

УДК 547.892.2; 547.583.5+547.314

DOI: 10.15372/KhUR2023522

EDN: TMISAC

Синтез 2,4-диарилзамещенных 3H-1,5-бензодиазепинов последовательной трехкомпонентной реакцией 5-(этинил)метилантранилата, бензоилхлоридов и о-фенилендиамина

К. П. ЧЕРЕМНЫХ^{1,2}, В. А. САВЕЛЬЕВ¹, А. Б. СКОРОВА¹, Э. Э. ШУЛЬЦ¹¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск (Россия)²Новосибирский государственный педагогический университет, Новосибирск (Россия)

E-mail: cherem@nioch.nsc.ru

Аннотация

Предложено использование доступной синтетической платформы 5-этинил-N-(ацетил)антраниловой кислоты в синтезе химической библиотеки 2,4-диарил-3H-1,5-бензодиазепинов. Ключевая стадия синтеза включала реакцию генерированного *in situ* метил 2-ацетиламино-5-[3-(4-арил)пропиолил]бензоата с о-фенилендиаминам. Найденные условия были использованы для синтеза химической библиотеки 3H-1,5-бензодиазепинов, содержащих фрагмент метилового эфира антраниловой кислоты в положении C-2. Также приведены физико-химические характеристики промежуточно образующихся α,β -алкинилкетонов.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепины, α,β -алкинилкетоны, антраниловая кислота, мультикомпонентные реакции

ВВЕДЕНИЕ

1,5-Бензодиазепины представляют интерес в связи с их применением в области получения лекарств и фармацевтики. Они действуют как положительные аллостерические модуляторы рецепторного комплекса гамма-аминомасляной кислоты, присутствующего в нервной ткани. Известно клиническое применение соединений 3H-1,5-бензодиазепиновой структуры в качестве противосудорожных (клобазам), седативных (трифлюбазам) и анксиолитических (лофендазам) средств [1]. Высокая значимость 1,5-бензодиазепинов подтверждается тем, что они выступают промежуточными соединениями в синтезе ряда противовирусных препаратов – аннелированных производных, включая триазоло-, оксазино- или фуранобензодиазепинов [2]. Син-

тетические аспекты 3H-1,5-бензодиазепинов освещены в недавних обзорах [3–5]. Конденсация диаминов с α,β -ненасыщенными кетонами, β -дикетонами, β -кетозфирами и алифатическими кетонами в присутствии катализаторов является наиболее распространенным методом синтеза 1,5-бензодиазепинов. Недостатки таких подходов заключаются в низкой хемоселективности, использовании дорогих и токсичных реагентов, стехиометрического количества катализатора или добавки, а также длительном времени реакции. Описаны многочисленные методики синтеза 1,5-бензодиазепинов из доступных источников азота, включая стратегию многокомпонентной реакции Уги [1, 6, 7]. Эти способы характеризуются жесткими условиями и низкой хемоселективностью, обусловленной протеканием нескольких побочных реакций [8].

В последнее время показана перспективность 2,4-диарилзамещенных 3*H*-1,5-бензодиазепинов в связи с новыми данными об антибактериальных [9], антималярийных [10], противовоспалительных [11] и противоопухолевых [12] свойствах этих соединений.

Цель настоящей работы – исследование одnoreакторного способа получения 3*H*-1,5-бензодиазепинов, содержащих фрагменты метилового эфира *N*-ацетилантраниловой кислоты в положении С-2 и арильный фрагмент в положении С-4. Для синтеза таких соединений нами изучена последовательность превращений, включающая реакцию Соногаширы 5-(этинил)метилантранилата с хлорангидридами бензойных кислот и взаимодействие генерированных при этом алкинилкетонс с *o*-фенилендиамином.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методы исследования

Температуры плавления соединений определяли с помощью термосистемы Mettler Toledo FP900 (США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AV 400 (400.13 МГц (^1H), 100.78 МГц (^{13}C)) или DRX 500 (500.13 МГц (^1H), 125.77 МГц (^{13}C)). Химические сдвиги (δ) представлены в м. д., константы спин-спинового взаимодействия (J) – в Гц. В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ (CDCl_3), а в качестве внутренних стандартов – остаточные сигналы CHCl_3 (δ_{H} 7.24 м. д.) или CDCl_3 (δ_{C} 76.8 м. д.). При записи спектра ЯМР ^1H в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ в качестве внутреннего стандарта применяли остаточный сигнал диметилсульфоксида (DMSO , δ_{H} 2.50 м. д.). При описании спектров ЯМР всех новых соединений использовалась нумерация атомов, приведенная в структурах **3a** и **5a**. Масс-спектры определяли с помощью хромато-масс-спектрометра высокого разрешения Thermo Scientific DFS (США, температура испарителя 200–250 °С, ионизация электронным ударом при 70 эВ). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Sorbfil (Россия, элюенты – CH_2Cl_2 и CHCl_3 , обнаружение пятен в УФ-свете).

Реагенты $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ [13], метил-*N*-ацетил-5-этилантранилат **1** [14], хлорангидриды карбоновых кислот **2a–e** [15] и метил-2-ацетиламино-5-[3-(4-фторфенил)пропилил]бензоат **3a** [16] получены по известным методикам. Также в работе использованы коммерчески доступные реаген-

ты – *o*-фенилендиамин **4**, бензойные кислоты, CuI , PPh_3 (Alfa Aesar); растворители – CH_3CN , C_6H_6 , CHCl_3 и AcOH (ООО “АО Реахим”, квалификация “х. ч.”), CH_2Cl_2 и Et_3N очищали стандартными методами.

Методики синтеза

2-[4-(*N*-Ацетиламино)-3-(метоксикарбонил)фенил]-4-(4-фторфенил)-3*H*-1,5-бензодиазепин (5a**).** Смесь *o*-фенилендиамина (124 мг, 1.15 ммоль), кетона **3a** (1 ммоль), уксусной кислоты (360 мг, 6 ммоль) в 10 мл ацетонитрила кипятили при перемешивании 18 ч. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом (2×5 мл), сушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы. Получали чистый продукт **5a**. Маточный раствор упаривали, растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и хроматографировали на колонке с силикагелем (0.063–0.200 мм, Merck KGaA). Дополнительно выделяли соединение **5a** (элюент CH_2Cl_2); собирали фракцию с R_f 0.4 (CHCl_3). Белый аморфный порошок. Выход 81 %. Т. пл. 201.5 °С (MeCN). Вычислено: 429.1483 $[\text{M}]^{+}$. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_3\text{F}$. Найдено: m/z 429.1473. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.16 (с, 1H, CH_3CONH), 8.79 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, CH-3'), 8.57 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, CH-6'), 8.15 (дд, $J = 9.0, 2.3$ Гц, 1H, CH-4'), 7.96 (дд, $J = 8.7, 5.5$ Гц, 2H, CH-2'',6''), 7.57 (м, 2H, CH-7,8), 7.33 (м, 2H, CH-6,9), 7.09 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, CH-3'',5''), 3.92 (с, 3H, CH_3OCO), 2.24 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 169.1 (CH_3CONH), 168.1 (CH_3OCO), 164.2 (д, $J = 252.3$ Гц, C-4''), 152.3 (C-4 или C-2), 151.8 (C-2 или C-4), 143.1 (C-2'), 140.4 (C-11 или C-10), 140.3 (C-10 или C-11), 133.6 (C-6'), 133.1 (д, $J = 3.1$ Гц, C-1''), 131.0 (C-5'), 130.9 (C-4'), 130.2 (д, $J = 8.7$ Гц, C-2'',6''), 128.6 (C-6 или C-9), 128.5 (C-9 или C-6), 125.5 (C-7, C-8), 120.0 (C-3'), 115.7 (д, $J = 21.8$ Гц, C-3'',5''), 114.6 (C-1'), 52.4 (CH_3OCO), 34.5 (C-3), 25.4 (CH_3CONH).

Методика получения 3*H*-1,5-бензодиазепинов (5b–e**) одnoreакторным методом.** К смеси свежеприготовленного хлорангидрида карбоновой кислоты **2b–e** (1.2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 мг, 0.01 ммоль), CuI (4 мг, 0.02 ммоль), PPh_3 (6 мг, 0.02 ммоль), Et_3N (300 мг, 3 ммоль) в 10 мл бензола добавляли раствор метилового эфира 5-этинил-*N*-ацетилантраниловой кислоты **1** (217 мг, 1 ммоль) в 5 мл бензола по каплям в течение 1 ч. Реакционную массу перемешивали при нагревании (температура бани 65 °С) в атмосфере

аргона. Реакция протекала в течение 8 ч. Осадок отфильтровывали и промывали бензолом (10 мл). Фильтрат (25 мл) делили на две части, 5 мл промывали водным 3 % раствором аммиака, сушили безводным сульфатом натрия, в вакууме водоструйного насоса удаляли растворитель. Сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (0.063–0.200 мм, Merck KGaA, элюент CH_2Cl_2); собирали фракцию с R_f 0.5 (CHCl_3), содержащую алкинилкетон **3b-e**. Вторую часть (20 мл) упаривали в вакууме водоструйного насоса. К сухому остатку добавляли ацетонитрил (8 мл), о-фенилендиамин (100 мг, 0.93 ммоль) и уксусную кислоту (288 мг, 4.8 ммоль), кипятили при перемешивании 18 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом (2 × 5 мл), сушили в вакууме водоструйного насоса до постоянной массы. Получали чистый продукт **5b-e**. Маточный раствор упаривали, растворяли в минимальном количестве CH_2Cl_2 и хроматографировали на колонке с силикагелем (0.063–0.200 мм, Merck KGaA). Дополнительно выделяли **5b-e** (элюент CH_2Cl_2); собирали фракцию с R_f 0.4 (CHCl_3).

Метил 2-(N-ацетиламино)-5-[3-[4-(трифторметил)фенил]пропионил]бензоат (3b). Белый аморфный порошок. Выход 88 %. Т. пл. 156.5–157.8 °С (MeCN). Вычислено: 389.0869 [M]⁺. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{F}_3$. Найдено: m/z 389.0866. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.20 (с, 1H, CH_3CONH), 8.81 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, CH-3), 8.35 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H, CH-6), 8.28 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH-3',5'), 7.79 (дд, $J = 9.0, 2.2$ Гц, 1H, CH-4), 7.76 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, CH-2',6'), 3.96 (с, 3H, CH_3OCO), 2.25 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 176.3 (C-9), 169.1 (CH_3CONH), 167.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 143.6 (C-2), 139.3 (C-1'), 138.7 (C-4), 136.2 (C-6), 135.4 (к, $J = 32.7$ Гц, C-4'), 129.6 (C-2',6'), 125.6 (к, $J = 3.6$ Гц, C-3',5'), 123.4 (к, $J = 275.4$ Гц, CF_3), 120.4 (C-3), 114.8 (C-1), 113.2 (C-5), 93.3 (C-7), 86.7 (C-8), 52.6 (CH_3OCO), 25.4 (CH_3CONH).

Метил 2-(N-ацетиламино)-5-[3-(4-хлорфенил)пропионил]бензоат (3c). Белый аморфный порошок. Выход 86 %. Т. пл. 161.1–162.1 °С (MeCN). Вычислено: 355.0606 [M]⁺. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$. Найдено: m/z 355.0613. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.20 (с, 1H, CH_3CONH), 8.78 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, CH-3), 8.32 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH-6), 8.09 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, CH-2',6'), 7.76 (дд, $J = 8.7, 1.8$ Гц, 1H, CH-4), 7.45 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, CH-3',5'), 3.94 (с, 3H, CH_3OCO), 2.23 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 176.2

(C-9), 169.1 (CH_3CONH), 167.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 143.3 (C-2), 140.6 (C-4'), 138.6 (C-4), 136.1 (C-6), 134.9 (C-1'), 130.7 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 120.3 (C-3), 114.7 (C-1), 113.3 (C-5), 92.4 (C-7), 86.6 (C-8), 52.6 (CH_3OCO), 25.5 (CH_3CONH).

Метил 2-(N-ацетиламино)-5-[3-(4-цианфенил)пропионил]бензоат (3d). Желтый аморфный порошок. Выход 81 %. Т. пл. 190.6 °С (MeCN, с разл.). Вычислено: 346.0948 [M]⁺. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено: m/z 346.0951. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.23 (с, 1H, CH_3CONH), 8.81 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, CH-3), 8.35 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H, CH-6), 8.26 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, CH-3',5'), 7.80 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, CH-2',6'), 7.78 (дд, $J = 8.8, 1.8$ Гц, 1H, CH-4), 3.95 (с, 3H, CH_3OCO), 2.24 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 175.8 (C-9), 169.2 (CH_3CONH), 167.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 143.7 (C-2), 139.3 (C-1'), 138.8 (C-4), 136.3 (C-6), 132.4 (C-3',5'), 129.6 (C-2',6'), 120.4 (C-3), 117.7 (CN), 117.0 (C-4'), 114.8 (C-1), 112.9 (C-5), 93.9 (C-7), 86.5 (C-8), 52.7 (CH_3OCO), 25.5 (CH_3CONH).

Метил 2-(N-ацетиламино)-5-[3-(3,4,5-триметоксифенил)пропионил]бензоат (3e). Белый аморфный порошок. Выход 60 %. Т. пл. 190.2–192.5 °С (MeCN, с разл.). Вычислено: 411.1313 [M]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7$. Найдено: m/z 411.1313. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.21 (с, 1H, CH_3CONH), 8.79 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, CH-3), 8.33 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, CH-6), 7.74 (дд, $J = 8.8, 2.0$ Гц, 1H, CH-4), 7.45 (с, 2H, CH-2',6'), 3.94 (с, 9H, CH_3O), 3.93 (с, 3H, CH_3OCO), 2.24 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 176.4 (C-9), 169.1 (CH_3CONH), 167.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$), 152.9 (C-3',5'), 143.4 (C-4'), 143.2 (C-2), 138.3 (C-4), 136.0 (C-6), 131.8 (C-1'), 120.3 (C-3), 114.7 (C-1), 113.6 (C-5), 106.7 (C-2',6'), 91.8 (C-7), 86.8 (C-8), 60.9 (CH_3OC -4'), 56.1 (CH_3OC -3', CH_3OC -5'), 52.6 (CH_3OCO), 25.4 (CH_3CONH).

2-[4-(N-Ацетиламино)-3-(метоксикарбонил)фенил]-4-[4-(трифторметил)фенил]-3H-1,5-бензодиазепин (5b). Белый аморфный порошок. Выход 88 %. Т. пл. 213.7 °С (MeCN, с разл.). Вычислено: 479.1451 [M]⁺. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$. Найдено: m/z 479.1448. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.15 (с, 1H, CH_3CONH), 8.80 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, CH-3'), 8.55 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, CH-6'), 8.18 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H, CH-4'), 8.06 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, CH-2'',6''), 7.67 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H, CH-3'',5''), 7.59 (м, 2H, CH-7,8), 7.35 (м, 2H, CH-6,9), 3.91 (с, 3H, CH_3OCO), 2.23 (с, 3H, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 169.1 (CH_3CONH), 168.1 (CH_3OCO), 152.0 (C-4 или C-2), 151.7 (C-2 или C-4), 143.3 (C-2'), 140.4 (C-10 или C-11), 140.2 (C-11 или C-10), 140.1 (C-1''), 133.8 (C-6'), 132.1 (к,

$J = 32.4$ Гц, C-4''), 130.9 (C-4'), 130.8 (C-5'), 128.7 (C-6 или C-9), 128.6 (C-9 или C-6), 128.3 (C-2'',6''), 126.0 (C-7 или C-8), 125.57 (C-7 или C-8), 125.55 (C-3'',5''), 123.7 (к, $J = 272.2$ Гц, CF_3), 120.2 (C-3'), 114.7 (C-1'), 52.4 (CH_3OCO), 34.5 (C-3), 25.5 (CH_3CONH).

2-[4-(N-Ацетиламино)-3-(метокси-карбонил)фенил]-4-(4-хлорфенил)-3Н-1,5-бензодиазепин (5с). Белый аморфный порошок. Выход 86 %. Т. пл. 198.2 °С (MeCN). Вычислено: 445.1188 [M]⁺. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$. Найдено: m/z 445.1185. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.17 (с, 1Н, CH_3CONH), 8.79 (д, $J = 8.8$ Гц, 1Н, СН-3'), 8.55 (д, $J = 2.2$ Гц, 1Н, СН-6'), 8.15 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1Н, СН-4'), 7.89 (д, $J = 8.5$ Гц, 2Н, СН-2'',6''), 7.57 (м, 2Н, СН-7,8), 7.38 (д, $J = 8.5$ Гц, 2Н, СН-3'',5''), 7.33 (м, 2Н, СН-6,9), 3.91 (с, 3Н, CH_3OCO), 2.23 (с, 3Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 169.1 (CH_3CONH), 168.1 (CH_3OCO), 152.3 (C-4 или C-2), 151.8 (C-2 или C-4), 143.1 (C-2'), 140.3 (C-10, C-11), 136.9 (C-4''), 135.2 (C-1''), 133.7 (C-6'), 130.91 (C-5'), 130.86 (C-4'), 129.4 (C-2'',6''), 128.8 (C-3'',5''), 128.6 (C-6 или C-9), 128.5 (C-9 или C-6), 125.6 (C-7 или C-8), 125.5 (C-7 или C-8), 120.1 (C-3'), 114.6 (C-1'), 52.4 (CH_3OCO), 34.5 (C-3), 25.5 (CH_3CONH).

2-[4-(N-Ацетиламино)-3-(метокси-карбонил)фенил]-4-(4-цианофенил)-3Н-1,5-бензодиазепин (5d). Желтый аморфный порошок. Выход 80 %. Т. пл. 228.2 °С (MeCN, с разл.). Вычислено: 436.1530 [M]⁺. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено: m/z 436.1528. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.18 (с, 1Н, CH_3CONH), 8.81 (д, $J = 8.9$ Гц, 1Н, СН-3'), 8.56 (д, $J = 2.1$ Гц, 1Н, СН-6'), 8.15 (дд, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1Н, СН-4'), 8.05 (д, $J = 8.6$ Гц, 2Н, СН-2'',6''), 7.69 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н, СН-3'',5''), 7.59 (м, 2Н, СН-7,8), 7.36 (м, 2Н, СН-6,9), 3.92 (с, 3Н, CH_3OCO), 2.24 (с, 3Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 168.9 (CH_3CONH), 167.7 (CH_3OCO), 151.2 (C-4 или C-2), 150.9 (C-2 или C-4), 143.0 (C-2'), 140.4 (C-10 или C-11), 140.2 (C-11 или C-10), 139.6 (C-1''), 133.4 (C-6'), 132.1 (C-2'',6''), 130.7 (C-4'), 130.3 (C-5'), 128.4 (C-6 или C-9), 128.3 (C-9 или C-6), 128.1 (C-3'',5''), 125.9 (C-7 или C-8), 125.4 (C-7 или C-8), 119.9 (C-3'), 117.8 (CN), 114.5 (C-1'), 113.5 (C-4'), 52.2 (CH_3OCO), 34.0 (C-3), 25.2 (CH_3CONH).

2-[4-(N-Ацетиламино)-3-(метоксикарбонил)фенил]-4-(3,4,5-триметоксифенил)-3Н-1,5-бензодиазепин (5е). Белый аморфный порошок. Выход 55 %. Т. пл. 93.1 °С (MeCN, с разл.). Вычислено: 501.1894 [M]⁺. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$. Найдено: m/z 501.1900. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 11.13 (с, 1Н, CH_3CONH), 8.79 (д, $J = 8.9$ Гц,

1Н, СН-3'), 8.57 (д, $J = 2.2$ Гц, 1Н, СН-6'), 8.23 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1Н, СН-4'), 7.58 (м, 2Н, СН-7,8), 7.32 (м, 2Н, СН-6,9), 7.19 (с, 2Н, СН-2'',6''), 3.91 (с, 3Н, CH_3OCO), 3.85 (с, 9Н, CH_3O), 2.23 (с, 3Н, CH_3CONH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м. д.): 169.0 (CH_3CONH), 168.2 (CH_3OCO), 153.2 (C-3'',5''), 153.0 (C-4 или C-2), 152.0 (C-2 или C-4), 143.2 (C-2'), 140.6 (C-4''), 140.5 (C-10 или C-11), 140.4 (C-11 или C-10), 134.0 (C-6'), 132.4 (C-1''), 131.2 (C-5'), 130.8 (C-4'), 128.60 (C-6 или C-9), 128.56 (C-9 или C-6), 125.5 (C-7 или C-8), 125.3 (C-7 или C-8), 120.2 (C-3'), 114.6 (C-1'), 105.6 (C-2'',6''), 60.8 (CH_3OC -4'), 56.1 (CH_3OC -3', CH_3OC -5), 52.4 (CH_3OCO), 34.8 (C-3), 25.4 (CH_3CONH).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее мы показали высокую активность алкинилкетона **3а**, содержащего фрагмент метилового эфира антраниловой кислоты, в реакции с амидами, в результате которой были синтезированы 2,4,6-тризамещенные пиримидины [16]. Известно, что 1,3-диарилпроп-2-ин-1-оны обладают высокой активностью в реакции циклоконденсации с бинуклеофилами, в том числе с бензол-1,2-диаминами [17]. Попытка проведения реакции циклоконденсации алкинилкетона **3а** с о-фенилендиаминном **4** при кипячении в ацетонитриле не привела к успеху. Условия реакции оптимизировали добавлением уксусной кислоты, так как известно, что реакция иминирования часто протекает успешно при более низких значениях pH, следовательно, добавление каталитического количества уксусной кислоты может привести к эффективному ее завершению. При добавлении 1 экв. уксусной кислоты реакция протекала медленно; добавление 30 экв. приводило к образованию продукта реакции, однако его выделение представляло определенные трудности в связи с осмолением реакционной смеси. Оптимальным оказалось добавление 6 экв. уксусной кислоты. Взаимодействие алкинилкетона **3а** с о-фенилендиаминном **4** в MeCN в присутствии уксусной кислоты (6 экв.) при кипячении в течение 18 ч (контроль ТСХ) приводило к образованию 2,4-диарилзамещенного 3Н-1,5-бензодиазепина **5а**, который выделили кристаллизацией из реакционной смеси после охлаждения и колоночной хроматографией из маточного раствора (выход 81 %). Мы предположили, что двухстадийное катализируемое палладием кросс-сочетание

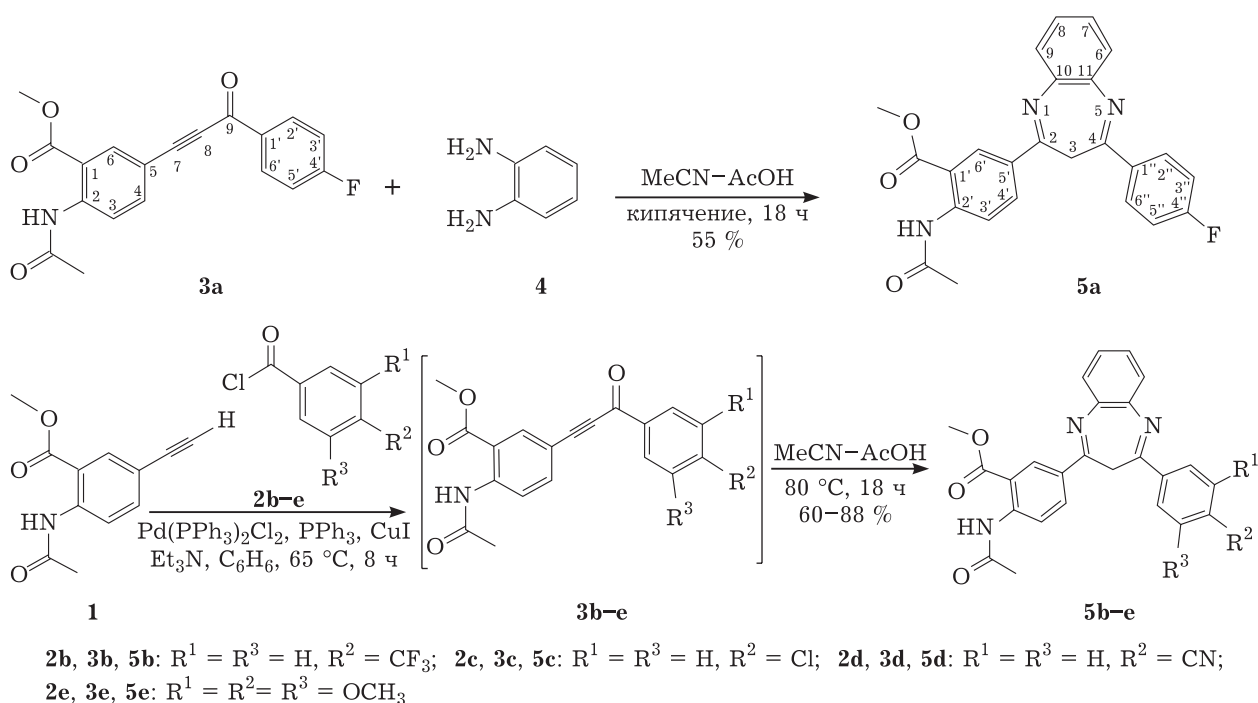


Схема 1.

5-(этинил)метилантранилата **1** с хлорангидридами бензойных кислот **2b-e** и последующая реакция полученных алкинилкетонс с о-фенилендиамин **4** могут быть проведены однореакторным методом. Действительно, реакция Соногаширы метил-N-ацетил-5-этиниллантранилата **1** с замещенными бензоилхлоридами **2b-e** в бензоле протекала в течение 6 ч (контроль ТСХ). Из раствора отбирали аликвотную пробу (20 % раствора) для очистки и получения спектральных характеристик нового соединения. Остальная часть (80 % раствора) была задействована в “сыром” виде: после удаления растворителя из реакционной колбы к остатку алкинона добавляли ацетонитрил, о-фенилендиамин **4** и уксусную кислоту. После кипячения реакционной смеси в течение 15–18 ч (контроль ТСХ) получали соединения **5b-e** (выход 55–88 %) (схема 1). Отобранную аликвотную пробу промывали 3 % раствором аммиака и хроматографировали на колонке с силикагелем, выделяя соответствующие диарилпропины **3b-e** (выход 60–88 %).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии. Особенно спектров ^1H ЯМР является сильное уширение сигнала протонов (3- CH_2)-группы бензодиазепинового остова. Нами проведена запись спек-

тров ЯМР ^1H в динамике в интервале температур 20–80 °C (293–353 K) в растворе $\text{DMSO}-d_6$ для соединения **5c** (рис. 1). При повышении температуры (353 K) сигнал CH_2 -группы сужается и проявляется в виде уширенного синглета ($\delta = 3.77$ м. д., $J_{\text{полуширины}} = 22$ Гц). Очевидно, при этом ускоряется переход между конформерами **A** и **B** в соединениях **5a-e** (рис. 2).

Подобное уширение сигнала протонов метиленовой группы наблюдалось ранее в спектрах 2,4-дизамещенных 3H-1,5-бензодиазепинов [17, 18]. Характерно, что углеродный атом метиленовой группы C-3 в спектрах соединений **5a-e** резонирует при $\delta = 34.0\text{--}34.8$ м. д. и легко определяется в спектрах, записанных при комнатной температуре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложен однореакторный способ синтеза 2,4-диарил-3H-бензодиазепинов, основанный на последовательной трехкомпонентной реакции 5-(этинил)метилантранилата, бензоилхлоридов и о-фенилендиамина. Однореакторный метод введения фрагмента метилового эфира антраниловой кислоты в бензодиазепиновый остов открывает возможности синтеза новых биологически активных веществ и материалов.

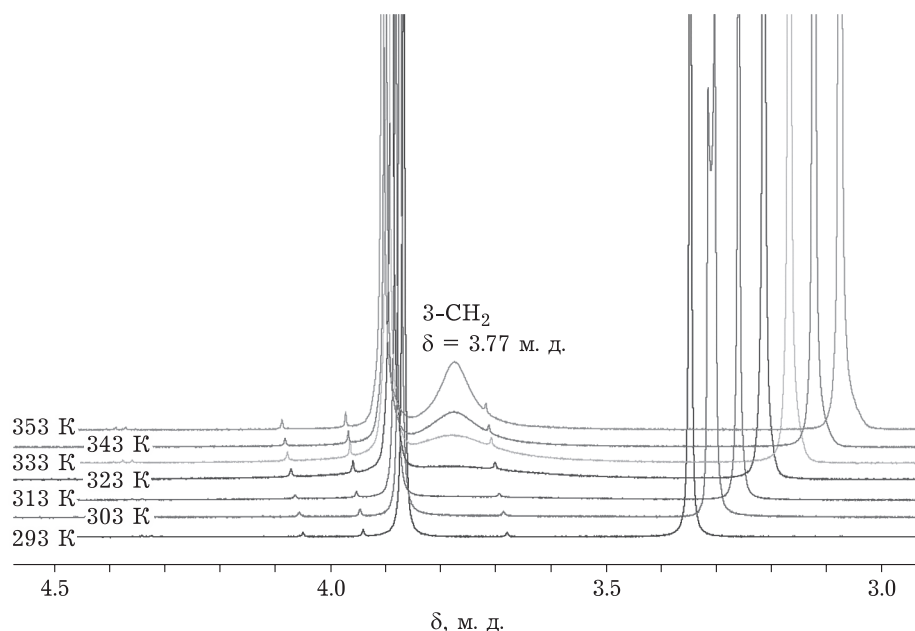


Рис. 1. Зависимость спектра ЯМР ^1H соединения **5c** от температуры регистрации в интервале 293–353 К ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 МГц, $\delta = 2.8\text{--}4.7$ м. д.). Спектры записаны последовательно при повышении температуры.

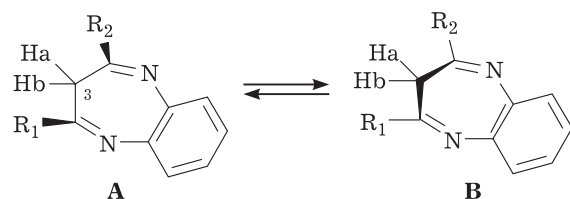


Рис. 2. Конформационные взаимопревращения в 2,4-диарил-3H-бензодиазепинах **5a-e**.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИОХ СО РАН по теме FWUE-2022-0003.

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Singh R. K., Sharda S., Sharma S., Kumar S., Prasad D. N. Multicomponent catalytic synthesis of 1,5-benzodiazepines: An update // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020. Vol. 17, No. 4. P. 465–484.
- Braccio D. M., Grossi G., Romoa G., Vargiu L., Mura M., Marongiu M. E. 1,5-Benzodiazepines. Part XII. Synthesis and biological evaluation of tricyclic and tetracyclic 1,5-benzodiazepine derivatives as nevirapine analogues // *Eur. J. Med. Chem.* 2001. Vol. 36, No. 11–12. P. 935–949.
- Teli S., Teli P., Soni S., Sahiba N., Agarwal S. Synthetic aspects of 1,4- and 1,5-benzodiazepines using *o*-phenylenediamine: A study of past quinquennial // *RSC Adv.* 2023. No. 11. P. 3694–3714.
- Farhid H., Khodkari V., Nazeri M. T., Javanbakht S., Shaa-bani A. Multicomponent reactions as a potent tool for the synthesis of benzodiazepines // *Org. Biomol. Chem.* 2021. No. 11. P. 3318–3358.
- Arora N., Dhiman P., Kumar S., Singh G., Monga V. Recent advances in synthesis and medicinal chemistry of benzodiazepines // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 97. Art. 103668.
- Albano G., Aronica L. A. Acyl Sonogashira cross-coupling: State of the art and application to the synthesis of heterocyclic compounds // *Catalyst.* 2020. Vol. 10, No. 1. Art. 25.
- Niedballa J., Müller T. J. J. Heterocycles by consecutive multicomponent syntheses *via* catalytically generated alkynoyl intermediates // *Catalyst.* 2022. Vol. 12, No. 1. Art. 90.
- Van den Hauwe R., Elsocht M., Hollanders C., Ballet S. Efficient synthesis of polysubstituted 1,5-benzodiazepinone dipeptide mimetics *via* an Ugi-4CR-Ullmann condensation sequence // *Synlett.* 2021. Vol. 32, No. 17. P. 1719–1724.
- Kumar R., Joshi Y. C. Synthesis, spectral studies and biological activity of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives // *Arkivoc.* 2007. No. 13. P. 142–149.
- Sharma D., Pareek A., Arya H., Soni R., Rai P., Agrawal A., Nimesh S., Kumar D., Yaragorla S., Bhatt T. K. Synthesis and inhibition studies towards the discovery of benzodiazepines as potential antimalarial compounds // *Exp. Parasitol.* 2022. Vol. 243. Art. 108411.
- Ha S. K., Shobha D., Moon E., Chari M. A., Mukkanti K., Kim S. H., Ahn K. H., Kim S. Y. Anti-neuroinflammatory activity of 1,5-benzodiazepine derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. P. 3969–3971.
- Gawandi S. J., Desai V. G., Joshi S., Shingade S., Pissurlekar R. Assessment of elementary derivatives of 1,5-benzodiazepine as anticancer agents with synergy potential // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 117. Art. 105331.
- Джемилев У. М., Поподько Н. Р., Козлова Е. В. Металло-комплексный катализ в органическом синтезе. М.: Химия, 1999. С. 104.
- Осадчий С. А., Шульц Э. Э., Полухина Е. В., Шакиров М. М., Василевский С. Ф., Степанов А. А., Толсти-

- ков Г. А. Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая. Сообщение 14. Синтез третичных N-(3-арилпроп-2-инил)аминов на основе алкалоидов // Изв. Академии наук. Сер. хим. 2007. № 6. С. 1215–1221.
- 15 Du X. J., Bian Q., Wang H. X., Yu S. J., Kou J. J., Wang Z. P., Li Z. M., Zhao W. G. Design, synthesis, and fungicidal activity of novel carboxylic acid amides represented by *N*-benzhydryl valinamide carbamates // *Org. Biomol. Chem.* 2014. Vol. 12. P. 5427–5434.
- 16 Cheremnykh K. P., Savelyev V. A., Pokrovskii M. A., Baev D. S., Tolstikova T. G., Pokrovskii A. G., Shults E. E. Design, synthesis, cytotoxicity, and molecular modeling study of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines with anthranilate ester moiety // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 28. P. 545–558.
- 17 Willy B., Dallos T., Rominger F., Schönhaber J., Müller T. J. J. Three-component synthesis of cryofluorescent 2,4-disubstituted 3*H*-1,5-benzodiazepines. Conformational control of emission properties // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. No. 28. P. 4796–4805.
- 18 Ahmad R., Zia-ul-Haq M., Duddeck H., Stefaniak L., Sitkowski J. Study of the conformational equilibria of some 2-(2'-hydroxyphenyl)-4-aryl-3*H*-1,5-benzodiazepines using ¹H, ¹³C, and ¹⁵N NMR spectroscopy // *Monatsh. Chem.* 1997. Vol. 128. P. 633–640.