

А. И. Гурковский, Н. Н. Тонких, М. В. Петрова, А. Я. Страков

3-АЦИЛ-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ В РЕАКЦИЯХ 5,5-ДИМЕТИЛ-2-ФОРМИЛЦИКЛОГЕКСАН-1,3-ДИОНА С НЕКОТОРЫМИ 1,2-ДИАМИНОБЕНЗОЛАМИ

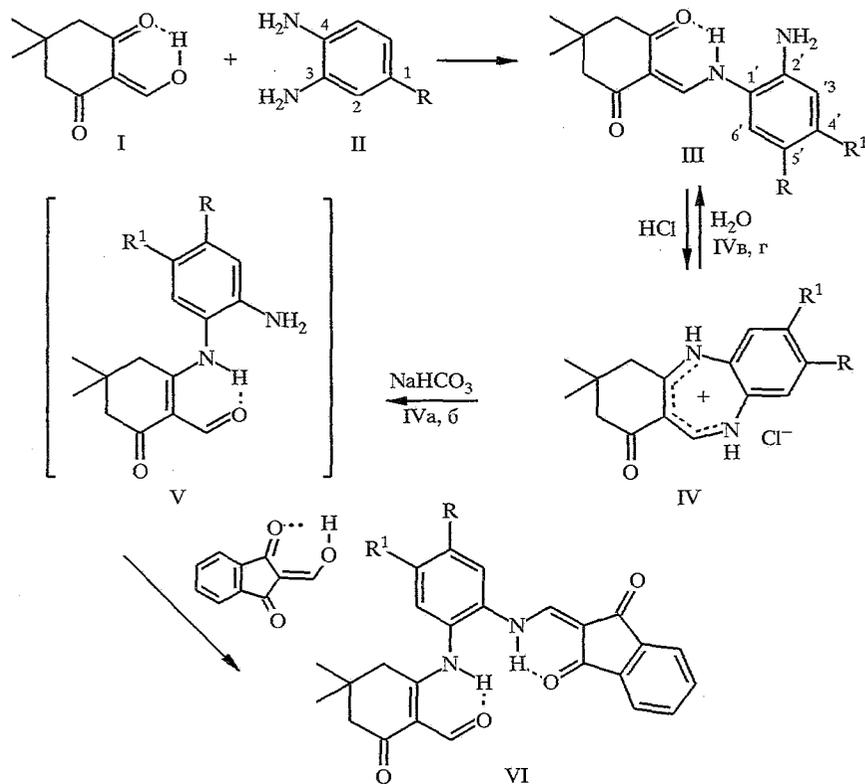
В реакциях 5,5-диметил-2-формилциклогексан-1,3-диона с 4-метил-, 4-бензоил- и 4-нитро-1,2-диаминобензолами получены соответственно замещенные 2-(2-амино-4-метилфениламинометил)-, 2-(2-амино-5-бензоилфениламинометил)- и 2-(2-амино-5-нитрофениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионы, которые при действии соляной кислоты циклизуются в гидрохлориды 7-метил-, 8-бензоил-, 8-нитро-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо [b,e] [1,4] диазепинов. В гидролитических условиях соли 3,3,7-триметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо [b,e] [1,4] диазепина и 3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо [b,e] [1,4] диазепина расщепляются по связи C₍₁₁₎—N₍₁₀₎ с образованием ранее не известных N-(2-аминофенил)- и N-(2-амино-5-метилфенил) замещенных 5,5-диметил-3-амино-2-формилциклогекс-2-енонов. Расщепление гидрохлоридов 8-бензоил-, 8-нитро-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо [b,e] [1,4] диазепинов происходит по связи C—N₍₅₎ и ведет к исходным енаминам.

Продолжая исследования по синтезу 3-ацил-1,5-дiazепинов в реакциях 2-ацилциклан-1,3-дионов с 1,2-диаминами [1, 2], мы изучили взаимодействие 5,5-диметил-2-формилциклогексан-1,3-диона (I) с 4-метил- (IIб), 4-бензоил (IIв) и 4-нитро-1,2-диаминобензолами (IIг). Как было показано в [2], формилцикландион I с *o*-фенилендиамином IIа реагирует в мольном отношении 1 : 1 с образованием енамина IIIа. Наличие в исходных диаминах IIб—г двух неэквивалентных аминогрупп предполагает возможность образования в реакциях двух изомеров.

В условиях обычного для подобных реакций эксперимента (смешивание горячих этанольных растворов исходных веществ с последующей перекристаллизацией полученного продукта) только реакция с диамином IIг завершается образованием одного изомера — 2-(2-амино-5-нитрофениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона IIIг. Реакции с диаминами IIб,в ведут к смесям, состоящим из основного продукта — енаминов IIIб или IIIв, а также продуктам реакции по второй аминогруппе — 2-(2-амино-5-метилфениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диону и 2-(2-амино-4-бензоилфениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диону соответственно. Индивидуальные изомеры IIIб,в удалось получить проводя реакции I с диаминами IIб,г при -20 °С и осаждением продуктов водным раствором хлорида калия.

Строение полученных индивидуальных соединений установлено на основе анализа спектральных данных. Как было показано в [1], у соединений вида III наиболее информативным в спектрах ПМР является химический сдвиг сигнала, принадлежащего ароматическому протону, находящемуся в *meta*-положении по отношению к заместителю (R или R¹). Сдвиг этого сигнала зависит от того, какая из аминогрупп диамина II вступила в реакцию с I. Если прореагировала аминогруппа, находящаяся в *meta*-положении по отношению к заместителю (R или R¹), то сигнал этого протона смещен в сторону сильного поля по отношению к сигналам других ароматических протонов и наблюдается в районе 6,84...6,86 м. д. В противном случае сигнал смещается в сторону слабого поля (7,27 м. д.) и существенно не отличается от сдвигов сигналов остальных протонов ароматического кольца. Наблюдаемые сдвиги сигналов у соединений IIIв,г

6,79 и 6,80 м. д. однозначно указывают, что реакция I с диаминобензолами II_{в,г} прошла по 3-аминогруппе. В случае енаминона III_б в реакцию с I вступила 4-аминогруппа диамина II_б (характерный сигнал появляется при 7,10 м. д.). Такой ход реакций хорошо согласуется с приближенной оценкой реакционной способности аминогрупп у соединений II_{б—г}.



ИК спектры енаминонов III_{б—г} информативны, в первую очередь, благодаря наличию в молекулах свободной аминогруппы (две интенсивные полосы поглощения в районе 3428...3348 см⁻¹) и хелатизированного NH...O= протона (3256...3180 см⁻¹).

Обработка енаминонов III_{б—г} соляной кислотой ведет к образованию темно-синих диазепиновых солей IV_{б—г}. В спектре ПМР помимо сигналов ароматических протонов и протонов диметилциклогексанонового кольца появляются сигналы двух протонов N⁺H. В ИК спектрах солей IV_{б—г} пропадают максимумы поглощения, обусловленные наличием свободной аминогруппы и хелатизированного протона, а вместо них наблюдается широкий максимум в районе 2728...2688 см⁻¹, характерный для аммониевых солей. В УФ спектре появляется максимум абсорбции 513,0...517,3 нм, положение которого слабо зависит от структуры IV.

Как было установлено нами ранее [1], диазепиновые соли, подобные IV, но имеющие метильную группу в 11 положении, легко гидролизуются по связи C(11)—N(10) с образованием N-замещенных 3-амино-2-ацетил-5,5-диметилциклогекс-2-енонов. В то же время у описываемых здесь солей VI_{в—г},

имеющих в бензольном кольце электроноакцепторный заместитель, гидролитическое расщепление диазепинового цикла происходит и по связи С—N(5) и ведет к исходным диаминам IIIв,г. Гидролиз проходит легко уже при непродолжительном кипячении в водных растворителях.

Гидрохлорид VIб и известная [3] соль VIа оказались в этих условиях устойчивыми, но расщеплялись под действием NaHCO_3 с раскрытием цикла по связи С(11)—N(10). Выделить соединения Va,б не удалось. Полученные в реакциях в разных температурных условиях (20 °С и -20 °С) продукты не являлись индивидуальными веществами. Полагаем, что соединения V существуют в виде смеси изомерных форм. При этом возможны как циклические, так и полимерные структуры, образующиеся при взаимодействии свободных формильной и аминогрупп.

Если на V подействовать эквимолярным количеством 2-формилиндан-1,3-диона, то можно получить производные по свободной аминогруппе — 5,5-диметил-3-оксо-2-формилциклогексенамино-2-(1,3-диоксоиндан-2-илиденметиламино)бензол (VIа) и 3-(5,5-диметил-3-оксо-2-формилциклогексенил)амино-4-(1,3-диоксоиндан-2-илиденметиламино)толуол (VIб). Получить VIа,б можно и не выделяя промежуточные соединения V, а последовательно обработав диазепиновые соли IVа,б растворами гидрокарбоната натрия и 2-формил-1,3-индандиона. В спектрах ПМР соединений VIа,б отчетливо видны сигналы двух различных типов протонов NH. Сигналы первого типа (11,22 и 10,97 м. д.) появляются как дублет ($^3J = 13$ Гц) и принадлежат *транс*-фиксированному фрагменту $=\text{CH}-\text{NH}-$. Сигналы второго типа появляются как синглет (13,08, 12,83 м. д.) и принадлежат хелатизированным $\text{NH}\dots\text{O}=\text{}$ протонам. Сигналы протонов формильной группы имеют характерный сдвиг 10,22, 10,11 м. д. Связи N—N в соединениях VIа,б не вызывают в ИК спектрах заметного поглощения в районе 3600...3200 cm^{-1} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Spеcогd-75 для суспензий в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене. Частоты валентных колебаний связей С—Н в районе 3050...2800 cm^{-1} не приведены. Спектры ПМР полученных соединений в ДМСО- D_6 , CDCl_3 или в смеси этих растворителей записаны на спектрометрах Bruker WH-90/DS и Bruker AM-360 на частотах 90 и 360 МГц при 303К. Химические сдвиги приведены в шкале по отношению к ТМС. УФ спектры сняты на спектрофотометре Spеcогd M-40 для 10^{-5} М концентраций.

В работе использованы диаминобензолы фирм Fluka (4-бензоил- и 4-метил-1,2-диаминобензолы) и Acros (1,2-диамино-4-нитробензол).

2-(2-Амино-4-метилфениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (IIIб). Смешивают охлажденные до -20 °С этанольные растворы 0,72 г (20 мл) 3,4-диаминотолуола IIа и 1,00 г (6,00 ммоль) 5,5-диметил-2-формилциклогександиона I, выдерживают при этой температуре 1,5 ч. Затем добавляют 80 мл 5% водного раствора KCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой (2 × 15 мл), 15% водным раствором этанола (2 × 10 мл) и сушат 4 ч при 80 °С, а затем 24 ч в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Выход 1,10 г (68%). $T_{\text{пл}} 148\text{--}150$ °С. ИК спектр: 1661, 1613, 1583, 1575, 1560, 1513, 3400, 3348, 3256 cm^{-1} . Спектр ПМР (CDCl_3): 1,08 (6H, с, 2 CH_3); 2,26 (3H, с, CH_3); 2,39 (2H, с, CH_2); 2,45 (2H, с, CH_2); 3,63 (2H, уш. с, NH_2); 6,62 (1H, д, $J = 1,3$ Гц, 3'-H); 6,66 (1H, д, д, $J = 8,4$, и 1,3 Гц, 5'-H); 7,10 (1H, д, $J = 8,4$ Гц, 6'-H); 8,49 (1H, д, $J = 13,6$ Гц, =CH-); 12,85 м. д. (1H, д, $J = 13,6$ Гц, NH). Найдено, %: С 70,89; Н 7,20; N 10,67. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 70,56; Н 7,40; N 10,28.

2-(2-Амино-5-бензоилфениламинометил)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (IIIв). Смешивают охлажденные до -20 °С этанольные растворы 1,25 г (5,90 ммоль) 3,4-диаминобензофена IIв (15 мл) и 0,99 г (5,90 ммоль) 5,5-диметил-2-формилциклогександиона I (20 мл), выдерживают при этой температуре 1,5 ч. Затем добавляют 35 мл 5% водного раствора KCl и оставляют при -20 °С до выпадения маслянистого осадка, который со временем затвердевает. Осадок отделяют, промывают водой (2 × 15 мл), 15% водным раствором этанола (2 × 10 мл) и сушат сначала 4 ч при 80 °С, а затем 24 ч в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Выход 1,84 г (86%).

$T_{пл}$ 167...170 °С. ИК спектр: 1662, 1649, 1600, 1578, 1570, 1524, 3408, 3324, 3225 $см^{-1}$. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,01 (6H, с, $2CH_3$); 2,32 (2H, с, CH_2); 2,41 (2H, с, CH_2); 6,15 (2H, уш. с, NH_2); 6,89 (1H, д, $J = 8,5$ Гц, 3'-H); 7,48 (1H, д, д, $J = 8,5$ и 2,1 Гц, 4'-H); 7,50...7,90 (6H, м, C_6H_5 + 6'-H); 8,25 (1H, д, $J = 13,2$ Гц, =CH-); 12,39 м. д. (1H, д, $J = 13,2$ Гц, NH). Найдено, %: С 73,00; Н 6,52; N 7,43. $C_{22}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 72,91; Н 6,12; N 7,73.

2-(2-Амино-5-нитрофениламинометиле)-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (IIIг). Сливают подогретые до 78 °С спиртовые растворы 1,00 г (6,00 ммоль) 5,5-диметил-2-формилциклогексан-1,3-диона I (10 мл) и 0,91 г (6,00 ммоль) 1,2-диамино-4-нитробензола. Реакционную смесь выдерживают 24 ч при 20 °С. Выпавший осадок (1,40 г) отфильтровывают и перекристаллизуют из водного диоксана. Выход 1,10 г (61%). $T_{пл}$ 176...178 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$ + ДМСО- D_6): 1,01 (6H, с, $2CH_3$); 2,44 (2H, с, CH_2); 2,49 (2H, с, CH_2); 4,50 (2H, уш. с, NH_2); 6,82 (1H, д, $J = 9,1$ Гц, 3'-H); 8,02 (1H, д, д, $J = 9,1$ и 2,6 Гц, 4'-H); 8,14 (1H, д, $J = 2,6$ Гц, 6'-H); 8,50 (1H, д, $J = 12,3$ Гц, =CH-); 12,83 м. д. (1H, д, $J = 12,3$ Гц, NH). Найдено, %: С 59,80; Н 5,65; N 13,29. $C_{15}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 59,40; Н 5,63; N 13,85.

Гидрохлорид 3,3,7-триметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-добензо[*b,e*][1,4]дiazепин-1-она (IVб). К 1,00 г (3,67 ммоль) мелко измельченного 2-(2-амино-4-метилфениламинометиле)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона IIIб приливают смесь 5 мл этанола и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Нагревают до кипения и оставляют на 48 ч при +5...+8 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре хлороформом. Фильтрат отгоняют в вакууме до трети объема. Полученные продукты объединяют и сушат сначала при 80 °С, затем 24 ч в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 . Общий выход 0,50 г (47%). $T_{пл}$ 280...281,5 °С. ИК спектр: 1676, 1654, 1610, 1588, 1560, 2728 $см^{-1}$. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,00 (6H, с, $2CH_3$); 2,10 (3H, с, CH_3); 2,17 (2H, с, CH_2); 2,38 (2H, с, CH_2); 6,51...7,18 (4H, м, аром. + -CH=); 10,7 (1H, NH); 11,9 м. д. (1H, NH). УФ спектр (этанол + HCl, pH 1), λ_{max} (lg ϵ): 279,8 (4,60), 344,7 (3,31), 513,0 нм (2,80). Найдено, %: С 66,36; Н 6,29; N 9,28; Cl 12,20. $C_{16}H_{18}N_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 66,40; Н 6,59; N 9,63; Cl 12,19.

Гидрохлорид 8-бензоил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-добензо[*b,e*][1,4]diazепин-1-она (IVв) и гидрохлорид 3,3-диметил-8-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1H-добензо[*b,e*][1,4]diazепин-1-она (IVг). Мелко измельчают 1,00 г исходного енаминона IIIв, г и суспендируют в смеси 15 мл этанола и 10 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь нагревают до кипения и оставляют на 48 ч при +5...+8 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным этанолом и сушат сначала при 80 °С, затем 24 ч в вакуумном эксикаторе над P_2O_5 .

IVв. Выход 1,05 г (100%). $T_{пл}$ 230...234 °С. ИК спектр: 1680, 1660, 1640, 1624, 1596, 1560, 1522, 2772 $см^{-1}$. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 1,04 (6H, с, $2CH_3$); 2,17 (2H, с, CH_2); 2,50 (2H, с, CH_2); 6,75...8,39 (11H, м, аром. + -CH= + NH); 10,92 м. д. (1H, уш. с, NH). УФ спектр (этанол + HCl, pH 1), λ_{max} (lg ϵ): 292,2 (4,66), 517,3 нм (2,90). Найдено, %: С 66,85; Н 6,22; N 9,31; Cl 12,78. $C_{22}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 66,40; Н 6,59; N 9,63; Cl 12,19.

IVг. Выход 0,90 г (87%). $T_{пл}$ 230...234 °С. ИК спектр: 1678, 1648, 1635, 1620, 1590, 1534, 1520, 2688 $см^{-1}$. Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 0,92 (3H, с, CH_3); 1,08 (3H, с, CH_3); 2,14 (2H, с, CH_2); 2,25 (2H, с, CH_2); 6,72...7,92 (4H, м, аром. + -CH=); 9,03 (1H, с, NH); 10,28 м. д. (1H, д, $J = 8$ Гц, NH). УФ спектр (этанол + HCl, pH 1), λ_{max} (lg ϵ): 231,8 (4,36), 276,4 (4,23), 515,3 нм (2,63). Найдено, %: С 56,20; Н 5,21; N 13,20; Cl 11,00. $C_{15}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$. Вычислено, %: С 55,99; Н 5,01; N 13,06; Cl 11,02.

Гидролиз гидрохлорида 8-бензоил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-добензо[*b,e*][1,4]diazепин-1-она (IVв). Кипятят 3 мин 0,30 г (0,79 ммоль) гидрохлорида IVв в 10 мл 50% водного этанола. К остывшему раствору добавляют 5 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из толуола. Получают 0,15 г (52%) 2-(2-амино-5-бензоилфениламинометиле)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона IIIв. $T_{пл}$ 162...165 °С.

Гидролиз гидрохлорида 3,3-диметил-8-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1H-добензо[*b,e*][1,4]diazепин-1-она (IVг). Нагревают до кипения 0,30 г (0,76 ммоль) гидрохлорида IVв в 10 мл 50% водного диоксана, после остывания добавляют еще 5 мл воды. Выпадает смолистый осадок (0,17 г), который со временем затвердевает. Отфильтровывают и перекристаллизуют из диоксана. Выход 0,09 г (32%) 2-(2-амино-5-нитрофениламинометиле)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона IIIг. $T_{пл}$ 178...180 °С.

1-(5,5-Диметил-3-оксо-2-формилциклогексен-1-иламино)-2-(1,3-диоксоиндан-2-илиденметиламино)бензол (VIa). Растворяют при нагревании 0,50 г (1,81 ммоль) гидро-

хлорида 3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо[*b,e*] [1,4]дiazепинона IVa в 10 мл этанола. К остывшему раствору добавляют раствор 0,20 г гидрокарбоната натрия в 5 мл воды. По окончании выделения газа к реакционной смеси добавляют раствор 0,32 г (1,81 ммоль) 2-формилиндан-1,3-диона в 5 мл этанола. Смесь нагревают до кипения и оставляют на 24 ч при 20 °С. Получают 0,50 г технического продукта. Для очистки кипятят с углем в хлороформе, фильтруют и осаждают из фильтрата VIa легким петролейным эфиром. Выход 0,31 г (41%). $T_{пл}$ 214...215 °С. ИК спектр: 1717, 1662, 1650, 1618, 1598, 1590, 1558 $см^{-1}$. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,99 (6H, с, 2CH₃); 2,23 (2H, с, CH₂); 2,36 (2H, с, CH₂); 7,83...7,25 (8H, м, аром.); 8,22 (1H, д, $J = 13$ Гц, =CH-); 10,22 (1H, с, CHO); 11,22 (1H, д, $J = 13$ Гц, -NH); 13,08 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 72,65; H 5,20; N 6,80. $C_{25}H_{22}N_2O_4$. Вычислено, %: C 72,45; H 5,35; N 6,76.

3-(5,5-Диметил-3-оксо-2-формилициклогексенил)амино-4-(1,3-диоксииндан-2-илиден-метиламино)толуол (VIb). Растворяют 0,53 г (1,81 ммоль) гидрохлорида 3,3,7-триметил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-добензо[*b,e*] [1,4]дiazепинона IVb в 20 мл этанола, затем добавляют раствор 0,20 г $NaHCO_3$ в 5 мл воды. По окончании выделения газа к реакционной смеси добавляют раствор 0,32 г (1,807 ммоль) 2-формилиндан-1,3-диона. Смесь нагревают до кипения и оставляют на 24 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают. Получают 0,45 г технического продукта, который перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,32 г (42%). $T_{пл}$ 203...206 °С. ИК спектр: 1706, 1656, 1628, 1608, 1570, 1558 $см^{-1}$. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 0,99 (6H, с, 2CH₃); 2,17 (2H, с, CH₂); 2,28 (2H, с, CH₂); 2,42 (3H, с, CH₃); 6,94...7,72 (7H, м, аром.); 8,11 (1H, д, $J = 13$ Гц, =CH-); 10,11 (1H, с, CHO); 10,97 (1H, д, $J = 13$ Гц, -NH); 12,83 м. д. (1H, с, NH). Найдено, %: C 73,01; H 5,96; N 6,32. $C_{26}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: C 72,88; H 5,65; N 6,54.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страков А. Я., Петрова М. В., Тонких Н. Н., Гурковский А. И., Попелис Ю., Крейшман Г. П., Беляков С. В. // ХГС. — 1997. — № 3. — С. 379.
2. Страков А. Я., Петрова М. В., Дишс А., Стракова И. А., Лахвич О. Ф. // ХГС. — 1995. — № 3. — С. 336.
3. Шульца М. Т., Страков А. Я. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1971. — № 3. — С. 329.

Рижский технический университет,
Riga LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 11.05.98