

УДК 547.518

Транс-1,2-БИС(1,3-ДИГИДРО-2Н-1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОН-5-ИЛ)ЦИКЛОБУТАН – НОВЫЙ ДИМЕР БЕНЗОДИАЗЕПИНОНА С ЦИКЛОБУТАНОВОЙ СВЯЗКОЙ

С.Г. Бандаев, Т.Е. Гулов, А.Н. Федотов, С.С. Мочалов

(кафедра органической химии; e-mail: ssmoch@org.chem.msu.ru)

Предложен метод синтеза димера 1,4-бензодиазепин-2-она с циклобутан-1,2-диоловой связкой. В этом димере атомы С5 мономерных гетероциклов связаны с вицинальными атомами углерода циклобутана.

Ключевые слова: транс-1,2-бис(бензо[с]изоксазол-3-ил)циклобутан, транс-1,2-бис-(1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он-5-ил)циклобутан.

В последние годы обозначился значительный интерес к синтезу и изучению возможностей использования для межнитевой шивки ДНК различных типов димерных молекул, представляющих собой систему двух фармакофорных гетероциклов, связанных линкером [1–7]. К числу таких кросс-связанных реагентов принадлежат, в частности, и димеры бензодиазепинонов типа I [4–7] (схема 1).

Из данных работ [4–7] и приведенных димерных структур I (схема 1) следует, что к настоящему времени синтезированы только димеры, в которых бензодиазепиновые циклы связаны через атомы С8 гетероцикла.

В настоящей работе мы предлагаем вариант синтеза димера, в котором бензодиазепиновые циклы связаны через атомы С5, а линкером является циклобутановое кольцо. При этом гетероциклические фрагменты расположены у соседних атомов углерода циклобутана и находятся в транс-положении.

Геометрия синтезированного биядерного 1,4-бензодиазепина задается пространственным строением транс-1,2-бис-(бензо[с]изоксазол-3-ил)циклобу-

тана (2) (схема 2) – соединения, структура которого строго доказана методом РСА [8] и бензизоксазолные фрагменты которого постадийно трансформируются в 1,4-бензодиазепиновые без нарушения пространственного расположения в циклобутановом кольце.

Вся последовательность синтеза транс-1,2-бис(1,4-бензодиазепин-2-он-5-ил)циклобутана (5) включает стереоселективную димеризацию 3-винилбензизоксазола (1) с образованием транс-1,2-бис(бензо[с]изоксазол-3-ил)циклобутана (2), восстановление гетероциклических фрагментов в последнем с образованием транс-1,2-бис-(*o*-аминобензоил)циклобутана (3), ацилирование обеих аминогрупп соединения 3 хлорангидридом бромуксусной кислоты с получением бис-ацильного производного 4 и двойную гетероциклизацию в целевой биядерный бензодиазепинон 5 под действием метанольного раствора аммиака (схема 2).

Принимая во внимание тот факт, что ключевые соединения в синтезе биядерного бензодиазепинона 5, (соединения типа 1) могут быть легко получены из замещенных *o*-нитрофенилциклопропанов [9], что

Схема 1

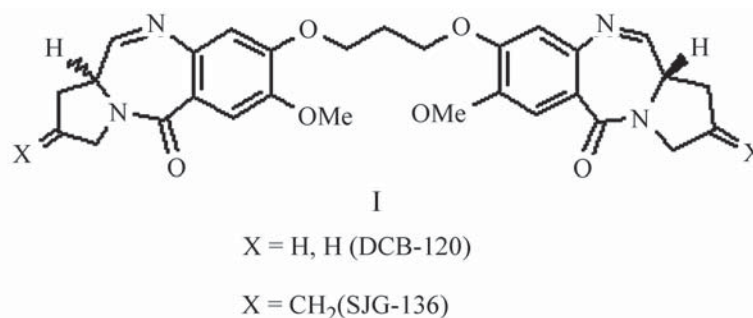
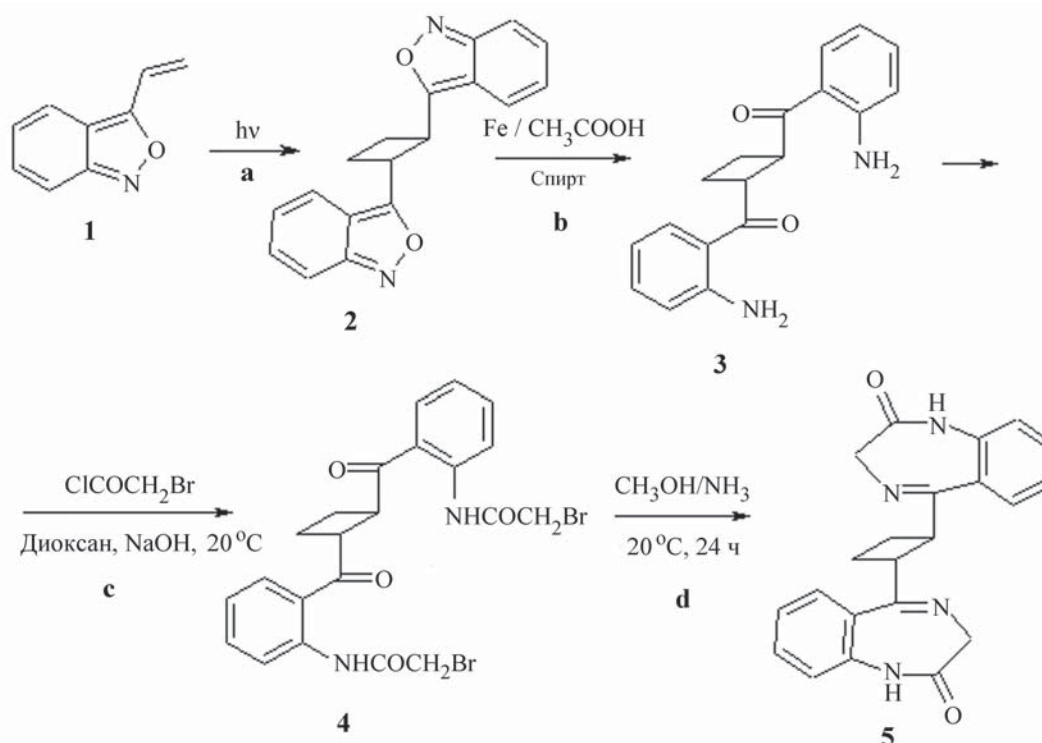


Схема 2



имеются определенные возможности вариации ацилирующих агентов (стадия «с», см. схему), а также то, что к настоящему времени разработаны методы функционализации 1,4-бензодиазепиновых гетероциклов без нарушения строения последних [10], есть все основания считать, что предполагаемая последовательность превращений соединения **1** в биядерный 1,4-бензодиазепинон **5** может рассматриваться как общий метод синтеза подобных С-5 связанных димеров.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе «Varian VXR-400» (400,13 МГц) в CCl_4 (внутренний стандарт ТМС) и CDCl_3 (стандарт – остаточный CHCl_3). ИК-спектры записывали на спектрометре UR-20 в интервале $400\text{--}3600\text{ см}^{-1}$ в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на анализаторе «Vario-11CHN». Температуры плавления определяли на приборе «Electrothermal Digital Melting Point Apparatus» (модель 1A9100). Выделение целевых веществ проводили на колонках с водной кремневой кислотой (элюент – CHCl_3 – CCl_4 , 1:1 и на Al_2O_3 II степени активности (по Брокману) – элюенты – этилацетат и метанол.

Транс-1,2-Бис(бензо[с]изоксазол-3-ил)циклобутан (2). 3-Винилбензо[с]изоксазол (**1**) 4,4 г (0,03 моль) дегазировали в вакууме, заполняли колбу азо-

том и, закрыв пробкой, оставляли на дневном свету при 20°C на 100 ч. Реакционную массу хроматографировали на колонке с Al_2O_3 и выделяли 0,77 г (17,5%) исходного соединения (**1**, элюент – CCl_4) и 3,01 г (68%) бис-гетарилциклобутана **2** (элюент – смесь CHCl_3 – CCl_4 , 1:1). $T_{\text{пл}} = 70\text{--}71^\circ\text{C}$ [5].

Транс-1,2-Бис(2-аминобензоил)циклобутан (3).

К смеси 200 мл ледяной уксусной кислоты и 50 г восстановленного Fe добавляли 2,32 г (0,008 моль) бис-гетарилциклобутана **2**, растворенного в 100 мл этанола, нагревали до 40°C , перемешивали в течение 2 ч, выливали в 300 мл H_2O и нейтрализовали 2N раствором соды. Продукт реакции экстрагировали эфиром (2×80 мл), эфирные вытяжки промывали водой и сушили MgSO_4 . Упарив растворитель, получили 1,96 г (84%) соединения **3**, $T_{\text{пл}} = 132\text{--}133^\circ\text{C}$ (эфир–пентан, 1:5). Спектр ЯМР ^1H , (в CDCl_3), δ , м.д.: 2.03–2.28 (4H, м, 2CH_2 -циклобутана); 4.46 (2H, т, 2CH -циклобутана); 6.32 (4H, уш.с, 2NH_2); 6.85 (2H, д, H-3, H-3¹ и 2H, т, H-5, H-5¹ Ar); 7.22 (2H, д, H-6, H-6¹ Ar); 7.83 (2H, д, H-4, H-4¹ Ar). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3470, 3445 (NH_2), 1695 (C=O). Найдено (%): C (73.21); H (6.28); N (9.64). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C (73,45); H (6,16); N (9,51).

Транс-1,2-Бис(2-аминобензоил)циклобутан (4). К раствору 2,94 г (0,01 моль) циклобутана **3** в 80 мл диоксана при 10°C одновремен-

но постепенно добавляли 4,7 г (0,03 моль) хлорангидрида бромуксусной кислоты и 10 мл 3N NaOH. Смесь перемешивали 1 ч при 20°C, выливали в 300 мл H₂O, экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл), экстракт промывали H₂O, сушили MgSO₄ и, упарив растворитель, остаток хроматографировали на колонке с водной кремневой кислотой (элюент – CHCl₃ – CCl₄, 1:1). Получали 3,62 г (63%) соединения **4**; $T_{пл} = 170–171^\circ\text{C}$ (EtOH). Спектр ЯМР ¹H, (в CCl₄), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.17–2.61 (4H, м, 2CH₂ циклобутана); 4.07 (4H, с, 2CH₂Br); 4.31–4.70 (2H, м, 2CH циклобутана); 7.14 (2H, д, т, *J*=8.1, 1.4, H-5, H-5¹ Ar); 7.51 (2H, д, т, *J*=8.1, 1.5, H-4, H-4¹ Ar); 7.92 (2H, д, д, *J*=8.2, 1.5, H-6, H-6¹ Ar); 8.78 (2H, д, д, *J*=8.2, 1.4, H-3, H-3¹ Ar); 12.32 (2H, уш.с, 2NH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3187 (NH), 1650, 1685 (C=O). Найдено (%): C (49,53); H (3,64); N (5,37). C₂₂H₂₀Br₂N₂O₄. Вычислено (%): C (49,28); H (3,76); N (5,22).

Транс-1,2-Бис(1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-он-5-ил)циклобутан (5). Насыщали аммиаком 60 мл метанола и к охлажденному (от –10 до 0°C) раствору добавляли эфирный раствор 0,54 г (0,001 моль) соединения **4**. Смесь выдерживали при 20°C 24 ч, растворитель и аммиак упаривали, а остаток хроматографировали на колонке с Al₂O₃ II степени активности (по Брокману), элюент – а) этилацетат, б) метанол. Получали 0,31 г (82%) бис-гетарилциклобутана **5**. $T_{пл} = 148–149^\circ\text{C}$ (из смеси этилацетат–пентан, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, (в CDCl₃), δ, м.д.: 1.73–2.54 (4H, м, 2CH₂ циклобутана); 3.97–4.45 (6H, м, 2CH циклобутана и 2 CH₂C=O); 6.97–7.79 (8H, м, Ar); 9.42 (2H, уш.с, 2NH). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3215 (NH), 1690 (C=O); 1615 (C=N). Найдено (%): C (70,23); H (5,59); N (15,01). C₂₂H₂₀N₄O₂. Вычислено (%): C (70,95); H (5,41); N (15,04).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Farmer J.D., Rudniki Ir.S.M., Suggs J. // Tetrahedron Lett. 1988. **29**. P. 5105.
2. Mitchell M.A., Johnson P.D., Williams M.G., Aristoff P.A. // J. Am. Chem. Soc. 1989. **111**. P. 6428.
3. Mitchell M.A., Kelly R.C., Wichieneki N.A., Hatzenbuehler N.T., Williams M.G., Petzold G.L., Slightom J.L., Siemieniak D.R. // J. Am. Chem. Soc. 1991. **113**. P. 8994.
4. Bose D.S., Thompson A.S., Ching J., Hartley J.A., Berardini M.D., Jenkins T.C., Neidle S., Hutleg L.H., Thurston D.E. // J. Am. Chem. Soc. 1992. **114**. P. 4939.
5. Gregson S.J., Howard P.W., Jenkins T.C., Kelland L.R., Thurston D.E. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1999. **9**. P. 797.
6. Berry J.M., Howard P.W., Thurston D.E. // Tetrahedron Lett. 2000. **41**. P. 6171.
7. Thurston D.E., Subhas Bose D., Thompson A.S., Howard P.W., Leoni A., Croker S.J., Jenkins T.C., Neidle S., Hartley J.A., Hurley L.H. // J. Org. Chem. 1996. **61**. P. 8141.
8. Мочалов С.С., Бандаев С.Г., Григорьян М.В., Чехлов А.Н., Шабаров Ю.С., Зефиоров Н.С. // ДАН РФ. 1992. **326**. С. 456.
9. Бандаев С.Г., Мочалов С.С., Гулов Т.Е. // ДАН Респ. Таджикистан. 1997. **40**. С. 32.
10. Kaur N. // Int. J. Pharm. Bio Sci. // 2013. **4**. P. 485.

Поступила в редакцию 03.02.14

**TRANS-1,2-BIS(1,3-DIHYDRO-2H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONE-5-YL)
CYCLOBUTANE – A NEW DIMER OF BENZODIAZEPINON WITH
A CYCLOBUTANE LINKER**

S.G. Bandaev, T.I. Gulov, A.N. Fedotov, S.S. Mochalov

(Division of Organic Chemistry)

Method of synthesis of dimer of 1,4-benzodiazepin-2-one with cyclobutane 1,2-diyl linker is proposed. In this dimer, C-5 atoms of monomeric heterocycles are bound to vicinal carbon of cyclobutane.

Key words: *trans*-1,2-bis(benzo[c]isoxazol-3-yl)cyclobutane, *trans*-1,2-bis-(1,3-dihydro-2H-1,4-benzo-diazepin-2-on-5-yl)cyclobutane.

Сведения об авторах: Бандаев Сироджиддин Гадоевич – профессор Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни, докт. хим. наук; Гулов Тоир Ёрович – доцент кафедры органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни, канд. хим. наук; Федотов Александр Николаевич – ст. науч. сотр. кафедры органической химии химического факультета МГУ, канд. хим. наук (fed@org.chem.msu.ru). Мочалов Сергей Сергеевич – доцент кафедры органической химии химического факультета МГУ, докт. хим. наук (ssmoch@org.chem.msu.ru).