

УДК 547.572.6,85+541.65

2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 8-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

А.Х.Марруго Гонсалес, В.Д.Орлов, А.О.Дорошенко

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина,
61077, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: orlov@univer.kharkov.ua*Ключевые слова:* 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины; 8-гидроксихинолин; бензимидазол; синтез

Взаимодействием 1-арил-3-(8-гидроксихинолинил-5)пропенонов-1(-3) с о-фенилендиамином в растворе метанол-ТЭА (1:1) получены 4(2)--(8-гидроксихинолинил-5)-2(-4)-арил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины и продукты их перегруппировки — 2-замещенные бензимидазолы.

2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINES CONTAINING A FRAGMENT OF 8-HYDROXYQUINOLINE
A.J.Marrugo Gonzalez, V.D.Orlov, A.O.Doroshenko

4(2)--(8-Hydroxyquinoliny-5)-2(-4)-aryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines and the products of their rearrangement — 2-substituted benzimidazoles have been obtained by the interaction of 1-aryl-3-(8-hydroxyquinoliny-5)propenones-1(-3) with o-phenylenediamine in the methanol-TEA (1:1) solution.

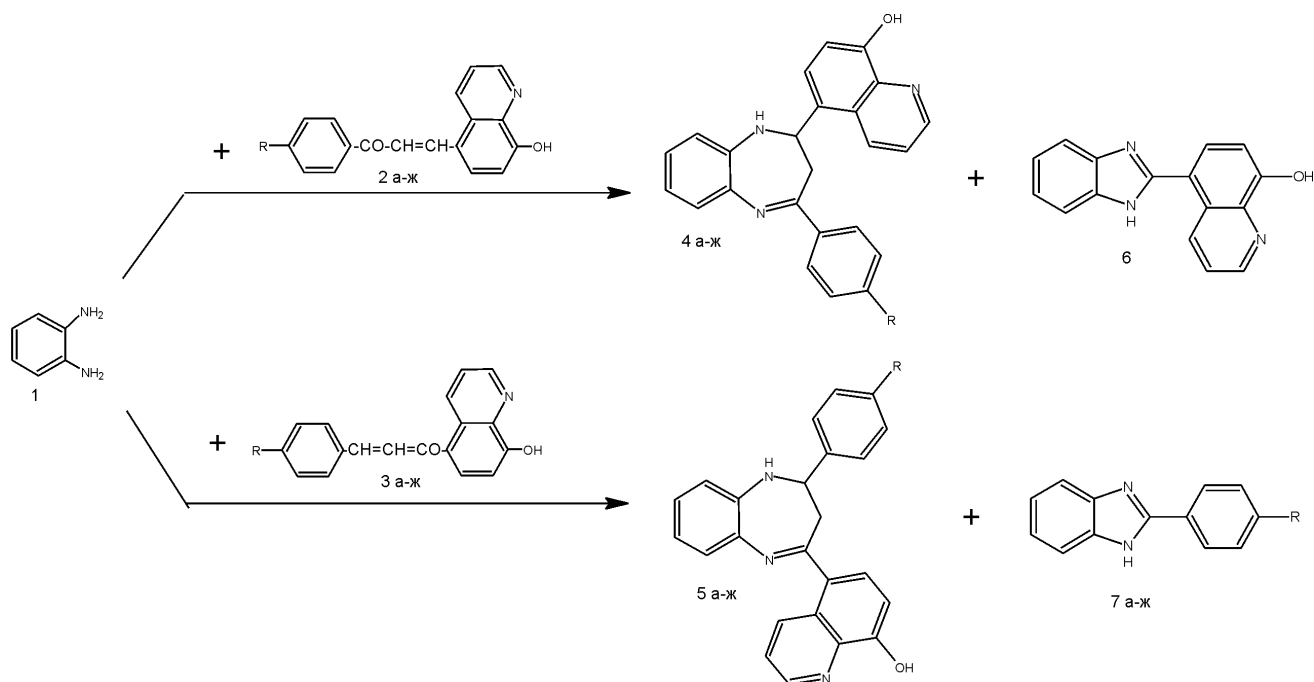
2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДІАЗЕПІНИ, ЯКІ МІСТЯТЬ 8-ГІДРОКСИХІНОЛІНОВИЙ ФРАГМЕНТ
А.Х.Марруго Гонсалес, В.Д.Орлов, А.О.Дорошенко

Взаємодією 1-арил-3-(8-гидроксихинолініл-5)пропенонів-1(-3) з о-фенілендіаміном у розчині метанол-ТЕА (1:1) отримані 4(2)--(8-гидроксихинолініл-5)-2(4)-арил-2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепіни та продукти їх перегрупування — 2-заміщені бензімідазоли.

До начала 80-х годов химия ароматических производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепина была практически неизучена. Лишь с появлением первых публикаций [1-3] резко выросло число работ на эту тему. Сейчас уже очевидно то, что семичленный цикл лишь относительно стабилен: при нагревании или в присутствии кислот он перегруппировывается в бензимидазольный [4], что в свое время [5] стало причиной заключения о невозможности образования семичленного дигидродиазепинового цикла в реакции халконов с о-фенилендиамином (**1**), поэтому эту циклоконденсацию следует проводить в мягких условиях и при основном катализе. В них первичной стадией является β-аминирование енонового фрагмента [3] с последующей стадией циклоконденсации. Наличие электронодонорных заместителей в ароматических кольцах непредельного кетона затрудняет процесс формирования семичленного цикла [6]. Диазепиновый цикл легко образуется и при взаимодействии диамина **1** с прекурсорами непредельных кетонов: основаниями Манниха [7] либо ацетофенонами [8]; последнюю реакцию недавно [9] воспроизвели в отсутствии растворителя при катализе алюминийдодекамолибденофосфатом (AlPMo₁₂O₄₀) или алюминийдодекавольфрамофосфатом (AlPW₁₂O₄₀) с выходами 90%.

В настоящей работе мы поставили целью получение 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов на основе диамина **1** и халконов **2,3**, содержащих

8-гидроксихинолиновый фрагмент (их синтез описан в [10]). Был выполнен большой объем экспериментальных работ с варьированием условий проведения реакции: растворителя (спирты, ДМФА, уксусная кислота), катализатора (ТЭА, HCl), температуры (от комнатной до т.кип. растворителя) и времени проведения процесса (от 0,5 часа до нескольких суток). Контроль за протеканием реакции осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии, а также ИК-спектров получаемых смесей. В большинстве экспериментов по ТСХ исчезало пятно исходного халкона (и соответственно, полоса его карбонильной группы в ИК-спектрах), но при этом образовывалась достаточно сложная смесь веществ. При проведении дробной кристаллизации этих смесей удалось выделить в относительно чистом виде 2-замещенные бензимидазола, т.е. в ходе реакции частично проходила перегруппировка бензодиазепиновой системы, отмеченная ранее [4], с отщеплением ацетильной компоненты исходного халкона. С этим согласуется тот факт, что образуются производные бензимидазола, в молекулах которых во втором положении сохраняется арильный радикал альдегидной компоненты халкона. Так, из реакционных смесей, получаемых на основе халконов **2а-ж**, выделен неописанный ранее 2-(8-гидроксихинолинил-5)бензимидазол (**6**) (табл. 1, 2), а из продуктов реакций изомерной серии халконов **3а-ж** — 2-арилбензимидазолы **7а-ж**, идентичные описанным в литературе [ссылки в 4] (схема).



Схема

Вместе с тем в спектрах ПМР получаемых смесей наблюдаются сигналы протонов АВХ системы, что указывает на возможное присутствие дигидробензодиазепинов. И лишь после многочисленных экспериментов с колоночной хроматографией удалось подобрать элюент (гексан) и носитель (SiO₂) и в аппарате Сокслета извлечь индивидуальные целевые 2,5-дизамещенные 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепины **4а-ж** и **5а-ж** с весьма низкими выходами.

Строение полученных соединений **4а-ж** и **5а-ж** подтверждено данными элементного анализа на содержание азота, а также ИК- и ЯМР ¹Н спектрами (табл. 1, 2). В большинстве ИК-спектров однозначно идентифицируется узкий сигнал валентных колебаний γ_{N-H} и уширенная полоса γ_{O-H}; в ряде случаев из-за переналожения этих полос их идентификация затруднена. Как уже обсуждалось нами в [10], в спектрах ЯМР ¹Н сигналы протонов 8-гидроксиинолинового фраг-

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений 4а-ж и 5а-ж

№	R	Брутто-формула	Найдено, N% / Вычислено, N%	Т. пл., °С	Выход*, %	ИКс (KBr), см ⁻¹	
						N-H	O-H
4а	H	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O	11.37/11.50	175-178	17	3370	2950
4б	CH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	11.01/11.07	139-140	18	3383	2916
4в	OCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	10.81/10.63	128-130	17	3409	2900
4г	N(CH ₃) ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	13.45/13.72	178-180	23	3323	2903
4д	Cl	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OCl	10.70/10.51	134-135	17	3363	2916
4е	Br	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OBr	9.55/9.46	158-160	7	3356	2923
4ж	NO ₂	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	13.51/13.65	155-157	5		
5а	H	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O	11.39/11.50	120-121	16	3310	2923
5б	CH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	11.16/11.07	110-111	19		
5в	OCH ₃	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	10.55/10.63	165-167	6		
5г	N(CH ₃) ₂	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	13.78, 13.72	154-155	6	3403	2883
5д	Cl	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OCl	10.65/10.51	143-145	7	3423	2916
5е	Br	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ OBr	9.59/9.46	200-202	8	3310	2916
5ж	NO ₂	C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₃	13.60/13.65	150-152	10		
6		C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O	16.01/16.08	203-205	40	3404	3003

* Выход после кристаллизации из метанола (время проведения реакции - 22 ч).

Таблица 2

ПМР-спектры соединений 4а-ж и 5а-ж

№	δ , (ppm)**									
	2 Н*	4 Н*	6 Н*	7 Н*	а-Н	б-Н	х-Н	Н-Н	C ₆ H ₄ *	CH ₃
4а	8.86	8.50	8.20	7.19	3.58	3.50	4.38	5.33	6.8-8.0	
4б	8.92	8.76	8.37	7.15	3.49	3.42	4.24	5.88	6.7-8.2	2.22
4в	8.86	8.70	8.39	7.07	3.48	3.41	4.56	5.83	6.9-8.1	3.85
4г	8.90	8.70	8.27	7.17	3.62	3.48	4.02	5.59	6.6-8.5	2.96
4д	8.80	8.24	7.98	7.29	3.56	3.52	4.36	5.88	6.8-8.1	
4е	8.85	8.64	8.36	7.22	3.54	3.48	4.11	5.85	6.7-8.4	
4ж	8.65	8.47	8.22	7.22	3.48	3.40	4.69	5.88	6.3-8.7	
5а	8.91	9.24	8.33	7.14	3.67	3.62	5.00	6.27	7.0-8.0	
5б	8.92	9.23	8.33	7.00	3.48	3.41	5.16	5.95	7.0-8.0	2.33
5в	8.90	9.20	8.30	7.10	3.63	3.48	4.70	5.33	6.9-8.0	3.73
5г	8.90	9.14	8.25	7.13	3.62	3.57	4.56	5.58	6.7-8.1	2.63
5д	8.92	9.24	8.40	7.16	3.71	3.59	4.10	5.26	7.0-8.0	
5е	8.90	9.30	8.38	7.16	3.71	3.59	4.10	5.31	6.8-8.0	
5ж	8.92	9.24	8.27	7.10	3.67	3.59	4.95	5.76	7.6-8.4	
6	8.87	8.64	7.62	6.93				5.96	7.8-7.0	

* Сигналы протонов хинолинового ядра. Сигналы протона 3-Н (лежат в области 7.5-7.8 м. д. [10]), ряда сигналов протонов 6Н и 7Н перекрыты мультиплетными сигналами ароматических протонов.

** Константы спин-спинового взаимодействия составляют (в Гц): 2Н 1.2-1.5 и 3.0-4.6; 4Н 0.9-1.6 и 7.3-9.5; 6Н 7.9-8.6; 7Н 7.9-8.6; аН 0.6-1.0 и 3.6-8.5; бН 0.6-1.2 и 4.2-8.5; хН 0.9-6.7 и 2.5-13.4.

мента весьма характеристичны. Данные табл. 2 это подтверждают. Более того, различия в химических сдвигах γ -протона (4-Н) пиридинового цикла соединений **4** и **5** столь значительны (вероятно, из-за разного электронного воздействия сближенных с ним атомов азота пиррольного либо пиридинового типа соответственно), что по величинам δ этого протона можно проводить отнесение соединений к соответствующему изомерному ряду. Формирование дигидродиазепинового цикла однозначно подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹Н соединений **4** и **5** характеристичных сигналов протонов СН-СН₂ фрагмента (АВХ система).

Низкий выход соединений **4а-ж** и **5а-ж** обусловлен, по нашему мнению, прежде всего такими факторами как их крайне низкая растворимость в апротонных растворителях (поэтому потребовалась длительная экстракция гексаном в аппарате Сокслета, выбор гексана обусловлен и его низкой Т.кип.) и легкость трансформации 7-членного цикла при нагревании в полярных и протонных растворителях.

Наличие в молекулах **4** и **5** 8-гидроксихинолинового фрагмента делает интересным исследование их хелатных свойств. В качестве метода исследования была выбрана УФ-спектроскопия, поскольку предварительно проведенные ЯМР ¹Н спектральные эксперименты с растворами **4а** и **5а** в ДМФА с добавками хелатирующих агентов — ZnCl₂, AlCl₃ или BF₃ показали значительное усложнение спектральной картины, не поддающееся

однозначной трактовке; растворы к тому же мутнели. Электронная спектроскопия позволяет работать при малых концентрациях и в разных растворителях, и поэтому эффекта помутнения в них можно избежать.

Электронные спектры поглощения соединений **5б,д**, в молекулах которых оксихинолиновый фрагмент включен в основную хромофорную систему, были измерены в метаноле. Спектры обоих соединений сходны: в ближней ультрафиолетовой области наблюдаются несколько перекрывающихся и убывающих по интенсивности полос поглощения с $\lambda_{\text{макс}}$ 310, 345 и 415 нм (рис.). Первые две типичны для спектров 2,4-диарил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов, описанных ранее [5]. Появление третьей полосы (415 нм), интенсивность которой низкая и к тому же колеблется в разных экспериментах, можно отнести за счет примесных комплексов. При добавках ZnCl₂ появляется четко выраженная полоса с $\lambda_{\text{макс}}$ 399 нм, а при добавках BF₃ — две полосы: полоса с $\lambda_{\text{макс}}$ 365 нм и слабая полоса в области 460 нм. Все спектральные изменения идентичны для обоих соединений **5б,д**. Таким образом, электронные спектры поглощения диазепинов **5**, содержащих оксихинолиновый фрагмент, весьма чувствительны к хелатированию.

Экспериментальная часть

Синтез исходных халконов **2а-ж** и **3а-ж** описан в работе [10]. Температуры плавления соеди-

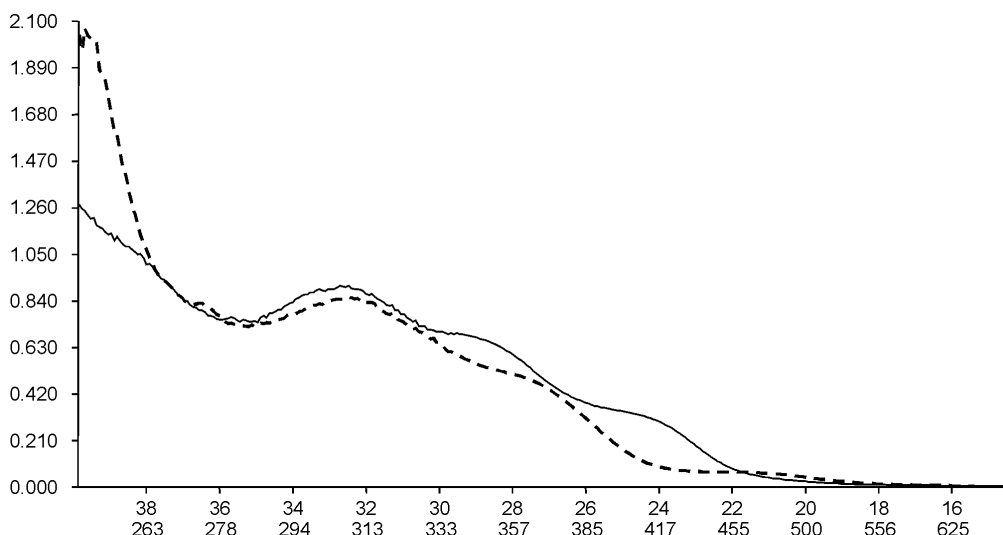


Рис. УФ-спектр соединения **5д** в метаноле без (сплошная) и с добавкой $ZnCl_2$ (пунктир).

нений **4а-ж**, **5а-ж** и **б** определены в капилляре на столике Кефлера. ТСХ-контроль прохождения реакций и чистоты продуктов осуществлен на пластинках Silufol UV-254 с использованием $CHCl_3$ в качестве элюента. Элементный анализ на содержание азота проведен по методу Дюма. ИК-спектры сняты в таблетках KBr на спектрофотометре IR-75. Спектры ЯМР 1H записаны на приборе Varian Mercury VX-200 (200 МГц) в $DMCO-D_6$, внутренний стандарт — ТМС.

Синтез 2-(8-гидроксихинолинил-5)-4-арил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов 4а-ж (общая методика). Раствор 1,0 ммоль соответствующего халкона (**2а-ж**), 1,2 ммоль о-фенилендиамина (**1**) в смеси 10 мл метанола и 10 мл триэтиламина ки-

пятят 22 ч, после чего растворитель и катализатор полностью упаривают. Остаток помещают в аппарат Сокслета и в течение 6 ч экстрагируют гексаном. Выпавшие из охлажденного экстракта кристаллы очищают кристаллизацией из водного метанола. В случае необходимости повторяют экстракцию гексаном в аппарате Сокслета. Получают кристаллы соединений **4а-ж**, Т.пл. и выходы которых представлены в табл. 1.

Аналогично получают соединения **5а-ж**.

Из твердого остатка в аппарате Сокслета после кристаллизации из ДМФА извлекают 2-(8-гидроксихинолинил-5)- (**б**, табл. 1) либо 2-арил-бензимидазолы (**7а-ж**, характеристики идентичны литературным [4]) с выходами 20-30%.

Литература

1. Nawojski A., Nawrocka W. // *Roczniki Chem.* — 1977. — Vol. 51, №11. — P. 2117-2123.
2. Яременко Ф.Г., Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1979. — №6. — С. 848.
3. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Яременко Ф.Г., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1980. — №5. — С. 697-700.
4. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Золотарев Б.М. // *ХГС.* — 1983. — №3. — С. 390-396.
5. Желязков Л., Бижев А. // *Годишник хим.-технолог. ин-т (София).* — 1972. — Т.20. — С. 851-856.
6. Орлов В.Д., Колос Н.Н., Лаврушин В.Ф. // *ХГС.* — 1981. — №6. — С. 827-852.
7. Insuasty B., Abonia R., Quiroga J. et al. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2000. — №10. — P. 1973-1976.
8. Орлов В.Д., Десенко С.М., Колос Н.Н. // *ХГС.* — 1984. — №1. — С. 126-131.
9. Fazaeli R., Allyan H., Tangestaninejad S. // *Heterocycles.* — 2007. — Vol. 71, №4. — P. 805-814.
10. Орлов В.Д., Марруго Гонсалес А.Х., Василенко Л.В. // *Вісник ХНУ (Харків).* — 2007. — Вип. 15(38), №770. — С. 239-244.

Надійшла до редакції 29.02.2008 р.