

УДК 547.892.4/8

## 1-АРИЛ-4-(2-ОКСОАЛКИЛ)ТИО-2,3(5H)-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ В РЕАКЦИИ ЭШЕНМОЗЕРА

С. Л. Богза, И. К. Кобраков\*, В. Ю. Попов, Е. С. Сизоненко, С. Ю. Суйков

1-Арил-4-(2-оксоалкил)тио-2,3(5H)-бензодиазепины реагируют с триэтилфосфитом в условиях реакции Эшенмозера с образованием 4-(2-оксоалкил)-замещенных 2,3(4H)-бензодиазепинов с препаративными выходами. В отличие от экзоциклического положения двойной связи в продуктах реакции Эшенмозера, связь C=C расположена между атомами (C4)-(C5) 2,3-бензодиазепина.

**Ключевые слова:** 2,3-бензодиазепин, триэтилфосфит, реакция Эшенмозера, функционализация.

Производные 2,3-бензодиазепина - перспективные молекулы-лидеры в конструировании ангиолиптиков и ноотропов нового поколения [1], это эффективно мотивирует развитие синтетических возможностей в этой области. В последнее десятилетие большой интерес вызывают методы модификации структуры 2,3-бензодиазепина, основанные на превращениях 2,3-бензодиазепин-4-тиона и 2,3-бензодиазепин-1-тиона, в частности, аннелировании азольных ядер к диазепиновому циклу [2]. Вместе с тем, наличие тиоамидного фрагмента позволяет реализовать и другие направления функционализации структуры 2,3-бензодиазепина.

Цель настоящей работы состоит в разработке метода введения 2-оксоалкильных заместителей в гетероядро 2,3-бензодиазепина на основе реакции Эшенмозера [3], которая заключается в образовании β-енаминокарбонильных производных из S-(2-оксоалкил)-замещенных тиоамидов и тиолактамов элиминированием атома серы в эписульфидном интермедиате (схема 1). В ряду 2,3-бензодиазепина и его гетероаналогов до настоящего времени эта реакция не встречалась.

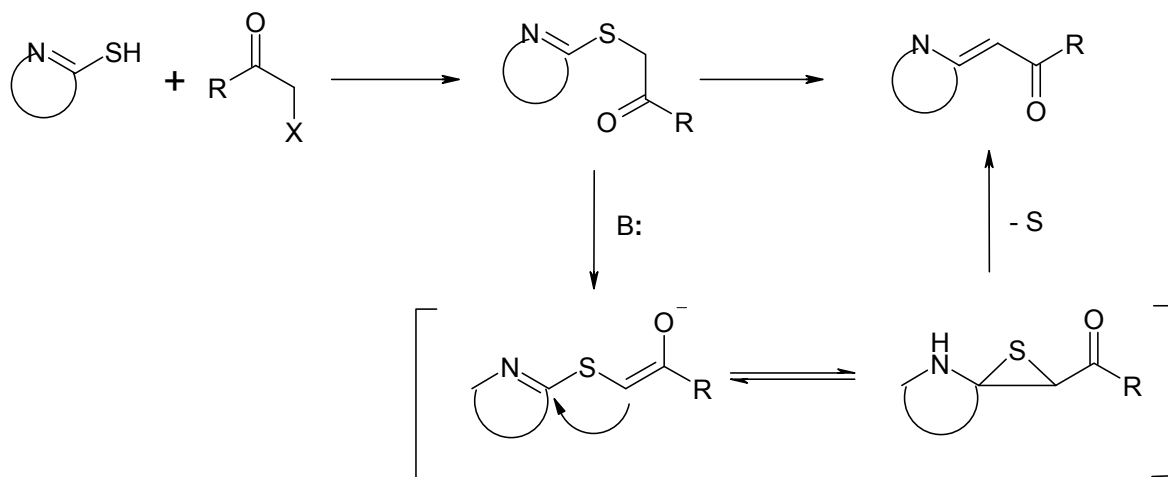


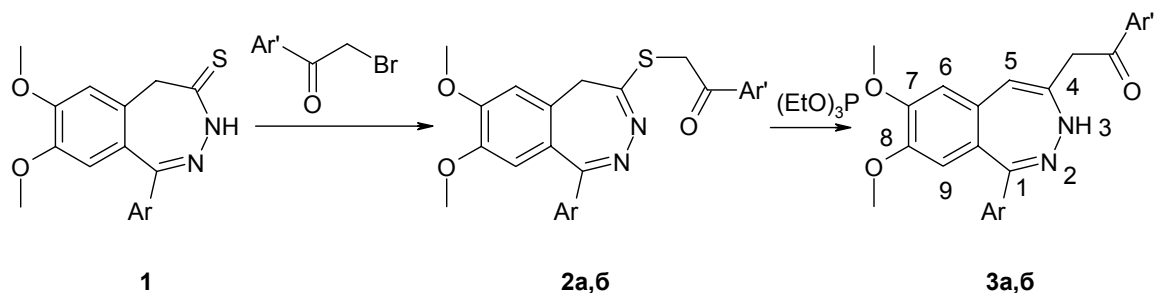
Схема 1.

Нами впервые получены продукты реакции Эшенмозера в ряду 2,3-бензодиазепина. В соответствии с общей схемой протекания реакции, 1-арил-4-(2-арил-2-оксоалкил)тио-2,3-бензодиазепины **2**, полученные алкилированием 1-арил-2,3-бензодиазепин-4-тионов **1** ω-бромацетофенонами, реагируют с триэтилфосфитом (тиофильным реагентом) в кипящем абсолютном ксилоле. Полученные продукты не содержат серы и, по данным элементного и спектрального анализа, соответствуют 2-(7,8-диметокси-1-арил-3H-2,3-бензодиазепин-4-ил)-1-арилэтанонам **3** (схема 2).

Институт физико-органической химии и углеродимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины

\* Российский государственный университет нефти и газа им. И. М. Губкина

© С. Л. Богза, И. К. Кобраков, В. Ю. Попов, Е. С. Сизоненко, С. Ю. Суйков, 2012



a: Ar= 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar'=Ph; б: Ar=Ar'=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 2.

Одномерные спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C не противоречат предполагаемой структуре продуктов, однако наличие в спектрах большого количества «синглетов» (в данном случае неразрешенных мультиплетов) не позволяет построить систему спин-спиновых взаимодействий и таким образом доказать результат. Структура продуктов реакции подтверждена нами методами гетероядерной двумерной ЯМР спектроскопии. Так, по спектру hsqc соединения **3a** однозначно определяется присутствие сигналов метиленовой группы оксоалкильного заместителя, в протонном спектре частично перекрывающейся с сигналами метоксигрупп (кросс-пик 3.65-38 м.д., здесь и далее координаты кросс пиков приводятся в системе 1H-13C), сигналы H-(C<sub>6</sub>), H-(C<sub>9</sub>) - относящиеся к ним кросс-пики расположены при (3.6-3.9/56-57 м.д., положение углеродных сигналов характерное для этих групп) и кросс-пик 6.1-89 м.д., природа соответствующего углеродного атома (C<sub>5</sub>\_H) была оценена на основании идентифицированного химического сдвига ~89 м.д. Следует отметить, что в спектре hmbc связность этого протона (6.1 м.д.) заметно отличается от связности синглетов протонов 6,9 аннелированного цикла при 6.65 и 7.15 м.д. Кросс-пики протона NH позволяют однозначно указать его положение в структуре — равноудаленно от протонов CH<sub>2</sub> группы и H-(C<sub>5</sub>), а также углеродного атома 4 (кросс-пик при 13.4, 163 м.д.). В соответствии с предполагаемой структурой, сигналы групп H-(C<sub>6</sub>), H-(C<sub>9</sub>), не имеют кросс-пилов с (N<sub>3</sub>)-H. Протоны CH<sub>2</sub> группы демонстрируют кросс-пик со слабопольным компонентом сигналов групп H-C<sub>6</sub> и H-C<sub>9</sub> аннелированного цикла, соответственно, его можно отнести именно к положению б. Аналогично выглядит анализ спектров hsqc/hmbc для кетона **3б**.

В отличие от обычно постулируемого экзоциклического положения двойной связи в продуктах реакции Эшенмозера [3], в спектрах диазепинов **3a,b** образующаяся связь C=C расположена между атомами (C<sub>4</sub>)-(C<sub>5</sub>) 2,3-бензодиазепина.

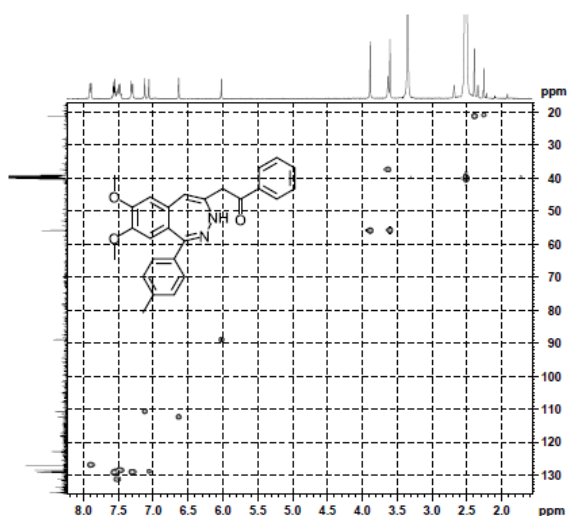


Рис. 1. ЯМР спектр hsqc соединения **3a**

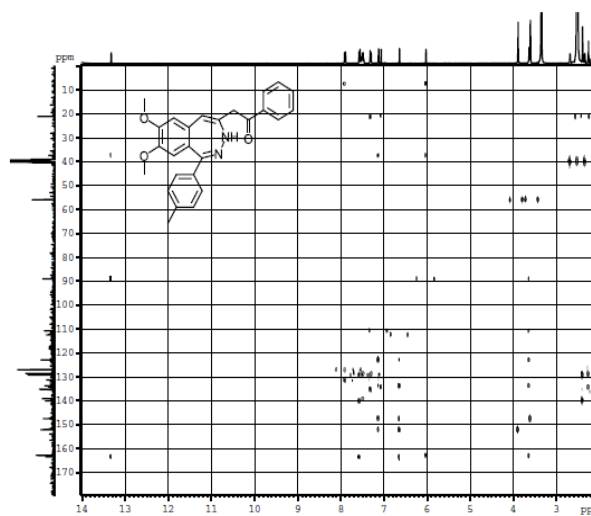


Рис. 2. ЯМР спектр hmbc соединения **3a**

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР записаны на приборе BRUKER AVANCE (400МГц на протонах) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры - на приборе IR-75 в таблетках КВг. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. 1-Арил-2,3-бензодиазепин-4-тионы **1а,б** получены по методике, описанной в [4]. Алкилирование тионов фенацилбромидами проводилось в этаноле в присутствии алкоголята натрия.

**2-[7,8-Диметокси-1-(4-толил)-4H-2,3-бензодиазепин-4-ил]-1-фенилэтанон (3а).** 1 г (2.25 ммоль) фенацилсульфида **2а** и 5 мл триэтилфосфита в 10 мл сухого ксилола нагревают с обратным холодильником 4 часа. Реакционную массу упаривают до минимального объема в вакууме водоструйного насоса, охлаждают и прибавляют 10 мл метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ). Через 12 часов фильтруют осадок кетона **3а**, промывают МТБЭ и сушат. Выход 55 %. Т.пл. 208-210 °С. ИК спектр (КВг, см<sup>-1</sup>): 1580 (СОPh), 1615 (С=N), 3720 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J, Гц): 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.89 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.02 (1H, s), 6.64 (1H, s, H<sub>аром</sub>), 7.06 (1H, s, H<sub>аром</sub>), 7.30 (2H, d, H<sub>аром</sub>, J = 8,3), 7.45...7.50 (3H, m, H<sub>аром</sub>), 7.56 (2H, d, H<sub>аром</sub>, J = 8,3), 7.89 (2H, d, H<sub>аром</sub>, J=8,3), 13.4 (1H, s, NH). Найдено, %: С 75.65; Н 5.75; N 6.88. С<sub>26</sub>Н<sub>24</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 75.71; Н 5.86; N 6.76.

**2-[7,8-Диметокси-1-(4-толил)-4H-2,3-бензодиазепин-4-ил]-1-(4-толил)этанон (3б)** получен аналогично соединению **3а**. Выход 71 %. Т.пл. 205-206 °С. ИК спектр (КВг, см<sup>-1</sup>): (СО): 1730, (С=N): 1600. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J, Гц): 2.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.60 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.00 (1H, s, H<sub>аром</sub>), 6.63 (1H, s, H<sub>аром</sub>), 7.11 (1H, s, H<sub>аром</sub>), 7.25 (2H, d, J=4, H<sub>аром</sub>), 7.26 (2H, d, J=4, H<sub>аром</sub>), 7.29 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 7.31 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 7.54 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 7.56 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 7.79 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 7.81 (2H, d, J=8, H<sub>аром</sub>), 13.29 (1H, s, NH). Найдено, %: С 76.00; Н 6.10; N 6.71. С<sub>27</sub>Н<sub>26</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 76.03; Н 6.14; N 6.57.

### Литература

1. E. Horvath, K. Horvath, T. Namori, M. Fekete, S. Solyom, M. Palkovits // Progress in Neurobiology.- 2000.- v. 60, No4.- P. 309-342.
2. К.М. Хабаров, О.И. Харанеко, С.Л. Богза // Хим. гетероцикл. соед.- 2009.- №4.- С. 594-601.
3. Sukhdeep Singh, J. Michael Köhler, Andreas // Beilstein J. Org. Chem.- 2011.- No7.- 1164-1172.
4. О.И. Харанеко, С.Л. Богза // Хим. гетероцикл. соед.- 2012. – в печати.

### References

1. E. Horvath, K. Horvath, T. Namori, M. Fekete, S. Solyom, M. Palkovits // Progress in Neurobiology.-2000.- v. 60, No4.- P. 309-342.
2. К.М. Khabarov, O.I. Haraneko, S.L. Bogza // Chem. Heterocycl. Comp.- 2009 -№ 4- P.594-601
3. Sukhdeep Singh, J. Michael Köhler, Andreas // Beilstein J. Org. Chem.- 2011.- No7.- 1164-1172.
4. O.I. Haraneko, S.L. Bogza // Chem. Heterocycl. Comp.- 2012. - In print.

*Поступила в редакцию 22 июля 2012 г.*

С. Л. Богза, І. К. Кобраков, В. Ю. Попов, О. С. Сизоненко, С. Ю. Суйков. 1-Арил-4-(2-оксоалкіл)тіо-2, 3 (5H)-бензодіазепіни в реакції Ешенмозера.

1-арил-4-(2-оксоалкіл) тіо-2, 3 (5H)-бензодіазепіни реагують з тріетілфосфітом в умовах реакції Ешенмозера з утворенням 4 - (2-оксоалкіл)-заміщених 2,3 (4H)-бензодіазепінів з препаративним виходом. На відміну від звичного положення подвійного зв'язку в продуктах реакції Ешенмозера, зв'язок С = С розташований між атомами (С4) - (С5) гетероциклу.

**Ключові слова:** 2,3-бензодіазепін, триетилфосфіт, реакція Ешенмозера, функціоналізація.

S. L. Bogza, I. K. Kobrakov, V. Yu. Popov, E. S. Sizonenko, S. Yu. Sujkov. 1-Aryl-4-(2-oxoalkyl)thio-2, 3(5*H*)-benzodiazepines in Eschenmozer coupling reaction.

1-Aryl-4-(2-oxoalkyl) thio-2, 3 (5*H*)-benzodiazepines react with triethylphosphite in Eschenmozer reaction conditions to give 4 - (2-oxoalkyl)-substituted 2,3(3*H*)-benzodiazepines with preparative yields. In contrast to the usual Eschenmozer products, double C = C bond is located between the atoms (C4) - (C5) of the heterocycle.

**Key words:** 2,3-benzodiazepine, triethylphosphite, Eschenmoser coupling reaction, functionalization.

Kharkov University Bulletin. 2012. № 1026. Chemical Series. Issue 21 (44).