

SYNTEZY POCHODNYCH 2,7-NAFTYRYDINY

SYNTHESIS OF 2,7-NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES

Anna Wójcicka

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
e-mail: anna.wojcicka@umed.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy układu 2,7-naftyrydyny

1.1. z pochodnych pirydyny

1.1.1. z pochodnych kwasu pirydynokarboksylowego

1.1.2. z cyjanopirydyny

1.1.3. z pochodnych pirolo[3,4-*c*]pirydyny

1.1.4. z innych pochodnych pirydyny

1.2. z pochodnych chinoliny

1.3. z innych substratów

1.3.1. z substratów niecyklicznych

1.3.2. z substratów cyklicznych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr inż. Anna Wójcicka ukończyła biotechnologię na Wydziale Chemii Politechniki Wrocławskiej. Obecnie jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2009 roku na Wydziale Farmaceutycznym UM we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych pirydyny i 2,7-naftyrydyny o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

2,7-Naphthyridines have been the least known from all of the six structural isomers of pyridopyridines. The broad spectrum of biological activity of 2,7-naphthyridine derivatives [1] is the main of reason for obtaining of the new compounds containing this scaffold (Fig. 1). Gabriel and Colman were the first to obtain isomer 2,7-naphthyridine in 1902 and they called it 'copyryne' (Fig. 2) [2]. The goal of this study is the presentation of various methods for the preparation of 2,7-naphthyridine derivatives. Compounds containing copyryne scaffold can be obtained from a different substrates, but that synthesis may be classified into three main categories: from pyridine derivatives, from quinoline derivatives and from other compounds. Most of 2,7-naphthyridines have been synthesized by cyclocondensation (Scheme 5, 7–10, 13–14, 16–18, 20, 28–29, 32, 35–36) or intramolecular cyclization (Scheme 1–4, 6, 11–12, 15, 19, 21–25, 30–31, 33–34, 38) of pyridine derivatives by annulation of the other pyridine ring [3–24, 27–31]. Intramolecular rearrangement of pyrrolo[3,4-*c*]pyridines (Scheme 26–27) and pyrano[3,4-*c*]pyridine or thiopyrano[3,4-*c*]pyridine (Scheme 35–37) also gave the 2,7-naphthyridine scaffold [32–34]. There are also many syntheses of benzo[*c*][2,7]naphthyridine, benzo[*f*][2,7]naphthyridine or benzo[*c,f*][2,7]naphthyridine scaffolds, in which the substrates are quinoline derivatives (Scheme 39–48) [35–43]. 2,7-naphthyridines have been least often obtained by cyclocondensation of non-cyclic substrates (Scheme 49–53) [44–49].

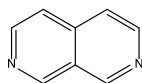
Keywords: 2,7-naphthyridine derivatives, synthesis, cyclocondensation
Słowa kluczowe: pochodne 2,7-naftyrydyny, synteza, cyklokondensacja

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	– acetyl (ang. <i>acetyl</i>)
AIBN	– azobisisobutyronitryl (ang. <i>azobisisobutyronitrile</i>)
Ar	– aryl (ang. <i>aryl</i>)
Bu	– butyl (ang. <i>butyl</i>)
Boc	– <i>tert</i> -butyloksykarbonyl (<i>tert</i> -butyloxycarbonyl)
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (ang. <i>1,8-iazabicyclo[5.4.0]undeken</i>)
DAED	– azodikarboksylan dietylu (ang. <i>diethyl azodicarboxylate</i>)
Et	– etyl (ang. <i>ethyl</i>)
Me	– metyl (ang. <i>methyl</i>)
MW	– mikrofałe (ang. <i>microwaves</i>)
Ph	– fenyl (ang. <i>phenyl</i>)
Pr	– propyl (ang. <i>propyl</i>)
pTsA	– kwas para toluenosulfonowy (ang. <i>p-toluenesulfonic acid</i>)
THF	– tetrahydrofuran (ang. <i>tetrahydrofuran</i>)
UV	– ultrafiolet (ang. <i>ultrafiolet</i>)

WPROWADZENIE

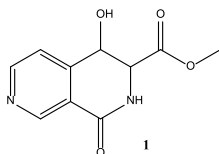
Naftyrydyny to skondensowany układ dwóch pierścieni pirydyny, występujący w postaci sześciu izomerów. W piśmiennictwie chemicznym nazywane bywają również „benzodiazynami” lub „diazanaftalenami”. W ostatnich kilkudziesięciu latach wzrasta zainteresowanie naukowców pochodnymi izomeru 2,7-naftyrydyny (Rys. 1), ze względu na ich szerokie spektrum aktywności biologicznej [1].



2,7-naftyrydyna

Rysunek 1. Izomer 2,7-naftyrydyny
Figure 1. Isomer of 2,7-naphthyridine

W 1902 roku Gabriel i Colman otrzymali po raz pierwszy pochodną 2,7-naftyrydyny: ester metylowy kwasu 4-hydroksy-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydino-3-karboksylowego (**1**) i nazwali go „kopiryną” [2].



Rysunek 2. Kopiryna
Figure 2. Copiryne

W piśmiennictwie chemicznym przedstawiono kilkadziesiąt metod syntezy układu 2,7-naftyrydyny. Można je podzielić na kilka grup, w zależności od zastosowanych substratów.

1. SYNTEZY UKŁADU 2,7-NAFTYRYDYN

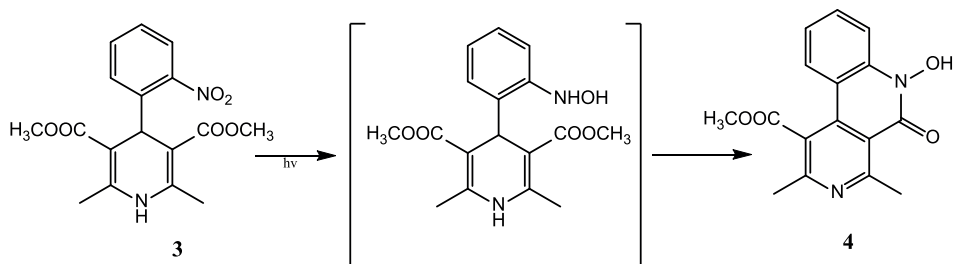
1.1. Z POCHODNYCH PIRYDYN

Najczęściej opisywanymi metodami syntezy pochodnych 2,7-naftyrydyny są reakcje, w których substratem jest pochodna pirydyny.

1.1.1. z pochodnych kwasu pirydynokarboksylowego

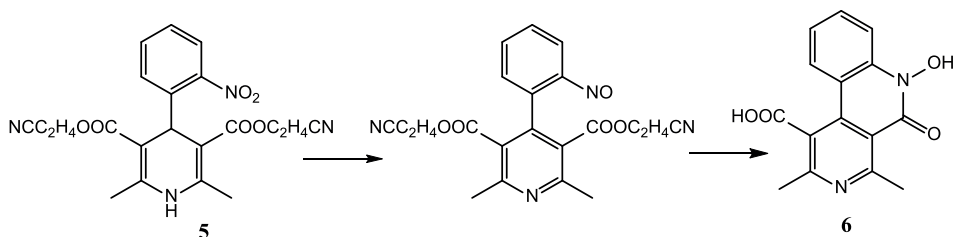
Nifedypina – ester dimetylowy kwasu 2,6-dimetylo-4-(2-nitrofenylo)-1,4-dihydro-pirydino-3,5-dikarboksylowego (**3**), stosowana w leczeniu nadciśnienia,

poddana promieniowaniu UV uległa fototransformacji do estru metylowego kwasu 6-hydroksy-2,4-dimetylo-5-okso-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]-naftyrydyno-1-karboksylowego (**4**) [3].



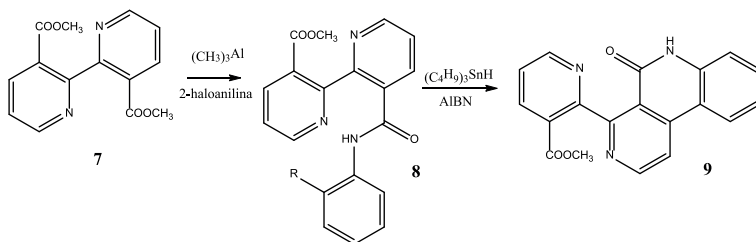
Schemat 1
Scheme 1

W wyniku działania promieniowania UV w środowisku zasadowym na analog nifedypiny: ester bis 2-cyanoetylowy kwasu 2,6-dimetylo-4-(2-nitrofenylo)-1,4-dihydropirydyno-3,5-dikarboksylowego (**5**) otrzymano kwas 6-hydroksy-2,4-dimetylo-5-okso-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naftyrydyno-1-karboksylowy (**6**) [4].

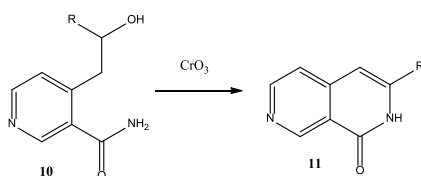


Schemat 2
Scheme 2

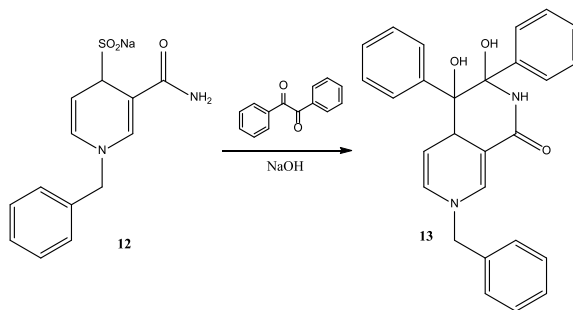
Ester 3,3-dikarboksylo-2,2-bipirydyny (**7**) poddaje się reakcji amonolizy, prowadzącej do powstania odpowiednich amidów **8**, które cyklizują wobec wodorku tributylocynny i azobisisobutyronitrylu dając 2-(5-okso-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naftyrydyn-4-yl)pirydyno-3-karboksylan metylu (**9**) [5].

Schemat 3
Scheme 3

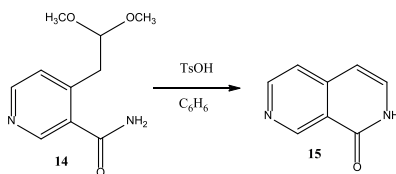
Pochodne amidu kwasu nikotynowego **10** wobec trójtlenku chromu cyklizowano do pochodnych 2,7-naftyrydyn-1-onu **11** [6].

Schemat 4
Scheme 4

Produktem reakcji 1-benzyl-3-karbamoilo-1,4-dihydropirydno-4-sulfonianu sodu (**12**) z 1,2-difenyloetano-1,2-dionem był 7-benzyl-3,4-difenylo-3,4-dihydroksy-3,4,4a,7-tetrahydro-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (**13**) [7].

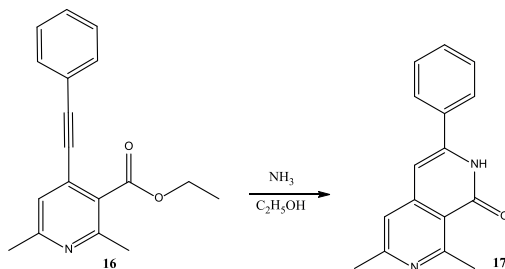
Schemat 5
Scheme 5

Amid kwasu 4-(2,2-dimetoksyetylo)nikotynowego (**14**) pod wpływem kwasu *p*-toluenosulfonowego w benzenie uległ wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do 2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-onu (**15**) [8].



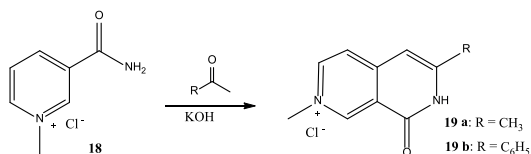
Schemat 6
Scheme 6

Ester etylowy kwasu 2,6-dimetylo-4-fenyletynylonikotynowego (**16**) ogrzewany w etanolowym roztworze amoniaku cyklizował tworząc 6,8-dimetylo-3-fenyl-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (**17**) [8].



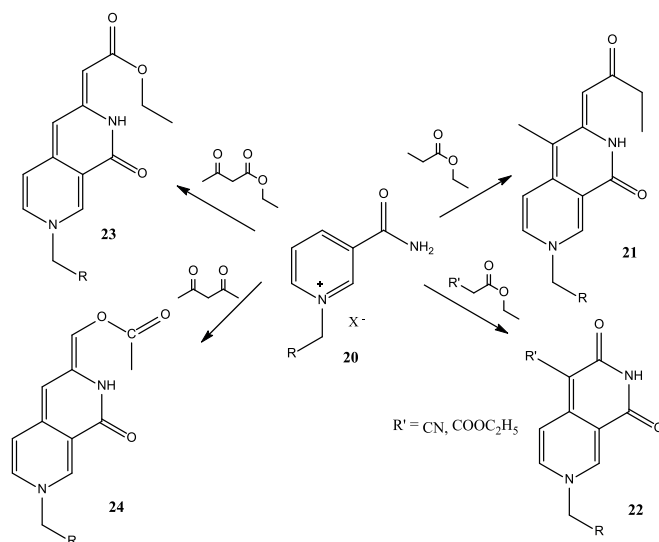
Schemat 7
Scheme 7

W wyniku kondensacji chlorowodoru 1-metylonikotynamidu (**18**) z acetonem lub acetofenonem otrzymano odpowiednie chlorowodorki 3,7-dimetylo-1-okso-2,7-naftyrydyny (**19a**) lub 3-fenyl-7-metylo-2,7-naftyrydyn-1(7*H*)-onu (**19b**) [9].



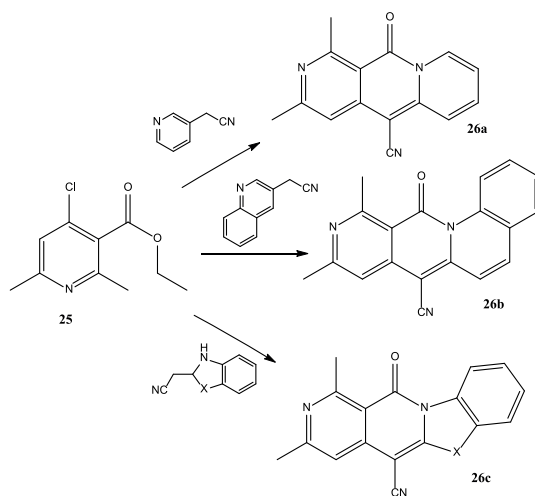
Schemat 8
Scheme 8

Sole nikotynamidu **20** w reakcji z propionianem etylu przekształcono w pochodne 4-metylo-3-(2-okso-butylieno)-3,7-dihydro-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-onu **21**, natomiast z cyanoocetanem etylu i malonianem dietylowym w odpowiednie 4-podstawione 2,7-naftyrydyno-1,3-diony **22**. W reakcji soli **20** z acetyloocetanem etylu otrzymano odpowiednie pochodne 3-etoksykarbonylometyleno-3,7-dihydro-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-onu **23**, a z acetyloacetonem pochodne 3-acetylometyleno-3,7-dihydro-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-onu **24** [10].



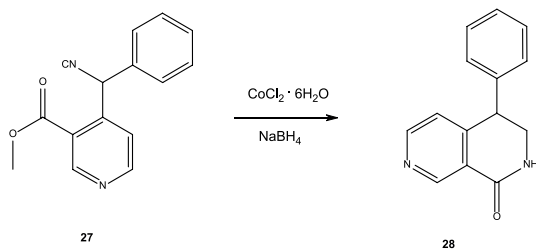
Schemat 9
Scheme 9

Cyklokondensacje estru etylowego kwasu 2,6-dimetylo-4-chloronikotynowego (25) w środowisku zasadowym z pochodnymi acetonitrylu doprowadziły do otrzymania szeregu związków zawierających w swym szkielecie układ 2,7-naftyrydyny 26a-c [11].



Schemat 10
Scheme 10

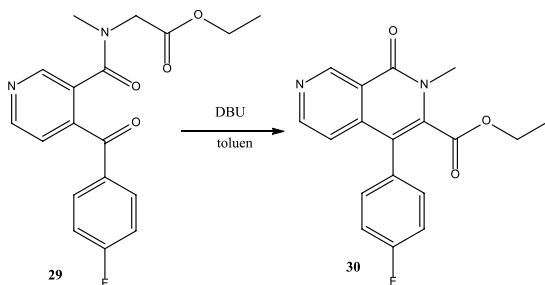
W wyniku cyklizacji estru metylowego kwasu 4-[cyjano(fenyl)metylo]pirydyno-3-karboksylowego (**27**) wobec uwodnionego chlorku kobaltu i borowodorku sodu otrzymano 4-fenyl-3,4-dihydro-2,7-naftyrydyn-1(2H)-on (**28**) [12].



Schemat 11

Scheme 11

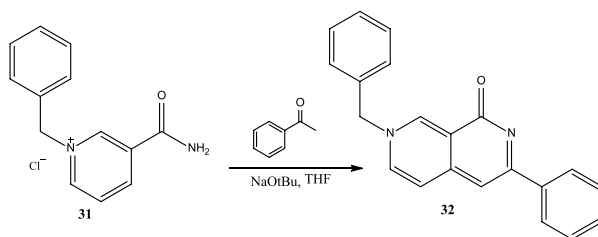
Ester etylowy kwasu 4-(*p*-fluorofenyleno)-2-metylo-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydyno-3-karboksylowego (**30**) otrzymano w wyniku cyklizacji *N*-etoksykarbonylo-*N*-metyloamidu kwasu 4-(*p*-fluorobenzoilo)nikotynowego (**29**) w 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enie (DBU) [13].



Schemat 12

Scheme 12

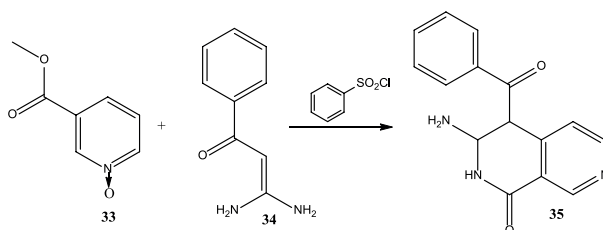
Kondensacja soli *N*-benzylonikotynamidu (**31**) z acetofenonem wobec tertbutanolanu sodu dała 7-benzylo-3-fenyl-2,7-naftyrydyn-1(7*H*)-on (**32**) [12].



Schemat 13

Scheme 13

W wyniku cyklocondensacji *N*-tlenku estru metylowego kwasu nikotynowego (33) z 3,3-diamino-1-fenylprop-2-en-1-onem (34) wobec chlorku kwasu benzeno-sulfonowego powstał 3-amino-4-benzoilo-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (35) [14].

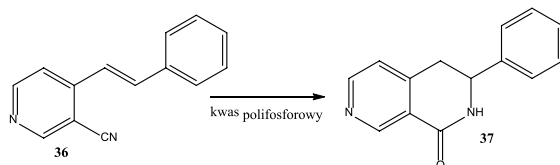


Schemat 14

Scheme 14

1.1.2. z pochodnych cyjanopirydyny

3-Cyano-4-styrylopirydyna (36) w kwasie polifosforowym uległa wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do 3-fenyl-3,4-dihydro-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-onu (37) [15].

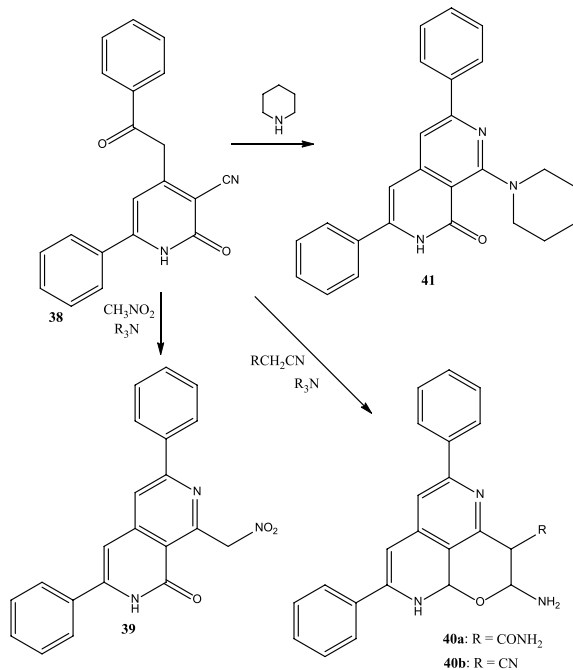


Schemat 15

Scheme 15

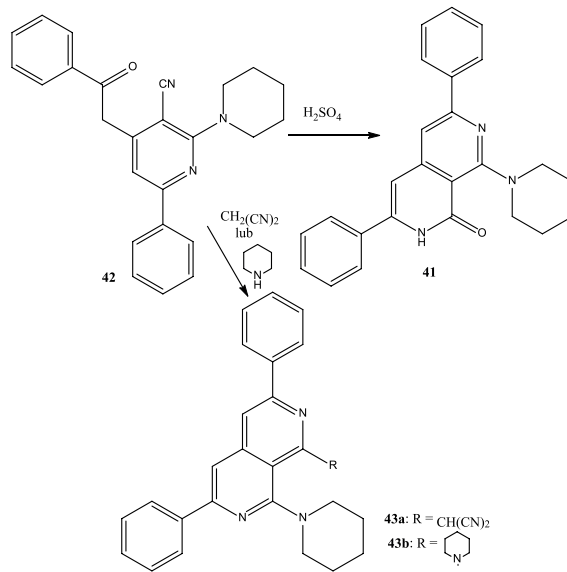
W reakcji kondensacji 3-cyano-4-fenacylo-6-fenyl-pirydyn-2(1*H*)-onu (38) wobec trzeciorzędowych amin otrzymano odpowiednio: z nitrometanem – 3,6-difenyl-8-nitrometylo-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (39), z cyanoacetamidem

– 2-amino-3-karbamoilo-5,8-difenylopirano[2,3,4-*ij*][2,7]naftyrydynę (**40a**) a z malononitrylem – 2-amino-3-cyjano-5,8-difenylopirano[2,3,4-*ij*][2,7]naftyrydynę (**40b**). W wyniku cyklokondensacji pochodnej **38** z piperydyną powstał 3,6-difenylo-8-piperydyn-1-ylo-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (**41**).



Schemat 16
Scheme 16

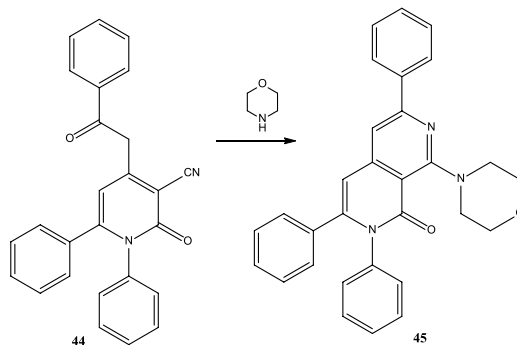
Pochodna 2,7-naftyrydyny **41** powstała również w wyniku cyklizacji 3-cyjano-4-fenacylo-6-fenylo-2-piperydyn-1-ylopirydyny (**42**) w kwasie siarkowym. W reakcjach kondensacji pochodnej **42** z malononitrylem otrzymano 1-dicyjanometylo-3,6-difenylo-8-piperydyno-2,7-naftyrydynę (**43a**) a z piperydyną 3,6-difenylo-1,8-dipiperydyno-2,7-naftyrydynę (**43b**) [16].



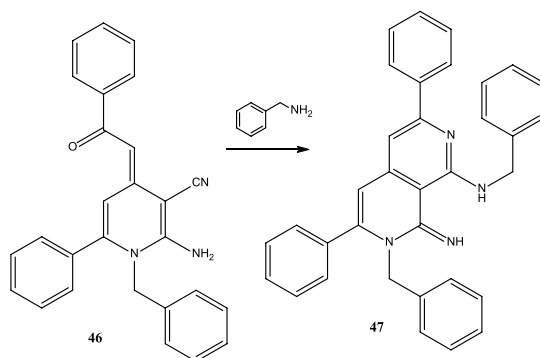
Schemat 17
Scheme 17

W wyniku cyklocondensacji 4-fenacylo-1,6-difenylo-2-okso-1,2-dihydropirydino-3-karbonitrylu (**44**) z morfoliną otrzymano 2,3,6-trifenylo-8-morfolino-2,7-naftyrydyn-1(2*H*)-on (**45**) [16].

W analogicznej reakcji 2-amino-1-benzyl-3-cyjano-4-fenacylideno-6-fenyl-1,4-dihydropirydyny (**46**) z benzyloaminą uzyskano 2-benzyl-8-benzylamino-3,6-difenylo-1-imino-1,2-dihydro-2,7-naftyrydynę (**47**) [16].

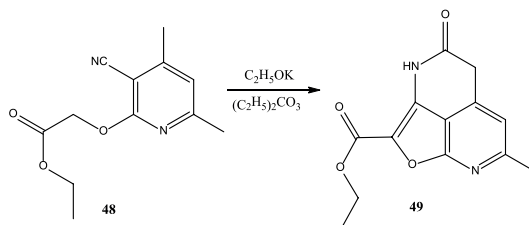


Schemat 18
Scheme 18



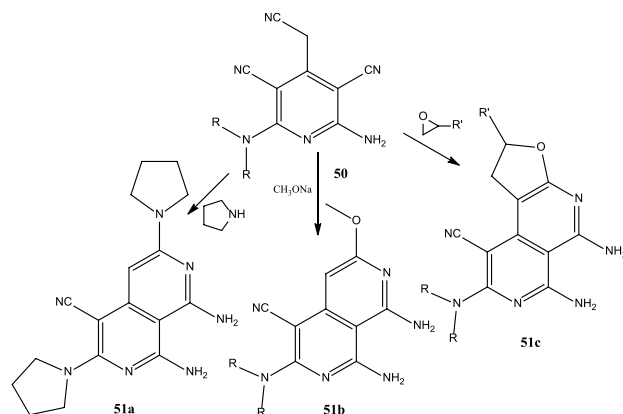
Schemat 18 (ciąg dalszy)
Scheme 18 (continuation)

Ester etylowy kwasu 2-(3-cyjano-4,6-dimetylopirydyn-2-yloksy)octowego (**48**) wobec etanolu potasu cyklizuje do estru etylowego kwasu 7-metylo-1-oksa-4-okso-4,5-dihydro-3,8-diazaacenaftaleno-2-karboksylowego (**49**) [17].

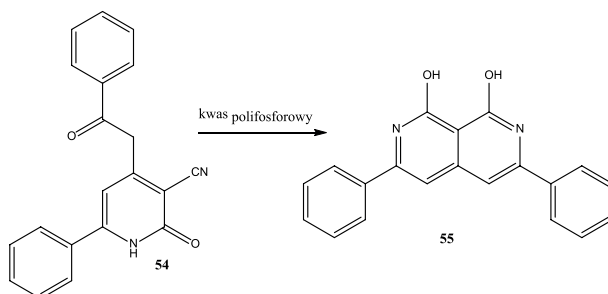


Schemat 19
Scheme 19

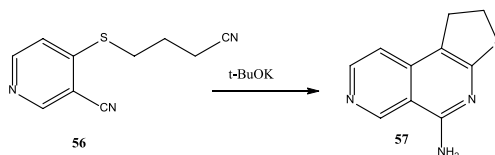
W reakcjach cyklokondensacji 2-amino-4-cyjanometylo-6-dialkiloaminopirydyno-3,5-dikarbonitryli **50** z pirolidyną, metanolanem sodu lub oksiranami otrzymano odpowiednie diaminopochodne 2,7-naftyrydyny **51a-c** [18].

Schemat 20
Scheme 20

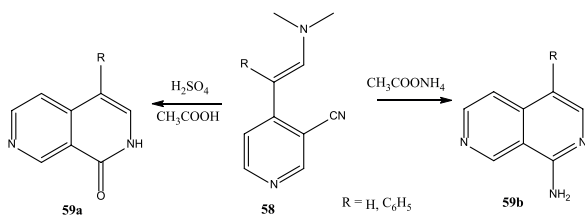
4-Fenacylo-6-fenilo-2-okso-1,2-dihdropirydino-3-karbonitryl (**52**) w kwasie polifosforowym ulega wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do 3,6-difenilo-1,8-dihydroksy-2,7-naftyrydyny (**53**) [19].

Schemat 21
Scheme 21

W wyniku przegrupowania Smiles'a 4-(3-cyjano-propylosulfanylo)pirydno-3-karbonitrylu (**56**) otrzymano 5-amino-1,2-dihydro-tieno[2,3-c][2,7]naftyrydynę (**57**) [20].

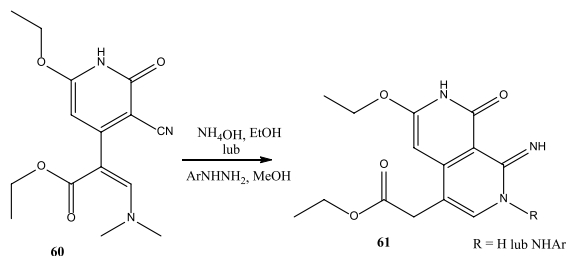
Schemat 22
Scheme 22

Pochodne 3-cyjano-4-[(2-dimetyloamino)etyleno]pirydyny **58** cyklizowano w kwasie siarkowym i octowym lub w octanie amonu do odpowiednich pochodnych 1-amino-2,7-naftyrydyny **59a-b** [21, 22].



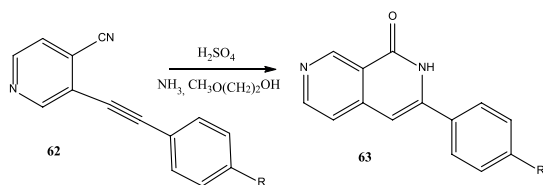
Schemat 23
Scheme 23

2-(3-Cyjano-6-etoksy-2-okso-1,2-dihydropirydyn-4-yl)-3-(dimetyloamino)propenian etylu (**60**) cyklizowano w etanolowym roztworze amoniaku lub z arylohydrazynami do odpowiednich estrów 6-etoksy-8-okso-2,7-naftyrydyny **61** [23].



Schemat 24
Scheme 24

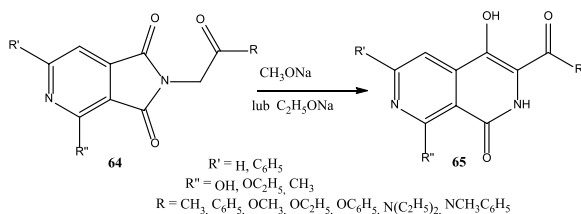
Cyklizacja pochodnych 3-cyjano-4-(fenyloetynylo)pirydyny **62** w kwasie siarkowym dała odpowiednie pochodne 3-fenyl-3,4-dihydro-2,7-naftyrydyn-1-onu **63** [24].



Schemat 25
Scheme 25

1.1.3. z pochodnych pirolo[3,4-c]pirydyny

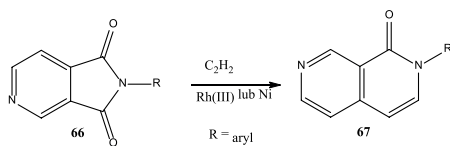
W reakcji przegrupowania pochodnych 1,3-diokso-1,3-dihydropirolo[3,4-c]pirydyny **64** pod wpływem alkoholanów sodu otrzymano pochodne 4-hydroksy-1-okso-1,2-dihydro-2,7-naftyrydyny **65** [2, 25, 26].



Schemat 26

Scheme 26

Przegrupowanie arylo pochodnych pirolo[3,4-c]pirydino-1,3-dionów **66** prowadzono również wobec acetyleny i katalizatora uzyskując arylo pochodne 2,7-naftyrydyn-1-onu **67** [12].

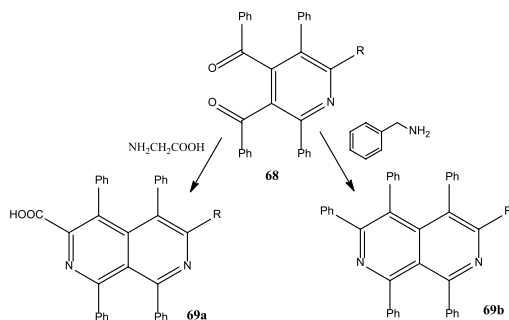


Schemat 27

Scheme 27

1.1.4. z innych pochodnych pirydyny

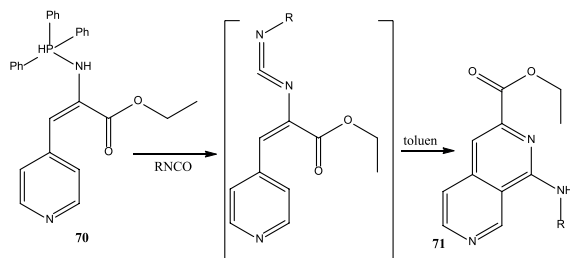
W wyniku kondensacji fenylpochodnych 3,4-dibenzylpirydyny **68** z benzyloaminą lub kwasem aminooctowym otrzymano odpowiednie fenylpochodne 2,7-naftyrydyny **69a-b** [27].



Schemat 28

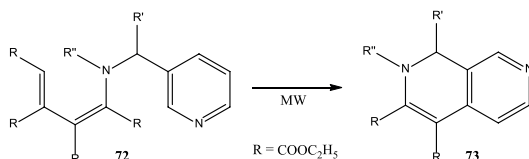
Scheme 28

W reakcji Aza-Wittiga iminofosforanu **70** z izotiocyanianami otrzymano 1-aminopochodne estru etylowego kwasu 2,7-naftyrydyno-3-karboksylowego **71** [28].



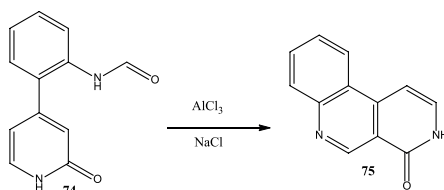
Schemat 29
Scheme 29

W reaktorze mikrofalowym pochodne pirydyny **72** ulegały wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do pochodnych 2,7-naftyrydyny **73** [29].



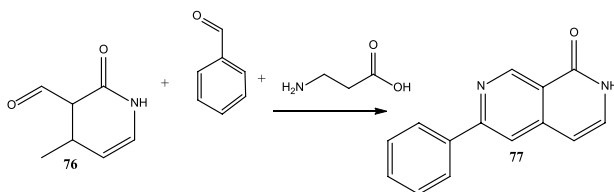
Schemat 30
Scheme 30

N-[2-(2-okso-1,2-dihydropirydyn-4-ylo)fenylo]formamid (**74**) cyklizowano wobec AlCl₃ do 3H-benzo[*c*][2,7]naftyrydyn-4-onu (**75**) [30].



Schemat 31
Scheme 31

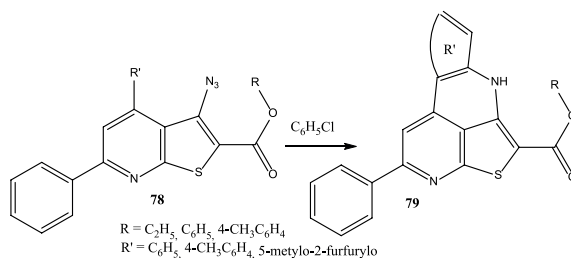
W wyniku cyklokondensacji trójskładnikowej z 4-metylo-2-okso-1,2-dihydropirydno-3-karbaldydu (**76**), benzaldehydu i β-alaniny pod wpływem promieniowania mikrofalowego otrzymano 6-fenyl-2,7-naftyrydyn-1-on (**77**) [12]



Schemat 32

Scheme 32

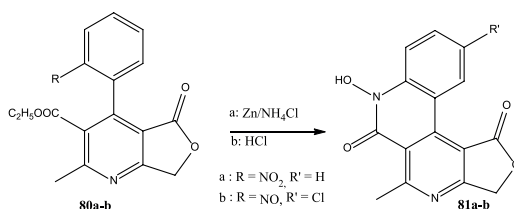
Cyklizacja estrów kwasów 3-azydo-6-fenylotieno[2,3-*b*]pirydyno-2-karboxylowych **78** w chlorobenzenie dała odpowiednie pochodne tieno[2,3,4-*ij*][2,7]naftyrydyn **79** [31].



Schemat 33

Scheme 33

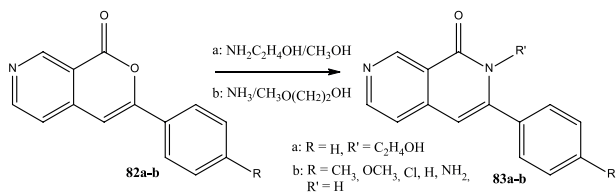
Nitro- lub nitrozofenylpochodne estru kwasu 2-metylo-5-okso-5,7-dihydrofuro[3,4-*b*]pirydyno-3-karboxylowego **80** cyklizowano wobec Zn w NH_4Cl lub w kwasie solnym do czteropierścieniowych pochodnych zawierających układ 2,7-naftyrydyny **81** [32].



Schemat 34

Scheme 34

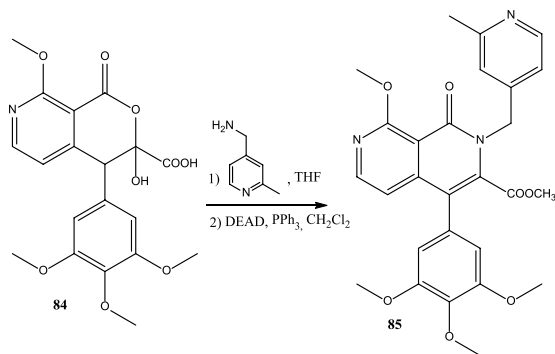
W reakcjach pochodnych 3-fenylpirano[3,4-*c*]pirydyn-1-onu **82** z etanoloaminą lub amoniakiem w 2-metoksyetanolu otrzymano odpowiednie pochodne 3-fenyl-1,2-dihydro-2,7-naftyrydyn-1-onu **83** [33, 24].



Schemat 35

Scheme 35

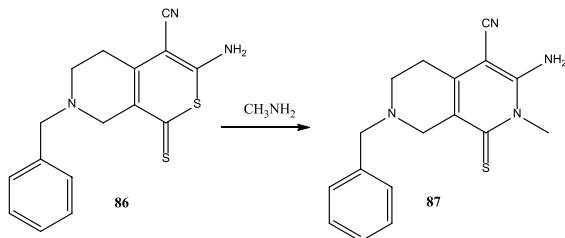
W dwuetapowej reakcji z kwasu 3-hydroksy-8-metoksy-1-okso-4-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-3,4-dihydro-1*H*-pirano[3,4-*c*]pirydyno-3-karboksylowego (**84**) uzyskano ester metylowy kwasu 8-metoksy-2-(2-metylopirydyn-4-ylometylo)-1-okso-4-(3,4,5-trimetoksyfenylo)-1,2-dihydro-2,7-naftyrydyno-3-karboksylowego (**85**) [34].



Schemat 36

Scheme 36

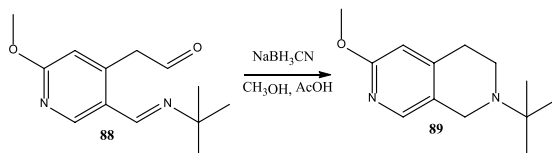
3-Amino-7-benzyl-1-tiokso-5,6,7,8-tetrahydro-1*H*-tiopirano[3,4-*c*]pirydyno-4-karbonitryl (**86**) w reakcji z metyloaminą dał 3-amino-7-benzlo-2-metylo-1-tiokso-1,2,5,6,7,8-heksahydro-2,7-naftyrydyno-4-karbonitryl (**87**) [32].



Schemat 37

Scheme 37

W wyniku cyklizacji 2-(5-tertbutyloiminometylo-2-metoksy-4-pirydylo)acetaldehydu (**88**) wobec cyjanoborowodoru sodu powstała 2-tertbutylo-6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naftyrydyna (**89**) [18].

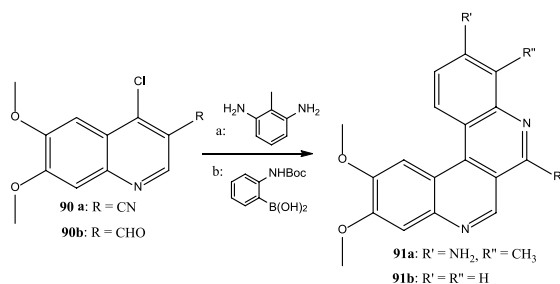


Schemat 38

Scheme 38

1.2. Z POCHODNYCH CHINOLINY

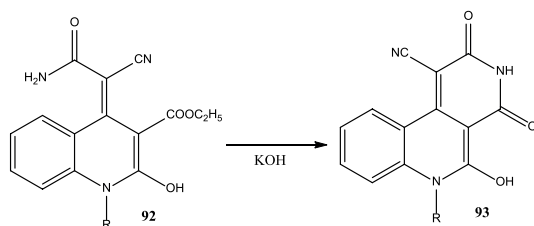
Pochodne 10,11-dimetoksy-dibenzo[*c,f*][2,7]naftyrydyny **91a-b** otrzymano w wyniku kondensacji 4-chloro-6,7-dimetoksychinolino-3-karbonitrylu (**90a**) z 2,6-diaminotoluenem oraz 4-chloro-6,7-dimetoksychinolino-3-karbalddehydu (**90b**) z pochodną kwasu borowego [35].



Schemat 39

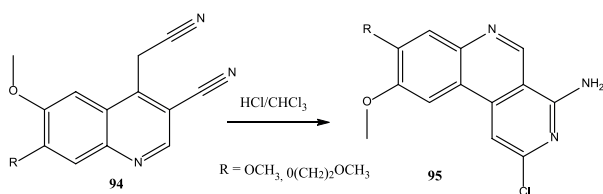
Scheme 39

Estry etylowe kwasu 4-karbamoilocyjanometyleno-2-hydrokso-1,4-dihydrochinolino-3-karboksyowego **92** cyklizowano w środowisku zasadowym do *N*-pochodnych 5-hydrokso-2,4-diokso-2,3,4,6-tetrahydrobenzo[*c*][2,7]naftyrydyno-1-karbonitrylu **93** [36].



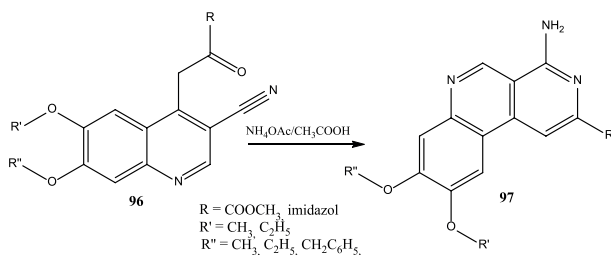
Schemat 40
Scheme 40

W reakcji cyklizacji dicyjanopochodnych chinoliny **94** wobec HCl w chloroformie otrzymano odpowiednie pochodne benzo[*c*][2,7]naftyrydyny **95** [37].



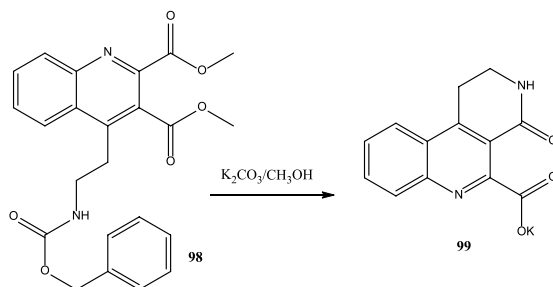
Schemat 41
Scheme 41

Pochodne 3-cyjanochinoliny **96** cyklizowano wobec octanu amonu kwasie octowym do odpowiednich pochodnych 4-aminobenzo[*c*][2,7]naftyrydyny **97** [37].



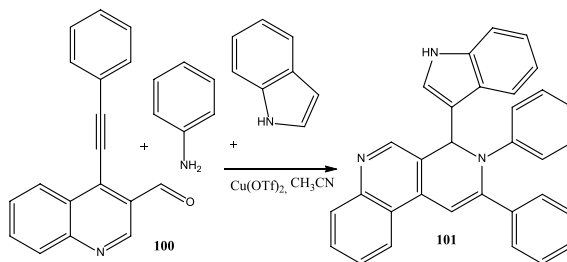
Schemat 42
Scheme 42

Diester kwasu 4-[2-(benzyloksykarbonyloamino)etylo]chinolino-2,3-karboksyowego (**98**) poddany wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji wobec węglanu potasu w metanolu dał sól potasową kwasu 4-okso-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*c*][2,7]naftyrydino-5 karboksyowego (**99**) [38].



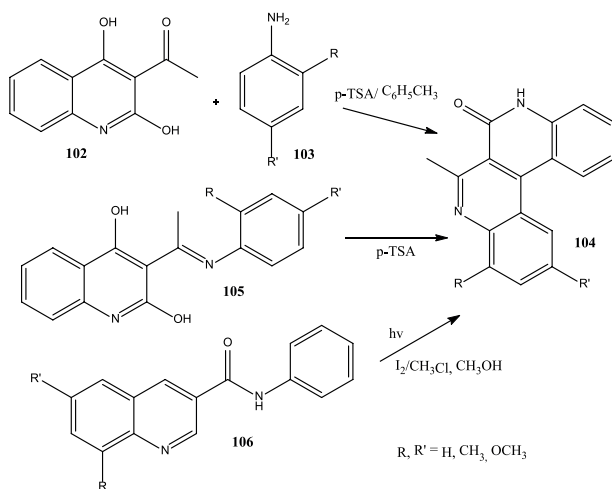
Schemat 43
Scheme 43

W reakcji cyklokondensacji 4-(2-fenyletynylo)chinolino-3-karbaldydu (**100**) z aniliną i indolem katalizowanej trifluorometanosulfonianem miedzi(II) otrzymano 3,4-dihydro-4-(1*H*-indol-3-ylo)-2,3-difenylobenzo[*c*][2,7]naftyrydynę (**101**) [39].



Schemat 44
Scheme 44

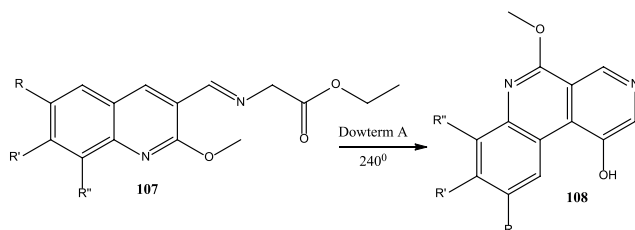
Kondensacja 3-acylo-2,4-dihydroksychinoliny (**102**) z pochodnymi aniliny (**103**) wobec kwasu *p*-toluenosulfonowego dała odpowiednie pochodne 7-metylobenzo[*c,f*][2,7]naftyrydyn-6-ony (**104**). W analogicznej reakcji związku **104** otrzymano cyklizując pochodne 3-(1-(fenyloimino)etylo)-2,4-dihydroksychinoliny **105**. 7-Metylobenzo[*c,f*][2,7]naftyrydyn-6-ony **104** otrzymano również w wyniku fotochemicznej cyklizacji pochodnych *N*-fenylocholino-3-karboksyamidu **106** wobec jodu [40].



Schemat 45

Scheme 45

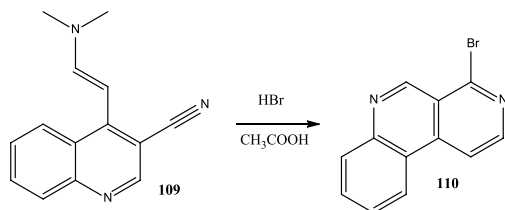
W reakcji cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej pochodnych estru etylowego *N*-(2-metoksychinolin-3-yl)iminoocetanu **107** w Dowterm A otrzymano pochodne 1-hydroksy-5-metoksybenzo[*f*][2,7]naftyrydyny **108** [41].



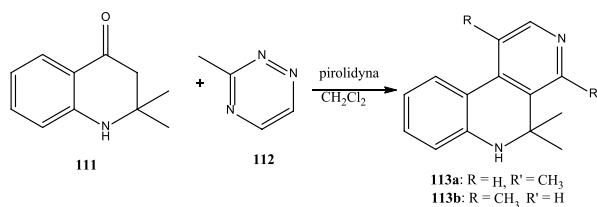
Schemat 46

Scheme 46

4-[2-(Dimetyloamino)etynylo]chinolino-3-karbonitryl (**109**) poddano cyklizacji z bromowodorem w kwasie octowym otrzymując 4-bromobenzo[*c*][2,7]naftyrydynę (**110**) [42].

Schemat 47
Scheme 47

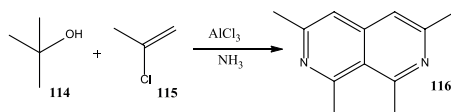
W reakcji Diels-Aldera 2,2-dimetylo-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onu (**111**) z 3-metylo-1,2,4-triazyną (**112**) uzyskano 4,5,5-trimetylo-5,6-dihydrobenzo[*c*][2,7]naftyrydynę (**113a**) oraz jej regioizomer **113b** [43].

Schemat 48
Scheme 48

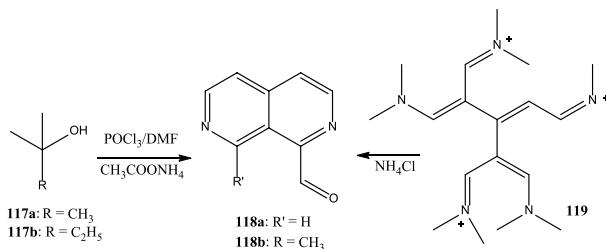
1.3 Z INNYCH SUBSTRATÓW

1.3.1. z substratów niecyklicznych

W reakcji *t*-butanolu (**114**) z chlorkiem acetylu (**115**) wobec chlorku glinu w amoniaku otrzymano 1,3,6,8-tetrametylo-2,7-naftyrydynę (**116**) [44]

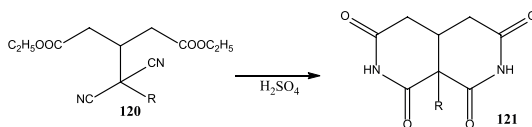
Schemat 49
Scheme 49

Pochodne *t*-butanolu **117a-b** pod wpływem mieszaniny Vielsmeiera cyklizowano do 5-alkilo pochodnych 2,7-naftyrydyno-4-karbaldehydu **118a-b** [45]. Związek **118a** otrzymano również w wyniku cyklizacji soli triiminowej wobec chlorku amonu [46].



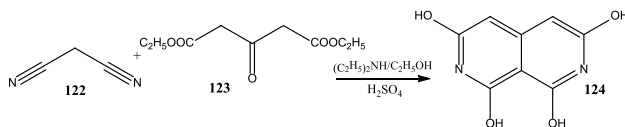
Schemat 50
Scheme 50

Dicyjanopochodne pentaoctanu dietylowego **120** ulegały cyklizacji w kwasie siarkowym do pochodnych dekahydro-2,7-naftyrydino-1,3,6,8-tetraonu **121** [47].



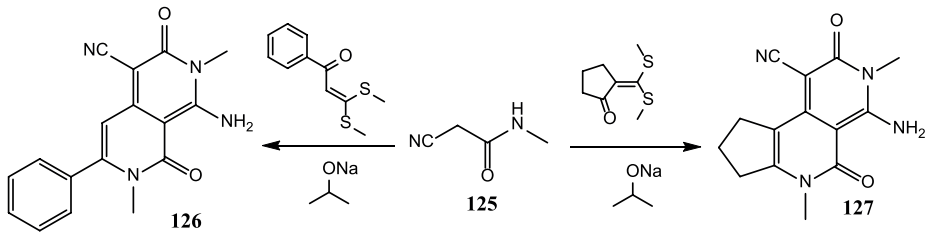
Schemat 51
Scheme 51

Cyklokondensacja malononitrylu (**122**) z estrem dietylowym kwasu 3-okso-pentanodioctowego (**123**) dała 2,7-naftyrydino-1,3,6,8-tetraol (**124**) [48].



Schemat 52
Scheme 52

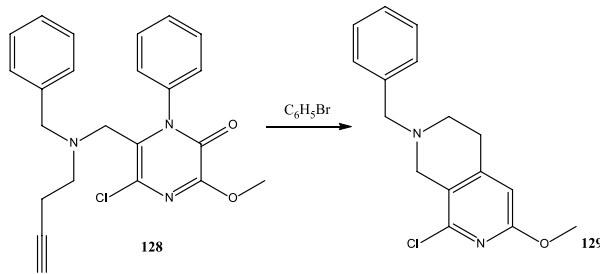
2-Cyano-*N*-metyloacetamid (**125**) w izopropanolanie sodu ulegał reakcji z 1-fenyl-3,3-bismetylosulfanylopropenonem do 1-amino-3-fenyl-2,7-dimetylo-3,8-diokso-2,3,7,8-tetrahydro-2,7-naftyrydino-4-karbonitrylu (**126**), a z 2-(bismetylosulfanylo-metyleno)-cyklopentanonem do 4-amino-3,6-dimetylo-2,5-diokso-2,5,6,7,8,9-heksahydro-3*H*-cyklopenta[*c*] [2,7]naftyrydino-1-karbonitrylu (**127**) [49].



Schemat 53
Scheme 53

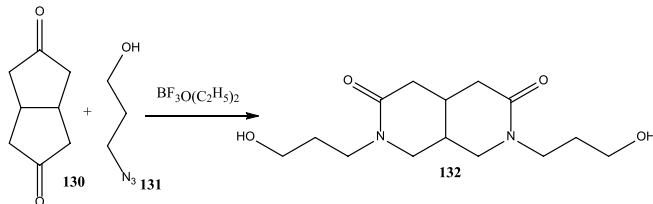
1.3.2. z substratów cyklicznych

Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja 6-[(benzylot-3-nyloamino)metylo]-5-chloro-1-fenyl-3-metoksy-1*H*-pirazyn-2-onu (**128**) w bromobenzenie doprowadziła do 2-benzyl-8-chloro-6-metoksy-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naftyrydyny (**129**) [50].



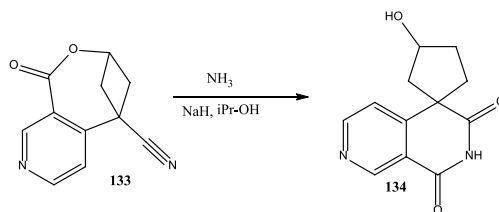
Schemat 54
Scheme 54

W wyniku reakcji *cis*-bicyklo[3.3.0]oktadienu (**130**) z 3-azydopropanolem (**131**) otrzymano 2,7-bis(3-hydroksypropylo)-1,4,4a,5,8,8a-heksahydro-2,7-naftyrydyno-3,6-dion (**132**) [51].



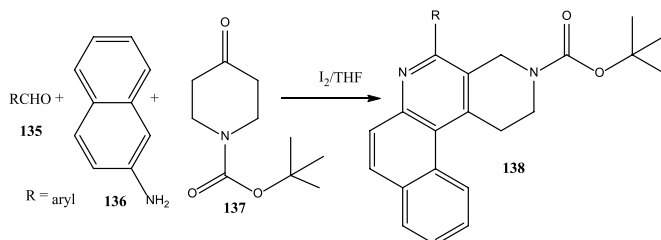
Schemat 55
Scheme 55

8-Okso-9-oksa-5-azatricyklo[8.1.1.0..2,7.]kodeka-2(7),3,5-trieno-1-karbonitryl (**133**) poddany amonolizie, uległ wewnątrzcząsteczkowemu przegrupowaniu do 3'-hydroksyspiro[2,7-naftyrydino-4,1'-cyklopentano]-1,3-dionu (**134**), alkaloidu wyizolowanego wcześniej z *Sesbania drummondii* [52]



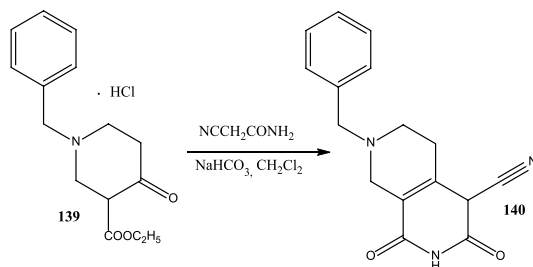
Schemat 56
Scheme 56

W reakcji kondensacji aldehydów aromatycznych **135** z 2-aminonaftalenem (**136**) i t-butoksykarboksylanem piperydyn-4-onu (**137**) wobec jodu w THF otrzymano odpowiednie pochodne nafto[2,1-*c*][2,7]naftyrydyny **138** [53].



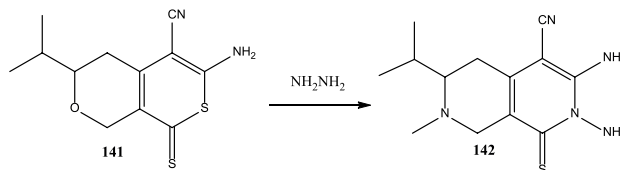
Schemat 57
Scheme 57

Chlorowodorek estru etylowego kwasu 1-benzyl-4-oksopiperydino-3-karboksylowego (**139**) poddano cyklokondensacji z cyanoacetamidem otrzymując 7-benzyl-1,3-diokso-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-2,7-naftyrydino-4-karbonitryl (**140**) [54].



Schemat 58
Scheme 58

6-Amino-3-(propan-2-yl)-8-tio-4,8-dihydro-1*H*,3*H*-tiopirano[3,4-*c*]pirano-5-karbonitryl (**141**) w reakcji z hydrazyną uległ przegrupowaniu do 2,3-diamino-3-etylo-3-metylo-8-tio-1,2,5,6,7,8-heksahydro-2,7-naftyrydino-4-karbonitrylu (**142**) [55].



Schemat 59
Scheme 59

PODSUMOWANIE

Z kilkudziesięciu przedstawionych w piśmiennictwie metod syntez, układ 2,7-naftyrydiny najczęściej otrzymywano z pochodnych pirydyny w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji lub cyklokondensacji drugiego, sprzężonego pierścienia pirydyny. Z pochodnych chinoliny lub izochinoliny powstają wielopierścieniowe układy zawierające izomer benzo[*c*][2,7]naftyrydiny. Pochodne 2,7-naftyrydiny otrzymać można również w wyniku przegrupowania innych heterocyklicznych pochodnych, w których atom tlenu lub siarki ulega substytucji na atom azotu. Najmniej syntez układu 2,7-naftyrydiny przeprowadzono jako reakcje kondensacji związków niecyklicznych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Wójcicka, E. Wagner, *Wiad. Chem.*, 2011, **65**, 235.
- [2] S. Gabriel, J. Colman, *Chem. Ber.*, 1902, **35**, 1358.
- [3] V.P. Krivopalov, V.F. Sedova, O.P. Shkurko, *Russ. Chem. Bull.*, 2003, **52**, 2440.
- [4] E. Gössnitzer, K. Görlitzer, H.J. Baltrusch, *Magn. Reson. Chem.*, 2002, **40**, 467.
- [5] M. Lotter, F. Bracher, *Sci. Pharm.*, 2009, **77**, 1.
- [6] N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, **6**, 269.
- [7] H. Inoue, I. Sonoda, E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1979, **52**, 1237.
- [8] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, **33**, 626.
- [9] A. Sano, H. Nakamura, *Anal. Sci.*, 2001, **17**, 375.
- [10] M.N. Palfreyman, K.R.H. Wooldridge, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1974, **1**, 57.
- [11] A. Nemazany, N. Heider, *Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry*, 1996, 24.06–22.07.
- [12] H. Tan, J. Wang, Y. Zhang, Y. Xing, Q. Sun, R. Li, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 8299.
- [13] Y. Ikeura, T. Tanaka, Y. Kiyota, S. Morimoto, M. Ogino, T. Ishimaru, I. Kamo, T. Doi, H. Natsugari, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1997, 1642.
- [14] C.V. Dar'in, S.I. Selivanov, P.S. Lobanov, A.A. Potekhin, *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2008, **44**, 451.

- [15] J.M. Bobbitt, R. Doolittle, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 2298.
- [16] J.A. VanAllan, G.A. Reynolds, C.C. Petropoulos, D.P. Maier, *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, **7**, 495.
- [17] Ch. Lin, Y. Lin, Y. Lo, K. Chen, T. Su, *Heterocycles*, 2000, **53**, 15.
- [18] A.V. Tverdokhlebov, A.V. Zavada, A.A. Tolmachev, A.N. Kostyuk, A.N. Chernega, E.B. Rusanov, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9618.
- [19] S. Boatman, T.M. Harris, Ch.R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **20**, 5198.
- [20] T. Hirota, K. Tomita, K. Sasaki, K. Okuda, M. Yoshida, S. Kasino, *Heterocycles*, 2001, **55**, 741.
- [21] A. Zhang, Ch. Ding, Ch. Cheng, Q. Yao, *J. Comb. Chem.*, 2007, **9**, 916.
- [22] M. Lotter, J. Schilling, E. Reimann, F. Bracher, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2006, **339**, 677.
- [23] K. Prinat, P. Simunek, U. Ursic, J. Bezensek, U. Groselj, A. Golobic, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik, *Arkivoc*, 2011, **6**, 120.
- [24] K. Kumpan, A. Nathubhai, C. Zhang, P.J. Wood, M.D. Lloyd, A.S. Thompson, T. Haikarainen, L. Lehtio, M.D. Threadgill, *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, **23**, 3013.
- [25] E. Wagner, A. Wójcicka, I. Bryndal, T. Lis, *Pol. J. Chem.*, 2009, **83**, 207.
- [26] I.A. Perillo, L.D. Kremenchuzky, M.M. Blanco, *J. Mol. Struct.*, 2009, **921**, 307.
- [27] S. Mataka, K. Takahashi, M. Tashiro, *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, **20**, 971.
- [28] P. Molina, A. Lorenzo, E. Aller, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 4601.
- [29] V.Y. Vvedensky, Y.V. Ivanov, V. Kysil, C. Williams, S. Tkachenko, A. Kiselyov, A.V. Khvat, A.V. Ivatchenko, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3953.
- [30] R.N. Seelye, D.W. Stanton, *Tetrahedron Lett.*, 1966, **7**, 2633.
- [31] V.K. Vasilin, E.A. Kanishcheva, T.A. Stroganova, G.D. Krapivin, *Synlett*, 2015, **26**, 755.
- [32] K. Görlitzer, U. Bartke, *Pharmazie*, 2002, **57**, 804.
- [33] J. Epsztajn, M.W. Plotka, *Synth. Comm.*, 1992, **22**, 1239.
- [34] T. Ukita, Y. Nakamura, A. Kubo, Y. Yamamoto, Y. Moritani, K. Saruta, T. Higashijima, J. Kotera, K. Fujishige, M. Takagi, K. Kikkawa, K. Omori, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2341.
- [35] A. Gopalsamy, M. Shi, R. Williamson, A. Olland, Y. Hu, G. Krishnamurthy, X. Han, K. Arndt, B. Guo, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 5547.
- [36] I.V. Ukrainets, N.L. Bereznyakova, V.A. Parshikov, S.V. Shishkina, *Chem Heterocycl. Comp.*, 2007, **43**, 608.
- [37] K.H. Kim, A. Wissner, B. Middleton, J. Floyd, H.R. Fraser, Y.D. Wang, R.G. Dushin, Y. Hu, A. Olland, B. Guo, K. Arndt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5225.
- [38] G. Guerrini, M. Taddei, F. Ponticelli, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 7597.
- [39] K.S. Prakash, R. Nagarajan, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 3635.
- [40] P. Pitachai, C. Uvarani, R.M. Gengan, P.S. Mohan, *Indian J. Chem.*, 2013, **52B**, 776.
- [41] P.V. Rajeev, S.P. Rajendran, *Synthetic Comm.*, 2010, **40**, 2837.
- [42] A. Plodek, S. Reader, F. Bracher, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4693.
- [43] D. Liang, Y. Wang, D. Di, *J. Chem. Res.*, 2015, **39**, 105.
- [44] C. Erre, A. Pedra, M. Arnaud, C. Roussel, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 515.
- [45] A.D. Thomas, C.V. Asokan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2001, **1**, 2583.
- [46] C. Jutz, W. Müller, E. Müller, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 2479.
- [47] B.M. Iselin, K. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 3220.
- [48] Y. Zhang, B. Illarianov, A. Bacher, M. Fischer, G.I. Georg, Q.Z. Ye, D. Van der Velde, P.E. Fanwick, Y. Song, M. Cushman, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2769.
- [49] R.R. Rastogi, A. Kumar, H. Ila, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1978, 554.
- [50] K.J. Buysens, D.M. Vandenberghe, G.J. Hoornaert, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 9161.
- [51] V. Gracias, K.E. Frank, G.L. Milligan, J. Aube, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16241.
- [52] J.C. Bottaro, G.A. Berchtold, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 1176.
- [53] W. Xiang-Shan, L. Qing, W. Jian-Rong, T. Shu-Jiang, *J. Comb. Chem.*, 2009, **11**, 433.

-
- [54] Ch. Guo, P.R. Guzzo, M. Hadden, B.J. Sargent, L. Yet, Y. Kan, O. Palyha, T.M. Kelly, X. Guan, K. Rosko, K. Gagen, J.M. Metzger, J. Dragovic, K. Lyons, L.S. Lin, R.P. Nargund, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 2785.
- [55] E.G. Paronikyan, A.S. Noravyan, A.S. Harutunyan, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2010, **46**, 987.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 listopada 2016

