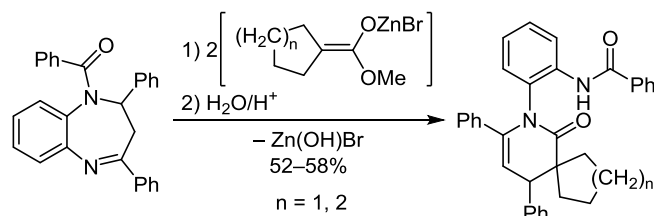


Взаимодействие 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензо- диазепина с алициклическими реагентами Реформатского

Елена А. Никифорова^{1*}, Дмитрий П. Зверев¹, Максим В. Дмитриев¹,
Сергей Н. Шуров¹, Николай Ф. Кириллов¹

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия; e-mail: vikro@ya.ru

Поступило 12.10.2020
Принято 20.11.2020



В результате взаимодействия 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина с метиловыми эфирами 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинком после гидролиза реакционной смеси образуются спиро- δ -лактамы с 2-(*N*-бензоил-амино)фенильным заместителем при атоме азота. Структуры продуктов подтверждены данными рентгеноструктурного анализа, предложен механизм их образования.

Ключевые слова: алициклические реагенты Реформатского, 1,5-бензодиазепины, δ -лактамы, метил-1-бромциклоалкан-карбоксилат, спираны, реакция Реформатского.

Ранее было установлено, что реагенты Реформатского взаимодействуют с азометинами с образованием азетидин-2-онов (β -лактамов),¹ а алициклические реагенты Реформатского при взаимодействии с азометинами образуют спироазетидиноны.² При взаимодействии этих реагентов с 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолином образуются 7,8-диметокси-4,5-дигидро-спиро[азето[2,1-*a*]изохинолин-1,1'-циклоалкан]-2(9*bH*)-оны (алкан = пентан, гексан или гептан), а в случае метилового эфира 1-бромциклобутанкарбоновой кислоты образуется 9',10'-диметокси-7',11*b'*-дигидро-2'*H*,4'*H*,6'*H*-диспиро[циклобутан-1,1'-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3',1'-циклобутан]-2',4'-дион.³

1-Бензоил-2,4-диарил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепины при взаимодействии с ацилхлоридами в присутствии триэтиламина также способны образовывать системы, содержащие β -лактамный фрагмент, а именно азето[1,2-*a*][1,5]бензодиазепины.^{4–7}

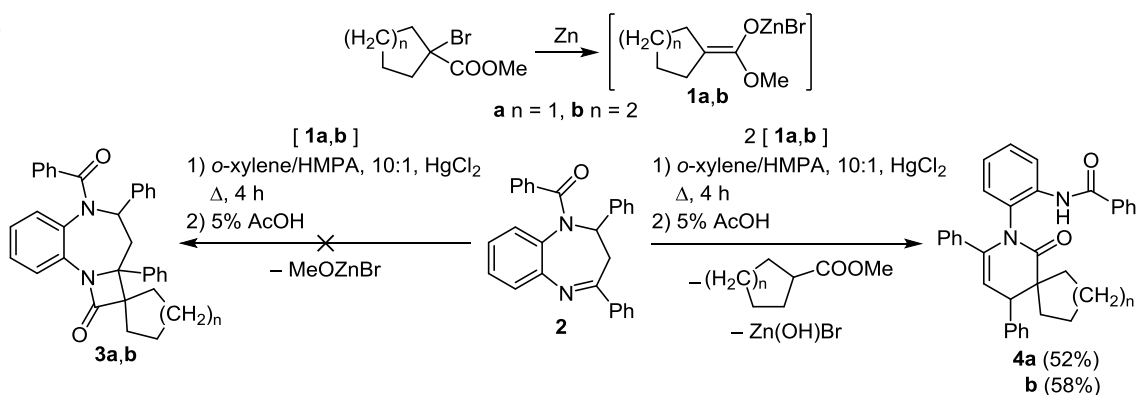
В продолжение этих исследований нами было изучено взаимодействие реагентов Реформатского **1a,b**, полученных из метиловых эфиров 1-бромциклоалканкарбоновых кислот и цинка, с 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепином (**2**), также содержащим двойную связь C=N. Однако образования ожидаемых спиро[азето[1,2-*a*][1,5]бензодиазепин-2,1'-циклоалкан]-1-онов **3a,b** не произошло (схема 1).

В ИК спектрах полученных продуктов присутствуют полосы поглощения колебаний связи N–H при 3376 cm^{-1} и двух связей C=O при 1677 и 1666 cm^{-1} (в спектре продукта реакции с соединением **1a**) и 1676 и 1667 cm^{-1} (в спектре продукта реакции с соединением **1b**) и отсутствует полоса поглощения колебаний карбонильной группы β -лактамного цикла, которая должна наблюдаться, согласно литературным данным,^{2,3} при 1765–1725 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений присутствуют синглеты протонов при атомах азота с химическими сдвигами 8.49 и 8.67 м. д. (в спектре продукта реакции с соединением **1a**) и 8.45 и 8.58 м. д. (в спектре продукта реакции с соединением **1b**).

Для однозначного установления структуры полученных продуктов был проведен рентгеноструктурный анализ монокристалла продукта взаимодействия бензодиазепина **2** с цинкорганическим реагентом **1b**, который показал, что полученный продукт представляет собой *N*-[2-(1-оксо-3,5-дифенил-2-азаспиро[5.5]ундец-3-ен-2-ил)фенил]бензамид (**4b**) (рис. 1).

Согласно данным РСА, две кристаллографически независимые молекулы **4b**, являющиеся энантиомерами, кристаллизуются в виде рацемата в нецентросимметричной пространственной группе ромбической сингонии. Независимые молекулы имеют близкие геометрические характеристики, на рисунке изображена

Схема 1



одна из них (атомы второй молекулы обозначены в рентгеноструктурном эксперименте номерами с дополнительным индексом А). 1,2,3,4-Тetraгидропиридиновые циклы принимают конформацию "искаженная ванна". Фрагменты N(2)–C(1)–C(2)–C(3) и N(2A)–C(1A)–C(2A)–C(3A) приблизительно плоские, атомы C(4), C(5), C(4A) и C(5A) отклоняются от данных плоскостей на 0.85, 0.21, 0.79 и 0.18 Å соответственно. В обеих молекулах группы NH образуют внутримолекулярные водородные связи с лактамными карбонильными группами: N(1)–H(1) 0.90(6) Å, H(1)···O(1) 2.01(6) Å, N(1)···O(1) 2.764(5) Å, угол N(1)–H(1)···O(1) 141(5)° и N(1A)–H(1A) 0.88(6) Å, H(1A)···O(1A) 2.04(6) Å, N(1A)···O(1A) 2.791(5) Å, угол N(1A)–H(1A)···O(1A) 143(5)°.

На основании сходства спектров ИК и ЯМР ¹H и ¹³C полученных продуктов можно сделать вывод, что продукт взаимодействия соединения **2** с реактивом Реформатского **1a** имеет структуру **4a**. Два набора сигналов в спектрах полученных соединений связаны с образованием ротамеров из-за затрудненного вращения объемного заместителя при атоме азота в лактамном фрагменте.

Возможный механизм образования продуктов **4a,b** приведен ниже (схема 2) и включает изомеризацию бензодиазепина **2** в бензодиазепин **2A**, взаимодействие которого с реактивом Реформатского **1a,b**, приводит к производным **1a,b**, содержащим фрагмент N(5)–ZnBr. Далее происходит миграция группы ZnBr от атома азота N(5) к атому кислорода бензоильной группы через переходное состояние **TS**, за которой следует

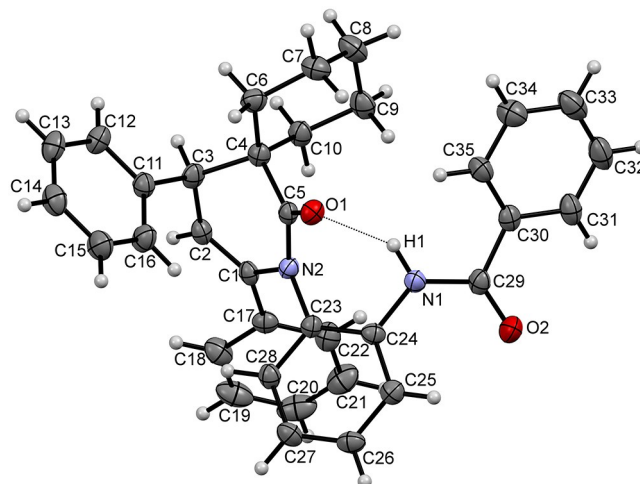
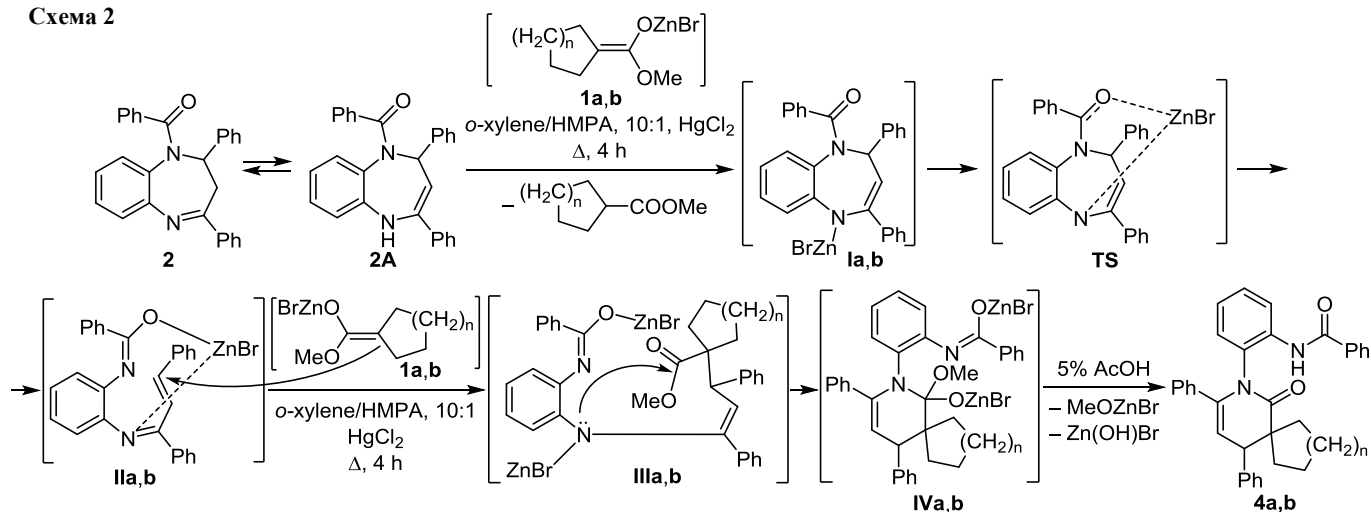


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь.

разрыв связи C(2)–N(1) (интерmediаты **IIa,b**). Присоединение реактива Реформатского к последним приводит к интерmediатам **IIIa,b**. Атака атома азота на атом углерода сложноэфирной карбонильной группы приводит к формированию гидрированного пиридинового цикла (интерmediаты **IVa,b**). В результате гидролиза этих интерmediатов в условиях эксперимента образуются продукты реакции **4a,b**.

Схема 2



Таким образом, изучено взаимодействие алициклических реактивов Реформатского с 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепином и установлено, что направление данной реакции отличается от описанных ранее для других электрофильных субстратов, содержащих двойную связь углерод–азот, в том числе в составе гетероциклического фрагмента. Неожиданно взаимодействие приводит к разрыву диазепинового цикла и образованию в результате рециклизации ранее неописанных непредельных спиро- δ -лактамов. Предложена схема образования конечных продуктов.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре SpectrumTwo PerkinElmer в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на приборе MP-70 фирмы Mettler Toledo.

Соединение **2**⁴ и метиловые эфиры 1-бромциклопентан- и 1-бромциклогексанкарбоновых кислот⁸ синтезированы по ранее описанным методикам.

Синтез соединений 4a,b (общая методика). Смесь 2.8 г (7 ммоль) 1-бензоил-2,4-дифенил-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепина (**2**), 14 ммоль метилового эфира 1-бромциклоалканкарбоновой кислоты, 1.83 г (28 ммоль) цинка, 10 мг (0.04 ммоль) HgCl_2 , 20 мл безводного *o*-ксилола и 2 мл НМРА кипятят в течение 4 ч, охлаждают, декантируют с избытка цинка, гидролизуют 5% AcOH . Органический слой отделяют, из водного слоя, продукты реакции дважды экстрагируют EtOAc . После высушивания экстракта безводным Na_2SO_4 растворители отгоняют и перекристаллизовывают из EtOAc .

N-[2-(6-Оксо-8,10-дифенил-7-азаспиро[4.5]дец-8-ен-7-ил)фенил]бензамид (4a). Выход 1.82 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 187–188°C (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3376 (NH), 1677 (CO), 1666 (CO), 1591 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение атропоизомеров 80:20): 1.36–2.32 (8H, м, 4CH_2); 3.44 (0.8H, д, *J* = 7.2, H-10); 3.93 (0.2H, д, *J* = 4.4, H-10); 5.76 (0.2H, д, *J* = 4.4, H-9); 5.89 (0.8H, д, *J* = 7.2, H-9); 6.88–8.01 (19H, м, H Ar); 8.49 (0.2H, с, NH); 8.67 (0.8H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.4; 26.4; 32.9; 39.9; 54.6 (C циклопентан); 50.3 (C-10); 115.7; 125.5; 125.8; 126.8; 127.2; 127.3; 127.4; 127.8; 128.0; 128.1; 128.4; 128.8; 129.2; 132.0; 133.0; 134.7; 135.2; 135.9; 140.8; 141.7 (C Ar, $\text{C}=\text{C}$); 165.2 (CO лактам); 177.4 (CONH). Найдено, %: C 82.19; H 5.98; N 5.75. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.90; H 6.06; N 5.62.

N-[2-(1-Оксо-3,5-дифенил-2-азаспиро[5.5]ундец-3-ен-2-ил)фенил]бензамид (4b). Выход 2.08 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 220–221°C (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3376 (NH), 1676 (CO), 1667 (CO), 1589 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение атропоизомеров 83:17): 1.23–2.10 (10H, м, 5CH_2); 3.67 (0.83H, д, *J* = 7.2, H-5); 3.86 (0.17H, д, *J* = 5.2, H-5); 5.62 (0.17H, д, *J* = 5.2, H-4); 5.83 (0.83H, д, *J* = 7.2, H-4);

6.93–8.02 (19H, м, H Ar); 8.45 (0.17H, с, NH); 8.58 (0.83H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.3; 22.7; 26.5; 30.6; 34.9; 47.24 (C циклогексан); 46.6 (C-5); 115.3; 126.0; 126.1; 127.2; 127.6; 128.0 (2C); 128.4; 128.6; 128.8; 129.0 129.3; 129.7; 132.5; 133.3; 135.4; 135.8; 136.4; 140.3; 141.3 (C Ar, $\text{C}=\text{C}$); 165.9 (CO лактам); 177.8 (CONH). Найдено, %: C 82.41; H 6.17; N 5.58. $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 82.00; H 6.29; N 5.46.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4b. Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упариванием раствора соединения **4b** в EtOAc . Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2)K, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.⁹ Структура расшифрована с помощью программы Superflip¹⁰ и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с помощью программы SHELXL¹¹ с графическим интерфейсом OLEX2.¹² Атомы водорода включены в уточнение по модели "наездник" (за исключением атомов водорода групп NH, уточненных независимо в изотропном приближении). Кристаллы ромбической сингонии, пространственная группа $Pbc2_1$; $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$; M 512.62; a 19.655(5), b 15.922(3), c 17.262(3) Å; V 5401.9(19) Å³; Z 8; $d_{\text{выч}}$ 1.261 г/см³; μ 0.078 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0739 (для 6325 отражений с $I > 2\sigma(I)$), wR_2 0.1869 (для всех 11651 независимого отражения), S 1.023. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **4b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2055465).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **4a,b**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988.
- Kirillov, N. F.; Shchepin, V. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 590. [*Журн. общ. химии* **2005**, *75*, 629.]
- Nikiforova, E. A.; Kirillov, N. F.; Melekhin, V. S.; Slepukhin, P. A. *Mendeleev Commun.* **2019**, *29*, 393.
- Wang, H.; Zhou, X.; Xu, J.; Jin, S.; Li, Y.; Chan, A. S. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 1031.
- Xu J.; Zuo G.; Chan, W. L. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 636.
- Huang, X.; Xu, J. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 564.
- Insuasty, B.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Insuasty, H.; Escobar, H.; Diaz, E.; Nogueras, M. *Heterocycl. Commun.* **2006**, *12*, 347.
- Kirillov, N. F.; Slepukhin, P. A.; Nikiforova, E. A.; Vasyanin, A. N.; Shurov, S. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 1438. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2014**, 1438.]
- CrysAlisPro, Version 1.171.37.33*; Agilent Technologies (release 27-03-2014 CrysAlis171.NET).
- Palatinus, L.; Chapuis, G. *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, 786.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.