

В. Д. Дяченко, С. В. Роман, Э. Б. Русанов^а, В. П. Литвинов^б

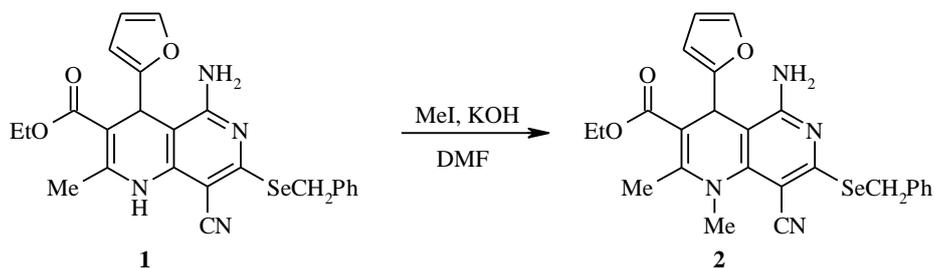
**СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
5-АМИНО-7-БЕНЗИЛСЕЛЕНО-1,2-ДИМЕТИЛ-4-(2-ФУРИЛ)-
8-ЦИАНО-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,4-ДИГИДРО-
1,6-НАФТИРИДИНА**

Реакцией N-алкилирования получен 5-амино-7-бензилселено-1,2-диметил-4-(2-фурил)-8-циано-3-этоксикарбонил-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин, РСА которого выявил наличие в кристалле двух симметрически независимых конформеров.

Ключевые слова: 1,4-дигидро-1,6-нафтиридин, N-алкилирование, РСА.

В литературе описано N-алкилирование замещенных 4-оксо-1,4-дигидронафтиридин-3-карбоновых кислот и их эфиров с целью получения антибактериальных аналогов налидиксовой кислоты (невиграмона) и энноксацина, в частности, в работах [1–7]. Предложенные в них методики алкилирования нафтиридонкарбоновых кислот и их производных предполагают использование значительных избытков алкилирующего реагента и основания (NaN или K₂CO₃), проведение реакции при нагревании в ДМФА, часто в течение длительного времени.

Развивая исследования в области поиска соединений с антибактериальной активностью среди замещенных алкилселено-1,6-нафтиридинов [8, 9], мы провели алкилирование этилового эфира замещенной 1,4-дигидро-1,6-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (**1**) метилиодидом в мягких условиях (в ДМФА в присутствии водного раствора KOH при комнатной температуре) и при этом получили N-метилпроизводное **2**.



Для однозначного подтверждения строения и, таким образом, установления региоселективности реакции, нафтиридин **2** исследовали методом РСА. Как показало рентгеноструктурное исследование, в кристалле соединения **2** имеются две симметрически независимые молекулы (**A** и **B**),

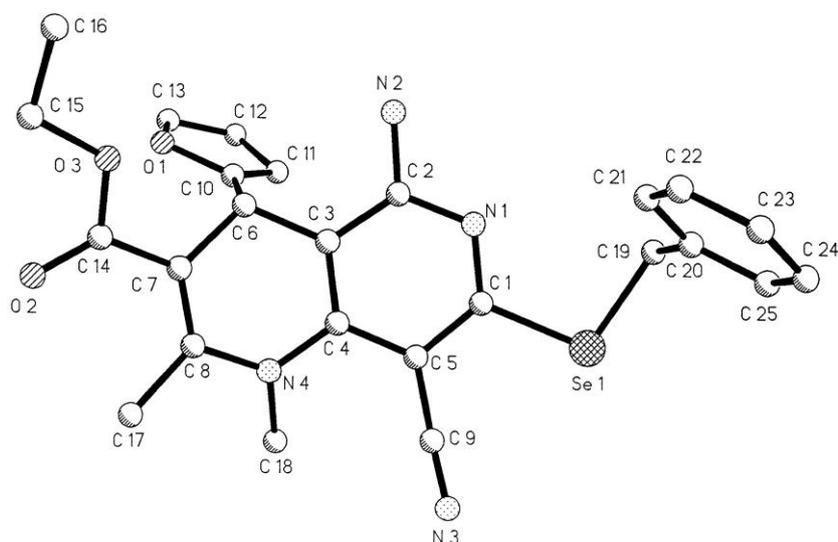


Рис. 1. Общий вид молекулы **2A** (атомы Н не показаны)

заметно различающиеся своей конформацией (рис. 1, 2 и табл. 1, 2). В обеих молекулах центральная бициклическая система $N_{(1)}N_{(4)}C_{(1-8)}$ плоская лишь приблизительно (в пределах 0.286 в молекуле **2A** и 0.314 Å в молекуле **2B**). При этом группировка $N_{(1)}N_{(4)}C_{(1-6)}$ фактически планарна (отклонения атомов из среднеквадратичной плоскости не превышают 0.033 в молекуле **2A** и 0.045 Å в молекуле **2B**), тогда как атомы $C_{(7)}$ и $C_{(8)}$ выходят из этой плоскости, соответственно, на -0.623 и -0.500 Å в молекуле **2A** и на 0.712 и 0.631 Å в молекуле **2B**. Расчет модифицированных параметров Кремера–Поппла [10] (для молекулы **2A** $S = 0.47$, $\theta = 77.99^\circ$, $\psi = 7.98^\circ$; для молекулы **2B** $S = 0.50$, $\theta = 76.56^\circ$, $\psi = 3.17^\circ$) показал, что гетероцикл $N_{(4)}C_{(3,4,6,7,8)}$ имеет конформацию твист-ванны.

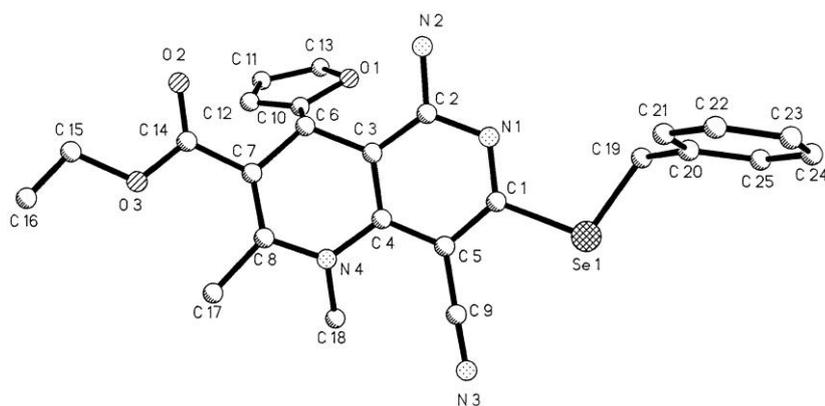


Рис. 2. Общий вид молекулы **2B** (атомы Н не показаны)

Т а б л и ц а 1

Основные длины связей (d) в двух симметрически независимых молекулах (А и В) соединения 2

Связь	$d, \text{Å}$		Связь	$d, \text{Å}$	
	Молекула 2А	Молекула 2В		Молекула 2А	Молекула 2В
Se ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.915(6)	1.924(7)	C ₍₁₎ -C ₍₅₎	1.405(9)	1.399(11)
Se ₍₁₎ -C ₍₁₉₎	1.950(8)	1.929(10)*	C ₍₂₎ -C ₍₃₎	1.411(8)	1.397(10)
		1.951(10)*	C ₍₃₎ -C ₍₄₎	1.370(8)	1.373(9)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎	1.314(8)	1.314(9)	C ₍₃₎ -C ₍₆₎	1.498(8)	1.500(9)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎	1.336(7)	1.338(8)	C ₍₄₎ -C ₍₅₎	1.421(8)	1.418(9)
N ₍₂₎ -C ₍₂₎	1.341(8)	1.346(8)	C ₍₅₎ -C ₍₉₎	1.402(10)	1.404(11)
N ₍₄₎ -C ₍₈₎	1.385(8)	1.377(9)	C ₍₆₎ -C ₍₁₀₎	1.493(9)	1.487(10)
N ₍₄₎ -C ₍₄₎	1.396(8)	1.403(9)	C ₍₇₎ -C ₍₈₎	1.312(9)	1.353(9)
N ₍₄₎ -C ₍₁₈₎	1.491(9)	1.464(9)	C ₍₇₎ -C ₍₁₄₎	1.482(9)	1.460(10)
C ₍₁₀₎ -C ₍₆₎	1.493(9)	1.487(10)	C ₍₈₎ -C ₍₁₇₎	1.504(10)	1.507(10)

* Приведены два значения геометрических параметров, соответствующих двум разупорядоченным позициям.

Одно из основных структурных различий между молекулами **2А** и **2В** заключается в ориентации группировки C₍₁₄₎O₍₂₎O₍₃₎C₍₁₅₎C₍₁₆₎ относительно центральной бициклической системы. Так, если в молекуле **2А** торсионный угол C₍₈₎C₍₇₎C₍₁₄₎O₍₂₎ составляет -16.6° , то в молекуле **2В** этот угол составляет 173.0° . Кроме того, в молекуле **2А** фурановое кольцо O₍₁₎C₍₁₀₋₁₃₎ развернуто относительно центральной бициклической системы на 76.4° , тогда как в молекуле **2В** это кольцо разупорядочено по двум почти взаимноортогональным позициям: двугранные углы данного кольца с центральной бициклической системой составляют 69.0 и 75.2° , а

Т а б л и ц а 2

Основные валентные углы (ω) в двух симметрически независимых молекулах (А и В) соединения 2

Угол	$\omega, \text{град}$		Угол	$\omega, \text{град}$	
	Молекула 2А	Молекула 2В		Молекула 2А	Молекула 2В
C ₍₁₎ -Se ₍₁₎ -C ₍₁₉₎	100.1(3)	104.0(8)*, 92.5(6)*	C ₍₂₎ -C ₍₃₎ -C ₍₆₎	122.4(6)	123.4(6)
C ₍₁₎ -N ₍₁₎ -C ₍₂₎	117.7(6)	116.8(7)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -N ₍₄₎	118.8(6)	118.7(6)
C ₍₈₎ -N ₍₄₎ -C ₍₄₎	119.5(6)	119.7(6)	C ₍₃₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	119.2(6)	119.7(7)
N ₍₁₎ -C ₍₁₎ -C ₍₅₎	124.0(6)	124.9(7)	N ₍₄₎ -C ₍₄₎ -C ₍₅₎	121.9(6)	121.3(6)
N ₍₁₎ -C ₍₂₎ -C ₍₃₎	123.8(6)	124.6(7)	C ₍₁₎ -C ₍₅₎ -C ₍₄₎	117.2(6)	116.6(7)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₂₎	117.8(6)	117.4(6)	C ₍₃₎ -C ₍₆₎ -C ₍₇₎	109.5(5)	110.0(5)
C ₍₄₎ -C ₍₃₎ -C ₍₆₎	119.8(6)	119.2(6)	C ₍₈₎ -C ₍₇₎ -C ₍₆₎	119.8(6)	119.4(6)
			C ₍₇₎ -C ₍₈₎ -N ₍₄₎	120.7(6)	119.8(6)

* Приведены два значения геометрических параметров, соответствующих двум разупорядоченным позициям.

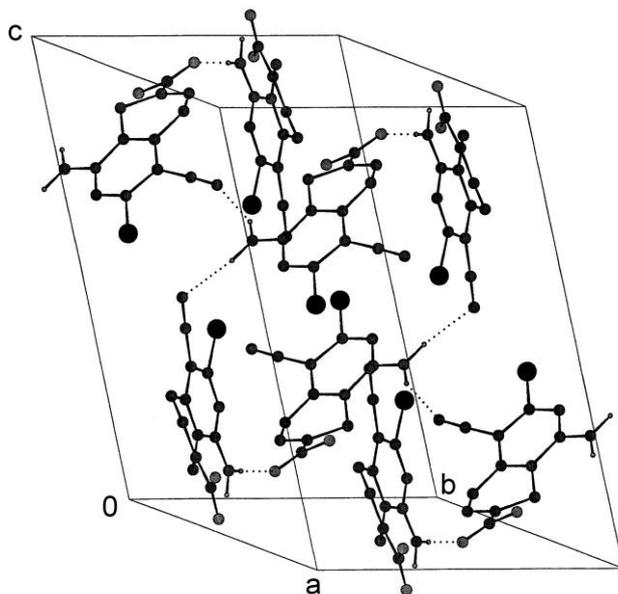


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **2**. Для упрощения группировки $C_{(19-25)}$, $O_{(1)C_{(10-13)}}$, а также атомы $C_{(15)}$, $C_{(16)}$, $C_{(17)}$ и $C_{(18)}$ не показаны

двугранный угол между двумя позициями цикла $O_{(1)C_{(10-13)}}$ составляет 77.2° . По-разному также ориентирован в молекулах **2A** и **2B** заместитель $SeCH_2Ph$ относительно центральной бициклической системы: в молекуле **2A** торсионный угол $C_{(1)Se_{(1)}C_{(19)}C_{(20)}}$ составляет 97.7° , тогда как в молекуле **2B** для двух разупорядоченных позиций данной группировки торсионный угол $C_{(1)Se_{(1)}C_{(19)}C_{(20)}}$ составляет -124.5 и -164.9° . Таким образом, молекулы **2A** и **2B** являются различными конформерами соединения **2**.

Укороченные межмолекулярные контакты $N_{(2)(B)} \cdots O_{(2)(B)}$ 2.861(8), $N_{(2)(B)} \cdots O_{(2)(A)}$ 3.164(8), $N_{(2)(A)} \cdots N_{(3)(B)}$ 3.146(8) и $N_{(2)(A)} \cdots N_{(3)(A)}$ 3.111(8) Å указывают на возможность образования в кристалле нафтиридина **2** сложной трехмерной системы водородных связей (см. рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температура плавления определена на блоке Кофлера. ИК спектр записан на приборе ИКС-29 в вазелиновом масле. Спектр ЯМР 1H зарегистрирован на приборе Bruker AM-300 (300 МГц) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт TMS. Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гептан, 3:5, проявитель пары иода.

5-Амино-7-бензилселено-1,2-диметил-4-(2-фурил)-8-циано-3-этоксикарбонил-1,4-дигидро-1,6-нафтиридин (2). К раствору 1.00 г (2 ммоль) 1,4-дигидронафтиридина **1** в 10 мл ДМФА при перемешивании добавляют 1.15 мл (2 ммоль) 10% водного раствора КОН, а через 5 мин – 0.13 мл (2 ммоль) метилиодида. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 4 ч и разбавляют 10 мл воды. Образовавшийся осадок соединения **2** отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.76 г (74%). Т. пл. $185-187^\circ C$. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 3216, 3323, 3420 (NH_2); 2192 ($C \equiv N$); 1674 ($C=O$); 1627 (δNH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J (Гц): 7.12–7.43

Координаты атомов ($\times 10^4$) в структуре 2

АТОМ	x	y	z	АТОМ	x	y	z
Se _(1A)	168(1)	1698(1)	5761(1)	N _(4B)	4022(7)	-204(4)	2844(4)
O _(1A)	-4389(6)	4318(3)	9112(3)	C _(1B)	2661(9)	1907(5)	3122(5)
O _(2A)	-2617(7)	6553(4)	9007(4)	C _(2B)	3152(8)	1423(5)	1816(4)
O _(3A)	-4540(6)	5644(3)	8054(4)	C _(3B)	3546(8)	651(4)	1921(4)
N _(1A)	-2396(6)	2353(3)	6201(3)	C _(4B)	3490(8)	526(5)	2682(4)
N _(2A)	-4636(6)	2762(3)	6405(3)	C _(5B)	3065(8)	1177(5)	3327(4)
N _(3A)	762(9)	3456(5)	7204(5)	C _(6B)	4051(8)	-29(4)	1257(4)
N _(4A)	-58(6)	4447(4)	8357(4)	C _(7B)	5189(8)	-485(4)	1698(4)
C _(10A)	-3614(7)	3840(4)	8578(4)	C _(8B)	5063(8)	-600(4)	2441(4)
C _(1A)	-908(8)	2493(4)	6414(4)	C _(9B)	3229(9)	1171(5)	4176(5)
C _(2A)	-3117(7)	2919(4)	6667(4)	C _(10B)	2763(9)	-616(5)	573(5)
C _(3A)	-2373(7)	3623(4)	7405(4)	C _(14B)	6287(9)	-813(5)	1220(5)
C _(4A)	-820(7)	3751(4)	7633(4)	C _(15B)	8437(14)	-1507(9)	1156(8)
C _(5A)	-34(7)	3193(4)	7108(4)	C _(16B)	9559(17)	-1728(11)	1682(10)
C _(6A)	-3216(7)	4213(4)	7946(4)	C _(17B)	6021(10)	-1107(5)	2921(5)
C _(7A)	-2279(8)	5091(4)	8391(4)	C _(18B)	3354(11)	-591(6)	3365(5)
C _(8A)	-794(8)	5153(4)	8626(5)	C _(19B)	1200(29)	3543(14)	3360(15)
C _(9A)	1514(9)	3345(5)	7176(5)	C _(20B)	1972(23)	4438(17)	3775(17)
C _(11A)	-3450(8)	3104(5)	8735(5)	C _(21B)	3485(26)	4539(16)	3782(14)
C _(12A)	-4186(10)	3101(5)	9378(5)	C _(22B)	3991(45)	5363(17)	4357(20)
C _(13A)	-4690(9)	3857(6)	9599(5)	C _(23B)	3359(45)	6114(20)	4605(27)
C _(14A)	-3127(10)	5840(5)	8525(5)	C _(24B)	1918(46)	5802(17)	4587(29)
C _(15A)	-5484(11)	6315(6)	8101(7)	C _(25B)	1080(28)	5005(14)	4153(16)
C _(16A)	-6943(13)	5973(7)	7487(9)	O _(1B)	1468(21)	-304(14)	253(13)
C _(17A)	255(10)	5968(5)	9144(6)	C _(12B)	1404(72)	-1773(21)	-541(34)
C _(18A)	1477(9)	4407(6)	8894(5)	C _(11B)	2904(34)	-1333(14)	132(18)
C _(19A)	-1530(9)	953(5)	4846(5)	C _(13B)	664(43)	-1084(32)	-402(27)
C _(20A)	-1852(9)	1158(5)	4034(5)	C _{(19B)*}	1996(56)	3574(10)	3298(13)
C _(21A)	-2900(10)	1716(6)	3918(6)	C _{(20B)*}	1980(29)	4480(11)	3825(12)
C _(22A)	-3195(12)	1950(7)	3192(8)	C _{(21B)*}	3025(28)	5213(17)	4201(20)
C _(23A)	-2474(17)	1638(8)	2582(8)	C _{(22B)*}	2935(37)	5963(22)	4835(18)
C _(24A)	-1418(14)	1077(8)	2672(7)	C _{(23B)*}	1444(34)	6132(16)	4732(27)
C _(25A)	-1126(10)	839(6)	3413(6)	C _{(24B)*}	218(28)	5500(14)	4307(16)
Se _(1B)	2113(1)	2814(1)	3986(1)	C _{(25B)*}	549(24)	4702(15)	3857(18)
O _(2B)	6237(8)	-749(4)	530(4)	O _{(1B)*}	2048(16)	-1237(8)	797(8)
N _(1B)	2679(7)	2034(4)	2392(4)	C _{(11B)*}	2252(30)	-869(17)	-257(11)
O _(3B)	7332(7)	-1189(5)	1597(4)	C _{(12B)*}	917(47)	-1465(15)	-557(20)
N _(2B)	3201(7)	1614(4)	1102(4)	C _{(13B)*}	1037(30)	-1707(16)	100(15)
N _(3B)	3383(9)	1187(5)	4873(5)				

* Атомы принадлежат фурановой и бензольной группировкам молекулы **2B**, разупорядоченным по двум позициям с равными заселенностями.

(6H, м, C⁵H фурила, H_{PH}); 6.88 (2H, уш. с, NH₂); 6.22 (1H, д. д, J = 3.0 и 2.1, C⁴H фурила); 6.05 (1H, д, J = 3.0, C³H фурила); 5.13 (1H, с, C⁴H); 4.41 и 4.47 (по 1H, оба д, J = 12.5, SeCH₂); 4.16 (2H, к, J = 7.6, CH₃CH₂O); 3.48 (3H, с, NCH₃); 2.46 (3H, с, 2-CH₃); 1.30 (3H, т, J = 7.6, CH₃CH₂O). Найдено, %: C 59.02; H 4.84; N 10.89; Se 15.68. C₂₅H₂₄N₄O₃Se. Вычислено, %: C 59.17; H 4.77; N 11.04; Se 15.56.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2. PCA монокристалла нафтиридина **2** проводили при комнатной температуре на автоматическом четырехкружном дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (λ MoK $_{\alpha}$ -излучение, графитовый монохроматор,

отношение скоростей сканирования $\omega/2\theta$ 1/2, $\theta_{\max} = 24^\circ$, сегмент сферы $0 \leq h \leq 10$, $-18 \leq k \leq 18$, $-19 \leq l \leq 18$). Для определения параметров элементарной ячейки и матрицы ориентации кристалла соединения **2** с линейными размерами $0.16 \times 0.25 \times 0.31$ мм было использовано 22 рефлекса с $12 < \theta < 13^\circ$. Всего было собрано 7854 отражений, из которых 7336 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.030). Кристаллы соединения **2** триклинны, $a = 9.173(2)$, $b = 16.595(3)$, $c = 16.844(3)$ Å, $\alpha = 108.10(3)$, $\beta = 104.23(3)$, $\gamma = 92.39(3)^\circ$, $V = 2342.9(8)$ Å³, $Z = 4$ (две симметрически независимые молекулы), $d_{\text{выч}} = 1.44$ г/см³, $\mu = 1.637$ мм⁻¹, $F(000) = 1040$, пространственная группа $P1$ (№ 2). Структура расшифрована методом тяжелого атома и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS [11] и SHELXL93 [12]. В уточнении использовано 3792 отражения с $I > 2\sigma(I)$ (694 уточняемых параметра, число отражений на параметр 5.46, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0855P)^2]$, где $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$). Отношение максимального (среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.56 (0.037). Была включена поправка на аномальное рассеяние, поправки на поглощение не вносились. Большинство ($\approx 75\%$) атомов водорода выявлены объективно, остальные атомы H посажены геометрически. Все атомы водорода включены в расчет с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами. Окончательные значения факторов расходимости $R1(F) = 0.0703$ и $Rw(F^2) = 0.1500$, GOF 1.017. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье 0.37 и -0.43 е/Å³. Координаты атомов приведены в табл. 3 (тепловые параметры атомов можно получить у авторов).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 99-03-32965).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Норовян, Е. Г. Пароникян, С. А. Вартамян, *Хим.-фарм. журн.*, 790 (1985).
2. Заявка Японии № 5925391; *РЖХим.*, 40165П (1985).
3. Y. Nishimura, A. Minamida, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1223 (1988).
4. P. Hradil, *Cs. farm.*, **41**, 55 (1992).
5. P. Hradil, *Cs. farm.*, **41**, 194 (1992).
6. F. Garamszegi, G. Lehoczky, E. Somfai, K. Van, G. Hernadi, Пат. ВНР 185285; *РЖХим.*, 14Н130П (1989).
7. G. Makara, G. M. Keseru, A. Kovacs, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 591 (1994).
8. В. Н. Нестеров, В. Д. Дяченко, Ю. А. Шаранин, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 437 (1996).
9. В. Д. Дяченко, С. В. Роман, В. П. Литвинов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 121 (2000).
10. Н. С. Зефилов, В. А. Палюлин, *ДАН*, **252**, 111 (1980).
11. G. M. Sheldrick, SHELXS-86. Program for the Solution of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.
12. G. M. Sheldrick, SHELXL-93. Program for the Refinement of Crystal Structures, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1993.

*Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко, Луганск 91011, Украина
e-mail: kgb@lpgpi.lugansk.ua*

Поступило в редакцию 08.02.2000

^a*Институт органической химии НАН Украины, Киев 01000
e-mail: iochkiev@ukrpack.net*

^b*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913, Россия
e-mail: vpl@casr.ioc.ac.ru*