

Д. С. Милохов*, О. В. Хиля, А. В. Туров, Р. И. Зубатюк^а,
Г. В. Паламарчук^а, О. В. Шишкин^а, А. А. Чекотило, Ю. М. Воловенко

РЕАКЦИИ 2-(2-ГЕТАРИЛ)- 2-(ТЕТРАГИДРОФУРАН-2-ИЛИДЕН)АЦЕТОНИТРИЛОВ С ТРЕТИЧНЫМИ АМИНАМИ

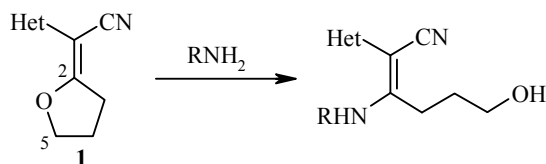
Исследованы реакции 2-(2-гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилов с конформационно жёсткими и гетероциклическими третичными аминами. Получены соединения биполярного строения: 1-(2-гетарил)-5-(пиридиний-1-ил)-1-циано-1-пентен-2-олаты и 5-(4-аза-1-азонийбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-гетарил)-1-цианопент-1-ен-2-олаты.

Ключевые слова: 5-(4-аза-1-азонийбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-гетарил)-1-цианопент-1-ен-2-олаты, бетаины, 1-(2-гетарил)-5-(пиридиний-1-ил)-1-циано-1-пентен-2-олаты, 2-(2-гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилы, diaзобицикло[2.2.2]октан, пиридин, третичные амины, *N*-нуклеофилы.

Акрилонитрилы, функционализированные по положению 3 заместителями разной природы, широко применяются в органическом синтезе как гетероаналоги 1,3-дикарбонильных соединений [1]. Циклические 3-функционализированные акрилонитрилы в реакциях с нуклеофилами претерпевают трансформацию цикла [2–10].

2-(2-Гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилы **1** [11–13] – перспективные синтоны для органического синтеза. Нитрилы **1** являются циклическими гетероаналогами 1,3-дикарбонильных соединений, содержащими в своей структуре два ярко выраженных электронодефицитных центра: атом углерода нитрильной группы и атом углерода в положении 2 тетрагидрофуранилиденового цикла. Для таких соединений свойственны реакции с нуклеофилами, что позволяет целенаправленно их модифицировать нуклеофильными агентами [13–15]. Ранее нами было показано, что взаимодействие нитрилов **1** с первичными аминами происходит через промежуточное образование аддуктов Михаэля с последующим раскрытием тетрагидрофуранового цикла, приводящим к 3-(*R*-амино)-2-(2-гетарил)-6-гидрокси-2-гексеннитрилам [13–15]. Атака нуклеофила направлена по положению 2 фуранилиденового цикла. Известны также немногочисленные реакции 2-алкилидентетрагидрофуранов с *N*-нуклеофилами, механизм которых аналогичен предыдущему [3, 16, 17].

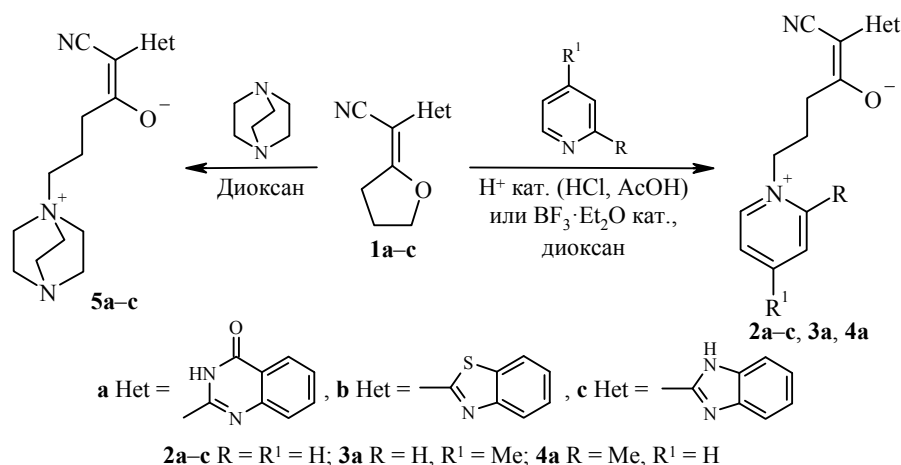
Известно, что взаимодействие нитрилов **1** со вторичными аминами приводит к раскрытию тетрагидрофуранилиденового фрагмента с образованием соответствующего гетарилацетонитрила [18].



Целью настоящего исследования является изучение селективности взаимодействия электрофильных центров нитрилов **1** с конформационно жёсткими и гетероциклическими третичными аминами.

Объектом исследования первоначально был избран 2-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрил (**1a**) и модельные амины: пиридин и диазобикакло[2.2.2]октан (триэтилендиамин).

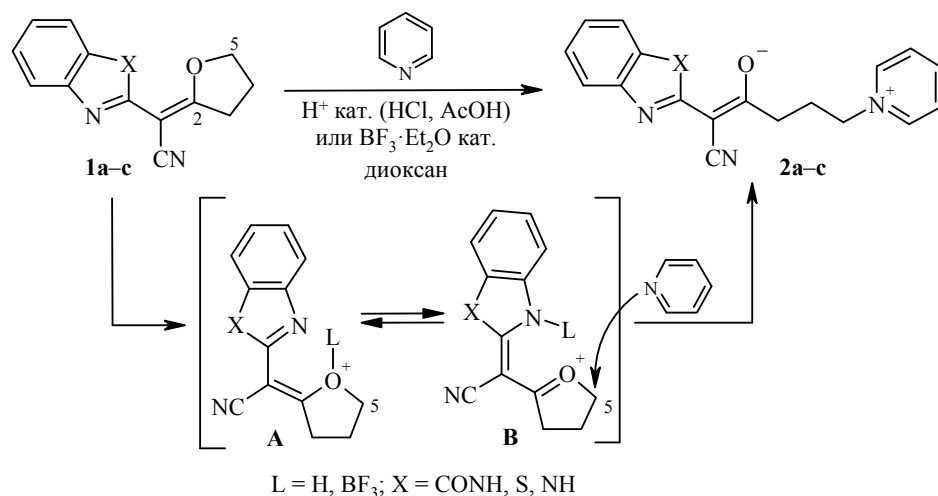
При длительном кипячении 2-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрила (**1a**) в диоксане в присутствии избытка пиридина или в чистом пиридине, согласно данным ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H , наблюдалось лишь незначительное образование продукта реакции (меньше 5%). Прибавление каталитических количеств органической либо неорганической кислоты, а также кислот Льюиса существенно ускорило реакцию.



Как выяснилось в результате исследований полученного продукта спектроскопическими методами, реакция 2-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрила (**1a**) с пиридином приводит к биполярному соединению – 1-циано-1-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-5-(пиридиний-1-ил)-1-пентен-2-олату (**2a**), образуемому в результате нуклеофильной атаки атома азота пиридина по положению 5 фуранового цикла исходного нитрила **1a**. Однако скорость протекания данной реакции без катализа крайне мала. Продукт **2a** не растворим в воде, малорастворим в большинстве низкокипящих органических растворителей, кристаллизуется из ДМФА.

Согласно предположительному механизму реакции, роль кислоты состоит в дополнительной активации электрофильных центров молекулы исходных нитрилов **1a-c**, с образованием возможных таутомерных интермедиатов **A** и **B**. Образование интермедиата **B** более предпочтительно вследствие электрофильной атаки кислоты по наиболее электронно-избыточному центру – атому азота, сопряженному с электронодонорным енольным фрагментом. Наиболее ярко выраженными электрофильными центрами являются атомы С-2 и С-5 фуранового цикла, а также атом С-2 азаетероцикла. В отличие от первичных аминов, атака молекул изученных представителей третичных аминов направлена не на атом С-2 фуранового фрагмента, а на атом С-5. Такое направление атаки, вероятно, обусловлено следующими факторами: реакция по атомам С-2 азаетероцикла и фуранового фрагмента молекулы осложняется стерическим эффектом третичных аминов, кроме того существенный вклад в таутомерное равновесие должна внести форма **B**, в случае атаки которой по атому С-2 азаетероцикла будет нарушена ароматичность последнего. Также нуклеофильная атака по положению 5 фуранового цикла термодинамически выгодна, поскольку в образовавшихся бетаинах **2a-c** отрица-

тельный заряд стабилизирован двумя электроноакцепторными группами (гетероарильный заместитель и нитрильная группа).



Подобные превращения были изучены на представителях 2-(азолил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилов **1b,c** под действием пиридина, а также в реакции нитрила **1a** с гомологами пиридина. В результате получены соединения биполярного строения **2b,c**, **3a**, **4a**. Следует отметить, что скорость реакций и выход продуктов **2–4 a** зависит от структуры гетероциклического амина и увеличиваются в ряду: α -пиколин < пиридин < γ -пиколин (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений **2a–c**, **3a**, **4a**, **5a–c**, **7a–c**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл. *, °C	Выход, %
		C	H	N	S	Cl		
2a	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>68.50</u>	<u>4.72</u>	<u>16.69</u>	–	–	257–258	65
		68.66	4.85	16.86	–	–		
2b	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ OS	<u>67.46</u>	<u>4.64</u>	<u>13.20</u>	<u>9.78</u>	–	235–237 (с разл.)	63
		67.27	4.70	13.07	9.98	–		
2c	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O	<u>71.29</u>	<u>5.26</u>	<u>18.17</u>	–	–	129–131	56
		71.04	5.30	18.41	–	–		
3a	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>69.41</u>	<u>5.18</u>	<u>15.96</u>	–	–	148–149	72
		69.35	5.24	16.17	–	–		
4a	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>69.06</u>	<u>5.17</u>	<u>15.87</u>	–	–	187–188	53
		69.35	5.24	16.17	–	–		
5a	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	<u>65.56</u>	<u>6.48</u>	<u>18.91</u>	–	–	319–321	85
		65.73	6.34	19.16	–	–		
5b	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ OS	<u>64.27</u>	<u>6.33</u>	<u>15.53</u>	<u>9.11</u>	–	277–279 (с разл.)	82
		64.38	6.26	15.81	9.05	–		
5c	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O	<u>67.47</u>	<u>6.81</u>	<u>20.48</u>	–	–	>300 (с разл.)	67
		67.63	6.87	20.76	–	–		
7a	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	<u>61.76</u>	<u>4.64</u>	<u>14.92</u>	–	<u>9.51</u>	243–245	95
		61.87	4.65	15.19	–	9.61		
7b	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ OS	<u>60.31</u>	<u>4.38</u>	<u>11.56</u>	<u>8.77</u>	<u>9.74</u>	150–152	91
		60.41	4.51	11.74	8.96	9.91		
7c	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄ O	<u>63.23</u>	<u>5.14</u>	<u>16.34</u>	–	<u>10.28</u>	148–150	87
		63.44	5.03	16.44	–	10.40		

* Растворители для перекристаллизации: ДМФА (соединения **2a,b**, **5a,b**, **7a,b**, **8**), диоксан (соединения **2c**, **3a**, **4a**, **5c**, **7c**).

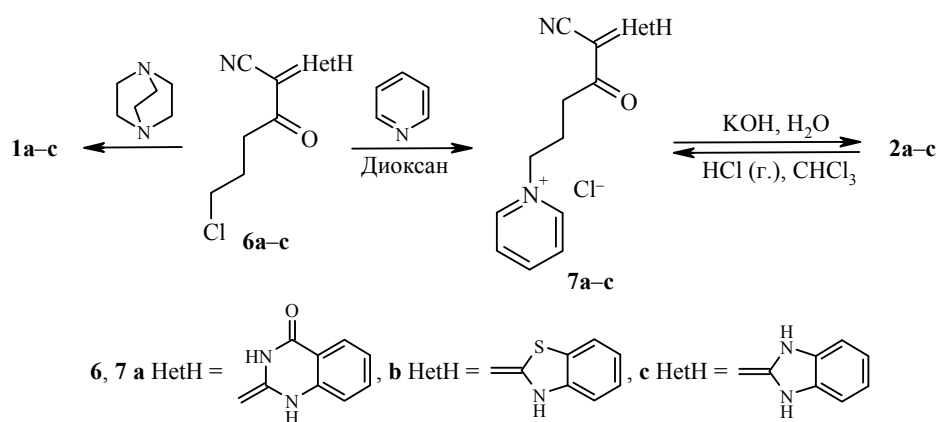
При взаимодействии нитрилов **1a–c** с модельным третичным амином (триэтилендиамином) реакция легко проходит при кипячении смеси реагентов в диоксане при двукратном избытке нуклеофила. В результате реакции образуются соединения биполярного строения – 5-(4-аза-1-азоний-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-гетарил)-1-цианопент-1-ен-2-олаты **5a–c**. Для спектров ЯМР ^1H соединений **5a–c** характерно наличие двух шести-протонных сигналов метиленовых групп триэтилендиаминового фрагмента в области 3.03–3.33 м. д. Поскольку нуклеофильность триэтилендиамина значительно выше, чем у пиридина, то нуклеофильная атака успешно осуществляется непосредственно самим диамином по положению 5 фуранового цикла нитрила **1** и не требует дополнительного катализа. В данном случае стерический фактор также имеет существенное влияние на направление реакции.

Использование 2-аминопиридина, уротропина и триэтиламина в реакции с нитрилами **1a–c** в описанных условиях не привело к ожидаемым продуктам, а из реакционной смеси были выделены исходные соединения **1a–c**.

В литературе описано лишь несколько примеров образования бетаиновых структур при взаимодействии циклических 3-функционализированных акрилонитрилов с третичными аминами и производными пиридина [5, 20].

С целью изучения механизма образования биполярных соединений **2a–c** был проведён встречный синтез этих соединений из 2-(2-гетарилиден)-3-оксо-6-хлоргексанонитрилов **6a–c** – предшественников нитрилов **1a–c** [11–13].

Ранее нами было показано, что 2-(2-гетарилиден)-3-оксо-6-хлоргексанонитрилы **6a–c** имеют подвижный атом галогена и поэтому для них характерны реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с образованием нитрилов **1a–c** [11–13]. Известно, что при нагревании структурно подобных 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов в высококипящих органических растворителях [21] или при действии на них оснований (Et_3N , K_2CO_3 , Me_2NPh) [22–25] происходит внутримолекулярное алкилирование атома азота гетероциклического фрагмента с отщеплением HCl и образованием 2(1*H*)-оксо-3-цианопироло[1,2-*a*]азагетероциклов. При взаимодействии 2-(2-азагетарил)-3-оксо-4-хлорбутиронитрилов с первичными [22] или высокоосновными вторичными аминами [24] наряду с 2(1*H*)-оксо-3-цианопироло[1,2-*a*]азагетероциклами образуются продукты замещения атома хлора на аминогруппу.



Взаимодействие пиридина с хлоргексанонитрилами **6a–c**, вследствие нуклеофильного замещения атома хлора, приводит к образованию четвертичных солей – хлоридов 1-[5-циано-5-(2-гетарилиден)-4-оксопентил]пиридиниума **7a–c**. Соединения **7a–c** хорошо растворимы в воде, малорастворимы в низкокипящих органических растворителях, по данным элементного анализа содержат хлор. Действие щёлочи на водный раствор соединений **7a–c** приводит к продуктам **2a–c**.

Последние легко превращаются в продукты **7a–c** под действием раствора HCl или при пропускании газообразного хлороводорода. В спектрах ЯМР ^1H соединений **7a–c** характерно появление в слабом поле при 12.25–12.76 м. д. уширенного сигнала NH-протона гетарилиденового цикла.

Действие триэтилендиамина на хлоргексанонитрилы **6a–c** приводит к образованию продуктов внутримолекулярной циклизации **1a–c**. В данной реакции триэтилендиамин ($pK_{a1} = 8.82$), обладающий большей основностью по сравнению с пиридином ($pK_a = 5.23$), вызывает внутримолекулярное нуклеофильное замещение атома хлора [11–13].

На основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также экспериментов COSY, NOESY, HMQC, HMBC установлено, что продукт **2a** существует в виде внутренней соли – бетаина. Спектр ЯМР ^1H соединения **2a** при 7.12–7.91 м. д. содержит сигналы протонов спиновой системы AMPX хиназолинонового цикла и системы $A_2M_2X_2$ алифатической цепочки в области 2.25–4.73 м. д. В слабом поле при 13.54 м. д. проявляется сигнал NH-протона хиназолинонового цикла. Сигналы протонов спиновой системы AMX пиридинового фрагмента наблюдаются в области 8.15–9.19 м. д. Координаты кросс-пиков в спектре COSY позволяют сделать отнесения всех протонных сигналов. Эксперимент NOESY показал наличие корреляций между сигналами протонов метиленовых групп и сигналом α -протона пиридинового цикла. В спектре HMBC проявляются гетероядерные ^1H – ^{13}C корреляции между спиновыми системами пиридинового фрагмента и алифатической цепочки, что является дополнительным доказательством строения данного соединения. Важнейшие для определения структуры соединения **2a** корреляции HMBC и NOESY приведены на рис. 1. Отнесения сигналов в спектре ЯМР ^{13}C соединения **2a** осуществлены на основании анализа кросс-пиков в двумерных спектрах HMQC и HMBC (табл. 2).

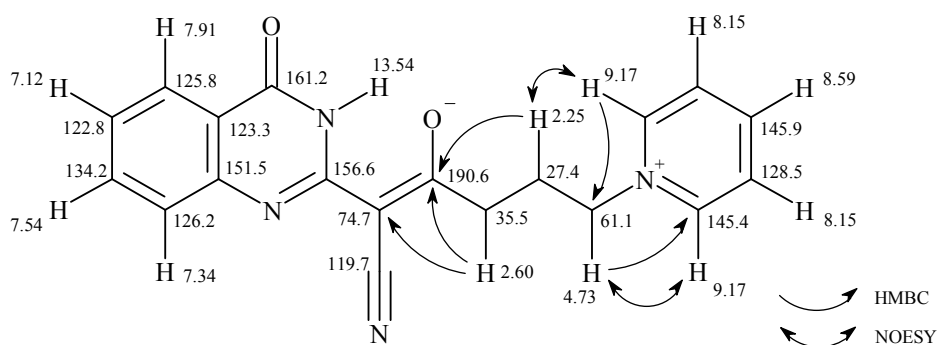


Рис. 1. Строение соединения **2a** по данным спектроскопии ЯМР. Стрелками показаны важнейшие HMBC и NOESY корреляции

Таблица 2

Полный перечень гетероядерных корреляций ^1H – ^{13}C ,
найденных для соединения **2a** в спектрах НМQC и НМBC

Сигнал ^1H , δ , м. д.	Положения кросс-пиков в измерении ^{13}C	
	НМQC	НМBC
13.54	–	–
9.17	145.4	145.9, 128.5, 61.1
8.59	145.9	145.4, 128.5
8.15	128.5	145.9, 145.4
7.91	125.8	161.1, 151.4, 134.2
7.54	134.2	151.4, 125.8
7.34	126.1	151.4, 123.2, 122.8
7.12	122.8	126.1, 123.2
4.73	61.1	145.4, 27.3, 35.4
2.60	35.4	190.6, 74.6, 61.1, 27.3
2.25	27.3	190.6, 35.4, 61.1

Однозначное установление пространственной структуры полученного соединения **2a**, в частности определение локализации отрицательного заряда, осуществлено с помощью PCA (рис. 2). В молекуле **2a** хиназолиновый фрагмент, нитрильная, карбонильная группа $\text{C}(11)=\text{O}(2)$, неводородные атомы алифатической цепочки и атом азота пиридинового цикла практически копланарны (среднеквадратичное отклонение атомов от средней плоскости 0.062 \AA). Пиридиновый цикл повернут относительно этой плоскости (торсионный угол $\text{C}(15)\text{--}\text{N}(4)\text{--}\text{C}(14)\text{--}\text{C}(13) -76.3(2)^\circ$). Положительный заряд локализован на пиридиновом цикле, при этом длины эндоциклических связей C--N ($1.337(3)\text{--}1.340(3) \text{ \AA}$) и C--C ($1.360(3)\text{--}1.371(3) \text{ \AA}$) практически совпадают со средними значениями для таких циклов (1.34 и 1.37 \AA соответственно [19]). Анализ длин связей в хиназолиновом и сопряжённом экзоциклическом фрагментах свидетельствует о том, что отрицательный заряд значительным образом делокализован. Удлинение связи $\text{C}(11)\text{--}\text{O}(2)$ до $1.246(2) \text{ \AA}$ по сравнению со средним значением для карбонильной группы 1.22 \AA свидетельствует о частичной локализации отрицательного заряда на атоме $\text{O}(2)$. Такое распределение заряда стабилизируется образованием внутри-

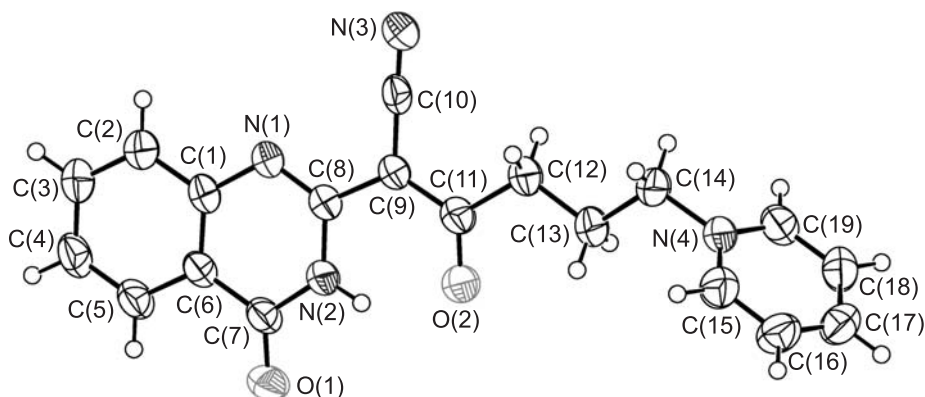


Рис. 2. Молекулярное строение соединения **2a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Спектральные характеристики соединений 2а–с, 3а, 4а, 5а–с, 7а–с

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц)		
		H Het	H Py / N(CH ₂ CH ₂) ₃ N	N ⁺ CH ₂ CH ₂ CH ₂
2а	2168, 1659, 1558, 1279, 775	13.54 (1H, с, NH); 7.91 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-5); 7.54 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-7); 7.34 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-8); 7.12 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-6)	9.17 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.59 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.15 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.73 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.60 (2H, т, $^3J = 6.8$, 3-CH ₂); 2.32–2.25 (2H, м, 2-CH ₂)
2b	2177, 1557, 1458, 1434, 1267	7.64 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-4); 7.48 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-7); 7.19 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-6); 6.99 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-5)	9.17 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.56 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.12 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.73 (2H, т, $^3J = 6.7$, 1-CH ₂); 2.57 (2H, т, $^3J = 6.7$, 3-CH ₂); 2.33–2.26 (2H, м, 2-CH ₂)
2с	3277, 2177, 1520, 1277, 750	12.05 (1H, с, NH); 7.28–7.24 (2H, м, H-4,7); 6.90–6.86 (2H, м, H-5,6)	9.18 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.56 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.12 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.72 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.57 (2H, т, $^3J = 7.0$, 3-CH ₂); 2.34–2.28 (2H, м, 2-CH ₂)
3а	2183, 1670, 1557, 1271, 764	13.52 (1H, с, NH); 7.91 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-5); 7.55 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-7); 7.36 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-8); 7.13 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-6)	9.01 (2H, д, $^3J = 6.3$, H-2,6 Py); 7.94 (2H, д, $^3J = 6.3$, H-3,5 Py); 2.58 (3H, с, PyCH ₃)	4.67 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.60 (2H, т, $^3J = 6.8$, 3-CH ₂); 2.32–2.25 (2H, м, 2-CH ₂)
4а	2193, 1634, 1548, 1280, 765	13.56 (1H, с, NH); 7.97–7.92 (1H, м, H-5); 7.59 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-7); 7.44 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-8); 7.18 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-6)	9.08 (1H, д, $^3J = 5.6$, H-6 Py); 8.44 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.04 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-3 Py); 7.97–7.92 (1H, м, H-5 Py); 2.91 (3H, с, PyCH ₃)	4.65 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.74 (2H, т, $^3J = 6.8$, 3-CH ₂); 2.22–2.15 (2H, м, 2-CH ₂)
5а	2182, 1667, 1552, 1280, 769	13.62 (1H, с, NH); 7.89 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-5); 7.53 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-7); 7.31 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-8); 7.10 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-6)	3.41–3.37 (6H, м, 2',6',7'-CH ₂); 3.10–3.07 (6H, м, 3',5',8'-CH ₂)	3.25 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.60 (2H, т, $^3J = 6.8$, 3-CH ₂); 2.09–2.02 (2H, м, 2-CH ₂)
5b	2175, 1593, 1455, 1432, 1265	7.65 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-4); 7.48 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-7); 7.19 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-6); 6.99 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-5)	3.35–3.31 (6H, м, 2',6',7'-CH ₂); 3.05–3.01 (6H, м, 3',5',8'-CH ₂)	3.24 (2H, т, $^3J = 6.7$, 1-CH ₂); 2.58 (2H, т, $^3J = 6.7$, 3-CH ₂); 2.05–1.97 (2H, м, 2-CH ₂)
5с	3205, 2178, 1521, 1271, 733	12.20 (1H, с, NH); 7.30–7.26 (2H, м, H-4,7); 6.93–6.89 (2H, м, H-5,6)	3.35–3.32 (6H, м, 2',6',7'-CH ₂); 3.06–3.02 (6H, м, 3',5',8'-CH ₂)	3.24 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.58 (2H, т, $^3J = 7.0$, 3-CH ₂); 2.07–2.00 (2H, м, 2-CH ₂)
7а	3191, 2203, 1681, 1634, 1582	13.69 (1H, уш. с, 1-NH); 12.25 (1H, уш. с, 3-NH); 7.99 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-5); 7.80 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-8); 7.74 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-7); 7.38 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-6)	9.26 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.62 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.17 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.76 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.79 (2H, т, $^3J = 6.8$, 3-CH ₂); 2.32–2.25 (2H, м, 2-CH ₂)
7b	3218, 2199, 1614, 1455, 765	7.83 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-7); 7.66 (1H, д, $^3J = 7.9$, H-4); 7.43 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-6); 7.29 (1H, т, $^3J = 7.9$, H-5)	9.27 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.63 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.17 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.79 (2H, т, $^3J = 6.7$, 1-CH ₂); 2.81 (2H, т, $^3J = 6.7$, 3-CH ₂); 2.35–2.27 (2H, м, 2-CH ₂)
7с	3335, 3215, 2186, 1606, 1557	12.76 (1H, с, NH); 7.51–7.48 (2H, м, H-4,7); 7.20–7.18 (2H, м, H-5,6)	9.27 (2H, д, $^3J = 5.8$, H-2,6 Py); 8.63 (1H, т, $^3J = 7.8$, H-4 Py); 8.19 (2H, д. д., $^3J = 7.8$, $^3J = 5.8$, H-3,5 Py)	4.80 (2H, т, $^3J = 7.3$, 1-CH ₂); 2.67 (2H, т, $^3J = 7.0$, 3-CH ₂); 2.34–2.27 (2H, м, 2-CH ₂)

молекулярной водородной связи N(2)–H(2)···O(2) (H···O 1.92 Å, N–H···O 138°). Также наблюдается удлинение связи карбонильной группы C(7)–O(1) до 1.235(2) Å, которая не участвует в образовании водородных связей, что говорит о частичной локализации отрицательного заряда также и на этой группе. Кроме того, наблюдается выравнивание длин связей C(8)–C(9) 1.442(3) Å и C(9)–C(11) 1.421(3) Å, которые являются промежуточными между средними значениями для двойных (1.32 Å) и одинарных (1.46 Å) связей. Исходя из этого, также можно предположить делокализацию отрицательного заряда на этих атомах, что стабилизируется присутствием электроотрицательной нитрильной группы. Стоит отметить, что атом N(1) не участвует в делокализации отрицательного заряда, о чем свидетельствует значение длины связи N(1)–C(8) 1.316(2) Å, которое близко к среднему для двойных связей N–C 1.28 Å.

Таким образом, нами исследована электрофильная активность 2-(2-гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилов в реакциях с конформационно жёсткими и гетероциклическими третичными аминами. Показано, что нуклеофильная атака направлена по атому углерода в положении 5 тетрагидрофуранилиденового цикла и завершается образованием биполярных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Perkin Elmer BX II в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР ^1H COSY, гомоядерному эффекту Оверхаузера NOESY-2D, а также гетероядерные корреляционные спектры HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400 (400 МГц для ядер ^1H и 100 МГц для ядер ^{13}C) в ДМСO- d_6 , внутренний стандарт TMS. Все двумерные эксперименты проведены с градиентной селекцией полезных сигналов. Релаксационный промежуток в импульсных последовательностях составил 1000 мс. Время смещения в импульсных последовательностях HMQC и HMBC соответствовало $^1J_{\text{CH}} = 140$ Гц и $^{2-3}J_{\text{CH}} = 8$ Гц. Количество инкрементов в спектрах COSY и HMQC составило 128, а спектрах HMBC – 400. В эксперименте NOESY-2D время смещения составило 500 мс, количество инкрементов – 200. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены в "равновесии" по Кофлеру на малогабаритном нагревательном столе типа Voetius с наблюдательным устройством PNMK 05 фирмы VEB Analytik. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводился методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе CHCl_3 –MeOH, 9:1. 2-(2-Гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрилы **1a–c** и 2-(2-гетарилиден)-3-оксо-6-хлоргексанонитрилы **6a–c** получены по методикам, описанным в работах [11, 12, 26].

1-(2-Гетарил)-5-(пиридиний-1-ил)-1-циано-1-пентен-2-олаты 2a–c, 3a, 4a (общая методика). В 10 мл диоксана суспендируют 5 ммоль 2-(2-гетарил)-2-(тетрагидрофуран-2-илиден)ацетонитрила **1a–c**, добавляют 35 ммоль пиридина или соответствующего пиколина, нагревают до кипения и прибавляют 1 каплю конц. HCl. В течение 20 мин наблюдается интенсивное образование осадка, после чего реакцию смесь выдерживают в течение 1–2 ч на водяной бане, контролируя полноту превращения хроматографически. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают диоксаном, водой, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя (табл. 1, 3).

1-(4-Оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)-5-(пиридиний-1-ил)-1-циано-1-пентен-2-олат (2a). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.4 (4- CH_2); 35.5 (3- CH_2); 61.1 (5- CH_2); 74.7

(C-CN); 119.7 (CN); 122.8 (C-6); 123.3 (C-4a); 125.8 (C-5); 126.2 (C-8); 128.5 (C-3',5'); 134.2 (C-7); 145.4 (C-2',6'); 145.9 (C-4'); 151.5 (C-8a); 156.6 (C-2); 161.2 (C-4); 190.6 (CN-C=C-O).

5-(4-Аза-1-азонийбицикло[2.2.2]окт-1-ил)-1-(2-гетарил)-1-цианопент-1-ен-2-олаты 5a-c (общая методика). В 5 мл диоксана суспендируют 2 ммоль нитрила **1a-c**, добавляют 0.45 г (4 ммоль) diaзобицикло[2.2.2]октана. Реакционную смесь кипятят в течение 2–3 ч, контролируя полноту превращения хроматографически. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают диоксаном, водой, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

1-[5-(2-Гетарилилиден)-4-оксо-5-цианопентил]пиридиний хлориды 7a-c (общая методика). А. В 3 мл диоксана суспендируют 5 ммоль 2-(2-гетарилиден)-3-оксо-6-хлорогексанонитрила **6a-c**, добавляют 2.8 мл (35 ммоль) пиридина и кипятят в течение 20 мин. Продукт **7a-c** выпадает из горячего раствора. Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают диоксаном, этилацетатом, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

В. Через суспензию 1.66 г (5 ммоль) соединения **2a** в 10 мл CHCl_3 пропускают сухой газообразный HCl (получаемый в отдельной колбе добавлением по каплям 2 мл конц. H_2SO_4 к сухому NaCl в течение 10–15 мин). Растворитель упаривают в вакууме, получая продукт **7a** в чистом виде.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2a. Кристаллы соединения **2a** ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$) триклинные, при 298 К: a 7.7160(7), b 10.8847(7), c 10.9601(9) Å; α 68.974(7), β 71.210(8), γ 75.179(7)°; V 803.11(11) Å³; M 332.36; Z 2; пространственная группа $P\bar{1}$; $d_{\text{выч}}$ 1.374 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.093 мм⁻¹; $F(000)$ 348. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6710 отражений (2826 независимых, R_{int} 0.034) измерены на автоматическом четырёхкружном диффрактометре Xcalibur 3 (MoK α , графитовый монохроматор, CCD детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}}$ 50.1°). Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [27]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$ несущего атома. Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.134 по 2826 отражениям (R_1 0.048 по 1717 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.01). Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 887983).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. W. Erian, *Chem. Rev.*, **93**, 1991 (1993).
2. M. Pätzel, J. Liebscher, *Synthesis*, 879 (1995).
3. M. Pätzel, J. Liebscher, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1257 (1991).
4. W. J. Middleton, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2829 (1958).
5. R. Neidlein, D. Kikelj, W. Kramer, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1335 (1989).
6. R. Neidlein, T. Eichinger, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 124 (1992).
7. S. Rajappa, B. G. Advani, *Indian J. Chem.*, **15B**, 890 (1977).
8. R. Neidlein, G. Schröder, C. Krieger, D. Kikelj, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 1039 (1992).
9. R. Neidlein, S. Li, *Synth. Commun.*, **25**, 2379 (1995).
10. R. Neidlein, S. Li, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1943 (1996).
11. Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловенко, *XГС*, 439 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 394 (2003).]
12. О. В. Хиля, Т. А. Воловенко, А. В. Туров, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, Ю. М. Воловенко, *XГС*, 1385 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1141 (2011).]
13. О. В. Хиля, Дисс. канд. хим. наук, Киев, 2003.
14. Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловенко, в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, IBS PRESS, Москва, 2003, т. 1, с. 217.

15. О. В. Хиля, Т. А. Воловненко, А. В. Туров, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, Ю. М. Воловенко, *XTC*, 1891 (2012).
16. M. R. DeTTY, *J. Org. Chem.*, **44**, 2073 (1979).
17. E. Bellur, P. Langer, *Tetrahedron*, **62**, 5426 (2006).
18. О. В. Хиля, Я. В. Баглай, Ю. М. Воловенко, *XTC*, 1157 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 934 (2010).]
19. H.-V. Bürgi, J. D. Dunitz, *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
20. W. J. Middleton, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2788 (1958).
21. Ф. С. Бабичев, Ю. М. Воловенко, *XTC*, 1147 (1976). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **12**, 949 (1976).]
22. Ю. М. Воловенко, Т. В. Шokol, А. С. Меркулов, Ф. С. Бабичев, *Укр. хим. журн.*, **59**, 55 (1993).
23. Ю. М. Воловенко, А. В. Твердохлебов, Т. А. Воловненко, *XTC*, 952 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 876 (2001).]
24. Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко, А. В. Твердохлебов, *XTC*, 1101 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 1011 (2001).]
25. Y. M. Volovenko, E. V. Resnyanskaya, *Mendeleev Commun.*, **12**, 119 (2002).
26. Ю. М. Воловенко, О. В. Хиля, Т. А. Воловненко, А. В. Туров, *Доп. НАН України*, № 4, 128 (2003).
27. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **64**, 112 (2008).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: demjd@yandex.ru

Поступило 4.07.2012

^a НТК "Институт монокристаллов" НАН Украины,
пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com