

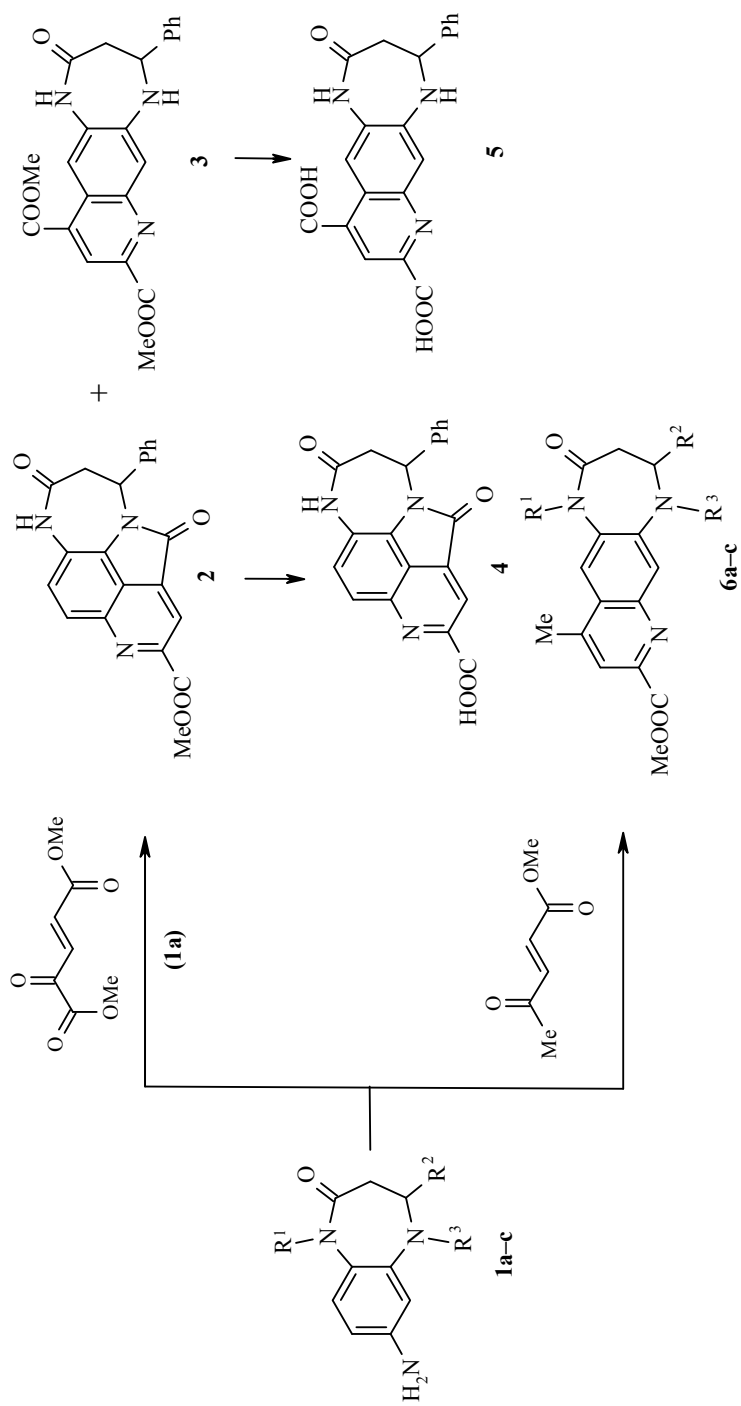
Р. Янчене*, З. Стумбрявичюте, А. Вектарене^а, Р. Сируткайтис,
Д. Поденене, А. Палайма, Б. Пуоджюнайте

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 7-АМИНО-
1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНОВ С α,β -НЕПРЕДЕЛЬНЫМИ КЕТОНАМИ**

Взаимодействием 7-амино-4-фенил(или метил)-1,3,4,5-тетрагидро(или 1,3-дигидро)-2Н-1,5-бензодиазепин-2-онов с диметил-2-оксоглутаконатом и метил-4-оксо-2-пентеноатом были синтезированы производные новых конденсированных гетеросистем – тетрациклические [1,4]диазепино[3,2,1-*hi*]пиридо[4,3,2-*cd*]индолы и трициклические [1,4]диазепино[2,3-*g*]- и -[2,3-*f*]хинолины. Щелочным гидролизом метиловых эфиров новых производных синтезированы соответствующие карбоновые кислоты. Направление реакции циклоконденсации определяется как строением диазепинового цикла исходных аминов, так и структурой α,β -непредельных кетонов. Проведены квантово-химические расчёты минимальных значений локальной энергии ионизации и энергии резонансной стабилизации на определённых атомах исходных аминов.

Ключевые слова: 7-амино-1,5-бензодиазепин-2-он, диметил-2-оксоглутаконат, метил-4-оксо-2-пентеноат, локальная энергия ионизации, циклоконденсация, энергия резонансной стабилизации.

Ранее нами было исследовано взаимодействие 7-(или 8-, или 9-)амино-4-метил-1-(или 5-)алкилзамещённых тетрагидро-1,5-бензодиазепин-2-онов с диметил-2-оксоглутаконатом с целью получения конденсированных гетеросистем, содержащих фрагмент дикарбоксизамещённого диазепинохинолина [1, 2]. Было установлено, что направление реакции циклоприсоединения зависит как от положения первичной аминогруппы в бензольном кольце бензодиазепинона, так и от присутствия заместителей в положениях 1 и 5 диазепинового кольца. Также было показано, что квантово-химические расчёты минимальных значений локальной энергии ионизации (I_{\min}) на поверхности электронной плотности молекул и энергии резонансной стабилизации исходных аминов удачно демонстрируют тенденции активации и дезактивации бензольного кольца [2, 3]. Возможность использования квантово-химических расчётов для определения направления циклообразования хинолинов прослеживается в работе [4]. Продолжая исследования синтеза конденсированных систем 1,5-бензодиазепинона, мы рассматриваем в настоящей работе направление замыкания пиридинового цикла при взаимодействии производных 7-амино-4-фенил(или метил)-1,3,4,5-тетрагидро(или 1,3-дигидро)-2Н-1,5-бензодиазепин-2-онов с α,β -ненасыщенными кетонами в условиях модифицированной реакции Дебнера–Миллера.



1, 6 a $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; **b** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$; **c** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$

Реакцию циклоконденсации соответствующих аминоконпонентов **1a–c** (схема 1) и **7** (схема 2) с избытком диметил-2-оксоглутаконата или метил-4-оксо-2-пентеноата проводили в растворе дихлорметана при комнатной температуре в течение 24 ч с последующим добавлением 3 н. раствора HCl в ледяной уксусной кислоте для дегидратации и ароматизации промежуточного производного пиперидинола [5]. Так, при взаимодействии 7-амино-4-фенилбензодиазепинона **1a** с диметил-2-оксоглутаконатом были получены два продукта – тетрациклический [1,4]дiazепино-[3,2,1-*hi*]пиридо[4,3,2-*cd*]индол **2** и трициклический [1,4]дiazепино[2,3-*g*]-хинолин **3** (схема 1, табл. 1).

Строение соединений **2** и **3** подтверждено спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 2 и 3). В спектре ЯМР ^1H соединения **3** наблюдаются три синглетных сигнала ароматических протонов бензольного и пиридинового циклов, два синглета метоксикарбонильных групп при 4.05 и 4.09 м. д., химические сдвиги протонов diaзепинового гетерокольца меняются незначительно по сравнению с исходным амином **1a**. Это указывает на линейное строение конденсированной системы. В спектре соединения **2** в области ароматики наблюдаемые два дублета при 7.59 и 7.97 и синглет при 8.52 м. д. указывают на угловое присоединение пиридинового кольца. Кроме того,

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | Т. пл., °C (растворитель) | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|-------------|--------------|---|-------------|
| | | C | H | N | | |
| 2 | C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₄ | <u>67.47</u> | <u>4.17</u> | <u>11.10</u> | 339–341 (CHCl ₃) | 21 |
| | | 67.56 | 4.05 | 11.25 | | |
| 3 | C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₅ | <u>65.25</u> | <u>4.87</u> | <u>10.19</u> | 149–151 (EtOAc–Et ₂ O) | 25 |
| | | 65.18 | 4.72 | 10.37 | | |
| 4 | C ₂₀ H ₁₃ N ₃ O ₄ | <u>66.53</u> | <u>3.47</u> | <u>11.83</u> | 283 (разл.) (H ₂ O) | 61 |
| | | 66.85 | 3.65 | 11.69 | | |
| 5 | C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₅ | <u>63.37</u> | <u>4.19</u> | <u>11.01</u> | 301–303 (H ₂ O) | 79 |
| | | 63.66 | 4.01 | 11.14 | | |
| 6a | C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>69.87</u> | <u>5.23</u> | <u>11.51</u> | 268–270 (MeOH) | 47 |
| | | 69.79 | 5.30 | 11.63 | | |
| 6b | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>65.30</u> | <u>6.17</u> | <u>13.33</u> | 228–230 (EtOAc) | 35 |
| | | 65.16 | 6.11 | 13.41 | | |
| 6c | C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ | <u>65.02</u> | <u>6.08</u> | <u>13.49</u> | 223–225 (Et ₂ O) | 33 |
| | | 65.16 | 6.11 | 13.41 | | |
| 8 | C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₅ | <u>65.64</u> | <u>4.21</u> | <u>10.29</u> | 310–312 (<i>i</i> -PrOH– <i>t</i> -BuMeO) | 19 |
| | | 65.50 | 4.25 | 10.42 | | |
| 10 | C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ | <u>66.59</u> | <u>5.51</u> | <u>11.26</u> | 96–100* (<i>i</i> -PrOH–H ₂ O) | 52 |
| | | 66.48 | 5.58 | 11.08 | | |

* Вещество аморфное и не имеет ярко выраженной точки плавления.

ИК и ЯМР ^1H спектры соединений 1а, 2–5, 6а–с, 7–10

| Соединение | ИК спектр, ν , см^{-1} | Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц) |
|------------|-------------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 |
| 2 | 3239, 3175, 1727, 1675, 1651, 1632 | 3.36 (1H, д. д., $J = 2.8$, $J = 14.8$, CH_2); 3.50 (1H, д. д., $J = 5.5$, $J = 14.9$, CH_2); 4.01 (3H, с, OCH_3); 5.94 (1H, д. д., $J = 2.7$, $J = 5.6$, CH); 7.22–7.38 (5H, м, H Ar); 7.59 (1H, д., $J = 9.2$, H-10); 7.97 (1H, д., $J = 9.2$, H-11); 8.52 (1H, с, H-3); 10.68 (1H, уш. с, NH) |
| 3 | 3319, 3196, 1724, 1676 | 2.85 (1H, уш. д. д., CH_2); 2.98 (1H, д. д., $J = 10.3$, $J = 13.7$, CH_2); 4.05 (3H, с, OCH_3); 4.09 (3H, с, OCH_3); 4.57 (1H, уш. с, NH); 5.11 (1H, д. д., $J = 3.6$, $J = 10.3$, CH); 7.30–7.42 (5H, м, H Ar); 7.74 (1H, с, H-6); 8.53 (1H, с, H-11); 8.55 (1H, с, H-9); 8.56 (1H, уш. с, NH) |
| 4 | 3263–2557, 1723, 1672, 1647, 1627 | 3.25–3.55 (2H, уш. м, CH_2); 5.94 (1H, уш. д. д., CH); 7.23–7.37 (5H, м, H Ar); 7.58 (1H, д., $J = 9.1$, H-10); 7.95 (1H, д., $J = 9.1$, H-11); 8.50 (1H, с, H-3); 10.68 (1H, уш. с, NH) |
| 5 | 3269–2544, 1690–1620 | 2.82 (2H, уш. м, CH_2); 5.07 (1H, уш. м, CH); 6.93 (1H, уш. с, NH); 7.31 (1H, уш. м, H-4'); 7.39 (2H, уш. м, H-3',5'); 7.48 (2H, уш. м, H-2',6'); 7.70 (1H, с, H-6); 8.24 (1H, с, H-11); 8.41 (1H, с, H-9); 10.29 (1H, уш. с, NH) |
| 6а | 3359, 3180, 1702, 1678 | 2.71 (3H, д., $J = 0.8$, 10- CH_3); 2.81 (1H, д. д., $J = 4.5$, $J = 13.7$, CH_2); 2.95 (1H, д. д., $J = 10.5$, $J = 13.4$, CH_2); 4.07 (3H, с, OCH_3); 4.42 (1H, с, NH); 5.11 (1H, д. д., $J = 4.0$, $J = 10.3$, CH); 7.31–7.43 (5H, м, H Ar); 7.59 (1H, с, H-11); 7.72 (1H, с, H-6); 7.92 (1H, к, $J = 0.8$, H-9); 8.84 (1H, уш. с, NH) |
| 6б | 3319, 3217, 1718, 1674 | 1.25 (3H, д., $J = 6.1$, 4- CH_3); 2.39 (1H, д. д., $J = 9.4$, $J = 13.2$, CH_2); 2.65 (1H, д. д., $J = 1.1$, $J = 5.2$, $J = 13.2$, CH_2); 2.72 (3H, д., $J = 0.8$, 10- CH_3); 3.00 (3H, с, 5- CH_3); 3.93 (1H, м, CH); 4.08 (3H, с, OCH_3); 7.54 (1H, с, H-11); 7.83 (1H, с, H-6); 7.96 (1H, к, $J = 0.8$, H-9); 8.48 (1H, уш. с, NH) |
| 6с | 3350, 1734, 1660 | 1.32 (3H, д., $J = 6.2$, 4- CH_3); 2.35 (1H, д. д., $J = 8.0$, $J = 13.1$, CH_2); 2.63 (1H, д. д., $J = 5.2$, $J = 13.1$, CH_2); 2.73 (3H, д., $J = 0.8$, 10- CH_3); 3.52 (3H, с, 5- CH_3); 3.75 (1H, уш. с, NH); 4.10 (1H, м, CH); 4.06 (3H, с, OCH_3); 7.69 (1H, с, H-6); 7.70 (1H, с, H-11); 7.96 (1H, к, $J = 0.8$, H-9) |
| 8 | 3312, 3260, 3193, 1738, 1698 | 3.58 (3H, с, OCH_3); 3.75 (2H, уш. с, CH_2); 4.00 (3H, с, OCH_3); 7.56–7.68 (3H, м, H Ar); 7.77 (1H, д., $J = 9.2$, H-6); 8.11–8.17 (2H, м, H Ar); 8.14 (1H, д., $J = 9.1$, H-7); 8.17 (1H, с, H-10); 11.22 (1H, уш. с, NH) |
| 9 | 3600–3000, 1732, 1673 | 2.52 (1H, д. д., $J = 4.7$, $J = 13.6$, $\text{C}(10)\text{H}_2$); 2.64 (1H, д. д., $J = 6.2$, $J = 13.7$, $\text{C}(10)\text{H}_2$); 3.54 (3H, с, OCH_3); 3.70 (2H, уш. с, $\text{C}(3)\text{H}_2$); 3.76 (3H, с, OCH_3); 4.21 (1H, д. д., $J = 4.8$, $J = 5.8$, CH); 4.82 (1H, уш. с, NH); 5.47 (1H, уш. с, OH); 6.58 (1H, д., $J = 8.8$, H-7); 6.83 (1H, д., $J = 8.8$, H-6); 7.40–7.55 (3H, м, H Ar); 8.00–8.10 (2H, м, H Ar); 9.01 (1H, уш. с, NHCO) |
| 10 | 3315, 3199, 1739, 1715, 1673 | 2.20 (3H, с, CH_3); 3.00–3.14 (2H, м, CH_2); 3.55 (2H, уш. с, $\text{C}(3')\text{H}_2$); 3.75 (3H, с, OCH_3); 4.45 (1H, м, H-2); 4.59 (1H, уш. с, 2-NH); 6.59 (1H, д. д., $J = 2.7$, $J = 8.7$, H-8'); 6.70 (1H, д., $J = 2.7$, H-6'); 6.93 (1H, д., $J = 8.7$, H-9'); 7.43–7.52 (3H, м, H Ar); 8.06–8.13 (2H, м, H Ar); 8.80 (1H, уш. с, H-1') |

| 1 | 2 | 3 |
|----|------------------------------|--|
| 1a | 3467, 3376, 3335, 3185, 1660 | 2.65 (1H, д. д. д, $J = 1.2, J = 4.0, J = 13.2$, CH ₂); 2.86 (1H, д. д, $J = 10.2, J = 13.2$, CH ₂); 3.48 (1H, уш. с, NH); 3.67 (2H, уш. с, NH ₂); 4.98 (1H, д. д, $J = 4.0, J = 10.4$, CH); 6.16 (1H, д, $J = 2.4$, H-6); 6.28 (1H, д. д, $J = 2.4, J = 8.3$, H-8); 6.75 (1H, д, $J = 8.3$, H-9); 7.26–7.37 (5H, м, H Ar); 7.76 (1H, уш. с, NHCO) |
| 7 | | 3.58 (2H, уш. с, CH ₂); 3.75 (2H, уш. с, NH ₂); 6.62 (1H, д. д, $J = 2.6, J = 8.5$, H-8); 6.80 (1H, д, $J = 2.6$, H-6); 6.89 (1H, д, $J = 8.5$, H-9); 7.45–7.52 (3H, м, H Ar); 7.70 (1H, уш. с, NHCO); 8.08–8.13 (2H, м, H Ar) |

Таблица 3

Спектры ЯМР ¹³C соединений 1a, 2–5, 6a–с, 8 и 10

| Соединение | Химические сдвиги, δ, м. д. |
|------------|---|
| 2 | 43.14 (C-7); 51.77 (C-6); 52.86 (OCH ₃); 118.17, 121.00, 121.30, 123.75, 124.16, 125.52 (2C); 127.56, 127.99, 128.68 (2C); 133.13, 138.77, 141.47, 148.49, 163.08 (CO); 164.92 (CO); 170.35 (8-CO) |
| 3 | 41.66 (C-3); 52.86 (OCH ₃); 53.28 (OCH ₃); 61.77 (C-4); 116.69 (C-11); 118.15 (C-6); 120.75 (C-9); 122.21, 125.81 (2C); 128.43, 129.17 (2C); 133.30, 134.10, 141.90, 143.69, 146.95, 147.69, 165.35 (CO); 166.02 (CO); 171.29 (2-CO) |
| 4 | 43.15 (C-7); 51.75 (C-6); 118.10, 120.76, 121.08, 123.75, 124.09, 125.54 (2C); 127.55, 127.74, 128.69 (2C); 133.02, 138.82, 141.55, 150.80, 163.78 (CO); 166.05 (CO); 170.31 (8-CO) |
| 5 | 42.02 (C-3); 59.91 (C-4); 115.74, 115.85, 118.77, 120.42, 126.33 (2C); 127.46, 128.48 (2C); 133.68, 135.24, 143.66, 144.29, 146.90, 146.93, 166.15 (CO); 167.37 (CO); 170.48 (2-CO) |
| 6a | 18.82 (10-CH ₃); 41.37 (C-3); 53.13 (OCH ₃); 62.49 (C-4); 115.26 (C-11); 119.08 (C-6); 120.31 (C-9); 125.25, 125.81 (2C); 128.35, 129.12 (2C); 131.76, 141.48, 143.99, 144.92, 146.31, 147.20, 166.15 (8-CO); 171.82 (2-CO) |
| 6b | 16.75 (10-CH ₃); 18.78 (4-CH ₃); 39.36 (5-CH ₃); 40.04 (C-3); 53.17 (OCH ₃); 60.91 (C-4); 114.56 (C-11); 120.73 (C-9); 121.18 (C-6); 125.38, 134.96, 144.51, 144.78, 146.40, 146.98, 166.17 (8-CO); 172.81 (2-CO) |
| 6c | 18.85 (10-CH ₃); 22.75 (4-CH ₃); 36.48 (1-CH ₃); 40.09 (C-3); 53.09 (OCH ₃); 55.66 (C-4); 115.88 (C-6); 120.60 (C-9); 120.69 (C-11); 125.83, 139.94, 142.06, 144.98, 145.98, 147.30, 166.07 (8-CO); 170.77 (2-CO) |
| 8 | C-3 перекрывается с сигналом растворителя; 52.46 (OCH ₃); 52.75 (OCH ₃); 120.03, 122.28, 126.80, 128.31 (2C); 128.46, 128.84 (2C); 129.04, 131.45, 131.73, 135.82, 139.83, 145.30, 146.32, 155.92, 164.47 (CO); 165.17 (CO); 168.06 (CO) |
| 9 | 36.04, 40.16, 50.86, 52.32, 52.68, 71.58, 115.33, 116.45, 121.17, 123.06, 127.80 (2C); 128.73 (2C); 131.29, 136.88, 137.82, 140.94, 158.76, 166.50, 173.13, 176.19 |
| 10 | 36.04 (CH ₃); 39.88 (C-3'); 45.41 (C-3); 52.60 (CH ₃ O); 52.66 (C-2); 110.14 (C-6'); 113.91 (C-8'); 121.25, 122.92 (C-9'); 127.66 (C-2'',6''); 128.61 (C-3'',5''); 130.85 (C-4''); 137.74 (C-1''); 140.99, 143.79, 158.82, 167.16 (CO); 173.00 (CO); 205.85 (CO) |
| 1a | 41.41 (CH ₂); 63.37 (CH); 106.98, 108.62, 119.49, 123.69, 125.94 (2C); 128.01, 128.92 (2C); 139.43, 144.66, 144.90, 171.84 |

в спектре проявляется только один сигнал метоксикарбонильной группы,

отсутствует сигнал протона аминогруппы при N(5), а сигнал метинового протона диазепинового ядра сдвинут на 1 м. д. в более слабое поле по сравнению с соединением **3**, что свидетельствует об образовании четвёртого цикла. Спектры ЯМР ^{13}C соответствуют строению соединений **2** и **3**.

Образование соединений **2** и **3** свидетельствует о том, что циклоконденсация одинаково происходит в положении как 6, так и 8 амина **1a**. Следует отметить, что при аналогичном взаимодействии 7-амино-4-метил-5-незамещенных бензодиазепинов с глутаконатом образуется только один продукт – тетрациклическое производное индола [1, 2]. Различное направление реакции, по-видимому, обусловлено влиянием 4-фенильной группы исходного амина **1a** на активность положений 6 и 8 бензольного кольца. Активность в данных положениях соединения **1a** демонстрируют расчёты энергии ионизации I_{\min} (табл. 4). Близкие значения I_{\min} (C(6) 366.42 и C(8) 366.41 ккал/моль) свидетельствуют, что процесс отдачи электрона (ионизации) происходит с одинаковой вероятностью при атомах C(6) и C(8). Для сравнения приведены значения I_{\min} амина **1c**, который с глутаконатом циклизуется в положении 6 бензольного кольца.

Соединения, содержащие фрагмент 2,4-дикарбоксизамещённого пиридина, являются веществами, имитирующими структуру глутаминовой кислоты. Подобные соединения изучаются в качестве ингибиторов транспорта L-глутамата [6]. Нами был проведен щёлочной гидролиз метиловых эфиров **2** и **3**. После 3 ч перемешивания при комнатной температуре в растворе водного метанола в присутствии 1 н. NaOH были выделены соответствующие кислоты **4** и **5**. Полученные соединения представляют собой ярко окрашенные кристаллические вещества.

Реакцией 7-амино-4-фенил(или метил)бензодиазепинов **1a–c** с метил-4-оксо-2-пентеноатом были синтезированы только 10-метилзамещённые [1,4]дiazepино[2,3-g]хинолины **6a–c**, т. е. циклизация происходит в положении 8 бензольного кольца исходных аминов. В случае взаимодействия амина **1c** с глутаконатом местом циклизации было положение 6 бензольного кольца [2]. Изменение направления реакции связано, по-видимому, с пространственным эффектом метильной группы. Константы Тафта метильной и карбоксильной групп [7] указывают на то, что метильная группа имеет более выраженное пространственное действие

Т а б л и ц а 4

Значения I_{\min} на атомах углерода бензольного кольца и на атоме азота первичной аминогруппы соединений **1a, c** и **7**

| Соединение | I_{\min} , ккал/моль | | | | |
|------------|------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | C(6) | C(7) | C(8) | C(9) | N(7) |
| 1a | 366.42 | 401.71 | 366.41 | 398.10 | 366.88 |
| 1c | 358.28 | 399.40 | 380.49 | 381.64 | 358.58 |
| 7 | 365.27 | 401.71 | 369.42 | 377.49 | 382.10 |

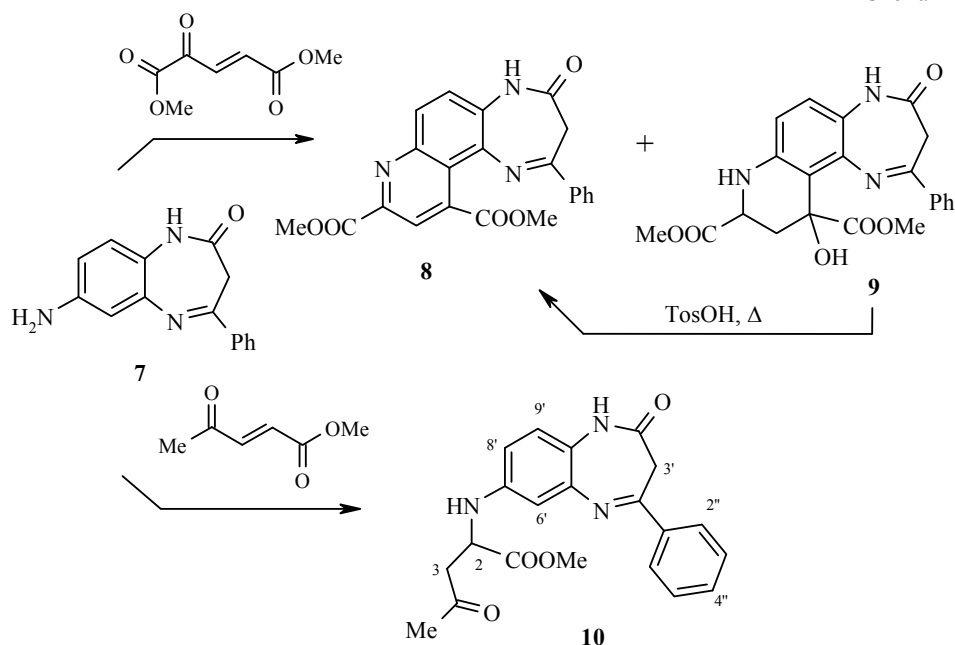
на ход реакции, чем карбоксильная группа. Поэтому в случае взаимодействия аминов **1a** и **1c** с метил-4-оксо-2-пентеноатом метильная

группа, находящаяся вблизи реакционного центра циклизации, оказывает более выраженное пространственное препятствие на ход реакции в положении 6 бензольного кольца по сравнению с влиянием карбоксильной группы в случае взаимодействия аминов **1a** и **1c** с глутаконатом. Очевидно, что в данном случае на ход циклизации решающее влияние оказывает энергия резонансной стабилизации, а не способность исходных аминов к ионизации (отдаче электрона). Энергия стабилизации амина **1c** при C(8) на 5 ккал/моль больше энергии стабилизации при C(6) (238.63 и 233.21 ккал/моль соответственно), поэтому циклизация предпочтительно идёт в положении 8 амина **1c** с образованием энергетически более выгодной структуры **6c**. Разница энергий стабилизации амина **1a** при атомах C(6) и C(8) меньше (C(6) 235.33 и C(8) 237.21 ккал/моль), но тенденция энергетической выгоды циклизации в положении 8 с образованием **6a** сохраняется.

О линейном сочленении колец в соединениях **6a–c** свидетельствуют спектры ЯМР ^1H , в которых проявляются два одиночных сигнала протонов бензольного кольца и квартет протона при атоме C(9) пиридинового цикла ($J = 0.8$ Гц). Положение метильной группы в пиридиновом цикле соединений **6a–c**, однозначно установленное методом NOE, ещё раз подтверждает, что первой ступенью реакции циклоконденсации является нуклеофильное присоединение первичной аминогруппы к β -атому углерода ненасыщенного кетона.

Своеобразно протекает конденсация 7-амино-4-фенил-1,3-дигидро-2H-1,5-бензодиазепин-2-она (**7**) с α,β -ненасыщенными кетонами (схема 2). Взаимодействием 1,5-бензодиазепин-2-она **7** с глутаконатом были получены два соединения – [1,4]диазепино[2,3-*f*]хинолин **8** и производное пиперидинола **9** (выходы 19 и 31% соответственно).

Схема 2



Таким образом, циклоприсоединение происходит в положении 6 бензольного кольца амина **7**, что соответствует значениям I_{min} при атомах C(6) и C(8) соединения **7**. В условиях реакции не полностью протекает

дегидратация продукта **9**. Образование пиперидинольного производного описано в [5]. Наличие в спектре ЯМР ^1H соединения **9** двух дублетных сигналов при 6.58 и 6.83 м. д. подтверждает ангулярное циклоприсоединение. Также наблюдаются сигналы протонов АВХ системы CH_2CH фрагмента, сигнал протона аминогруппы N(8)–H при 4.82 м. д., два метильных синглета (3.54 и 3.76 м. д.) и уширенный синглет протона OH при 5.47 м. д., свидетельствующие об образовании пиперидинового цикла. Кроме того, кипячением соединения **9** в растворе дихлорметана в присутствии *n*-толуолсульфокислоты было синтезировано производное **8**. В реакции амина **7** с пентеноатом образуется не циклическое производное, а практически исключительно продукт присоединения непредельного кетона к первичной аминогруппе **10**. При хроматографировании реакционной смеси не удалось обнаружить продуктов циклизации. В пользу образования метилпентеноата **10** свидетельствует следующее: в спектре ЯМР ^1H положение сигналов и мультиплетность диазепиновых и бензольных протонов меняется незначительно по сравнению с исходным амином **7***. Также наблюдаются сигналы протонов АВХ системы CH_2CH фрагмента, два синглетных сигнала при 2.20 и 3.75 м. д., относящихся к группам COMe и COOMe , соответственно, вместо сигнала протонов NH_2 проявляется уширенный сигнал группы NH при 4.59 м. д. Данные ИК и ЯМР ^{13}C спектров не противоречат предлагаемой формуле.

Исходный амин **1a** синтезирован гидрированием над 10% Pd/C 7-нитро-4-фенил-1,3-дигидро-2H-1,5-бензодиазепин-2-она. Синтез дигидронитропроизводного и амина **7** описан в [8]. Амины **1b,c** получены по [2].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры (таблетки KBr) зарегистрированы на спектрометре Perkin–Elmer Spectrum GXFT-IR. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian Unity Inova 300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **1a**, **3a**, **6a–c**, **7**, **9**, **10**) и в $\text{DMSO-}d_6$ (соединения **2**, **4**, **5**, **8**). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H основывалось на их интегральной интенсивности, мультиплетности, величине химических сдвигов с использованием методов NOE, COSY, а также АРТ и HETCOR для спектров ЯМР ^{13}C . Химические сдвиги отнесены к TMS ($\delta(^1\text{H}) = 0$ м. д.) и сигналу растворителя CDCl_3 ($\delta(^{13}\text{C}) = 77.0$ м. д.), $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta(^{13}\text{C}) = 39.5$ м. д.). Температуры плавления синтезированных соединений определены в капиллярах на приборе MEL-TEMP 1202D и не подвергались коррекции. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках TLC Silicagel 60F (Merck), элюент хлороформ–этилацетат–метанол, 14:7:1, проявитель УФ детектор. Для колоночной хроматографии использовался силикагель L5/40 мкм (Chemapol) в системе дихлорэтан–этилацетат с градиентом от 10:0 до 10:5 [9].

Квантово-химические расчёты были получены с использованием V3LYP функционала и 6-31G* базы с полной оптимизацией геометрических структур

* Спектр ЯМР ^1H соединения **7** приведён в табл. 2, так как в работе [8] спектральные данные не представлены.

с использованием программы SPARTAN 06 [11]. Значения локальной энергии ионизации I_{min} получены на молекулярной поверхности электронной плотности, равной 0.025 электрон/радиус Бора³.

Диметил-2-оксоглутаконат синтезирован из 2-оксоглутаровой кислоты по [6], метил-4-оксо-2-пентеноат синтезирован аналогично из метилового эфира 3-бромлевулиновой кислоты [10].

Метилловый эфир 4,8-диоксо-6-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-[1,4]-дiazе-пино[3,2,1-*hi*]пиридо[4,3,2-*cd*]индол-2-карбоновой кислоты (2) и диметилловый эфир 2-оксо-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]-diazе-пино[2,3-*g*]хинолин-8,10-дикарбоновой кислоты (3). Раствор 1.27 г (5.0 ммоль) аминобензодиазепинона **1a** и 1.28 г (7.5 ммоль) диметил-2-оксоглутаконата в 300 мл абсолютного дихлорметана перемешивают 24 ч при комнатной температуре, к смеси прибавляют 4 мл (12.0 ммоль) 3 н. раствора соляной кислоты в ледяной уксусной кислоте и перемешивают ещё 24 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси при перемешивании прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 до рН 7 в водном слое. После разделения органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 и упаривают. Остаток хроматографируют, собирают фракции с R_f 0.50 (**2**) и 0.68 (**3**), упаривают и перекристаллизовывают. Получают 0.4 г соединения **2**, песочного цвета кристаллы, 0.5 г соединения **3**, оранжевые кристаллы.

Метилловые эфиры 1- R^1 -4- R^2 -5- R^3 -10-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-[1,4]-diazе-пино[2,3-*g*]хинолин-8-карбоновой кислоты **6a-c** получают аналогично из 5 ммоль соответствующих аминобензодиазепинов **1a-c** и 0.96 г (7.5 ммоль) метил-4-оксо-2-пентеноата. После упаривания органической фазы твёрдый остаток перекристаллизовывают. Получают 0.95 г соединения **6a**, 0.62 г соединения **6b** и 0.60 г соединения **6c** в виде жёлтых кристаллов.

Диметилловый эфир 4-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-3Н-[1,4]-diazе-пино[2,3-*f*]хинолин-9,11-дикарбоновой кислоты (8) и диметилловый эфир 11-гидрокси-4-оксо-2-фенил-4,5,8,9,10,11-гексагидро-3Н-[1,4]-diazе-пино[2,3-*f*]хинолин-9,11-дикарбоновой кислоты (9) получают аналогично из 1.26 г (5.0 ммоль) дигидробензодиазепинона **7** и 1.28 г (7.5 ммоль) диметил-2-оксоглутаконата в 400 мл смеси абсолютный дихлорметан-ТГФ, 1:1. Растворитель упаривают, остаток суспендируют в хлороформе и выделяют соединения **8** и **9** как описано для соединений **2** и **3**. Получают 0.4 г соединения **8** (R_f 0.52), жёлтые кристаллы. К остатку фракции с R_f 0.38 прибавляют гексан, отфильтровывают и получают 0.65 г (31%) соединения **9**, песочного цвета кристаллы, т. пл. 108 °С (разл.). Вещество неустойчивое и не очищается кристаллизацией.

Метилловый эфир 4-оксо-2-[(2-оксо-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин-7-ил)амино]пентановой кислоты (10) получают из 1.26 г (5.0 ммоль) дигидробензодиазепинона **7** и 0.96 г (7.5 ммоль) метил-4-оксо-2-пентеноата аналогично описанному для соединений **8** и **9**. Получают 1.4 г соединения **10** (R_f 0.37).

Получение соединения 8 дегидратацией соединения 9. Раствор 0.5 г (1.2 ммоль) соединения **9** и 0.21 г (1.2 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты в 100 мл абс. CH_2Cl_2 кипятят в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 до рН 7 в водном слое. После разделения органическую фазу промывают водой, сушат над MgSO_4 и упаривают досуха. Полученный остаток заливают *t*-BuMeO и отфильтровывают. Получают 0.2 г (42%) соединения **8**, т. пл. 309–311 °С. Проба смешанного плавления образцов, полученных различными методами, депрессии не даёт.

4,8-Диоксо-6-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-[1,4]-diazе-пино[3,2,1-*hi*]пиридо[4,3,2-*cd*]индол-2-карбоновая кислота (4). К суспензии 0.19 г (0.5 ммоль) соединения **2** в 40 мл водного MeOH (1:1) при перемешивании прибавляют 10 мл 1 н. раствора NaOH. Полученный ярко-малиновый раствор перемешивают 1 ч при комнатной температуре и упаривают в вакууме около 20 мл растворителя. Водный раствор экстрагируют хлороформом, подкисляют 1 н. раствором HCl. После охлаждения выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывают и

получают 0.11 г кислоты **4**.

2-Оксо-4-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-4Н-[1,4]-дiazепино[2,3-*g*]хинолин-8,10-дикарбоновая кислота (5). Соединение **5** получают аналогично в виде тёмно-вишневых кристаллов из 0.2 г (0.5 ммоль) соединения **3**.

7-Амино-4-фенил-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1,5-бензодиазепин-2-он (1a). Суспензию 5.62 г (20.0 ммоль) 7-нитро-4-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,5-бензодиазепин-2-она [8] в 500 мл MeOH гидрируют в присутствии катализатора 10% Pd/C. После поглощения 1.79 л (80 ммоль) водорода катализатор отфильтровывают, растворитель упаривают, твёрдый остаток перекристаллизовывают из смеси EtOAc–эфир. Получают 3.9 г (77%) соединения **7**, светло-серые кристаллы, т. пл. 159–161 °С. Найдено, %: С 71.30; Н 5.89; N 16.71. C₁₅H₁₅N₃O. Вычислено, %: С 71.13; Н 5.97; N 16.59.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Янчене, З. Стумбравичюте, Й. Мяшкаускас, С. Палайкене, *XTC*, 1736 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1481 (2007)].
2. R. Janciene, Z. Stumbreviciute, A. Vektariene, L. Kosychova, A. K. Klimavicius, A. Palaima, B. D. Puodziunaite, *J. Heterocycl. Chem.*, **46**, 1339 (2009).
3. A. Vektariene, G. Vektaris, J. Svoboda, *ARKIVOC*, vii, 311 (2009).
4. С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, *XTC*, 1011 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 845 (1992)].
5. E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5599 (1981).
6. Ch. N. Carrigan, R. D. Bartlett, C. S. Esslinger, K. A. Cybulski, P. Tongcharoensirikul, R. J. Bridges, Ch. M. Thompson, *J. Med. Chem.*, **45**, 2260 (2002).
7. J. T. Fujita, С. Takayama, M. Nakajima, *J. Org. Chem.*, **38**, 1623 (1973).
8. Т. С. Чмиленко, З. Ф. Соломко, А. Н. Кост, *XTC*, 525 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 423 (1977)].
9. D. S. Pedersen, Ch. Rosenbohm, *Synthesis*, 2431 (2001).
10. Hyun-Joon Ha, Sung-Koo Lee, Young-Jin Ha, Jun-Weon Park, *Synth. Commun.*, **24**, 2557 (1994).
11. Spartan '06, Y. Shao, L. F. Molnar, Y. Jung, J. Kussmann, C. Ochsenfeld, S. T. Brown, A. T. B. Gilbert, L. V. Slipchenko, S. V. Levchenko, D. P. O'Neill, Jr. R. A. DiStasio, R. C. Lochan, T. Wang, G. J. O. Beran, N. A. Besley, J. M. Herbert, C. Y. Lin, T. Van Voorhis, S. H. Chien, A. Sodt, R. P. Steele, V. A. Rassolov, P. E. Maslen, P. P. Korambath, R. D. Adamson, B. Austin, J. Baker, E. F. C. Byrd, H. Dachsel, R. J. Doerksen, A. Dreuw, B. D. Dunietz, A. D. Dutoi, T. R. Furlani, S. R. Gwaltney, A. Heyden, S. Hirata, C-P. Hsu, G. Kedziora, R. Z. Khalliulin, P. Klunzinger, A. M. Lee, M. S. Lee, W. Z. Liang, I. Lotan, N. Nair, B. Peters, E. I. Proynov, P. A. Pieniazek, Y. M. Rhee, J. Ritchie, E. Rosta, C. D. Sherrill, A. C. Simmonett, J. E. Subotnik, H. L. Woodcock III, W. Zhang, A. T. Bell, A. K. Chakraborty, D. M. Chipman, F. J. Keil, A. Warshel, W. J. Hehre, H. F. Schaefer, J. Kong, A. I. Krylov, P. M. W. Gill, M. Head-Gordon, Wavefunction Inc., Irvine, CA; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **8**, 3172 (2006).

Институт биохимии,
Вильнюс LT-08662, Литва
e-mail: r.janciene@bchi.lt

Поступило 14.12.2009

^aИнститут теоретической физики и астрономии,
Вильнюсский университет,
Вильнюс LT-01108, Литва