

И. Б. Дзвинчук, А. В. Туров^а, М. О. Лозинский

**СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГИДРО-1,3-ДИФЕНИЛПИРАЗОЛО-
[3,4-*b*][1,5]БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ**

Предложен удобный метод синтеза ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-1,3-дифенилпиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов, основанный на циклоконденсации 5-(2-аминоанилино)-1,3-дифенилпиразола с ароматическими альдегидами. Реакция протекает высокоизбирательно только с альдегидами, содержащими в арильном фрагменте электроноакцепторные заместители.

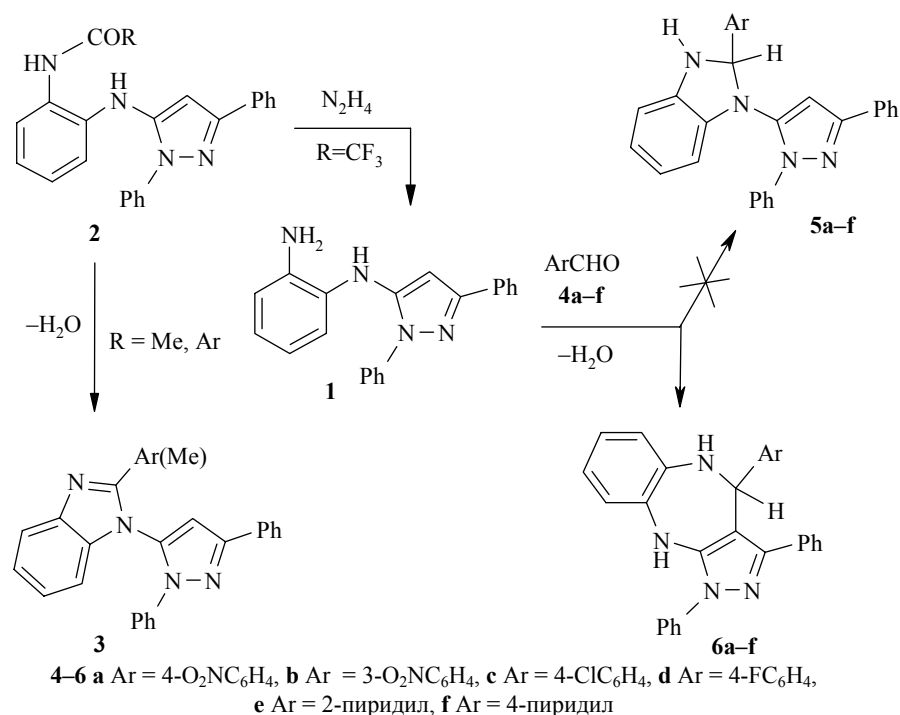
Ключевые слова: альдегиды, 1,5-бензодиазепины, пиразолы, строение, циклоконденсация.

Ранее мы нашли, что 5-(2-аминоанилино)-1,3-дифенилпиразол (**1**) легко образуется из своего более доступного трифторацетильного производного типа **2** ($R = CF_3$) при взаимодействии с гидразином [1]. Ацильные производные общего строения **2** ($R = Ar, Me$) и их структурные аналоги при нагревании ведут себя как типичные *N*-моноацилзамещенные *o*-фенилендиамины, т. е. циклизуются с замыканием бензимидазольного кольца и дают 1-пиразолилбензимидазолы строения **3** [2–4]. Можно было предположить, что циклоконденсация соединения **1** с ароматическими альдегидами **4a–f** будет протекать аналогично (с участием обеих аминогрупп) и приведет к дигидрозамещенным 1-пиразолилбензимидазолам **5a–f**. Однако исходное соединение пиразола содержит еще один выраженный нуклеофильный центр, электронообогащенный атом углерода в положении 4, по которому также могла бы осуществляться реакция с альдегидом.

Нами найдено, что взаимодействие соединения **1** с альдегидами **4a–f** протекает высокоизбирательно по схеме циклоконденсации 1,6-динуклеофила с 1,1-диэлектрофилом и приводит к замыканию семизвенного кольца с образованием ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-1,3-дифенилпиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов **6a–f**.

Реакция происходит при кипячении реагентов в толуоле (или этаноле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты) и завершается за 1 ч. Она, как установлено, эффективна при использовании ароматических альдегидов, содержащих электроноакцепторные заместители. В случае взаимодействия с бензальдегидом и менее реакционноспособными ароматическими альдегидами образуются неидентифицированные смеси продуктов.

Состав и строение полученных соединений **6a–f** подтверждены элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).



Спектры ЯМР ¹H свидетельствуют, что все синтезированные соединения имеют строение единого типа, поскольку сигналы протонов фрагментов, имеющих в каждом из них (двух фенильных и *o*-фениленового колец, амино- и неароматической метиновой групп), проявляются в узких интервалах значений химических сдвигов, причем изменяются вполне закономерно с изменением природы заместителя Ar.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Выход, %
		C	H	N		
6a	C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₂	<u>73.05</u>	<u>4.73</u>	<u>15.16</u>	243–244.5	95
		73.19	4.61	15.24		
6b	C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₂	<u>73.03</u>	<u>4.77</u>	<u>15.11</u>	167–168.5	84
		73.19	4.61	15.24		
6c	C ₂₈ H ₂₁ ClN ₄	<u>74.82</u>	<u>4.56</u>	<u>12.37</u>	228.5–231	78
		74.91	4.71	12.48		
6d	C ₂₈ H ₂₁ FN ₄	<u>77.67</u>	<u>4.83</u>	<u>12.88</u>	190–191	97
		77.76	4.89	12.95		
6e	C ₂₇ H ₂₁ N ₅	<u>77.93</u>	<u>4.95</u>	<u>16.71</u>	156–157.5	96
		78.05	5.09	16.86		
6f	C ₂₇ H ₂₁ N ₅	<u>77.96</u>	<u>4.92</u>	<u>16.73</u>	189.5–191	72
		78.05	5.09	16.86		

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
6a	5.58 (1H, д, $J = 4.5$, H-4, после дейтерообмена превращается в с); 6.13 (1H, д, $J = 5.7$, H-5, подвергается дейтерообмену); 6.45 (1H, д, $J = 7.8$, H-6); 6.51 (1H, т, $J = 8.1$, H-7); 6.63 (1H, т, $J = 7.8$, H-8); 6.99 (1H, д, $J = 7.8$, H-9); 7.34 (5H, м, C_6H_5); 7.47 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.53 и 8.12 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 8.7$, 1,4- C_6H_4); 7.61 (2H, т, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-3,5); 7.71 (2H, д, $J = 7.8$, NC_6H_5 H-2,6); 8.24 (1H, с, H-10, не подвергается дейтерообмену)
6b	(1H, д, $J = 3.5$, H-4); 6.12 (1H, д, $J = 5.4$, H-5); 6.45 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 6.51 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 6.62 (1H, т, $J = 7.2$, H-8); 6.98 (1H, д, $J = 7.8$, H-9); 7.34 (5H, м, C_6H_5); 7.47 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.54 (1H, т, $J = 8.4$, 1,3- C_6H_4 H-5); 7.61 (2H, т, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-3,5); 7.67–7.72 (3H, м, NC_6H_5 H-2,6 + 1,3- C_6H_4 H-6); 8.00 (1H, д, $J = 8.7$, 1,3- C_6H_4 H-4); 8.18 (1H, с, 1,3- C_6H_4 H-2); 8.25 (1H, с, H-10)
6c	5.47 (1H, д, $J = 5.1$, H-4); 5.99 (1H, д, $J = 4.8$, H-5); 6.45 (1H, д, $J = 7.1$, H-6); 6.51 (1H, т, $J = 6.9$, H-7); 6.62 (1H, т, $J = 7.2$, H-8); 6.95 (1H, д, $J = 7.8$, H-9); 7.29 (5H, м, C_6H_5); 7.32–7.36 (4H, м, 1,4- C_6H_4); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.60 (2H, т, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-3,5); 7.70 (2H, д, $J = 7.8$, NC_6H_5 H-2,6); 8.17 (1H, с, H-10)
6d	5.47 (1H, д, $J = 5.1$, H-4); 5.93 (1H, д, $J = 5.2$, H-5); 6.44 (1H, д, $J = 7.1$, H-6); 6.50 (1H, т, $J = 7.2$, H-7); 6.61 (1H, т, $J = 7.2$, H-8); 6.93 (1H, д, $J = 7.8$, H-9); 7.05 и 7.36 ($2 \times 2\text{H}$, два м, 1,4- C_6H_4); 7.31 (5H, м, C_6H_5); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.60 (2H, т, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-3,5); 7.70 (2H, д, $J = 7.8$, NC_6H_5 H-2,6); 8.12 (1H, с, H-10)
6e	5.51 (1H, д, $J = 4.8$, H-4); 5.94 (1H, д, $J = 4.5$, H-5); 6.45 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 6.49 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 6.61 (1H, т, $J = 7.2$, H-8); 6.97 (1H, д, $J = 7.8$, H-9); 7.12–7.16 (2H, м, 3- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ H-4,5); 7.31–7.32 (3H, м, C_6H_5 H-3,4,5); 7.39 (2H, м, C_6H_5 H-2,6); 7.45 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.60 (3H, т, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-3,5 + $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ H-6); 7.69 (2H, д, $J = 7.5$, NC_6H_5 H-2,6); 8.15 (1H, с, H-10); 8.51 (1H, с, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ H-3)
6f	5.46 (1H, д, $J = 4.8$, H-4); 6.08 (1H, д, $J = 5.4$, H-5); 6.47 (1H, д, $J = 7.1$, H-6); 6.52 (1H, т, $J = 6.9$, H-7); 6.63 (1H, т, $J = 7.2$, H-8); 6.96 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 7.23 и 8.43 ($2 \times 2\text{H}$, два д, $J = 5.4$, 4- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$); 7.35 (5H, м, C_6H_5); 7.46 (1H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-4); 7.60 (2H, т, $J = 7.2$, NC_6H_5 H-3,5); 7.70 (2H, д, $J = 8.1$, NC_6H_5 H-2,6); 8.19 (1H, с, H-10)

Особо характерно, что почти во всех соединениях протоны C-фенильного кольца проявляются в виде общего узкого мультиплета в интервале 7.29–7.35 м. д. В данном случае причина отсутствия дифференциации *o*-, *m*- и *n*-протонов обусловлена некопланарным расположением фрагмента CPh по отношению к пиразольному кольцу из-за пространственных помех со стороны соседней группы SNAg. Исключением из этих примеров является 2-пиридилзамещенное соединение **6e**, в котором пиридиновый атом азота оказывает дезэкранирующее влияние на *o*-протоны группы CPh. Очевидно, что такие пространственные влияния могут реализоваться только в структурах **6** и невозможны в структурах изомерного типа **5**. Примечательно также, что структуры типа **5** содержат одну группу NH, а типа **6** – две. Мы изучили дейтерообмен соединения **6a** в наиболее часто практикуемых условиях (20–25 °C, 2 ч).

При этом было неожиданно выявлено исчезновение сигнала лишь одной

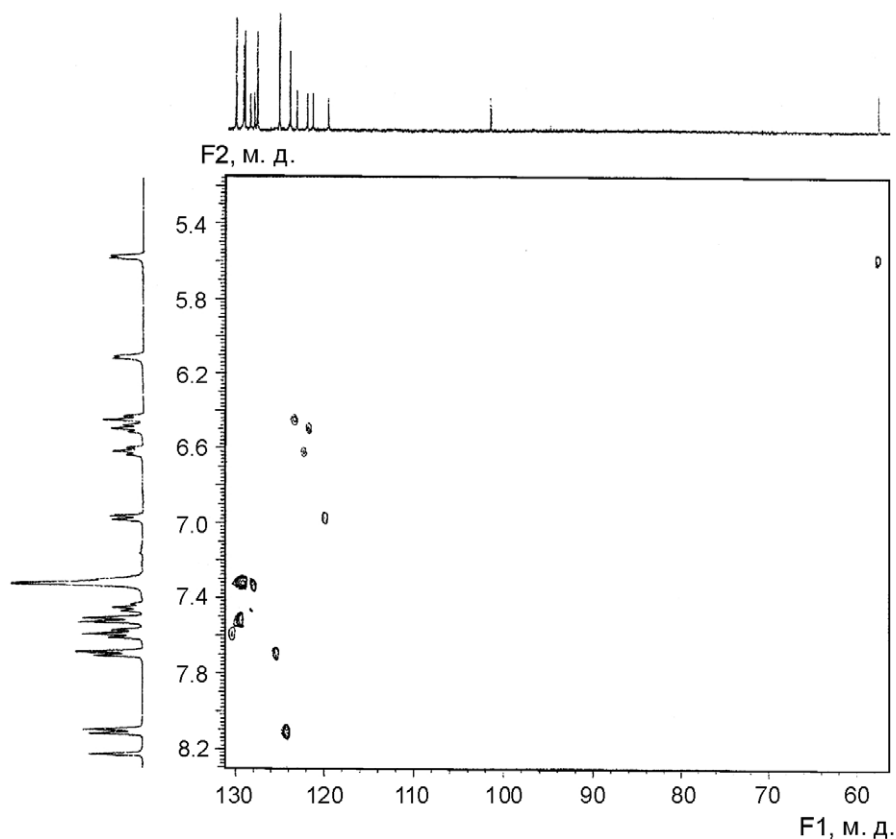
аминогруппы, проявляющейся в виде дублета, т. е. расположенной в положении 5 рядом с фрагментом CHAg. Напротив, протон при атоме азота в положении 10 резонировал практически без изменений интегральной интенсивности, что обусловлено существенной заторможенностью процесса его дейтерообмена, возможно, из-за стерической блокировки соседним N-фенильным заместителем. Строение соединения **ба** доказано окончательно на основании двумерных гетероядерных корреляционных спектров НМQC и НМВС. Спектр НМQC (см. рис.) позволил установить сочленение атомов водорода с конкретными атомами углерода, и тот факт, что в состав молекулы входят два неэквивалентных атома водорода, связанных с атомами азота. Дополнительное подтверждение строения дает корреляция взаимодействия протонов с атомами углерода через одну и несколько связей (табл. 3). Анализ полученных результатов подтверждает порядок взаимосвязывания атомов молекулы, присущий только структуре **ба**.

Т а б л и ц а 3

Данные корреляции атомов ^1H с атомами ^{13}C в соединении **ба**, найденные в *cosy*-эксперименте

Химический сдвиг ^1H , δ , м. д.	Химические сдвиги атомов ^{13}C , взаимодействующих с протоном, δ , м. д.	
	Спектр НМQC (взаимодействие через одну связь)	Спектр НМВС (взаимодействие через две–три связи)
5.58	57.68	152.71, 149.00, 143.11, 136.1, 129.36, 101.69
6.13	—*	136.12, 133.74, 123.35, 101.69
6.45	123.35	122.15
6.51	121.51	119.80, 136.12
6.63	122.15	123.35
6.99	119.80	136.12, 121.51
7.34	129.22, 127.80	133.74, 129.36, 128.12
7.47	128.12	130.20
7.53	129.36	57.68, 146.89, 129.36
7.61	130.20	130.20, 139.34
7.71	125.30	128.12, 125.30
8.12	124.12	152.71, 146.89, 124.12
8.24	—*	101.69, 119.80, 136.12

* Протон связан с атомом азота.



Данные C–H корреляции (HMQC) для соединения **6a**

Пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепины, согласно данным [5–7], действуют на центральную нервную систему. Известны их 1,4,5,10-тетрагидропроизводные, которые не содержат в положении 4 заместителей и получают восстановлением либо боргидридом натрия соответствующих 1,10-дигидросоединений [8], либо литийалюминийгидридом соответствующих пиразолобензодиазепин-4-онов [9]. Поэтому циклоконденсацию 5-(2-аминоанилино)-1,3-дифенилпиразола с ароматическими альдегидами можно рассматривать как новый препаративно удобный метод синтеза пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов, позволяющий получать ранее недоступные соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений **6a–f** проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Перед выполнением элементного анализа и спектральных исследований соединения **6a–d,f** сушили 2 ч при 150 °С, а **6e** – 6 ч при 115 °С в вакууме водоструйного насоса. Спектры ЯМР ¹H соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, стандарт ТМС. Эксперименты по записи двумерных спектров ЯМР ¹H и ¹³C, а также нахождению корреляции C–H для соединения **6a** проводили на спектрометре Меркури 400 (400 МГц) фирмы Varian.

4-(4-Нитрофенил)-1,4,5,10-тетрагидро-1,3-дифенилпиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепин

(ба). Смесь 0.326 г (1 ммоль) соединения **1** и 0.136 г (1.1 ммоль) альдегида **4а** в 2 мл толуола кипятят при нагревании на масляной бане (120 °С) в течение 1 ч. После остывания желтый осадок продукта отфильтровывают, промывают толуолом. Соединение после высушивания образуется в аналитически чистом состоянии. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м. д.: 57.68 (C₍₄₎); 101.69 (C_(3a)); 119.80 (C₍₉₎); 121.51 (C₍₇₎); 122.15 (C₍₈₎); 123.35 (H-6); 124.12 (1,4-C₆H₅ C₍₃₎, C₍₅₎); 125.30 (NC₆H₅ H-2,6); 127.80 (CC₆H₅ H-2,6); 128.12 (NC₆H₅ C₍₄₎); 128.58 (CC₆H₅ C₍₁₎); 129.22 (CC₆H₅ C₍₃₎, C₍₄₎, C₍₅₎); 129.36 (1,4-C₆H₄ C₍₂₎, C₍₆₎); 130.20 (NPh C₍₃₎, C₍₅₎); 133.73 и 133.75 (C_(9a)+CC₆H₅ C₍₁₎); 136.12 (C_(5a)); 139.34 (NC₆H₅ C₍₁₎); 143.11 (C_(10a)); 146.89 (1,4-C₆H₄ C₍₄₎); 149.00 (C₍₃₎); 152.71 (1,4-C₆H₄ C₍₁₎).

Соединения **6b,c** получают аналогично из соединения **1** и альдегидов **4b**.

4-(4-Фторфенил)-1,4,5,10-тетрагидро-1,3-дифенилпиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепин (6d). Смесь 0.326 г (1 ммоль) соединения **1** и 0.136 г (1.1 ммоль) альдегида **4d**, 2 мл этанола и 1 капли ледяной уксусной кислоты кипятят при нагревании на масляной бане (85 °С) в течение 1 ч. К кипящей смеси при перемешивании прибавляют по каплям 1 мл воды. После остывания бесцветный осадок продукта отфильтровывают, промывают смесью этанол-вода, 1 : 1. Соединение после высушивания образуется в аналитически чистом состоянии.

Соединения **6e,f** получают аналогично из соединения **1** и альдегидов **4e,f**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Б. Дзвинчук, А. В. Туров, М. О. Лозинский, *Журн. орган. фармац. химии*, **2**, № 3 (7), 41 (2004).
2. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, М. О. Лозинский, *ЖОрХ*, **34**, 727 (1998).
3. И. Б. Дзвинчук, А. В. Выпирайленко, Э. Б. Русанов, А. Н. Чернега, М. О. Лозинский, *ЖОХ*, **69**, 856 (1999).
4. И. Б. Дзвинчук, *ХТС*, 372 (2005).
5. J. Chahra, T. Hotten, US Pat. 4404137 (1983); <http://www.chemweb.com/databases/patents>.
6. G. Roma, A. Balbi, A. Ermili, E. Vigevani, *Farmaco. Ed. Sci.*, **27**, 546 (1983).
7. J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, I. A. Pullar, N. C. Tye, *J. Med. Chem.*, **32**, 2573 (1989).
8. R. Lattrell, W. Bartmann, C. Jochum, J. Musil, E. Granzer, Ger. Offen. 2707270 (1978); *Chem. Abstr.*, 54993 (1979).
9. G. R. W. Pitt, A. R. Batt, R. M. Haigh, A. M. Person, P. A. Robson, D. P. Rooker, A. L. Tartar, J. E. Trim, C. M. Yea, M. B. Roe, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 4585 (2004).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua

Поступило в редакцию 29.07.2005

^aНациональный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033,
Украина
e-mail: NMRLab@univ.kiev.ua