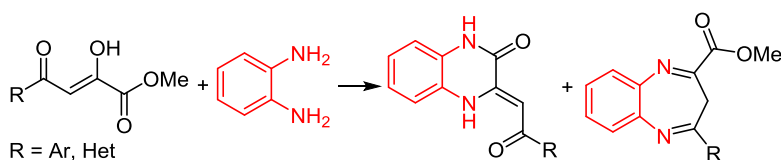


Образование 4-(гет)арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилатов в реакции эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот с *o*-фенилендиамином

Екатерина Е. Храмова^{1*}, Максим В. Дмитриев¹, Андрей Н. Масливец^{1*}

¹ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия
e-mail: caterina.stepanova@psu.ru, koh2@psu.ru

Поступило 14.12.2022
Принято после доработки 20.03.2023



Эфиры (гет)ароилпировиноградных кислот взаимодействуют с *o*-фенилендиамином с образованием (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов и 4-(гет)арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилатов. Соотношение образующихся продуктов зависит от электронных эффектов заместителей в (гет)ароильном фрагменте эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот и условий проведения реакции. Наибольшая доля хиноксалинонов, интересных для создания лекарств, наблюдается при введении в реакцию эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот, не содержащих в (гет)ароильном фрагменте заместителей, проявляющих отрицательный мезомерный эффект, а также при проведении реакции в уксусной кислоте.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, 1,3-дикетоны, пировиноградные кислоты, *o*-фенилендиамин, циклоконденсация.

(*Z*)-3-(2-(Гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны активно исследуются на наличие у них биологической активности (рис. 1).¹ Кроме того, эти соединения используются в синтезе потенциальных лекарственных препаратов (например, в синтезе противодиабетического средства глиitifена² (схема 1)). Интерес к (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохинокса-

лин-2(1*H*)-онам обусловлен простотой их синтеза и очистки в граммовых количествах, доступностью исходных реагентов, возможностью проведения их синтеза в мягких "зеленых" условиях.³

Одним из наиболее простых и доступных методов синтеза (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **1** является реакция (гет)ароилпиро-

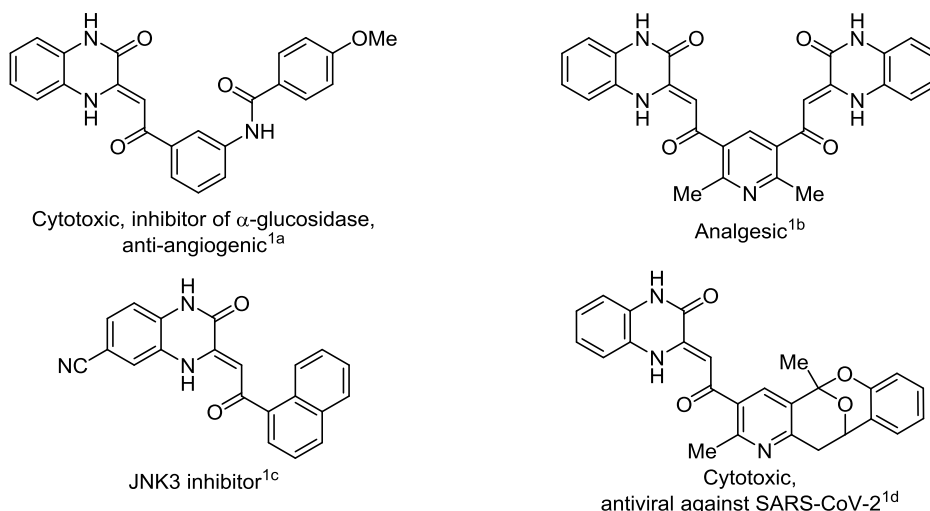
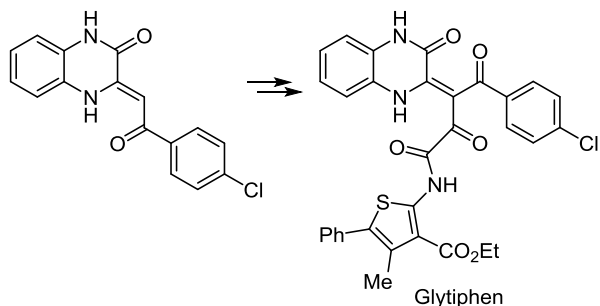


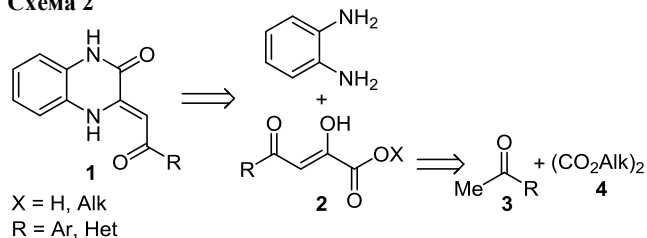
Рисунок 1. Биологически активные (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-оны.

Схема 1



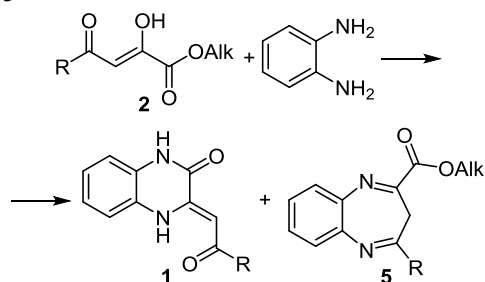
виноградных кислот или их эфиров **2** с *o*-фенилендиамином (схема 2).^{3a,c-e,4} Причем использование в этой реакции эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот **2** (X = Alk), вероятно, является более экономически целесообразным, поскольку синтез эфиров достигается в одну стадию (конденсация Кляйзена ацетофенонов **3** с диалкилкарбонатами **4** (схема 2)), а синтез соответствующих кислот **2** (X = H) дополнительно включает стадию щелочного гидролиза сложноэфирной группы.^{3a}

Схема 2



Хотя выходы (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **1** по реакции эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот **2** с *o*-фенилендиамином обычно достаточно высокие (36–99%),^{3a,c-e} есть сообщения об образовании в этой реакции побочных продуктов – алкил-4-(гет)арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилатов **5** (схема 3).⁴ Выходы побочных продуктов **5** могут достигать 20–51% (описано всего два примера: R = Ph,^{4a} Fc;^{4b} Alk = *t*-Bu,^{4a} Et^{4b}), что может существенно снижать выходы и затруднять выделение и очистку целевых (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов **1**.

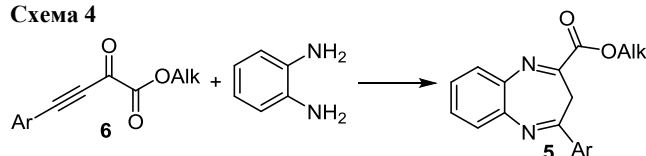
Схема 3



Бензодиазепины являются важными представителями азотсодержащих гетероциклических соединений, многие из которых нашли применение в медицинской практике,⁵ в связи с этим соединения **5** также могут

представлять интерес для исследования их биологической активности. Стоит отметить, что в литературе описан еще один метод синтеза бензодиазепинов **5** по реакции алкил 4-арил-2-оксобут-3-иноатов **6** *o*-фенилендиамином (выходы соединений **5** – 19–36%, схема 4).⁶

Схема 4



Нами изучены условия образования 4-(гет)арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилатов **5** при реакции (гет)ароилпировиноградных кислот и их эфиров **2** с *o*-фенилендиамином.

Сначала нами исследовано влияние электронных факторов, вносимых (гет)ароильным заместителем в соединениях **2**, на соотношение выходов хиноксалинов **1** и бензодиазепинов **5** на модели взаимодействия метиловых эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот **2a–l** с *o*-фенилендиамином (схема 3, табл. 1). В результате установлено, что в исследованных условиях при реакции соединений **2f–i**, содержащих в ароильном

Таблица 1. Соотношение выходов соединений **1** и **5**, образующихся при реакции метиловых эфиров (гет)ароилпировиноградных **2a–l** (схема 3, Alk = Me) с *o*-фенилендиамином*

Соединение	R	Соотношение выходов продуктов**	
		1	5
2a	Ph	1	0.13
2b	4-MeOC ₆ H ₄	1	0.05
2c	4-ClC ₆ H ₄	1	0.13
2d	4-BrC ₆ H ₄	1	0.11
2e	4-FC ₆ H ₄	1	0.01
2f	4-O ₂ NC ₆ H ₄	1	0.67
2g	3-O ₂ NC ₆ H ₄	1	0.67
2h	4-NCC ₆ H ₄	1	0.67
2i		1	0.67
2j		1	0.10
2k		1	0.01
2l		1	0.03

* Методика реакции: смесь 0.5 ммоль соответствующего соединения **2a–l** и 0.5 ммоль *o*-фенилендиамина кипятят в 5 мл EtOH (95%) в круглодонной колбе с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 5 мл ДМСО для полного растворения выпавшего осадка, полученную смесь анализируют. Каждую реакцию проводят в двух повторностях.

** По данным ультра-ВЭЖХ-УФ-МС (метод внешнего стандарта).

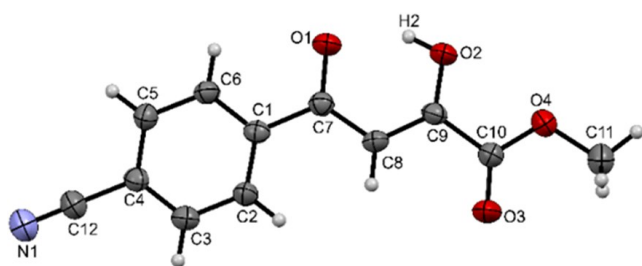


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **2h** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

фрагменте заместители, проявляющие отрицательный мезомерный эффект ($-M$), доля бензодиазепинов **5** в смеси продуктов значительно выше. По-видимому, такие заместители в арильном фрагменте смещают электронную плотность в молекулах соединений **2f–i** так, что реакционная способность карбонильной группы $C(4)=O$ в реакциях с нуклеофилами существенно повышается, в сравнении с соединениями **2a–e, j–l**, не имеющими в арильном фрагменте заместителей, проявляющих $-M$. Это наблюдение подтверждается сравнением данных РСА (рис. 2, табл. 2) и квантово-химических расчетов для соединений **2a, h** (табл. 3).

По данным РСА, кратные связи кето-енольного фрагмента метилового эфира *n*-цианобензоилпировиноградной кислоты **2h** сильно делокализованы (табл. 2). Одинарная связь $C(9)-O(2)$ и двойная связь $C(7)=O(1)$ имеют практически одинаковые длины около 1.28 Å, в то время как среднее значение длины связи $O-H$ в обычных несопряженных енолах равно 1.33 Å.⁷ Длины связей $C(7)-C(8)$ и $C(8)=C(9)$ также имеют близкие значения. Такое распределение длин связей может свидетельствовать об енолизации обеих карбонильных групп с некоторым преобладанием изомера с енолизованной группой $C(9)-O(2)$. Попытки уточнения положения атома водорода $H(2)$ с учетом разупорядочения по двум позициям (частичной локализации атома водорода у двух разных атомов кислорода) оказались неудачными, поэтому в итоговой модели атом $H(2)$ уточнен как полностью принадлежащий атому $O(2)$.

Делокализация кратных связей в кето-енольном фрагменте ранее описанной структуры метилового эфира незамещенной бензоилпировиноградной кислоты **2a** (CCDC 220205, REFCODE: EMUPAD)⁸ выражена в гораздо меньшей степени (табл. 2; нумерация атомов кето-енольного фрагмента соединения **2a** такая же, как в рентгеноструктурном эксперименте соединения **2h**).

Таблица 2. Длины связей кето-енольного фрагмента соединений **2a, h**

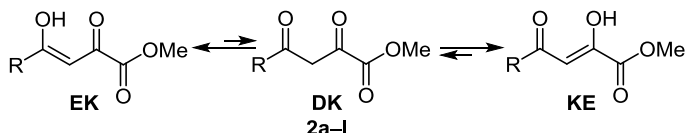
Соединение 2h		Соединение 2a	
Связь*	Длина связи, Å	Связь*	Длина связи, Å
$C(7)=O(1)$	1.279(6)	$C(7)=O(1)$	1.259(2)
$C(7)-C(8)$	1.404(8)	$C(7)-C(8)$	1.447(2)
$C(8)=C(9)$	1.376(8)	$C(8)=C(9)$	1.363(2)
$C(9)-O(2)$	1.285(6)	$C(9)-O(2)$	1.331(2)

* Используется нумерация атомов из эксперимента РСА, а не по ИЮПАК.

Так, енольная гидроксильная группа $C(9)-O(2)$ имеет длину связи, характерную для несопряженных енолов⁷ и при этом намного большую, чем длина связи кетонной карбонильной группы $C(7)=O(1)$. Следовательно, в структуре незамещенного эфира **2a** енолизации подвергается преимущественно только одна карбонильная группа $C(9)-O(2)$.

Таким образом, согласно данным РСА, в кристаллической форме соединения **2h** ($R = 4-NCC_6H_4$) существует как практически эквимольная смесь двух енольных форм **ЕК** и **КЕ** (схема 5), в то время как соединения **2a** ($R = Ph$) существует в форме **КЕ** (схема 5).

Схема 5



Из сравнения данных квантово-химических расчетов молекулярных параметров карбонильных групп соединений **2a, h** (табл. 3) следует, что в соединении **2h** атом углерода карбонильной группы $C(4)=O$ имеет наибольший вклад в НСМО и наибольший π -заряд по сравнению с атомами углерода карбонильных групп $C(1)=O$ и $C(2)=O$, в то время как в соединении **2a** наибольший вклад в НСМО оказывает атом углерода карбонильной группы $C(2)=O$, а наибольший π -заряд располагается на атоме углерода $C(4)=O$. Таким образом, данные квантово-химических расчетов также свидетельствуют о серьезном изменении электронных свойств молекул соединений **2**, имеющих в арильном фрагменте заместители с $-M$, по сравнению с соединениями **2**, не имеющими таких заместителей.

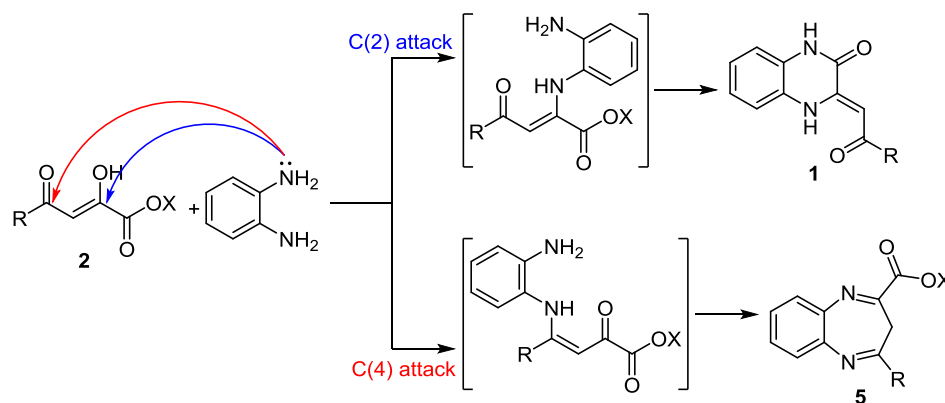
Стоит отметить, что при аналогичном исследовании влияния электронных факторов, вносимых (гет)арильным заместителем в соединениях **2**, на соотношение выходов хиноксалинонов **1** и бензодиазепинов **5** на модели реакции (гет)арилпировиноградных кислот **2** (схема 6, $X = H$) с *o*-фенилендиамином соответствующие бензодиазепины **5** не обнаруживались в реакционной смеси (контроль методом ультра-ВЭЖХ-УФ-МС). Это явление может быть объяснено внутримолекулярным катализом карбоксильной группой (гет)арилпировиноградных кислот **2** (схема 6, $X = H$) присоединения

Таблица 3. Молекулярные параметры карбонильных групп соединений **2a, h***

Параметр	C-1	C-2	C-4
Соединение 2a			
Общий заряд	0.5406	0.3102	0.5242
π -Заряд	0.2945	0.1763	0.3511
Коэффициент НСМО	0.2553	0.4833	0.4122
Соединение 2h			
Общий заряд	0.5385	0.3140	0.5200
π -Заряд	0.2914	0.1858	0.3460
Коэффициент НСМО	0.1554	0.3509	0.3690

* Полуэмпирический расчет форм **КЕ** соединений **2a, h** (схема 5) произведен в программе МОРАС2016⁹ методом РМ7¹⁰ в вакууме.

Схема 6



группы NH_2 *o*-фенилендиамина по карбонильной группе $\text{C}(2)=\text{O}$, что является известным явлением для реакции ароилпировиноградных кислот 2 с ариламинами (схема 6, $\text{X} = \text{H}$).¹¹

На основании изложенного выше можно предположить, что хиноксалиноны 1 образуются в результате реализации первичной атаки группой NH_2 *o*-фенилендиамина на карбонильную группу $\text{C}(2)=\text{O}$ (гет)ароилпировиноградных кислот 2 и их эфиров (схема 6), а бензодиазепины 5 образуются в результате реализации первичной атаки на карбонильную группу $\text{C}(4)=\text{O}$.

Затем нами было исследовано влияние условий проведения реакции эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот 2 с *o*-фенилендиамином на соотношение соединений 1 и 5 на моделях реакции метиловых эфиров 4-нитробензоилпировиноградной кислоты 2f и бензоилпировиноградной кислоты 2a с *o*-фенилендиамином (табл. 4). В результате установлено, что доля бензодиазепинов 5 существенно возрастает при проведении реакции в спиртах, бромформе, ДМСО и ДМФА без нагревания. При этом при проведении реакции в среде уксусной кислоты образования бензодиазепинов 5 не наблюдалось, по-видимому, по причине катализа уксусной кислотой присоединения группы NH_2 *o*-фенилендиамина по карбонильной группе $\text{C}(2)=\text{O}$, что является известным явлением для реакции алкиловых эфиров ароилпировиноградных кислот 2 (схема 6, $\text{X} = \text{H}$) с ариламинами.¹² Поскольку при проведении реакции в бромформе доля бензодиазепинов 5 была наибольшей, можно предположить протекание катализа галогенными связями присоединения группы NH_2 *o*-фенилендиамина по карбонильной группе $\text{C}(4)=\text{O}$, что может быть интересно для углубленных физико-химических исследований этой реакции.

При попытках выделить бензодиазепины 5a,f из реакционных смесей, полученных при выдерживании в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч, нами установлено, что бензодиазепин 5a легко превращается в хиноксалинон 1a при упаривании маточного раствора (стоит отметить, что ранее уже отмечались^{4a,6} нестабильность бензодиазепинов 5 и их способность легко превращаться в хиноксалиноны 1), в то время как бензодиазепин 5f является довольно стабильным и может быть легко выделен. В аналогичных условиях нами синтезированы и выделены бензодиазепины 5g-i,

Таблица 4. Выходы соединений 1 и 5, образующихся при реакции метиловых эфиров (гет)ароилпировиноградных 2a,f (схема 3, $\text{Alk} = \text{Me}$) с *o*-фенилендиамином*

R	Условия				Выход продукта, **		Соотношение выходов продуктов 1 и 5
	Растворитель	Добавка	Температура	Время, ч	1	5	
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	EtOH (95%)	–	комн. т.	24	26	56	1:2.15
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeOH	–	комн. т.	24	31	60	1:2
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	<i>i</i> -PrOH	–	комн. т.	24	4	8	1:2
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	PhMe	–	комн. т.	24	16	10	1:0.625
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	1,4-Диоксан	–	комн. т.	24	7	5	1:0.71
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	CHCl_3	–	комн. т.	24	3	6	1:2
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	CHBr_3	–	комн. т.	24	9	34	1:3.78
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	EtOAc	–	комн. т.	24	16	8	1:0.5
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeCN	–	комн. т.	24	6	9	1:1.5
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	CH_2Cl_2	–	комн. т.	24	6	9	1:1.5
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	CH_2Cl_2	–	комн. т.	24	26	11	1:0.42
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	ДМСО	–	комн. т.	24	37	45	1:1.22
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	ДМФА	–	комн. т.	24	36	39	1:1.08
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeCO_2H	–	комн. т.	24	58	0	–
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeOH	–	65°C	2	34	38	1:1.12
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeOH	–	65°C	20	43	41	1:0.95
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeOH	10% MeCO_2H	65°C	2	47	30	1:0.64
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	MeOH	100% Et_4NI	комн. т.	24	30	60	1:2
4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$	H_2O	–	80°C***	1	30	30	1:1
Ph	MeOH	–	комн. т.	24	54	30	1:0.56
Ph	MeCO_2H	–	комн. т.	24	60	0	–
Ph	MeOH	100% Et_4NI	комн. т.	24	60	30	1:0.5
Ph	MeOH	–	65°C	2	66	9	1:0.14
Ph	CHBr_3	–	комн. т.	24	27	60	1:2.22
Ph	CH_2Cl_2	–	комн. т.	24	40	22	1:0.55

* Методика реакции: смесь 0.05 ммоль соответствующего соединения 2a,f и 0.05 ммоль *o*-фенилендиамина выдерживают при перемешивании в 1 мл растворителя в закрытой реакционной конической вials, добавляют 10 мг дифенила (внутренний стандарт) и 3 мл ДМСО для полного растворения выпавшего осадка, полученную смесь анализируют. Каждую реакцию проводят в двух повторностях.

** По данным ультра-ВЭЖХ-УФ-МС (метод внутреннего стандарта, внутренний стандарт – дифенил).

*** Ультразвук.

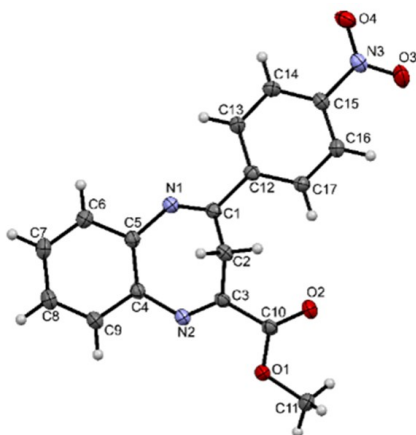


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **5f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

содержащие *-M* заместители в арильном фрагменте. Структура соединения **5f** подтверждена данными РСА (рис. 3).

В заключение стоит отметить, что при синтезе потенциально биологически активных (*Z*)-3-(2-(гет)арил-2-оксоэтилиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов из эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот и *o*-фенилендиамин возможно образование побочных продуктов – бензодиазепинов, в результате реализации первичной конкурентной атаки аминогруппой *o*-фенилендиамин по группе С(4)=О эфиров, что негативно сказывается на выходе целевых хиноксалинонов. Причем, при реакции соответствующих кислот, бензодиазепины не образуются. Доля бензодиазепинов возрастает при реакции эфиров, имеющих в арильном фрагменте заместители с *-M*. Кроме того, бензодиазепины, не содержащие заместителей с *-M* в арильном фрагменте, легко превращаются в соответствующие хиноксалиноны, в то время как бензодиазепины, содержащие заместители с *-M* в арильном фрагменте, являясь устойчивыми и могут быть выделены в индивидуальном виде. Доля бензодиазепинов возрастает при проведении реакции в спиртах, бромоформе, ДМСО и ДМФА без нагревания. При этом при проведении реакции в среде уксусной кислоты образования бензодиазепинов не наблюдается. Проведение реакции эфиров (гет)ароилпировиноградных кислот и *o*-фенилендиамин в бромоформе приводит к образованию бензодиазепинов с наибольшими выходами. Это позволяет предположить возможность протекания катализа галогенными связями присоединения группы NH₂ *o*-фенилендиамин по карбонильной группе С(4)=О соединений, что может стать поводом для проведения углубленных физико-химических исследований этой реакции.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре PerkinElmer Spectrum Two в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно) записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточные сигналы

растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Исследование продуктов реакции проведено методом ультра-ВЭЖХ-УФ-МС на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – MeCN–H₂O, скорость потока 0.6 мл/мин, диодно-матричный детектор ACQUITY UPLC PDA eλ Detector (спектральный диапазон 230–780 нм), масс-детектор Xevo TQD, ионизация электро-распылением в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 200°C. Элементный анализ выполнен на анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления определены на аппарате Mettler Toledo MP70. Контроль за чистотой соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Silicagel 60 F₂₅₄, элюенты: PhMe, EtOAc, PhMe–EtOAc, 5:1, проявление в парах иода и УФ свете (254 нм).

Ацилпировиноградные кислоты и их эфиры **2** синтезированы из коммерчески доступных реагентов по описанным ранее методикам конденсацией Кляйзена метилкетон³ с диалкилоксалатами **4** в присутствии метилата натрия.¹³ *o*-Фенилендиамин получен из коммерческого источника (Acros Organics) и использован без дополнительной очистки. Остальные растворители и реагенты получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки.

Синтез метил-4-арил-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилатов 5f–i (общая методика). Суспензию 5.0 ммоль соответствующего соединения **2** и 0.54 г (5.0 ммоль) *o*-фенилендиамин в 50 мл MeOH выдерживают при перемешивании при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ультра-ВЭЖХ-УФ-МС). Затем образовавшийся осадок соединения **1** отфильтровывают, промывают MeOH (2 × 10 мл). Полученный фильтрат упаривают на роторном испарителе до объема 10–15 мл. Выпавший осадок соединения **5** отфильтровывают, промывают смесью MeOH–H₂O, 7:3 (2 × 2 мл).

Метил-4-(4-нитрофенил)-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилат (5f). Выход 450 мг (28%), бежевый порошок, т. пл. 175–177°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1709. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.64 (2H, уш. с, CH₂); 3.84 (3H, с, CH₃); 7.45–7.55 (2H, м, H Ar); 7.58–7.63 (2H, м, H Ar); 8.34–8.39 (2H, м, H Ar); 8.43–8.47 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.9; 52.9; 123.6 (2C); 126.4; 127.5; 128.6 (2C); 129.7 (2C); 138.4; 140.3; 141.5; 146.5; 148.6; 152.6; 163.0. Найдено, %: С 63.27; Н 4.15; N 12.76. С₁₇H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.05; N 13.00.

Метил-4-(3-нитрофенил)-3*H*-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилат (5g). Выход 420 мг (26%), бежевый порошок, т. пл. 155–157°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1711. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.65 (2H, уш. с, CH₂); 3.84 (3H, с, CH₃); 7.43–7.53 (2H, м, H Ar); 7.56–7.64 (2H, м, H Ar); 7.82–7.87 (1H, м, H Ar); 8.35–8.40 (1H, м, H Ar); 8.63–8.66 (1H, м, H Ar); 8.97–9.00 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.8; 52.9; 122.9; 125.4; 126.2; 127.5; 128.5; 128.6; 130.3; 134.5; 137.5; 138.5; 140.2; 146.5; 148.1; 152.3; 163.0. Найдено, %: С 63.01; Н 4.07; N 13.16. С₁₇H₁₃N₃O₄. Вычислено, %: С 63.16; Н 4.05; N 13.00.

Метил-4-(4-цианофенил)-3H-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилат (5h). Выход 515 мг (34%), бежевый порошок, т. пл. 202–204°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2226, 1711. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.61 (2H, уш. с, CH₂); 3.83 (3H, с, CH₃); 7.43–7.54 (2H, м, H Ar); 7.55–7.62 (2H, м, H Ar); 7.99–8.03 (2H, м, H Ar); 8.35–8.40 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 33.7; 52.9; 113.2; 118.3; 126.3; 127.5; 128.6 (2C); 129.1 (2C); 132.5 (2C); 138.4; 139.9; 140.3; 146.5; 152.9; 163.1. Найдено, %: C 70.93; H 4.31; N 13.78. C₁₈H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: C 71.28; H 4.32; N 13.85.

(Z)-4-[2-(3-Оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)ацетил]бензонитрил (1h). Выход 477 мг (33%), оранжевый порошок, т. пл. 288–290°C (1,4-диоксан, с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3172, 2225, 1707, 1684. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.83 (1H, с, CHCOAr); 7.14–7.21 (3H, м, H Ar); 7.54–7.59 (1H, м, H Ar); 7.95–8.01 (2H, м, H Ar); 8.10–8.15 (2H, м, H Ar); 12.08 (1H, с, 4-NH); 13.77 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 89.2; 113.7; 115.3; 116.9; 118.2; 123.6; 123.8; 124.5; 127.0; 127.5 (2C); 132.6 (2C); 142.1; 146.5; 155.3; 186.0. Найдено, %: C 70.21; H 3.91; N 14.48. C₁₇H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: C 70.58; H 3.83; N 14.53.

Метил-4-(2-нафтил)-3H-1,5-бензодиазепин-2-карбоксилат (5i). Выход 361 мг (22%), бежевый порошок, т. пл. 143–144°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.73 (2H, уш. с, CH₂); 3.82 (3H, с, CH₃); 7.41–7.46 (1H, м, H Ar); 7.48–7.54 (1H, м, H Ar); 7.57–7.67 (4H, м, H Ar); 7.96–8.04 (2H, м, H Ar); 8.09–8.14 (1H, м, H Ar); 8.27–8.31 (1H, м, H Ar); 8.83 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 33.6; 52.9; 125.0; 125.7; 126.8; 127.4; 127.5; 127.9; 128.1; 128.5; 128.7; 129.1; 129.6; 132.4; 133.3; 134.0; 138.4; 141.0; 146.7; 154.1; 163.0. Найдено, %: C 76.97; H 4.94; N 8.48. C₂₁H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 76.81; H 4.91; N 8.53.

Рентгеноструктурное исследование соединений 2h и 5f. Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent Technologies) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2)K, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.¹⁴ Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS¹⁵ и уточнены с использованием программы SHELXL¹⁶ с графическим интерфейсом OLEX2.¹⁷ Положение атома водорода группы OH в соединении **2h** уточнены независимо в изотропном приближении. При уточнении положения остальных атомов водорода использована модель "наездник". Результаты PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 2224519 (соединение **2h**), CCDC 2224520 (соединение **5f**)).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках научного проекта FSNF-2023-0004 и РФФИ и Пермского края в рамках научного проекта № 20-43-596008.

Список литературы

- (a) Petronijević, J.; Janković, N.; Stanojković, T. P.; Joksimović, N.; Grozdanić, N. D.; Vraneš, M.; Tot, A.; Bugarčić, Z. *Arch. Pharm.* **2018**, *351*, 1700308. (b) Kulakov, I. V.; Karbainova, A. A.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Y. V.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1094. (c) Dou, X.; Huang, H.; Jiang, L.; Zhu, G.; Jin, H.; Jiao, N.; Zhang, L.; Liu, Z.; Zhang, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112445. (d) Stalinskaya, A. L.; Martynenko, N. V.; Shulgau, Z. T.; Shustov, A. V.; Keyer, V. V.; Kulakov, I. V. *Molecules* **2022**, *27*, 3701.
- (a) Пчелинцева, Д. И.; Котегов, В. П.; Павлов, П. Т.; Машевская, И. В.; Махмудов, Р. Р. Патент РФ 2606230, 10.01.2017. (b) Машевская, И. В.; Сульдин, А. С.; Пучнина, С. В. Патент РФ 2688235, 21.05.2019. (c) Машевская, И. В.; Махмудов, Р. Р.; Котегов, В. П.; Сучкова, Н. В.; Приходько, Я. И.; Масливец, А. Н. *Вестн. Перм. ун-та. Сер. Хим.* **2016**, *4*, 30. (d) Машевская, И. В.; Котегов, В. П.; Пестов, Г. Н.; Маркова, Л. Н.; Пчелинцева, Д. И.; Павлов, П. Т. *Вестн. Перм. ун-та. Сер. Хим.* **2015**, *4*, 66. (e) Котегов, В. П.; Машевская, И. В.; Пучнина, С. В.; Сульдин, А. С.; Андреев, А. И.; Малкова, Я. Г.; Алушкин, Д. Ю.; Маркова, Л. Н.; Разумова, М. Ю. *Вестн. Перм. ун-та. Сер. Хим.* **2017**, *7*(1), 72.
- (a) Perevalov, S. G.; Burgart, Y. V.; Saloutin, V. I.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 921. (b) Xu, J.; Huang, L.; He, L.; Ni, Z.; Shen, J.; Li, X.; Chen, K.; Li, W.; Zhang, P. *Green Chem.* **2021**, *23*, 2123. (c) Jaiswal, P. K.; Sharma, V.; Prikhodko, J.; Mashevskaya, I. V.; Chaudhary, S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2077. (d) Petronijević, J.; Bugarčić, Z.; Bogdanović, G. A.; Stefanović, S.; Janković, N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 707. (e) Mashevskaya, I. V.; Mokrushin, I. G.; Bozdyreva, K. S.; Masliviets, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 253.
- (a) Андрейчиков, Ю. С.; Питиримова, С. Г.; Тендрякова, С. П.; Сараева, Р. Ф.; Токмакова, Т. Н. *Журн. орган. химии* **1978**, *14*, 169. (b) Prokop, P.; Richter, R.; Beyer, L. *Z. Naturforsch. B* **1999**, *54b*, 849.
- Boa, A. N.; McPhillie, M. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Black, D. StC.; Cossy, J.; Stevens, C. V., Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, 2022, vol. 13, p. 243.
- Andreichikov, Y. S.; Saraeva, R. F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1972**, *8*, 1544.
- Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, *12*, S1.
- (a) Sun, G.-B.; Ye, W.-P.; Jin, X.-L.; Pei, W.-W. CCDC 220205: Experimental Crystal Structure Determination, 2004. (b) Sun, G.-B.; Ye, W.-P.; Jin, X.-L.; Pei, W.-W. *Chin. J. Struct. Chem.* **2003**, *22*, 747.
- MOPAC2016, Version: 19.059W; Stewart Computational Chemistry, <http://OpenMOPAC.net>.
- Stewart, J. J. P. *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 1.
- Козлов, А. П.; Рябова, В. В.; Андрейчиков, Ю. С. *Журн. орган. химии* **1987**, *23*, 1665.
- Андрейчиков, Ю. С.; Козлов, А. П.; Токмакова, Т. Н.; Тендрякова, С. П. *Журн. орган. химии* **1978**, *14*, 163.
- Beyer, C.; Claisen, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2178.
- CrysAlisPro*, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014); Agilent Technologies.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.