

Бензо[*b*]нафтиридины

А.С.Иванов, Н.З.Тугушева, В.Г.Граник

Федеральное государственное унитарное предприятие

«Государственный научный центр по антибиотикам»

117105 Москва, ул. Нагатинская, 3а, факс (095) 231–4238

Проанализированы и обобщены данные по методам синтеза, свойствам и применению бензо[*b*]нафтиридинов. Основное внимание сосредоточено на биологически активных соединениях бензо[*b*]нафтиридинового ряда. Библиография — 140 ссылок.

Оглавление

I. Введение	1001
II. Физико-химические свойства	1001
III. Методы синтеза	1002
IV. Химические свойства	1014
V. Биологическая активность	1019
VI. Заключение	1022

I. Введение

Бензо[*b*]нафтиридины **1–4** можно рассматривать как азапро-изводные акридинов. Благодаря плоской линейной структуре бензо[*b*]нафтиридины привлекают значительное внимание исследователей в качестве потенциальных противоопухолевых агентов — интеркаляторов.[†] Количество публикаций по синтезу и изучению биохимических и фармакологических свойств представителей данного класса гетероциклов постоянно растет. Однако в настоящее время не существует обзоров, специально посвященных бензо[*b*]нафтиридинам. Отдельные работы, опубликованные до 1986 г., рассмотрены в обзоре¹, а некоторые новые данные по бензонафтиридинам включены в более поздние обзоры^{2–4}, посвященные нафтиридинам. В настоящей работе мы сделали попытку обобщить и систематизировать имеющиеся сведения о методах синтеза и свойствах бензо[*b*]нафтиридинов (в дальнейшем для краткости — бензонафтиридинов). Обзор охватывает литературу с 1980 по 2004 гг. Некоторые более ранние работы включены в него в тех случаях, когда это необходимо для логичного и последовательного изложения материала. Особое внимание уделено описанию методов синтеза производных бензонафтиридинов, представляющих интерес для медицинской химии с учетом современных тенденций ее развития.

А.С.Иванов. Кандидат химических наук, научный сотрудник ФГУП «ГНЦА». Телефон: (095)231–4293, e-mail: a.ivan@mail.ru

Область научных интересов: органический синтез, медицинская химия, химия енаминов, азот- и серосодержащих гетероциклов.

Н.З.Тугушева. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник того же центра. Телефон: (095)231–4284

Область научных интересов: органическая и медицинская химия.

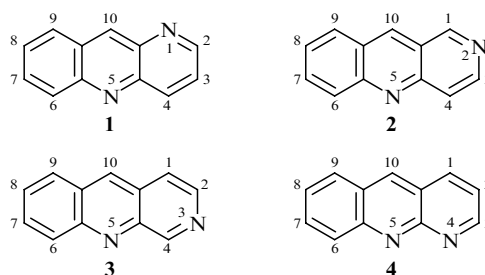
В.Г.Граник. Доктор химических наук, профессор, заведующий отделом медицинской химии того же центра.

Телефон: (095)231–4283, e-mail: vggranik@mail.ru

Область научных интересов: органическая, физическая органическая и медицинская химия.

Дата поступления 2 марта 2005 г.

Ниже представлены структурные формулы всех четырех изомерных бензо[*b*]нафтиридинов **1–4**, содержащих скелеты 1,5-, 1,6-, 1,7- или 1,8-нафтиридина соответственно.



II. Физико-химические свойства

Исследована сравнительная нуклеофильность атома азота во внешнем пиридиновом цикле 6-метилбензо[*b*]нафтиридинов **5–8** в реакции с MeI в ДМСО.⁵ Для этого методом конкурентных реакций определены относительные скорости метилирования соединений **5–8** по сравнению с пиридином (k_1/k_{Py}) (табл. 1). В изученных соединениях присутствие метильной группы в бензольном кольце, вблизи от атома азота в центральном цикле, препятствует протеканию реакции по акридиновому атому азота, и реакционная способность соединений **5–8** уменьшается в последовательности 1,8-нафтиридин > 1,6 > 1,7 > 1,5 (см.[‡]).^{5,6} Авторы работы⁵ объясняют повышенную реакционную способность бензо[*b*][1,8]нафтиридина (**5**) эффектом близости неподеленных пар электронов атомов N(1) и N(10), участвующих в переходном состоянии **9**, при кватернизации атома азота N(1). В то же время реакция по атому N(1) в бензо[*b*][1,5]-

[†] Интеркаляция — внедрение соединений между парами оснований ДНК; образующийся комплекс стабилизирован силами Ван-дер-Ваальса, и интеркаляция препятствует расплетанию цепей ДНК и, следовательно, их нормальному функционированию.

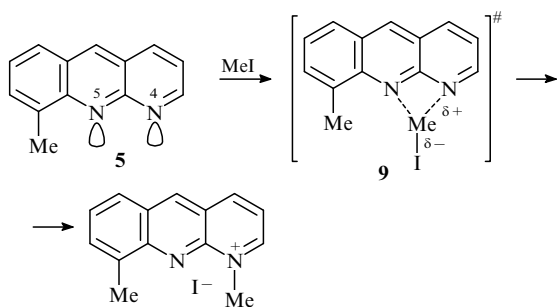
[‡] Здесь и далее при обозначении изомеров используется нумерация, принятая для нафтиридинов.

Таблица 1. Относительные скорости метилирования соединений 5–8 по сравнению с пиридином.

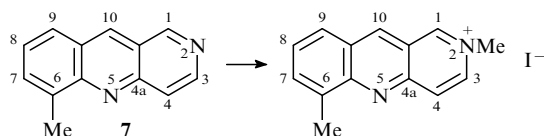
Соединение	Изомер	k_1/k_{Py}	Соединение	Изомер	k_1/k_{Py}
	1,8	0.325		1,6	0.265
	1,7	0.169		1,5	0.010

изомере **8** затруднена находящимся в *peri*-положении атомом Н(10).^{6,7}

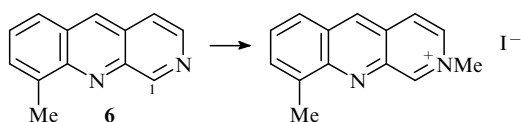
Данная интерпретация представляется логичной, однако не дает полного ответа на вопрос, почему скорость метилирования всех бензоафтиридинов укладывается в приведенный выше ряд. С нашей точки зрения для анализа этой проблемы следует рассмотреть исходные и гипотетические переходные состояния, реализующиеся в обсуждаемых процессах. Для соединения **5** предлагаемое стабилизированное переходное состояние **9** представляется вполне вероятным. Однако существует определенная нестабильность исходного состояния, обусловленная взаимодействием электронных пар атомов азота в положениях 4 и 5. Сочетание этих двух факторов приводит к общему снижению свободной энергии активации процесса, что обуславливает наибольшую скорость метилирования именно этого изомера.



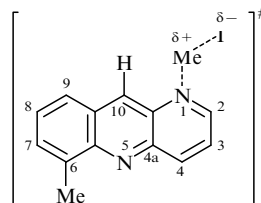
Скорость метилирования 1,6-изомера **7** сравнима со скоростью метилирования изомера **5**.



В соединении **7** отсутствует сопряжение электроноакцепторной двойной связи C(4a)=N(5) с атомом азота в положении 2, что приводит к облегчению электрофильной атаки по этому атому азота в сравнении с другими бензоафтиридинами (за исключением соединения **5**). Таким образом, в этом случае нет ни стабилизации исходного, ни дестабилизации переходного состояния. Еще меньше скорость метилирования 1,7-изомера **6**, так как эффект сопряжения двух двойных связей C=N стабилизирует исходное и дестабилизирует переходное состояние.

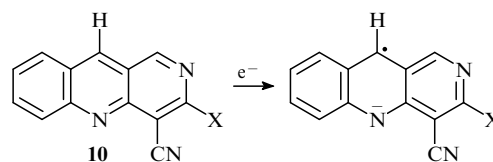


Этим объясняется уменьшение скорости метилирования соединения **6** по сравнению с рассмотренными выше изомерами. Те же факторы действуют при метилировании трицикла **8**. Однако в этом случае есть еще один фактор, определяющий снижение реакционной способности 1,5-нафтиридина (**8**) по сравнению с изомером **6**. Для соединения **8** переходное состояние можно представить следующим образом:



Очевидно, что кроме дестабилизации, вызванной электроноакцепторным (по сопряженному механизму) эффектом связи C(4a)=N(5), на стабильность переходного состояния оказывает негативное влияние еще один эффект — несвязанное взаимодействие между находящимися в *peri*-положении связями N(1)···Me и C(10)–H. Именно это дополнительное обстоятельство объясняет, по нашему мнению, снижение скорости метилирования трицикла **8** по сравнению с изомерным соединением **6**.

Методом полярографии было исследовано электровосстановление 3-замещенных производных 4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридина **10** в ДМФА.⁸ Установлено, что первым этапом процесса является перенос одного электрона в положение 10 (аналогично восстановлению акридина), что соответствует появлению одноэлектронной волны на полярограммах. Также показано, что увеличение электронодонорных свойств заместителей в положении 3 приводит к сдвигу потенциалов полуокисления полярографического восстановления в сторону отрицательных значений, т.е. к затруднению восстановления трициклов **10**.



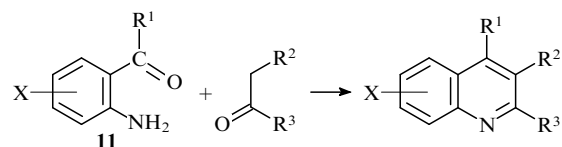
X = NR¹R², SR¹; R¹, R² = Alk, Ar.

III. Методы синтеза

Наиболее общие подходы к синтезу бензоафтиридинов основываются на методах, используемых для замыкания пиридинового цикла при получении хинолинов. Применение реакций Фридлендера и Пфитцингера, а также синтез на основе ариламинопиридинов обеспечивают возможность получения производных, содержащих функциональные группы в различных положениях трициклической системы.

1. Реакция Фридлендера и ее модификации

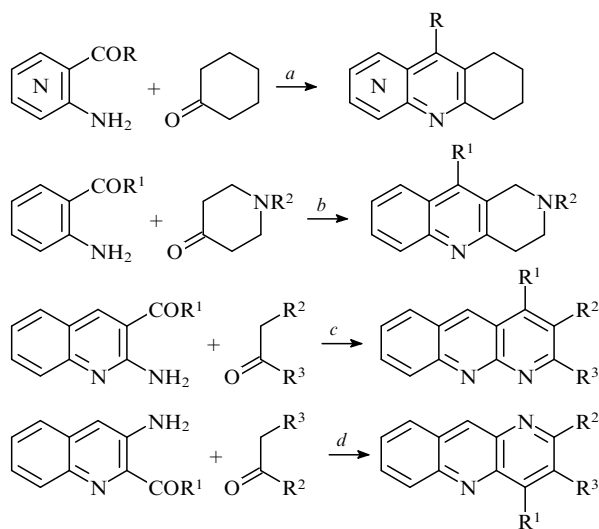
Реакция Фридлендера представляет собой наиболее общий и хорошо разработанный подход к синтезу различных бензо[*b*]нафтиридинов. В ее основе лежит взаимодействие *o*-аминоарил(гетарил)карбонильных соединений с метилкетонами.⁹



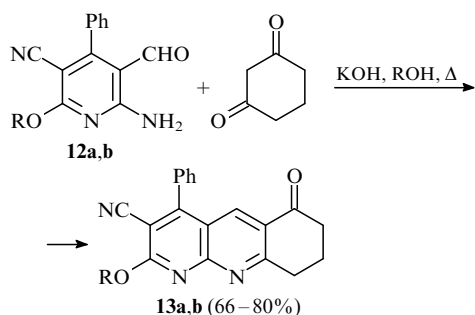
Реакции Ниментовского ($R^1 = \text{OH}$) и Пфитцингера ($R^1 = \text{CO}_2\text{H}$) по своей сути очень близки к реакции Фридлендера (реакция Пфитцингера наиболее часто применяется для получения бензо[*b*][1,6]нафтиридинов).

В классическом варианте реакции Фридлендера используют *o*-аминобензальдегиды и основные катализаторы (KOH, NaOH, пиперидин и др.), либо проводят реакцию без катализатора. Из менее реакционноспособных *o*-аминобензофенонов получить хинолины в щелочных условиях удается не всегда. В этом случае для активации карбонильной группы используют кислоты (HCl, H_2SO_4 , TsOH, полифосфорную кислоту (PPA) и др.). Часто реакцию проводят при кипячении в AcOH с добавлением каталитических количеств H_2SO_4 (модификация Фенеля¹⁰).

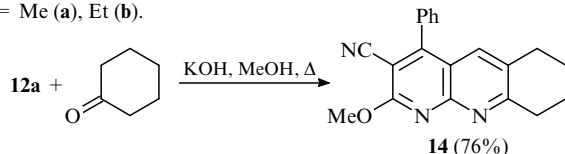
В результате этой реакции происходит формирование пиридинового цикла, что позволяет использовать ее для получения трициклических бензонафтиридинов. При этом возможно замыкание как центрального (пути *a* и *b*), так и внешнего пиридинового циклов (пути *c* и *d*).



Замещенные 2-амино-3-формилпиридины **12a,b** вступают в реакцию Фридлендера с циклогексан-1,3-дионом и циклогексаноном в условиях основного катализа, давая соответствующие производные 1,8-нафтиридина **13a,b** и **14**. В случае циклогексан-1,3-диона циклизация значительно облегчена

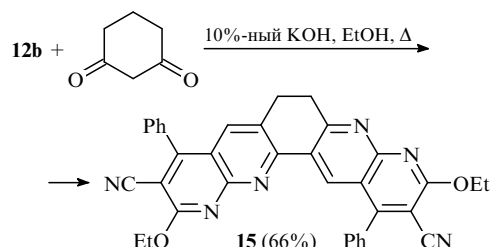


R = Me (a), Et (b).

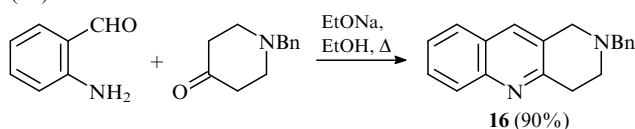


благодаря существенно большей СН-кислотности метиленового звена.^{11, 12}

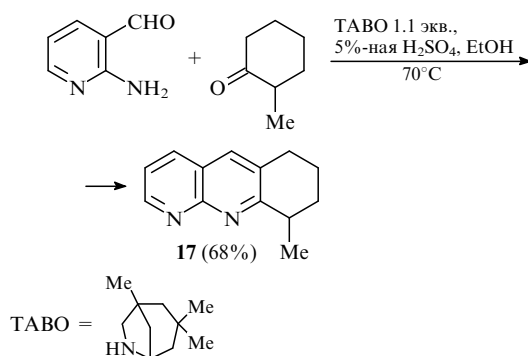
При использовании избытка *o*-аминоальдегида реакция с циклогексан-1,3-дионом не останавливается на стадии образования бензонафтиридина **14**, а протекает далее, давая пентациклический продукт **15**.¹²



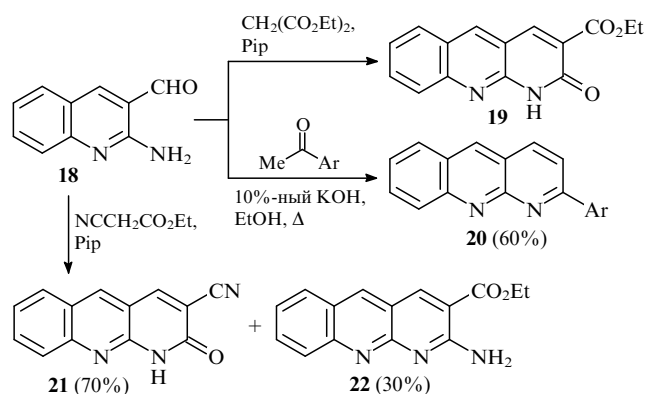
В работе¹³ в качестве кетонного компонента применяют 4-пиперидоны. Данная реакция была использована для синтеза 2-бензил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридина (**16**).



Взаимодействие 2-амино-3-формилпиридина с 2-метилциклогексаноном в присутствии 1,3,3-триметил-6-азабицикло[3.2.1]октана (ТАВО) в качестве основного катализатора привело к тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтирину **17**.¹⁴ В более ранней работе¹⁵ аналогичное превращение проводили при нагревании реагентов с *трет*-бутилатом натрия в *трет*-бутиловом спирте. При этом нафтирин **17** был получен с выходом 84%. По-видимому, ТАВО является наилучшим катализатором для реакции Фридлендера как с точки зрения высокой каталитической активности, так и наибольшей селективности, что особенно важно при использовании в реакции несимметричных кетонов.¹⁴

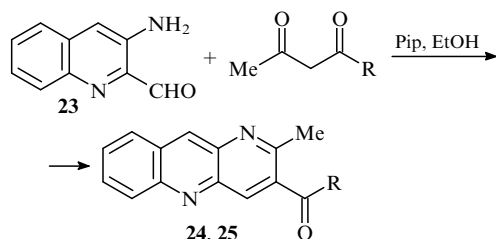


Синтез Фридлендера на основе аминформилхинолинов эффективно использовали для получения бензо[*b*][1,5]нафтиридинов и бензо[*b*][1,8]нафтиридинов.¹⁶ Так, 2-амино-3-формилхинолин **18** вступает в катализируемые основаниями циклоконденсации с диэтилмалонатом и арилметилкетонами, давая с хорошими выходами соответствующие бензо[*b*][1,8]нафтиридины **19** и **20**. При использовании в качестве реагента цианкусового эфира образуется смесь нафтиридинов **21** и **22**.



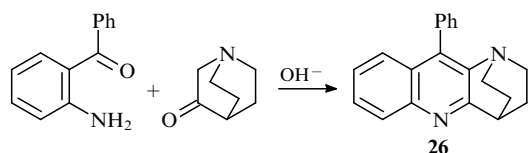
Pip — пиперидин.

3-Аминохинолин-2-карбальдегид (**23**) реагирует с ацетил-ацетоном в присутствии пиперидина с образованием 3-ацетил-2-метилбензо[*b*][1,5]нафтиридина (**24**). В тех же условиях конденсация соединения **23** с ацетоуксусным эфиром протекает с участием только кетонной карбонильной группы при этом получается единственный продукт — 2-метил-3-этоксикарбонилбензо[*b*][1,5]нафтиридин (**25**).¹⁶

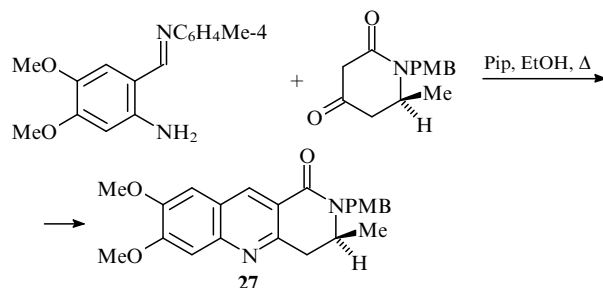


R = Me (**24**, 74%), OEt (**25**, 70%).

2-Аминобензофенон реагирует с хинуклидин-3-оном в условиях основного катализа, давая производное бензо[*b*][1,5]нафтиридина **26**.¹⁷



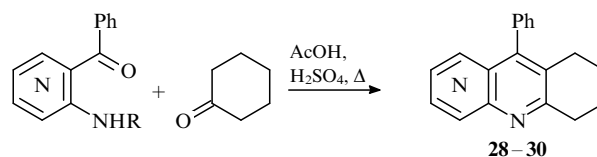
Модификация реакции Фридлендера (реакция Борше¹⁸), заключающаяся в замене альдегидной группы на азометиновый фрагмент, позволяет осуществить взаимодействие без осложнений, связанных с низкой стабильностью замещенных 2-аминобензальдегидов при повышенных температурах. Этот процесс использован в синтезе бензонафтиридина **27**.¹⁹



PMB — CH₂C₆H₄OMe-4.

Взаимодействием *виц*-аминобензоилпиперидинов либо *виц*-(пивалоиламино)бензоилпиперидинов с циклогексаном

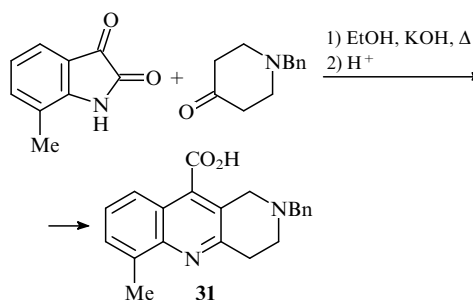
синтезированы соответствующие трициклические производные 1,6- (**28**), 1,7- (**29**) и 1,8-нафтиридина (**30**) с выходами 70–99%.^{20–22}



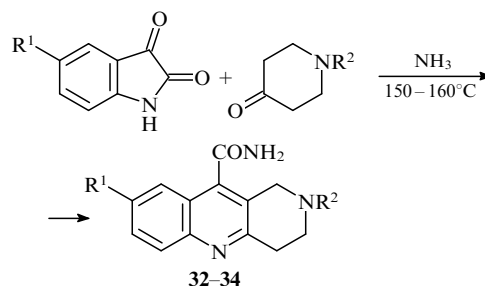
R = H, Bu^tCO.

Реакция Фитцингера²³ заключается в конденсации изатина и его производных с метилкетоном в присутствии оснований (KOH, NaOH, и т.д.), под действием которых изатин превращается в соль изатовой кислоты. Последняя, являясь *о*-аминокарбонильным соединением, способна далее реагировать с кетонами по реакции Фридлендера.

Так, при использовании в реакции Фитцингера в качестве карбонильного компонента производных 4-пиперидона можно получать 1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридины в одну стадию и с хорошими выходами. В качестве примера можно привести реакцию 7-метилизатина с 1-бензилпиперидин-4-оном при кипячении в спиртовом растворе KOH, в результате которой получена 1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-карбоновая кислота (**31**).²⁴



Для синтеза производных бензо[*b*][1,6]нафтиридина, содержащих в положении 10 амидную группу, реакцию Фитцингера проводят в присутствии аммиака или солей аммония. Так, взаимодействие 5-замещенных изатинов с 1-бензилпиперидин-4-оном и 1-этоксикарбонилпиперидин-4-оном в этиленгликоле при пропускании аммиака в реакционную смесь (150–160°C) приводит к производным 2-бензил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-карбоксамид (**32**) и 1,2,3,4-тетрагидро-2-этоксикарбонилбензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-карбоксамид (**33**).²⁵ Аналогично протекает реакция изатина с 1-*трет*-бутоксикарбонилпиперидин-4-ом: при его нагревании в ДМФА с ацетатом аммония с выходом 50% образуется 2-*трет*-бутоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин-10-карбоксамид (**34**).²⁶

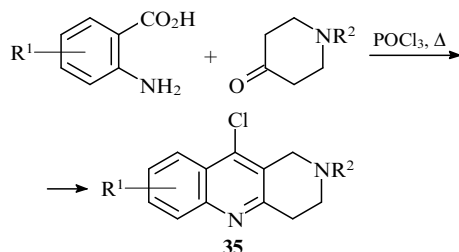


R¹ = H, Cl, F, OMe; R² = Bn (**32**), CO₂Et (**33**), CO₂Bu^t (**34**).

Синтез бензонафтиридинов, основанный на реакции замещенных антралиловых кислот, а также *о*-аминонитри-

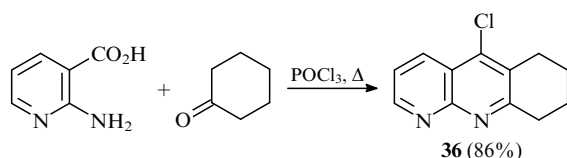
лов с циклическими кетонами, представляет собой подход, весьма близкий реакции Фридлендера. Следует подчеркнуть, что реакции циклизации с участием нитрильных групп позволяют получать различные аминопроизводные бензонафтиридинов — азааналогов 9-аминоакридина, представляющих интерес для биологических исследований.

Взаимодействие замещенных антрилиновых кислот с *N*-алкил- и *N*-арилпиперидин-4-онами при нагревании в POCl_3 приводило к 2-замещенным 1,2,3,4-тетрагидро-10-хлорбензо[*b*][1,6]нафтиридинам **35**.^{27–30}

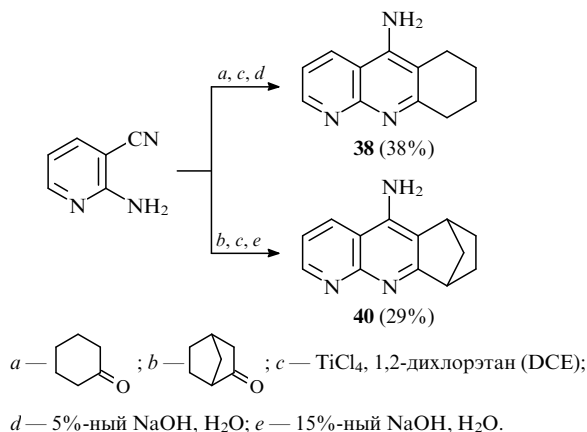
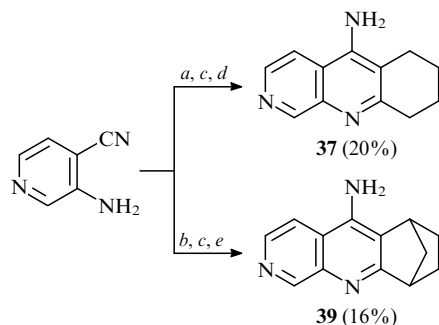


$\text{R}^1 = \text{H, Alk, NO}_2, \text{Hal}; \text{R}^2 = \text{Alk, Ar.}$

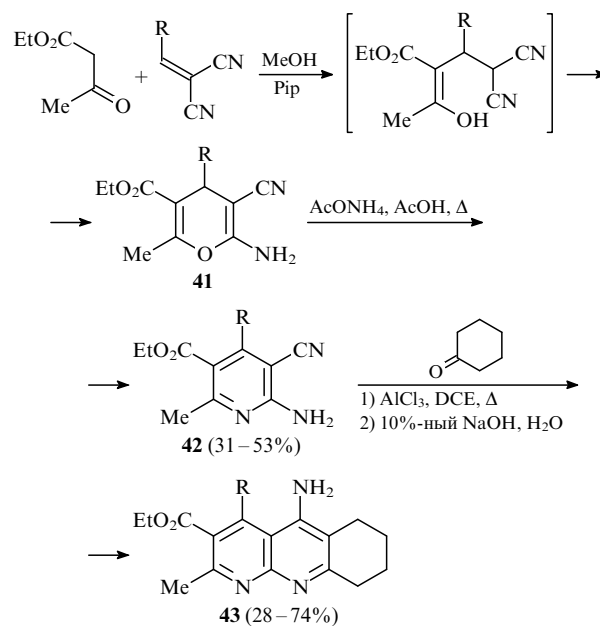
Аналогично 2-аминоникотиновая кислота при нагревании с циклогексаном и POCl_3 дает 6,7,8,9-тетрагидро-5-хлорбензо[*b*][1,8]нафтиридин (**36**).^{31–33}



Важность метода синтеза аминобензонафтиридинов взаимодействием *виц*-аминонитрилов с циклическими кетонами обусловлена возможностью получения тетрагидропроизводных 9-аминоакридина (азааналогов лекарственного препарата такрина). В результате нагревания реагентов с кислотами Льюиса (ZnCl_2 , AlCl_3 , TiCl_4) образуются комплексы, которые разрушают действием основания (NH_4OH , водный NaOH). Так, взаимодействие 3-амино-4-цианопиридина с циклогексаном и TiCl_4 в дихлорэтано приводит к соответствующим 5-амино-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*]нафтиридинам **37** и **38**. В реакции тех же соединений с норкамфорой, имеющей более жесткий по сравнению с циклогексаном углеродный каркас, также удалось получить тетрациклические 1,7- и 1,8-нафтиридиновые производные **39** и **40**, хотя и с несколько меньшими выходами.³⁴



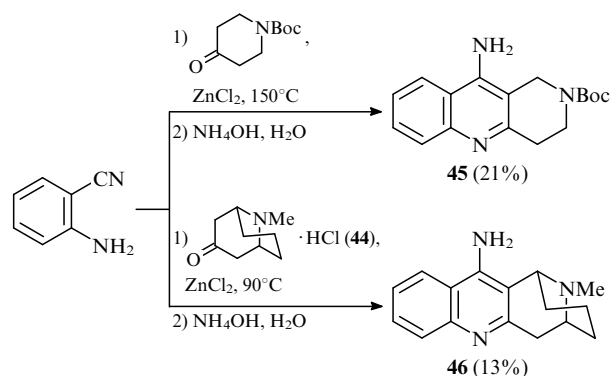
Пираны **41**, синтезированные из ацетоуксусного эфира и арилметиленмалонитрилов, подвергались рециклизации под действием ацетата аммония в уксусной кислоте с образованием производных пиридина **42**. Полученные соединения, содержащие в *виц*-положении циано- и аминогруппы, вступали в реакцию циклоконденсации с циклогексаном при кипячении в дихлорэтано в присутствии AlCl_3 , образуя трициклические производные 1,8-нафтиридина **43**.^{35, 36}



$\text{R} = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{OMe-4, C}_6\text{H}_4\text{OMe-3, C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_{2-3,4}, \text{C}_6\text{H}_4\text{F-4, C}_6\text{H}_4\text{Cl-4, C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-3}.$

Осуществлена также циклоконденсация 2-амино-4,6-диарилникотинитрилов с циклогексаном в присутствии ZnCl_2 , приводящая к образованию 10-амино-1,3-диарил-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтиридинов с выходами 57–65%.³⁷

Антрилонитрил реагирует с циклическими кетонами, такими как 1-*трет*-бутоксикарбонилпиперидин-4-он и гидрохлорид псевдопеллеттиерина (**44**), в присутствии ZnCl_2 , давая соответствующие производные 1,6-нафтиридина **45** и **46**.^{26, 30}



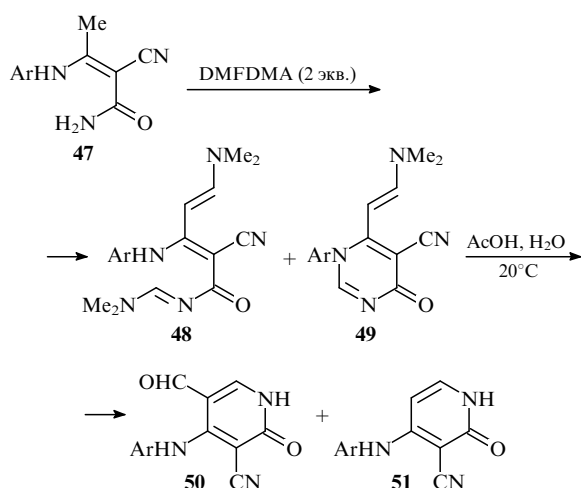
Boc = CO_2Bu^t .

2. Циклизации ариламинопиридинов

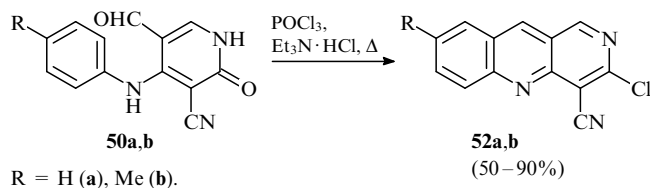
Синтезы на основе ариламинопиридинов, содержащих в арильном (реже в пиридиновом) цикле группировку, способную обеспечить внутримолекулярную циклизацию, являются эффективным подходом к построению бензонафтириновой системы. Ариламинопиридины обычно получают путем замещения ариламинами хороших уходящих групп в производных пиридина, а также с помощью реакции Ульмана.

а. Циклизации с участием карбонильных групп альдегидов, кетонов и сложных эфиров

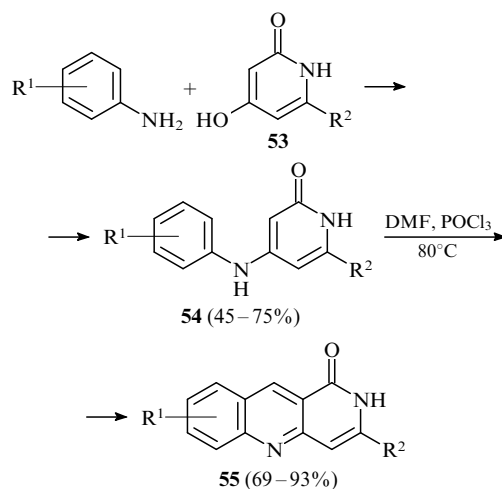
Диметилацеталь *N,N*-диметилформамида (DMFDMA) реагирует с *N*-ариленаминами **47** как по амидной, так и по активной метильной группе, приводя к смесям диенамидинов **48** с 1-арилпиримидинонами **49**.³⁸ Ввиду низкой стабильности диенамидинов **48** полученные смеси без разделения подвергают кислотному гидролизу в водной AcOH , в результате чего образуются смеси соответствующих формилпиридонов **50** и пиридонов **51**. Формилпиридоны **50** легко выделяются благодаря меньшей растворимости. Было специально показано, что образование формилпиридонов возможно только из диенамидинов **48**, а гидролиз пиримидинонов **49** дает исключительно пиридоны **51**.



Циклизация 4-ариламино-5-формил-3-цианопиридонов **50a,b** под действием POCl_3 в присутствии $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$, позволила синтезировать 3-хлорпроизводные бензо[*b*][1,6]нафтиридина **52a,b**.^{38, 39}

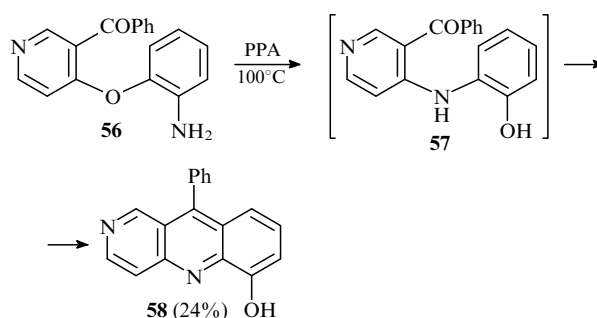


При взаимодействии ариламинов с пиридоном **53** образуются соответствующие 4-ариламинопиридоны **54**. Реакцию можно проводить в присутствии гидрохлорида соответствующего ариламина.^{40, 41} Соединения **54** региоселективно формилируются по положению 3, активированному ариламиной группой, и затем циклизуются в соответствующие бензо[*b*][1,6]нафтиридины **55**, замещенные в бензольном кольце и в положении 3.^{40, 42}

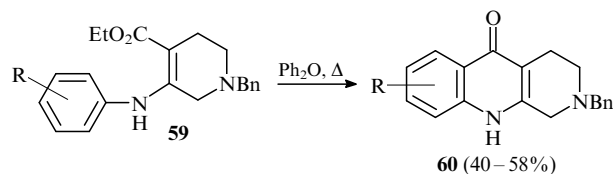


$\text{R}^1 = \text{H}$, 3-Cl, 3-OMe, 2,5-Me₂; $\text{R}^2 = \text{H}$, Me.

4-(2-Аминофенокси)-3-бензоилпиридин (**56**) неустойчив как в твердом состоянии, так и в растворе и постепенно изомеризуется в анилинопиридин **57** в результате $\text{O} \rightarrow \text{N}$ -перегруппировки Смайла.⁴³ При нагревании соединения **56** в PPA вслед за перегруппировкой происходит циклизация в 6-гидрокси-10-фенилбензо[*b*][1,6]нафтиридин (**58**).⁴⁴



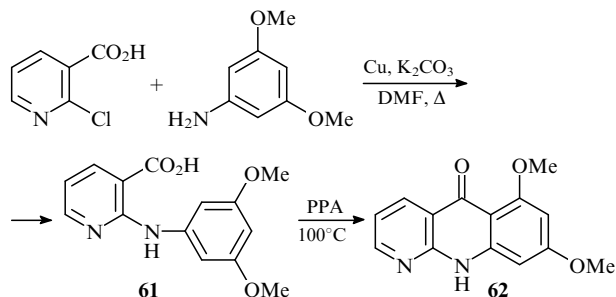
Соединения **59** при нагревании в дифениловом эфире циклизуются с образованием бензо[*b*][1,7]нафтиридинов **60**.⁴⁵



$\text{R} = 2\text{-Cl}$ (**59**), 4-OMe (**59**); 6-Cl (**60**), 8-OMe (**60**).

б. Циклизации с участием карбоксильной группы

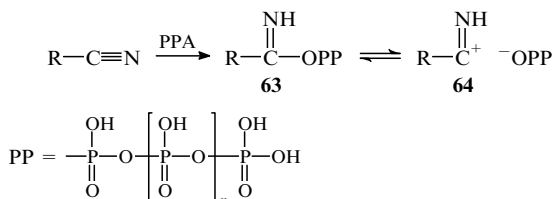
Реакция Ульмана была применена для синтеза 2-(3,5-диметоксифенил)аминоникотиновой кислоты (**61**), которая в результате нагревания в РРА циклизовалась с образованием бензо[*b*][1,8]нафтиридинона **62**.⁴⁶



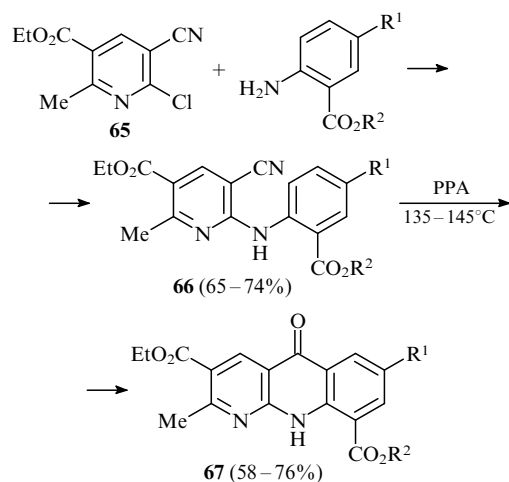
Аналогичным способом из ариламиноникотиновых кислот были получены другие производные бензо[*b*][1,8]нафтиридинона.^{47, 48}

в. Циклизации с участием нитрильной группы

Одним из наиболее эффективных методов замыкания пиридинового цикла с использованием нитрильной группы является нагревание исходных соединений с сильными кислотами. Так, РРА способна присоединяться к нитрильной группе с образованием соединений **63**.⁴⁹ Для них возможно равновесие с иминокарбениевыми ионами **64**, которые значительно более электрофильны, чем исходные иминоэфиры **63**.⁵⁰



Вместо РРА могут применяться и концентрированные H_2SO_4 и H_3PO_4 , способные активировать нитрильную группу за счет ее протонирования. Недостатком использования РРА и H_2SO_4 является то, что образовавшиеся в результате циклизации протонированные аминопроизводные во многих случаях подвергаются гидролизу, давая соответствующие оксопроизводные. Так, при взаимодействии замещенного 2-хлор-3-цианопиридина **65** с ариламинами получены соот-

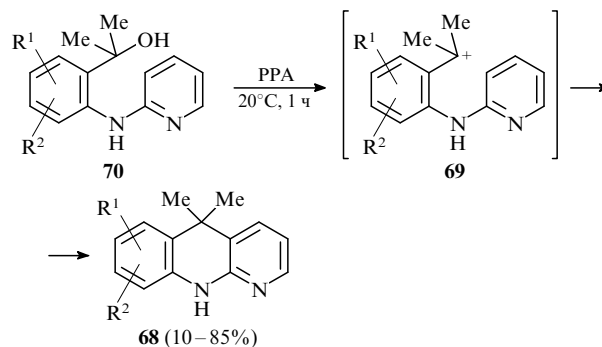


$R^1 = H, Me; R^2 = H, Me, Et$.

ветствующие 2-ариламино-3-цианопиридины **66**, которые при нагревании в РРА циклизуются в бензо[*b*][1,8]нафтиридиноны **67**.⁵¹

г. Циклизации с участием карбокатионов

Производные 5,10-дигидро-5,5-диметилбензо[*b*][1,8]нафтиридина (**68**) были получены в результате внутримолекулярной циклизации карбокатионов **69**, генерируемых *in situ* из спиртов **70** под действием РРА.⁵²

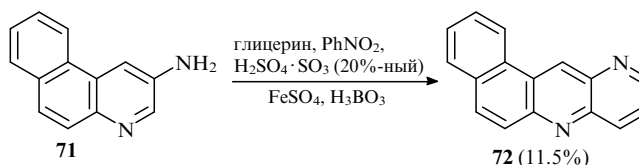


$R^1 = H, Hal, OMe, OEt; R^2 = H, Cl, Me$.

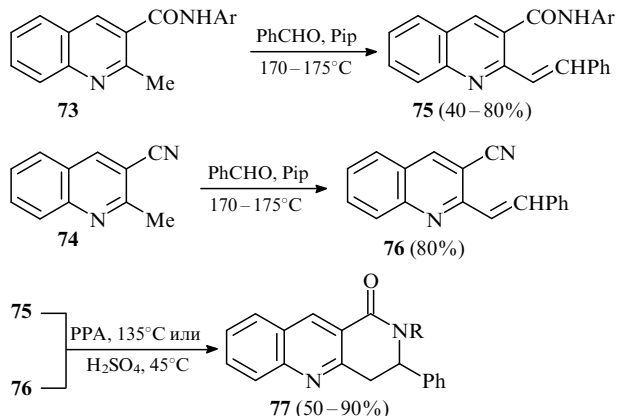
3. Аннелирование пиридинового цикла к хинолиновой системе

В качестве альтернативного подхода к построению бензонафтиридиновой системы можно использовать аннелирование пиридинового цикла к замещенным хинолинам.

В синтезе бензонафтиридинов может быть применена реакция Краупа.⁵³ Так, из 2-аминобензо[*f*]хинолина **71** получен аннелированный бензонафтиридин **72**. Реакцию проводили в присутствии окислителя — нитробензолсульфокислоты, образующейся *in situ* при взаимодействии нитробензола с олеумом.⁵⁴



N-Ариламиды (**73**) и нитрилы (**74**) 2-метилхинолин-3-карбоновой кислоты реагируют с ароматическими альдегидами при нагревании в *n*-ксилоле в присутствии пиперидина в качестве основания.^{55, 56} Образующиеся при этом β-арилвинильные производные **75** и **76** при нагревании в РРА цикли-

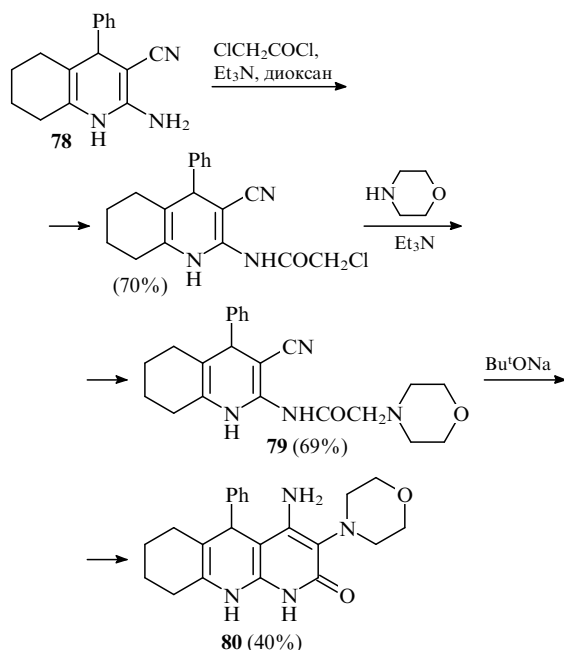


$R = Ar, H$.

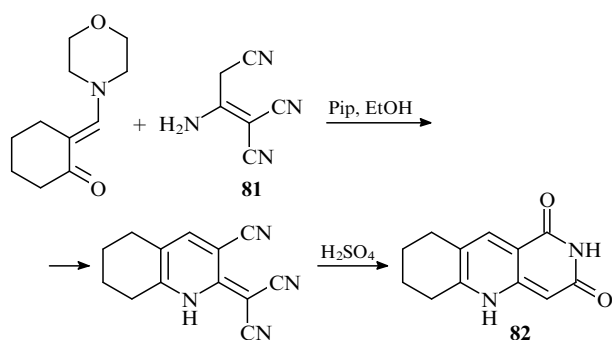
зовались в 3-фенил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]-нафтиридины **77**.^{55, 56}

Описана⁵⁷ аналогичная циклизация анилада 8-бензилиден-2-стирил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбоновой кислоты в 6-бензилиден-2,3-дифенил-1-оксо-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[*b*][1,6]нафтиридин при нагревании в PPA (80–84% P₂O₅) при 135°C.

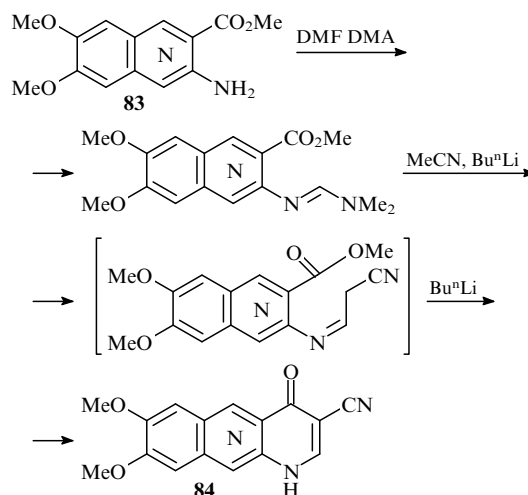
2-Амино-3-цианогексагидрохиолин (**78**) после ацилирования хлорацетилхлоридом и взаимодействия с морфолином дает морфолинацетилпроизводное **79**. Циклизация полученного соединения под действием *tert*-бутилата натрия приводит к бензо[*b*][1,8]нафтиридину **80**.⁵⁸



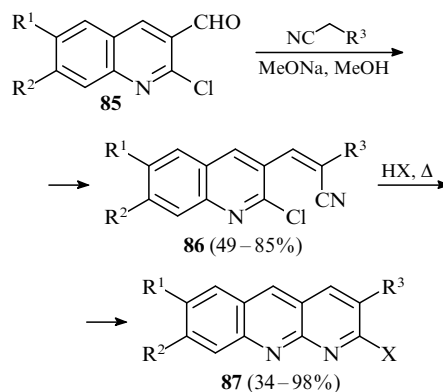
В результате катализируемой пиперидином реакции морфолинометиленциклогексанона с димером малононитрила **81** и последующего нагревания полученного продукта в концентрированной H₂SO₄ образовалось производное бензо[*b*][1,6]нафтиридина **82**.⁵⁹



Превращение диметоксихинолинов **83**, содержащих *виц*-амино- и метоксикарбонильную группы, в производные бензо[*b*][1,5]- и бензо[*b*][1,8]нафтиридинов **84** было осуществлено в две стадии. Реакция хинолинов **83** с ацеталем ДМФА дала амидины, взаимодействие которых с ацетонитрилом и *n*-бутиллитием включало нуклеофильное замещение диметиламиногруппы анионом ацетонитрила и циклизацию Торпа–Циглера. Бутиллитий участвовал в ней в качестве основания, отрывающего протон от активной метиленовой группы, что обеспечивало замыкание пиридинового цикла.⁶⁰



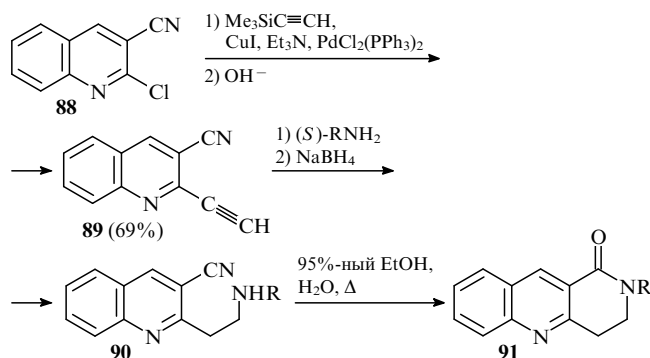
Конденсация 3-формил-2-хлорхинолинов **85** с замещенными ацетонитрилами в MeOH в присутствии MeONa приводит к 2-хлор-3-циановинильным производным **86**.⁶¹ Полученные соединения при взаимодействии с вторичными аминами гладко циклизуются с образованием производных 2-аминобензо[*b*][1,8]нафтиридина **87**.



R¹ = R² = H, OMe; R³ = C₆H₄Cl-4, SC₆H₄Cl-4;

X = , ,

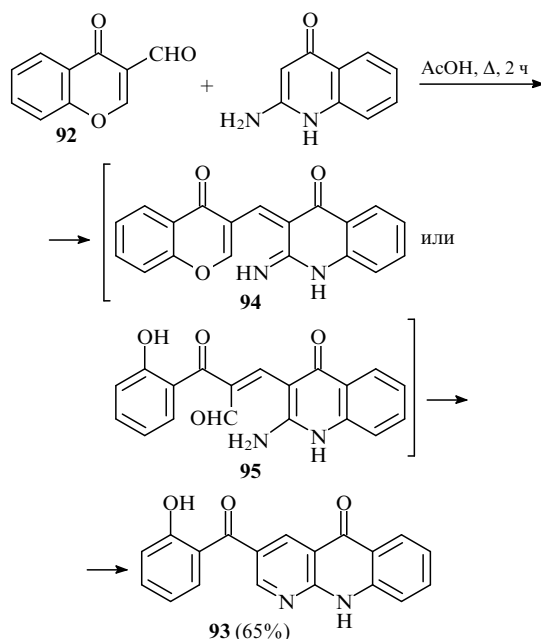
2-Хлор-3-цианохиолин (**88**) и триметилсилилацетилен вступают в реакцию Соногаширы, катализируемую Pd⁰, который генерируется в ходе реакции из PdCl₂(PPh₃)₂. Последующее отщепление триметилсилильной группы в щелочной среде приводит к 3-циано-2-этилхиолину **89**. Присоединение к нему (*S*)-фенилаланинола с последующим восстановлением двойной связи дает амин **90**, который при кипячении в



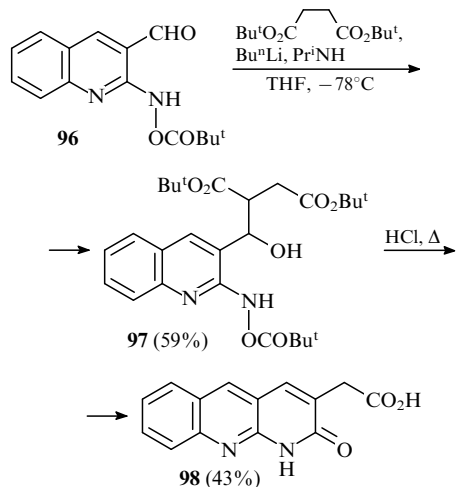
R = CH(CH₂OH)CH₂Ph.

водном этаноле подвергается внутримолекулярной циклизации по нитрильной группе и гидролизу с образованием лактама **91** (выход 52% на две стадии).⁶²

3-Формилхромон (**92**), молекула которого имеет три электрофильных центра — C(2), C(4) и CHO, — реагирует с 2-амино-1*H*-хинолин-4-оном с образованием бензо[*b*][1,8]-нафтиридины **93**.⁶³ По мнению авторов работы⁶³, 2-аминохинолин-4-он, в молекуле которого положение 3 активировано электронодонорной аминогруппой аналогично β-положению в енаминах, может конденсироваться как по альдегидной группе (этот путь, с нашей точки зрения, предпочтителен), так и по атому C(2) хромона **92** с образованием интермедиатов **94** или **95** соответственно. В обоих случаях при циклизации продуктов присоединения **94** и **95** образуется бензонафтиридин **93**.⁶³

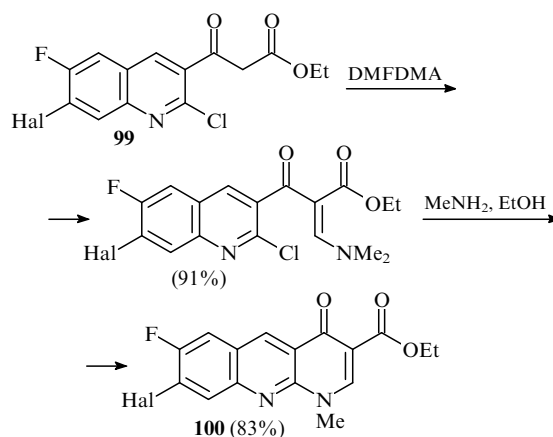


Конденсация соединения **96** с ди(*трет*-бутил)сукцинатом в присутствии BuⁿLi дает смесь соответствующих диастереомерных спиртов **97** с выходом 59%. При кипячении полученных спиртов с HCl в диоксане происходит удаление защитной *трет*-бутилоксикарбонильной группы и циклизация с образованием 3-карбоксиметилбензонафтиридина **98**.⁶⁴



Конденсация соединений **99** с диметилацеталем диметилформамида привела к енамину, переаминирование которого метиламином сделало возможным замещение хлора в поло-

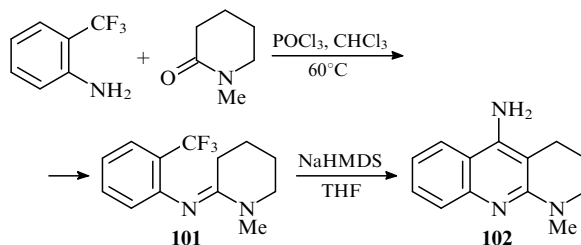
жении 2 хинолинового цикла и циклизацию с образованием производного бензо[*b*][1,8]нафтиридина **100**.^{65–67}



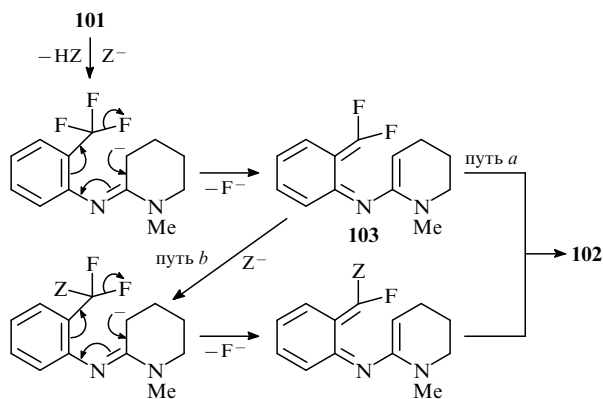
4. Синтезы с участием орто-хинонметидных интермедиатов

Синтез гетероциклов с участием интермедиатов, имеющих строение *о*-хинонметидов и *о*-хинониминиметидов (в дальнейшем будем их называть хинонметидами) представляет собой оригинальный подход к построению бензонафтиридиновой системы. Встречающееся в литературе название азасилилены является на наш взгляд неудачным синонимом *о*-хинониминиметидов.

Амидин **101**, полученный при взаимодействии 2-трифторметиланилина и комплекса *N*-метилпиперидин-2-она с POCl₃, реагировал с гексаметилдисилазиламидом натрия (NaHMDS), образуя трициклический продукт **102**.⁶⁸



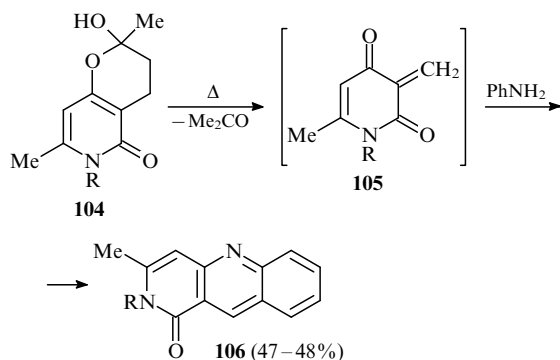
Согласно предложенному авторами работы⁶⁸ механизму циклизации, анион, получившийся в результате отрыва протона от амидина **101** под действием основания, теряет фторид-анион с образованием хинонметида **103**. Его циклизация в конечный трициклический продукт **102** может реализовываться двумя путями: *a* — электроциклическая реакция,



Z[−] = [−]N(SiMe₃)₂.

нуклеофильное замещение фтора на аминогруппу и последующая ароматизация с отщеплением HF; *b* — присоединение аниона Z^- и отщепление фторид-аниона с образованием конечного продукта **102**.

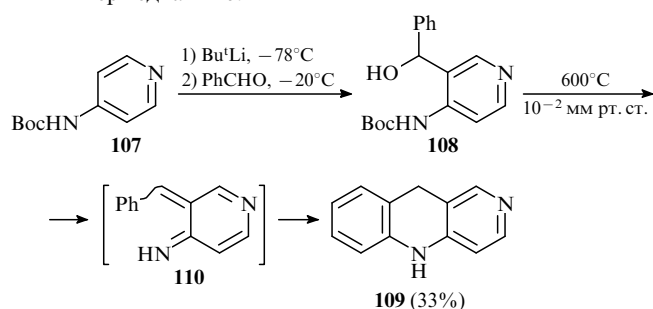
В качестве источников хинонметидов можно использовать полуацетали **104**, полученные из соответствующих 4-гидроксипиридин-2-онов.^{69,70} При нагревании полуацеталей **104** происходит элиминирование ацетона с образованием хинонметидных интермедиатов **105**, которые реагируют с анилином, давая трициклические продукты **106**.



R = H, Me.

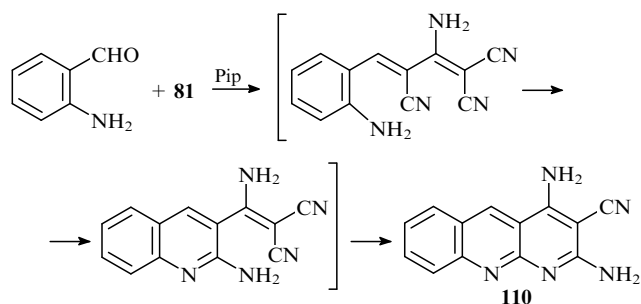
При использовании в качестве источников хинонметидов полуацеталей, полученных на основе 3-гидроксихинолонов, были синтезированы различные тетрациклические производные 1,6-нафтиридина. Выделение ацетона в ходе реакции подтверждено образованием соответствующего 2,4-динитрофенилгидразона.

виц-Литирование 4-мет-бутоксикарбониламинопиридина (**107**) и последующая реакция литиевого производного с альдегидами дают спирт **108**, который превращается в производное бензо[*b*][1,6]нафтиридина **109** в условиях флэш-вакуум-пириза (FVP). В образовании трициклического продукта **109**, по-видимому, принимает участие хинонметидный интермедиат **110**.⁷¹

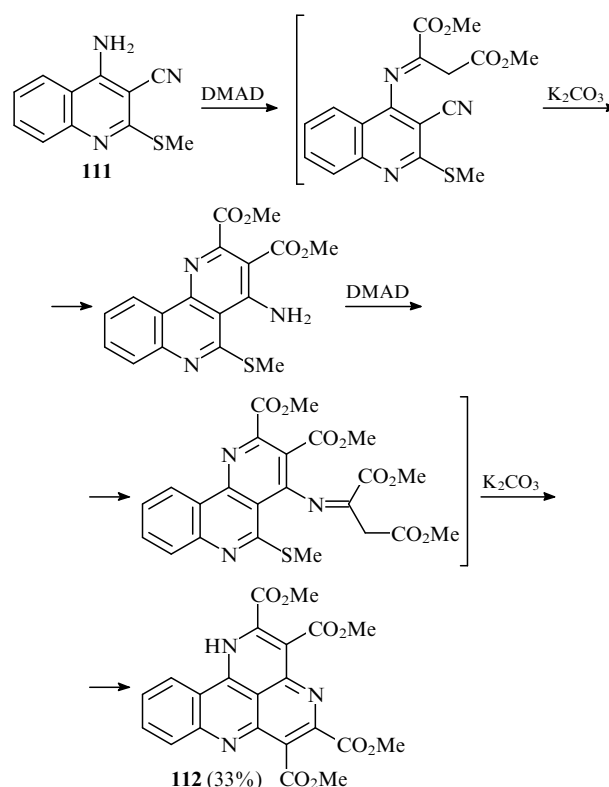


5. Реакции домино

Реакции домино — это процессы, включающие два или более превращения, которые приводят к образованию новых связей (обычно связей C—C). Эти реакции протекают в одних и тех же условиях без добавления дополнительных реагентов и катализаторов, причем каждая последующая реакция идет благодаря появлению на предыдущей стадии новой функциональной группировки.⁷² Описаны лишь несколько примеров синтеза бензонафтиридинов, которые можно было бы отнести к реакциям домино. Так, взаимодействие 2-аминобензальдегида с димером малонитрила **81**, катализируемое пиперидином, приводит к 1,3-диамино-2-цианобензо[*b*][1,8]-нафтиридину (**110**).⁷³



4-Амино-2-метилтио-3-цианохинолин (**111**) реагирует с двумя молекулами диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD) в присутствии K_2CO_3 или $K_3PO_4 \cdot H_2O$ с образованием тетраметил-1*H*-хинолино[2,3,4-*de*][1,6]нафтиридин-2,3,5,6-тетракарбоксилата (**112**).⁷⁴ Механизм этой реакции можно представить в виде последовательности стадий: присоединение DMAD к аминогруппе, отрыв протона от активированной метиленовой группы под действием основания и циклизация с участием нитрильной группы. К образовавшейся аминогруппе нафтиридинового производного присоединяется вторая молекула DMAD и далее следует циклизация с участием активированной метиленовой группы и замещением хорошей уходящей группы MeS.

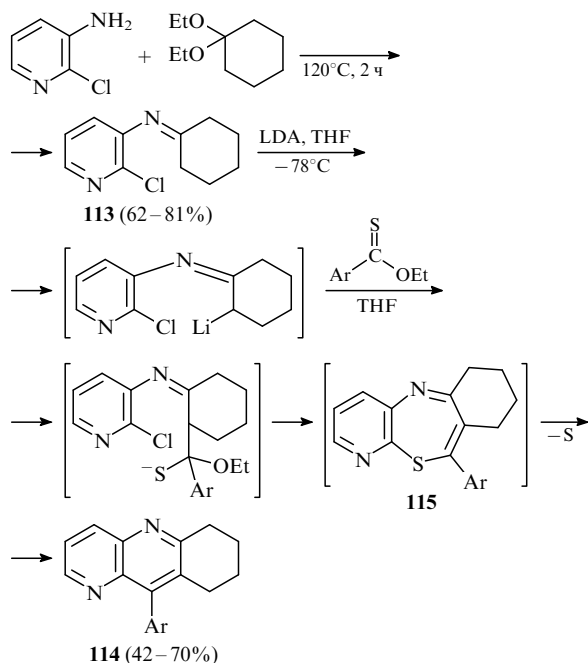


6. Другие трансформации гетероциклов, приводящие к бензо[*b*]нафтиридинам

Синтез производных бензонафтиридинов рециклизацией других гетероциклических систем представляет собой подход, позволяющий синтезировать соединения, многие из которых трудно получить другими методами.

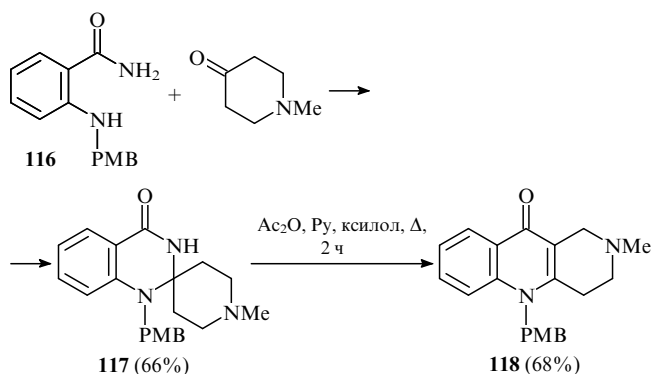
Известна способность различных 8π-электронных систем, содержащих двухвалентную серу, превращаться в более стабильные ароматические соединения в ходе терми-

ческой перегруппировки, сопровождающейся удалением серы из цикла.⁷⁵ Данный принцип лег в основу синтеза производных бензо[*b*][1,5]нафтиридина, генерируемых *in situ* из соответствующих конденсированных 1,4-тиазепинов. Так, реакция 3-амино-2-хлорпиридина с диэтилкеталем циклогексана дает имин **113**. Литирирование полученного соединения диизопропиламидом лития (LDA) с последующей обработкой ArC(S)OEt приводит к 10-арил-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,5]нафтиридинам **114**. Наиболее вероятно, что процесс протекает через стадии присоединения литирированного имина к молекуле ArC(S)OEt , замыкания 1,4-тиазепинового цикла и последующей экструзии серы из 8 π -электронной системы интермедиата **115**, приводящей к бензонафтиридином **114**.⁷⁶ Данный подход, по-видимому, может быть применен для синтеза не только 1,5-нафтиридинов, но и других изомеров.

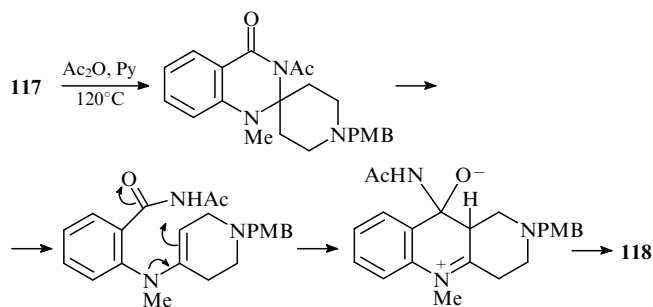


$\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{MeO}, \text{Me}$);

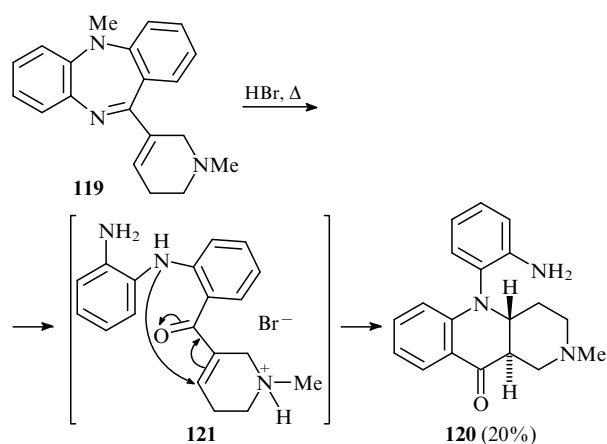
При взаимодействии *N*-(4-метоксибензил)антралинамида (**116**) с *N*-метилпиперидин-4-оном был получен спиро(пиперидин-4,2'-(1',2',3',4'-тетрагидрохиназолин)) (**117**), который при кипячении с уксусным ангидридом и пиридином в ксилоле подвергался рециклизации с образованием бензонафтиридина **118**.⁷⁷



В более ранней работе⁷⁸ было продемонстрировано, что *N*(3)-замещенное и *N*(1),*N*(3)-дизамещенное спиросоединения, аналогичные по структуре хиназолину **117**, в этих условиях не реагируют. В то же время спиросоединение, в котором оба атома азота хиназолинового цикла не имеют заместителей, превращалось в хиназолон. Бензонафтиридиновая структура получалась только из *N*(1)-замещенных соединений.⁷⁸ Исходя из этих данных, для перегруппировки соединения **117** в **118** был предложен механизм, на первой стадии которого происходит ацилирование лактамной группы NH.



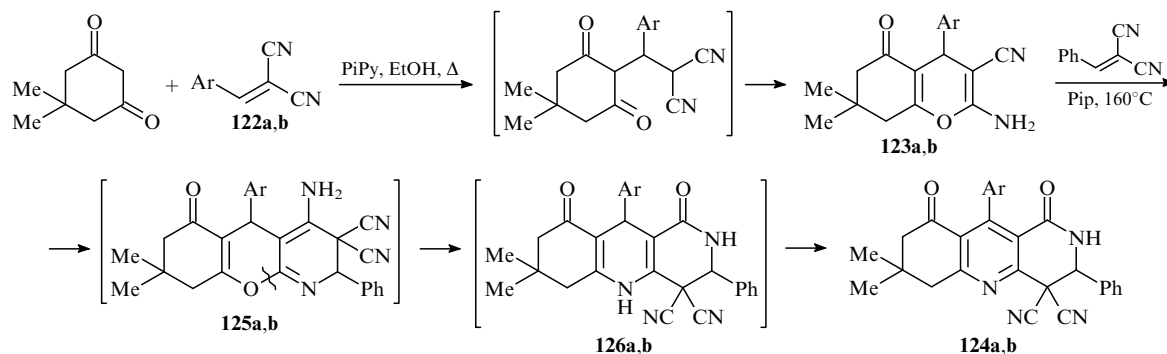
При нагревании диазепина **119** в 40%-ной HBr наряду с деметилированием происходит рециклизация в бензо[*b*][1,6]-нафтиридин **120**. Можно предположить, что после гидролитического расщепления диазепинового цикла в кислой среде образуется интермедиат **121**, содержащий фрагмент α,β -ненасыщенного кетона. Это соединение в результате внутримолекулярного присоединения по Михаэлю с участием группы NH и β -углеродного атома акрилоильного фрагмента трансформируется в *транс*-изомер **120**.⁷⁹



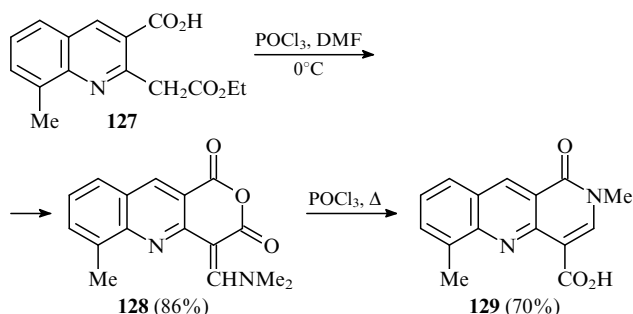
Арилметиленмалонитрилы **122a,b** реагируют с димедоном с образованием продуктов присоединения по Михаэлю, которые спонтанно циклизуются в 4*H*-пираны **123a,b**. Взаимодействие этих соединений с фенилметиленмалонитрилом в присутствии каталитических количеств пиперидина при 160°C приводило к бензонафтиридинам **124a,b**.⁸⁰ Авторы полагают, что реакция идет через интермедиаты **125a,b** и **126a,b**. Об аналогичной перегруппировке с образованием производных 1,6-нафтиридина сообщалось в работе⁸¹. Отметим, что в процессе реакции происходит ароматизация 1,4-дигидропиридинового фрагмента (схема 1).

Этил(3-карбокси-8-метилхинолин-2-ил)ацетат (**127**) в условиях реакции Вильсмайера циклизуется в 4-диметиламиноэтилен-6-метил-4*H*-пирано[4,3-*b*]хинолин-1,3-дион (**128**), который при нагревании с POCl_3 превращается в 1,2-дигид-

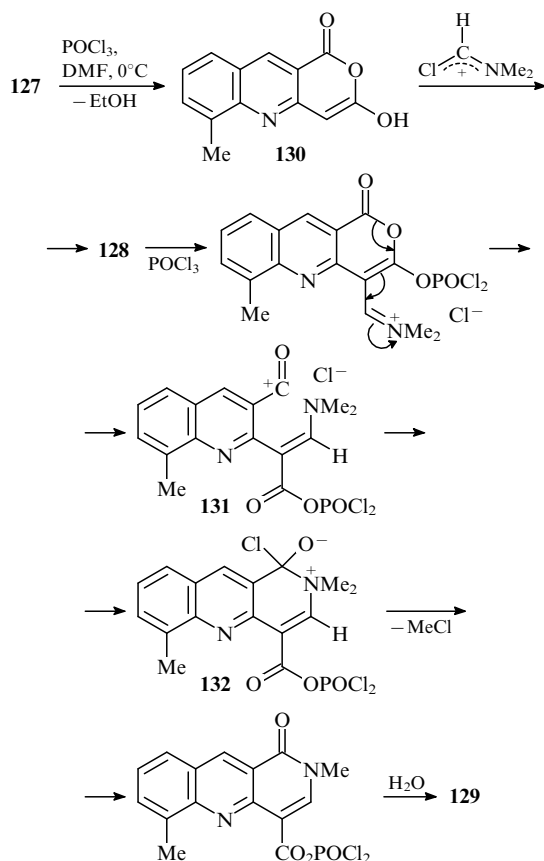
Схема 1



ро-2,6-диметил-1-оксо-бензо[*b*][1,6]нафтиридин-4-карбоновую кислоту (**129**).⁸²



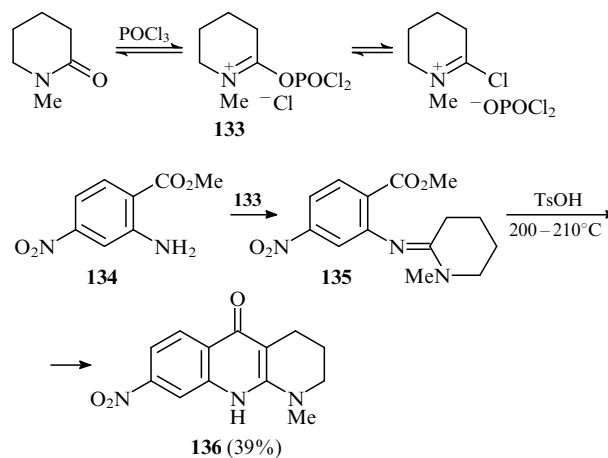
Аналогичная трансформация под действием POCl₃ описана для гомофталевой кислоты и ее метилового эфира.⁸³ Исходя из этих данных, можно предположить следующую схему процесса образования бензонафтиридина **129**. Предложенный механизм включает циклизацию дикарбоновой



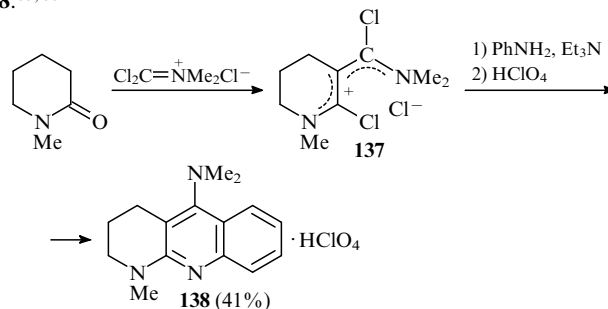
кислоты **127** в ангидрид **130** и электрофильное присоединение реагента Вильсмайера с образованием енаминоангидрида **128**. О-Ацилирование последнего POCl₃ и разрыв связи C—O приводит к ацилий-катиону **131**, способному циклизироваться с участием диметиламиногруппы, давая интермедиат **132**. В результате последующего элиминирования MeCl и гидролиза получается бензонафтиридин **129**.

7. Другие методы

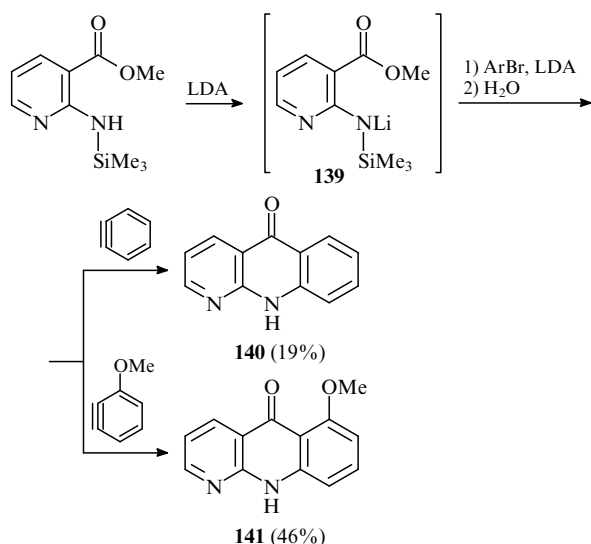
Реакция комплекса *N*-метилпиперидин-2-он–POCl₃ (**133**) с метиловым эфиром 4-нитроантралиновой кислоты (**134**) приводит к амидину **135**, который при нагревании в присутствии TsOH циклизуется с образованием бензонафтиридина **136**; аналогичная циклизация происходит в реакции Фридлендера.⁸⁴



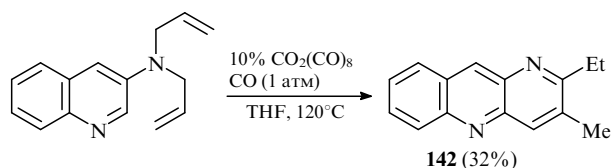
Хлорид *N,N*-диметилдихлорметилениммония присоединяется к *N*-метилпиперидин-2-ону с образованием соли **137**. Реакция полученного соединения с анилином протекает селективно с замещением хлора при атоме C(2), после чего следует циклизация с образованием бензонафтиридина **138**.^{85, 86}



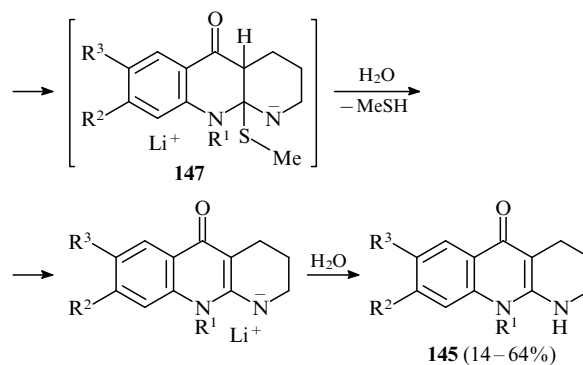
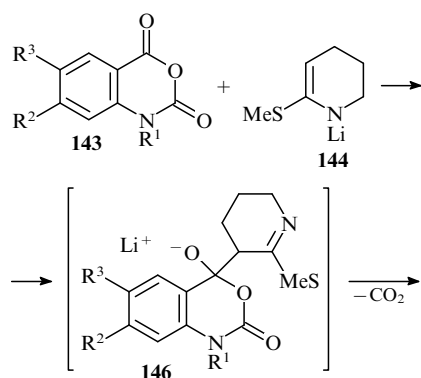
Разработан синтез бензоафтиридинов на основе реакции циклоприсоединения аринов к 1,4-диполярным соединениям. *N*-Литиевое производное метилового эфира 2-(триметилсилиламино)никотиновой кислоты **139** в мягких условиях реагирует с дегидробензолом, генерируемым *in situ* из бромбензола под действием основания, давая бензо[*b*][1,8]афтиридины **140**. При использовании 3-метоксибромбензола, полученного из 3-броманизола, в качестве единственного продукта был выделен 6-метоксибензоафтиридин **141**.⁸⁷ Реакция проходит с высокой региоселективностью, что свидетельствует о протекании процесса по согласованному механизму.⁸⁸



Превращение 3-(*N,N*-диаллиламино)хинолина в производное бензо[*b*][1,5]афтиридина **142** осуществлено в атмосфере CO при использовании в качестве катализатора Co₂(CO)₈. Аналогично, под действием CO и Co₂(CO)₈ происходит превращение *N,N*-диаллиланилина, для которого был подтвержден механизм переноса аллильных групп между молекулами субстрата.⁸⁹

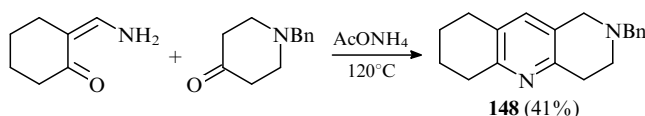


Взаимодействием ангидридов *N*-алкилизатовых кислот **143** с литиевым производным енамина **144** были получены бензо[*b*][1,8]афтиридины **145**.⁹⁰ Вероятно, присоединение енамина **144** к C(4)-карбонильной группе производных иза-

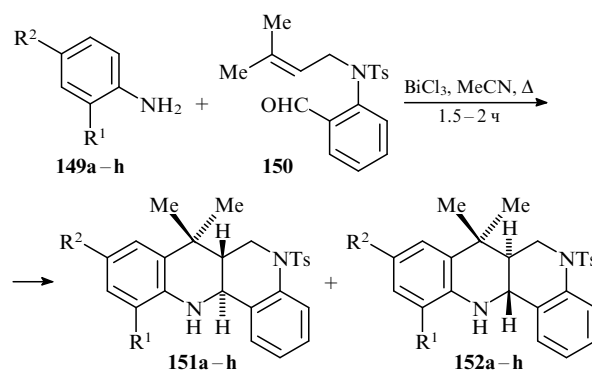


тового ангидрида дает интермедиаты **146**, способные далее трансформироваться с отщеплением молекулы CO₂ в трициклы **147**, которые после элиминирования MeSH превращаются в бензоафтиридины **145**.⁹⁰

Осуществлен синтез 1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[*b*][1,6]-афтиридина (**148**) исходя из 2-аминометилденциклогексана, 1-бензилпиперидин-4-она и ацетата аммония.¹³



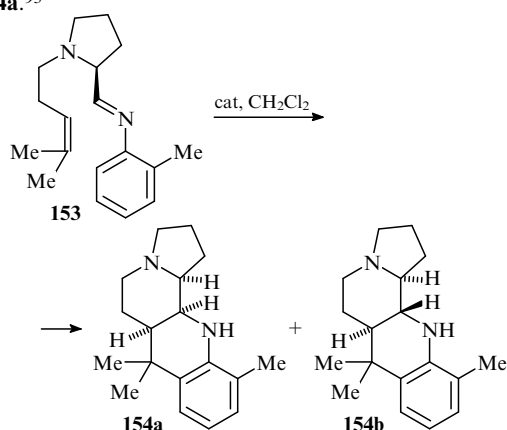
Описан⁹¹ синтез дибензо[*b,h*][1,6]афтиридинов, в основе которого лежит катализируемая BiCl₃ реакция гетеро-Дильса – Альдера, в которой арильный цикл является частью диеновой системы. В результате циклизации альдиминов, генерируемых *in situ* из анилинов **149a–h** и *N*-аллильного производного *o*-аминобензальдегида **150**, образуется смесь диастереомеров **151a–h** и **152a–h** в соотношении 1 : 1 (выход 90–96%).⁹²



R¹ = R² = H (a); R¹ = Me, R² = H (b); R¹ = Br, R² = Me (c);
R¹ = H; R² = OMe (d), Cl (e), F (f), Me (g);
R¹ = OH, R² = H (h).

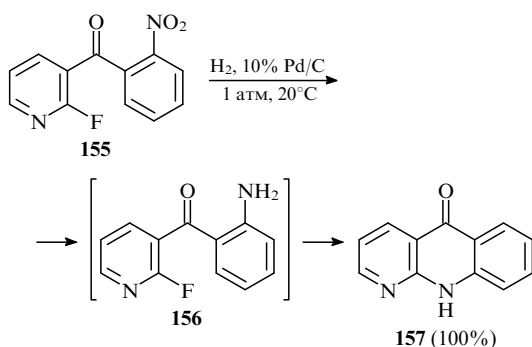
Циклизация (*S*)-*N*-(1-(4-метилпент-3-енил)-2-пирролидинметилден)толуидина (**153**), катализируемая кислотами Льюиса и Бренстеда (FeCl₃, SnCl₄, BF₃·Et₂O, TsOH, CF₃CO₂H, SnCl₄, AlCl₃, EtAlCl₂, Et₂AlCl, MeAlCl₂, Me₂AlCl), дает тетрациклические декагидро-7,7,4-триметил-индолизо[3,4-*b*]хинолины **154a,b** (общие выходы 79–84%). При этом образуются только два изомера из четырех возможных. Соотношение изомерных продуктов зависит от координационного числа кислотного катализатора. Монодентантные кислоты Бренстеда и Льюиса, а также октаэдрические бидентантные кислоты Льюиса дают преимущественно *транс*, *транс*-продукт **154b**, а тетраэдри-

ческие алюминиевые кислоты Льюиса — *цис,цис*-продукт **154a**.⁹³

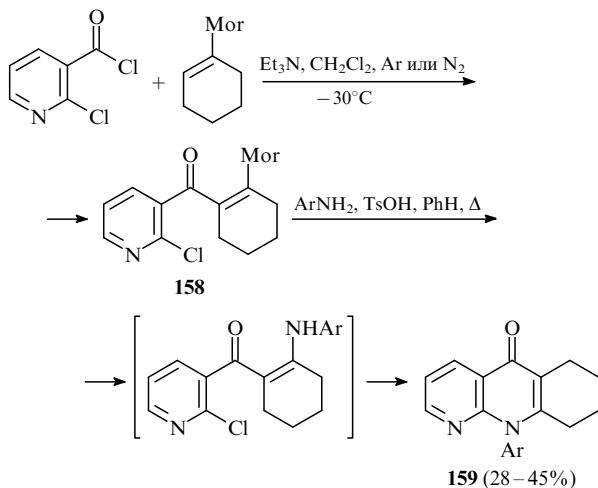


Для циклизации соединения **153** предложен ступенчатый механизм с участием иминогруппы. В предложенной схеме полное обращение конфигурации происходит благодаря наличию способного к комплексообразованию атома азота в пирролидиновом цикле.⁹³

При восстановлении 3-(2-нитробензил)-2-фторпиридина (**155**) водородом над Pd/C образующееся аминопроизводное **156** спонтанно циклизуется в бензонафтиридин **157**.²²

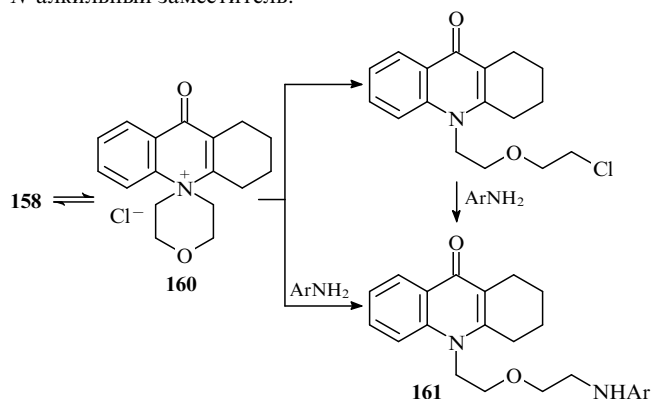


2-Хлорникотиноилхлорид присоединяет морфолиноциклогексен с образованием енаминокетона **158**, который вступает в реакцию с арилами, сопровождающуюся циклизацией. В результате реакции получают производные 1,8-нафтиридина **159**.⁹⁴ Следует отметить, что процесс может протекать как путем переаминирования енаминокетона **158** ариламином с последующей циклизацией с заме-



Mor — ; Ar = XC₆H₄ (X = 3-MeO, 3-Cl, 2-Cl, 3-NO₂), 3-Py.

щением атома хлора в положении 2 пиридинового цикла, так и путем первоначального замещения хлора на остаток арил-амина, за которым следует внутримолекулярное переаминирование с отщеплением морфолина. Умеренные выходы целевых продуктов **159** отчасти обусловлены гидролизом енаминов, а также побочным процессом, при котором енаминокетон **158** циклизуется в спиро-интермедиат **160**. Последний под действием нуклеофильных агентов в конечном счете превращается в производные акридина **161**, содержащие *N*-алкильный заместитель.⁹⁴



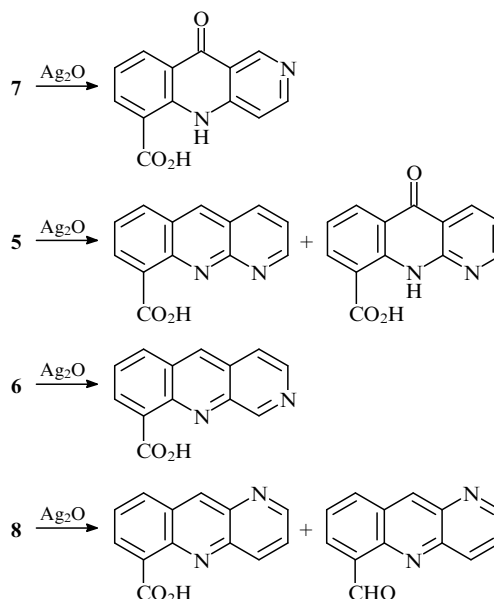
IV. Химические свойства

Бензонафтиридинам присущи свойства, характерные как для производных акридина, так и для соответствующих нафтиридинов.

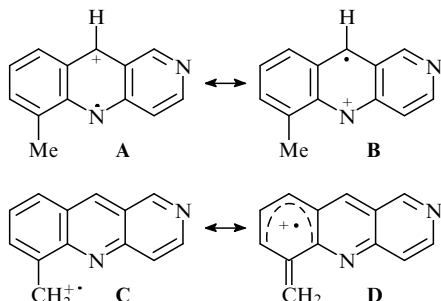
1. Окисление и дегидрирование

В данном разделе приведены сведения об окислении бензонафтиридинов, а также их ди- и тетрагидропроизводных с образованием полностью ароматических трициклов.

Четыре изомерных 6-метилбензо[*b*]нафтиридина **5–8** обрабатывали основным оксидом серебра при 20°C в течение 30 мин. Строение продуктов реакции было установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Найдено, что процессы, протекающие при окислении, меняются в зависимости от структуры изомерных субстратов. Метильная группа может окисляться до формильной (соединение **8**) или карбоксильной группы (для всех изомеров).

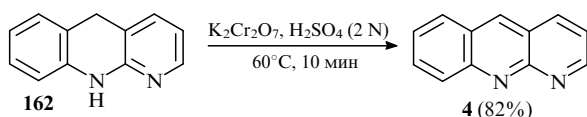


Сопоставление способности к окислению соединений **5–8** можно сделать, избрав в качестве критерия окисление по положению 10. Реакционная способность изомерных соединений изменяется в ряду **7** (1,6) > **5** (1,8) > **6** (1,7) > **8** (1,5).⁵ В принципе, определяющим фактором может быть различие в стабильности катион-радикалов **A–D**, возникающих при окислении изомерных соединений **5–8**.

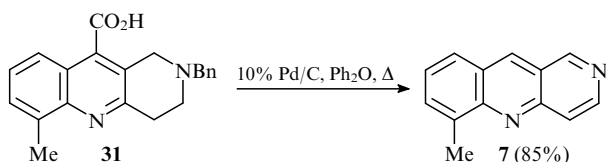


Однако для интерпретации имеющихся данных⁵ экспериментального материала недостаточно, поэтому в обзоре мы просто привели результаты исследований.

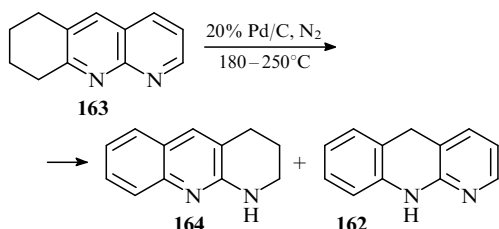
5,10-Дигидробензо[*b*][1,8]нафтиридин (**162**) быстро окисляется под действием хромовой смеси с образованием бензо[*b*][1,8]нафтиридина (**4**).²⁴



Эффективно совместить процессы дебензилирования, декарбокислирования и дегидрирования для бензонафтиридина **31** удалось при кипячении с 10% Pd на активированном угле в дифениловом эфире.²⁴



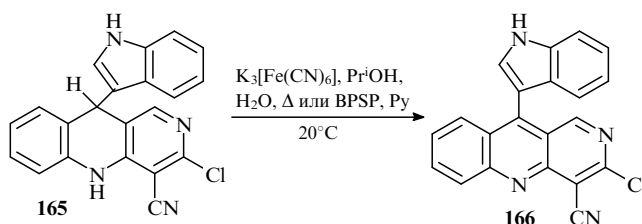
Однако попытка дегидрирования 6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтиридина (**163**) при нагревании над 20% Pd/C привела к смеси соединений **164** и **162**. При более высоких температурах преобладал продукт **162**.⁹⁵



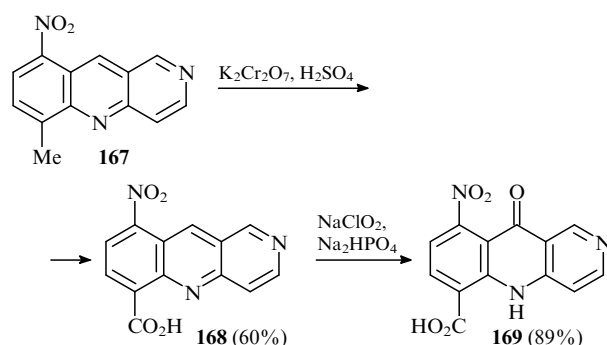
В результате дегидрирования 6-метил-6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,5]нафтиридина при нагревании его с 10% Pd/C в бифениле образовался полностью ароматический трицикл с выходом 76%.¹⁵

В качестве окислителя для превращения 5,10-дигидробензо[*b*][1,6]нафтиридина **165** в соответствующий ароматический

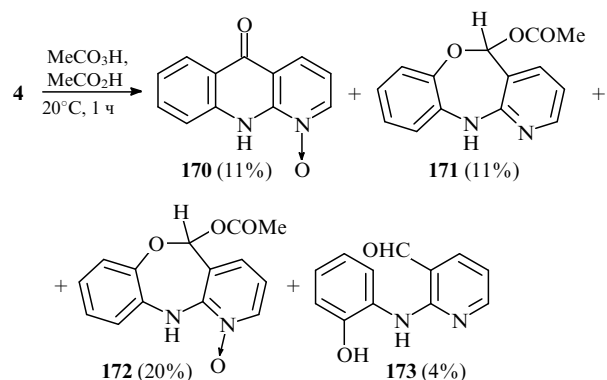
гетероцикл **166** использовали феррицианид калия, либо перманганат бис(пиридин)серебра(I) (BPSP).⁹⁶



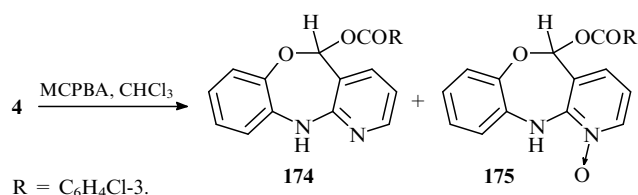
Окисление 6-метил-9-нитробензо[*b*][1,6]нафтиридина (**167**) хромовой смесью протекает по метильной группе, не затрагивая положения 10, и приводит к 9-нитробензо[*b*][1,6]нафтиридин-6-карбоновой кислоте (**168**), которая в течение 4 сут при $20^\circ C$ окисляется хлоритом натрия до 10-оксопроизводного **169**.²⁴



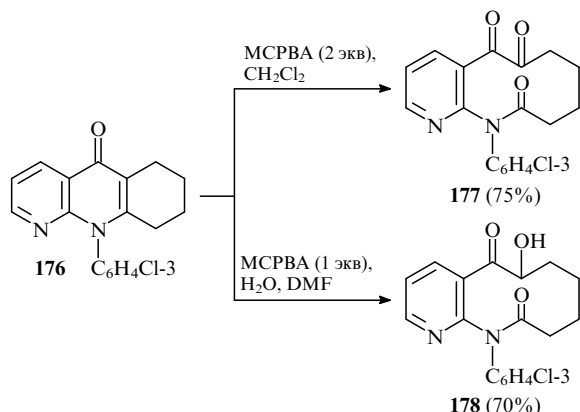
Окисление бензонафтиридинов пероксикислотами часто сопровождается превращениями гетероциклической системы. Так, окисление бензо[*b*][1,8]нафтиридина (**4**) перуксусной кислотой протекает по атому азота внешнего пиридинового цикла с образованием *N*-оксида **170**.⁹³ Параллельно идут другие процессы, в результате которых образуются производные оксазепина **171** и **172**, а также альдегид **173**. Последний получается, по-видимому, в результате раскрытия оксазепинового цикла в соединении **171**.⁹³ Расширение пиридинового цикла до оксазепинового при взаимодействии с пероксикислотами не наблюдается для 1,8-нафтиридина⁹⁷ и акридина.⁹⁸ Однако при окислении акридина пербензойной и *м*-хлорпербензойной (МСПВА) кислотами образуется смесь *N*-оксида акридина и 2-(2-гидроксанилино)бензальдегида, аналогичного соединению **173**.



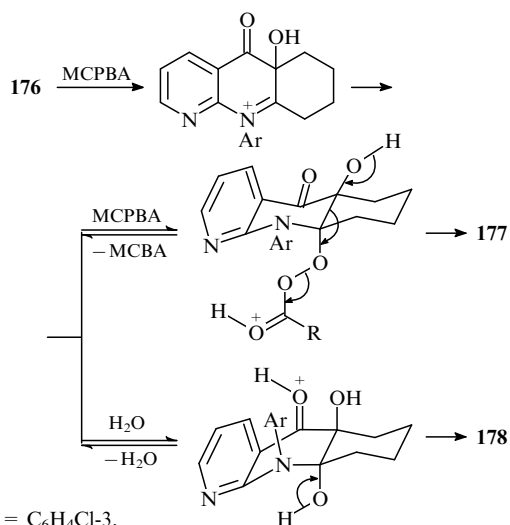
Окисление бензо[*b*][1,8]нафтиридина (**4**) с помощью МСПВА приводит к смеси продуктов **174** и **175**, соотношение которых зависит от температуры процесса.



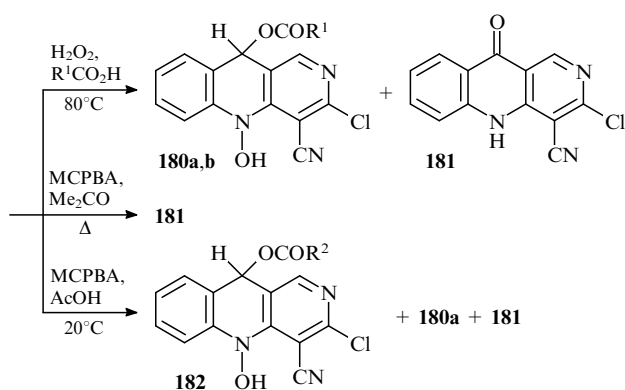
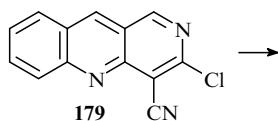
Бензонафтиридион **176** окисляется MCPBA в безводной среде с образованием диоксолактама **177**, а в присутствии воды — гидроксиоксолактама **178**.⁹⁹



Предложен⁹⁹ механизм окислительного расщепления бензонафтиридина **176** с образованием лактамов **177** и **178** в присутствии и в отсутствие воды.



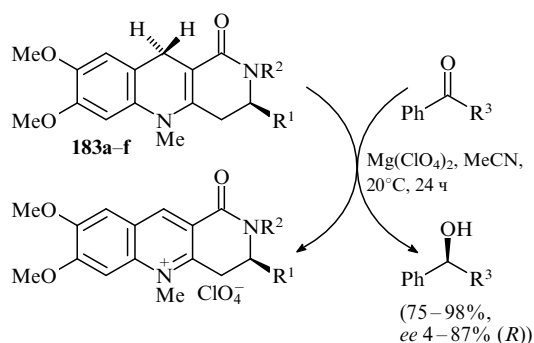
Окисление 3-хлор-4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридина (**179**) пероксидом водорода в уксусной или пропионовой кислоте приводило к соответствующим эфирам **180a,b** и незначительному количеству 10-оксопроизводного **181**.¹⁰⁰ При окислении соединения **179** MCPBA в водной AcOH при 20°C было получено ацилоксипроизводное **182** и следовые количества продуктов **180a** и **181**. В то же время, проведение этой реакции в ацетоне при кипячении давало в качестве продукта только 10-оксопроизводное **181**.⁹⁶



R¹ = Me (a), Et (b); R² = C₆H₄Cl-3.

Наиболее вероятно, что превращение исходного соединения **179** в ацилоксипроизводные **180a,b**, **182** под действием MCPBA протекает через стадию N(5)-оксидирования (окисление азота внешнего пиридинового кольца затруднено из-за наличия в нем электроноакцепторных заместителей). Образующийся при окислении N(5)-оксидный интермедиат способен активно присоединять ацилокси-анионы и воду, в результате чего получают продукты **180a,b**, **181**, **182**.

Принцип работы NADH-содержащих коферментов в стереоспецифичных биохимических процессах лег в основу биомиметического подхода к дизайну новых хиральных NADH-миметиков в ряду бензо[*b*][1,6]нафтиридина. Производные **183a–f** (табл. 2) были применены для стереоселективного восстановления оксогрупп метилового эфира миндальной кислоты и 2-бензоилпиридина.¹⁰¹



Как видно из приведенных в табл. 2 данных, для восстановления метилового эфира миндальной кислоты наиболее стереоселективным реагентом является соединение **183f** (ee 87%), а для восстановления 2-бензоилпиридина — соединение **183c** (ee 84%). Реакции проводили в присутствии Mg(ClO₄)₂, который, как предполагается, участвует в образовании тройных комплексов **183a–f**–Mg²⁺–субстрат (A и B).¹⁰¹

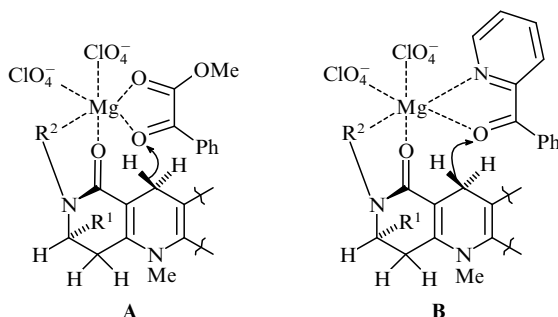
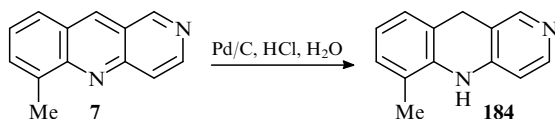


Таблица 2. Восстановление оксогрупп метилового эфира миндальной кислоты и 2-бензоилпиридина реагентами **183a–f**.¹⁰¹

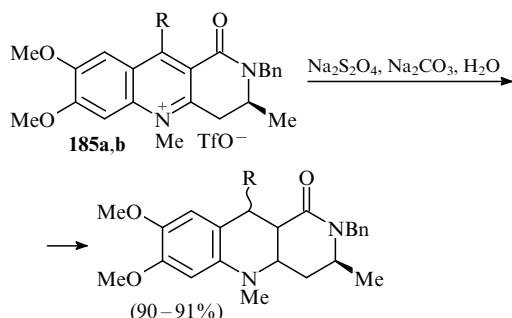
Реагент	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	ee (R), %
183a	Me	Bn	CO ₂ Me	95	4
183b	Me	(CH ₂) ₂ OMe	CO ₂ Me	98	71
183c	Me	(CH ₂) ₃ OH	CO ₂ Me	90	81
183d	Me	(CH ₂) ₂ OH	CO ₂ Me	81	86
183e	Ph	(CH ₂) ₂ OH	CO ₂ Me	90	84
183f	Me	(CH ₂) ₂ PO(OEt) ₂	CO ₂ Me	91	87
183b	Me	(CH ₂) ₂ OMe	2-Py	90	30
183c	Me	(CH ₂) ₃ OH	2-Py	95	84
183d	Me	(CH ₂) ₂ OH	2-Py	85	35

2. Восстановление и гидрирование

При действии соляной кислоты на 6-метилбензо[*b*][1,6]нафтиридин (**7**) в присутствии Pd/C происходит восстановление центрального цикла с образованием производного **184**.²⁴



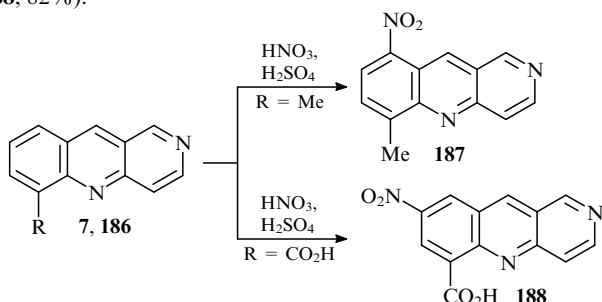
Как и следовало ожидать, восстановление бензонафтиридиневых солей проходит легче, чем восстановление соответствующих оснований. Так, для восстановления бензонафтиридиневых солей **185a,b**, применяли дитионит натрия при 20°C.^{62, 101}



R = H (a), Me (b).

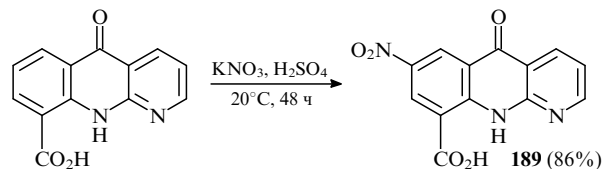
3. Реакции замещения

Сведения о реакциях электрофильного замещения в бензонафтиридинах немногочислены. Известно, что нитрование бензонафтиридинов смесью HNO₃ и H₂SO₄ протекает исключительно в бензольное кольцо. Так, 6-метил- (**7**) и 6-карбоксибензо[*b*][1,6]нафтиридин (**186**) при нитровании дают соответствующие 9-нитро- (**187**, 78%) и 8-нитропроизводные (**188**, 82%).²⁴

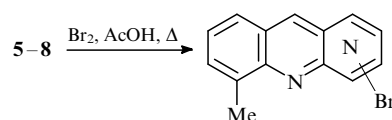


Аналогично идет нитрование 9-метилбензо[*b*][1,8]нафтиридина (**5**) и 6-метилбензо[*b*][1,5]нафтиридина (**8**), в которых нитрогруппа также входит в бензольное кольцо в *para*-положение к метильному заместителю.¹⁵

При нитровании 5,10-дигидро-9-карбокси-5-оксобензо[*b*][1,8]нафтиридина нитрующей смесью при 20°C было получено 7-нитропроизводное **189**.¹⁰²



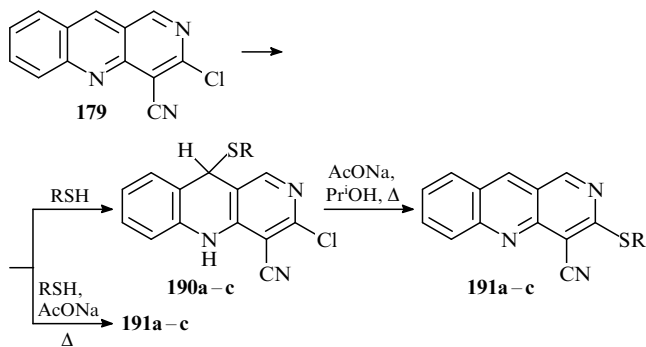
В то же время изомерные 6-метилбензо[*b*]нафтиридины **5–8** бромруются не в бензольное, а во внешнее пиридиновое кольцо в β-положение к атому азота.⁵



Такое протекание реакции не может быть объяснено с точки зрения механизма электрофильного замещения (ароматического S_E(AE)). В этом случае поведение бензонафтиридинов **5–8** подобно поведению хинолина и изохинолина, для которых бромирование в слабокислой среде также идет не в бензольное, а в пиридиновое кольцо в β-положение к атому азота. Для бромирования этих соединений был предложен механизм нуклеофильного присоединения – отщепления (S_N(AE)).¹⁰³

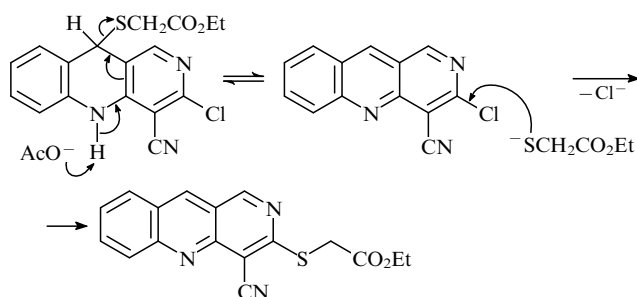
Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) широко используется в синтезе гетероциклов и для введения различных заместителей в π-электронодефицитные гетероциклы.^{104–107} Реакции S_N^H хорошо изучены на примере производных бензо[*b*][1,6]нафтиридина, в которых положение 10 обеднено электронами в результате однонаправленного электроноакцепторного влияния обоих атомов азота, что создает возможность для нуклеофильного присоединения по этому положению.

3-Хлор-4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридин (**179**) присоединяет тиолы в отсутствие основания по положению 10 с образованием стабильных продуктов **190a–c** уже при 20°C. Реакция соединения **179** с тиолами в присутствии основного катализатора (AcONa) приводит к сульфидам **191a–c**.¹⁰⁰ Обратимость реакции присоединения тиолов к трициклу **179** продемонстрирована следующим опытом: при нагревании в изопропиловом спирте с ацетатом натрия в качестве основания соединение **190b** превращается в сульфид **191b**.

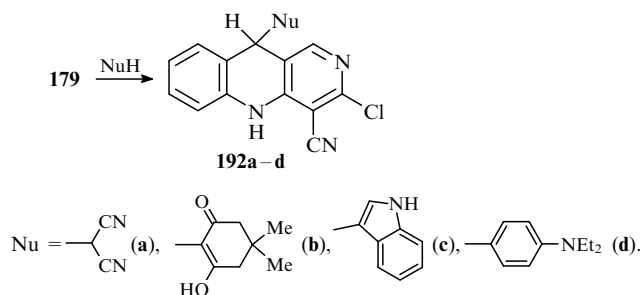


R = Ph (a), CH₂CO₂Et (b), CH₂CONHPh (c).

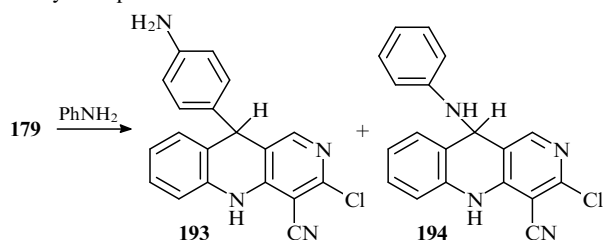
Очевидно, что под действием основания происходит отрыв NH-протона и элиминирование тиолят-аниона, после чего следует более медленный, но необратимый процесс замещения хлора в положении 3 на остаток тиола.¹⁰⁰



Взаимодействие бензоафтиридина **179** с различными C-нуклеофилами приводило к продуктам присоединения **192a–d** по положению 10. В качестве C-нуклеофилов были использованы соединения с выраженной C–H-кислотностью, такие как малонитрил и димедон, а также электроноизбыточные ароматические соединения, такие как индол и *N,N*-диэтиламин.

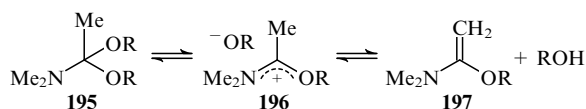


В реакции бензоафтиридина **179** с анилином выделена смесь продуктов C–C- (**193**) и C–N-присоединения (**194**). Таким образом, анилин проявлял двойственную реакционную способность, взаимодействуя с субстратом и как C-, и как N-нуклеофил.



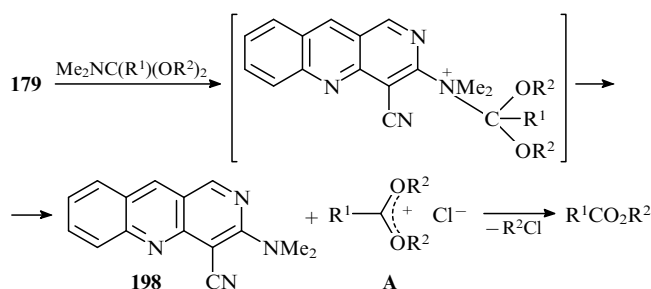
В то же время взаимодействие соединения **179** с более основными арилами — *n*-толуидином и *n*-анилидином, а также с алифатическими алкил- и диалкиламинами протекало с замещением хлора в положении 3.^{8, 100}

В качестве нуклеофильных агентов в реакции с трициклом **179** были изучены ацетали диметилацетамида, которые, как известно, способны проявлять свойства C-нуклеофилов за счет равновесия между амидоацетальными **195**, их ионизированными формами **196** и α -алкоксиенаминами **197**.



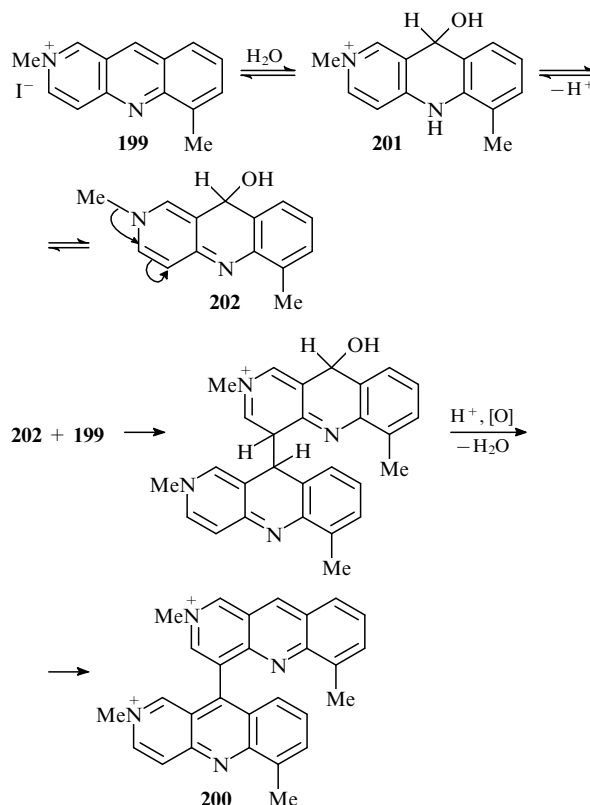
R = Me, Et.

Однако единственным продуктом реакции соединения **179** с ацетальными **195** оказалось 3-диметиламинопроизводное **198**.⁹⁶ Оно было получено также при взаимодействии хлорпроизводного **179** с диметилацеталем диметилформамида, что исключает участие в реакции α -алкоксиенамина **197**. Очевидно, что в данном случае происходит гетерилирование амидоацеталей соединением **179**. В процессе реакции енамина **197** с диэтилацеталем ДМФА отщеплялся этилацетат (идентифицирован методом ГЖХ) за счет дезалкилирования образовавшегося при реакции арилирования диэтоксикарбониевого иона А, который легко отщепляет соответствующий алкилгалогенид.



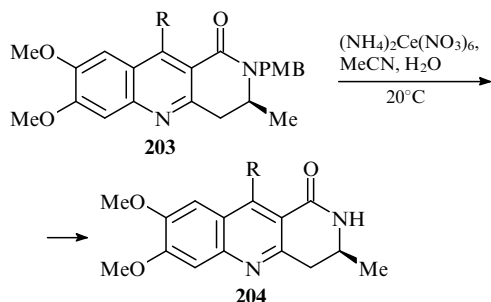
R¹ = H, Me; R² = Me, Et.

Иодид 2,6-диметилбензо[*b*][1,6]нафтиридина (**199**) в растворе ДМСО легко димеризуется с образованием соединения **200**, строение которого установлено методом РСА. Димеризация заметно ускоряется в присутствии воды. Повидимому, вода способна присоединяться к катиону **199** с образованием псевдооснования **201**, которое после депротонирования может превращаться в интермедиат **202**. Образование димера происходит путем присоединения интермедиата **202** по электронодефицитному положению 10 катиона **199**. Последующее отщепление воды и окисление дает дикатион **200**.⁵



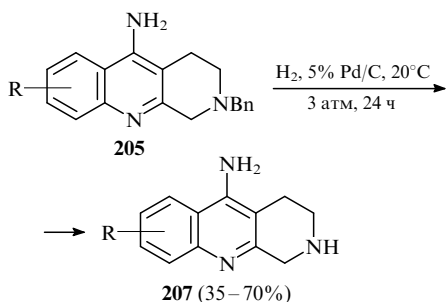
4. Дезацилирование и дезалкилирование

В связи с тем что многие методы синтеза приводят к бензо-нафтиридинам, содержащим алкильные или ацильные заместители при пиридиновом атоме азота, важно иметь представление о методах удаления этих группировок. Так, ацильная группа в тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинах легко отщепляется в условиях кислотного либо щелочного гидролиза, давая продукты дезацилирования с выходами, близкими к количественным.³⁰ Защитная 4-метоксибензильная группировка в соединениях **203** может быть гладко отщеплена в окислительных условиях; при этом образуются продукты дебензилирования **204** с хорошими выходами.¹⁹

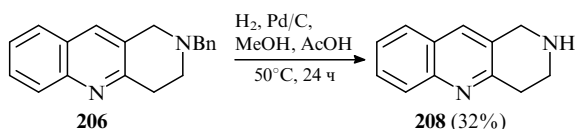


R = H (72%), Me (67%).

В соединениях **205** и **206** бензильная группа не активирована электронодонорными заместителями. Для ее удаления применяли гидрирование над Pd/C. Таким образом получали дебензилированные тетрагидропроизводные бензо[*b*][1,7]-(**207**) (см.⁴⁵) и бензо[*b*][1,6]нафтиридина **208**.³⁰



R = 7-F, 7-OMe, 8-F, 8-OMe.

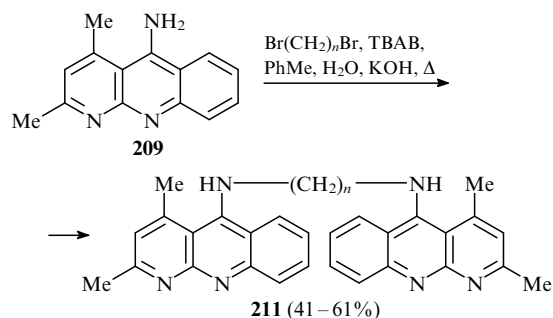


5. Синтез бис(бензо[*b*]нафтиридинов)

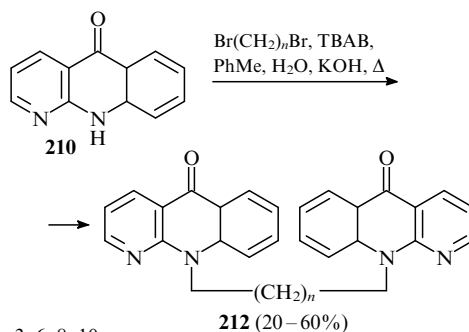
В последние годы активно изучают биологические (в основном противоопухолевые и антиацетилхолинэстеразные) свойства димерных производных акридина и его азааналогов — бензо[*b*]нафтиридинов. Для синтеза бис(аминобензонафтиридинов) используют реакции соответствующих 10(5)-хлорбензонафтиридинов с алкилендиаминными, либо алкилендигалогенидами с соответствующими 10(5)-аминобензонафтиридинами. Оба способа позволяют получать продукты с невысокими выходами.

На основе трициклических соединений **209** и **210** в условиях межфазного катализа с использованием бромида тетрабутиламония (ТБАВ) в качестве катализатора были синтезированы *N,N'*-бис(бензо[*b*][1,8]нафтиридин-5-ил)- α,ω -

алкилендиамины **211** и α,ω -бис(5,10-дигидро-5-оксобензо[*b*][1,8]нафтиридин-10-ил)алканы **212**.¹⁰⁸



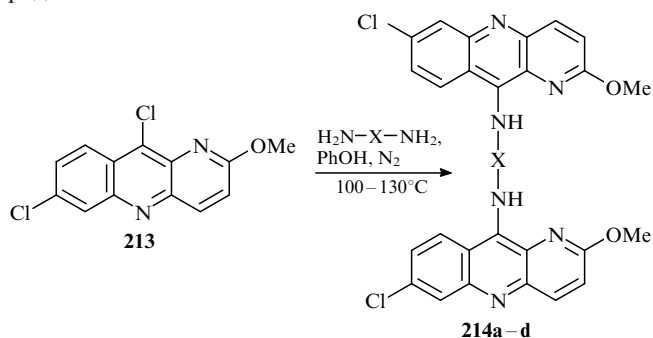
$n = 3, 6, 8, 10$.



$n = 3, 6, 8, 10$.

Получение серии *N,N'*-бис(6,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтиридин-5-ил)- α,ω -алкилендиаминов с различной длиной полиметиленовой цепочки описано также в работах^{31–33}.

В реакции 7,10-дихлорбензонафтиридина **213** с ди- и полиаминами синтезированы димерные бензо[*b*][1,5]нафтиридины **214a–d**.¹⁰⁹



X = CH₂CH(OH)CH₂ (**a**), (CH₂)₃NH(CH₂)₃ (**b**), (CH₂)₄NH(CH₂)₃ (**c**), (CH₂)₃NH(CH₂)₄NH(CH₂)₃ (**d**).

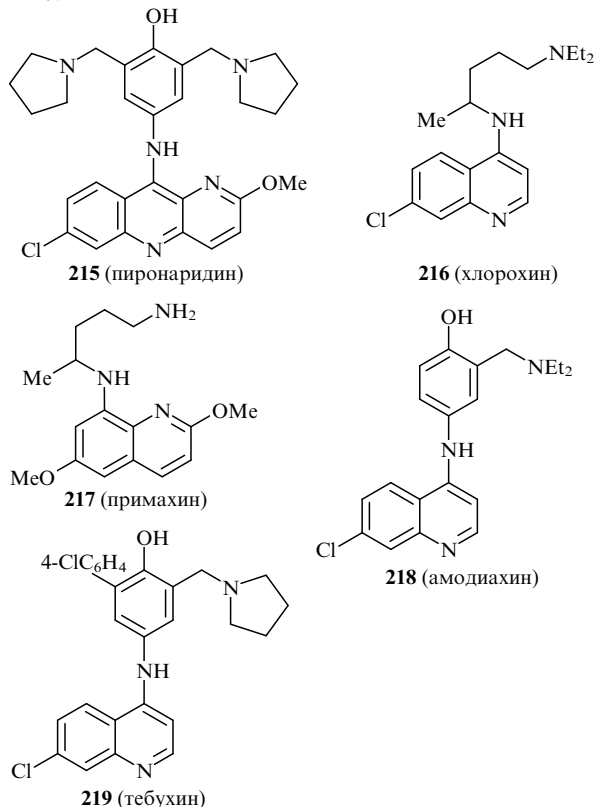
Аналогично могут быть синтезированы аминобензонафтиридины, соединенные гибкой цепочкой с другими гетероциклами.^{26, 110}

V. Биологическая активность

1. Противомикробная активность

К производным бензо[*b*][1,5]нафтиридина относится разрабатанный в Китае противомалярийный препарат пиронаридин (**215**), предварительное клиническое испытание которого показало его безопасность и высокую активность в отношении *Plasmodium falciparum* и *P. vivax*.^{111, 112} Клиническая эффективность пиронаридина против устойчивого к хлорохину (**216**) *P. falciparum*, а также против *P. ovale* и *P. malariae* была установлена исследованиями, проведенными на пациентах в Таиланде и Камеруне.^{113–115} Противомалярийную актив-

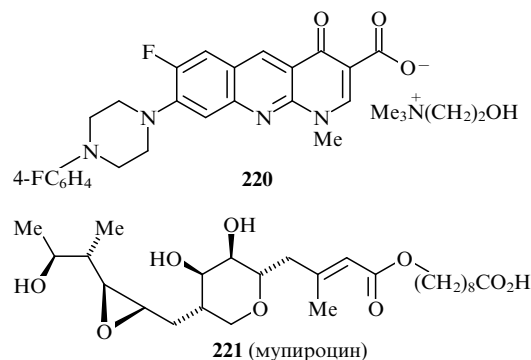
ность пиронаридина в сравнении с другими препаратами исследуют *in vitro* на клинически изолированных штаммах малярии из Камеруна, Габона и Сенегала.^{116–120} Разработан метод определения содержания пиронаридина в плазме человеческой крови и в лекарственных формах с использованием ВЭЖХ.¹²¹ Изучение комбинации препаратов в опытах *in vitro* показало синергизм между пиронаридином **215** и примаксином **217**.¹¹⁶



Более продолжительное фармакологическое действие пиронаридина по сравнению с амодиахином (**218**), тебухином (**219**) и другими противомаларийными препаратами, являющимися монооснованиями Манниха, может быть связано с его большей липофильностью и, как следствие, более высокой способностью накапливаться в тканях.¹²²

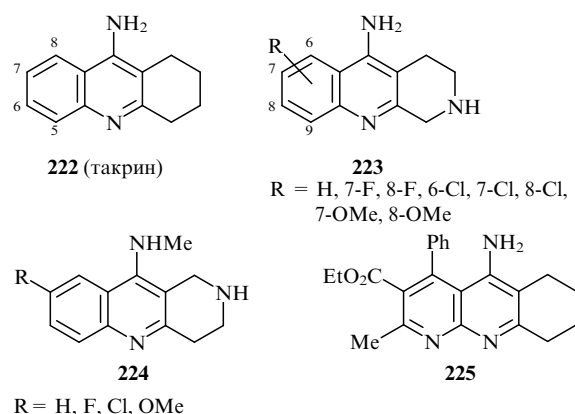
Препарат	Коэффициент распределения в системе октанол – вода (lgP)	
	pH 5.0	pH 7.4
Пиронаридин	–0.88	0.34
Амодиахин	–1.16	0.93
Тебухин	0.99	1.08

В ряду бензо[*b*][1,8]нафтиридина синтезирована серия противомикробных препаратов высокоактивных в отношении мультирезистентных грамположительных патогенов, в том числе *Staphylococcus aureus* (MRSA). Эти вещества не обнаруживали перекрестной резистентности с важнейшими классами противомикробных лекарств (хинолонами, β-лактамами и др.). Для наиболее активного соединения — RP60556A (**220**) — определена минимальная концентрация ингибирования на 50% ($IC_{50} = 0.25–2 \text{ мг} \cdot \text{л}^{-1}$) в опытах *in vitro*, а также активность *in vivo*, которая была близка к активности мупироцина (**221**) при местном использовании на модели кожной инфекции (*Staphylococcus aureus*) у морской свинки.⁶⁵



2. Антихолинэстеразная активность

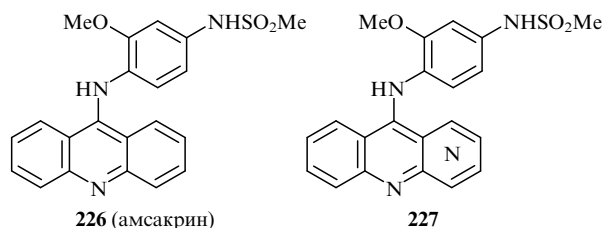
Применение препаратов, относящихся к группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы (такрин, амиридин), представляет собой исторически первый и наиболее хорошо разработанный подход к использованию вспомогательных средств при купировании нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера.^{123, 124} Недостатком существующих препаратов этой группы является низкая селективность ингибирования ацетилхолинэстеразы (AChE) по сравнению с бутирилхолинэстеразой (BChE), что вызывает ряд нежелательных побочных эффектов. Серия исследований посвящена синтезу трициклических азааналогов такрина (**222**) и изучению их антихолинэстеразных свойств. Были синтезированы и изучены производные 1,7-нафтиридина **223**,^{34, 45, 125} 1,6-нафтиридина **224** (см.²⁵) и 1,8-нафтиридина **225**.³⁵ При этом IC_{50} соединений **223** лежит в диапазоне 0.06 ($R = 8\text{-Cl}$)–0.5 ($R = 8\text{-OMe}$) мМ при активности такрина 0.19 мМ. Наличие заместителя в положении 8 (аналогичном положению 6 для такрина) приводило к улучшению ингибирующих свойств.⁴⁵ 1,6-Нафтиридины **224** обладали значительно меньшим сродством к ферменту по сравнению с такрином. Лучшее из них ($R = H$) имело $IC_{50} = 0.86 \text{ мМ}$, что примерно в четыре раза меньше, чем для такрина.²⁵ Нафтиридин **225** приближался по активности ингибирования AChE к такрину, но значительно превосходил его по селективности (AChE/BChE).^{35, 36} Соединения типа **225** обладали также свойством блокаторов кальциевых каналов *L*-типа.³⁶



Среди димерных производных тетрагидроакридина (аналогов такрина), а также 5,7,8,9-тетрагидробензо[*b*][1,8]нафтиридина обнаружены соединения, проявляющие в опытах *in vitro* более высокий уровень ингибирования ацетилхолинэстеразы, а также более высокую селективность к AChE по отношению к бутирилхолинэстеразе (BChE) по сравнению с такрином (**222**). Оптимальная длина полиметиленового мостика при этом составляла 7 метиленовых звеньев.³¹

3. Противоопухолевая активность

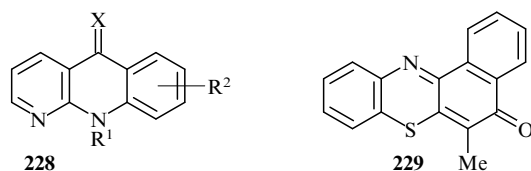
Противоопухолевая активность производных 9-амиоакридина связана с явлением интеркаляции, характерным для многих плоских ионизируемых систем. Препарат амсакрин (**226**) (см. ¹²⁶) является примером такого соединения.



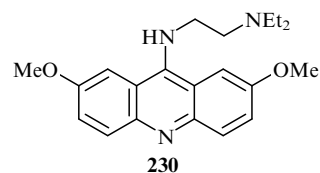
С целью поиска новых противоопухолевых препаратов синтезирован ряд соединений, в которых акридиновая система модифицирована за счет введения дополнительного атома азота в бензольный цикл. Так, были получены азааналоги амсакрина **227**.¹²⁷

Изучены противоопухолевые свойства бензонафтиридинов. Для некоторых соединений обнаружена активность в опытах *in vitro*,^{32, 47, 102, 109, 127} а также *in vivo*.¹⁰² Димерные интеркаляторы на основе *N,N'*-бис-(бензонафтиридин)- α,ω -алкилендиаминов показали более высокие константы связывания с ДНК по сравнению с моноинтеркаляторами.^{108, 109} Двойная интеркаляция наблюдалась, когда цепочка содержала 7–10 метиленовых звеньев.

Производные бензо[*b*][1,8]нафтиридина **228** исследованы в качестве модуляторов множественной лекарственной резистентности (MDR). Соединения испытывали *in vitro* на клетках Т-лимфомы мыши после трансфекции (искусственного переноса генетической информации в эукариотические клетки с помощью очищенной ДНК) гена MDR1; действие соединений **228** сравнивали с действием 6-метил-5-оксобензо[*a*]фенотиазина (**229**) и 2,7-диметокси-9-(2-(диэтиламино)-этиламино)акридина (**230**). Большинство исследованных соединений устраняли MDR раковых клеток более эффективно, чем препараты сравнения **229**, **230**.¹²⁸



X = O, NH; R¹ = OMe;
R² = R³N(CH₂)_n (R³ = Alk, Ar; n = 2, 3).



4. Противовоспалительная активность

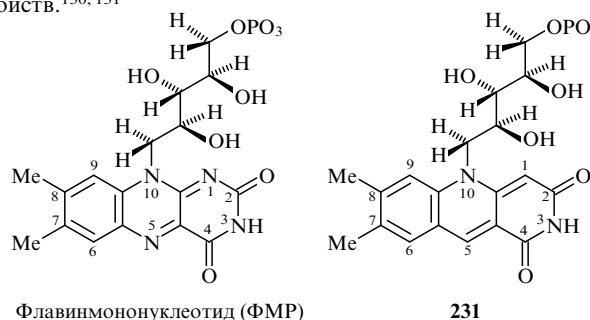
10-Замещенные 1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридины показали значительную активность в качестве ингибиторов интерлейкина-1 и были запатентованы как противовоспалительные средства.^{28, 29}

Некоторые производные 1,2,3,4-тетрагидробензо[*b*][1,6]нафтиридина, являющиеся антагонистами нейрокина А, запатентованы в качестве профилактических и терапевтических средств при заболеваниях, связанных с тахикининовыми рецепторами.³⁰

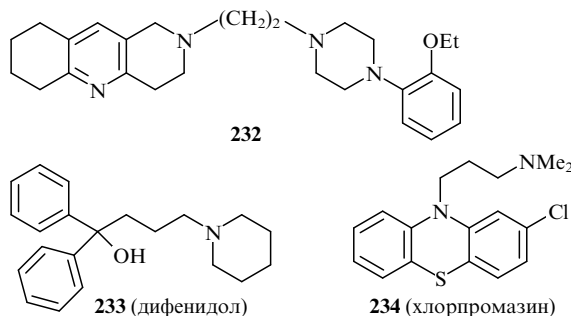
3-Аминопроизводные 4-цианобензо[*b*][1,6]нафтиридина уменьшали спазмогенный эффект брадикинина в опытах на изолированном отрезке подвздошной кишки морской свинки, однако при переходе к опытам на целых животных активность этих соединений уменьшалась.¹²⁹

5. Другие биологические свойства

В ряде исследований, посвященных кофакторным свойствам модифицированных флавинов, производные бензо[*b*][1,6]нафтиридина рассматривают в качестве соответствующих 1,5-дидеазааналогов аллоксазина и изоаллоксазина. Подобные биоизостеры флавинов, такие как соединение **231**, были использованы для моделирования работы флавин-зависимых ферментов, а также для выяснения структурных особенностей, которые необходимы для проявления кофакторных свойств.^{130, 131}



Серия 6-[ω -(4-арил-1-пиперазинил)алкил]-1,2,3,4,6,7,8,9-октагидробензо[*b*][1,6]нафтиридинов **232** проявила высокую эффективность в качестве средств против головокружения и рвоты.^{132–135} Для *орто*-замещенных арилпиперазиновых производных наблюдалась корреляция между параметрами QSAR и активностью.¹³⁵ Соединение **232** (NK 422; дифумарат) было выбрано в качестве перспективного средства от головокружения.¹³⁴ Оно также показало более сильный противорвотный эффект, чем дифенидол¹³⁶ и хлорпромазин.¹³⁷



Изучена серия акридинов и их азааналогов (всего 71 соединение) в качестве ингибиторов Ca²⁺-зависимой протеинкиназы зародышей пшеницы. Наибольшую активность проявили производные бензо[*b*][1,5]нафтиридина с основными и нейтральными заместителями в положении 4.¹³⁸

Исследована способность соединений, в которых 10-аминобензо[*b*][1,5]нафтиридиновые фрагменты соединены между собой гибкой цепочкой, ингибировать репликацию прионов PrP^{Sc} (см. §). Активность таких бисбензонафтиридинов оказалась, однако, ниже активности соответствующих бисакридинов.¹⁴⁰

§ Прионы — аномальные формы обычных клеточных белков, являющиеся, как полагают в настоящее время, причиной многих серьезных инфекционных заболеваний, например болезни Крейтцфельда — Якоба (дегенеративного неврологического заболевания).¹³⁹

VI. Заключение

Настоящий обзор является обобщением имеющихся в литературе данных по синтезу и свойствам различных бензо[*b*]нафтиридинов. Исходя из приведенного материала, представляется, что основным направлением дальнейших исследований в этой области будет поиск новых соединений, обладающих ценными биологическими свойствами. Действительно, ряд имеющихся данных позволяет сделать вывод, что такой поиск может оказаться успешным и конструктивным. Так, уже открыт первый лекарственный препарат этого класса соединений — пиронаридин, обладающий высокой клинической эффективностью. Несомненно, важны эксперименты, указывающие на противоопухолевую активность некоторых производных бензо[*b*]нафтиридинов, их способность ингибировать ацетилхолинэстеразу и блокировать репликацию прионов. Для выявления новых биологически активных соединений в ряду бензо[*b*]нафтиридов необходимо исследование возможности функционализации трициклов этого типа с введением различных фармакофоров, способных повысить имеющуюся биологическую активность.

Литература

1. P.A.Lowe. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 2. Pergamon Press, Oxford; New York; Sydney; Paris; Frankfurt, 1986. P. 581
2. В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко. *Успехи химии*, **69**, 218 (2000)
3. В.П.Литвинов, С.В.Роман, В.Д.Дяченко. *Успехи химии*, **70**, 345 (2001)
4. В.П.Литвинов. *Успехи химии*, **73**, 692 (2004)
5. Q.P.Chen, L.W.Deady, M.F.Mackay. *Aust. J. Chem.*, **46**, 1909 (1993)
6. L.W.Deady. *Aust. J. Chem.*, **34**, 163 (1981)
7. R.A.Y.Jones, N.Wagstaff. *J. Chem. Soc., D*, 56 (1969)
8. Е.Ю.Хмельницкая, А.С.Иванов, Н.З.Тугушева, Н.Б.Григорьев, В.Г.Граник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1096 (2003)
9. С.-С.Cheng, S.-J.Yan. In *Organic Reactions*. Vol. 28. Wiley, New York; Chichester; Brisbane; Toronto; Singapore, 1982. P. 37
10. E.A.Fehnel. *J. Heterocycl. Chem.*, **4**, 565 (1967)
11. J.M.Quintela, J.Vilar, C.Peinador, C.Veiga, V.Ojea. *Heterocycles*, **41**, 1001 (1995)
12. J.M.Quinella, R.M.Arcas, C.Veiga, C.Peinador, J.Vilar, V.Ojea. *Heterocycles*, **43**, 53 (1996)
13. A.Shiozawa, Y.-i.Ichikawa, C.Komuro, S.Kurashige, H.Miyazaki, H.Yamanaka, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2522 (1983)
14. P.G.Dormer, K.K.Eng, R.N.Farr, G.R.Humphrey, J.C.McWilliams, P.J.Reider, J.W.Sager, R.P.Volante. *J. Org. Chem.*, **68**, 467 (2003)
15. Q.P.Chen, L.W.Deady. *J. Heterocycl. Chem.*, **29**, 1197 (1992)
16. A.Godard, G.Quéguiner. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 1289 (1982)
17. G.Viti, D.Giannotti, R.Nannicini, G.Balaco, V.Pestellini. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5939 (1994)
18. W.Von Borsche, W.Reid. *Liebigs Ann. Chem.*, **554**, 269 (1943)
19. J.-L.Vasse, V.Levacher, J.Bourguignon, G.Dupas. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 227 (2002)
20. F.Marsais, F.Trécourt, P.Bréant, G.Quéguiner. *J. Heterocycl. Chem.*, **25**, 81 (1988)
21. L.Estel, F.Linard, F.Marsais, A.Godard, G.Quéguiner. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 105 (1989)
22. F.Trécourt, F.Marsais, T.Güngör, G.Quéguiner. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2409 (1990)
23. М.-Г.А.Швехгеймер. *Химия гетероцикл. соединений*, 323 (2004)
24. Q.P.Chen, L.W.Deady. *Aust. J. Chem.*, **46**, 987 (1993)
25. F.Gatta, M.R.Del Guidice, C.Mustazza. *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1807 (1996)
26. Пат. 319429 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 232602 (1989)
27. M.Papadopoulou, H.S.Rosenzweig, W.D.Bloomer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1523 (2004)
28. Пат. 4816464 США; *Chem. Abstr.*, **111**, 70967 (1989)
29. Пат. 4808612 США; *Chem. Abstr.*, **110**, 231609 (1989)
30. Пат. 997462 Европа; *Chem. Abstr.*, **130**, 110251 (2000)
31. М.-К.Ну, Л.-J.Wu, G.Hsiao, М.-Н.Yen. *J. Med. Chem.*, **45**, 2277 (2002)
32. М.-К.Ну. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 83 (2001)
33. М.-К.Ну, С.-F.Lu. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1815 (2000)
34. Пат. 311303 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 153658 (1989)
35. J.L.Marco, C.de los Rios, M.C.Carreiras, J.E.Bacos, A.Badia, N.M.Vivas. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 727 (2001)
36. J.L.Marco, C.de los Rios, A.G.García, M.Villarroya, M.C.Carreiras, C.Martins, A.Eleutério, A.Morreale, M.Orozco, F.J.Luque. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2199 (2004)
37. В.Е.Bayoumy, S.El-Bahaie, S.El-Feky. *Pol. J. Chem.*, **65**, 1265 (1991)
38. А.С.Иванов, Н.З.Тугушева, Л.М.Алексеева, В.Г.Граник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 837 (2004)
39. Н.З.Ялышева, Н.П.Соловьева, В.В.Чистяков, Н.Ю.Шейнкер, В.Г.Граник. *Химия гетероцикл. соединений*, 1118 (1986)
40. C.Rivallé, E.Bisagni. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 245 (1980)
41. G.Jones, S.P.Stanforth. In *Organic Reactions*. Vol. 49. Wiley, New York, 1997. P. 1
42. A.F.Khattab. *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.*, 393 (1996)
43. W.E.Truce, E.M.Kreider, W.W.Brand. In *Organic Reactions*. Vol. 8. Wiley, New York; London; Sydney; Toronto, 1970. P. 99
44. R.Radinov, M.Haimova, S.Simova, E.Simova. *Liebigs Ann. Chem.*, 231 (1988)
45. M.R.Del Guidice, C.Mustazza, R.Ferretti, A.Borioni, F.Gutta. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 915 (1998)
46. J.Reisch, I.Mester, S.M.El-M.Aly. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 219 (1983)
47. A.Monge, S.Narro, F.J.Martínez-Crespo, A.López de Ceráin, E.Hamilton, A.J.Barker. *Eur. J. Med. Chem.*, **29**, 441 (1994)
48. Н.И.Шрамм, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 372 (1984)
49. F.Uhlig, H.R.Snyder. In *Advances in Organic Chemistry*. Vol. 1. (Eds R.A.Raphael, E.C.Taylorand, H.Wynberg). Interscience, New York, 1960. P. 35
50. Н.И.Шрамм, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 674 (1982)
51. А.Б.Деянов, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 608 (2004)
52. P.Meisel, E.Kretzshmar, R.Bartsch. *Pharmazie*, **39**, 671 (1984)
53. R.H.F.Manske, M.Kulka. In *Organic Reactions*. Vol. 7. Wiley, New York, 1953, P. 59
54. I.Takeuchi, Y.Namada. *Heterocycles*, **29**, 2109 (1989)
55. С.В.Ухов, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 238 (1989)
56. С.В.Ухов, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 92 (1992)
57. В.И.Сигова, М.Е.Коншин. *Химия гетероцикл. соединений*, 506 (1986)
58. A.M.M.Soliman, A.Khodairy, E.A.Ahmed. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **178**, 649 (2003)
59. H.Junek, O.S.Wolfbeis, H.Sprintschnik, H.Wolny. *Monatsh. Chem.*, **108**, 689 (1977)
60. Y.D.Wang, D.H.Boschelli, S.Johnson, E.Honores. *Tetrahedron*, **60**, 2937 (2004)
61. R.P.Srivastava, N.A.P.Bhaduri. *Synthesis*, 512 (1987)
62. C.Vitry, J.-L.Vasse, G.Dupas, V.Levacher, G.Quéguiner, J.Bourguignon. *Tetrahedron*, **57**, 3087 (2001)
63. G.Haas, J.L.Stanton, A.von Sprecher, P.Wenk. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 607 (1981)
64. A.B.Eldrup, B.B.Nielsen, G.Haaima, H.Rasmussen, J.S.Kastrup, C.Christensen, P.E.Nielsen. *Eur. J. Org. Chem.*, 1781 (2001)
65. M.Tabart, G.Picaut, J.-F.Desconclois, S.Dutka-Malen, Y.Huet, N.Berthaud. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 919 (2001)
66. Пат. 2642070 Франция; *Chem. Abstr.*, **114**, 62082 (1991)
67. Пат. 2642071 Франция; *Chem. Abstr.*, **114**, 62083 (1991)

68. L.Smith, A.S.Kiselyov. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5643 (1999)
69. J.L.Asherson, D.W.Young. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 512 (1980)
70. J.L.Asherson, O.Bilgic, D.W.Young. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 522 (1980)
71. C.W.G.Fishwick, R.C.Storr, P.W.Manly. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1304 (1984)
72. L.F.Tietze. *Chem. Rev.*, **96**, 115 (1996)
73. H.Junek. *Monatsh. Chem.*, **94**, 890 (1963)
74. Y.Tominaga, K.Nomoto, N.Yoshika. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1135 (2001)
75. C.R.Williams, D.N.Harpp. *Sulf. Rep.*, **10**, 103 (1990)
76. A.Couture, E.Deniau, P.Grandclaude, C.Simson. *Synthesis*, 1227 (1993)
77. M.Yamato, Y.Takeuchi, Y.Ikeda. *Heterocycles*, **26**, 191 (1987)
78. M.Yamato, J.Horiuchi, Y.Takeuchi. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2623 (1980)
79. J.Cairns, T.R.Clarkson, J.A.M.Hamersma, D.R.Rae. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1583 (2002)
80. M.H.Elnagdi, F.A.M.A.Aal, Y.M.Yassin. *J. Prakt. Chem.*, **331**, 971 (1989)
81. A.-F.A.Harb, A.-H.M.Heisen, S.A.Metwally, M.H.Elnagdi. *Liebigs Ann. Chem.*, 589 (1989)
82. L.W.Deady, T.Rodemann. *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1185 (2001)
83. V.H.Belgaonkar, R.N.Usaonkar. *Tetrahedron Lett.*, 3849 (1975)
84. И.Н.Нестерова, Т.П.Радкевич, В.Г.Граник. *Хим.-фарм. журн.*, **25**, 28 (1991)
85. G.Téth, A.Kovács, I.Bitter, H.Duddeck. *Liebigs Ann. Chem.*, 1215 (1991)
86. T.Gábor, B.István, B.Glen, S.Ottó. *Magy. Kem. Foly.*, **95**, 26 (1989)
87. S.P.Khanapure, B.M.Bhawal, E.R.Biehl. *Heterocycles*, **32**, 1773 (1991)
88. D.J.Pollart, B.Rickborn. *J. Org. Chem.*, **52**, 792 (1987)
89. J.Jacob, W.D.Jones. *J. Org. Chem.*, **68**, 3563 (2003)
90. H.Takahata, N.Hamada, T.Yamazaki. *Synthesis*, 388 (1986)
91. H.Laurent-Robert, B.Garrigues, J.Dubac. *Synlett*, 1160 (2000)
92. G.Sabitha, E.V.Reddy, C.Maruthi, J.S.Yadav. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1573 (2002)
93. F.Linkert, S.Laschat, M.Knickmeier. *Liebigs Ann. Chem.*, 985 (1995)
94. R.J.Friary, V.Seidl, J.H.Schwerdt, T.-M.Chan, M.P.Cohen, E.R.Conklin, T.Duelfer, D.Hou, M.Nafissi, R.L.Runkle, P.Tahbaz, R.L.Tiberi, A.T.McPhail. *Tetrahedron*, **49**, 7179 (1993)
95. I.Takeuchi, N.Naga, T.Kariyama, Y.Hamada, H.Matsuzaki. *Heterocycles*, **48**, 2125 (1998)
96. А.С.Иванов, Н.З.Тугушева, Л.М.Алексеева, В.Г.Граник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1120 (2003)
97. W.W.Paudler, D.J.Pokorny, S.J.Cornrich. *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 291 (1970)
98. R.M.Acheson, B.Adcock. *J. Chem. Soc., C*, 1045 (1968)
99. R.J.Friary, J.H.Schwerdt. *Tetrahedron*, **47**, 9981 (1991)
100. А.С.Иванов, Н.З.Тугушева, Н.П.Соловьева, В.Г.Граник. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1966 (2002)
101. J.-L.Vasse, V.Levacher, J.Bourguignon, G.Dupas. *Tetrahedron*, **59**, 4911 (2003)
102. Q.P.Chen, L.W.Deady, B.C.Baguley, W.A.Denny. *J. Med. Chem.*, **37**, 593 (1994)
103. T.J.Kress, S.M.Costantino. *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 409 (1973)
104. O.N.Chupakhin, V.N.Charushin, H.C.van der Plas. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*. Academic Press, San Diego; New York; Boston; London; Sydney; Tokyo; Toronto, 1994
105. V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *Pure Appl. Chem.*, **76**, 1621 (2004)
106. M.Makosza, K.Wojciechowski. *Heterocycles*, **54**, 445 (2001)
107. M.Makosza, K.Wojciechowski. *Chem. Rev.*, **104**, 2631 (2004)
108. M.Vassa. *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 1289 (2000)
109. G.Malesani, G.Chiairello, M.G.Ferlin, F.Bordin, F.Baccinetti, F.Carlassare, D.Vedaldi, F.Dall'acqua. *Farmaco*, **39**, 925 (1984)
110. G.Chiairello, M.G.Ferlin, D.Vedaldi, F.Dall'acqua, G.Rodighiero. *Farmaco*, **48**, 835 (1993)
111. C.Chen, L.H.Tang, C.Jantanavivat. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **86**, 7 (1992)
112. S.Fu, S.H.Xiao. *Parasitol. Today*, **7**, 310 (1991)
113. S.Looareesuwan, D.E.Kyle, C.Viravan, S.Vanijanonta, P.Wilairatana, W.H.Wernsdorfer. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **54**, 205 (1996)
114. P.Ringwald, J.Bickii, L.Basco. *Lancet*, **347**, 24 (1996)
115. P.Ringwald, J.Bickii, A.Same-Ekobo, L.K.Basco. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 2317 (1997)
116. P.Ringwald, E.C.M.Eboumbou, J.Bickii, L.K.Basco. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 1525 (1999)
117. E.I.Elueze, S.L.Croft, D.C.Warhurst. *J. Antimicrob. Chemother.*, **37**, 511 (1996)
118. B.Pradines, M.M.Mamfoumbi, D.Parzy, M.O.Medang, C.Lebeau, J.R.M.Mbina, J.C.Doury, M.Kombila. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **60**, 105 (1999)
119. L.K.Basco, P.Ringwald. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 1391 (2003)
120. B.Pradines, A.Tall, D.Parzy, A.Spiegel, T.Fusai, R.Hienne, J.F.Trape, J.C.Doury. *J. Antimicrob. Chemother.*, **42**, 333 (1998)
121. C.P.Babalola, G.K.E.Scriba, A.Sowunmi, O.A.Alawode. *J. Chromatogr. B*, **795**, 265 (2003)
122. J.E.Ruscoe, M.D.Tingle, P.M.O'Neill, S.A.Ward, B.K.Park. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2410 (1998)
123. S.O.Bachurin. *Med. Res. Rev.*, **23**, 48 (2003)
124. R.Cocabelos, A.Nordberg, J.Caamano, A.Franco-Maside, L.Fernandez-Novoa, M.J.Gomez, X.A.Alvarez, M.Takeda, J.Prous Jr., T.Nishimura, B.Winblad. *Drugs Today*, **30**, 259 (1994)
125. Пат. 427636 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 136076 (1991)
126. J.Hornedo, D.A.Van Echo. *Pharmacotherapy*, **5**, 78 (1985)
127. W.A.Denny, G.J.Atwell, B.F.Cain. *J. Med. Chem.*, **20**, 1242 (1977)
128. H.Misbahi, P.Brouant, A.Hever, A.M.Molnar, K.Wolfard, G.Spengler, H.Mefetah, J.Molnar, J.Barbe. *Anticancer Res.*, **22**, 2097 (2002)
129. Н.З.Тугушева, Л.В.Ершов, В.Г.Граник, Г.Я.Шварц, Р.Д.Сюбаев, М.Д.Машковский. *Хим.-фарм. журн.*, **20**, 830 (1986)
130. D.M.Bowers-Komro, Y.Yamada, D.B.McCormick. *Biochemistry*, **28**, 8439 (1989)
131. S.Yamazaki, L.Tsai, T.C.Stadtman. *Biochemistry*, **21**, 934 (1982)
132. Пат. 2492825 Франция; *Chem. Abstr.*, **98**, 72076 (1982)
133. Пат. 2087390 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **97**, 144876 (1982)
134. A.Shiozawa, Y.-i.Ichikawa, C.Komuro, M.Ishikawa, Y.Furata, S.Kurashige, H.Miyazaki, H.Yamanaka, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3981 (1984)
135. A.Shiozawa, Y.Kogo, Y.-i.Ichikawa, C.Komuro, M.Ishikawa, S.Kurashige, H.Miyazaki, H.Yamanaka, T.Sakamoto. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 5332 (1985)
136. *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. (13th Ed.)*. Merck, New York, 2001
137. G.Curzon. *Trends Pharmacol. Sci.*, **11**, 61 (1990)
138. Q.P.Chen, L.W.Deady, G.M.Polya. *Phytochemistry*, **36**, 1153 (1994)
139. S.B.Prusiner. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 13363 (1988)
140. B.C.H.May, A.T.Fafarman, S.B.Hong, M.Rogers, L.W.Deady, S.B.Prusiner, F.E.Cohen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 3416 (2003)

BENZO[*b*]NAPHTHYRIDINES**A.S.Ivanov, N.Z.Tugusheva, V.G.Granik***Federal State Unitary Enterprise «State Scientific Centre on Antibiotics»**3a, Ul. Nagatinskaya, 117105 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)231–4238*

The data published during the last 25 years on the methods of synthesis, properties and applications of benzo[*b*]naphthyridines are analysed and generalised. The attention is focused on the biologically active compounds of the benzo[*p*]naphthyridine series.

Bibliography — 140 references.

Received 2nd March 2005