

пространственная группа симметрии $P2_1/c$. Структура расшифрована прямым методом по программе SIR2008 [3] и уточнена полноматричным МНК по программе SHELXL97 [4]. Окончательное значение факторов расходимости R 0.0435 и R_w 0.1059. Кристаллографические характеристики, координаты атомов и их тепловые параметры, длины связей, значения валентных углов в молекуле соединения **4a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 865817).

Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского социального фонда (No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. M. Philbin, E. R. Stuart, R. F. Timoney, T. S. Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 4414 (1956).
2. S. Ruchirawat, T. Mutarapat, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1205 (2001).
3. M. C. Burla, R. Caliandro, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Casciarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **38**, 381 (2005).
4. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

А. Грандане, А. Ф. Мишнёв, И. В. Возный, Р. Жалубовскис*

*Латвийский институт органического синтеза
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: raivis@osi.lv*

Поступило 29.02.2012

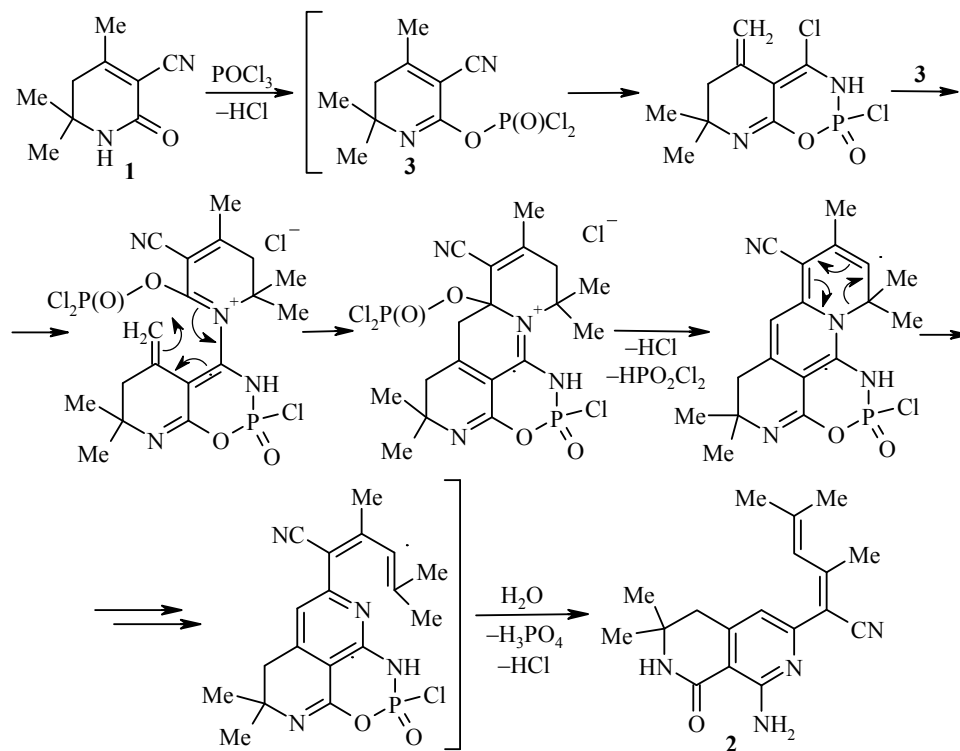
ХГС. – 2012. – № 6. – С. 1044

НОВАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА 4,6,6-ТРИМЕТИЛ-2-ОКСО-1,2,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН- 3-НИТРИЛА В ПРИСУТСТВИИ $POCl_3$

Ключевые слова: 2-(1-амино-6,6-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-3-ил)-3,5-диметилгекса-2,4-диеннитрил, 4,6,6-триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-нитрил, оксихлорид фосфора.

Нафтиридины, в частности 2,7-нафтиридины, являясь важным классом гетероциклических соединений, привлекают к себе внимание как с точки зрения использования в органическом синтезе [1], так и при поиске биологически активных веществ [2, 3]. Химия 2,7-нафтиридинов широко представлена в многочисленных обзорах [4–8]. Особенно хотелось бы выделить несколько работ, посвящённых тетрагидро-2,7-нафтиридинам [9–11]. Целью нашей работы является синтез 2-(1-амино-6,6-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-3-ил)-3,5-диметилгекса-2,4-диеннитрила (**2**) принципиально новой перегруппировкой пиридона **1** в присутствии $POCl_3$. Предполагаемый механизм образования нафтиридина **2** включает димеризацию интермедиата **3** под действием $POCl_3$, раскрытие пиридинового кольца и последующую циклоконденсацию с ароматизацией и образованием пиридинового кольца.

Мы исследовали реакцию пиридона **1** [12] с 11-кратным избытком оксихлорида фосфора в стеклянном реакторе объёмом 20 мл (в колбе реакция практически не происходит), меняя температуру и время реакции в поисках



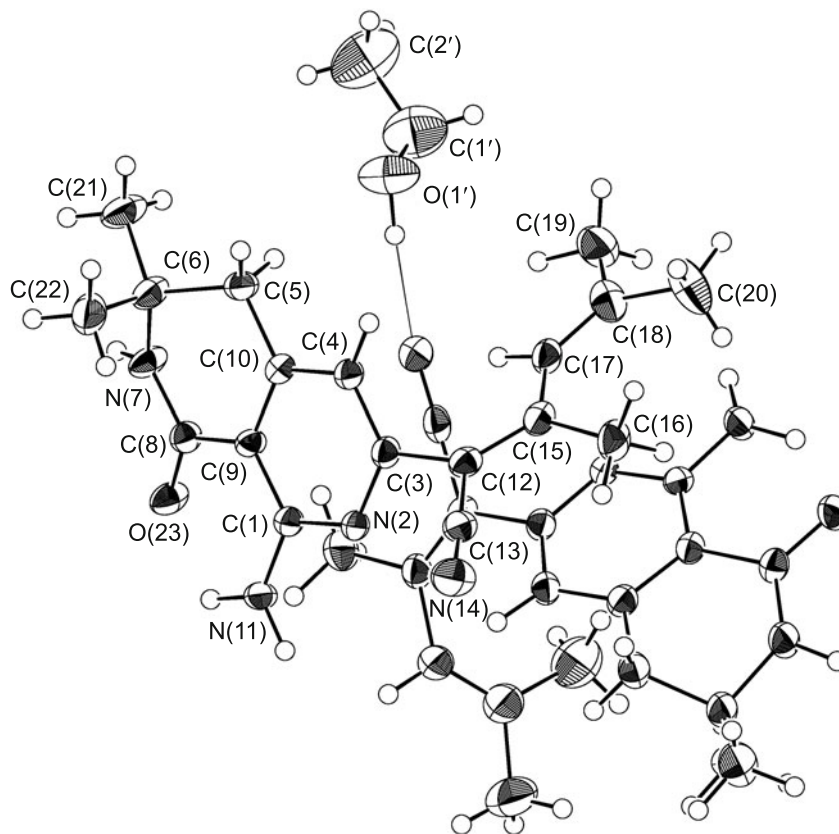
оптимальных условий синтеза нафтиридина **2**. Было показано, что максимальный выход в этой реакции (32%) может быть достигнут при температуре 50 °С в течение 24 ч или при температуре 100 °С в течение 1 ч (в таблице эти эксперименты выделены жирным шрифтом).

Методом РСА проанализированы монокристаллы соединения **2**, которое представляет собой сольват нафтиридина **2** и этанола, причём на одну молекулу этанола приходится две молекулы **2**. На рисунке дана пространственная модель молекул, находящихся в независимой части элементарной ячейки. Две независимые молекулы **2** отличаются конформацией диенового фрагмента: одна из молекул характеризуется трансoidной (торсионный угол C(12)–C(15)–C(17)–C(18) 172.6(5)°, а вторая – цисoidной конформацией диена (значение торсионного угла –65.3(4)°). Последняя молекула образует межмолекулярную водородную связь N(14)⋯(H)–(O1') с молекулой этанола.

Условия реакции синтеза нафтиридина **2**
перегруппировкой пиридона **1** в присутствии POCl₃*

Т. реакции, °С	Время реакции, ч	Выход, %
20	48	1
50	24	32
50	48	30
70	5	25
100	0.5	21
100	1	32
100	5	20
150	5	6

* Молярное соотношение соединение **1** : POCl₃ = 1 : 11.



Независимые молекулы в кристалле **2** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Кроме того, в кристаллической структуре имеются внутримолекулярные (N(11)–(H)···O(23)) и межмолекулярные (N(7)–(H)···O(23)) водородные связи. Полную информацию о структуре соединения **2** можно получить в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 864514).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury BB 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 . Масс-спектр высокого разрешения записан на приборе Micromass Q-TOF, для расчёта массы использован Leu-энкефалин (m/z 566.2771). Температура плавления определена на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05.

4,6,6-Триметил-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-нитрил (**1**) получен по методике [12].

Z-2-(1-Амино-6,6-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро[2,7]нафтиридин-3-ил)-3,5-диметилгекса-2,4-диеннитрил (2). Суспензию 0.3 г (1.8 ммоль) пиридона **1** в 2.0 мл (21.0 ммоль) POCl_3 перемешивают в стеклянном 20-миллилитровом микро-реакторе (температура, время и выход реакции см. в таблице), упаривают досуха при пониженном давлении, добавляют 5 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 и перемешивают 30 мин. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 , сушат над Na_2SO_4 , и очищают колоночной хроматографией (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:1). Продукт **2** – жёлтые кристаллы, т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 (6H, с, 2 CH_3); 1.59 (3H, с, CH_3); 1.75 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.72 (2H, с, CH_2); 6.08 (1H, с, =CH); 6.31 (1H, с, CONH); 6.52 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7; 24.2; 27.2; 28.7;

41.5; 51.5; 102.9; 111.8; 113.0; 118.6; 124.2; 141.4; 149.2; 155.5; 156.2; 158.4; 166.3. Найдено, m/z : 311.1880 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{23}N_4O$. Вычислено, m/z : 311.1872.

Рентгеноструктурный анализ соединения 2. Монокристаллы соединения **2**, $(C_{18}H_{22}N_4O)_2 \cdot C_2H_5OH$, выращены из этанола. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 4189 независимых отражений с $I > 3\sigma(I)$ измерены при температуре -100 °С на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker-Nonius КаппаCCD (MoK α излучение, λ 0.71073 Å). Кристаллы соединения **2** триклинные, a 12.0830(3), b 12.6248(4), c 14.4326(5) Å; α 67.121(1), β 69.143(1), γ 77.263(2)°; V 1886.9(1) Å³; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.174 г/см³; пространственная группа симметрии $P \bar{1}$. Структура расшифрована прямым методом [13] и уточнена полноматричным МНК по программе [14]. Окончательное значение фактора расходимости R 0.061 (R_w 0.101). Кристаллографические характеристики, координаты атомов и их тепловые параметры, длины связей, значения валентных углов в молекуле соединения **2** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 864514).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. V. Tverdokhlebov, E. V. Resnyanska, A. A. Tolmachev, A. V. Zavada, *Monatsch. Chem.*, **134**, 1045 (2003).
2. A. Gopalsamy, M. Shi, D. H. Boschelli, R. Williamson, A. Olland, Y. Hu, G. Krishnamurthy, X. Han, K. Arndt, B. Guo, *J. Med. Chem.*, **50**, 5547 (2007).
3. K.-H. Kim, A. Wissner, M. B. Floyd, Jr., H. L. Fraser, Y. D. Wang, R. G. Dushin, Y. Hu, A. Olland, B. Guo, K. Arndt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 5225 (2009).
4. S. P. Stanforth, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven (Eds.), Pergamon, Oxford, 1996, vol. 7, p. 527.
5. P. Dobbs, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor (Eds.), Elsevier, Oxford, 2008, vol. 10, p. 713.
6. P.-W. Phuan, M. C. Kozlowski, in: *Science of Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2006, vol. 15, p. 947.
7. V. P. Litvinov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **91**, 189 (2006).
8. D. J. Brown, in: *The Naphthyridines*, John Wiley & Sons, 2008, vol. 63, p. 275.
9. K. Pirnat, P. Šimunek, U. Uršič, J. Bezenšek, U. Grošelj, A. Golobič, A. Meden, J. Svete, B. Stanovnik, *ARKIVOC*, vi, 120 (2011).
10. M. Dukat, W. Fiedler, D. Dumas, I. Damaj, B. R. Martin, J. A. Rosecrans, J. R. James, R. A. Glennon, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 875 (1996).
11. B. M. Ferrier, N. Campbell, *J. Chem. Soc.*, 3513 (1960).
12. Д. Янсоне, М. Флейшер, Г. Андреева, Л. Лейте, Э. Лукевиц, *XTC*, 1863 (2005). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **41**, 1537 (2005).]
13. A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115 (1999).
14. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, The Netherlands, Mac Science, Japan & University of Glasgow (1999).

Р. Абеле*, С. Беляков, Д. Янсоне, Э. Абеле

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: abele@osi.lv

Поступило 2.02.2012