

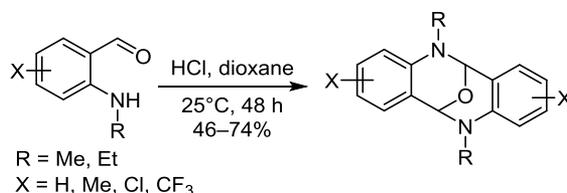
Синтез 5,11-диалкил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцинов из 2-алкиламинобензальдегидов

Дмитрий С. Иванов¹, Эльвира Р. Зайцева¹, Александр Ю. Смирнов^{1,2*},
Надежда С. Балеева^{1,2}, Михаил С. Баранов^{1,2}

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, ГСП-7; Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

Поступило 23.02.2022
Принято 6.05.2022



Разработана простая методика синтеза 5,11-диалкил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцинов обработкой соответствующих 2-алкиламинобензальдегидов раствором хлороводорода в диоксане при комнатной температуре.

Ключевые слова: 2-алкиламинобензальдегиды, основание Трегера, тетрагидродиазоцины, кислотный катализ.

Азотсодержащие гетероциклы представляют огромное практическое значение для многих областей современной химии. В последние десятилетия отдельный интерес вызывают разнообразные насыщенные каркасные соединения с несколькими гетероатомами.^{1,2} Среди таких соединений важное место занимают восьми-членные 1,5-диазоцины с дополнительным внутренним мостиком (рис. 1). Благодаря жесткой искривленной структуре, эти гетероциклы могут эффективно связываться с атомами металлов, оставляя при этом доступ других реагентов к реакционному центру.³ Самым известным из таких соединений является основание Трегера, которое было впервые получено еще в XIX в. (рис. 1).⁴ Это соединение и его производные нашли широкое применение в супрамолекулярной^{5,6} и медицинской химии,^{7–9} а также в других отраслях науки.¹⁰ В последующие годы было получено множество структурно схожих соединений. В частности, немалый

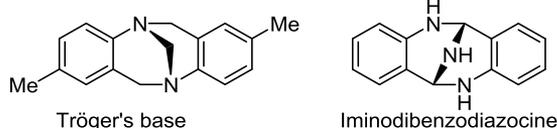


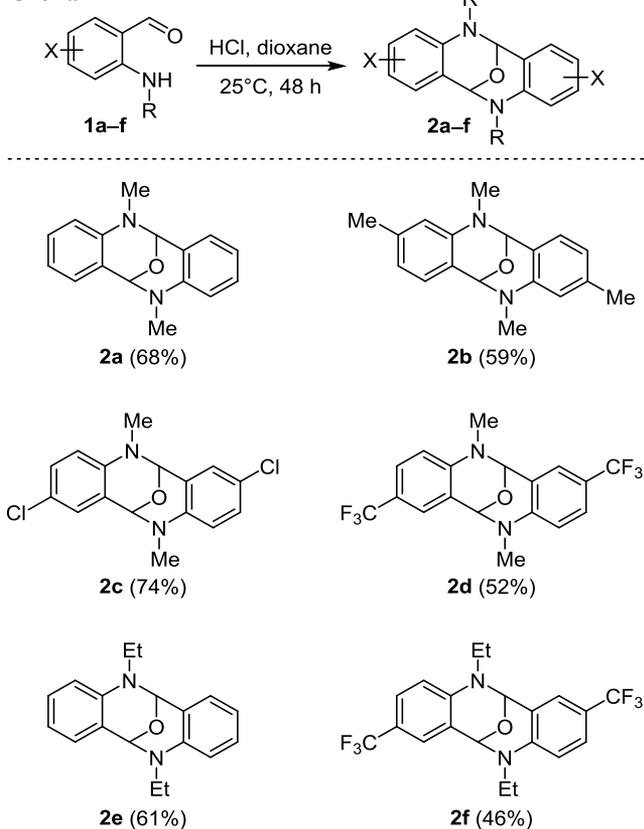
Рисунок 1. Часто используемые бензодиазоцины.

интерес вызывают производные, содержащие дополнительный способный к координации гетероатом в мостиковом фрагменте.^{11,12}

В ходе своих исследований мы обнаружили, что в результате обработки 2-алкиламинобензальдегидов **1** раствором HCl в диоксане происходит димеризация, приводящая к образованию 5,11-диалкил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцинов **2**, то есть диазоцинов с мостиковым атомом кислорода (схема 1).

В литературе подобные соединения практически не описаны, а все существующие подходы к их синтезу требуют использования большего числа стадий и более жестких условий.^{13–15} Стоит также отметить, что зачастую данные соединения были получены в качестве побочных продуктов при использовании некоторых субстратов в основных условиях.^{16,17} Описан пример синтеза в качестве сопутствующего продукта простейшего соединения **2a** (схема 1) в схожих условиях,¹⁸ однако из-за проведения реакции в водной среде, где подавляющее большинство изученных нами соединений не растворяется и не вступает в реакцию, данный подход не может быть универсальным.

Схема 1



В настоящей работе мы осуществили синтез серии новых производных **2a–f** с различными заместителями при атоме азота и в ароматическом цикле. Во всех случаях реакция протекала при комнатной температуре за 2 сут. Для полной конверсии исходных альдегидов в диазоцины **2a–f** требовалось добавление 5 экв. HCl.

Строение синтезированных соединений было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Во всех случаях молярная масса продукта представляла собой удвоенную молярную массу исходного альдегида за вычетом одной молекулы воды. В то же время спектры ЯМР ^1H и ^{13}C содержали один набор сигналов ароматического фрагмента, что говорит об их симметричном строении. На примере соединения **2a** структура была дополнительно подтверждена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР экспериментами COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC (рис. 2).

Также мы выяснили, что выход реакции снижается при увеличении размера заместителя при атоме азота.

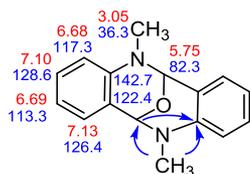


Рисунок 2. Результаты исследования структуры соединения **2a** методами гетероядерной спектроскопии ЯМР. Указаны химические сдвиги протонов (красным) и атомов углерода (синим) в м. д., важнейшие спин-спиновые взаимодействия отмечены стрелками.

В частности, попытка получить аналогичные производные с ароматическими или бензильными заместителями ($R = \text{Ph}$, Bn , схема 1) не привела к желаемому результату вовсе. По всей видимости, в этих случаях уменьшение нуклеофильности атома азота препятствует превращению.

Таким образом, нами была разработана простая общая методика синтеза 5,11-диалкил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцинов – аналогов основания Трегера с кислородным мостиком. Было синтезировано 6 новых соединений, потенциально применимых в качестве органических оснований или лигандов в металлоорганической химии.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance III (700 и 176 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (для ядер ^1H – 2.50 м. д., для ядер ^{13}C – 39.5 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре TripleTOF 5600+ ф. АВ Sciex, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегранные растворители. 2-(Метиламино)бензальдегид (**1a**),¹⁹ 4-метил-2-(метиламино)бензальдегид (**1b**),¹⁹ 5-хлор-2-(метиламино)бензальдегид (**1c**),²⁰ 2-(этиламино)бензальдегид (**1e**)²¹ получены в соответствии с литературными методиками. 2-(Алкиламино)-5-(трифторметил)бензальдегиды **1d,f** синтезированы в результате дебензилирования 2-[бензил(метил)амино]-5-(трифторметил)бензальдегида и 2-[бензил(этил)амино]-5-(трифторметил)бензальдегида соответственно по методике описанной далее.

Синтез 2-[бензил(алкил)амино]бензальдегидов (общая методика). Смесь 10 ммоль 2-фторбензальдегида, 12 ммоль метил- или этилбензиламина и 2.07 г (15 ммоль) K_2CO_3 в 20 мл ДМФА нагревают при 100°C в течение 24 ч. Добавляют 150 мл EtOAc и промывают рассолом (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , упаривают насухо и остаток очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексана– EtOAc , 10:1).

2-[Бензил(метил)амино]-5-(трифторметил)бензальдегид. Выход 2.11 г (72%), желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.95 (3H, с, CH_3); 4.59 (2H, с, CH_2); 7.21–7.30 (4H, м, H Ar); 7.35 (2H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.74 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.3$, H Ar); 7.98 (1H, д, $J = 2.1$, H Ar); 10.10 (1H, с, COH). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 42.3; 59.3; 118.6; 118.8 (κ , $J = 32.8$); 124.3 (κ , $J = 270.7$); 124.4; 127.2; 127.3; 128.5; 128.8 (κ , $J = 3.8$); 130.3 (κ , $J = 3.3$); 137.0; 155.5; 189.4. Найдено, m/z : 294.1099 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, m/z : 294.1101.

2-[Бензил(этил)амино]-5-(трифторметил)бензальдегид. Выход 2.40 г (78%), желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т,

$J = 7.0$, CH_3); 3.33 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 4.54 (2H, с, CH_2); 7.21–7.26 (1H, м, Н Ar); 7.27–7.35 (5H, м, Н Ar); 7.75 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.2$, Н Ar); 7.91 (1H, д, $J = 1.9$, Н Ar); 10.14 (1H, с, СОН). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 12.0; 49.7; 55.6; 120.2 (к, $J = 32.8$); 120.9; 124.2 (к, $J = 271.0$); 126.7; 127.1; 127.3 (к, $J = 3.7$); 127.6; 128.4; 130.2 (к, $J = 3.0$); 137.5; 155.4; 189.5. Найдено, m/z : 308.1260 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, m/z : 308.1257.

Синтез 2-(алкиламино)бензальдегидов 1d,f (общая методика). В 30 мл MeOH растворяют 7 ммоль соответствующего 2-[бензил(алкил)амино]бензальдегида, добавляют 100 мг 5% Pd/C и полученную смесь перемешивают в течение 3 сут в атмосфере H_2 . Осадок отфильтровывают, полученный раствор упаривают насухо и продукт очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексан–EtOAc, 20:1).

2-(Метиламино)-5-(трифторметил)бензальдегид (1d). Выход 1.07 г (75%), желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (3H, д, $J = 5.1$, CH_3); 6.90 (1H, д, $J = 9.0$, Н Ar); 7.70 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 1.9$, Н Ar); 8.01 (1H, с, Н Ar); 8.54 (1H, уш. с, NH); 9.90 (1H, с, СОН). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 29.0; 111.6; 114.6 (к, $J = 32.8$); 117.0; 124.6 (к, $J = 270.0$); 131.7 (к, $J = 3.0$); 134.0 (к, $J = 4.0$); 152.6; 193.9. Найдено, m/z : 204.0633 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, m/z : 204.0631.

5-(Трифторметил)-2-(этиламино)бензальдегид (1f). Выход 955 мг (63%), желтое вязкое масло. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 3.31–3.37 (2H, м, CH_2); 6.95 (1H, д, $J = 9.0$, Н Ar); 7.68 (1H, д, д, $J = 9.0$, $J = 2.1$, Н Ar); 8.01 (1H, д, $J = 1.5$, Н Ar); 8.56 (1H, уш. с, NH); 9.89 (1H, с, СОН). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.0; 36.5; 111.8; 114.6 (к, $J = 32.8$); 116.8; 124.6 (к, $J = 270.0$); 131.7 (к, $J = 3.3$); 134.2 (к, $J = 4.1$); 151.7; 194.2. Найдено, m/z : 218.0792 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}$. Вычислено, m/z : 218.0788.

Синтез 5,11-диалкил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцинов 2a–f (общая методика). В 20 мл диоксана растворяют 1 ммоль 2-(алкиламино)бензальдегида **1a–f**, добавляют 0.93 мл 5.4 М раствора HCl в диоксане, полученную смесь перемешивают в течение 48 ч. Осторожно при перемешивании добавляют 50 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают насухо. Продукт очищают методом флеш-хроматографии (элюент гексана–EtOAc, 5:1).

5,11-Диметил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2a). Выход 171 мг (68%), белый порошок, т. пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.05 (6H, с, 2CH_3); 5.75 (2H, с, 6,12-CH); 6.67–6.70 (4H, м, Н Ar); 7.08–7.12 (2H, м, Н Ar); 7.13 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 36.3; 82.3; 113.3; 117.3; 122.4; 126.4; 128.6; 142.7. Найдено, m/z : 253.1342 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 253.1335.

3,5,9,11-Тетраметил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2b). Выход 165 мг (59%),

бежевый порошок, т. пл. 92–94°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.17 (6H, с, 2CH_3); 3.00 (6H, с, 2CH_3); 5.67 (2H, с, 6,12-CH); 6.45–6.52 (4H, м, Н Ar); 6.99 (2H, д, $J = 7.6$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 21.2; 36.2; 82.3; 113.7; 118.1; 119.7; 126.1; 137.8; 142.7. Найдено, m/z : 281.1641 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 281.1648.

5,11-Диметил-2,8-дихлор-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2c). Выход 235 мг (74%), желтый порошок, т. пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.07 (6H, с, 2CH_3); 5.82 (2H, с, 6,12-CH); 6.75 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 7.16 (2H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.5$, Н Ar); 7.22 (2H, д, $J = 2.5$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 36.3; 81.5; 115.2; 121.2; 123.8; 125.9; 128.5; 141.3. Найдено, m/z : 321.0562 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 321.0556.

5,11-Диметил-2,8-бис(трифторметил)-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2d). Выход 202 мг (52%), белый порошок, т. пл. 197–199°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.15 (6H, с, 2CH_3); 6.04 (2H, с, 6,12-CH); 6.84 (2H, д, $J = 8.8$, Н Ar); 7.45 (2H, д, д, $J = 8.8$, $J = 1.8$, Н Ar); 7.52 (2H, д, $J = 1.8$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 35.0; 81.1; 112.0; 116.8 (к, $J = 32.1$); 121.2; 123.1 (к, $J = 3.8$); 124.8 (к, $J = 270.0$); 126.0 (к, $J = 3.8$); 144.8. Найдено, m/z : 389.1089 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 389.1083.

5,11-Диэтил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2e). Выход 170 мг (61%), бежевый порошок, т. пл. 139–141°C. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (6H, т, $J = 7.0$, 2CH_3); 3.50 (2H, д, к, $J = 14.3$, $J = 7.1$, CH_2); 3.67 (2H, д, к, $J = 14.3$, $J = 7.1$, CH_2); 5.82 (2H, с, 6,12-CH); 6.72 (2H, т, $J = 7.4$, Н Ar); 6.85 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.03–7.16 (4H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.4; 46.4; 81.2; 116.0; 118.2; 125.1; 127.2; 128.3; 141.6. Найдено, m/z : 281.1654 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 281.1648.

2,8-Бис(трифторметил)-5,11-диэтил-5,6,11,12-тетрагидро-6,12-эпоксидибензо[*b,f*][1,5]диазоцин (2f). Выход 192 мг (46%), белый порошок, т. пл. 136–138°C. Спектр ЯМР ^1H (700 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (6H, т, $J = 7.1$, 2CH_3); 3.70 (2H, д, к, $J = 14.6$, $J = 7.1$, CH_2); 3.80 (2H, д, к, $J = 14.5$, $J = 7.1$, CH_2); 6.12 (2H, с, 6,12-CH); 6.99 (2H, д, $J = 8.7$, Н Ar); 7.43 (2H, д, д, $J = 8.7$, $J = 1.6$, Н Ar); 7.53 (2H, д, $J = 1.6$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (176 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 13.3; 44.4; 80.5; 113.6; 117.1 (к, $J = 32.3$); 123.3; 124.0 (уш. с); 124.8 (к, $J = 271.4$); 125.7 (уш. с); 143.5. Найдено, m/z : 417.1402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, m/z : 417.1396.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , и масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, а также спектры COSY, ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HSQC соединения **2a**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 20-73-10195.

Список литературы

1. Vo, C.-V. T.; Bode, J. W. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2809.
2. Marson, C. M. In *Heterocyclic Chemistry in the 21st Century: A Tribute to Alan Katrizky*; Scriven, E. F. V.; Ramsden, H. C., Eds.; Academic Press, 2017, p. 13.
3. Dolenský, B.; Elguero, J.; Král, V.; Pardo, C.; Valík, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 93, 1.
4. Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225.
5. Veale, E. B.; Frimannsson, D. O.; Lawler, M.; Gunnlaugsson, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4040.
6. Veale, E. B.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5513.
7. Tatibouët, A.; Demeunynck, M.; Andraud, C.; Collet, A.; Lhomme, J. *Chem. Commun.* **1999**, 161.
8. Baldeyrou, B.; Tardy, C.; Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C.; Charmantray, F.; Demeunynck, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 315.
9. Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3202.
10. Wang, Z.; Wang, D.; Zhang, F.; Jin, J. *ACS Macro Lett.* **2014**, 3, 597.
11. Muthukrishnan, I.; Karuppasamy, M.; Nagarajan, S.; Maheswari, C. U.; Pace, V.; Menéndez, J. C.; Sridharan, V. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9687.
12. Chen, Y.; Li, S.; Hou, S.; Xu, J.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3709.
13. Michalak, M.; Bisek, B.; Nowacki, M.; Górecki, M. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 8955.
14. Czerwiński, P.; Michalak, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7980.
15. Shidlovskii, A. F.; Golubev, A. S.; Gusev, D. V.; Suponitsky, K. Yu.; Peregudov, A. S.; Chkanikov, N. D. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 143, 272.
16. Gazvoda, M.; Krivec, M.; Časar, Z.; Košmrlj, J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 2486.
17. Wang, Y.; Ai, J.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 5930.
18. Albert, A.; Yamamoto, H. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1944.
19. Apple, I. A.; Meth-Cohn, O. *ARKIVOC* **2002**, (vi), 4.
20. Zhu, J.-K.; Gao, J.-M.; Yang, C.-J.; Shang, X.-F.; Zhao, Z.-M.; Lawoe, R. K.; Zhou, R.; Sun, Y.; Yin, X.-D.; Liu, Y.-Q. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, 68, 2306.
21. Ghandi, M.; Kia, M. A.; Sadeghzadeh, M.; Bozcheloei, A. H.; Kubicki, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1646.