

## Syntheses de naphthyridines-1,7

MM. A. Decormeille, F. Guignant, G. Queguiner et P. Pastour

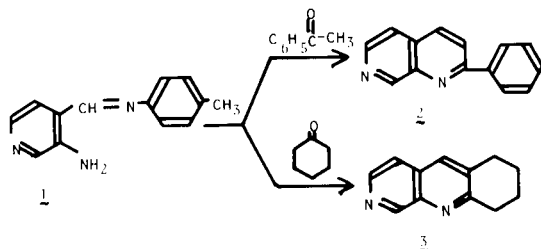
Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen - Institut Scientifique de Haute-Normandie - 76130 - Mont-Saint-Aignan, FRANCE

Reçu le 5 juin 1975

La condensation de l' amino-3 isonicotinaldéhyde avec des composés à méthyle ou méthylène activé par un groupement carbonyle conduit à des alkyl naphthyridines-1,7 et à des systèmes polyhétérocycliques à noyaux assemblés.

*J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 387 (1976).

L'extension de la réaction de Friedlander aux amino-2 et amino-4 nicotinaldéhydes a permis à Hawes et ses collaborateurs de synthétiser de nombreuses naphthyridines-1,8 et -1,6 (1) (2). Jusqu'à présent les naphthyridines-1,5 et -1,7 n'ont pas pu être synthétisées par cette méthode car les différents essais de synthèse des amino-3 picolinaldéhyde et isonicotinaldéhyde se sont toujours soldés par des échecs (3) (4). Baumgarten (5) a bien synthétisé les deux naphthyridines-1,7 (2) et (3) à partir d'un dérivé de l' amino-3 isonicotinaldéhyde: la paratolyliminométhyl-4 amino-3 pyridine (1) obtenue de manière indirecte, mais cette synthèse est limitée par la difficulté d'obtention de l'imine (1).

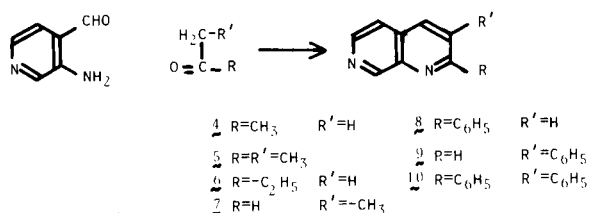


Après avoir réussi à mettre au point la préparation de l' amino-3 isonicotinaldéhyde, sa condensation avec des composés à méthylène activé par des fonctions esters, nitriles et amides nous a déjà permis de synthétiser de nombreuses naphthyridines-1,7 disubstituées en 2,3 (6). Nous présentons ici les résultats des travaux complémentaires réalisés avec des composés comportant un méthyle ou un méthylène activé par un groupement carbonyle.

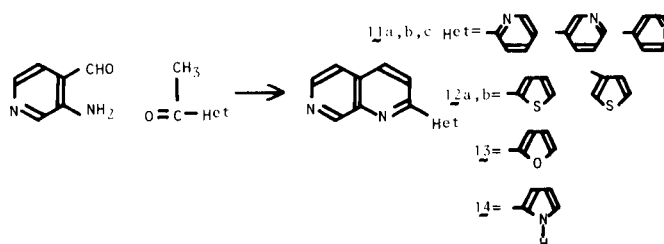
Les cétones aliphatiques linéaires telles que l'acétone ou la méthyléthylcétone permettent d'obtenir des alkyl-2 ou dialkyl-2,3 naphthyridines-1,7. L'acétone conduit à la méthyl-2 naphthyridine-1,7 (4); la méthyléthylcétone donne un mélange constitué de 90% de diméthyl-2,3 naphthyridine-1,7 (5) et de 10% d'éthyl-2 naphthyridine-

1,7 (6). Notons que Hawes et Gorecki (2), dans des conditions opératoires semblables ont obtenu un mélange de 50% d'éthyl-2 naphthyridine-1,6 et 50% de diméthyl-2,3 naphthyridine-1,6 à partir de l' amino-4 formyl-3 pyridine.

Les aldéhydes aliphatiques permettent d'obtenir des alkyl-3 naphthyridines-1,7; ainsi l'aldéhyde propionique conduit à la méthyl-3 naphthyridine-1,7 (7).



La préparation des phényl-2 (8), phényl-3 (9) et diphenyl-2,3 (10) naphthyridines-1,7 est réalisée à partir de l'acétophénone, l'aldéhyde phénylacétique et la phénylbenzylcétone. Des naphthyridines-1,7 substituées en 2 par un noyau hétérocyclique sont préparées par condensation de l' amino-3 isonicotinaldéhyde avec des cétones hétérocycliques.

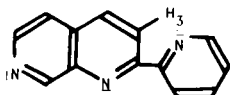


Nous constatons par examen comparatif des spectres de RMN des tris [pyridyl-n']-2 naphthyridines-1,7 que

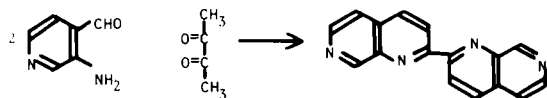
RMN (deutérochloroforme,  $\delta$ /TMS)

	H <sub>8</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>3</sub>
<b>11a</b>	9,63	8,70	7,72	8,28	8,88
<b>11b</b>	9,57	8,70	7,72	8,36	8,12
<b>11c</b>	9,54	8,58	7,65	8,26	8,04

les déplacements chimiques des protons H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et H<sub>8</sub> sont semblables d'un isomère à l'autre. Par contre, nous relevons un déblindage relativement important pour le proton H<sub>3</sub> de la [pyridyl-2']-2 naphthyridine-1,7 par rapport aux mêmes protons des autres isomères. Ce déblindage peut s'expliquer par l'existence d'une conformation préférentielle **15**, ce qui correspond à une forme dans laquelle le proton H<sub>3</sub> se trouve déblindé par l'azote du cycle pyridinique. Les répulsions entre les protons 3 et 3' et les azotes 1 et 1' sont minimales.

**15**

Enfin, nous avons préparé pour la première fois une binaphthyridine: la bi[naphthyridine-1,7]-2,2' (**16**) en faisant réagir le diacétyle sur l' amino-3 isonicotinaldéhyde.

**16**

En conclusion, l' amino-3 isonicotinaldéhyde est une base de synthèse très intéressante pour préparer de nombreuses naphthyridines-1,7.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été établis sur un appareil Varian A 60. Les spectres d'absorption infrarouge ont été tracés à l'aide d'un spectrographe Perkin-Elmer modèle 237. Les échantillons étaient incorporés dans des pastilles de bromure de potassium.

##### Mode opératoire général:

A 0,0051 mole de réactif et 0,5 ml de soude à 10% sont ajoutés à 0,005 mole d' amino-3 isonicotinaldéhyde dans l'éthanol. On porte à reflux et on élimine le solvant sous pression réduite. La purification des composés obtenus s'effectue par extraction en continu avec un solvant choisi en fonction de la nature du dérivé.

##### I - Cétones et aldéhydes aliphatiques linéaires:

Les spectres de RMN ont été tracés en utilisant le deutérochloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane.

##### Méthyl-2 naphthyridine-1,7 (**4**)

Réactif: acétone. Reflux: 1 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 80%; F = 52°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 7,46; H<sub>4</sub> 8,03; H<sub>5</sub> 7,57; H<sub>6</sub> 8,55; H<sub>8</sub> 9,41; H(CH<sub>3</sub>) 2,83.

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 75,0; H, 5,6; N, 19,4. Trouvé; C, 75,0; H, 5,6; N, 19,4.

##### Diméthyl-2,3 naphthyridine-1,7 (**5**)

Réactif: méthyléthylcétone. Reflux: 1 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 80%; F = 103°. RMN,  $\delta$ : H<sub>4</sub> 7,70; H<sub>5</sub> 7,44; H<sub>6</sub> 8,43; H<sub>8</sub> 9,28; H(CH<sub>3</sub>) 2,7 et 2,48.

Anal. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 75,9; H, 6,3; N, 17,7. Trouvé; C, 75,9; H, 6,3; N, 17,6.

##### Méthyl-3 naphthyridine-1,7 (**7**)

Réactif: aldéhyde propionique. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 60%; F = 62°. RMN,  $\delta$ : H<sub>2</sub> 8,84; H<sub>4</sub> 7,87; H<sub>5</sub> 7,53; H<sub>6</sub> 8,57; H<sub>8</sub> 9,41; H(CH<sub>3</sub>) 2,54.

Anal. C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 75,0; H, 5,6; N, 19,4. Trouvé; C, 74,9; H, 5,4; N, 19,0.

#### II - Cétones aromatiques:

Les spectres de RMN ont été tracés en utilisant le deutérochloroforme comme solvant, sauf indication contraire. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane.

##### Phényl-2 naphthyridine-1,7 (**8**)

Réactif: acétophénone. Reflux: 24 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 80%; F = 114°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 8,03; H<sub>4</sub> 8,19; H<sub>5</sub> 7,30; H<sub>6</sub> 8,62; H<sub>8</sub> 9,58; H'<sub>1</sub> et H'<sub>5</sub> 8,24; H'<sub>2</sub>, H'<sub>3</sub> et H'<sub>4</sub> 7,43 et 7,70.

Anal. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 81,5; H, 4,9; N, 13,6. Trouvé; C, 81,5; H, 4,7; N, 13,3.

##### Phényl-3 naphthyridine-1,7 (**9**)

Réactif: aldéhyde phénylacétique. Reflux: 1/4 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Sublimation à 130° sous 5 mm de mercure. Rdt = 60%; F = 88°. RMN,  $\delta$ : H<sub>2</sub> 9,29; H<sub>4</sub> 8,25; H<sub>5</sub> 7,70; H<sub>6</sub> 8,63; H<sub>8</sub> 9,54; H'(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 7,42 à 7,75.

Anal. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 81,5; H, 4,9; N, 13,6. Trouvé; C, 81,8; H, 4,9; N, 13,6.

##### Diphényl-2,3 naphthyridine-1,7 (**10**)

Réactif: phénylbenzylcétone. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 60%; F = 122°. RMN,  $\delta$ : H<sub>4</sub> 8,12; H<sub>5</sub> 7,63; H<sub>6</sub> 8,58; H<sub>8</sub> 9,57; H'(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 7,38.

Anal. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>: calculé; C, 85,1; H, 5,0; N, 9,9. Trouvé; C, 84,9; H, 5,2; N, 9,6.

##### [Pyridyl-2']-2 naphthyridine-1,7 (**11a**)

Réactif: acétyl-2 pyridine. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Rdt = 80%; F = 134°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 8,88; H<sub>4</sub> 8,28; H<sub>5</sub> 7,72; H<sub>6</sub> 8,70; H<sub>8</sub> 9,63; H'<sub>6</sub> 8,77; H'<sub>5</sub> 7,44; H'<sub>4</sub> 7,95; H'<sub>3</sub> 8,72.

Anal. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: calculé; C, 75,3; H, 4,4; N, 20,3. Trouvé; C, 75,2; H, 4,1; N, 20,2.

##### [Pyridyl-3']-2 naphthyridine-1,7 (**11b**)

Réactif: acétyl-3 pyridine. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction: toluène. Sublimation à 140° sous 5 mm de mercure. Rdt = 60%; F = 152°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 8,12; H<sub>4</sub> 8,36; H<sub>5</sub> 7,72; H<sub>6</sub> 8,70; H<sub>8</sub> 9,57; H'<sub>6</sub> 8,75; H'<sub>5</sub> 7,54; H'<sub>4</sub> 8,62; H'<sub>2</sub> 9,43.

*Anal.* C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: calculé; C, 75,3; H, 4,4; N, 20,3. Trouvé; C, 75,2; H, 4,1; N, 20,0.

[Pyridyl-4']-2 naphthyridine-1,7 (**11c**)

Réactif: acétyl-4 pyridine. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction: éther sulfurique. Sublimation à 140° sous 5 mm de mercure. Rdt = 60%; F = 150°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 8,04; H<sub>4</sub> 8,26; H<sub>5</sub> 7,65; H<sub>6</sub> 8,58; H<sub>8</sub> 9,54; H'<sub>2</sub> 8,76; H'<sub>3</sub> 8,01; H'<sub>5</sub> 8,01; H'<sub>6</sub> 8,76.

*Anal.* C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: calculé; C, 75,3; H, 4,4; N, 20,3. Trouvé; C, 75,8; H, 4,6; N, 19,9.

[Thienyl-2']-2 naphthyridine-1,7 (**12a**)

Réactif: acétyl-2 thiophène. Reflux: 1 h. Solvant d'extraction: toluène. Sublimation à 160° sous 5 mm de mercure. Rdt = 50%; F = 135°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 7,88; H<sub>4</sub> 8,05; H<sub>5</sub> 7,50; H<sub>6</sub> 8,50; H<sub>8</sub> 9,42; H'<sub>5</sub> 7,47; H'<sub>4</sub> 7,12; H'<sub>3</sub> 7,72.

*Anal.* C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: calculé; C, 67,8; H, 3,8; N, 13,2. Trouvé; C, 67,6; H, 3,9; N, 13,0.

[Thienyl-3']-2 naphthyridine-1,7 (**12b**)

Réactif: acétyl-3 thiophène. Reflux: 1 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Sublimation à 150° sous 4 mm de mercure. Rdt = 60%; F = 164°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 7,25; H<sub>4</sub> 8,16; H<sub>5</sub> 7,30; H<sub>6</sub> 8,58; H<sub>8</sub> 9,53; H'<sub>5</sub> 7,50; H'<sub>4</sub> 7,55; H'<sub>2</sub> 7,97.

*Anal.* C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S: calculé; C, 67,8; H, 3,8; N, 13,2. Trouvé; C, 67,7; H, 3,6; N, 13,4.

[Furyl-2']-2 naphthyridine-1,7 (**13**)

Réactif: acétyl-2 furanne. Reflux: 1/4 h. Solvant d'extraction: éther de pétrole. Sublimation à 140° sous 5 mm de mercure. Rdt = 80%; F = 118°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 7,90; H<sub>4</sub> 8,10; H<sub>5</sub> 7,57; H<sub>6</sub> 8,56; H<sub>8</sub> 9,52; H'<sub>5</sub> 7,65; H'<sub>4</sub> 6,6; H'<sub>3</sub> 7,65.

*Anal.* C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O: calculé; C, 73,4; H, 4,1; N, 14,3. Trouvé; C, 73,1; H, 4,3; N, 14,0.

[Pyrrolyl-2']-2 naphthyridine-1,7 (**14**)

Réactif: acétyl-2 pyrrole. Reflux: 1/2 h. Solvant d'extraction:

éther de pétrole. Rdt = 50%; F = 181°. RMN,  $\delta$ : H<sub>3</sub> 7,77; H<sub>4</sub> 7,97; H<sub>5</sub> 7,48; H<sub>6</sub> 8,42; H<sub>8</sub> 9,28; H'<sub>5</sub> 7,12; H'<sub>4</sub> 6,42; H'<sub>3</sub> 6,9.

*Anal.* C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>: calculé; C, 73,8; H, 4,6; N, 21,5. Trouvé; C, 73,6; H, 4,4; N, 22,0.

Bi[naphthyridine-1,7]-2,2' (**16**)

Réactif: diacétyle. Reflux: 2 h. Le composé **16** précipite à froid dans le milieu réactionnel. On filtre et on lave abondamment à l'éthanol. Rdt = 40%; F > 250°. RMN (acide trifluoroacétique)  $\delta$ : H<sub>3</sub> 8,12; H<sub>4</sub> 8,36; H<sub>5</sub> 8,40; H<sub>6</sub> 9,02; H<sub>8</sub> 9,50.

*Anal.* C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>: calculé; C, 74,4; H, 3,9; N, 21,7. Trouvé; C, 74,1; H, 3,9; N, 21,6.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) E. M. Hawes et D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. (C)*, 315, (1966).
- (2) E. M. Hawes et D. K. J. Gorecki, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 151, (1974).
- (3) V. Oakes, R. Pascoe et H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.*, 1045, (1956).
- (4) A. Albert et F. Reich, *ibid.*, 1370 (1960).
- (5) E. Baumgarten et L. Kruger, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2438, (1955).
- (6) A. Decormeille, G. Queguiner et P. Pastour, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **280**, 381, (1975).

English Summary

A number of new 2 and/or 3-substituted 1,7-naphthyridines were prepared *via* the Friedlander reaction with 3-aminoisonicotinaldehyde and methyl or methylene compounds containing  $\alpha$ -aldehydes or ketones. The preparation of 2,2'-bi[1,7-naphthyridine] is reported.