ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1203—1206

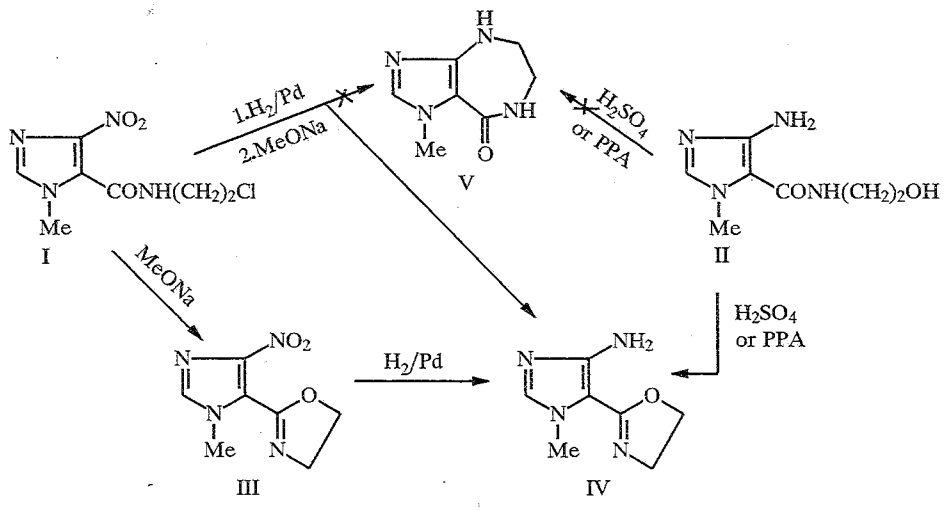
Г. Д. Калаянов, Э. И. Иванов, Л. В. Грищук

СИНТЕЗ ИМИДАЗО[4,5-*e*][1,4]ДИАЗЕПИН-8-ОНА

Разработан метод синтеза 1-метил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-е][1,4]диазепин-8-она. Показано, что при внутримолекулярной циклизации N-(2-оксиэтил)- либо N-(2-хлорэтил)амидов 1-метил-4-аминоимидазолил-5-карбоновых кислот образуются не соответствующие тетрагидроимидазо[4,5-е][1,4]диазепин-8-оны, а изомерные им 4-амино-5-(оксазолин-2-ил)имидазолы.

Ранее сообщалось о синтезе имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-8-онов внутримолекулярной циклодегидратацией N-(2-оксиэтил)амидов 4-аминоимидазолил-5-карбоновых кислот в конц. H_2SO_4 или ПФК либо восстановительной циклизацией N-(2-хлорэтил)амидов 4-нитроимидазолил-5-карбоновых кислот [1].

При попытке воспроизвести эту схему нами установлено, что вместо описанных авторами имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-8-онов образуются изомерные им 4-амино-5-(оксазолин-2-ил)имидазолы. Этот результат хорошо согласуется с известными данными [2] и ранее описан нами для аналогичных производных 1,2,3-триазола [3].

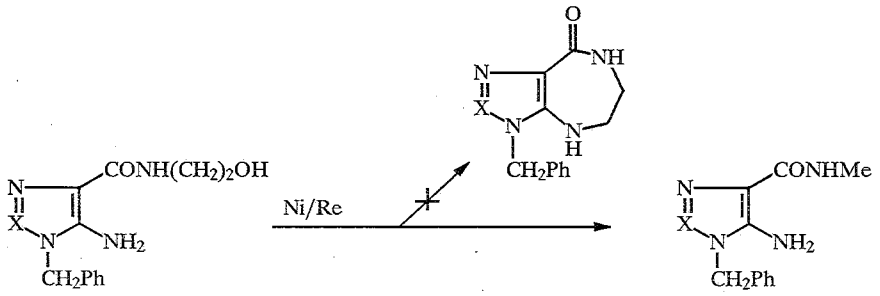


Образование имидазооксазолина IV подтверждается наличием в его спектре ПМР ($CDCl_3$) сигнала первичной аминогруппы и характером спин-спинового взаимодействия протонов групп CH_2 (два триплета, ошибочно принятых авторами в качестве подтверждения образования диазепинового цикла).

Для строгого доказательства образования имидазооксазолина IV в описанных условиях нами проведен встречный синтез. Суть его заключается в первоначальной циклизации соответствующего N-(2-хлорэтил)амида 4-нитроимидазолил-5-карбоновой кислоты I в 1-метил-4-нитро-5-(оксазолин-2-ил)имидазол III (в спектре ПМР ($CDCl_3$) которого имеется два триплета групп CH_2) с последующим восстановлением нитрогруппы. Соединение, синтезированное таким путем, оказалось идентичным

образцам, полученным при циклизации соединений I либо II в описанных авторами условиях.

Известно, что первичные амины алкилируются спиртами при кипячении в присутствии никеля Ренея [4]. Предполагается, что этот процесс включает окисление спирта в альдегид и образование основания Шиффа с последующим его восстановлением. Мы рассчитывали, что эта реакция окажется полезной при синтезе азоло[4,5-*e*][1,4]диазепинов.

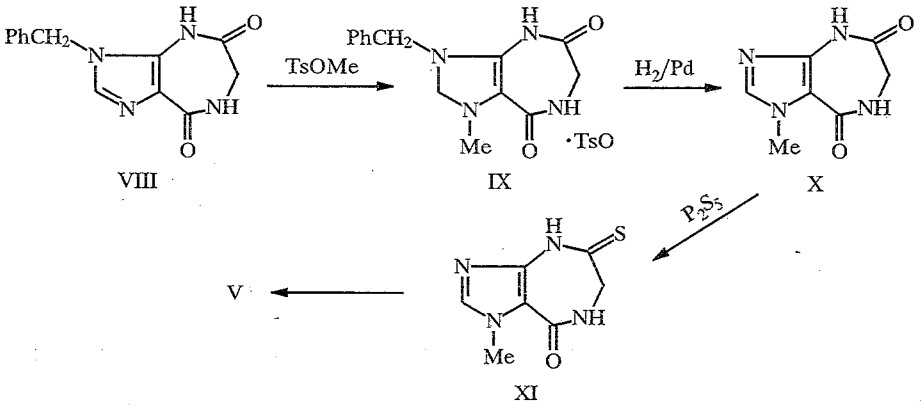


VIa, б VIIa, б

VI, VII а X = CH, б X = N

Однако при кипячении 1-бензил-4-(*β*-оксиэтиламинокарбонил)-5-аминоимидазола (VIa) либо 1-бензил-4-(*β*-оксиэтиламинокарбонил)-5-амино-1,2,3-триазола (VIб) в диоксане над никелем Ренея нами получены соответствующие метиламиды имидазола VIIa либо 1,2,3-триазола VIIб. Этот результат, очевидно, объясняется тем, что промежуточно образующиеся альдегидные производные в условиях реакции, минуя основание Шиффа, быстро окисляются в соответствующие карбоновые кислоты с последующим декарбоксилированием.

Имидазодиазепин V был синтезирован нами по схеме:



VIII IX X

V XI

Диазепин VIII [5] при нагревании в среде метилового эфира *n*-толуолсульфокислоты превращается в четвертичную имидазолиевую соль IX. Дебензилирование ее над палладиевой чернью приводило к имидазодиазепину X. Заменой амидного кислорода на серу при реакции с P_2S_5 получен соответствующий тетрагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-5-тион-8-он, который гладко десульфуризуется над никелем Ренея в диазепин V.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и оценку индивидуальности веществ проводили с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах ацетон—бензол (1 : 2), ацетон—гексан (2 : 1), хлороформ—этанол (5 : 1). ИК спектры снимали на спектрометре Specord IR-75 в хлороформе. Спектры ПМР снимали на приборе Bruker AM-250 (250 МГц) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Varian MAT-112.

1-Метил-4-нитро-5-(β-хлорэтиламинокарбонил)имидазол (I, $C_7H_9N_4O_3Cl$) и **1-метил-4-амино-5-(β-оксиэтиламинокарбонил)имидазол (II, $C_7H_{12}N_4O_2$)** синтезированы по [1].

1-Метил-4-нитро-5-(оксазолин-2-ил)имидазол (III, $C_7H_8N_4O_3$). В 20 мл абсолютного метанола растворяют 0,1 г (4,35 ммоль) натрия. К образовавшемуся раствору метилата натрия присыпают 0,5 г (2,15 ммоль) соединения I. Реакционную смесь кипятят 1 ч, метанол отгоняют досуха на роторном испарителе. К остатку приливают 50 мл H_2O и экстрагируют хлороформом (2 × 25 мл). Объединенные экстракты упаривают на роторном испарителе досуха. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон—гексан. Выход 0,3г (71%), $T_{пл}$ 154...155 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,50 (1Н., с, 2-Н); 4,51 (2Н, т, J= 9,5 Гц, CH_2); 4,16 (2Н, т, J= 9,5 Гц, CH_2); 3,86 м. д. (3Н, с, 1-CH_3). ИК спектр ($CHCl_3$): 1660 (C=N); 1540...1500 (NO_2 расщепленная); 1340...1320 $см^{-1}$ (NO_2 расщепленная).

1-Метил-4-амино-5-(оксазолин-2-ил)имидазол (IV, $C_7H_{10}N_4O$). А. Соединение II подвергают внутримолекулярной циклодегидратации в конц. H_2SO_4 [1]. Выход соединения IV 40%.

Б. В 50 мл метанола растворяют 0,2 г (1 ммоль) соединения III. Вносят равное по массе количество никеля Ренея и гидрируют при 20 °С и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (1 ч). Катализатор отфильтровывают, промывают 25 мл метанола. Метанольный раствор упаривают досуха. Остаток перекристаллизовывают из смеси ацетон—гексан. Выход 0,12 г (71%), $T_{пл}$ 154...155 °С.

Смешанная проба соединений, полученных по методу А и Б, не дает депрессии температуры плавления. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,09 (1Н, с, 2-Н); 4,78 (2Н, уш. с, NH_2); 4,31 (2Н, т, J= 9,0 Гц, CH_2); 3,97 (2Н, т, J= 9,0 Гц, CH_2); 3,75 м. д. (3Н, с, 1-CH_3). ИК спектр ($CHCl_3$): 3450 и 3370 (NH_2); 1650...1600 $см^{-1}$ (C=N, расщепленная).

1-Бензил-4-метиламинокарбонил-5-аминоимидазол (VIIa, $C_{12}H_{14}N_4O$). Смесь 0,1 г (0,4 ммоль) соединения VIa и 0,2 г никеля Ренея кипятят в 50 мл диоксана 4 ч. Катализатор отфильтровывают, промывают горячим метанолом (20 мл). Объединенные фильтраты упаривают на роторном испарителе. Остаток — масло, которое постепенно кристаллизуется при выдерживании в эксикаторе над КОН. M^+ 230. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,39...7,12 (5Н, м, Ph); 7,04 (1Н, с, 2-Н); 6,71 (1Н, уш. с, NH); 4,98 (2Н, с, CH_2); 4,70 (2Н, уш. с, NH_2); 2,91 м. д. (3Н, д, J = 5,1 Гц, CH_3).

1-Бензил-4-метиламинокарбонил-5-аминотриазол (VIIб, $C_{11}H_{13}N_5O$). Смесь 0,5 г (2 ммоль) соединения VIб и 1 г никеля Ренея в 50 мл диоксана кипятят 4 ч. Катализатор отфильтровывают, промывают горячим метанолом (2 × 25 мл). Объединенные фильтраты упаривают досуха на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывают из этанола. $T_{пл}$ 155...156 °С. M^+ 231. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,39...7,20 (5Н, м, Ph); 6,87 (1Н, уш. с, NH); 5,38 (2Н, с, CH_2); 4,84 (2Н, уш. с, NH_2); 2,96 м. д. (3Н, д, J = 5,1 Гц, CH_3).

1-Метил-3-бензил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазолий[4,5-*e*][1,4]диазепин-5,8-дион-тозилат (IX, $C_{21}H_{22}N_4O_5$). Смесь 1 г (4 ммоль) соединения VIII и 3,5 г (20 ммоль) метилового эфира *п*-толуолсульфокислоты нагревают 45 мин при 140 °С. Охлаждают и тщательно перемешивают с 50 мл ТГФ. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетоном. Выход 1,7 г (98%). $T_{пл}$ 237...238 °С. Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 11,81 (1Н, уш. с, 4-Н); 9,23 (1Н, с, 2-Н); 8,80 (1Н, т, J =5,5 Гц, 7-Н); 7,54...7,15 (9Н, м, Ph); 5,48 (2Н, с, -CH_2Ph); 4,00 (3Н, с, 1-CH_3); 3,84 (2Н, д, J = 5,5 Гц,6- Н); 2,34 м. д. (3Н, с, CH_3Ar).

1-Метил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-5,8-дион (X, $C_7H_8N_4O_2$). В 100 мл метанола растворяют 0,9 г (2 ммоль) соединения IX, вносят 0,1 г палладиевой черни и гидрируют при 20 °С и атмосферном давлении до прекращения поглощения водорода (около 6 ч). Смесь отфильтровывают, осадок на фильтре тщательно промывают горячей водой (4 × 25 мл). Фильтраты объединяют и вносят 0,12 г (2 ммоль) КОН. Затем упаривают на роторном испарителе. Сухой остаток промывают холодной водой (25 мл). Выход 0,3 г (82%), $T_{пл}$ > 340 °С (из H_2O). M^+ 180. Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 10,76 (1Н, уш. с, 4-Н); 8,02 (1Н, т, J = 5,2 Гц, 7-Н); 7,77 (1Н, с, 2-Н); 3,92 (3Н, с, 1-CH_3); 3,68 м. д. (2Н, д, J = 5,2 Гц, 6-Н).

1-Метил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-5-тион-8-он (XI, $C_7H_8N_4OS$). Смесь 0,27 г (1,5 ммоль) диазепина X и 0,33 г (1,5 ммоль) P_2S_5 в 50 мл абсолютного пиридина кипятят 10 ч. Пиридин отгоняют на роторном испарителе. Остаток растирают с 50 мл H_2O, отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этанола с водой. Выход 0,18 г (61%), $T_{пл}$ >350 °С (с разл.). M^+ 196. Спектр ПМР (ДМСО-D_6): 12,78 (1Н, с, 4-Н); 8,31 (1Н, т, J = 5,5 Гц, 7-Н); 7,85 (1Н, с, 2-Н); 4,08 (2Н, д, J = 5,5 Гц, 6-Н); 3,85 м. д. (3Н, с, 1-CH_3).

1-Метил-4,5,7,8-тетрагидро-6Н-имидазо[4,5-*e*][1,4]диазепин-8-он (V, $C_7H_{10}N_4O$). Смесь 0,2 г (1 ммоль) соединения XI и 0,5 г никеля Ренея кипятят в 50 мл ацетона 5 ч. Никель Ренея отфильтровывают, промывают на фильтре горячим метанолом. Фильтраты объединяют и упаривают на роторном испарителе. Остаток кристаллизуют из смеси метанол—бензол—гептан. Выход 0,1 г (59%), $T_{пл}$ > 200 °С (возг.). M^+ 166. ИК спектр ($CHCl_3$): 3420 (NH); 1630 $см^{-1}$ (С=О). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,17 (1Н, с, 2-Н); 5,74 (1Н, уш.с, 7-Н); 4,82 (1Н, уш. с, 4-Н); 3,47 м. д. (4Н, коалесцированный мультиплет, CH_2—CH_2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Резниченко Л. А., Кочергин П. М.* // ХГС. — 1990. — № 8. — С. 1140.
2. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: ИЛ, 1961. — Т. 5. — С. 302.
3. *Иванов Э. И., Калаянов Г. Д., Ярощенко И. М.* // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 1975.
4. *Rice R. G., Kohn E. J.* // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 4052.
5. *Иванов Э. И., Калаянов Г. Д.* // ХГС. — 1992. — № 4. — С. 511.

Физико-химический институт им. А. В. Богатского АН Украины, Одесса 270080

Поступило в редакцию 24.03.92