985)
224. T.Sakamoto, Y.Kondo, H.Yamanaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 626 (1985)
225. J.A.Turner. *J. Org. Chem.*, **55**, 4744 (1990)
226. Пат. 4472193 США; *Chem. Abstr.*, **102**, 6456 (1985)
227. A.Straub. *Synth. Commun.*, **23**, 365 (1993)
228. K.Sasaki, R.A.S.Shamsur, S.Kashino, T.Hirota. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1767 (1994)
229. K.Sasaki, A.S.S.Rouf, S.Kashino, T.Hirota. *Heterocycles*, **41**, 1307 (1995)
230. K.Sasaki, A.S.S.Rouf, T.Hirota. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 49 (1996)
231. T.Hirota, T.Matsushita, K.Sasaki, S.Kashino. *Heterocycles*, **41**, 2565 (1995)
232. G.Seitz, J.Richter. *Chem.-Ztg.*, **113**, 252 (1989)
233. G.Seitz, R.John. *Chem.-Ztg.*, **114**, 381 (1990)
234. J.Epszajn, M.W.Plotka, J.Scianowski. *Synth. Commun.*, **22**, 1239 (1992)
235. A.-F.A.Harb, A.-H.M.Hesien, S.A.Metwally, M.H.Elnagdi. *Liebigs Ann. Chem.*, 585 (1989)
236. C.N.O'Callaghan, T.B.H.McMurry, J.E.O'Brien, S.M.Draper, D.J.Wilcock. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1067 (1996)
237. C.N.O'Callaghan, T.B.H.McMurry, J.E.O'Brien. *J. Chem. Res. (S)*, 490 (1995)
238. F.M.Asaad, J.Becher, J.Moller, K.S.Varma. *Synthesis*, 301 (1987)

## NAPHTHIRIDINES. STRUCTURE, PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND GENERAL METHODS OF SYNTHESIS

**V.P.Litvinov, S.V.Roman, V.D.Dyachenko**

*N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences*

*47, Leninsky prosp., 117913 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-5328*

*T.G.Shevchenko Lugansk State Pedagogical Institute*

*2, Ul. Oboronnaya, 348011 Lugansk, Ukraine, Fax +38(064)255-3368*

Data on the synthesis, chemical properties and applications of naphtiridines published mainly over the last 15 years are analysed, systematised and generalised.

Bibliography — 238 references.

*Received 16th September 1999*