

Дослідження напрямів і глибини окиснювальних трансформацій функціонально заміщених 7-алкілселено-1,4-дигідро-1,6-нафтиридинів

С.В. Роман*

Луганський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Старобільськ, Україна

*Corresponding author. E-mail: s.v.roman@mail.ru

Paper received 31.03.15; Accepted for publication 17.04.15.

Анотація. Уперше для окиснення частково гідрованих нафтиридинів використані метод кислотного дегідрування й натрій нітриг. При цьому встановлено, що сила кислоти, кількість нітригу й умови проведення реакції визначають напрямок та глибину окиснення, що дозволило із 5-аміно-7-бензилселено-2-метил-4-(2-фурил)-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,4-дигідро-1,6-нафтиридину одержати ряд важкодоступних похідних 5-гідрокси-4-(2-фурил)-1,4-дигідро-1,6-нафтиридину, 5-гідрокси-4-(2-фурил)-1,6-нафтиридину, а також 4-незаміщених 5-аміно- і 5-гідрокси-1,6-нафтиридинів

Ключові слова: 7-алкілселено-1,4-дигідро-1,6-нафтиридини, окиснення, кислотне дегідрування, оксидативне дегідрування, діазотування

Вступ. У ряду найважливіших біологічно активних сполук, що використовуються для одержання лікарських засобів широкої фармакологічної дії, одне з провідних місць займають нафтиридини та їхні похідні. Зокрема, серед них знайдено препарати для лікування атеросклерозу й діабету, сполуки з кардіотонічною, протитуберкульозною, протипухлинною та ВІЛ-активністю. В їх числі й заміщені 1,6-нафтиридини. Ураховуючи високу практичну значимість 1,6-нафтиридинів та відносно невеликий набір методів їх синтезу, заснований на відомих способах одержання хінолінів [3, с. 22-38], а також той факт, що селеномісні 1,4-дигідро-1,6-нафтиридини – нові, практично не вивчені сполуки [2], дослідження синтетичного потенціалу останніх уявляється актуальним завданням. Це стосується, серед іншого, і можливих реакцій їхнього окиснення як перспективного методу пошуку екзогенних антиоксидантів нового типу.

Короткий огляд публікацій за темою. У літературі відсутня інформація з окиснення 1,4-дигідро-1,6-нафтиридинів, а успішне діазотування 1,6-нафтиридинових похідних представлено лише в одній роботі. Так, діазотування етилового ефіру 2-аміно-6-бензил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-3-карбонової кислоти розчином натрій нітригу в 10%-вій H_2SO_4 дає етиловий ефір 6-бензил-5,6,7,8-тетрагідро-1,6-нафтиридин-2(1H)-он-3-карбонової кислоти з виходом 68%. Останній виступає інтермедіатом синтезу антагоністів бензодіазепінових рецепторів [4].

Мета статті – дослідити можливі напрями й глибину окиснювальних трансформацій функціональних груп заміщених 7-алкілселено-1,4-дигідро-1,6-нафтиридинів, які вміщують лабільні фурановий та дигідропіридиновий фрагменти.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для цієї статті слугували функціонально заміщені 7-алкілселено-1,4-дигідро-1,6-нафтиридини (1a,б), які було одержано багатоконпонентною конденсацією α,β -ненасичених кетонів із двократною молярною кількістю ціаноселеноацетаміду й алкілгалогенідами в присутності двократного молярного надлишку *N*-метилморфоліну [2].

Для досягнення поставленої мети були використані такі методи дослідження:

– методи емпіричного дослідження (експеримент з метою отримання нових сполук та вивчення їх син-

тетичного потенціалу, спостереження за перетвореннями речовин у ході реакцій, вимірювання фізико-хімічних і спектральних характеристик сполук, порівняння реакційної здатності і констант речовин, аналіз і синтез для доведення механізму реакції та розробки зустрічних методів синтезу);

– методи теоретичного дослідження (ідеалізація з метою конструювання важкодоступних гетероциклів раніше невідомими методами, припущення, індукція та дедукція для пояснення і передбачення реакційної здатності сполук, системний підхід для встановлення закономірностей перебігу реакцій).

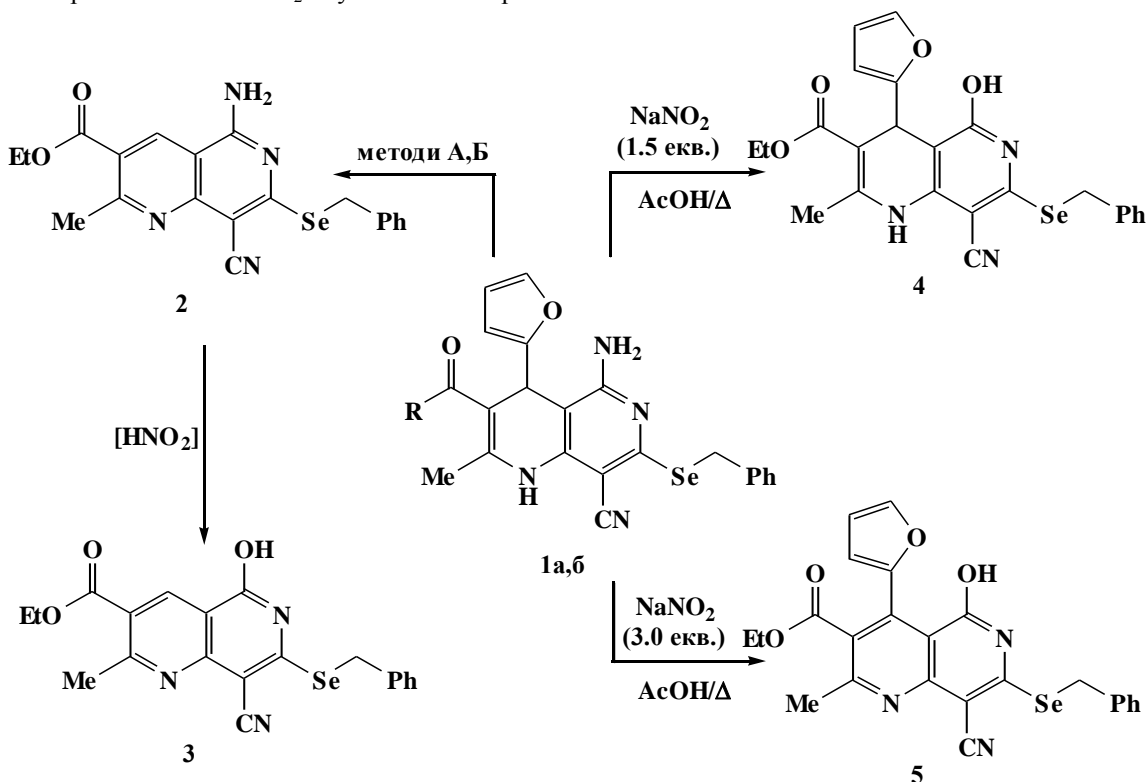
Результати та їх обговорення. Уперше виявлено, що нафтиридин (1a, R = OEt) у середовищі льодяної $AsOH$ при обробці розчином 1,5-кратної молярної кількості $NaNO_2$ в концентрованій H_2SO_4 при 18-22°C (метод А) зазнає кислотного дегідрування з відщепленням фурильного залишку й утворенням 4-незаміщеного нафтиридину (2). Про це свідчить відсутність у його спектрі ПМР, у характерних для 1,4-дигідропіридинової системи областях δ , сигналів протонів C^4H і NH , а також сигналів протонів фурильного замісника. Сигналу протона C^4H окисненої системи (2) відповідає синглет з δ 9.13 м.д., а наявність уширеного синглету протонів аміногрупи при δ 8.38 м.д. указує на те, що в цих умовах процес діазотування не відбувається.

Ефективний перебіг кислотної ароматизації спостерігався й при кип'ятінні нафтиридину (1a) в льодяній $AsOH$ протягом 1,5 години (метод Б). Сполуки, одержані методами А і Б, ідентичні за температурами плавлення, їхні спектри ПМР повністю співпадають.

Водночас система $HNO_2-H_2SO_4-AsOH$ (метод А) на дегідрований нафтиридин (2) справляє нітрозуючу за аміногрупою дію, що приводить до утворення відповідного оксипохідного (3). У його спектрі ПМР сигнал протона групи OH реєструється у вигляді широкого малоінтенсивного синглету при δ 12.73 м.д., що свідчить про схильність цього протона до дейтерообміну.

Спроба одержати оксинафтиридин (3) із сполуки (1a), обминаючи стадію виділення нафтиридину (2), в умовах методу А при використанні трикратного молярного надлишку $NaNO_2$ не привела до бажаного результату внаслідок перебігу в цьому випадку більш глибокої окиснювальної деструкції.

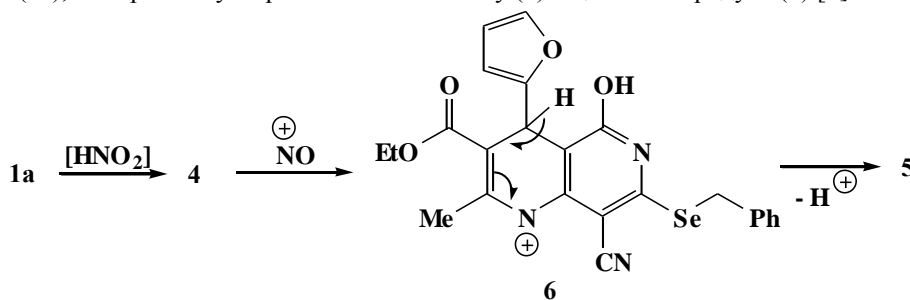
Кип'ятіння нафтиридину (1a) в льодяній АсОН у присутності NaNO_2 в залежності від кількості доданого нітриту й тривалості реакції приводить до різних продуктів. Короткочасне кип'ятіння (5 хвилин) й 1,5-кратна молярна кількість NaNO_2 обумовлюють перебіг



При збільшенні кількості нітриту з півторакратного до трикратного молярного надлишку, а тривалості кип'ятіння нафтиридину (1a) в АсОН з 5 до 30 хвилин спостерігалось його більш глибоке окиснення, яке зачіпало й дигідропіридиновий фрагмент. Внаслідок виділено оксинафтиридин (5). При цьому, вочевидь, окиснення зазнавало дигідропіридинове ядро не самого нафтиридину (1a), а первісно утвореного з нього

лише процесу діазотування й утворення оксиполуки (4). При цьому 1,4-дигідропіридинова система зберігається, про що свідчать відповідні сигнали спектра ПМР сполуки (4) (див. експериментальну частину).

оксиполуки (4). У цьому випадку кислотне дегідратування мало ймовірно, оскільки в зазначених варіаціях відщеплення фурильного замісника не відбувалось. Більш логічно припустити, що окиснення сполуки (4) перебігає шляхом нітрузування ендоециклічної іміногрупи дигідропіридинового ядра з подальшим депротонуванням утвореного проміжного катіону (6) в цільовий продукт (5) [6]:



Разом з тим, не виключається й утворення в суміші NaNO_2 -АсОН оксидів Нітрогену, також здатних окиснювати дигідропіридинові структури [1].

Цікаво, що в усіх розглянутих випадках нафтиридин (1b, R = Me) не підлягає окиснювальним перетворенням. Таку стійкість до окиснення можливо пояснити наявністю в положенні 3 біциклу сильного електроноакцепторного замісника – ацетильної групи, яка знижує, у першу чергу, реакційну здатність дигідропіридинового фрагменту за рахунок підвищеного супрессування, що переносить електронну густиину в бік замісника [5].

Будову сполук (2-5) однозначно підтверджено даними фізико-хімічних і спектральних досліджень. При

цьому для протонів гідроксильних груп сполук (4) і (5), що реєструються в спектрі ПМР відповідно при δ 12.20 і 12.36 м.д. у вигляді малоінтенсивних широких синглетів, також виявлено схильність до дейтерообміну.

Експериментальна частина. Температуру плавлення синтезованих сполук визначено на блоці Кофлера. ІЧ спектри знято на спектрометрі "ІКС-29" у вазеліновій олії. Спектри ПМР записано на приладах "Bruker WP-100 SY" (100 МГц), "Bruker WM-250" (250.13 МГц) і "Bruker AM-300" (300.13 МГц) у розчинах DMSO-d_6 з ТМС в якості внутрішнього еталону. Мас-спектри (ЕУ, 70 еВ) зареєстровано на спектрометрі "Kratos MS-30" з прямим введенням зразка в джерело.

Контроль за ходом реакцій та індивідуальністю отриманих речовин здійснено за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках "Silufol UV-254" в системі ацетон-гептан (3:5), проявник – пари йоду.

3-(*R*-карбоніл)-5-аміно-7-бензилселено-2-метил-4-(2-фурил)-8-ціано-1,4-дигідро-1,6-нафтиридину (1а,б) одержано за загальною методикою [2].

5-Аміно-7-бензилселено-2-метил-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,6-нафтиридин (2). **Метод А.** До суспензії 0,50 г (1.0 ммоль) нафтиридину (1а) у 5 мл льодяної оцтової кислоти повільно додавали розчин 0,10 г (1.5 ммоль) NaNO₂ в 1 мл концентрованої H₂SO₄, підтримуючи температуру реакційної суміші в межах 18-22°C, та перемішували 5 хвилин. Потім повільно доводили рН реакційної суміші до значення 7,0 додаванням насиченого водного розчину натрій етаноату. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та етанолом. Вихід – 65%.

Метод Б. Суспензію 0,50 г (1.0 ммоль) нафтиридину (1а) у 15 мл льодяної оцтової кислоти кип'ятили 1 годину. Через 24 години осад, що утворився, відфільтрували та промивали етанолом. Вихід 72%, т. пл. 259-260°C (з *n*-бутанолу). ІЧ спектр, δ , см⁻¹: 3249, 3338, 3392 (NH₂), 2190 (C≡N), 1695 (C=O), 1607 (δ NH₂). Спектр ПМР, δ , м.д., J/Гц: 9.13 с (1H, C⁴H); 8.38 уш.с (2H, NH₂); 7.13-7.49 м (5H, Ph); 4.58 с (2H, SeCH₂); 4.37 к (2H, CH₃CH₂O, J = 7.7); 2.86 с (3H, C²CH₃); 1.40 т (3H, CH₃CH₂O, J = 7.7). Знайдено, %: С 56.35; Н 4.39; N 13.26; Se 18.72. C₂₀H₁₈N₄O₂Se. Обчислено, %: С 56.47; Н 4.27; N 13.17; Se 18.57. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 65 (17), 91 [PhCH₂⁺] (100), [M⁺] відсутній.

7-Бензилселено-5-гідрокси-2-метил-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,6-нафтиридин (3) одержано аналогічно сполучі (2) за методом А, використовуючи 0.70 г (1.65 ммоль) нафтиридину (2) і 0.17 г (2.47 ммоль) NaNO₂. Вихід 59%, т. пл. 207-209°C (з етанолу). ІЧ спектр, δ , см⁻¹: 3342 (ОН), 2215 (C≡N), 1713 (C=O). Спектр ПМР, δ , м. д., J/Гц: 12.73 уш.с (1H, ОН); 8.78 с (1H, C⁴H); 7.17-7.36 м (5H, Ph); 4.69 с (2H, SeCH₂); 4.35 к (2H, CH₃CH₂O, J = 7.7); 2.84 с (3H, C²CH₃); 1.3 т (3H, CH₃CH₂O, J = 7.7). Знайдено, %: С 56.14; Н 4.20; N 9.71; Se 18.63. C₂₀H₁₇N₃O₃Se. Обчислено, %: С 56.34; Н 4.02; N 9.86; Se 18.52. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 65 (10), 91 [PhCH₂⁺] (100), 427 [M⁺] (5).

7-Бензилселено-5-гідрокси-2-метил-4-(2-фурил)-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,4-дигідро-1,6-нафтиридин

(4). До суспензії 0,50 г (1.0 ммоль) нафтиридину (1а) в 10 мл киплячої оцтової кислоти в три прийоми додавали 0,10 г (1.5 ммоль) NaNO₂ й залишали при кімнатній температурі. Через 48 годин осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом. Вихід 51%, т. пл. 229-231°C. ІЧ спектр, δ , см⁻¹: 3324 (ОН), 3240 (NH), 2197 (C≡N), 1720 (C=O). Спектр ПМР, δ , м.д., J/Гц: 12.20 уш.с (1H, ОН), 8.97 с (1H, NH), 7.18-7.50 м (6H, C⁵H фурил, Ph); 6.29 д.д (1H, C⁴H, фурил, J = 3.2, 2.1); 5.99 д (1H, C³H фурил, J = 3.2); 5.19 с (1H, C⁴H); 4.56 с (2H, SeCH₂); 4.11 к (2H, CH₃CH₂O, J = 7.6); 2.41 с (3H, C²CH₃); 1.22 т (3H, CH₃CH₂O, J = 7.6). Знайдено, %: С 58.17; Н 4.42; N 8.39; Se 16.12. C₂₄H₂₁N₃O₄Se. Обчислено, %: С 58.30; Н 4.28; N 8.50; Se 15.97. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 43 (24), 65 (18), 91 [PhCH₂⁺] (100), 495 [M⁺] (2).

7-Бензилселено-5-гідрокси-2-метил-4-(2-фурил)-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,6-нафтиридин (5). До суспензії 1,00 г (2.0 ммоль) нафтиридину (1а) у 20 мл киплячої оцтової кислоти протягом 5 хвилин, контролюючи рівномірне виділення газів, додавали 0,42 г (6.0 ммоль) NaNO₂ й потім кип'ятили 30 хвилин. Після охолодження реакційної суміші осад, що утворився, виділяли та промивали етанолом. Вихід 63%, т. пл. 224-226°C (з *n*-бутанолу). ІЧ спектр, δ , см⁻¹: 3328 (ОН), 2210 (C≡N), 1693 (C=O). Спектр ПМР, δ , м.д., J/Гц: 12.36 уш.с (1H, ОН); 7.68 д (1H, C⁵H фурил, J = 2.2); 7.17-7.41 м (5H, Ph); 6.53 д.д (1H, C⁴H фурил, J = 3.1, 2.2); 6.48 д (1H, C³H фурил, J = 3.1); 4.62 с (2H, SeCH₂); 4.13 к (2H, CH₃CH₂O, J = 7.5); 2.63 с (3H, C²CH₃); 1.15 т (3H, CH₃CH₂O, J = 7.5). Знайдено, %: С 58.69; Н 3.96, N 8.35; Se 15.92. C₂₄H₁₉N₃O₄Se. Обчислено, %: С 58.54, Н 3.89; N 8.53; Se 16.04. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 91 [PhCH₂⁺] (100), [M⁺] відсутній.

Висновки. Із застосуванням методу кислотного дегідрування й натрій нітриту вперше розроблено селективні способи окиснення функціонально заміщених 7-алкілселено-1,4-дигідро-1,6-нафтиридинів, які дозволяють регулювати глибину та напрямок їх окиснення. Це дало можливість із 5-аміно-7-бензилселено-2-метил-4-(2-фурил)-8-ціано-3-етоксикарбоніл-1,4-дигідро-1,6-нафтиридину одержати ряд важкодоступних похідних 5-гідрокси-4-(2-фурил)-1,4-дигідро-1,6-нафтиридину, 5-гідрокси-4-(2-фурил)-1,6-нафтиридину, а також 4-незаміщених 5-аміно- і 5-гідрокси-1,6-нафтиридинів.

ЛІТЕРАТУРА

- 1,4-Дигидробензотиено[2,3-*b*]пиридин-5,5-диоксиди / Дубуре Р.Р., Виганте Б.А., Озолс Я.Я. [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1986. – № 11. – С. 1563-1567.
- Литвинов В. П. Замещенные 7-алкилселено-1,4-дигидро-1,6-нафтиридины – новые перспективные субстраты в синтезе гетероциклов с потенциальной биологической активностью / В. П. Литвинов, С. В. Роман, В. Д. Дяченко // Докл. РАН. – 2000. – Т. 374, № 6. – С. 780-785.
- Литвинов В. П. Химия нафтиридинов / В. П. Литвинов. – М.: ЗАО "Изд-во "Экономика", 2008. – 249 с.
- Пат. 5424433 США, МКИ⁶ С 07 D 471/04. Intermediates for 3-oxadiazolyl-1,6-naphthyridine derivatives / Ohno Kazunori, Odai Osamu, Tominaga Yukio, Furukawa Kiyoshi, Oka Makoto (Япония); Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd (Япония). – № 260800; заявл. 16.06.94; опубл. 13.06.95; приор. 02.09.92, № 4-260796 (Япония); НКИ 546/122 // РЖХим. – 1997. – 5 О 59 П.
- Eisnen, U. The Chemistri of Dihydropyridines / U. Eisnen, J. Kuthan // Chem. Rev. – 1972. – Vol. 72, № 1. – P. 1-42.
- Love, B. The Hantzsch Reaction. I. Oxidative Dealkylation of Certain Dihydropyridines / B. Loev, K. M. Snader // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 1914-1916.

REFERENCES

1. 1,4-Dihydrobenzothieno[2,3-b]pyridine-5,5-dioxides / Dubure R.R., Vigante B.A., Ozols Ya.Ya. [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1986. – № 11. – P. 1563-1567.
2. Litvinov, V.P. Substituted 7-alkylseleno-1,4-dihydro-1,6-naphthyridines – new perspective substrata in synthesis of heterocyclic with potential biological activity / V.P. Litvinov, S.V. Roman, V.D. Dyachenko // Report of the RAS. – 2000. – Vol. 374, № 6. – P. 780-785.
3. Litvinov, V.P. Chemistry of naphthyridines / V.P. Litvinov. – M.: ZAO "Izd-vo "Ekonomika", 2008. – 249 p.
4. Pat. 5424433 SShA, MKI⁶ C 07 D 471/04. Intermediates for 3-oxadiazolyl-1,6-naphthyridine derivatives / Ohno Kazunori, Odai Osamu, Tominaga Yukio, Furukawa Kiyoshi, Oka Makoto (Japan); Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd (Japan). – № 260800 ; zayavl. 16.06.94; opubl. 13.06.95 ; prior. 02.09.92, № 4-260796 (Japan) ; NKI 546/122 // Abstract journal "Chemistry" (RZhHim). – 1997. – 5 O 59 P.
5. Eisnen, U. The Chemistri of Dihydropyridines / U. Eisnen, J. Kuthan // Chem. Rev. –1972. – Vol. 72, № 1. – P. 1-42.
6. Love, B. The Hantzsch Reaction. I. Oxidative Dealkylation of Certain Dihydropyridines / B. Loev, K.M. Snader // J. Org. Chem. – 1965. – Vol. 30. – P. 1914-1916.

Research of the directions and depth of the oxidizing transformations which are functionally substituted

7-alkylseleno-1,4-dihydro-1,6-naphthyridines

S.V. Roman

Abstract. For the first time for oxidation of partially hydrogenated naphthyridines the method of acid dehydrogenation and nitrite of sodium are used. Thus it is established that the acid force, amount of nitrite and a condition of carrying out reaction define the direction and depth of oxidation that allowed from 5-amino-7-benzylseleno-2-methyl-4-(2-furyl)-8-cyano-3-ethoxycarbonyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine to receive a number of remote derivatives 5-amino-7-benzylseleno-2-methyl-4-(2-furyl)-8-cyano-3-ethoxycarbonyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine, and also 4-not substituted 5-amino- and 5-hydroxy-1,6-naphthyridines.

Keywords: 7-alkylseleno-1,4-dihydro-1,6-naphthyridines, oxidation, acid dehydrogenation, oxidative dehydrogenation, diazotization