

В. Г. Ненайденко, А. В. Санин, Е. С. Баленкова

## СИНТЕЗ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ РЯДА 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

Реакцией  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов  $\text{CF}_3\text{COCH}=\text{CR}^1\text{R}^2$  с *o*-фенилендиамином были получены трифторметилсодержащие 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепины.

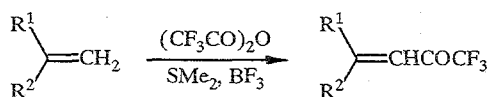
Введение фтора в органические молекулы часто кардинально изменяет их свойства, приводит к появлению новых ценных качеств, в частности высокой физиологической активности фторированных соединений [1, 2]. Значительное количество исследований посвящено синтезу гетероциклов, содержащих трифторметильную группу, так как многие из них проявляют физиологическую активность (трифтортимидин, трифтазин широко используются в качестве лекарственных средств). Гетероциклы бензодиазепинового ряда уже нашли широкое применение в медицинской практике как транквилизаторы, антиконвульсанты и канцеростатики [3].

Несмотря на то, что реакция  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с бифункциональными нуклеофилами широко применялась для синтеза гетероциклов, этот метод не был разработан в случае  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с группой  $\text{CF}_3$ . Имеется единственный пример синтеза с использованием ацетиленовых кетонов, полученных трифторацетилированием литийорганических соединений [4]. По-видимому, это связано с малой доступностью  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с перфторированным радикалом.

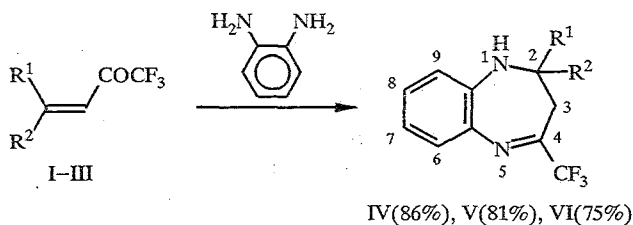
$\alpha,\beta$ -Непредельные кетоны  $\text{R}_f\text{COCH}=\text{CHR}$ , содержащие в молекуле как высокоэлектрофильную двойную связь, так и чрезвычайно активную карбонильную группу, являются весьма ценными синтонами для получения различных фторсодержащих соединений. Перспективным методом получения таких кетонов является прямое электрофильное перфторацелирование непредельных углеводородов, однако вплоть до последнего времени такой синтетический метод отсутствовал.

Трифторуксусный ангидрид взаимодействует с алкенами, содержащими активированную двойную связь: енаминами [5], виниловыми эфирами [6] и винилтиоэфирами [7]. Однако с неактивированными алкенами и диенами трифторуксусный ангидрид не взаимодействует. Это связано с недостаточной электрофильностью используемых реагентов. Попытки активировать трифторуксусный ангидрид кислотами Льюиса приводят к катионной полимеризации исходных субстратов.

Недавно нами был предложен метод прямого электрофильного перфторацелирования алкенов, основанный на использовании трифторуксусного ангидрида (или других ангидридов перфторкарбоновых кислот) в присутствии комплекса диметилсульфида с трехфтористым бором [8]. Этот метод позволяет получать непредельные кетоны, содержащие перфторированный заместитель [9—12].



Мы изучили взаимодействие трифторацетильных производных стирола, метилениклобутана, метиленадамантана I—III, полученных ранее [12], с *o*-фенилендиамином. Реакцию проводили в этаноле при кипячении в течение нескольких часов. В результате были получены замещенные 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепины IV—VI:



I, IV R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph; II, V R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>= -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; III, VI R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=



В спектрах ПМР этих соединений в области 7,3...6,6 м.д. проявляется система сигналов, характерная для *o*-дизамещенного бензольного ядра. В спектре соединения IV присутствует дублет дублетов при 4,66, соответствующий сигналу 2-Н, и сигналы протонов 3-Н — 2,96 (д. д. д), 2,83 м. д. (д. д). В спектрах ПМР соединений V и VI обнаружены синглетные сигналы при 2,78 и 2,72 м. д. соответственно, отвечающие протонам 3-Н.

В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C 1,5-бензодиазепинов присутствует характерный сигнал группы CF<sub>3</sub> — квадруплет в области 120...125 м. д. с константой <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> 280...300 Гц и сигнал атома углерода C(4) — квадруплет при 151...155 м. д. с <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> 33,0...33,7 Гц. Присутствие последнего сигнала в спектре подтверждает наличие двойной связи C=N в структуре полученных соединений.

Известно, что во многих случаях трифторметильная группа стабилизирует геминальный аминоспиртовой фрагмент и дегидратация с образованием двойной связи отсутствует [13]. Однако в данной реакции во всех случаях происходит дегидратация, что можно объяснить выгодностью сопряжения образующейся связи C=N с ароматической системой бензольного ядра.

Таким образом, изучена реакция непредельных кетонов, содержащих перфторацетильную группу, с *o*-фенилендиамином. На основе этой реакции разработан метод получения трифторметилсодержащих гетероциклов ряда 1,5-бензодиазепина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометрах Varian VXR-400 в CDCl<sub>3</sub>. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C регистрировали на приборах Varian VXR-400 (рабочая частота 100 МГц), внутренний стандарт ГМДС, химические сдвиги приведены относительно ТМС с точностью 0,01 м. д. Хромато-масс-спектральный анализ проводили на спектрометре Finnigan MAT-112S, энергия ионизации 80 эВ, колонка капиллярная 50 × 0,25 мм, неподвижная фаза SBP-5. ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. ТСХ анализ проводили на пластинках Silufol UV-254, проявление в подкисленном растворе KMnO<sub>4</sub> и параами йода.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным. α,β-Непредельные кетоны I—III с группой CF<sub>3</sub> синтезировали по методике [12].

**1,5-Бензодиазепины (общая методика).** К раствору 0,01 моль соответствующего кетона в 25 мл этанола добавляют 0,015 моль *o*-фенилендиамина. Смесь кипятят в течение 6...9 ч (контроль ТСХ), затем добавляют 5 мл воды и оставляют кристаллизоваться. Выпавший бензодиазепин IV—VI перекристаллизовывают из водного этанола.

**2,3-Дигидро-4-трифторметил-2-фенил-1Н-1,5-бензодиазепин (IV, C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).** Выход 86%. T<sub>пл</sub> 123...124 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (1H, д. д., <sup>4</sup>J = 1,58, <sup>3</sup>J = 7,96 Гц, 6-Н);

7,34...7,23 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,06 (1H, д. д. д, <sup>4</sup>J=1,58, <sup>3</sup>J=8,03, <sup>2</sup>J=7,96 Гц, 7-Н); 6,86 (1H, д. д. д, <sup>4</sup>J=1,36, <sup>3</sup>J=8,40, <sup>2</sup>J=7,96 Гц, 8-Н); 6,65 (1H, д. д, <sup>4</sup>J=1,36, <sup>3</sup>J=8,03 Гц, 9-Н); 4,66 (1H, д. д, <sup>3</sup>J=2,71, <sup>2</sup>J=8,63 Гц, 2-Н); 4,12 (1H, уш. с, NH); 2,96 (1H, д. д. д, <sup>3</sup>J=2,71, <sup>2</sup>J=15,59, <sup>4</sup>J<sub>Н-НН</sub>=1,35 Гц, 3ε-Н); 2,83 м. д. (1H, д. д, <sup>3</sup>J=8,63, <sup>2</sup>J=15,59 Гц, 3α-Н). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 151,30 (к, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=33,68 Гц, C<sub>(4)</sub>); 141,13 (Саром, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 138,69 (C<sub>(9a)</sub>); 130,99 (C<sub>(6)</sub> или C<sub>(8)</sub>); 130,25 (C<sub>(5a)</sub>); 127,55 (C<sub>(8)</sub> или C<sub>(6)</sub>); 127,23 (2Саром, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 126,54 (Саром, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 124,12 (2Саром, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 118,39 (к, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=277,39 Гц, CF<sub>3</sub>); 118,19 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 117,53 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 61,54 (C<sub>(2)</sub>); 37,02 м. д. (C<sub>(3)</sub>). Масс-спектр (*m/z*, (%)): 290 (7, (M)<sup>+</sup>), 213 (25), 186 (10), 104 (100). ИК спектр: 3410 (NH), 1610 (C=N), 1000...1300 см<sup>-1</sup> (CF<sub>3</sub>).

2,3-Дигидро-2,2-триметилен-4-трифторметил-1Н-1,5-бензодиазепин (V, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). Выход 81%. Т<sub>пл</sub> 60...61 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,32 (1H, д. д, <sup>4</sup>J=1,10, <sup>3</sup>J=7,81 Гц, 6-Н); 7,04 (1H, т. д, <sup>4</sup>J=1,39, <sup>3</sup>J=7,81 Гц, 7-Н); 6,79 (1H, т. д, <sup>4</sup>J=1,10, <sup>3</sup>J=7,81 Гц, 8-Н); 6,60 (1H, д. д, <sup>4</sup>J=1,39, <sup>3</sup>J=7,81 Гц, 9-Н); 4,21 (1H, уш. с, NH); 2,78 (2H, с, 3-Н); 2,10...2,00 (4H, м, 2СН<sub>2</sub>циклобут); 1,85...1,70 м. д. (2H, м, СН<sub>2</sub>циклобут). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 152,40 (к, J<sub>C-F</sub>=33,65 Гц, C<sub>(4)</sub>); 139,21 (C<sub>(9a)</sub>); 133,18 (C<sub>(6)</sub> или C<sub>(8)</sub>); 131,63 (C<sub>(5a)</sub>); 129,51 (C<sub>(8)</sub> или C<sub>(6)</sub>); 120,45 (к, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=277,38 Гц, CF<sub>3</sub>); 119,48 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 119,21 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 62,66 (C<sub>(2)</sub>); 39,90 (C<sub>(3)</sub>); 37,82 (2СН<sub>2</sub>циклобут); 12,88 м. д. (СН<sub>2</sub>циклобут). ИК спектр: 3300...3500 (NH), 1610 (C=N), 1000...1300 см<sup>-1</sup> (CF<sub>3</sub>).

2',3'-Дигидро-4'-трифторметилспиро(адамantan-2,2'-1Н-1,5-бензодиазепин) (VI, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). Выход 75%. Т<sub>пл</sub> 78...79 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,30 (1H, д. д, <sup>4</sup>J=1,40, <sup>3</sup>J=-7,62 Гц, 6-Н); 7,07 (1H, т. д, <sup>4</sup>J=1,35, <sup>3</sup>J=7,62 Гц, 7-Н); 6,91 (1H, т. д, <sup>4</sup>J=1,40, <sup>3</sup>J=7,62 Гц, 8-Н); 6,76 (1H, д. д, <sup>4</sup>J=1,35, <sup>3</sup>J=7,62 Гц, 9-Н); 4,39 (1H, уш. с, NH); 2,72 (2H, с, 3-Н); 2,05...1,60 м. д. (14H, м, адамант. фрагмент). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): 155,20 (к, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub>=33,06 Гц, C<sub>(4)</sub>); 138,79 (C<sub>(9a)</sub>); 135,78 (C<sub>(5a)</sub>); 131,08 (C<sub>(6)</sub> или C<sub>(8)</sub>); 128,96 (C<sub>(8)</sub> или C<sub>(6)</sub>); 121,56 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 121,22 (C<sub>(7)</sub> или C<sub>(9)</sub>); 120,52 (к, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub>=277,56 Гц, CF<sub>3</sub>); 69,81 (C<sub>(2)</sub>); 38,55 (C<sub>(3)</sub>); 37,56 (СН<sub>2</sub>); 36,22 (2СН); 33,83 (2СН<sub>2</sub>); 32,90 (2СН<sub>2</sub>); 27,15 (СН); 26,93 м. д. (СН) (адамант. фрагмент). ИК спектр: 3450 (NH), 1610 (C=N), 1000...1300 см<sup>-1</sup> (CF<sub>3</sub>).

Исследование, описанное в данной публикации, стало возможным благодаря гранту М-29000 Международного научного фонда и гранту N 94-03-08758 Российского фонда фундаментальных исследований.

Авторы выражают свою благодарность И. Ф. Лецевой за регистрацию ЯМР спектров высокого разрешения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исикава Н. // Соединения фтора. Синтез и применение. — М.: Мир. — 1990. — 405с.
2. Filler R., Kobayashi J. // Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry. — Tokyo: Kodansha, 1982. — P. 5.
3. Werner W., Zshiesche W., Guetther J., Heinecke H. // Pharmazie. — 1976. — Bd 31. — S. 282.
4. Linderman R. J., Kirolos D. S. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 2049.
5. Verboon W., Reinhoudt D. N. // J. Org. Chem. — 1982. — Vol. 47. — P. 3339.
6. Hojo M., Masuda R., Kokuro Y., Shioda H., Matsuo S. // Chem. Lett. — 1976. — N 3. — P. 499.
7. Hojo M., Masuda R., Okada E. // Tetrah. Lett. — 1976. — Vol. 13. — P. 1009.
8. Ненайденко В. Г., Баленкова Е. С. // ЖОрХ. — 1992. — Т. 28. — С. 600.
9. Ненайденко В. Г., Баленкова Е. С. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 687.
10. Nenaïdenko V. G., Leshcheva I. F., Balenkova E. S. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 775.
11. Nenaïdenko V. G., Balenkova E. S. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 12407.
12. Nenaïdenko V. G., Gridnev I. D., Balenkova E. S. // Tetrahedron. — 1994. — Vol. 50. — P. 11023.
13. Фокин А. В., Коломиец А. Ф., Васильев Н. В. // Усп. химии. — 1984. — Т. 53. — С. 398.