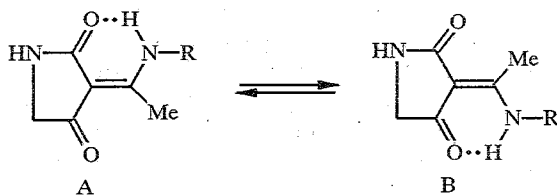


А. Я. Страков, М. В. Петрова, А. Дишс,
И. А. Стракова, О. Ф. Лахвич

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЦЕТИЛТЕТРАМОВОЙ КИСЛОТЫ С *o*-ФЕНИЛЕНДИАМИНОМ

Ацетилтетрамовая кислота образует с *o*-фенилендиамином 3-[α -(2-аминофениламино)этилиден]-2,4-пирролидиндион (Ia). Методом ЯМР спектроскопии показано, что соединение Ia в растворах CDCl_3 и ДМСО существует в виде равновесной смеси двух поворотных изомеров, обусловленных заторможенным вращением вокруг экзоциклической двойной связи. Анализ спектров ЯМР ^{13}C соединений типа I и результаты квантово-химических расчетов свидетельствуют о предпочтительной хелатизации амидного карбонила и преобладании соответствующего ротамера. Взаимодействие Ia с соляной кислотой приводит к гидрохлориду 10-метил-1H-бензо[b]пирроло[3,4-*f*]-1,4-дiazepин-1-она.

В продолжение исследований по синтезу 3-ацил-1,5-бензодиазепинов [1—3] нами изучена реакция ацетилтетрамовой кислоты с *o*-фенилендиамином. Установлено, что взаимодействие эквимольных количеств указанных реагентов в этаноле приводит к темно-красному 3-[α -(2-аминофениламино)этилиден]-2,4-пирролидиндиону (Ia).



Ia, б

I a R = *o*-NH₂C₆H₄; б R = Ph

Взаимодействие N-нуклеофила с экзоциклическим карбонилем ацетилтетрамовой кислоты согласуется с литературными данными [4, 5] и подтверждается данными ИК и ЯМР спектров.

В ИК спектрах Ia четко обнаруживается первичная аминогруппа (ν_{NH_2} 3470, 3380 cm^{-1}) и NH группа цикла (ν_{NH} 3190 cm^{-1}).

В спектре ЯМР ^1H соединения Ia наблюдается два набора резонансных сигналов неэквивалентных протонов с соотношением интегральных интенсивностей, равным 1,13 в CDCl_3 и 1,9 в ДМСО- D_6 (табл. 1). При этом сигналы протонов преобладающего изомера находятся в более сильном поле по сравнению с соответствующими сигналами минорного.

Ранее было экспериментально показано [6], что в соединении Ib прототропная таутомерия отсутствует, H-хелатный протон локализован у атома азота N(9) ($^1J_{\text{N,H}} \sim 90$ Гц), а существенно пониженный порядок экзоциклической двойной C(3)=C(6) связи в результате *p*- π сопряжения приводит к тому, что в соединениях типа I становится возможной вращательная изомерия относительно C(3)=C(6) связи и при определенных условиях они могут существовать в виде равновесной смеси ротамеров A и B.

Данные спектров ЯМР ^1H , включая соотношение изомеров, определенное в работах [6, 7] для соединения Ib, близки данным спектров соединения Ia, что доказывает подобие этих структур. Однако они являются

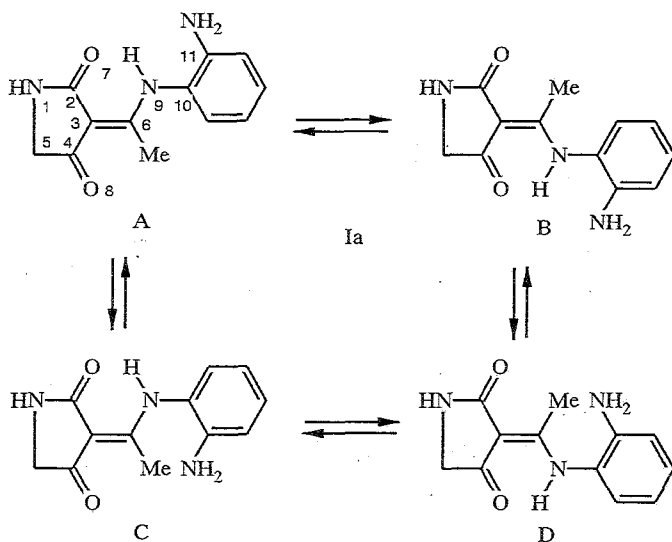
Спектры ПМР соединений Ia,б

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д.			Соотношение изомеров
		CH ₃	CH ₂	NH	
Ia	CDCl ₃	2,29*, 2,32	3,56*, 3,64	11,64*, 11,78	1,12
	DMCO	2,43*, 2,46	3,76*, 3,82	11,61*, 11,97	1,89
	DMCO + CF ₃ COOD	2,23	3,78	10,3	—
Iб* ²	DMCO	2,17*, 2,20	3,56*, 3,64	12,22*, 12,31	2,57
	CDCl ₃	2,53*, 2,57	3,76*, 3,82	12,09*, 12,03	1,13
	CF ₃ COOD	2,85	4,18	—	—

* Преобладающий изомер.

² Использованы данные ПМР спектров из работы [7].

недостаточными для решения вопроса о структуре преобладающего изомера, так как не позволяют провести отнесение наблюдаемых сигналов к конкретным ротамерам (А или В). В литературе по данному вопросу не существует единого мнения. Сайто с соавторами [6, 8] в соединениях типа I отдают предпочтение изомеру В, в то время как в работах Гелина [5] утверждается обратное. Для синтезированного нами соединения Ia теоретически возможны уже не два, а большее число изомеров (с учетом возможной ориентации *o*-заместителя в фенильном кольце).



С целью уточнения информации о преобладающем ротамере в соединениях типа I и получения данных об их относительной термодинамической устойчивости в основном состоянии мы провели расчет в приближении МО ЛКАО методом AM1 [9] возможных геометрических изомеров соединений Ia и Iб, варьируя торсионный угол $\alpha(C(6)-N(9)-C(10)-C(11))$ с шагом в 30° и оптимизируя все геометрические параметры, включая данный торсионный угол. Как следует из полученных в результате расчетов теплот образования (ΔH_f°), для соединения Ia из четырех изомеров (А, В, С и D) наиболее энергетически выгодными являются А и В. В свою очередь, в парах ротамеров А, В для соединений как Ia, так и Iб наиболее стабильным является изомер А (табл. 2).

Данные квантово-химических расчетов соединений Ia,б

Соединение	Форма изомера	Оптимизированные значения длин связей, Å									ΔH_f ккал/моль	$\frac{C(6)-N(9)-C(10)-C(11)}{\text{град}}$
		N(1)-C(2)	C(2)-C(3)	C(3)-C(4)	C(4)-C(5)	C(2)-O(7)	C(4)-O(8)	C(3)-C(6)	C(6)-N(9)	N(9)-C(10)		
Ia	A	1,401	1,481	1,460	1,541	1,248	1,232	1,385	1,362	1,415	-27,095	122,40
	B	1,408	1,481	1,459	1,537	1,243	1,235	1,384	1,364	1,415	-26,665	122,65
	C	1,403	1,481	1,460	1,540	1,246	1,233	1,384	1,361	1,417	-24,447	72,80
	D	1,407	1,481	1,459	1,537	1,243	1,235	1,384	1,362	1,417	-26,015	70,80
Iб	A	1,401	1,482	1,461	1,540	1,247	1,232	1,383	1,364	1,413	-26,015	52,12
	B	1,407	1,483	1,461	1,536	1,243	1,235	1,383	1,366	1,412	-25,479	47,86

Таблица 4

Заряды на атомах различных форм соединений Ia,б

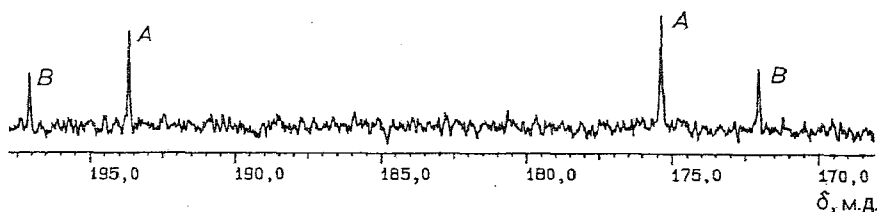
Соединение	Форма изомера	Заряды на атомах									
		N(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	O(7)	O(8)	N(9)	C(10)
Ia	A	-0,375	0,366	-0,437	0,291	-0,086	0,249	-0,409	-0,319	-0,254	-0,047
	B	-0,373	0,365	-0,436	0,284	-0,088	0,242	-0,373	-0,338	-0,258	-0,043
	C	-0,375	0,364	-0,437	0,289	-0,086	0,233	-0,394	-0,323	-0,251	-0,055
	D	-0,374	0,365	-0,435	0,285	-0,086	0,234	-0,377	-0,336	-0,253	-0,057
Iб	A	-0,377	0,365	-0,428	0,290	-0,085	0,242	-0,398	-0,318	-0,260	0,038
	B	-0,374	0,365	-0,425	0,284	-0,086	0,243	-0,372	-0,337	-0,261	0,040

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений Ia (DMCO-D₆) и Ib (CDCl₃)

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.				
	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)
Ia	175,4*, 172,0	96,3*, 98,2	193,7*, 197,1	50,5*, 48,9	167,3*, 167,9
Ib* ²	176,1*, 173,4	96,5*, 98,4	194,3*, 197,3	51,0*, 49,6	166,6*, 167,0
КССВ, nJ (^{13}C , ^1H), Гц					
	$^3J_{\text{C}_4\text{H}}$	$^2J_{\text{C}_4\text{H}}$	$^1J_{\text{C}_5\text{H}}$	$^2J_{\text{C}_5\text{H}}$	$^2J_{\text{C}_6\text{H}}$
Ia	2,8	5,7	142,8	4,0	5,7
Ib* ²	2,8	4,5	—	—	—

* Преобладающий изомер.
² Использованы данные ЯМР ^{13}C спектров из работы [8].

Дополнительную информацию о структуре соединений типа I можно получить из спектров ЯМР ^{13}C соединений Ia (DMCO) и Ib (CDCl₃) [8], которые также состоят из удвоенного набора сигналов. С учетом характера спин-спинового взаимодействия в протонно-связанных спектрах было проведено отнесение наблюдаемых сигналов (табл. 3). Обращает на себя внимание фактическое равенство значений химических сдвигов ^{13}C в обоих соединениях, несмотря на различие растворителей и заместителей. На рис. 1 приведена низкопольная часть спектра ЯМР ^{13}C соединения Ia, отвечающая сигналам атомов C(2), C(4) и C(6). Аналогичная картина поглощения приводилась для соединения Ib в [8]. Следует отметить, что наибольшее различие химических сдвигов ^{13}C обоих изомеров наблюдается для атомов C(4) и C(2). При переходе от преобладающего ротамера к минорному сигнал атома C(2) смещается в сторону сильного поля почти настолько же, насколько сигнал атома C(4) в сторону слабого. В исследованиях Сайто с соавторами [8] соединения Ib утверждалось, что более интенсивные сигналы (см. рис. 1) относятся к изомеру B. Однако такое отнесение вызывает сомнение, ибо известно [10—12], что образование ВМВС сопровождается сдвигом сигнала атома углерода карбонильной и амидной групп в слабое поле по сравнению с поглощением группы, не включенной в Н-хелатный цикл. Разность химических сдвигов связанной и свободной карбонильной и амидной групп в ротамерах A и B соединений Ia, б практически одинакова по величине и противоположна по знаку, при этом ее значение близко различию химических сдвигов ^{13}C свободной и связанной карбонильных

Рис. 1. Низкопольная часть спектра ЯМР ^{13}C — $\{^1\text{H}\}$ соединения Ia в DMCO-D₆

групп, наблюдаемому в 2-аминометилен-1,3-дикетонах [11, 12]. Таким образом, сигналы большей интенсивности соответствуют свободной карбонильной группе и связанному амидному карбонилу, т. е. с убедительностью свидетельствуют в пользу преобладания структуры А (а не В, как утверждалось в [6—8]) для преобладающего изомера в соединениях типа I. Предпочтительную хелатизацию амидного карбонила в соединениях типа I, также как и в тетрамовых кислотах [13, 14], можно объяснить тем, что амидная карбонильная группа в результате резонансного вклада $\text{HRN}_1-\text{C}_2=\text{O}_7 \rightleftharpoons \text{HRN}^+=\text{C}_2-\text{O}_7^-$ характеризуется повышенной электронной плотностью на атоме кислорода по сравнению с кетонной. Это подтверждают и данные квантово-химических расчетов, представленные в табл. 4.

Отметим основные особенности пространственного и электронного строения соединений Ia,б. Следует ожидать, что равновесные конформации молекулы будут определяться как факторами, стремящимися сделать молекулу плоской (водородная связь, $p-\pi$ сопряжение), так и стерическими препятствиями, выводящими фенильный заместитель из плоскости остальной части молекулы. Как следует из расчетов, гетероциклический и енаминовый фрагменты молекул Ia,б находятся практически в одной плоскости, а неплоская ориентация фенильного заместителя относительно плоскости остальной части молекулы сводит к минимуму стерические затруднения (торсионный угол $\alpha(\text{C}(6)-\text{C}(9)-\text{C}(10)-\text{C}(11))$ около $122,4^\circ$ и $52,12^\circ$ для наиболее устойчивых конформаций А соединений Ia и Ib). Сравнение геометрических характеристик обоих соединений показывает, что введение аминогруппы в *o*-положение заместителя фактически не сопровождается изменением как геометрии молекулы, так и распределения зарядов в ней (табл. 2, 4). В гетероцикле и енаминном фрагменте наблюдается тенденция к выравниванию длин связей: формально двойные связи сильно удлинены по сравнению со стандартными значениями [15], а одинарные существенно укорочены, указывая на эффективную делокализацию π -электронов в рассматриваемых молекулах. Малое различие рассчитанных теплот образования форм А и В соединения I, а также равновесный характер процесса изомеризации $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$ позволяют предположить возможность сравнительно легкого перехода между двумя ротамерами при изменении внешних условий. Например, добавление

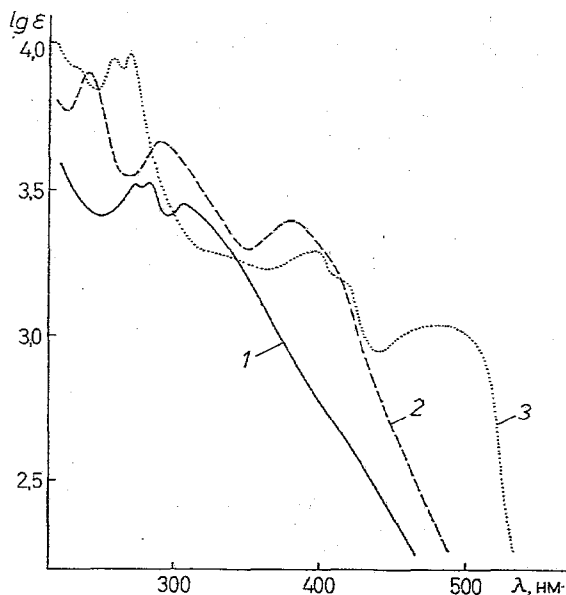
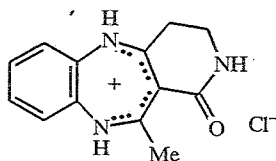


Рис. 2. Электронные спектры поглощения: 1 — Ia в этаноле; 2 — II в 50% этаноле в присутствии NaOH; 3 — Ia и II в 50% этаноле в присутствии HCl

трифторуксусной кислоты к раствору соединения Ia в ДМСО приводит к коалесценции резонансных сигналов в спектре ЯМР ^1H (табл. 1), свидетельствуя о том, что процесс заторможенного вращения вокруг экзоциклической двойной связи становится быстрым в шкале ЯМР, а ротамеры практически неразличимыми.

Обработка этанольного раствора соединения Ia концентрированной соляной кислотой приводит к образованию черно-бордового гидрохлорида 10-метил-1Н-бензо[*b*]пирроло[3,4-*f*]-1,4-дiazепин-1-она (II), строение которого подтверждается совокупностью данных ИК и ПМР спектров, приведенных в экспериментальной части.



II

УФ спектры растворов соединений I и II в сильноокислой среде (рис. 2) идентичны и характеризуют diaзепиновый катион с максимумом поглощения при 485 нм [1, 3].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spesord 75-IR для суспензий веществ в нуйоле и гексахлорбутadiене, электронные спектры поглощения — на спектрофотометре Spesord M-40 при концентрации растворов 10^{-5} моль/л. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборах Bruker WH-90/DS и Bruker AM-360 с рабочей частотой 90 и 360 МГц соответственно, спектры ЯМР ^{13}C и ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ — на приборе Bruker AM-360 в растворе ДМСО. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C измерены относительно внутреннего стандарта ТМС.

Данные элементного анализа соединений I и II на С, Н, Cl и N соответствуют вычисленным.

3-[α -(2-Аминофениламино)этилиден]-2,4-пирролидиндион (Ia, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$). К раствору 0,70 г (5 ммоль) ацетилтетрамовой кислоты в 20 мл этанола при 70...75 °С добавляют раствор 0,54 г (5 ммоль) *o*-фенилендиамина в 20 мл этанола той же температуры и оставляют при 20 °С на 24 ч. От потемневшей реакционной смеси отгоняют на роторном испарителе 15...20 мл этанола, остаток оставляют на 24 ч, отфильтровывают темно-красный осадок и получают 0,63 г (55%) Ia, $T_{\text{пл}} 189...191$ °С (из этанола).

ИК спектр (области 3600...2000 cm^{-1} без указания частот валентных колебаний связей С—Н и 1800...1500 cm^{-1}): 3470, 3380, 3190, 1680, 1665, 1630, 1590, 1580, 1550 cm^{-1} .

Гидрохлорид 10-метил-1Н-бензо[*b*]пирроло[3,4-*f*]-1,4-дiazепин-1-он (II, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}$). К раствору 0,46 г (2 ммоль) соединения Ia в 20 мл этанола добавляют 2 мл конц. соляной кислоты, выдерживают 24 ч при 5 °С, отфильтровывают черно-бордовые кристаллы II, промывают на фильтре диэтиловым эфиром. Выход 0,35 г (70%). $T_{\text{пл}} 252...256$ °С. ИК спектр: 3190, 2900...2700, 1710, 1695, 1665, 1625, 1610, 1560, 1520 cm^{-1} . Спектр ПМР (ДМСО- D_6): 2,35 (3H, с, CH_3), 3,65 (2H, с, CH_2), 6,50...7,00 (4H, м, C_6H_4), 7,60 (1H, NH), 10,89 (1H, NH), 11,11 м. д. (1H, NH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страков А. Я., Линаберг Я. Я., Страутзеле М. Т., Лауценiece Д. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1968. — № 6. — С. 722.
2. Страков А. Я., Стракова И. А., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1990. — N 6. — Лр. 747.
3. Страков А. Я., Стракова И. А., Петрова М. В. // Latv. ķīm. žurn. — 1991. — N 1. — Лр. 95.
4. Yiki H., Tsujimoto T., Sawada T., Takiura K., Yamaguchi T. // Yakugaku Zasshi. — 1976. — Vol. 96. — P. 536.
5. Gelin S., Chantegrel B., Chabannet M. // Synth. Commun. — 1982. — Vol. 12. — P. 431.
6. Yamaguchi T., Saito K., Isujimoto T., Yuki H. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1976. — Vol. 49. — P. 1161.
7. Saito K., Yamaguchi T. // Bull. Chem. Soc. Japan. — 1978. — Vol. 51. — P. 651.

8. *Saito K., Yamaguchi T.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1979. — N 12. — P. 1605.
9. *Dewar M. Y. S., Loebisch E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
10. *Breitmaier E., Voelter W.* ¹³C-NMR spectroscopy. — New York: Verlag Chemie, 1978. — P. 76.
11. *Лиешиньш Э. Э., Петрова М. В., Паулиньш Я. Я., Гуделе И. Я., Гудринице Э. Ю.* // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1987. — № 4. — С. 495.
12. *Петрова М. В., Негребецкий В. В., Рекис А. Х., Страков А. Я., Паулиньш Я. Я., Гудринице Э. Ю.* // Latv. ķīm. žurn. — 1992. — N 5. — Lp. 608.
13. *Gelin S., Pollet P.* // Tetrah. Lett. — 1980. — Vol. 21. — P. 4421.
14. *Nolte M. Y., Steyn P. S., Wessels P. L.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1980. — N 5. — P. 1057.
15. *Allen F. N., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 12. — P. 1058.

*Рижский технический университет,
Рига LV-1658
Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
Институт биоорганической химии
АН Беларуси, Минск 220141*

Поступило в редакцию 29.12.94