

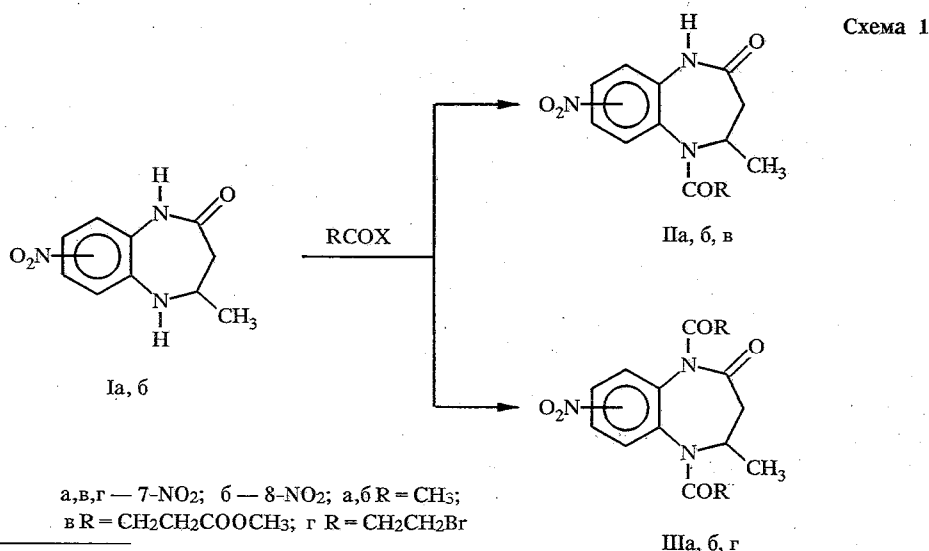
Б. А. Пуоджюнайте, Р. А. Янчене, П. Б. Терентьев,
З. А. Стумбрявичуте, Г. А. Булахов

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА N-АЦИЛ-4-МЕТИЛ-7(8)-НИТРО-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗО- ДИАЗЕПИНОНОВ-2

Исследованы условия моно- и диацелирования 7(8)-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2. Установлено, что в мягких условиях (более низкие температуры, слабые ацилирующие агенты) 7-нитроизомеры ацилируются только в положении 5; повышение температуры или обработка активным ацилирующим агентом дает 1,5-диацельные производные. В мягких условиях 8-нитроизомер не ацилируется, а в более жестких образует смесь моно- и диацелированных продуктов.

Недавно мы показали, что процессы алкилирования изомерных 7(8)-нитрозамещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинов протекают качественно иначе, чем не замещенных в бензольном кольце соединений [1]. Для последних было известно также, что ацилирование в хлороформе идет, в большинстве случаев, только по более нуклеофильному атому азота в положении 5 [2, 3], причем полученные соединения обладают высокой противовоспалительной активностью. Это побудило нас изучить направление ацилирования изомерных 7(8)-нитрозамещенных соединений Ia и Ib.

Оказалось, что на направление реакции и глубину процесса ацилирования существенное влияние оказывают реакционная способность ацилирующего агента, растворитель, температура реакции и положение нитрогруппы в бензольном ядре. Как 7- (Ia), так и 8-нитро- (Ib) замещенные бензодиазепиноны не реагировали с уксусным ангидридом в кипящем ТГФ даже в течение 72 ч (А). В то же время кипячение в избытке того же ацилирующего агента (Б) приводило к бисацелированию соединения Ia*, но лишь к смеси 5-ацетил- (IIб) и 1,5-диацетилзамещенных (IIIб) соединения Ib (схема 1, табл. 1).



* Следы моноацетильного производного идентифицированы лишь на хроматографическом уровне.

Таблица 1

Влияние условий реакции на выход продуктов ацилирования соединений Ia, г

Метод	Соотношение исходных веществ		Время реакции, ч	Растворитель	T, °C	Выход, %	
						II	III
A	Ia : Ac ₂ O	1 : 1	72	ТГФ	65	—	—* ²
A	Iб : Ac ₂ O	1 : 1	72	ТГФ	65	—	—* ²
Б	Ia : Ac ₂ O	1 : 10	5	Ac ₂ O	140	—* ³	65 (IIIa)
Б	Iб : Ac ₂ O	1 : 15	8	Ac ₂ O	140	32 (IIIб)	32 (IIIб)
В	Ia : Ac ₂ O	1 : 4,5	8	Пиридин	115	—* ³	70 (IIIa)
В	Ia : (-CH ₂ -CO) ₂ O	1 : 4,5	20	Пиридин	115	—	—* ³
Г	Ia : AcCl : Py	1 : 1 : 11	24	Диоксан	20	54 (IIa)* ²	—
Г	Ia : AcCl : Py	1 : 1 : 11	8	Диоксан	40	35 (IIa)	39 (IIIa)
Г	Ia : MeO ₂ C(CH ₂) ₂ COCl : Py	1,5 : 1,5 : 1,5	6	Диоксан	110	54 (IIв)	—
Г	Iб : AcCl : Py	1 : 1 : 11	8	Диоксан	80	35 (IIIб)	28 (IIIб)
Д	Ia : AcCl	1 : 2	16	CHCl ₃	61	58 (IIa)	23 (IIIa)
Д	Ia : Br(CH ₂) ₂ COCl	1 : 4	16	CHCl ₃	61	—	81 (IIIг)
Е	Ia : AcCl : AcONa	1 : 2 : 2	3	AcOH	118	62 (IIa)	—
Е	Iб : AcCl : AcONa	1 : 2 : 2	3	AcOH	118	—	—* ²
Е	Ia : MeO ₂ C(CH ₂) ₂ COCl : AcONa	1 : 2 : 2	3	AcOH	118	38 (IIa)	—

* Выходы приведены для хроматографически чистых соединений после перекристаллизации.

2* Выделены исходные Ia или Iб.

3* В сыром продукте установлено присутствие IIa.

4* В пересчете на вошедшие в реакцию соединения.

Ацетилирование изомера Ia хлористым ацетилом в растворе диоксана в присутствии пиридина (Г) уже при комнатной температуре приводит к получению 5-моноацетильного производного IIa, но при повышении температуры до 40 °C образуется смесь соединений IIa и IIIa. Аналогичную смесь моно- и диацетилированных производных IIIб и IIIв образует в этих условиях изомер Iб. Замена пиридина на ацетат натрия даже при повышении температуры (кипящая уксусная кислота, Е) не приводит к ацилированию 8-нитропроизводного, тогда как его 7-нитроизомер в таких условиях гладко моноацетируется в положение 5. Отметим, что ацилирование изомера Ia в этих условиях хлорангидридом монометилового эфира янтарной кислоты вместо ожидаемого соединения IIв дает лишь N-ацетилированный продукт IIa, что связано, вероятно, с образованием в реакционной среде смешанного ангидрида. Соединение Ia при использовании метода Б не реагирует с янтарным ангидридом, хотя гладко образует продукт бисацетилирования при реакции с уксусным ангидридом. Более реакционноспособный хлорангидрид монометилового эфира янтарной кислоты реагирует с соединением Ia только по положению 5 (Г), однако кипячение того же изомера Ia в хлороформе (Д) с хлорангидридом β-бромпропионовой кислоты образуется сразу бисацильное производное IIIг, хотя реакция в аналогичных условиях с хлористым ацетилом приводит к смеси моно- IIa и бис- IIIa ацетилированных соединений.

Таким образом, введение нитрогруппы в положение 7 бензольного ядра молекулы бензодиазепинона способствует реакции ацилирования по амидному атому азота в присутствии достаточно сильных основных агентов (пиридин, уксусный ангидрид). В молекуле же 8-нитроизомера Ib реакционная способность обоих атомов азота выравнивается, вероятно, за счет повышения кислотности группы NH в положении 5, и получить чистый продукт моно- или бисацилирования не удастся.

Строение всех полученных соединений было подтверждено анализом их спектральных данных.

В УФ спектрах моноацильных 7-нитрозамещенных соединений (табл. 2) наблюдается длинноволновая полоса поглощения (полоса переноса электрона) в области 305 нм, характерная для *n*-нитроацетанилида [4, 6], но претерпевшая небольшой (на 10 нм) гипсохромный сдвиг за счет находящегося в *m*-положении фрагмента ацетилакиланилина.

В УФ спектре 8-нитроизомера IIб эта полоса поглощения смещается в более коротковолновую область 286 нм, величина которой близка к среднеарифметическому между значениями $\lambda_{\max}$ для *m*-нитроацетанилида (250 нм) и *n*-нитро-N-алкилацетанилида (320 нм) [4]. Введение двух ацильных остатков в молекулы изомеров Ia,б (соединения IIIа,б,г) приводит к практической неразличимости их УФ спектров.

В ИК спектрах моноацилированных соединений IIа—в (табл. 2) наблюдаются две полосы поглощения валентных колебаний лактамной (1635...1650) и ацетильной (1685...1690) карбонильных групп, тогда как в колебательных спектрах диацетилированных соединений присутствуют три «карбонильных полосы» поглощения (1660...1665, 1695 и 1725 см^{-1}), последняя из которых соответствует валентным колебаниям I-ацетильного фрагмента. Различия ИК спектров 7- и 8-нитроизомерных соединений незначительны и проявляются в понижении на 5 см^{-1} частоты колебаний карбонильной группы в положении 5 и аналогичном повышении частоты «лактамного карбонила» в спектрах 8-нитрозамещенного соединения IIб.

Для спектров ПМР синтезированных соединений (табл. 2) характерен слабополюсный сдвиг сигнала протона при C(4) (на 1,2...1,5 м. д. по сравнению с Ia,б [3]), а также меньшие (~0,4...0,6 м. д.) слабополюсные сдвиги сигналов протонов 6-Н и 9-Н в спектрах диацетилированных соединений IIIа,б,г. Аналогичное влияние карбонильного фрагмента ацетиламиногруппы на ХС протона в *peri*-положении наблюдалось в спектрах ПМР N-ацетилтетрагидрохинолинов и объяснялось анизотропией карбонила в случае S—Z-конформации (карбонильная группа направлена в сторону ароматического кольца) [7]. Сравнительно слабые слабополюсные смещения сигнала протона 6-Н и сильный сдвиг в сторону больших значений δ сигналов протонов 4-Н позволяет предположить для соединений IIа,б преимущественно S—E-конформацию ацетильного фрагмента.

В масс-спектрах соединений IIа,б и III (табл. 3) наблюдаются относительно интенсивные пики молекулярных ионов, причем фрагментация последних начинается с элиминирования одной (IIа,б) или последовательно двух (IIIа) молекул кетена. Образовавшийся при этом псевдомолекулярный ион Φ_1 (схема 2, табл. 4) далее теряет метильную группу (Φ_3) и молекулу кетена (Φ_4) в различной последовательности, что приводит к фрагменту Φ_8 , имеющему, вероятно, структуру протонированного нитробензоимидазолия [8]. Только на этой стадии наблюдается характерная для ароматических и гетероароматических нитросоединений потеря нитро- или нитрозогрупп [10] (ионы m/z 132, 131, 118). Наряду с этим основным направлением распада иона M_1^+ протекает его фрагментация по ранее не описанному пути, связанная с переносом атома водорода от атома N(1) на ацетильный фрагмент*, выбросом молекулы

* Подтверждено анализом масс-спектра 1-N-дейтерированного соединения IIа.

Свойства соединений IIa—в и IIIa,б,г

Соеди- нение	$T_{пл}, ^\circ C$	УФ спектры, $\lambda_{max} (lg \epsilon)$	ИК спектры, cm^{-1}				Спектры ПМР (δ , мд., мультиплетность)						
			ν_{CO}	ν_{NH}	ν_{NO_2}		4-CH ₃	4-CH	1-NH	5-CH ₃ CO	1-CH ₃ CO	6-H	9-H
					s	as							
IIa	218...220	221 (4,8) 305 (4,9)	1635, 1690	3255	1310, 1340	1520	1,11д	5,01м	9,85	1,6с	—	8,35д* ²	7,29д* ²
IIб	235...236	244 (4,6) 287 (4,2)	1650, 1685	3180	1315, 1347	1525	1,06д	5,06м	9,98	1,6с	—	7,55д* ³	7,86д* ³
IIв	173...175	223 (4,7) 305 (4,9)	1650, 1695 1730	3255	1310, 1340	1520	1,21д	5,35м	9,11	2,58м*	—	8,35д* ²	7,30д* ²
IIIa	184...186	218 (4,7) 279 (4,0)	1660, 1696 1725	—	1350	1530	1,11д	5,23м	—	1,8с	2,62с	8,03д* ²	7,48д
IIIб	174...176	213 (4,7) 279 (4,1)	1665, 1725	—	1350	1530	1,06д	5,20м	—	1,75с	2,60с	7,50* ³	8,20* ³
IIIг	162...166	209 (4,7) 278 (4,0)	1665, 1715 1725	—	1340	1530	1,11д	5,18м	—	2,46м (COCH ₂ -)	3,44м (CH ₂ Br)	8,20* ²	7,63* ²

* Сигналы CO—CH₂—CH₂—COOCH₃; $\delta_{COCH_3} = 3,55$.*² $J_{6,8} = 2,5$, $J_{9,8} = 8,5$ Гц.*³ $J_{6,7} = 8,5$, $J_{9,7} = 2,5$ Гц.

Таблица 4

Интенсивность пиков характеристических ионов в масс-спектрах соединений Па,б и Ша (% Σ_{50})

Соединение	W _{МП}	Ф ₁	Ф ₂	Ф ₃	Ф ₄	Ф ₅	Ф ₆	Ф ₇	Ф ₈	Ф ₉	Ф ₁₀
Па	8,1	8,9	3,3	0,3	0,9	9,0	9,3	2,4	12,1	2,5	8,2
Пб	3,0	2,2	2,7	0,3	0,6	6,2	3,9	1,4	8,3	1,8	5,5
Ша	6,2*	5,1	2,4	0,4	5,2	3,0	4,4	2,9	4,8	1,7	6,8

* $I_{МП}$; $W_{МШ} = 1,9$.

вероятнее всего, на атом N(1) одного атома водорода. Отметим, что представленные на схеме 1 и в табл. 4 ионы, составляющие от 40 до 60% суммы всех ионов, указывают на высокую селективность процесса фрагментации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Spesord IR-71 в таблетках KBr, УФ спектры сняты на спектрофотометре Spesord UV-vis в этаноле. Спектры ПМР записаны на спектрометре Hitachi R-22 (90 МГц) в растворе DMSO-D₆, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборах LKB-2091 и MX 1321A с прямым вводом вещества в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Различия в интенсивностях пиков в спектрах, снятых на разных приборах, не превышали 10...12% (отн.). Контроль за ходом реакции и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ—этилацетат—метанол, 14 : 7 : 1,5. Хроматографическое разделение веществ проводили на колонке с силикагелем L40/100μ. Системе последовательно промывали растворителями с увеличивающейся элюотропной способностью и собирали фракцию, элюируемую смесью хлороформ—этилацетат, 1 : 2. Смешанные пробы образцов соединений, полученных разными методами, депрессии температуры плавления не дали.

Ацилирование 4-метил-7(8)-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2. Б. Раствор 4,4 г (20 ммоль) соединения I в 20 мл (200 ммоль) уксусного ангидрида кипятят в течение 5 ч. Смесь выливают на лед, нейтрализуют поташом, экстрагируют хлороформом, упаривают и остаток дважды перекристаллизовывают из диоксана или хроматографируют на колонке с SiO₂.

В. Смесь 4,4 г (20 ммоль) соединения I, 8,5 мл (90 ммоль) уксусного ангидрида и 20 мл сухого пиридина кипятят 8 ч, выливают на лед, раствор нейтрализуют концентрированной HCl до pH 6...7 и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают раствором соды, сушат и упаривают.

Г. К раствору 2,2 г (10 ммоль) соединения I и 0,9 мл (110 ммоль) сухого пиридина в 200 мл сухого диоксана при перемешивании и охлаждении (0...5 °C) добавляют 0,8 мл (10 ммоль) хлористого ацетила в 10 мл сухого диоксана. Смесь выдерживают при комнатной температуре 24 ч, растворитель упаривают, остаток растворяют в хлороформе, промывают 0,1 н. раствором HCl, 5% раствором Na₂CO₃, водой и сушат. Растворитель упаривают досуха, остаток кипятят с 120 мл этилацетата. Нерастворившийся остаток отфильтровывают и растворяют в этаноле. После концентрирования этилацетатного раствора выделяют соединение II, а из этанольного раствора получают 1,1 г (50%) исходного соединения I. Если смесь нагревают при 40...110 °C в течение 8 ч, хлороформенный раствор упаривают и полученный остаток кристаллизуют из смеси бензол—этилацетат или хроматографируют на колонке с силикагелем, то получают смесь соединений II и III.

Д. Раствор 4,4 г (20 ммоль) соединения Ia и 3,3 мл (40 ммоль) хлористого ацетила в 300 мл сухого хлороформа кипятят в течение 16 ч. Охлаждают, промывают насыщенным раствором соды, водой и сушат. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси этилацетат—диоксан и получают соединения II и III.

Е. Смесь 4,4 г (20 ммоль) соединения I, 3,2 мл (40 ммоль) соответствующего хлорангидрида и 3,3 г (40 ммоль) ацетата натрия в 80 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 3...5 ч, выливают в 200 мл холодной воды, нейтрализуют содой, выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пуоджюнайте Б. А., Янчене Р. А., Терентьев П. Б., Абдурахманов К. А., Джумакулиев Г. // ХГС. — 1992. — № 7. — С. 959.
2. Пуоджюнайте Б. А., Янчене Р. А., Талайките З. А., Закс А. С., Работников Ю. М., Усачев Е. А. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 10. — С. 1195.
3. Пуоджюнайте Б. А., Янчене Р. А., Стумбравичуте З. С. // ХГС. — 1988. — № 7. — С. 957.
4. Organic Electronic Spectral Data / Ed. by M. J. Kamlet. — New York, 1957. — Vol. 1. — P. 86.
5. Чмиленко Г. С., Соломко З. Ф., Кост А. Н. // ХГС. — 1977. — № 4. — С. 525.
6. Пуоджюнайте Б. А., Талайките З. А. // ХГС. — 1974. — № 6. — С. 833.
7. Кривдин Л. Б., Торочешников В. Н., Сергеев Н. М., Ильина И. Г., Казеннова Н. Б. // ХГС. — 1980. — № 8. — С. 1092.
8. Chai W.-G., Wang G.-H., Jin S., Ming Z. // Org. Mass Spectrom. — 1987. — N 10. — P. 660.
9. Шарбатян П. А., Кост А. Н., Соломко З. Ф. // ХГС. — 1976. — № 12. — С. 1690.
10. Хмельницкий Р. А., Терентьев П. Б. // Усп. химии. — 1979. — Т. 48. — С. 854.
11. Терентьев П. Б., Станкявичюс А. П. Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований. — Вильнюс: Мокслас, 1987. — С. 91.

Институт биохимии Литвы,
Вильнюс 232000

Поступило в редакцию 20.11.93.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899