

Е. А. Кайгородова, В. К. Василин, Е. А. Сидорова, В. Е. Заводник,  
Г. Д. Крапивин

АЛКИЛИРОВАНИЕ  
6-МЕТИЛ-4-МЕТОКСИМЕТИЛ-3-ЦИАНО-2(1H)-ПИРИДОНА  
ГАЛОГЕНМЕТИЛЕНАКТИВНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ.  
МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА 3-АМИНО-2-БЕНЗОИЛ-6-МЕТИЛ-  
4-МЕТОКСИМЕТИЛФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

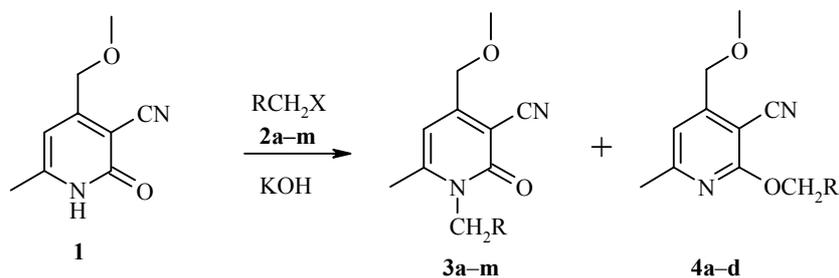
Изучено алкилирование 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1H)-пиридоно галогенметиленактивными соединениями. Показано, что взаимодействие пиридоно с метил- и этилхлорацетатами, фенацил- и *n*-бромфенацилбромидами протекает с образованием N- и O-структурных изомеров. При алкилировании пиридоно иодацетамидом и N-замещенными хлорацетамидами из реакционной смеси выделены лишь N-производные. Установлено, что 2-ароилметил-6-метил-4-метоксиметил-3-цианопиридино циклизуются под действием КОН в 3-амино-2-ароил-6-метил-4-метоксиметилфуоро[2,3-*b*]пиридино. Молекулярная структура 3-амино-2-бензоил-6-метил-4-метоксиметилфуоро[2,3-*b*]пиридино исследована методом РСА.

**Ключевые слова:** 2-ароилметокси-3-цианопиридино, фуоро[2,3-*b*]пиридин, 3-циано-2(1H)-пиридоно, алкилирование, молекулярная структура.

Интерес к 3-циано-2(1H)-пиридоно и их производным обусловлен широким спектром их практического использования (лекарственные препараты, витамины, пигменты, красители, полупродукты тонкого органического синтеза) [1–4]. Алкилирование 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2(1H)-пиридоно (**1**) галогеналкилами, хлористым бензилом и аллилом исследовано нами ранее. Выявлена антивирусная активность ряда синтезированных продуктов [5]. Целью настоящей работы явилось изучение взаимодействия пиридоно **1** с галогенметиленактивными соединениями.

3-Циано-2(1H)-пиридоно в растворе в присутствии оснований образуют амбидентные анионы, алкилирование которых может проходить как по атому азота ("мягкий" нуклеофильный центр) по механизму  $S_N2$ , так и по атому кислорода ("жесткий" нуклеофильный центр) по механизму  $S_N1$  [6, 7] (схема 1).

В качестве алкилирующих агентов нами использованы метиловый и этиловый эфиры хлоруксусной кислоты **2a** и **2b**, иодацетамид **2c**, замещенные амиды хлоруксусной кислоты **2d–k**, фенацил- и *n*-бромфенацилбромиды **2l** и **2m**. Реакцию проводили в ДМФА в присутствии эквимолярного количества КОН при соотношении реагентов пиридоно–алкилирующий агент, 1:1.



**2-4 a** R = COOMe, **b** R = COOEt; **2, 3 c** R = CONH<sub>2</sub>, **d** R = CONHPh,  
**e** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>-2,4, **f** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-3, **g** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-2,  
**h** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4, **i** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, **j** R = CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COMe-4,  
**k** R = CONHC<sub>10</sub>H<sub>7</sub>-1; **2l, 3l, 4c** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **2m, 3m, 4d** R = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-4;  
**2 a, b, d-k** X = Cl, **c** X = I, **l, m** X = Br

Как показали наши исследования, взаимодействие пиридона **1** с метил- и этилхлорацетатом и фенацилбромидом протекает по его двум реакционным центрам с образованием смеси N- и O-структурных изомеров соответственно **3a,b,l,m** и **4a-d**. Продукты удалось разделить, используя их различную растворимость в неполярных растворителях. Экстракцией горячим гексаном смеси структурных изомеров, образующихся в результате реакции, были выделены O-производные **4a-c**. Остатки после экстракции содержали N-замещенные пиридоны **3a,b,l,m**.

При алкилировании пиридона **1** иодацетамидом и N-замещенными хлорацетамидами **2d-k** из реакционной смеси удалось выделить лишь соответствующие N-производные **3c-k**. Завершение реакции в этом случае проходит в гетерогенной системе. Анализ реакционной смеси методом ТСХ и сырых продуктов методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H не обнаружил наличия O-структурных изомеров. Можно предположить, что атом углерода амидной группы иодацетамида и N-замещенных хлорацетамидов является более "мягким" электрофильным центром по сравнению с атомами углерода карбонильной группы фенацил- и *n*-бромфенацилбромидов и алкоксикарбонильной группы хлорацетатов и атакует "мягкий" нуклеофильный центр пиридона **1** с образованием изомеров только одного типа – N-алкилпроизводных.

Полученные N-замещенные 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2-пиридоны **3a-m** и 6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2-алкоксипиридины **4a-d** – бесцветные кристаллы, причем O-производные имеют более низкие температуры плавления, чем соответствующие им N-изомеры (табл. 1).

В ИК спектрах полученных N-алкилпроизводных наличие интенсивных полос  $\nu_{\text{C=O}}$  при 1625–1660 см<sup>-1</sup> указывает на сохранение циклической амидной карбонильной группы в шестичленном цикле, в отличие от ИК спектров соответствующих алкоксипиридинов, где присутствует лишь полоса поглощения карбонильной группы заместителя в положении 2 (табл. 2).

Т а б л и ц а 1

## Физико-химические и спектральные характеристики соединений 3–5

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg $\epsilon$ )	Выход, %
		С	Н	N			
<b>3a</b>	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	<u>57.54</u>	<u>5.60</u>	<u>11.17</u>	138–139	218 (4.12), 2340 (4.02)	29
		57.59	5.64	11.19			
<b>3b</b>	$C_{13}H_{16}N_2O_4$	<u>59.26</u>	<u>6.13</u>	<u>10.55</u>	129–130	218 (4.14), 340 (4.01)	26
		59.08	6.10	10.60			
<b>3c</b>	$C_{11}H_{13}N_3O_3$	<u>56.31</u>	<u>5.59</u>	<u>17.79</u>	272–273	230 (4.35), 343 (4.15)	85
		56.16	5.57	17.86			
<b>3d</b>	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	<u>65.56</u>	<u>5.48</u>	<u>13.47</u>	178–179	243 (4.40), 344 (4.08)	91
		65.58	5.50	13.50			
<b>3e</b>	$C_{17}H_{15}Cl_2N_3O_3$	<u>53.65</u>	<u>3.99</u>	<u>11.01</u>	239–240	250 (4.17), 343 (4.01)	89
		53.70	3.98	11.05			
<b>3f</b>	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3$	<u>56.93</u>	<u>4.23</u>	<u>11.02</u>	195–196	209 (4.60), 245 (4.52), 343 (4.21)	86
		56.99	4.25	11.08			
<b>3g</b>	$C_{18}H_{16}F_3N_3O_3$	<u>56.94</u>	<u>4.19</u>	<u>10.99</u>	227–228	274 (3.61), 344 (3.94)	87
		56.99	4.25	11.08			
<b>3h</b>	$C_{17}H_{16}FN_3O_3$	<u>62.04</u>	<u>4.89</u>	<u>12.73</u>	193–194	247 (3.37), 345 (3.65)	65
		62.00	4.90	12.76			
<b>3i</b>	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	<u>63.31</u>	<u>5.58</u>	<u>12.28</u>	240–241	250 (3.32), 294 (3.86), 344 (4.02)	79
		63.33	5.61	12.31			

<b>3j</b>	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	<u>64.53</u> 64.58	<u>5.39</u> 5.42	<u>11.84</u> 11.89	187–188	290 (4.31), 340 (4.06)	82
<b>3k</b>	$C_{21}H_{19}N_3O_3$	<u>69.76</u> 69.79	<u>5.31</u> 5.30	<u>11.58</u> 11.63	201–202	254 (4.17), 345 (4.07)	86
<b>3l</b>	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	<u>69.12</u> 68.91	<u>5.47</u> 5.44	<u>9.42</u> 9.45	143–144	215 (4.17), 340 (4.01)	33
<b>3m</b>	$C_{17}H_{15}BrN_2O_3$	<u>54.40</u> 54.42	<u>4.00</u> 4.03	<u>7.44</u> 7.47	163 (возг.)	214 (4.21), 261 (4.16), 345 (3.82)	25
<b>4a</b>	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	<u>57.55</u> 57.59	<u>5.62</u> 5.64	<u>11.15</u> 11.19	69–70	207 (4.45), 242 (4.25), 295 (3.90)	29
<b>4b</b>	$C_{13}H_{16}N_2O_4$	<u>59.00</u> 59.08	<u>6.07</u> 6.10	<u>10.63</u> 10.60	49–50	207 (4.46), 242 (4.28), 295 (3.93)	18
<b>4c</b>	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	<u>69.10</u> 68.91	<u>5.45</u> 5.44	<u>9.44</u> 9.45	79–80	208 (4.23), 234 (3.90), 293 (3.93)	24
<b>4d</b>	$C_{17}H_{15}BrN_2O_3$	<u>54.39</u> 54.42	<u>4.01</u> 4.03	<u>7.45</u> 7.47	119–120	210 (4.52), 259 (4.36), 294 (4.01)	26
<b>5a</b>	$C_{17}H_{16}N_2O_3$	<u>68.94</u> 68.91	<u>5.41</u> 5.44	<u>9.43</u> 9.45	132–133	209 (4.17), 253 (4.21), 304 пл. (4.18), 390 (4.20)	30
<b>5b</b>	$C_{17}H_{15}BrN_2O_3$	<u>54.38</u> 54.42	<u>4.03</u> 4.03	<u>7.43</u> 7.47	157–158	206 (4.22), 259 (4.19), 317 (4.07), 400 (4.18)	28

## Спектральные характеристики соединений 3–5

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)					
	$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	$\text{N}-\text{H}$	$\text{CH}_3$ , с	$\text{O}-\text{CH}_3$ , С	$\text{O}-\text{CH}_2$ , с	$\text{CH}_2\text{CO}-$ , с	$\text{H}_{\text{py}}$ , с	Другие сигналы
<b>3a</b>	2205	1725, 1645	–	2.44	3.47	4.49	4.85	6.43	3.77 (3H, с, $\text{COOCH}_3$ )
<b>3b</b>	2220	1725, 1660	–	2.38	3.47	4.52	4.78	6.42	1.30 (3H, т, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.25 (2H, кв, $J = 7.1$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )
<b>3c</b>	2215	1680, 1640	3360, 3200	2.39	3.40	4.52	4.94	7.03	7.26 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ )
<b>3d</b>	2205	1640, 1625	3310, 3130	2.49	3.44	4.49	4.90	6.42	7.03 (1H, д, д, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8.5$ , H-4); 7.34 (2H, д, д, $J_{3,4} = J_{3,2} = J_{5,4} = J_{5,6} = 8.5$ , H-3,5); 7.57 (2H, д, $J_{2,3} = J_{6,5} = 8.5$ , H-2,6); 10.23 (1H, уш. с, NH)
<b>3e</b>	2210	1650	3370, 3260	2.48	3.47	4.49	5.04	6.41	7.28 (1H, д, $J = 8.6$ , H-6); 7.44 (1H, с, H-3); 7.90 (1H, д, $J = 8.6$ , H-5); 9.82 (1H, уш. с, NH)
<b>3f</b>	2210	1650	3265, 3220	2.50	3.48	4.49	4.92	6.42	7.31 (1H, д, $J_{4,5} = 8.8$ , H-4); 7.47 (1H, д, д, $J_{5,4} = 8.8$ , $J_{5,6} =$ $8.8$ , H-5); 7.78 (1H, д, $J_{6,5} = 8.8$ , H-6); 8.02 (1H, с, H-2); 10.59 (1H, уш. с, NH)
<b>3g</b>	2210	1650	3270, 3220	2.44	3.44	4.47	4.98	6.39	7.37 (1H, м, $J_{4,\text{CF}_3} = 6.0$ , $J_{4,3} = 9.0$ , H-4); 7.57 (1H, с, H-5); 7.59 (1H, уш. с, H-6); 7.65 (1H, д, $J_{3,4} = 9.0$ , H-3); 9.80 (1H, уш. с, NH)
<b>3h</b>	2210	1630	3280, 3230, 3160	2.49	3.45	4.47	4.88	6.41	6.96 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3,5); 7.08 (2H, д, $J = 8.8$ , H-2,6); 10.25 (1H, уш. с, NH)
<b>3i</b>	2200	1630	3240, 3180	2.48	3.45	4.47	4.88	6.41	3.74 (3H, с, $\text{ArOCH}_3$ ); 6.80 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3,5); 7.48 (2H, д, $J = 8.8$ , H-2,6); 10.09 (1H, уш. с, NH)

<b>3j</b>	2200	1690, 1660 1625	3280	2.49	3.47	4.49	4.93	6.42	2.50 (3H, c, ArCOCH <sub>3</sub> ); 7.71 (2H, д, $J = 8.7$ , H-2,6); 7.88 (2H, д, $J = 8.7$ , H-3,5); 10.58 (1H, уш. с, NH)
<b>3k</b>	2200	1625	3295, 3200	2.52	3.47	4.49	5.12	6.41	7.47 (1H, д, д, $J_{6,5} = 8.3$ , $J_{6,7} = 8.3$ , H-6); 7.51 (1H, д, д, $J_{3,2} = 8.3$ , $J_{3,4} = 8.3$ , H-3); 7.55 (1H, д, д, $J_{7,6} = 8.3$ , $J_{7,8} = 8.3$ , H-7); 7.70 (1H, д, $J_{2,3} = 8.3$ , H-2); 7.79 (1H, д, $J_{4,3} = 8.3$ , H-4); 7.87 (1H, д, $J_{5,6} = 8.3$ , H-5); 8.18 (1H, д, $J_{8,7} = 8.3$ , H-8); 10.22 (1H, уш. с, NH)
<b>3l</b>	2210	1680, 1630	–	2.35	3.50	4.54	5.53	6.46	7.48–8.08 (5H, м, H <sub>Ph</sub> )
<b>3m</b>	2200	1630	–	2.36	3.47	4.50	5.63	6.46	7.75 (2H, д, $J = 8.9$ , H-3,5); 8.10 (2H, д, $J = 8.9$ , H-2,6)
<b>4a</b>	2210	1725, 1640	–	2.48	3.47	4.56	4.99	7.08	5.01 (3H, с, COOCH <sub>3</sub> )
<b>4b</b>	2220	1725, 1640	–	2.39	3.40	4.52	4.93	7.03	1.21 (3H, т, $J = 7.1$ , OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.25 (2H, кв, $J = 7.1$ , OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
<b>4c</b>	2220	1705	–	2.35	3.43	4.58	5.84	7.07	7.55–8.00 (5H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
<b>4d</b>	2220	1695	–	3.35	3.45	4.58	5.75	7.03	7.70 (2H, д, $J = 8.8$ , H-3,5); 7.92 (2H, д, $J = 8.8$ , H-2,6)
<b>5a</b>	–	1610	3455, 3340	2.57	3.45	4.84	–	7.48	7.02 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7.48–8.20 (5H, м, H <sub>Ph</sub> )
<b>5b</b>	–	1605	3330, 3460	2.60	3.46	4.84	–	7.12	7.05 (2H, уш. с, NH <sub>2</sub> ); 7.67 (1H, д, $J = 8.8$ , H-3,5); 8.11 (2H, д, $J = 8.8$ , H-2,6)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов алкилирования пиридона **1** неинформативны для установления их структуры (табл. 2). Однако сопоставление спектров N- и O-изомеров позволяет отметить, что сигнал протона пиридинового кольца O-производных **4a–d** находится в более слабом поле ( $\Delta\delta = 0.61\text{--}0.65$  м. д.), что, очевидно, связано с образованием в цикле ароматической системы сопряжения.

Обращают на себя внимание необычное положение и мультиплетность сигналов протонов в *орто*-трифторметилфенильном заместителе соединения **3g**. Сигнал протона H-6 сильно уширен по сравнению с остальными сигналами. Уширение сигнала H-6, возможно, обусловлено внутримолекулярным контактом с *орто*-карбонильной ациламидной группой. Необычны положение и мультиплетность сигнала протона H-4 фенильного кольца. Сигнал этого протона смещен в сильное поле по сравнению с другими протонами кольца, очевидно, в результате электронодонорного влияния расположенной в *пара*-положении аминогруппы. Высокая мультиплетность протона H-4, возможно, обусловлена, с одной стороны, спин-спиновым взаимодействием с соседним *орто*-протоном H-3 (сигнал последнего дублет с КССВ  $J = 9.0$  Гц – типичной для *орто*-протонов), но не с соседним (тоже *орто*) протоном H-5, сигнал которого – синглет. С другой стороны, дополнительное расщепление сигнала протона H-4, вероятно, обусловлено дальним спин-спиновым взаимодействием через  $W_5$  систему  $\sigma$ -связей с атомами фтора трифторметильной группы, КССВ имеет высокое значение  $^5J_{\text{H-F}} = 6.0$  Гц.

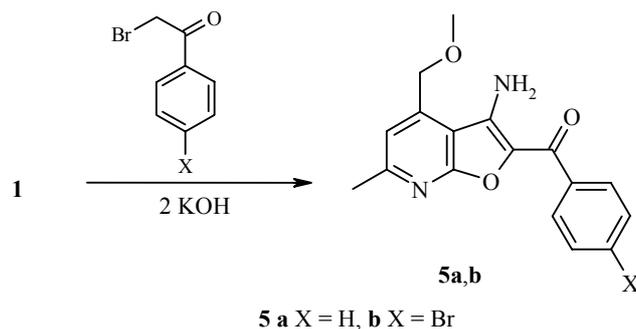
В УФ спектрах N-замещенных 3-циано-2(1H)-пиридонов (табл. 1) положение длинноволновой полосы поглощения, соответствующей  $\pi\text{--}\pi^*$ -переходу системы сопряжения пиридинового цикла, практически не меняется по сравнению со спектром исходного 2(1H)-пиридона, в то время как в спектрах O-производных  $\lambda_{\text{max}}$  смещается гипсохромно до 295–293 нм ( $\Delta\lambda \sim 40$  нм). Появляющийся дополнительный максимум поглощения в области 234–242 нм в спектрах соединений **4a–d** связан с  $\pi\text{--}\pi^*$ -переходом в ароматической системе сопряжения пиридинового кольца.

Нами обнаружено, что при алкилировании пиридона **1** фенацил- и *n*-бромфенацилбромидом в присутствии основания (KOH или EtONa) в большем количестве, чем эквимолярное, в реакционной смеси образуются фууро[2,3-*b*]пиридины **5a,b** – продукты изомеризации по Торпу–Циглеру соответствующих O-алкилпроизводных. Подобное отмечали также авторы [8]. В то же время нами не обнаружено циклизации N-алкилпроизводных в индолизины, на что указывали авторы работы [8] (схема 2).

По нашим данным, при использовании алкилхлорацетатов для алкилирования пиридона **1** реакция заканчивается на стадии образования продуктов алкилирования, но не циклизации последних, независимо от того, применяли ли избыток щелочи или нет.

Фууро[2,3-*b*]пиридины **5** в отличие от нециклических изомеров **4** – ярко-желтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в полярных растворителях. Появление полосы поглощения в видимой области 390–400 нм в спектрах фуоропиридинов **5** характеризует  $\pi\text{--}\pi^*$ -переход в образовавшейся единой системе сопряжения в молекуле (табл. 1).

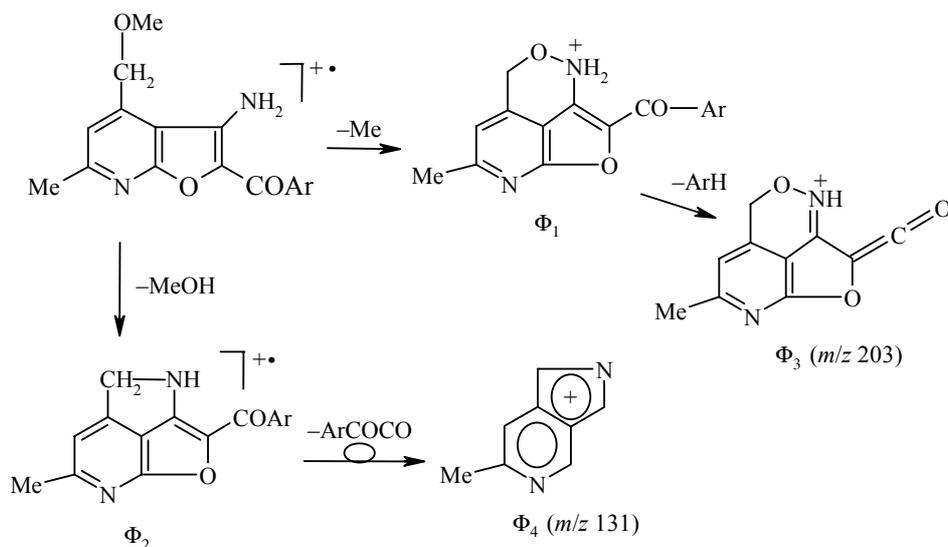
Схема 2



ИК спектры фуropyридинов **5** содержат полосы поглощения амино- и карбонильной групп, однако сигнал последней под влиянием аминокоструктурной сопряженной системы смещается в область более низких частот (1610–1605  $\text{cm}^{-1}$ ).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов циклизации **5a,b** по сравнению со спектрами соответствующих *O*-алкилпроизводных **4c,d** взамен сигналов протонов группы  $\text{O}-\text{CH}_2$  появляется уширенный сигнал протонов аминогруппы, соответственно, при 7.02 и 7.05 м. д. Кроме того, наблюдаются характерные изменения в положении сигналов соответствующих протонов до и после циклизации.

Схема 3



В масс-спектрах соединений **5a,b** имеются интенсивные пики молекулярных ионов, положительный заряд которых локализован, вероятно, преимущественно на аминифурильном фрагменте. Процесс распада ионов  $[\text{M}]^+$  **5a,b** (схема 3) протекает однотипно с элиминированием на первой стадии метильной группы ( $\Phi_1$ ) или метанола ( $\Phi_2$ ). Стабилизация этих

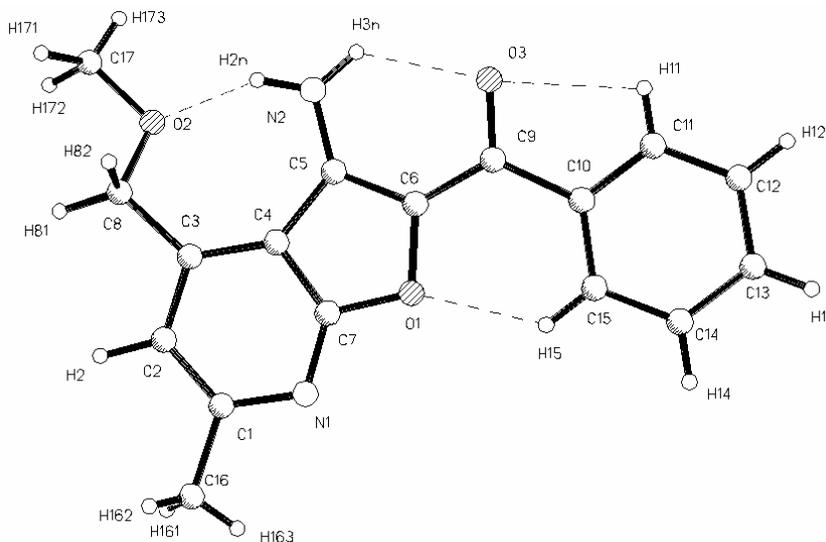
ионов осуществляется за счет *peri*-взаимодействия с аминогруппой. Далее ион  $\Phi_1$  элиминирует молекулу ароматического заместителя с образова-

нием иона  $\Phi_3$ , а в ионе  $\Phi_2$  распадается фурановое кольцо с выбросом фрагмента  $\text{AgCOCO}$  с миграцией атомов водорода и образованием иона  $\Phi_4$ .

Как и следовало ожидать, в масс-спектрах обоих соединений присутствуют также интенсивные пики ионов  $\text{AgCO}^+$  и  $\text{Ag}^+$ .

Структура 3-амино-2-бензоил-6-метил-4-метоксиметилфуро[2,3-*b*]пиридина (**5a**) исследована методом РСА (рисунок).

Проведенное исследование позволило выявить в кристаллическом состоянии четыре внутримолекулярных контакта, два из которых  $\text{O}(1)\dots\text{H}(15)$  и  $\text{O}(3)\dots\text{H}(11)$ , видимо, следует трактовать как необычные внутримолекулярные водородные связи с участием атома водорода, связанного с  $sp^2$ -гибридизованным атомом углерода, в то время как  $\text{O}(2)\dots\text{H}(2n)$  и  $\text{O}(3)\dots\text{H}(3n)$  – типичные водородные связи. Шестичленный экзоцикл, содержащий водородную связь  $\text{O}(3)\dots\text{H}(3n)$ , неплоский и имеет следующие параметры: длина 2.218 Å, угол  $\text{N}(2)\text{--H}(3n)\dots\text{O}(3)$  122.5°, угол  $\text{C}(9)\text{--O}(3)\dots\text{H}(3n)$  104.4°. Параметры других внутримолекулярных контактов: длина связи  $\text{O}(1)\dots\text{H}(15)$  2.176 Å, углы  $\text{C}(6)\text{--O}(1)\dots\text{H}(15)$  и  $\text{O}(1)\dots\text{H}(15)\text{--C}(15)$ , соответственно, 100.0 и 127.9°. Длина водородной связи  $\text{O}(2)\dots\text{H}(2n)$ : 1.957 Å, угол  $\text{C}(8)\text{--O}(2)\dots\text{H}(2n)$  111.2°, угол  $\text{N}(2)\text{--H}(2n)\dots\text{O}(2)$  155.0°; длина контакта  $\text{O}(3)\dots\text{H}(11)$  2.392 Å, угол  $\text{C}(9)\text{--O}(3)\dots\text{H}(11)$  84.0°, угол  $\text{C}(11)\text{--H}(11)\dots\text{O}(3)$  100.8°.



Проекция пространственной структуры молекулы 3-аминофуоро[2,3-*b*]пиридина **5a**

Т а б л и ц а 3

**Экспериментальные (РСА) и рассчитанные (АМ1) межатомные расстояния  
в молекуле фуоро[2,3-*b*]пиридина 5а**

Связь	<i>d</i> , Å		Связь	<i>d</i> , Å	
	РСА	АМ1		РСА	АМ1
C(1)–C(2)	1.400(6)	1.421	C(6)–C(9)	1.412(6)	1.449
C(1)–C(16)	1.498(7)	1.496	C(9)–C(10)	1.507(4)	1.477
C(2)–C(3)	1.380(6)	1.396	C(10)–C(11)	1.390	1.402
C(3)–C(4)	1.407(5)	1.395	C(11)–C(12)	1.390	1.393
C(3)–C(8)	1.507(6)	1.493	C(12)–C(13)	1.390	1.395
C(4)–C(5)	1.447(5)	1.462	C(13)–C(14)	1.390	1.395
C(4)–C(7)	1.385(5)	1.440	C(14)–C(15)	1.390	1.394
C(5)–C(6)	1.391(5)	1.403	C(15)–C(10)	1.390	1.399
N(1)–C(1)	1.336(5)	1.355	O(1)–C(7)	1.354(5)	1.394
N(1)–C(7)	1.326(5)	1.352	O(2)–C(8)	1.383(5)	1.430
N(2)–C(5)	1.344(5)	1.362	O(2)–C(17)	1.416(6)	1.419
O(1)–C(6)	1.409(4)	1.419	O(3)–C(9)	1.247(4)	1.247

Т а б л и ц а 4

**Некоторые валентные ( $\theta$ ) и торсионные ( $\psi$ ) углы в молекуле соединения 5а**

Угол	$\theta$ , град.		Угол	$\theta$ , град.	
	РСА	АМ1		РСА	АМ1
C(7)–O(1)–C(6)	105.9(3)	105.7	N(2)–C(5)–C(4)	127.1(4)	126.4
C(7)–N(1)–C(1)	113.9(4)	114.1	C(6)–C(5)–C(4)	106.6(4)	106.3
N(1)–C(1)–C(2)	122.6(4)	123.9	C(5)–C(6)–O(1)	109.7(3)	111.4
C(3)–C(2)–C(1)	122.3(5)	120.9	C(5)–C(6)–C(9)	127.8(4)	128.7
C(2)–C(3)–C(4)	115.6(4)	117.0	N(1)–C(7)–C(4)	128.8(4)	126.3
C(7)–C(4)–C(3)	116.8(4)	117.8	O(1)–C(7)–C(4)	112.7(4)	111.0
C(7)–C(4)–C(5)	105.1(4)	105.5	O(3)–C(9)–C(6)	117.4(4)	119.0
C(3)–C(4)–C(5)	138.1(4)	136.8	O(3)–C(9)–C(10)	118.5(4)	120.9
N(2)–C(5)–C(6)	126.2(4)	127.1	C(15)–C(10)–C(9)	123.8(2)	122.2
O(3)–C(9)–C(10)–C(11)*	–7.0	–30.8	O(2)–C(8)–C(3)–C(4)*	33.6	58.3
H(2n)–N(2)–C(5)–C(4)*	–11.8	–26.4	C(5)–C(6)–C(9)–O(3)*	–2.8	–2.4

\* Торсионные углы и их значения.

**Распределение электронной плотности в молекуле соединения 5a (по результатам расчета методом AM1)\***

Атом	Электронная плотность	Атом	Электронная плотность	Атом	Электронная плотность
C(1)	0.031	C(9)	0.356	C(16)	-0.179
C(2)	-0.214	C(10)	-0.133	C(17)	-0.080
C(3)	0.033	C(11)	-0.078	N(1)	-0.125
C(4)	-0.172	C(12)	-0.147	N(2)	-0.319
C(5)	0.141	C(13)	-0.105	O(1)	-0.068
C(6)	-0.226	C(14)	-0.145	O(2)	-0.282
C(7)	0.106	C(15)	-0.074	O(3)	-0.343
C(8)	0.004				

\* NucleoChem вычисляет плотность заряда на атоме как сумму молекулярных орбитальных плотностей, каждая из которых является квадратом орбитальной волновой функции.

**Координаты атомов\* ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные тепловые параметры  $U_{eq}$  ( $\times 10^3$ ) в молекуле соединения 5a**

Атом	x	y	z	$U_{eq}, \text{\AA}^2$
O(1)	4641(2)	2622(4)	3526(1)	58(1)
O(2)	3169(2)	-902(4)	4853(1)	76(1)
O(3)	5396(2)	5431(4)	4461(1)	60(1)
N(1)	3975(3)	-54(6)	3196(1)	62(1)
N(2)	4452(3)	2087(7)	4713(1)	60(1)
C(1)	3556(3)	-1751(7)	3271(2)	62(1)
C(2)	3338(3)	-2407(8)	3700(2)	58(1)
C(3)	3562(3)	-1367(6)	4078(1)	50(1)
C(4)	4016(3)	411(6)	4004(1)	47(1)
C(5)	4419(3)	1958(6)	4266(1)	47(1)
C(6)	4806(3)	3262(6)	3965(1)	50(1)
C(7)	4187(3)	912(6)	3565(1)	51(1)
C(8)	3357(4)	-2261(8)	4526(2)	65(1)
C(9)	5308(3)	4971(6)	4061(1)	50(1)
C(10)	5749(2)	6244(4)	3712(1)	48(1)
C(11)	6136(2)	7969(4)	3863(1)	62(1)
C(12)	6566(2)	9220(4)	3564(1)	78(2)
C(13)	6610(2)	8746(5)	3114(1)	79(2)
C(14)	6223(2)	7021(5)	2963(1)	78(2)
C(15)	5793(2)	5770(4)	3262(1)	67(1)
C(16)	3358(6)	-2964(13)	2868(2)	93(2)
C(17)	2944(5)	-1745(9)	5269(2)	74(2)

\* Координаты атомов водорода не приведены и могут быть получены у авторов.

Связь C(5)–N(2) вследствие участия неподеленной электронной пары атома азота аминогруппы в системе сопряжения значительно укорочена (1.344(5) Å). Связь C=O, напротив, несколько удлинена, что во многом определяется взаимным влиянием этих группировок. Угол между плоскостями бензольного и фуropyридинового цикла составляет 6.3°. В свою очередь, фуropyридиновый фрагмент является практически плоским (среднее отклонение от плоскости 0.016 Å). Угол между плоскостями фуранового и пиридинового циклов равен 2.6°.

Геометрические параметры в молекуле соединения **5a** были определены также путем квантово-химического расчета. Для проведения расчетов выбран полуэмпирический метод AM1 (пакет прикладных программ HyperChem v.5.01), дающий наиболее достоверные результаты именно для гетероциклических соединений [9].

Экспериментальные (РСА) и рассчитанные (AM1) межатомные расстояния (за исключением связей C–H) представлены в табл. 3. В табл. 4 приведены некоторые валентные и торсионные углы рассматриваемой молекулы.

Сопоставление геометрических параметров молекулы соединения **5a**, полученных методами РСА и AM1, показывает их высокую сходимость. Значительное расхождение с экспериментальными значениями отмечено лишь для торсионных углов C(4)–C(3)–C(8)–O(2) и O(3)–C(9)–C(10)–C(11) (реальная молекула в существенно большей степени уплощена, чем ее AM1 структура), что вероятно, является результатом межмолекулярного взаимодействия в кристалле, которое не учитывается при расчете.

Суммарные заряды на атомах исследуемой молекулы, вычисленные по методу AM1, приведены в табл. 5.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры записаны на приборах Specord UV-vis и Specord M-40 в этаноле. ИК спектры сняты на спектрофотометре Specord 71 UR-20 для суспензий в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub>, масс-спектры – на приборе Varian MAT (70 эВ). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью конечных продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254; элюенты диоксан–ацетон–аммиак, 10:10:3; гексан–ацетон, 1:1. Проявление парами иода.

**Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения 5a** с линейными размерами 0.52 × 0.26 × 0.05 мм проведено при 20 °С на автоматическом 4-кружном дифрактометре Enraf–Nonius CAD-4 (MoK<sub>α</sub>-излучение, отношение скоростей сканирования  $\omega/2\theta = 1.36$ ,  $\theta = 22.85^\circ$ , сегмент сферы  $0 \leq h \leq 15$ ,  $-0 \leq k \leq 7$ ,  $-0 \leq l \leq 30$ ). Всего было собрано 1535 отражений, из которых 925 являются симметрически независимыми ( $R_{\text{int}} = 0.0358$ ). Кристаллы соединения **5a** орто-ромбические,  $a = 14.378(3)$ ,  $b = 6.9020(10)$ ,  $c = 29.985(6)$  Å,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 2975.6(10)$  Å<sup>3</sup>,  $M = 296.32$ ,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.323$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.092$  мм<sup>-1</sup>, пространственная группа *Pbca*. Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ SHELXTL [10] и уточнена с использованием 925 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  до факторов расходимости  $R_1 = 0.0387$  и  $wR_2 = 0.0958$ . Координаты атомов приведены в табл. 6.

**N-Бензоилметил-6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2-пиридон (3i) и 2-бензоилметил-6-метил-4-метоксиметил-3-цианопиридин (4c).** К суспензии 3.56 г (0.02 моль) пиридона **1** в 35 мл ДМФА добавляют 11.2 мл 10% водного раствора КОН (0.02 моль) и перемешивают реакционную массу при температуре 50–55 °С до гомогенизации. Затем вносят 3.98 г (0.02 моль) феноцилбромид и перемешивают еще 1 ч. Растворитель упаривают наполовину и после охлаждения реакционную массу разбавляют 15 мл воды.

Выпавший осадок отделяют, сушат и экстрагируют горячим петролейным эфиром. После упаривания петролейного эфира получают 1.42 г (24%) соединения **4c**. Остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 1.98 г (33%) продукта N-алкилирования **3l**.

**Соединения 3a,b,m и 4a,b,d** получают аналогично.

**N-(N-Фенилкарбамоилметил)-6-метил-4-метоксиметил-3-циано-2-пиридон (3d)**. Смесь 1.78 г (0.01 моль) пиридона **1**, 25 мл ДМФА, 5.6 мл 10% водного раствора КОН (0.01 моль) и 1.70 г (0.01 моль) N-фенилхлорацетамида кипятят в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют двукратным количеством воды. Осадок отделяют, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из спирта. Выход 2.83 г (91%).

**Соединения 3c,e-k** получают аналогично.

**3-Амино-2-бензоил-6-метил-4-метоксиметилфуро[2,3-b]пиридин (5a)**. К суспензии 3.56 г (0.02 моль) пиридона **1** в 35 мл ДМФА добавляют 11.2 мл 10% водного раствора КОН (0.02 моль) и перемешивают реакционную массу при температуре 50–55 °С до гомогенизации. Затем вносят 3.98 г (0.02 моль) фенацилбромид и перемешивают 30 мин. Далее прибавляют 11.2 мл 10% водного раствора КОН (0.02 моль) в течение 30 мин. Через 10 мин после охлаждения реакционной массы образовавшиеся кристаллы фуropyридина **5a** отделяют, промывают горячей водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 1.78 г (30%). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 296 [M]<sup>+</sup> (58), 295 (40), 281 (10), 265 (12), 264 (6), 263 (19), 235 (12), 203 (13), 131 (9), 119 (5), 105 (44), 104 (14), 78 (10), 77 (100), 65 (11).

**Фуро[2,3-b]пиридин 5b** получают аналогично. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I$ , %): 374\* (73), 359\* (12), 342\* (28), 263 (8), 203 (10), 183\* (100), 155\* (37), 131 (9), 119 (3) (звездочкой обозначены ионы, содержащие <sup>79</sup>Br).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *XTC*, 579 (1999).
2. V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning, *Sulfur Reports*, No. 13, 1 (1992).
3. V. P. Litvinov, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **74**, 139 (1993).
4. Т. П. Косулина, Е. А. Кайгородова, В. Г. Кульневич, А. Я. Сапунов, С. В. Говорова, *Хим.-фарм. журн.*, № 4, 30 (1990).
5. В. Г. Кульневич, Е. А. Кайгородова, И. С. Арустамова, Л. В. Коробченко, Г. В. Владыко, Е. И. Бореко, *Хим.-фарм. журн.*, № 2, 132 (1990).
6. З. А. Бомика, М. Б. Андабурская, Э. Ю. Пелчер, Г. Я. Дубур, *XTC*, 1089 (1976).
7. N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6269 (1955).
8. K. Gewald, H. J. Jansch, *J. Prakt. Chem.*, **318**, 313 (1976).
9. В. И. Минкин, Б. Я. Симкин, Р. М. Миняев, *Теория строения молекул*, Феникс, Ростов-на-Дону, 1979.
10. G. M. Sheldrick, *Computational Crystallography*, Oxford Univ. Press, New York, 1982, 506.

Кубанский государственный  
технологический университет, Краснодар  
350072, Россия  
e-mail: organics@kubstu.ru

Поступило в редакцию 06.02.2003