

Е. С. Сизоненко<sup>1\*</sup>, И. К. Кобраков<sup>2</sup>, В. Ю. Попов<sup>1</sup>,  
С. Ю. Суйков<sup>1</sup>, С. Л. Богза<sup>1</sup>

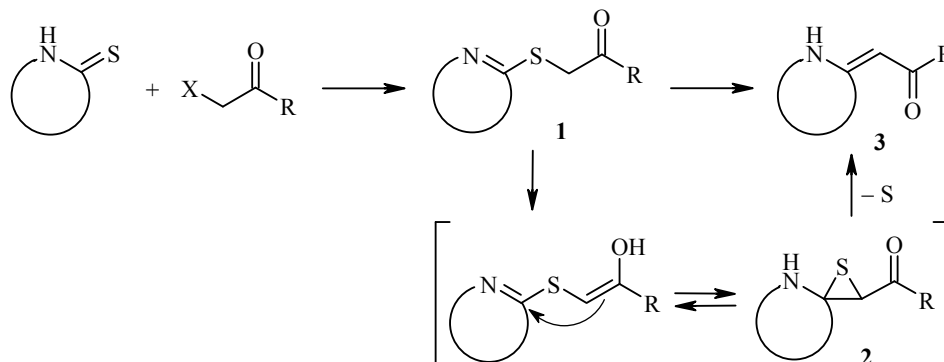
**СИНТЕЗ ЭФИРОВ 2-R-2-(1-АРИЛ-7,8-ДИМЕТОКСИ-5H-2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИН-4-ИЛ)УКСУСНЫХ КИСЛОТ  
В РЕАКЦИИ ЭШЕНМОЗЕРА**

Разработан метод синтеза эфиров 2-R-2-(1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-ил)уксусных кислот из эфиров 2-R-2-(1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-ил)сульфанил)уксусных кислот в реакции Эшенмозера.

**Ключевые слова:** 5H-2,3-бензодиазепин, триэтилфосфит, функционализация, реакция Эшенмозера, сульфидное сжатие.

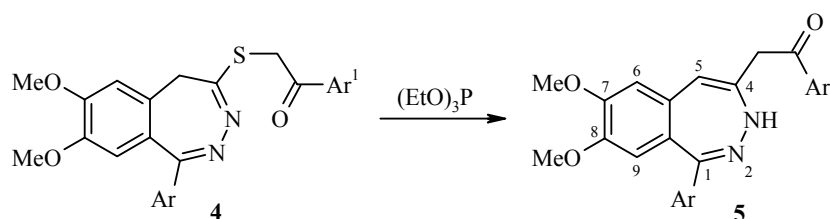
5H-2,3-Бензодиазепины, впервые полученные 50 лет назад и практически не встречающиеся в природе, к настоящему времени заняли место перспективных объектов медицинской химии в конструировании анксиолитиков и ноотропов нового поколения [1]. Однако способность этих соединений к сужению семичленного цикла в присутствии кислот [2, 3] существенно ограничивает круг синтетических методов, пригодных для их получения и модификации. Успехи химии 5H-2,3-бензодиазепинов в последние годы базируются на превращениях их 4- и 1-тиоксопроизводных, используемых, как правило, для аннелирования гетероциклических ядер к диазепиновому циклу [4, 5]. До настоящего времени химия 5H-2,3-бензодиазепинов сводилась к образованию связей углерод–гетероатом, что заметно обедняет спектр доступных продуктов, и, соответственно, спектр возможных видов биологической активности. Вызовом органической химии в синтезе и модификации 5H-2,3-бензодиазепинов было бы образование связей углерод–углерод.

Один из интереснейших, на наш взгляд, современных методов образования связи углерод–углерод – реакция Эшенмозера, известная также как "сульфидное сжатие", впервые описанное Кноттом [6]. Реакция Эшенмозера заключается в образовании β-енаминокарбонильных производных **3** из C-(2-оксоалкил)замещённых тиоамидов и тиолактамов **1** элиминированием атома серы в эписульфидном интермедиате **2** тиофильными реагентами – сильными основаниями и/или производными трёхвалентного фосфора [7–11].



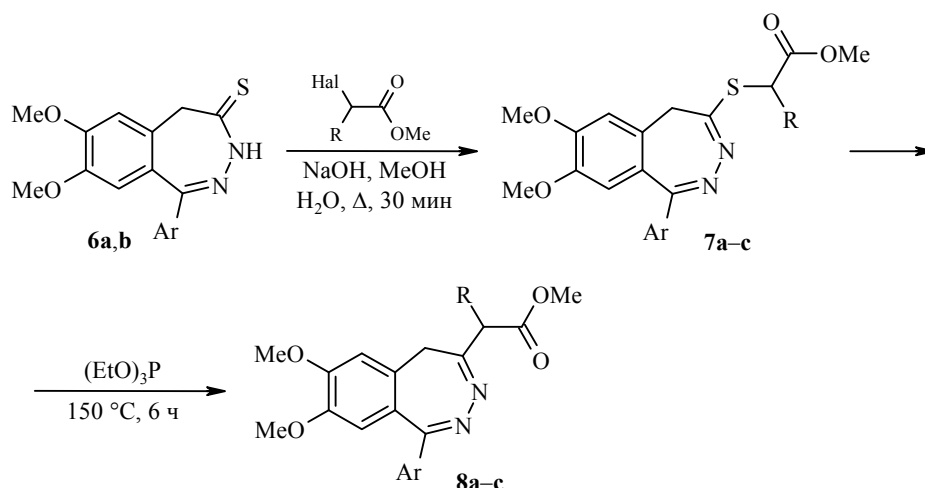
Впервые эта реакция была эффективно использована в синтезе витамина В<sub>12</sub> [7, 8]. Эшенмозер показал универсальность этого превращения на примере конденсации пирролидин-2-тиона с бромметилкетонами и эфирами 2-галогенкарбоновых кислот с образованием соответствующих винилогов амидов и уретанов. Реакция Эшенмозера как альтернативный путь образования углерод–углеродной связи имеет ряд преимуществ: достаточно мягкие условия реакции, дешёвые реагенты и высокая селективность процесса. Контракция серы не затрагивает большинство функциональных групп и сохраняет конфигурацию других фрагментов молекулы. Область применения реакции была значительно расширена за счёт использования универсальных тиофильных реагентов – триалкилфосфитов [9]. Она широко применяется в синтезе 2-оксоалкильных производных азотистых гетероциклов с разным размером цикла. Реакция Эшенмозера используется в полном синтезе природных соединений – алкалоидов пумилиотоксина С, гефиротоксина [10], алоседамина [11] и многих других.

В предыдущей публикации [12] мы исследовали превращение 4-фенацилсульфанильных производных 5*H*-2,3-бензодиазепина **4** в условиях реакции Эшенмозера с использованием триэтилфосфита в качестве тиофилирующего реагента. Сульфиды **4** при нагревании с триэтилфосфитом превращаются в кетоны **5** с хорошими выходами. В подавляющем большинстве случаев связь С=C, образующаяся в реакции Эшенмозера, является экзоциклической. Однако в нашем случае при помощи гетероядерных двумерных экспериментов НСQC и НМВС было установлено, что продукты превращения кето-сульфидов **4** в условиях реакции Эшенмозера имеют структуру именно 2-(1-арил-7,8-диметокси-3*H*-2,3-бензодиазепин-4-ил)-1-фенилэтанонов **5**.



Введение в молекулу таких легко модифицируемых групп, как карбоксильная, карбонильная или аминогруппа значительно повышают её биологический потенциал. Поэтому целью настоящей работы стала разработка метода синтеза карбоновых кислот с фрагментом 2,3-бензодиазепина по общей схеме, аналогичной описанной в работе [12]. Установлено, что алкилирование 1-арил-7,8-диметокси-3,5-дигидро-2,3-бензодиазепин-4-тионов **6a,b** метиловыми эфирами хлоруксусной или 2-бромпропионовой кислот в метаноле в присутствии щёлочи протекает с образованием метиловых эфиров 2-*R*-2-(7,8-диметокси-1-фенил-5*H*-2,3-бензодиазепин-4-илсульфанил)уксусных кислот **7a–c** с выходами 65–75%, строение которых подтверждено ИК и ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопией и данными элементного анализа (таблица).

Сульфиды **7a–c** при нагревании в триэтилфосфите в течение 6 ч превращаются в продукты, которые, по данным элементного анализа, не содержат серы. Спектральные характеристики конечных соединений **8a–c** подтверждают их структуру как метиловых эфиров 2-*R*-2-(1-арил-7,8-диметокси-5*H*-2,3-бензодиазепин-4-ил)уксусных кислот. При наличии в экзоциклическом заместителе хирального центра (соединения **7b** и **8b**) как протонные, так и



**6 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**7, 8 a** Ar = Ph, R = H; **b** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = Me; **c** Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = H; Hal = Br, Cl

углеродные спектры усложняются за счёт удвоения ряда сигналов. Анализ спектров достаточно сложен из-за наложения ряда сигналов и присутствия динамических эффектов (подвижность diazepинового цикла находится в шкале времени ЯМР). Полное отнесение сигналов в спектре проведено с использованием гетероядерных корреляций HСQC и HМВС (рис. 1, 2).

Сигнал слабополюного квартета в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **8b** полностью маскируется более интенсивными сигналами метильных групп, и идентификация его положения без привлечения двумерных методик не представляется возможной. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдается аналогичное выборочное расщепление сигналов. Следует отметить, что, по данным HМВС, все эти мультиплексы входят в одну и ту же структуру и, видимо, относятся к оптическим изомерам, проявляющимся в спектре вследствие взаимного влияния хирального в целом семичленного цикла и асимметрического экзоциклического третичного углерода. Проведённое отнесение сигналов позволяет однозначно установить положение двойной связи – между атомами N(3) и C(4) diazepинового цикла.

#### Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>7a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>62.37</u>	<u>5.13</u>	<u>7.41</u>	151–152	70
		62.48	5.24	7.29		
<b>7b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>63.95</u>	<u>5.75</u>	<u>6.91</u>	107–108	75
		64.06	5.86	6.79		
<b>7c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	<u>63.19</u>	<u>5.44</u>	<u>7.16</u>	131–132	65
		63.30	5.56	7.03		
<b>8a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.26</u>	<u>5.62</u>	<u>8.04</u>	171–172	66
		68.17	5.72	7.95		
<b>8b</b>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>69.56</u>	<u>6.26</u>	<u>7.51</u>	129–130	51
		69.46	6.36	7.36		
<b>8c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>68.95</u>	<u>5.97</u>	<u>7.76</u>	152–153	56
		68.84	6.05	7.65		

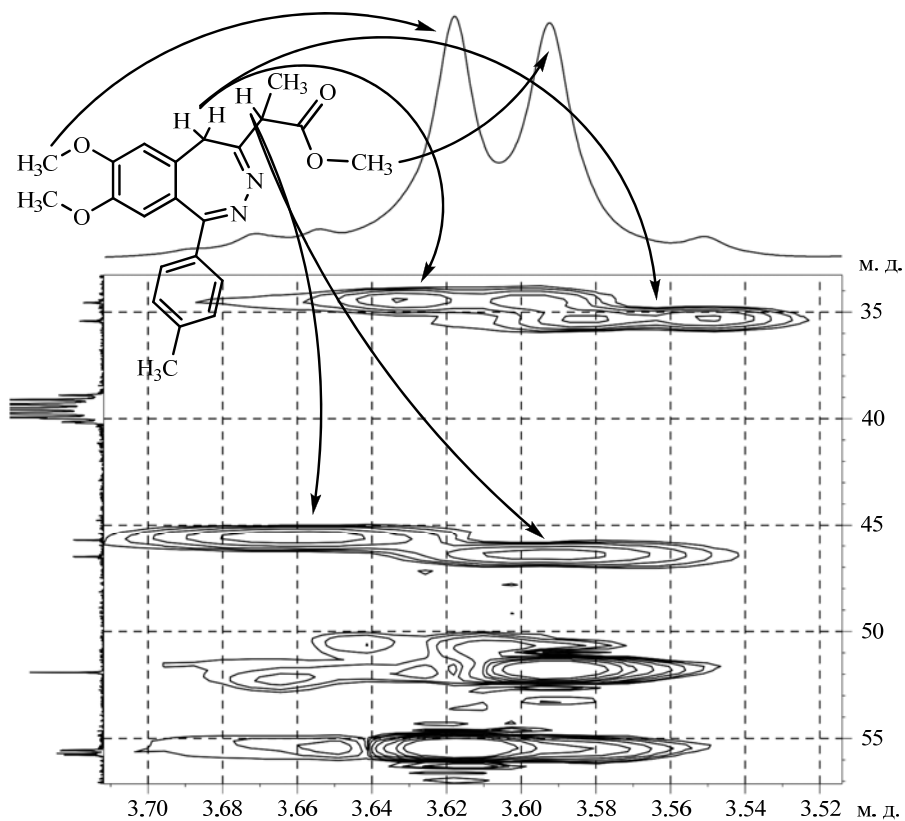


Рис. 1. Отнесение сигналов в спектре соединения **8b** с использованием методики HSQC

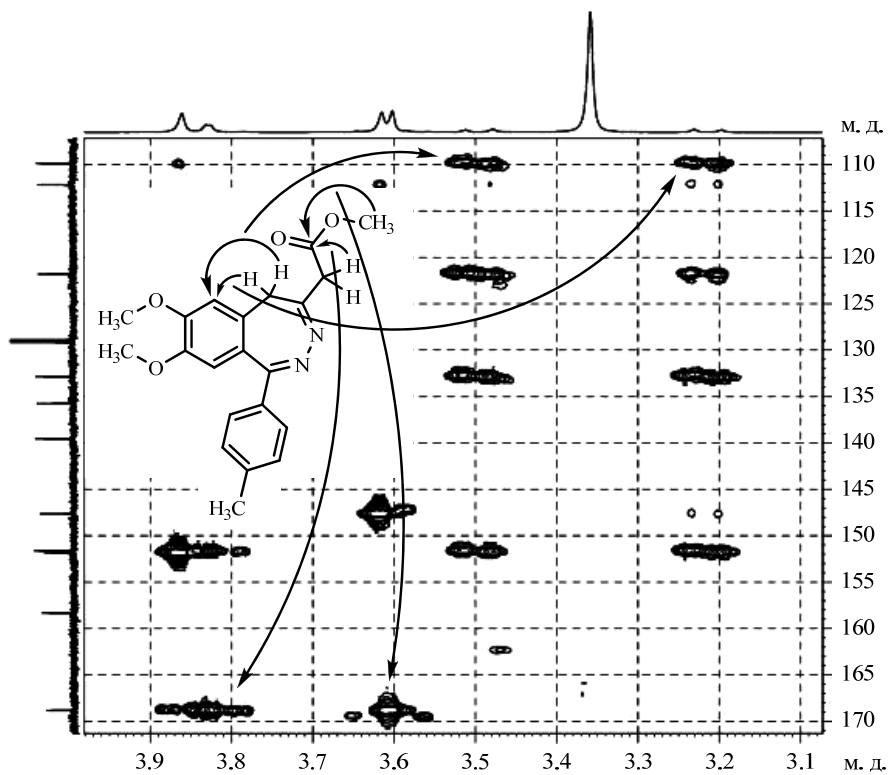


Рис. 2. Отнесение экзоциклической и эндоциклической метиленовых групп в спектре соединения **8c** с использованием методики HMBSC

Таким образом, успешная реализация реакции Эшенмозера в ряду 1-арил-2,3-бензодиазепинов позволяет существенно расширить синтетический потенциал этого класса гетероциклических соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт TMS. Элементный анализ выполнен на приборе Elementar Vario EL Cube Elemental Analyzer (C,H,N,S). Температуры плавления определены на нагревательном приборе Voetius и не исправлены. 1-Арил-7,8-диметокси-3,5-дигидро-2,3-бензодиазепин-4-тионы **6a,b** получены по методике, описанной в работе [13].

**Синтез эфиров 7a–c** (общая методика). К раствору 0.010 моль тиона **6a,b** в 50 мл MeOH добавляют раствор 0.6 г (0.015 моль) NaOH в 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и перемешивают до растворения. К полученному раствору добавляют 0.120 моль метилового эфира хлоруксусной или 2-бромпропионовой кислоты и кипятят в течение 30 мин. Раствор охлаждают, разбавляют вдвое водой, осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из 2-PrOH.

**Метил-(7,8-диметокси-1-фенил-5H-2,3-бензодиазепин-4-илсульфанил)ацетат (7a)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1200 (C–C), 1620 (C=N), 1740 (O=C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.22 (1H, д,  $J = 12.0$ ) и 3.40 (1H, д,  $J = 12.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.68 (3H, с) и 3.69 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.71 (1H, д,  $J = 14.4$ ) и 3.80 (1H, д,  $J = 14.4$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3.91 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.67 (1H, с, H-6); 6.91 (1H, с, H-9); 7.36–7.46 (3H, м, H Ph); 7.61 (2H, д,  $J = 7.4$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 31.9; 38.0; 51.8; 55.2; 55.3; 109.4; 112.0; 121.6; 127.6; 129.0; 129.2; 132.3; 138.4; 147.7; 150.3; 151.9; 157.8; 167.8.

**Метил-2-[1-(4-метилфенил)-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-илсульфанил]пропионат (7b)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1190 (C–C), 1600 (C=N), 1740 (O=C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.31 (1.5H, д,  $J = 8.0$ ) и 1.50 (1.5H, д,  $J = 8.0$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 2.36 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 3.21 (1H, д,  $J = 8.0$ ) и 3.45 (1H, д,  $J = 8.0$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.49 (1.5H, с) и 3.66 (1.5H, с,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.62 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.23 (0.5H, к,  $J = 8.0$ ) и 4.29 (0.5H, к,  $J = 8.0$ ,  $\text{CHMe}$ ); 6.70 (1H, с, H-6); 7.06 (0.5H, с) и 7.07 (0.5H, с, H-9); 7.26 (2H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 7.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 17.5; 20.9; 38.0; 38.1; 41.1 (2C); 52.3; 52.5; 55.6; 55.8; 109.8; 109.9; 112.1; 121.8 (2C); 128.9; 129.1; 132.7; 135.7; 139.6; 147.6; 150.9; 151.2; 151.9; 158.3; 171.6; 171.9.

**Метил-[1-(4-метилфенил)-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-илсульфанил]ацетат (7c)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1200 (C–C), 1620 (C=N), 1740 (O=C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.39 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 3.22 (1H, д,  $J = 12.8$ ) и 3.50 (1H, д,  $J = 12.8$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.63 (3H, с) и 3.64 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.74–3.78 (2H, м,  $\text{SCH}_2$ ); 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.69 (1H, с, H-6); 7.08 (1H, с, H-9); 7.26 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.9; 32.1; 37.9; 52.3; 55.6; 55.8; 109.9; 112.2; 121.8; 128.9; 129.1; 132.8; 135.8; 139.5; 147.6; 151.6; 151.8; 158.3; 168.8.

**Синтез эфиров 8a–c** (общая методика). Смесь 2.6 ммоль соединения **7a–c** и 3 мл триэтилфосфита нагревают в колбе с обратным холодильником при 150 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме водоструйного насоса до минимального объема, охлаждают и добавляют 10 мл  $t\text{-BuOMe}$ . Через 12 ч осадок отфильтровывают, промывают  $t\text{-BuOMe}$  и сушат.

**Метил-(7,8-диметокси-1-фенил-5H-2,3-бензодиазепин-4-ил)ацетат (8a)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1620 (C=N), 1740 (O=C–O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.24 (1H, д,  $J = 13.4$ ) и 3.51 (1H, д,  $J = 13.4$ , 5- $\text{CH}_2$ ); 3.60 (3H, с) и 3.61 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ); 3.83 (2H, уш. с,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3.87 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.68 (1H, с, H-6); 7.10 (1H, с, H-9); 7.42–7.52 (3H, м, H Ph); 7.58 (2H, д,  $J = 7.2$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 32.9; 38.8; 53.1; 56.5; 56.6; 110.7; 113.0; 122.6; 129.1; 130.0; 130.7; 133.8; 139.3; 148.5; 152.6; 152.7; 159.3; 169.4.

**Метил-2-[1-(4-метилфенил)-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-ил]пропионат (8b)**. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1630 (C=N), 1740 (O=C–O), 2800 (CH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.

(*J*, Гц): 1.42 (1.5H, д, *J* = 7.2) и 1.62 (1.5H, д, *J* = 7.2, CHCH<sub>3</sub>); 2.37 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 2.80 (1H, д, *J* = 12.7), 3.57 (0.5H, д, *J* = 12.7) и 3.62 (0.5H, д, *J* = 12.7, 5-CH<sub>2</sub>); 3.59 (3H, с) и 3.62 (3H, с, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>); 3.60 (0.5H, к, *J* = 7.1) и 3.66 (0.5H, к, *J* = 7.1, CHMe); 3.85 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.71 (1H, с, H-6); 7.03 (0.5H, с) и 7.09 (0.5H, с, H-9); 7.26 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.47 (1H, д, *J* = 8.0) и 7.50 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 14.3; 14.8; 20.9; 34.6; 35.4; 45.7; 46.5; 51.9; 55.5; 55.6; 55.7; 55.8; 109.7; 109.9; 112.0; 121.5 (2C); 128.9; 129.1; 133.3; 133.7; 135.8 (2C); 139.5; 147.4 (2C); 151.6; 155.0; 155.4; 157.1; 157.2; 172.0; 172.1.

**Метил-[1-(4-метилфенил)-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепин-4-ил]ацетат (8с).**  
ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1620 (C=N), 1740 (O=C-O), 2900, 2950 (CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.36 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 3.22 (1H, д, *J* = 12.0) и 3.49 (1H, д, *J* = 12.0, 5-CH<sub>2</sub>); 3.60 (3H, с) и 3.62 (3H, с, OCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>); 3.81–3.85 (2H, м, CH<sub>2</sub>CO); 3.86 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 6.68 (1H, с, H-6); 7.09 (1H, с, H-9); 7.26 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.48 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.9; 32.1; 37.9; 52.3; 55.6; 55.8; 109.9; 112.2; 121.8; 128.9; 129.1; 132.8; 135.7; 139.5; 147.6; 151.6; 151.8; 158.3; 168.8.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. Horvath, K. Horvath, T. Namori, M. Fekete, S. Solyom, M. Palkovits, *Progr. Neurobiol.*, **60**, 309 (2000).
2. D. P. Munro, J. T. Sharp, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 345 (1982).
3. О. И. Харанеко, В. Ю. Попов, С. Л. Богза, *XTC*, 343 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 317 (2013).]
4. К. М. Хабаров, О. И. Харанеко, С. Л. Богза, *XTC*, 594 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 468 (2009).]
5. R. Gitto, V. Orlando, S. Quartarone, G. De Sarro, A. De Sarro, E. Russo, G. Ferreri, A. Chimirri, *J. Med. Chem.*, **46**, 3758 (2003).
6. E. V. Knott, *J. Chem. Soc.*, 916 (1955).
7. A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6**, 866 (1967).
8. P. Loeliger, E. Fluckiger, *Org. Synth.*, **55**, 127 (1976).
9. S. Singh, J. M. Köhler, A. Schober, G. A. Groß, *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**, 1164 (2011).
10. Y. Inubushi, T. Ibuka, *Heterocycles*, **8**, 633 (1977).
11. B. A. D. Neto, A. A. M. Lapis, A. B. Bernd, D. Russowsky, *Tetrahedron*, **65**, 2484 (2009).
12. С. Л. Богза, И. К. Кобраков, В. Ю. Попов, Е. С. Сизоненко, С. Ю. Суйков, *Вісник Харківського національного університету*, № 1026, *Хімія*, вип. 21 (44), 122 (2012).
13. A. Chimirri, G. De Sarro, A. De Sarro, R. Gitto, S. Quartarone, M. Zappala, A. Constanti, V. Libri, *J. Med. Chem.*, **41**, 3409 (1998).

<sup>1</sup> *Институт физико-органической химии  
и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,  
ул. Р. Люксембург, 70, Донецк 83114, Украина  
e-mail: e\_sizonenko@i.ua*

*Поступило 15.05.2013  
После доработки 8.07.2013*

<sup>2</sup> *Российский государственный университет  
нефти и газа им. И. М. Губкина,  
Ленинский пр., 65, Москва 119991, Россия  
e-mail: ikobrakov@mail.ru*