

Л. Г. Воскресенский<sup>1\*</sup>, Т. Н. Борисова<sup>1</sup>, М. И. Бабаханова<sup>1</sup>,  
Т. М. Червякова<sup>1</sup>, А. А. Титов<sup>1</sup>, А. В. Бутин<sup>2,3</sup>, Т. А. Неволина<sup>2,3</sup>,  
В. Н. Хрусталеv<sup>4</sup>, А. В. Варламов<sup>1</sup>

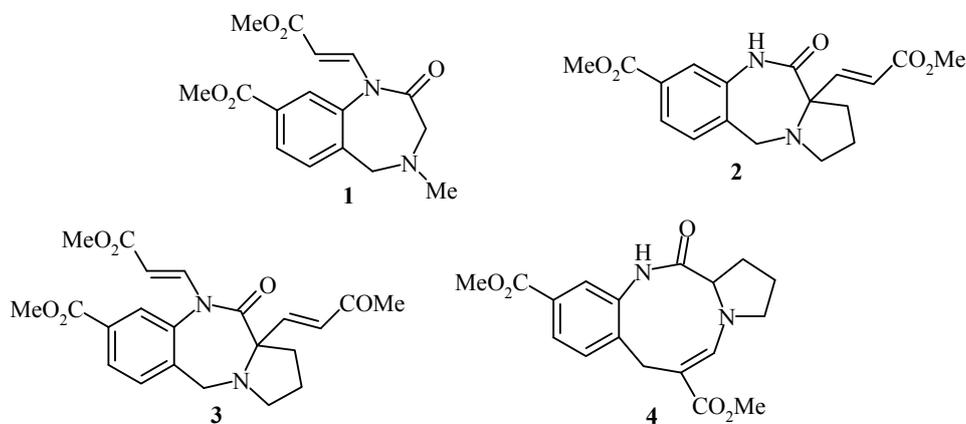
### СИНТЕЗ ПИРРОЛО[1,2-*a*][1,6]БЕНЗОДИАЗОНИНОВ ИЗ ПИРРОЛО[1,2-*a*][1,4]БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ И АЛКИНОВ С ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Установлено, что взаимодействие пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с активированными алкинами приводит к образованию пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазонинов – продуктов расширения диазепинового цикла. В случае формилзамещённого по пиррольному кольцу пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепина происходит как расширение, так и расщепление диазепинового фрагмента.

**Ключевые слова:** пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины, пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазонины, активированные алкины, расширение диазепинового цикла, расщепление диазепинового цикла.

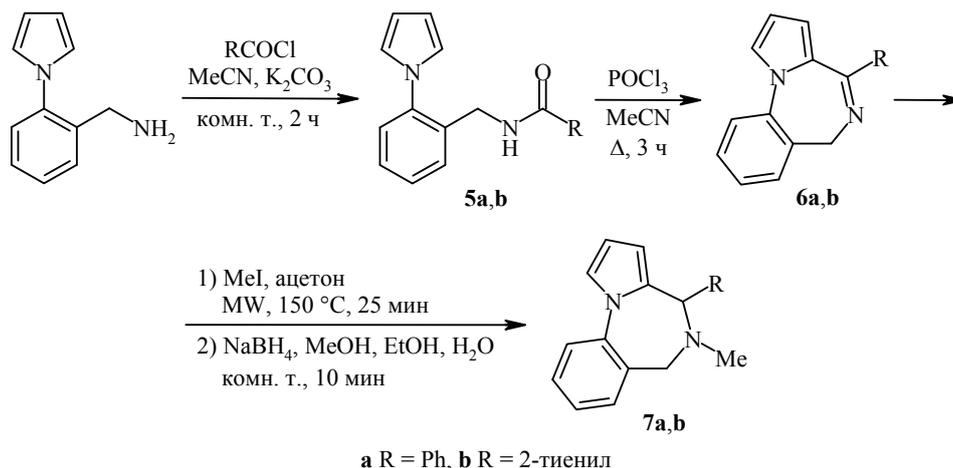
Бензодиазонины проявляют высокую и разнообразную биологическую активность: возбуждают нервную систему, проявляют антидепрессантное и антигипертензивное действие [1], являются антагонистами рецептора ССК<sub>2</sub> [2]. Диазониновый цикл входит в состав ряда алкалоидов, таких как телеоцидин и лингбиатоксин [3]. Однако методы синтеза конденсированных диазонинов весьма ограничены, а пирролобензодиазонины в литературе вообще не описаны. Нами было осуществлено расширение азепинового кольца в гексагидроазепиноиндолах на два атома углерода под действием активированных алкинов и синтезированы азониноиндолы с выходами 64–88% [4].

Диазепиновое кольцо в тетрагидробензо[1,4]дiazепинах оказалось устойчивым к действию ацетилендикарбонного эфира (АДКЭ, DMAD) и метилпропиолата. Бензодиазепины, содержащие лактамный фрагмент, реагируют с алкинами достаточно легко по нескольким направлениям. Преимущественно это N-винилирование амидного фрагмента с образованием соединений **1** и образование продуктов перегруппировки Стивенса – соединений **2**, **3**. Ожидаемый бензодиазонин **4** с выходом 4% выделен лишь в одном случае [5].

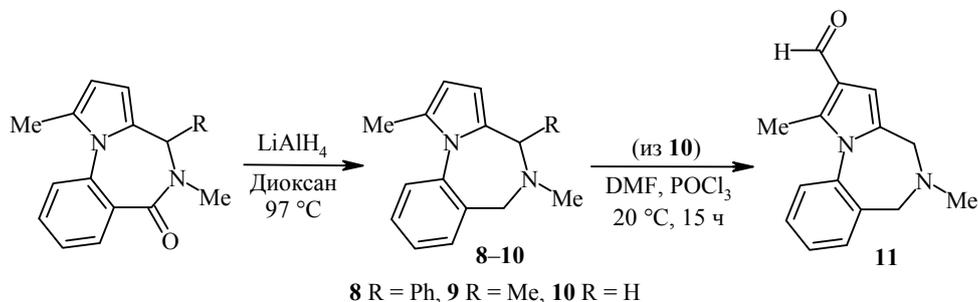


Настоящая работа посвящена изучению реакций пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов с ацетилацетиленом, метилпропиолатом или АДКЭ, в результате которых был впервые осуществлён синтез пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов.

4-Фенил- и 4-(тиен-2-ил)-замещённые пирролобензодиазепины **7a,b** были получены путём многостадийного синтеза. *N*-(*o*-Аминометилфенил)пиррол по реакции Бишлера–Напиральского через соответствующие амиды **5a,b** превращали в дигидропирролобензодиазепины **6a,b**, из которых метилированием иодистым метилом и последующим восстановлением четвертичной соли боргидридом натрия получили **7a,b**.



1-Метилзамещённые пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины **8–10** получены восстановлением соответствующих пирролобензодиазепинонов [6]. Пирролобензодиазепин **10** по реакции Вильсмейера–Хаака превращён в альдегид **11**.



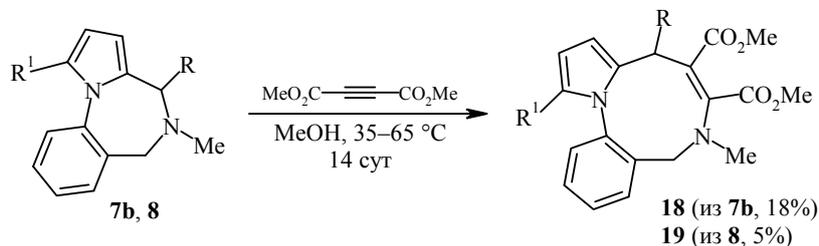
Во всех реакциях пирролобензодиазепинов с алкинами образуются многокомпонентные смеси, реакции сопровождаются значительным осмолением.

Диазепин **7a** реагирует с ацетилацетиленом в метаноле при 30 °С и в ацетонитриле при 50 °С за 1 сут. Из реакционных смесей хроматографически выделен пирролобензодиазепин **12** с выходами 28 и 25% соответственно. С метилпропиолатом диазепин **7a** реагирует медленнее, в ацетонитриле при 50 °С реакция проходит за 3 сут. Из реакционной смеси выделен диазепин **13** с выходом 22%.

Метилзамещённый по пиррольному кольцу пирролобензодиазепин **8** в метаноле при действии метилпропиолата при 20 °С за 1 сут аналогично реакциям соединения **7a** превращается в многокомпонентную смесь, из которой хроматографически выделен пирролобензодиазепин **14**. 1,4-Диметил-



Диазепины **7b** и **8** с АДКЭ в ацетонитриле не реагируют при длительном кипячении и избытке реагента. В метаноле происходит образование многокомпонентных смесей, из которых с небольшими выходами выделены пирролобензодиазонины **18** и **19** соответственно.

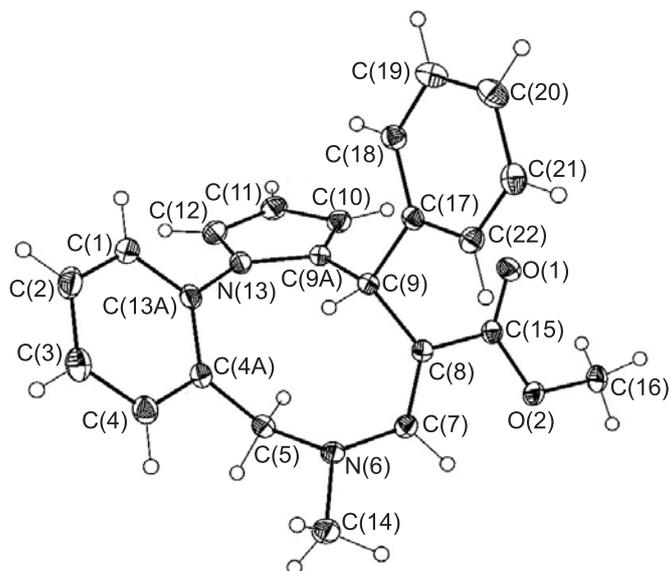


**18** R = 2-тиенил, R<sup>1</sup> = H; **19** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me

Строение всех пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазонинов **12–15**, **17–19** подтверждено спектральными данными. В их масс-спектрах имеются пики молекулярных ионов, соответствующие их брутто-формулам. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **12–15**, **17** наблюдаются синглетные сигналы протонов Н-7 енаминного фрагмента в области 7.32–7.61 м. д., а также сигналы группы NCH<sub>2</sub> в области 3.78–3.94 м. д. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H пиррола **16** характеризуется наличием синглета от сигналов протонов метоксигруппы в СН<sub>2</sub>ОСН<sub>3</sub> при 3.11 м. д., двух дублетов от сигналов протонов винильной группы при 4.57 и 7.33 м. д. с *J* = 13.1 Гц.

Строение соединения **13** подтверждено РСА (рисунок). Соединение **13** является полициклическим и содержит три сочленённых цикла: пятичленный (пиррольный), шестичленный (бензольный) и девятичленный (диазониновый). Конформацию центрального девятичленного цикла можно описать как искажённое "кресло" – атомы С(4А), N(13), С(13А), С(7) и С(8) отклоняются от среднеквадратичной плоскости, проведённой через остальные атомы цикла, на –1.479, –0.672, –1.716, 1.007 и 1.057 Å соответственно. Угол между плоскостями пиррольного и сочленённого бензольного (С(1)–С(2)–С(3)–С(4)–С(4А)–С(9А)) циклов составляет 56.5°. Молекула **13** имеет *E*-конфигурацию заместителей при двойной связи С(7)=С(8). Вследствие наличия сопряжения карбоксилатный заместитель лежит в плоскости двойной связи С(7)=С(8) (значение торсионного угла С(7)=С(8)–С(15)=О(1) равно 180.0(1)°). Атом азота N(6) имеет тригонально-пирамидальную конфигурацию (сумма значений валентных углов при атоме азота N(6) равна 354.9°), а атом азота N(13) – планарную (сумма значений валентных углов при атоме азота N(13) равна 360.0°). Соединение **13** хирально и имеет один асимметрический центр при атоме углерода С(9). Кристалл соединения **13** представляет собой рацемат.

Таким образом, нами впервые показана возможность синтеза пирролобензодиазонинов домино-реакцией пирролобензодиазепинов с активированными алкинами. Процесс расширения диазепинового кольца протекает через разрыв связи С(4)–N в первоначальном цвиттер-ионе аммонийного типа, который образуется в результате Михаэлевского присоединения третичного азота к тройной связи. Заместители в положении С-4 пирролобензодиазепина стабилизируют карбокатион, образующийся в результате разрыва указанной выше связи.



Молекулярная структура соединения **13** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Инфралюм ФТ-801 в таблетках с KBr (для кристаллических веществ) или в пленке (для масел). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker WP-400 (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт TMS. Спектры ЖХ-МС соединений **11**, **13**, **16** записаны на системе, включающей жидкостной хроматограф Agilent 1100 и масс-спектрометр Agilent Technologies LC/MSD VL, ELSD Sedex 75. Масс-спектры остальных соединений зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Thermo Scientific MAT 95XL (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе SMP 10. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках с закрепленным слоем силикагеля Sorbfil (проявление растворами  $\text{KMnO}_4$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Для хроматографического разделения использован нейтральный оксид алюминия Fluka-507C (зернистость 0.05–0.15 мм) и силикагель Merck (230–400 меш). Микроволновая активация кватернизации пирролобензодиазепинов **7a,b** осуществлена в микроволновой печи Monowave 300 марки Anton Paar.

**Получение *N*-[2-(1*H*-пиррол-1-ил)бензил]бензамидов **5a,b**** (общая методика). К смеси 10.5 г (75 ммоль) прокалённого  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 10.0 г (58 ммоль) 2-(1-пирролил)бензиламина в абс. MeCN при 20 °C прикапывают 64 ммоль PhCOCl или хлорангидрида тиофен-2-карбоновой кислоты. Смесь перемешивают в течение 2 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:2), растворитель упаривают в вакууме, к остатку прибавляют 40 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Выпавший осадок фильтруют и кристаллизуют из смеси EtOAc–гексан, 1:3.

***N*-[2-(1*H*-Пиррол-1-ил)бензил]бензамид (**5a**)**. Выход 13.5 г (84%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 138–139 °C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3340 (NH), 1628 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.58 (2H, д,  $J = 6.1$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 5.95 (1H, уш. с, NH); 6.38 (2H, т,  $J = 2.1$ , H-3,4 пиррол); 6.84 (2H, т,  $J = 2.1$ , H-2,5 пиррол); 7.30–7.33 (1H, м, H Ar); 7.35–7.40 (4H, м, H Ar, H Ph); 7.44–7.47 (1H, м, H Ph); 7.53–7.55 (1H, м, H Ph); 7.62–7.65 (2H, м, H Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 [ $\text{M}]^+$  (1), 169 (13), 155 (100), 105 (34), 77 (54). Найдено, %: C 78.21; H 5.80; N 10.08.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 78.24; H 5.84; N 10.14.

***N*-[2-(1*H*-Пиррол-1-ил)бензил]тиофен-2-карбоксамид (**5b**)**. Выход 14.7 г (90%), коричневые кристаллы, т. пл. 119–120 °C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3319 (NH), 1624 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.54 (2H, д,  $J = 6.4$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 5.80 (1H, уш. с, NH); 6.40

(2H, т,  $J = 2.4$ , H-3,4 пиррол); 6.84 (2H, т,  $J = 2.4$ , H-2,5 пиррол); 7.03 (1H, д. д,  $J = 4.6$ ,  $J = 3.7$ , H-4 тиюфен); 7.31–7.34 (2H, м, H Ar); 7.35–7.39 (2H, м, H Ar); 7.44 (1H, уш. д,  $J = 4.6$ , H-3 тиюфен); 7.53 (1H, д. д,  $J = 3.7$ ,  $J = 4.6$ , H-5 тиюфен). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 282  $[M]^+$  (1), 155 (100), 154 (54), 111 (30). Найдено, %: C 68.10; H 5.05; N 9.87.  $C_{16}H_{14}N_2OS$ . Вычислено, %: C 68.06; H 5.00; N 9.92.

**Получение 6H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов 6a,b** (общая методика). К раствору 49 ммоль амида **5a,b** в 80 мл абс. MeCN в атмосфере аргона прикапывают 30.0 г (196 ммоль)  $POCl_3$ . Смесь кипятят в течение 3 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель упаривают, остаток (тёмное масло) выливают в 25% раствор аммиака, экстрагируют 400 мл EtOAc. Экстракт сушат над  $MgSO_4$ , растворитель упаривают в вакууме. Остаток растирают с  $Et_2O$ , выпавший осадок фильтруют.

**4-Фенил-6H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин (6a)**. Выход 9.4 г (74%), бежевые кристаллы, т. пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.64 (2H, уш. с,  $CH_2N$ ); 6.40–6.45 (1H, м, H-3); 6.46–6.49 (1H, м, H-2); 7.26–7.30 (1H, м, H Ar); 7.32–7.42 (5H, м, H-1, H Ar, H Ph); 7.49 (2H, д,  $J = 7.5$ , H Ph); 7.69 (2H, д,  $J = 7.5$ , H Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 282  $[M]^+$  (94), 230 (12), 181 (8), 154 (100), 128 (34). Найдено, %: C 83.65; H 5.43; N 10.81.  $C_{18}H_{14}N_2$ . Вычислено, %: C 83.69; H 5.46; N 10.84.

**4-(2-Тиенил)-6H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин (6b)**. Выход 11.9 г (92%), бежевые кристаллы, т. пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.38 (1H, уш. д,  $J = 10.5$ ) и 4.81 (1H, уш. д,  $J = 10.5$ ,  $CH_2N$ ); 6.46 (1H, т,  $J = 3.6$ , H-2); 6.83 (1H, д. д,  $J = 1.4$ ,  $J = 3.6$ , H-3); 7.02 (1H, д. д,  $J = 3.7$ ,  $J = 4.6$ , H-4'); 7.26–7.30 (1H, м, H-8); 7.33–7.35 (1H, м, H-1); 7.36–7.39 (3H, м, H-7,9,5'); 7.42 (1H, д,  $J = 3.7$ , H-3'); 7.49 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-10). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 264  $[M]^+$  (100), 263 (92), 236 (30), 155 (52), 154 (83). Найдено, %: C 72.74; H 4.53; N 10.62.  $C_{16}H_{12}N_2S$ . Вычислено, %: C 72.70; H 4.58; N 10.60.

**Получение 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов 7a,b** (общая методика). Смесь 2.7 ммоль диазепина **6a,b** и 1.93 г (13.6 ммоль) MeI в 10 мл абс. ацетона подвергают микроволновому воздействию (50 Вт) при 150 °С в течение 25 мин. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток растворяют в смеси 16 мл MeOH и 24 мл 60% водного EtOH и при 20 °С добавляют 0.09 г (2.5 ммоль)  $NaBH_4$ . Через 10 мин перемешивания выпадает осадок. К реакционной смеси добавляют 50 мл  $H_2O$ , выпавшие кристаллы фильтруют и сушат на воздухе.

**5-Метил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин (7a)**. Выход 0.68 г (92%), бежевые кристаллы, т. пл. 96–98 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.24 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.51 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 4.13 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $CH_2N$ ); 3.93 (1H, с, 4-CH); 5.48 (1H, д,  $J = 2.8$ , H-2); 6.15 (1H, т,  $J = 2.8$ , H-3); 6.96 (1H, д,  $J = 1.4$ , H-1); 7.27–7.30 (3H, м, H Ph); 7.35 (2H, т,  $J = 6.9$ , H Ph); 7.41–7.49 (4H, м, H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 274  $[M]^+$  (20), 197 (100), 154 (18), 42 (16). Найдено, %: C 83.21; H 6.58; N 10.25.  $C_{19}H_{18}N_2$ . Вычислено, %: C 83.18; H 6.61; N 10.21.

**5-Метил-4-(2-тиенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин (7b)**. Выход 0.62 г (82%), бежевые кристаллы, т. пл. 90–91 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.37 (3H, с,  $NCH_3$ ); 3.50 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 4.10 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $CH_2N$ ); 4.36 (1H, с, 4-CH); 5.85 (1H, уш. с, H-3); 6.21 (1H, уш. с, H-2); 6.91–6.97 (3H, м, H-1, H Ar); 7.29–7.34 (3H, м, H Ar); 7.41–7.45 (3H, м, H-3',4',5'). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 280  $[M]^+$  (54), 197 (100), 155 (100), 154 (46), 97 (24). Найдено, %: C 72.79; H 5.81; N 10.02.  $C_{17}H_{16}N_2S$ . Вычислено, %: C 72.82; H 5.75; N 9.99.

**Получение 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов 8–10** (общая методика). К суспензии 1.52 г (40.0 ммоль)  $LiAlH_4$  в 30 мл абс. диоксана при 0–5 °С в атмосфере аргона присыпают порциями 20.0 ммоль соответствующего пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепин-6-она. Смесь нагревают при 97 °С в течение 1–4 ч, охлаждают и обрабатывают последовательно 5 мл воды, 5 мл 15% водного раствора NaOH, снова 5 мл воды и перемешивают в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают  $CH_2Cl_2$ . Фильтрат отделяют, сушат над  $MgSO_4$ , растворитель упаривают в вакууме.

**1,5-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепин (8).**

Реакция проходит за 4 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:3). Выход 0.45 г (78%), бежевые кристаллы, т. пл. 160–161 °С (Et<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.18 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.30 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.49 (1H, д, J = 13.7) и 4.04 (1H, д, J = 13.7, CH<sub>2</sub>N); 3.79 (1H, с, 4-CH); 5.37 (1H, д, J = 2.9, H-2); 5.91 (1H, д, J = 2.9, H-3); 7.28–7.34 (4H, м, H Ar); 7.38–7.40 (2H, м, H Ph); 7.45–7.49 (3H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 288 [M]<sup>+</sup> (38), 273 (64), 211 (100), 197 (24). Найдено, %: С 83.26; Н 6.95; N 9.68. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 83.30; Н 6.99; N 9.71.

**1,4,5-Триметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепин (9).** Реакция проходит за 1 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:1). Выход 0.38 г (83%), жёлтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.44 (3H, д, J = 6.4, 4-CH<sub>3</sub>); 2.29 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.31 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.02 (1H, д, J = 6.4, 4-CH); 3.41 (1H, д, J = 13.3) и 3.55 (1H, д, J = 13.3, CH<sub>2</sub>N); 6.04 (1H, д, J = 3.4, H-2); 6.13 (1H, д, J = 3.4, H-3); 7.28–7.35 (3H, м, H Ar); 7.40–7.45 (1H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 226 [M]<sup>+</sup> (22), 211 (100), 170 (18), 154 (9), 105 (7). Найдено, %: С 79.64; Н 8.07; N 12.31. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 79.61; Н 8.02; N 12.38.

**1,5-Диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепин (10).** Реакция проходит за 3.5 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:1). Выход 0.36 г (85%), жёлтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.33 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.19 (1H, д, J = 11.7) и 3.57 (1H, д, J = 11.7, 6-CH<sub>2</sub>); 3.25–3.34 (1H, м) и 3.39–3.49 (1H, м, 4-CH<sub>2</sub>); 6.03 (1H, д, J = 2.8, H-3); 6.14 (1H, д, J = 2.8, H-2); 7.27–7.31 (2H, м, H Ar); 7.39–7.44 (2H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 212 [M]<sup>+</sup> (100), 197 (96), 180 (28), 168 (55), 154 (83), 42 (25). Найдено, %: С 79.25; Н 7.57; N 13.27. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено: С 79.21; Н 7.60; N 13.20.

**1,5-Диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-а][1,4]бензодиазепин-2-карбальдегид (11).**

В колбу помещают 0.6 г (8.5 ммоль) ДМФА, охлаждают до –5 °С и медленно прикапывают 0.4 г (2.8 ммоль) POCl<sub>3</sub>. Смесь перемешивают при 20 °С в течение 40 мин. Затем прикапывают раствор 0.3 г (1.4 ммоль) пирролобензодиазепина **10** в 3 мл ДМФА (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:1). Через 15 ч раствор подщелачивают 10% раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 10 и экстрагируют Et<sub>2</sub>O. Экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривают. Выход 0.1 г (31%), жёлтые кристаллы, т. пл. 109–111 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1658 (CHO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, 1-CH<sub>3</sub>); 2.57 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.15 (1H, д, J = 12.6) и 3.54 (1H, д, J = 12.6, 4-CH<sub>2</sub>); 3.25 (1H, д, J = 13.8) и 3.48 (1H, д, J = 13.8, 6-CH<sub>2</sub>); 6.58 (1H, с, H-3); 7.28 (1H, д, J = 7.9, H Ar); 7.36–7.48 (3H, м, H Ar); 9.94 (1H, с, CHO). Масс-спектр, m/z: 241 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 74.92; Н 6.75; N 11.63. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 74.97; Н 6.71; N 11.66.

**1-(6-Метил-9-фенил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-а][1,6]бензодиазепин-8-ил)-этанон (12).** А. К раствору 0.30 г (1.1 ммоль) бензодиазепина **7a** в 10 мл MeOH добавляю 0.09 г (1.3 ммоль) ацетилацетилен. Реакция проходит при 30 °С за 1 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:5). Растворитель отгоняют в вакууме. Полученное масло кристаллизуют из EtOAc. Выход 0.11 г (28%).

Б. К раствору 0.30 г (1.1 ммоль) бензодиазепина **7a** в 10 мл MeCN добавляют 0.15 г (2.2 ммоль) ацетилацетилен. Реакция проходит при 50 °С за 1 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:5). Растворитель отгоняют в вакууме. Полученное масло кристаллизуют из EtOAc. Выход 0.09 г (25%), белые кристаллы, т. пл. 197–199 °С. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1641 (C=O), 1598 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.14 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 3.31 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.94 (2H, с, CH<sub>2</sub>N); 4.92 (1H, с, 9-CH); 6.39–6.40 (1H, м, H-10); 6.60–6.64 (1H, м, H-11); 6.70–6.71 (1H, м, H-12); 6.89–7.04 (3H, м, H Ar); 7.09–7.14 (3H, м, H Ar, H Ph); 7.35–7.38 (3H, м, H Ph); 7.48 (1H, с, H-7). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 342 [M]<sup>+</sup> (17), 299 (26), 254 (20), 247 (47), 154 (76), 43 (100). Найдено, %: С 80.62; Н 6.51; N 8.13. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 80.67; Н 6.48; N 8.18.

**Метил-6-метил-9-фенил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-а][1,6]бензодиазепин-8-карбоксилат (13).** К раствору 0.4 г (1.3 ммоль) бензодиазепина **7a** в 10 мл MeCN

добавляют 0.2 г (3.1 ммоль) метилпропиолата. Перемешивают при 50 °С в течение 72 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем ( $d$  1.8,  $l$  18 см), элюент EtOAc–гексан, 1:15. Выход 0.09 г (22%), белые кристаллы, т. пл. 164–165 °С (Et<sub>2</sub>O). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1687 (CO<sub>2</sub>Me), 1606 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.25 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.90 (2H, с, CH<sub>2</sub>N); 4.49 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.98 (1H, уш. с, 9-CH); 6.41 (1H, т,  $J$  = 3.2, H-11); 6.58 (1H, д. д,  $J$  = 1.8,  $J$  = 3.2, H-10); 6.72 (1H, д. д,  $J$  = 1.8,  $J$  = 3.2, H-12); 7.04–7.06 (3H, м, H Ph); 7.12–7.16 (2H, м, H Ph); 7.34–7.39 (3H, м, H Ar); 7.53–7.55 (1H, м, H Ar); 7.61 (1H, с, H-7). Масс-спектр,  $m/z$ : 359 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 77.05; H 6.22; N 7.79. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 77.07; H 6.19; N 7.82.

**Метил-6,12-диметил-9-фенил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазониин-8-карбоксилат (14).** К раствору 0.404 г (1.4 ммоль) бензодиазепина **8** в 10 мл MeOH добавляют 0.24 г (2.8 ммоль) метилпропиолата. Перемешивают при 50 °С в течение 24 ч (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:3). Растворитель отгоняют в вакууме, остаток разделяют с помощью колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub> ( $l$  18,  $d$  1 см), элюент EtOAc–гексан, 1:7. Выход 0.027 г (5%), белые кристаллы, т. пл. 187–189 °С (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1690 (CO<sub>2</sub>Me), 1606 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.10 (3H, с, 12-CH<sub>3</sub>); 3.23 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.46 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.85 (2H, с, CH<sub>2</sub>N); 4.85 (1H, с, 9-CH); 6.12 (1H, д,  $J$  = 3.1, H-11); 6.42 (1H, д,  $J$  = 3.1, H-10); 7.02–7.06 (1H, м, H Ar); 7.08–7.15 (4H, м, 3H Ar, H Ph); 7.23–7.25 (1H, м, H Ph); 7.32–7.40 (2H, м, H Ph); 7.53 (1H, с, H-7); 7.55–7.57 (1H, м, H Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 372 [M]<sup>+</sup> (30), 313 (52), 204 (61), 202 (100), 168 (48), 154 (52), 42 (32). Найдено, %: C 77.35; H 6.46; N 7.48. C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 77.39; H 6.49; N 7.52.

**6,9,12-Триметил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазониин-8-карбоксилат (15).** К 0.34 г (1.5 ммоль) пирролобензодиазепина **9** в 10 мл MeOH добавляют 0.24 г (2.9 ммоль) метилпропиолата. Реакция проходит при 20 °С за 1 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:5). Растворитель удаляют в вакууме, полученное масло кристаллизуют из Et<sub>2</sub>O. Выход 0.08 г (18%), белые кристаллы, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1733 (CO<sub>2</sub>Me), 1615 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (3H, д,  $J$  = 6.9, 9-CH<sub>3</sub>); 2.04 (3H, с, 12-CH<sub>3</sub>); 3.15 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); 3.50–3.45 (1H, м, 9-CH); 3.38 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.79 (2H, с, CH<sub>2</sub>N); 6.00 (1H, д,  $J$  = 3.1, H-10); 6.35 (1H, д,  $J$  = 3.1, H-11); 7.32 (1H, с, H-7); 7.39–7.45 (3H, м, H Ar); 7.58–7.55 (1H, м, H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 310 [M]<sup>+</sup> (53), 263 (38), 252 (48), 202 (100), 180 (86), 167 (61), 154 (46), 106 (55). Найдено, %: C 73.57; H 7.11; N 9.06. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.52; H 7.14; N 9.02.

**Метил-(2*E*)-3-((5-метил-1-[2-(метоксиметил)фенил]-4-формил-1H-пиррол-2-ил)-метил(метил)амино)акрилат (16).** К раствору 0.53 г (2.2 ммоль) пирролобензодиазепинкарбальдегида **11** в 15 мл MeOH добавляют 0.27 г (3.2 ммоль) метилпропиолата. Реакция проходит при 20 °С за 1 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc). Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с оксидом алюминия ( $d$  1.8,  $l$  18 см), элюент EtOAc–гексан, 1:7. Растворитель удаляют в вакууме, полученное жёлтое масло кристаллизуют из Et<sub>2</sub>O. Выход 0.07 г (7%), белые кристаллы, т. пл. 96–97 °С. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1655 (CHO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.20 (3H, с, 5-CH<sub>3</sub>); 2.92 (3H, уш. с, NCH<sub>3</sub>); 3.11 (3H, с, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>); 3.60 (3H, с, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.98–4.09 (4H, м, CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>N); 4.57 (1H, д,  $J$  = 13.1, NCH=CH); 6.72 (1H, с, H-3); 7.20 (1H, д,  $J$  = 7.5, H Ar); 7.29 (1H, д,  $J$  = 7.5, H Ar), 7.33 (1H, д,  $J$  = 13.1, CH=CHCOOMe); 7.45 (1H, т,  $J$  = 6.9, H Ar); 7.51 (1H, д,  $J$  = 6.9, H Ar); 9.90 (1H, с, CHO). Масс-спектр,  $m/z$ : 357 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 67.46; H 6.72; N 7.81. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.40; H 6.79; N 7.86.

**Метил-11-формил-6,12-диметил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазониин-8-карбоксилат (17).** К раствору 0.29 г (1.2 ммоль) пирролобензодиазепинкарбальдегида **11** в 17 мл MeCN добавляют 0.15 г (1.8 ммоль) метилпропиолата. Нагревают при 50 °С в течение 12 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc). Растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из смеси Et<sub>2</sub>O с гексаном. Выход

0.03 г (8%), белые кристаллы, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1649 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1620 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.34 (3H, с, 12- $\text{CH}_3$ ); 2.63 (1H, д,  $J = 15.6$ ) и 3.80 (1H, д,  $J = 15.6$ , 9- $\text{CH}_2$ ); 3.25 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.74 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.78 (1H, д,  $J = 15.1$ ) и 3.86 (1H, д,  $J = 15.1$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.59 (1H, с, H-10); 7.24 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-4); 7.45 (1H, с, H-7); 7.46–7.54 (2H, м, H-2,3); 7.63 (1H, д,  $J = 7.3$ , H-1); 9.89 (1H, с,  $\text{CHO}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 324  $[\text{M}]^+$  (14), 265 (15), 202 (21), 167 (18), 59 (66), 42 (100). Найдено, %: С 70.39; Н 6.18; N 8.71.  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 70.35; Н 6.21; N 8.64.

**Диметил-6-метил-9-(2-тенил)-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазозин-7,8-дикарбоксилат (18)**. К раствору 0.35 г (1.3 ммоль) пирролобензодиазепина **7b** в 12 мл MeOH добавляют 0.44 г (3.1 ммоль) АДКЭ. Реакция проходит при 35 °С за 13 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:10). Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем ( $l$  15 см,  $d$  1.8 см), элюент EtOAc–гексан 1:10. Выход 0.99 г (18%) соединения **18**, бесцветные кристаллы, т. пл. 206–207 °С (EtOAc–гексан, 1:3). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1733 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1688 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1573 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.02 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.58 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.89 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.99 (1H, д,  $J = 15.1$ ) и 4.07 (1H, д,  $J = 15.1$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.33 (1H, с, 9-CH); 6.36 (1H, т,  $J = 3.2$ , H-11); 6.59–6.60 (1H, м, H-3'); 6.64–6.65 (1H, м, H-10); 6.67–6.68 (1H, м, H-12); 6.82 (1H, д,  $J = 3.7$ ,  $J = 5.0$ , H-4'); 7.03 (1H, д,  $J = 5.0$ , H-5'); 7.36–7.43 (3H, м, H Ar); 7.53 (1H, д,  $J = 7.8$ , H Ar). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 422  $[\text{M}]^+$  (3), 363 (5), 331 (3), 260 (6), 154 (15), 59 (100). Найдено, %: С 65.32; Н 5.29; N 6.65.  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.39; Н 5.25; N 6.63.

**Диметил-6,12-диметил-9-фенил-6,9-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*][1,6]бензодиазозин-7,8-дикарбоксилат (19)**. К раствору 0.29 г (1.0 ммоль) пирролобензодиазепина **8** в 20 мл MeOH добавляют 0.60 г (4.2 ммоль) АДКЭ. Кипятят 14 сут (контроль ТСХ, элюент EtOAc–гексан, 1:7). Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем ( $l$  26,  $d$  1.8 см), элюент EtOAc–гексан, 1:8. Выход 0.02 г (5%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230–232 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1736 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1688 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 1573 ( $\text{C}=\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (3H, с, 12- $\text{CH}_3$ ); 2.96 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.47 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.86 (3H, с,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 3.90 (1H, д,  $J = 15.0$ ) и 3.94 (1H, д,  $J = 15.0$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 5.08 (1H, с, 9-CH); 6.08 (1H, д,  $J = 3.1$ , H-10); 6.22 (1H, уш. с, H-11); 7.08 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-4); 7.13–7.20 (4H, м, H Ph); 7.25–7.26 (1H, м, H Ph); 7.36 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-2); 7.38 (1H, т,  $J = 7.1$ , H-3); 7.52–7.55 (1H, м, H-1). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 430  $[\text{M}]^+$  (30), 371 (12), 168 (38), 154 (32), 59 (100). Найдено, %: С 72.48; Н 6.11; N 6.55.  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 72.54; Н 6.09; N 6.51.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 13**. Выращенные из смеси EtOAc–Hex кристаллы соединения **13** ( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M$  358.43) триклинные, пространственная группа  $P1$ , при 100 К:  $a$  8.7269(4),  $b$  9.1525(5),  $c$  12.0253(6) Å;  $\alpha$  80.874(1),  $\beta$  83.560(1),  $\gamma$  75.925(1)°;  $V$  917.15(8) Å<sup>3</sup>;  $Z$  2;  $d_{\text{выч}}$  1.298 г/см<sup>3</sup>;  $F(000)$  380;  $\mu$  0.083 мм<sup>-1</sup>. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 12040 отражений (5329 независимых отражений,  $R_{\text{int}}$  0.024) измерены на автоматическом трёхкружном дифрактометре с двухкоординатным детектором Bruker APEX-II CCD ( $\lambda$  MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор,  $\phi$ - и  $\omega$ -сканирование,  $2\theta_{\text{max}}$  60°). Для полученных данных проведён учёт поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [6]. Структура определена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по  $F^2$  в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение в изотропном приближении с фиксированными позиционными (модель "наездник") и тепловыми ( $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ) параметрами. Окончательные значения факторов расходимости  $R_1$  0.041 для 4329 независимых отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR_2$  0.107 для всех независимых отражений,  $GOOF$  1.002. Все расчёты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [7]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных температурных параметров для соединения **13** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 902180).

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки молодых российских ученых (МК–182.2012.3). Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования РУДН за помощь в регистрации спектров ЯМР.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. J. Houlihan, US Pat. Appl. 3609139.
2. I. M. McDonald, D. J. Dunstone, S. B. Kalindjian, I. D. Linney, C. M. R. Low, M. J. Pether, K. I. M. Steel, M. J. Tozer, J. G. Vinter, *J. Med. Chem.*, **43**, 3518 (2000).
3. H. H. Wasserman, H. Matsuyama, R. P. Robinson, *Tetrahedron*, **58**, 7177 (2002).
4. L. G. Voskressensky, S. V. Akbulatov, T. N. Borisova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, **62**, 12392 (2006).
5. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, М. И. Бабаханова, С. В. Акбулатов, А. С. Царькова, А. А. Титов, В. Н. Хрусталеv, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, **6**, 1207 (2012). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **61**, 1220 (2012).]
6. A. V. Butin, T. A. Nevolina, V. A. Shcherbinin, I. V. Trushkov, D. A. Cheshkov, G. D. Krapivin, *Org. Biomol. Chem.*, 3316 (2010).
7. Л. Г. Воскресенский, Т. Н. Борисова, Т. А. Воробьева, А. И. Чернышев, А. В. Варламов, *Изв. АН, Сер. хим.*, **11**, 2513 (2005). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **54**, 2594 (2005).]

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия  
e-mail: lvoskressensky@sci.pfu.edu.ru

Поступило 24.10.2012  
После доработки 6.02.2013

<sup>2</sup> НИИ ХГС Кубанского государственного  
технологического университета,  
ул. Московская, 2, Краснодар 350072, Россия

<sup>3</sup> Пермский государственный национальный  
исследовательский университет,  
ул. Букирева, 15, Пермь 614990, Россия  
e-mail: alexander\_butin@mail.ru

<sup>4</sup> Институт элементоорганических соединений  
им. А. Н. Несмеянова РАН,  
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия  
e-mail: vkh@xray.icos.ac.ru