

К. И. Петко^{1*}, В. М. Воробей¹, А. В. Гутов¹, А. Н. Чернега¹

2,2-БИС(ТРИФТОРМЕТИЛ)-2,3-ДИГИДРО- 1*H*-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

Разработан метод замыкания бензодиазепинового цикла, содержащего трифторметильные группы, циклизацией производных *N*-фенилимина гексафторацетона. Полученные соединения охарактеризованы как спектрами ЯМР и масс-спектрами, так и данными РСА.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, *N*-фенилимины гексафторацетона, рентгеноструктурный анализ.

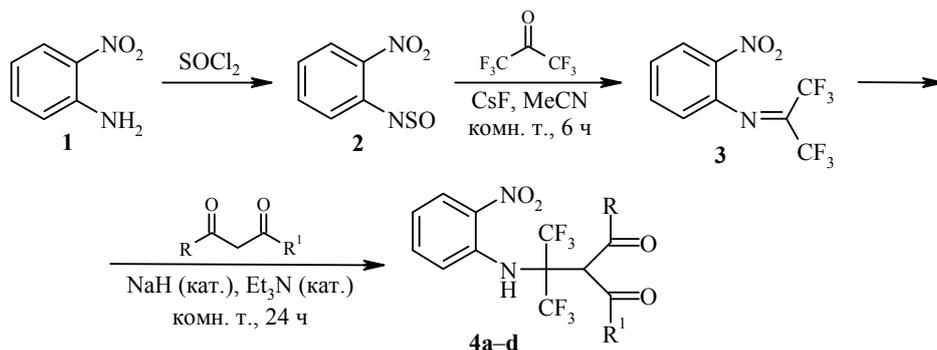
Производные бензодиазепина уже достаточно давно известны и находят применение в качестве лекарственных препаратов психотропного действия [1]. Бензодиазепины обладают седативной, снотворной, анксиолитической, противосудорожной, миорелаксирующей и амнестической активностью [2]. Среди известных препаратов большинство относятся к классу 1,4-бензодиазепинов, однако некоторые препараты, проявляющие седативное и анксиолитическое действие, являются производными 1,5-бензодиазепина. Так, известные ещё с 1970-х гг. препараты Лофендазам [3] и Клобазам [4] являются производными тетрагидро-1,5-бензодиазепин-4-она и 1,5-бензодиазепин-2,4-диона соответственно. Известен содержащий трифторметильную группу аналог Клобазамы – Трифлюбазам, отличающийся от нефторированного аналога большей продолжительностью действия [5]. Этот препарат содержит фторированную группу в конденсированном бензольном кольце.

1,5-Бензодиазепины с фторированными заместителями непосредственно в семичленном кольце менее изучены. Такие соединения впервые синтезированы ещё в 1974 г. конденсацией *o*-фенилендиамин с производными частично фторированных β-дикетонных [6, 7]. Реакцией *o*-фенилендиамин с фторированными β-кетоксидами получены производные 1,5-бензодиазепин-2-она [8]. Недавно была изучена конденсация *o*-фенилендиамин с α,β-непредельными фторированными кетонами [9, 10], в результате которой также образовались производные 1,5-бензодиазепина. 2,3-Дигидробензодиазепины с трифторметильной группой в положении 2 семичленного кольца были синтезированы реакцией *o*-фенилендиамин с β-трифторацетилкетенацеталями [11]. Поскольку введение липофильной фторированной группы часто улучшает фармакологические свойства препарата, синтез соединений бензодиазепинового ряда с фторированными заместителями непосредственно в семичленном кольце может привести к получению новых потенциально активных препаратов. Недавно было показано, что производные 1,5-бензодиазепина с трифторацетильной группой в семичленном кольце проявляют противораковую активность [12].

В настоящей работе нами исследована возможность замыкания бензодиазепинового цикла, основанная на производных *N*-фенилимина гексафторацетона. Для этой цели *o*-нитроанилин (**1**) был превращён в соответствующий сульфанимин **2**, из которого действием гексафторацетона в присутствии

фтористого цезия по аналогии с методикой, приведённой в работе [13], был получен *N*-(2-нитрофенил)имин гексафторацетона (**3**).

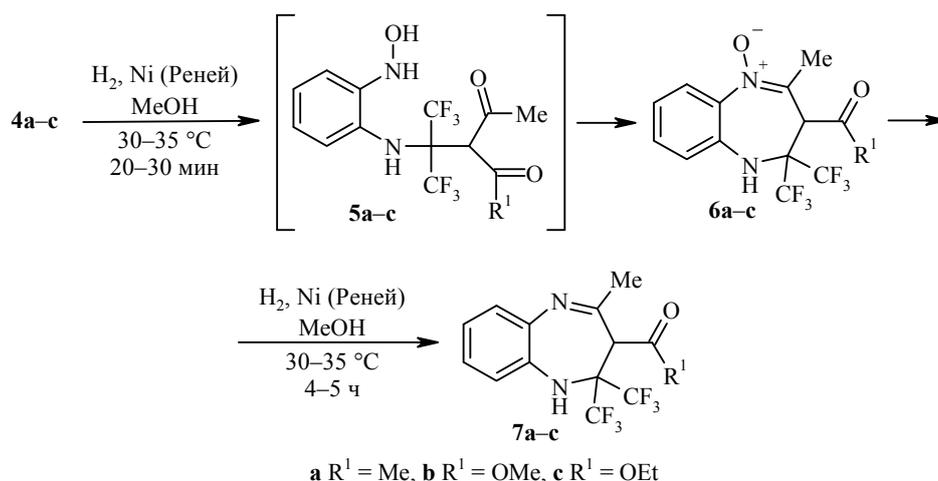
Нами были изучены реакции присоединения к соединению **3** таких *S*-нуклеофилов, как ацетилацетон, метил- и этилацетоацетаты и диметилмалонат. Взаимодействие соединения **3** с этими *S*-нуклеофилами проходит без растворителя при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств гидроксида натрия с образованием соединений **4a–d**. Добавка нескольких капель триэтиламина ускоряет реакцию. Наличие карбонильной группы у полученных аддуктов делает их потенциальными синтонами для замыкания бензодиазепинового ядра.



a R = R¹ = Me; **b** R = Me, R¹ = OMe; **c** R = Me, R¹ = OEt; **d** R = R¹ = OMe

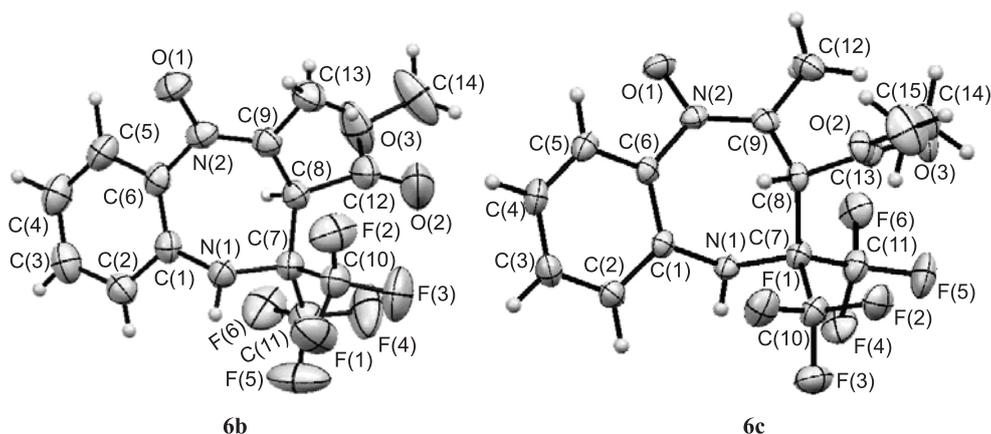
При восстановлении соединений **4a–c** водородом на никеле Ренея уже через 20–30 мин в реакционной смеси не оставалось исходного вещества (по данным ТСХ), однако образовывалась смесь продуктов, состав которой с течением времени менялся. При обработке реакционной смеси сразу после исчезновения исходного вещества основными продуктами реакций, выделяющимся в виде высокоплавких бесцветных кристаллов, были 1,5-бензодиазепин-*N*-оксиды **6a–c**, образовавшиеся, по всей видимости, при замыкании в бензодиазепиновый цикл промежуточных продуктов восстановления нитрогруппы в соединениях **4a–c** – гидроксиаминопроизводных **5a–c**. Выходы продуктов **6b,c** достигали 63–64%. В случае соединения **6a** выход ниже (37%), по-видимому, вследствие возможных процессов полимеризации. Строение соединений **6a–c** доказано спектроскопией ЯМР, а также масс-спектрометрией. Структуры соединений **6b,c** окончательно установлены методом РСА.

После разделения фильтратов после кристаллизации соединений **6a–c** методом колоночной хроматографии с выходами до 15% были также выделены бензодиазепины **7a–c**, не содержащие *N*-оксидного фрагмента. Они представляют собой намного более легкоплавкие и хорошо растворимые в неполярных растворителях соединения. При более длительном восстановлении *N*-оксиды **6a–c** превращаются в соединения **7a–c**, однако одновременно происходят и другие побочные процессы, сопровождающиеся, по всей видимости, восстановительным раскрытием бензодиазепинового цикла. При прекращении восстановления после полной трансформации соединений **6a–c** и последующего разделения реакционной смеси продукты **7b,c** удалось выделить с выходами до 40%. В случае соединения **7a** выход ниже – 24%.

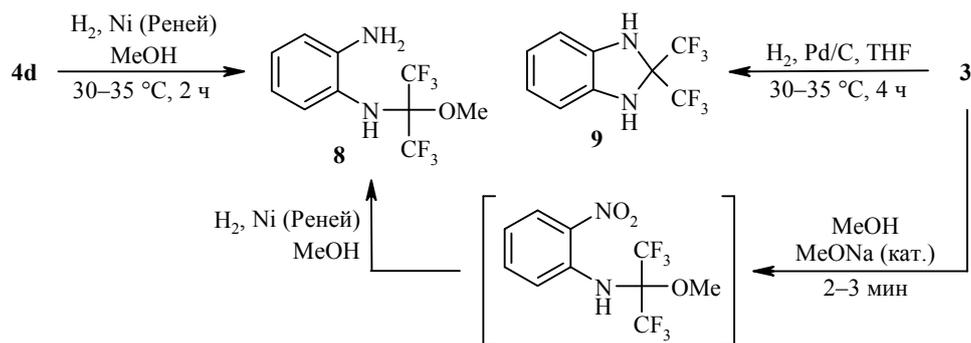


Особенности молекулярной и кристаллической структуры соединений **6b,c** были исследованы рентгеноструктурным методом. Общий вид молекул соединений **6b,c** показан на рисунке. Конформация и основные геометрические параметры общего для обеих структур центрального гетероциклического фрагмента идентичны.

Восстановление водородом на никеле Ренея соединения **4d**, не содержащего активной кетонной группы, проходит по иному пути. При проведении реакции в метанольном растворе, содержащем следы метилата натрия, происходит элиминирование фрагмента диметилмалоната с замещением его на метоксигруппу с одновременным восстановлением нитрогруппы в аминогруппу. Основным продуктом реакции является соединение **8**, полученное нами с выходом 70%. Соединение **8** было получено также встречным синтезом: присоединением метанола к имину **3** и последующим восстановлением на никеле Ренея. В качестве примеси в реакционной смеси присутствовал также 2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-бензимидазол (**9**). Это соединение образуется с хорошим выходом при восстановлении исходного имина **3**, поэтому образование бензимидазола **9** в реакционной смеси может быть объяснено как промежуточным образованием соединения **3**, так и циклизацией амина **8** с элиминированием метанола.



Общий вид молекул соединений **6b,c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью



Таким образом, нами исследована возможность замыкания 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинового кольца, содержащего фторированные группы непосредственно в семичленном цикле, основанная на производных гексафторацетона. Получены и охарактеризованы, в том числе и методом РСА, первые представители такого типа соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker Avance DRX-500 (125 МГц), спектры ЯМР ^{19}F – на приборе Varian VXR-200 (188 МГц). Спектры соединений **6a–c** записаны в ДМСO-d₆, спектры остальных соединений – в CDCl₃. Внутренние стандарты – ТМС (для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C) и трихлорфторметан (для спектров ЯМР ^{19}F). Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1100 LS/MSD SL, снабжённом колонкой Rapid Resolution HT Cartridge 4.6 × 30 мм, 1.8-Micron, Zorbax SB-C18. Метод ионизации – ХИ (200 эВ). Элементный анализ проведён на автоматическом анализаторе Carlo Erba-1100. Температуры плавления определены в открытом капилляре на приборе Тиле и не исправлены. Для хроматографического разделения смесей использовали силикагель марки MN Kieselgel 60. *o*-Нитрофенилсульфинимин (**2**) получен по методике [14].

***N*-(2-Нитрофенил)имин гексафторацетона (3)**. К раствору 37.0 г (0.20 моль) *o*-нитрофенилсульфинимина (**2**) в 200 мл абс. MeCN добавляют при перемешивании 9.0 г (0.06 моль) свежeproкалённого в вакууме CsF. Через реакционную смесь в течение 6 ч барботируют 80–85 г (около 0.5 моль) газообразного гексафторацетона, пропущённого через трубку с P₂O₅. Реакционную смесь выливают в 1.5 л 2% HCl, выпавшее масло экстрагируют гексаном (3 × 150 мл), объединённый экстракт промывают водой, сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Выход 52.4 г (92%). Бледно-жёлтая подвижная жидкость. Т. кип. 53–54 °C (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ, м. д.: 6.99–7.08 (1H, м, H Ar); 7.31–7.35 (1H, м, H Ar); 7.67–7.78 (1H, м, H Ar); 8.05–8.12 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ, м. д. (*J*, Гц): 117.2 (2C, уш. к, *J* = 290, 2CF₃); 125.4, 126.5, 128.2, 134.7, 136.7, 139.9 (C Ar); 143.3–144.5 (м C(CF₃)₂). Спектр ЯМР ^{19}F , δ, м. д.: –71.8 (CF₃); –65.7 (CF₃). Найдено, %: C 37.68; H 1.71; N 9.70. C₉H₄F₆N₂O₂. Вычислено, %: C 37.78; H 1.41; N 9.79.

Аддукты имина гексафторацетона с C-нуклеофилами (соединения 4a–d) (общая методика). Растворяют 0.02 г NaH в 0.05 моль ацетилацетона, метил(этил)-ацетоацетата или диметилмалоната, полученный раствор смешивают при комнатной температуре с 8.58 г (0.03 моль) *N*-(2-нитрофенил)имина гексафторацетона (**3**). Добавляют 1–2 капли Et₃N, перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 8 ч и оставляют на ночь. Затем реакционную смесь нейтрализуют 0.2 мл AcOH, выпавший продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан, 1:1, с добавкой силикагеля.

3-{2-[(2-Нитрофенил)амино]-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил}пентан-2,4-дион (4a). Выход 9.24 г (80%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 153–154 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.62 (6H, с, 2CH_3); 4.61 (1H, с, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}_2$); 6.99–7.08 (1H, м, H Ar); 7.27–7.29 (1H, м, H Ar); 7.42–7.48 (1H, м, H Ar); 8.05–8.07 (1H, м, H Ar); 8.95 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 23.7 ($2\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 63.6 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}_2$); 69.5–70.7 (м, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$) 120.7, 121.3 (C Ar); 121.9 (2C, к, $J = 290$, 2CF_3); 126.3, 134.4, 138.5, 139.8 (C Ar); 197.1 ($2\text{C}\underline{\text{O}}\text{Me}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.6 (2CF_3). Найдено, %: C 43.45; H 2.91; N 7.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 43.54; H 3.13; N 7.25.

Метилловый эфир 2-ацетил-3-[(2-нитрофенил)амино]-3-(трифторметил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (4b). Выход 9.21 г (77%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 112–113 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (3H, с, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 3.80 (3H, с, $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 4.43 (1H, с, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}$); 6.95–7.00 (1H, м, H Ar); 7.24–7.28 (1H, м, H Ar); 7.42–7.48 (1H, м, H Ar); 8.07–8.09 (1H, м, H Ar); 9.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 18.7 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 51.1 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 56.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}$); 69.1–70.2 (м, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$); 118.9 (C Ar); 121.5 (к, $J = 290$, CF_3); 123.2 (C Ar); 123.5 (к, $J = 290$, CF_3); 125.5, 134.6, 138.7, 139.4 (C Ar); 163.5 ($\text{C}\underline{\text{O}}_2\text{Me}$); 195.3 ($\text{C}\underline{\text{O}}\text{Me}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.4 (CF_3); –65.5 (CF_3). Найдено, %: C 41.68; H 3.15; N 6.91. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 41.80; H 3.01; N 6.96.

Этиловый эфир 2-ацетил-3-[(2-нитрофенил)амино]-3-(трифторметил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (4c). Выход 9.00 г (72%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 79–80 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.41 (3H, с, $\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 4.28 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 4.43 (1H, с, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}$); 6.95–7.00 (1H, м, H Ar); 7.24–7.28 (1H, м, H Ar); 7.42–7.48 (1H, м, H Ar); 8.07–8.09 (1H, м, H Ar); 9.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 12.5 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 19.1 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 56.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{Ac}$); 61.1 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 69.0–70.1 (м, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$); 118.9 (C Ar); 121.5 (к, $J = 290$, CF_3); 123.2 (C Ar); 123.5 (к, $J = 290$, CF_3); 125.5, 134.6, 138.7, 139.4 (C Ar); 163.5 ($\text{C}\underline{\text{O}}\text{OEt}$); 195.3 ($\text{C}\underline{\text{O}}\text{Me}$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.2 (CF_3); –65.0 (CF_3). Найдено, %: C 43.35; H 3.55; N 6.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 43.28; H 3.39; N 6.73.

Диметилловый эфир {2-[(2-нитрофенил)амино]-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил}-пропандикарбоновой кислоты (4d). Выход 9.53 г (76%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.80 (6H, с, $2\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 4.28 (1H, с, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 6.93–6.98 (1H, м, H Ar); 7.22–7.25 (1H, м, H Ar); 7.42–7.50 (1H, м, H Ar); 8.07–8.12 (1H, м, H Ar); 9.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.7 ($2\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 53.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 68.6–69.7 (м, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$); 118.9, 120.3 (C Ar); 121.4 (2C, к, $J = 290$, 2CF_3); 123.5, 134.2, 138.3, 139.1 (C Ar); 163.8 ($2\text{C}\underline{\text{O}}\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –67.1 (2CF_3). Найдено, %: C 40.40; H 3.02; N 6.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 40.20; H 2.89; N 6.70.

4-Метил-5-оксидо-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепины 6a–c и 4-метил-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепины 7a–c (общая методика). К суспензии свежеприготовленного никеля Ренея (из 2 г 30% сплава Ренея) в 20 мл MeOH добавляют раствор 0.01 моль соединения **4a–c** в 40 мл MeOH, предварительно нагретого до 40–45 °С для полного растворения исходного соединения. Реакционную колбу вакуумируют и заполняют водородом. Реакционную смесь перемешивают при 30–35 °С, протекание реакции контролируют методом ТСХ. Через 20–30 мин от начала восстановления исходное соединение полностью исчезает, что наблюдается и по изменению первоначальной ярко-жёлтой окраски на бледно-жёлтую. Прекращают перемешивание, декантируют раствор с катализатора, метанол упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из бензола. Получают соединения **6a–c** в виде бесцветных высокоплавких кристаллов. Хроматографическим разделением фильтратов после перекристаллизации получают соединения **7a–c** с выходами 7–15%. При восстановлении в течение 4–5 ч по данным ТСХ в реакционной смеси полностью исчезают соединения **6a–c**, раствор приобретает коричнево-красную окраску. При хроматографическом разделении смеси выделяют продукты **7a–c** с выходами 24–38%.

1-[4-Метил-5-оксидо-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]этанон (6a). Выход 1.31 г (37%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 181–182 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.19 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 4.25 (1H, с, 3-CH); 6.49 (1H, с, NH); 6.93–7.12 (1H, м, H Ar); 7.22–7.40 (2H, м, H Ar); 7.97–8.05 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 15.9 (4-CH₃); 27.7 (COCH₃); 48.8 (C-3); 75.5–76.6 (м, C-2); 116.7, 121.1 (C Ar); 121.9 (к, J = 290, CF₃); 123.7 (к, J = 290, CF₃); 128.1, 133.3, 134.9, 138.1 (C Ar); 148.5 (C-4); 198.1 (COCH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –74.2 (CF₃); –70.1 (CF₃). Масс спектр, m/z (I_{отн}, %): 355 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 47.34; H 3.57; N 7.70. C₁₄H₁₂F₆N₂O₂. Вычислено, %: C 47.47; H 3.41; N 7.91.

Метилловый эфир 4-метил-5-оксидо-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты (6b). Выход 2.33 г (63%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.37 (3H, с, 4-CH₃); 3.73 (3H, с, COOCH₃); 4.10 (1H, с, 3-CH); 6.67 (1H, с, NH); 6.99–7.15 (1H, м, H Ar); 7.22–7.47 (2H, м, H Ar); 7.90–7.95 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 17.0 (4-CH₃); 48.2 (C-3); 53.8 (COOCH₃); 76.8–77.9 (м, C-2); 117.9, 121.4 (C Ar); 121.8 (к, J = 290, CF₃); 124.1 (к, J = 290, CF₃); 125.7, 134.2, 134.9, 138.1 (C Ar); 147.1 (C-4); 164.7 (COOMe). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –74.0 (CF₃); –69.8 (CF₃). Найдено, %: C 45.57; H 3.20; N 7.41. C₁₄H₁₂F₆N₂O₃. Вычислено, %: C 45.42; H 3.27; N 7.57.

Этиловый эфир 4-метил-5-оксидо-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты (6c). Выход 2.50 г (64%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 172–173 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.22 (3H, т, J = 7.1, OCH₂CH₃); 2.38 (3H, с, 4-CH₃); 4.10 (1H, с, 3-CH); 4.18 (2H, к, J = 7.1, OCH₂CH₃); 6.47 (1H, с, NH); 6.94–7.11 (1H, м, H Ar); 7.21–7.46 (2H, м, H Ar); 7.90–7.95 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 12.9 (OCH₂CH₃); 18.8 (4-CH₃); 48.5 (C-3); 62.8 (OCH₂CH₃); 76.8–77.9 (м, C-2); 117.2, 120.5 (C Ar); 121.1 (к, J = 290, CF₃); 123.9 (к, J = 290, CF₃); 125.3, 131.2, 134.8, 138.9 (C Ar); 147.4 (C-4); 164.0 (COOEt). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –74.0 (CF₃); –69.8 (CF₃). Найдено, %: C 46.66; H 3.52; N 7.37. C₁₅H₁₄F₆N₂O₃. Вычислено, %: C 46.88; H 3.67; N 7.29.

1-[4-Метил-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-ил]этанон (7a). Выход 0.84 г (24%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 93–95 °С. R_f 0.50 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.17 (3H, с, 4-CH₃); 2.32 (3H, с, COCH₃); 4.06 (1H, с, 3-CH); 4.27 (1H, с, NH); 6.81–6.92 (1H, м, H Ar); 7.22–7.35 (2H, м, H Ar); 7.40–7.45 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 20.9 (CH₃); 32.4 (COCH₃); 54.8 (C-3); 78.0–79.1 (м, C-2); 121.5 (C Ar); 122.2 (к, J = 290, CF₃); 123.5 (к, J = 290, CF₃); 124.3, 127.4, 128.5, 133.4, 138.4 (C Ar); 160.9 (C-4); 197.2 (COMe). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –70.6 (CF₃); –74.8 (CF₃). Найдено, m/z: 339.2 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂F₆N₂O. Вычислено, m/z: 338.2. Найдено, %: C 49.59; H 3.70; N 8.30. C₁₄H₁₂F₆N₂O. Вычислено, %: C 49.71; H 3.58; N 8.28.

Метилловый эфир 4-метил-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты (7b). Выход 1.40 г (38%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 83–84 °С. R_f 0.45 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.37 (3H, с, 4-CH₃); 3.73 (3H, с, COOCH₃); 3.94 (1H, с, 3-CH); 4.04 (1H, с, NH); 6.91–7.15 (1H, м, H Ar); 7.26–7.67 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 19.1 (4-CH₃); 49.4 (C-3); 52.1 (OCH₃); 77.5–78.6 (м, C-2); 119.9, 122.4 (C Ar); 123.2 (к, J = 290, CF₃); 124.8 (к, J = 290, CF₃); 129.7, 131.2, 134.7, 137.9 (C Ar); 159.1 (C-4); 165.0 (COOMe). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –75.2 (CF₃); –70.2 (CF₃). Найдено, m/z: 355.2 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂F₆N₂O₂. Вычислено, m/z: 354.2. Найдено, %: C 47.32; H 3.70; N 7.96. C₁₄H₁₂F₆N₂O₂. Вычислено, %: C 47.47; H 3.41; N 7.91.

Этиловый эфир 4-метил-5-оксидо-2,2-бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-3-карбоновой кислоты (7c). Выход 1.37 г (37%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 47–48 °С. R_f 0.45 (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.22 (3H, т, J = 7.1, OCH₂CH₃); 2.39 (3H, с, 4-CH₃); 3.98 (1H, с, 3-CH); 4.02 (1H, с, NH); 4.20 (2H, к, J = 7.1, OCH₂CH₃); 6.94–7.02 (1H, м, H Ar); 7.12–7.39 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 12.2 (OCH₂CH₃); 19.1 (4-CH₃); 48.1 (C-3); 63.8 (OCH₂CH₃); 77.2–78.3 (м, C-2); 118.2, 120.5 (C Ar); 121.4 (к, J = 290, CF₃); 123.1 (к, J = 290, CF₃);

125.6, 130.7, 134.3, 139.5 (C Ar); 161.0 (C-4); 164.7 (COOEt). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): -75.7 (CF_3); -70.8 (CF_3). Найдено, m/z : 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 368.2. Найдено, %: C 48.97; H 3.70; N 7.41. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 48.92; H 3.83; N 7.61.

При проведении восстановления соединения **4d** в аналогичных условиях после обработки реакционной смеси через 2 ч от начала восстановления (исчезновение нитросоединения **4d** на ТСХ) получена смесь соединений **8** и **9**, которая была разделена хроматографически (элюент CCl_4 -MeOH, 20:1, R_f 0.5 и 0.8 соответственно). Соединения **8** и **9** получены также встречным синтезом из имина **3** (см. ниже). Физико-химические и спектральные характеристики соединений **8** и **9**, полученных разными методами, идентичны.

***N*-(2-Метокси-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-*o*-фенилендиамин (8)**. К раствору 2.86 г (10.0 ммоль) *o*-нитрофенилимина гексафторацетона (**3**) в 20 мл абс. MeOH добавляют раствор 0.03 г (0.5 ммоль) MeONa в 5 мл MeOH. Сразу начинается реакция, сопровождающаяся разогреванием реакционной смеси, и через 2–3 мин по данным ТСХ в реакционной смеси не остаётся соединения **3**. Полученный раствор *N*-(2-метокси-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)-2-нитроанилина восстанавливают водородом на никеле Реня, свежеполученным из 2 г 30% сплава Реня, при атмосферном давлении (атмосфера водорода в обычной стеклянной колбе) до прекращения поглощения газа (по склянке Тищенко). Время реакции – около 4 ч. После удаления катализатора и упаривания растворителя продукт перекристаллизуют из гексана. Выход 2.59 г (90%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 45–47 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.45 (2H, уш. с, NH_2); 3.67 (3H, с, OCH_3); 4.11 (1H, с, NH); 6.78–6.95 (2H, м, H Ar); 6.99–7.03 (1H, м, H Ar); 7.06–7.11 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.6 (OCH_3); 88.1–88.8 (м, $\text{C}(\text{CF}_3)_2$); 117.8, 120.2 (C Ar); 121.7 (2C, к, $J = 290$, 2CF_3); 124.8, 125.5, 127.5, 138.5 (C Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: -75.2 (2CF_3). Найдено, %: C 41.31; H 3.55; N 9.77. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 41.68; H 3.50; N 9.72.

Основные кристаллографические данные и параметры уточнения соединений **6b,c**

Параметр	6b	6c
Пространственная группа	$Pna2_1$	$P-1$
Параметры ячейки		
a , Å	14.0601(6)	9.2680(2)
b , Å	11.1272(5)	9.5274(2)
c , Å	9.5767(4)	9.8944(2)
α , град.	90	82.1030(10)
β , град.	90	88.9610(10)
γ , град.	90	66.5030(10)
V , Å ³	1498.27(11)	792.99(3)
Z	4	2
$d_{\text{выч}}$, г·см ⁻³	1.64	1.61
μ , см ⁻¹	0.164	0.158
$F(000)$	752	392
θ_{max} , град.	27.54	26.00
Количество отражений:		
Всего собрано	22941	9941
Независимых	3449	3119
В уточнении использовано	2718	2729
R_{int}	0.042	0.021
$R_1(F)$	0.056	0.031
$wR_2(F^2)$	0.157	0.075
GOOF	1.025	1.03
Остаточная электронная плотность, $e \cdot \text{Å}^{-3}$ ($e_{\text{max}} / e_{\text{min}}$)	0.74 / -0.32	0.28 / -0.22
Номер депонента CCDC	912139	912140

2,2-Бис(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-бензимидазол (9). Растворяют 2.86 г (0.01 моль) соединения **3** в 40 мл абс. ТГФ и добавляют при перемешивании 0.10 г 10% Pd/C. Восстанавливают в атмосфере водорода в обычной стеклянной колбе до прекращения поглощения газа (по склянке Тищенко). Время реакции – около 4 ч. Катализатор отфильтровывают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гескана. Выход 1.94 г (76%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 86–87 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.45 (2H, уш. с, 2NH); 6.78–6.82 (2H, м, H Ar); 6.89–6.93 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 81.1–81.7 (м, C-2); 109.5 (2C Ar); 121.4 (2C Ar); 122.0 (2C, к, J = 290, 2CF₃); 136.1 (2C Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –82.7 (2CF₃). Найдено, %: C 42.27; H 2.55; N 10.95. C₉H₆F₆N₂. Вычислено, %: C 42.20; H 2.36; N 10.94.

Рентгеноструктурное исследование соединений 6b,c было проведено на автоматическом дифрактометре Bruker Apex II (MoKα-излучение, λ 0.71069 Å). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ SHELX [15, 15]. В уточнении использовались отражения с $I > 2\sigma(I)$. Результаты исследований, экспериментальные данные, а также номера депонентов, под которыми кристаллографические данные соединений **6b,c** депонированы в Кебриджском банке структурных данных, указаны в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **22**, 1, (1979).
2. K. T. Olkkola, J. Ahonen, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **182**, 335 (2008).
3. A. Bauer, H. Merz, K Zeile, P. Danneberg, K. H Weber, R. Giesemann, DE Pat. Appl. 1929656.
4. K. H Weber, A. Bauer, K. H. Hauptmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **756**, 128 (1972).
5. K. H. Weber, H. Merz, K Zeile, DE Pat. Appl. 1934607.
6. C. A. Giovannoni, R. E. Pastor, J. Riess, DE Pat. Appl. 2424625 (1974).
7. R. E. Pastor, C. A. Giovannoni, A. R. Cambon, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 175 (1974).
8. В. И Салоутин, Ф. Н. Фомин, Л. И. Пашкевич, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 144 (1985).
9. B. Dondy, P. Doussot, M. Iznaden, M. Muzard, C. Portella, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4357 (1994).
10. F. Chanteau, B. Didier, B. Dondy, P. Doussot, R. Plantier-Royon, C. Portella, *Eur. J. Org. Chem.*, 1444 (2004).
11. N. Ota, E. Okada, N. Terai, T. Miyamura, D. Shibata, T. Sakai, *Heterocycles*, **77**, 983 (2009).
12. N. Ota, E. Okada, T. Tomoda, M. Fujimoto, H. Takenaka, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 2006-273844 (2006).
13. Ю. В. Зейфман, Е. Г. Тер-Габриэлян, Д. П. Дельцова, Н. П. Гамбарян, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 396 (1979).
14. H. F. van Woerden, S. H. Bijl-Vlieger, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **93**, 85 (1974).
15. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **A46**, 467 (1990).
16. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97, Computer Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, 1997.

¹ *Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина
e-mail: kirpet@ukr.net*

*Поступило 25.02.2013
После доработки 16.05.2013*