

УДК 547.772 + 547.892

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГИДРО-3-ФЕНИЛ-1-(2-ЦИАНОЭТИЛ)ПИРАЗОЛО [3,4-b][1,5]БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

И.Б.Дзвинчук, М.О.Лозинский

Институт органической химии НАН Украины,
02094, г. Киев, ул. Мурманская, 5. E-mail: Rostov@bpci.kiev.ua

Ключевые слова: альдегиды; пиразоло[3,4-b][1,5]бензодиазепины; пиразолы

Предложен удобный метод синтеза ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-b][1,5]бензодиазепинов. Процесс основан на циклоконденсации 5-(2-аминоанилино)-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразола с ароматическими альдегидами, активированными электроноакцепторными заместителями.

THE SYNTHESIS OF 4-ARYL-1,4,5,10-TETRAHYDRO-3-PHENYL-1-(2-CYANOETHYL)PYRAZOLO [3,4-b][1,5]BENZODIAZEPINES

I.B.Dzvinchuk, M.O.Loziński

A convenient method for synthesis of the previously unknown 4-aryl-1,4,5,10-tetrahydro-3-phenyl-1-(2-cyanoethyl) pyrazolo[3,4-b][1,5]benzodiazepines has been proposed. The process is based upon the cyclocondensation of 5-(2-aminoanilino)-3-phenyl-1-(2-cyanoethyl) pyrazole with aromatic aldehydes activated by electron-accepting substituents.

СИНТЕЗ 4-АРИЛ-1,4,5,10-ТЕТРАГИДРО-3-ФЕНИЛ-1-ЦИАНОЭТИЛПИРАЗОЛО[3,4-b][1,5]БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ

І.Б.Дзвінчук, М.О.Лозинський

Запропоновано зручний метод синтезу раніше невідомих 4-арил-1,4,5,10-тетрагідро-3-феніл-1-(2-ціаноетил)піразоло[3,4-b][1,5]бензодіазепінів. Процес ґрунтується на циклоконденсації 5-(2-аміноаніліно)-3-феніл-1-(2-ціанетил)піразолу з ароматичними альдегідами, активованими електроноакцепторними замісниками.

Рециклизация — эффективный и нередко эффективный прием синтеза функционализированных гетероциклических соединений [1-6], которые могут быть использованы в разнообразных гетероциклизациях для получения новых соединений. Так, ранее нами было показано, что 2-цианоэтилгидразон 2-фенацил-1Н-бензимидазола (1) при действии трифторуксусного ангидрида высокоизбирательно претерпевает перестройку исходного

гетерокольца с образованием 5-(о-трифторацет-аминоанилино)пиразола 2, который можно за-циклизовать в 1-(5-пиразолил)бензимидазол 3 или в пиразолопиримидобензимидазол 4 [7], а при действии гидразина — дезацилировать до 5-(о-аминоанилино)пиразола 5 [8] (схема 1). Соединение 5 содержит три выраженных нуклеофильных центра (две аминогруппы и π-электроноизбыточное положение 4 пиразольного кольца), возмож-

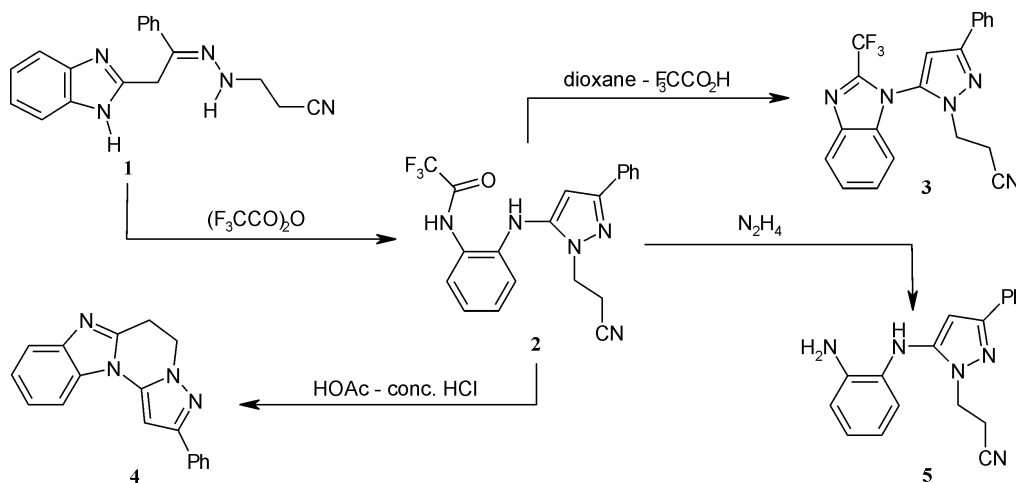


Схема 1

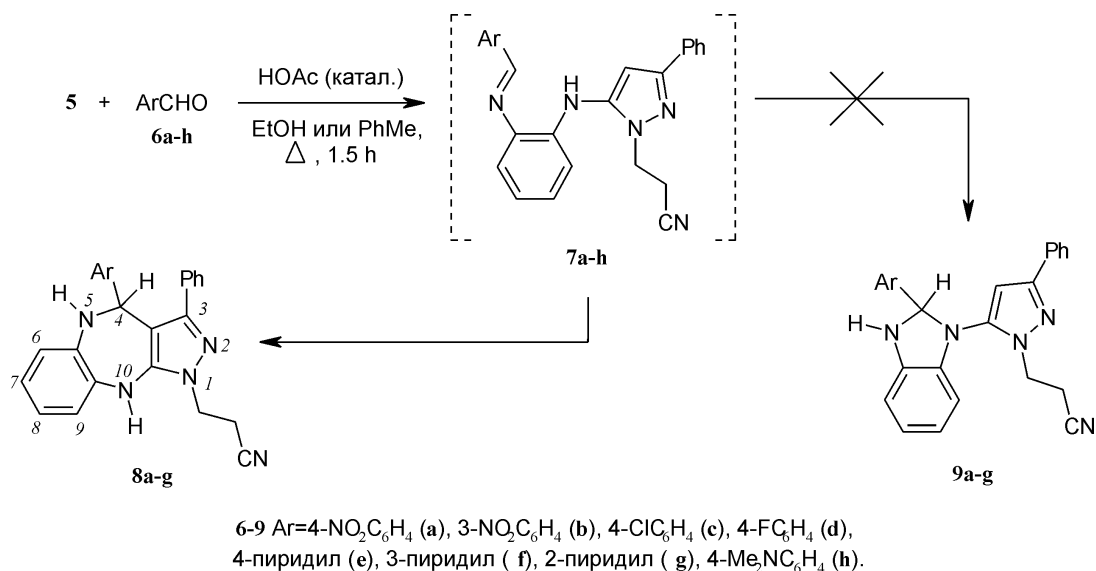


Схема 2

ность участия которых в реакции циклоконденсации с ароматическими альдегидами была непредсказуемой и изучена в представляемой работе.

Нами найдено, что взаимодействие реагентов 5 и 6a-h приводит высокоизбирательно к продуктам, строение которых зависит от реакционной способности используемого альдегида. С *p*-диметиламинобензальдегидом 6h реакция останавливается на стадии образования достаточно устойчивого основания Шиффа 7h. С более реакционноспособными альдегидами 6a-g процесс сопровождается циклизацией в результате внутримолекулярного *C*-аминометилирования по пиразольному кольцу, что приводит к 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинам 8a-g. Продукты изомерного строения дигидробензимидазолов 9a-g не выявлены (схема 2). Впрочем их образование на промежуточных этапах процесса возможно, но при условии, что оно обратимо. Данное допущение естественно, поскольку образование аминаля из имина — типично обратимое превращение. Такие обстоятельства не могут препятствовать протеканию всей реакции циклизации по основному направлению (ведущему к продуктам 8a-g), которое предпочтительнее тем, что связано с формированием достаточно прочной углерод-углеродной связи. В случае взаимодействия с альдегидами, имеющими промежуточную реакционную способность (бензальдегидом, *p*-метоксibenзальдегидом), образуются неидентифицированные смеси продуктов.

Реакция гладко протекает при кипячении в этаноле или толуоле в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты и завершается за 1,5 ч. Выходы продуктов 7h составляют 83%, а 8a-g — 73-93%.

Состав и строение полученных соединений подтверждены элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ¹H (табл. 2).

Спектры свидетельствуют, что все синтезированные соединения 8a-g имеют строение единого

типа, поскольку сигналы протонов фрагментов, имеющихся в каждом из них (фенильного и *o*-фениленового колец, amino-, неароматической метиновой и цианоэтильной группы), проявляются в узких интервалах значений химических сдвигов, причем изменяются вполне закономерно с изменением природы заместителя Ar. Группа N-CH₂ проявляется триплетным сигналом только в 4- и 3-пиридилзамещенных соединениях 8e,f, а в остальных — в виде сложного мультиплета, что, вероятно, обусловлено существованием пространственных помех для свободного вращения вокруг связи C-N. Особо характерно, что почти во всех соединениях протоны *C*-фенильного кольца проявляются в виде общего узкого мультиплета в интервале 7.28-7.31 м. д. В данном случае причина отсутствия дифференциации *o*-, *m*- и *p*-протонов обусловлена невозможностью расположения фенильного и пиразольного колец в одной плоскости из-за пространственных помех со стороны соседней группы CNAr. Исключением из этих примеров является 2-пиридилзамещенное соединение 8g, в котором пиридиновый атом азота оказывает дезэкранирующее влияние на *o*-протоны группы CPh. Очевидно, что такие пространственные влияния могут реализоваться только в структурах 8 и невозможны в структурах изомерного типа 7 и 9.

Очевидно также, что структуры типа 7 и 9 содержат одну группу NH, а типа 8 — две. Мы изучили дейтерообмен соединения 8a и выявили исчезновение в спектре двух однопротонных сигналов: одного дублетного и одного синглетного, что позволяет отнести их к аминогруппам положений 5 (рядом с фрагментом CNAr) и 10 соответственно. Кроме того, обнаружено и ожидаемое для структуры типа 8 превращение дублетного сигнала CNAr в синглет.

Спектр соединения 7h существенно отличается от вышеупомянутых. Раздельно резонируют *o*-, *m*-

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
7h	C ₂₇ H ₂₆ N ₆	$\frac{74,45}{74,63}$	$\frac{6,27}{6,03}$	$\frac{19,25}{19,34}$	182,5-184	83
8a	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	$\frac{68,72}{68,80}$	$\frac{4,51}{4,62}$	$\frac{19,16}{19,25}$	229-230,5	93
8b	C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	$\frac{68,78}{68,80}$	$\frac{4,47}{4,62}$	$\frac{19,19}{19,25}$	186,5-188	82
8c	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅	$\frac{70,44}{70,50}$	$\frac{4,66}{4,73}$	$\frac{16,37}{16,44}$	193,5-195	76
8d	C ₂₅ H ₂₀ FN ₅	$\frac{73,27}{73,33}$	$\frac{4,81}{4,92}$	$\frac{16,98}{17,10}$	183-184,5	73
8e	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	$\frac{73,53}{73,45}$	$\frac{5,15}{5,14}$	$\frac{21,31}{21,41}$	226-227,5	86
8f	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	$\frac{73,39}{73,45}$	$\frac{5,07}{5,14}$	$\frac{21,29}{21,41}$	216-218	85
8g	C ₂₄ H ₂₀ N ₆	$\frac{73,36}{73,45}$	$\frac{5,00}{5,14}$	$\frac{21,28}{21,41}$	215-216,5	73

и p-протоны группы C-Ph, что свидетельствует об отсутствии пространственных помех для копланарного расположения фенильного и пиразольного колец. Имеется три однопротонных синглета (соответствующие протонам азометинового, пиразольного и аминного фрагментов), лишь один из которых (NH) исчезает при обработке дейтерированной водой. Весьма характерно проявление

4-(диметиламино)бензилиденового фрагмента — разброс его двух дублетных сигналов достигает 1.14 м. д., что обусловлено расположением в p-фениленовом фрагменте мощного электронодонорного и электроноакцепторного заместителей. o-Фениленовый фрагмент представлен двумя однопротонными дублетами и находящимся в более сильном поле двухпротонным мультиплетом. Прояв-

Таблица 2

Спектры ЯМР ¹N синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги (в ДМСО-D ₆), δ, м.д. (J, Гц)
7h	3,02 (6H, c, NMe ₂), 3,08 (2H, т, J=6,0, CH ₂ CN), 4,31 (2H, т, J=6,6, CH ₂ N), 6,64 (1H, c, пиразол ^{4-H}), 6,78 (2H, д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄ ^{3-,5-H}), 6,81-6,85 (2H, м, 1,2-C ₆ H ₄ ^{4-,5-H}), 7,05 (1H, т, J=6,9, CPh ^{4-H}), 7,25-7,33 (2H, два д, J=8,1, 1,2-C ₆ H ₄ ^{3-,6-H}), 7,40 (2H, т, J=7,8, CPh ^{3-,5-H}), 7,56 (1H, c, NH, обменивается с D ₂ O), 7,83 (2H, д, J=7,5, CPh ^{2-,6-H}), 7,92 (2H, д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄ ^{2-,6-H}), 8,60 (1H, c, CH=N)
8a	3,09 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,53 (2H, м, CH ₂ N), 5,51 (1H, д, J=5,1, 4-H, после дейтерообмена превращается в c), 6,04 (1H, д, J=5,4, 5-H, обменивается с D ₂ O), 6,42 (1H, д, J=7,5, 6-H), 6,52 (1H, т, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, т, J=8,1, 8-H), 7,03 (1H, д, J=7,5, 9-H), 7,29 (5H, м, CPh), 7,45 и 8,07 (2 + 2H, два д, J=8,7, 1,4-C ₆ H ₄), 8,41 (1H, c, 10-H, обменивается с D ₂ O)
8b	3,10 (2H, т, J=6,3, CH ₂ CN), 4,53 (2H, м, CH ₂ N), 5,55 (1H, д, J=4,8, 4-H), 6,05 (1H, д, J=5,1, 5-H), 6,44 (1H, д, J=6,9, 6-H), 6,52 (1H, т, J=6,9, 7-H), 6,70 (1H, т, J=6,9, 8-H), 7,02 (1H, д, J=7,5, 9-H), 7,30 (5H, м, CPh), 7,48 (1H, т, J=8,4, 1,3-C ₆ H ₄ ^{5-H}), 7,59 (1H, д, J=7,5, 1,3-C ₆ H ₄ ^{6-H}), 7,98 (1H, д, J=6,9, 1,3-C ₆ H ₄ ^{4-H}), 8,15 (1H, c, 1,3-C ₆ H ₄ ^{2-H}), 8,41 (1H, c, 10-H)
8c	3,09 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,51 (2H, м, CH ₂ N), 5,39 (1H, д, J=4,5, 4-H), 5,90 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,43 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,52 (1H, т, J=6,9, 7-H), 6,69 (1H, т, J=7,2, 8-H), 7,00 (1H, д, J=7,1, 9-H), 7,20-7,24 (4H, м, 1,4-C ₆ H ₄), 7,28 (5H, м, CPh), 8,33 (1H, c, 10-H)
8d	3,09 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,49 (2H, м, CH ₂ N), 5,41 (1H, д, J=5,1, 4-H), 5,85 (1H, д, J=5,1, 5-H), 6,42 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,51 (1H, т, J=6,9, 7-H), 6,68 (1H, т, J=6,9, 8-H), 6,98-7,04 (5H, м, 1,4-C ₆ H ₄ + 9-H), 7,31 (5H, м, CPh), 8,31 (1H, c, 10-H)
8e	3,09 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,52 (2H, т, J=6,3, CH ₂ N), 5,38 (1H, д, J=4,5, 4-H), 6,01 (1H, д, J=5,4, 5-H), 6,44 (1H, д, J=7,8, 6-H), 6,52 (1H, т, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, т, J=7,8, 8-H), 7,02 (1H, д, J=7,8, 9-H), 7,16 и 8,38 (2 + 2H, два д, J=4,8, 4-C ₅ H ₄ N), 7,30 (5H, м, CPh), 8,40 (1H, c, 10-H)
8f	3,09 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,52 (2H, т, J=6,6, CH ₂ N), 5,47 (1H, д, J=4,8, 4-H), 5,93 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,43 (1H, д, J=7,2, 6-H), 6,52 (1H, т, J=7,2, 7-H), 6,70 (1H, т, J=6,9, 8-H), 7,03 (1H, д, J=7,8, 9-H), 7,19 (1H, м, 3-C ₅ H ₄ N ^{5-H}), 7,31 (5H, м, C-Ph), 7,51 (1H, д, J=7,8, 3-C ₅ H ₄ N ^{6-H}), 8,30 (1H, д, J=4,2, 3-C ₅ H ₄ N ^{4-H}), 8,37 (1H, c, 10-H), 8,43 (1H, c, 3-C ₅ H ₄ N ^{2-H})
8g	3,08 (2H, т, J=6,6, CH ₂ CN), 4,51 (2H, м, CH ₂ N), 5,43 (1H, д, J=5,1, 4-H), 5,82 (1H, д, J=4,8, 5-H), 6,41 (1H, д, J=6,9, 6-H), 6,49 (1H, т, J=7,8, 7-H), 6,68 (1H, т, J=8,4, 8-H), 6,97 (1H, д, J=6,9, 2-C ₅ H ₄ N ^{6-H}), 7,03 (1H, д, J=7,2, 9-H), 7,12 (1H, м, 2-C ₅ H ₄ N ^{4-H}), 7,27-7,29 (3H, м, CPh ^{3-,4-,5-H}), 7,32-7,35 (2H, м, CPh ^{2-,6-H}), 7,52 (1H, м, 2-C ₅ H ₄ N ^{5-H}), 8,35 (1H, c, 10-H), 8,50 (1H, д, J=3,9, 2-C ₅ H ₄ N ^{3-H})

ление диметиламиновой и 2-цианоэтильной групп — обычное (шестипротонный синглет и два двухпротонных триплета).

Пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепины, согласно данным [9-11], проявляют действие 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 [12], либо литий-алюминийгидридом соответствующих 4-оксосоединений [13]. Поэтому представленную нами циклоконденсацию можно рассматривать как новый метод синтеза пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов. Его явные достоинства — возможность получения ранее неизвестных 4-замещенных соединений, а также относительно доступные исходные реагенты и несложная препаративная процедура.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений 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 сушили 6 ч при 115°C в вакууме водоструйного насоса. Спектры ЯМР ¹H соединений записывали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО-*d*₆, стандарт — ТМС.

5-[4-(Диметиламино)бензилиденамино]анилин о-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразол (7h). Смесь 0,303 г (1 ммоль) соединения 5 и 0,164 г (1,1 ммоль) альдегида 6h, 2 мл этанола и 1 капли ледяной уксусной кислоты кипятят при нагревании на масляной

бане (120°C) в течение 1,5 ч. После остывания осадок продукта перемешивают с 2 мл этанола, отфильтровывают, промывают толуолом. Соединение после высушивания при 110°C в течение 5 ч образуется в аналитически чистом состоянии.

Аналогично из соединения 5 и альдегидов 6a,е синтезируют пиразолобензодиазепины 8a,е.

4-(3-Нитрофенил)-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепин (8b). Смесь 0,303 г (1 ммоль) соединения 1 и 0,166 г (1,1 ммоль) альдегида 4b, 1 мл толуола и 1 капли ледяной уксусной кислоты кипятят при нагревании на масляной бане (100°C) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют 1 мл 2-пропанола. После остывания осадок продукта отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и кристаллизуют из хлорбензола.

Аналогично из соединения 5 и альдегидов 6c, d, f, g синтезируют пиразолобензодиазепины 8c, d, f, g. Соединение 8d кристаллизуют из смеси этанол — вода (2:1).

Выводы

1. 5-(2-Аминоанилино)-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразол легко реагирует с высокореакционноспособными ароматическими альдегидами как 1,6-динуклеофил, в результате чего происходит замыкание семизвенного кольца и образование ранее неизвестных 4-арил-1,4,5,10-тетрагидро-3-фенил-1-(2-цианоэтил)пиразоло[3,4-*b*][1,5]бензодиазепинов.

2. Реакция с менее реакционноспособными альдегидами останавливается на стадии образования основания Шиффа либо протекает малоизбирательно.

Литература

1. Швайка О.П., Артемов В.Н. // *ЖОХ*. — 1972. — Т. 41, вып. 10. — С. 1788-1823.
2. Van der Plas H.C. *Ring transformation of heterocycles*. — New York etc.: John Wiley & Sons, 1972. — 2 Vol.
3. Vivona N., Buscemi S., Frenna V., Gusmano G. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1993. — Vol. 56. — P. 49-154.
4. Бабаев Е.В., Зефирова Н.С. // *ХГС*. — 1996. — №11/12. — С. 1564-1580.
5. Hajos G., Riedl Z., Kollenz G. // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — Vol. 18. — P. 3405-3414.
6. Журавель И.О., Коваленко С.М., Черных В.П., Русанова С.В. // *ЖОФХ*. — 2003. — Т. 1, вып. 3-4. — С. 21-25.
7. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // *ХГС*. — 2005. — №11. — С. 1685-1690.
8. Дзвинчук И.Б., Лозинский М.О. // *ЖОФХ*. — 2006. — Т. 4, вып. 1 (13). — С. 32-38.
9. Chakrabarti J.K., Hotten T.M. // *Pat. EP 27390 (1981); C. A.* — 1981. — Vol. 95. — P. 169232 z.
10. Roma G., Balbi A., Ermili A., Vigevani E. // *Farmaco. Ed. Sci.* — 1983. — Vol. 38, №8. — P. 546-558.
11. Chakrabarti J.K., Hotten T.M., Pullar I.A., Tye N.C. // *J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 32. — P. 2573-2582.
12. Lattrell R., Bartmann W., Jochum C. et al. // *Ger. Offen. 270270 (1978); C.A.* — 1979. — Vol. 90. — P. 54993.
13. Pitt G.R.W., Batt A.R., Haigh R.M. et al. // *Bioorg. & Med. Chem.* — 2004. — Vol. 14. — P. 4585-4590.

Надійшла до редакції 03.05.2006 р.