

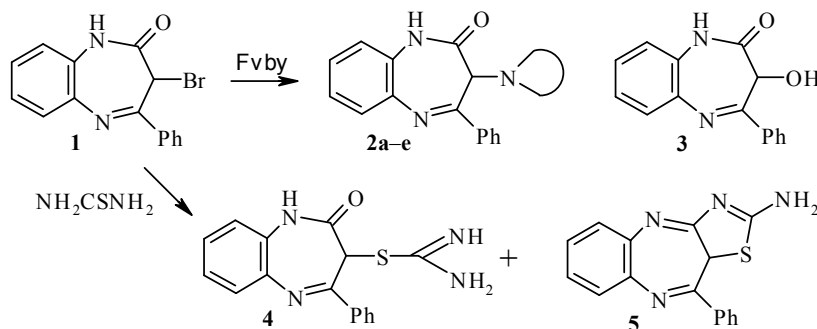
В. И. Божанов, С. П. Ивонин

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В РЯДУ 1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНА-2

Взаимодействием 3-бром-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 с циклическими аминами получены 3-аминоалкилзамещенные 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2. При использовании тиомочевины наряду с продуктом замещения выделен тиазоло [4,5-*b*][1,5]бензодиазепин.

Ключевые слова: 1,5-бензодиазепиноны-2, тиазоло[4,5-*b*][1,5]бензодиазепин, бромирование, межфазный катализ, нуклеофильное замещение.

Замещенные 1,5-бензодиазепиноны-2 обладают высокой диуретической и нейролептической активностью [1]. Цель настоящего исследования состояла в изучении реакций нуклеофильного замещения галогена в 3-бром-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноне-2 на аминные фрагменты пирролидина, пиперидина, гексагидроазепина, тетрагидроизохинолина, 2-аминопиридина. Соединение **1** получено бромированием 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 в условиях, близких к описанным в работе [2], с изменением мольного соотношения реагентов бензодиазепинон–бром, 1 : 1.25, и времени реакции до 1.5 ч, что позволило получить хроматографически чистый бромбензодиазепин **1** с выходом до 90%.



Амин в случае: **2a** – пирролидин; **b** – пиперидин; **c** – гексагидроазепин;
d – 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; **e** – 2-аминопиридин

Реакцию нуклеофильного замещения проводили в этаноле при мольном соотношении реагентов соединение **1** – амин 1 : 1.5. Соединения **2a,b** образуются при комнатной температуре; для получения соединений **2c-e** необходимо кипячение реакционной смеси. Нагревание осложняет

проведение реакции, о чем свидетельствует хроматографический контроль за ее ходом. При проведении реакции с пирролидином (получение соединения **2a**) в условиях межфазного катализа (тетрабутиламмонийбромид – 50 % NaOH – бензол) наряду с продуктом замещения брома на амин с небольшим выходом образуется 3-гидрокси-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (**3**), в ИК спектре которого наблюдается широкая полоса ассоциированных групп OH и NH в области 3565–3356 и 3180–3100 и карбонильное поглощение при 1653 см⁻¹. Увеличение времени нагревания в условиях межфазного катализа приводит к расщеплению бромидов **1** и образованию *o*-фенилендиамина.

Спектральные характеристики подтверждают структуру аминов **2** и находятся в соответствии с данными для 1,5-бензодиазепиновых систем [3]. ИК спектры содержат интенсивные полосы валентных колебаний карбонильных групп (1670–1692), полосы связей C₍₄₎=N₍₅₎ и C=C (1620–1450 см⁻¹). В спектрах ЯМР ¹H фиксируется синглетный сигнал амидного протона в области 9.35–11.04, мультиплет ароматических протонов (6.80–8.02 м. д.) и сигналы протонов заместителей.

При взаимодействии соединения **1** с тиомочевинной выделены 3-тиоуреидо-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (**4**) и 2-амино-10-фенилтиазоло[4,5-*b*][1,5]бензодиазепин (**5**). Замыкание трициклических систем для 1,5-бензодиазепинов при действии нуклеофилов отмечалось ранее [4]. Тиазольный цикл замыкается стандартным путем [5].

В ИК спектре трицикла **5** отсутствует карбонильное поглощение, интенсивность поглощения азометиновых групп увеличивается.

Характеристики соединений **2a–e**, **3**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C (растворитель)	ИК спектр, см ⁻¹	Выход, %
		C	H	N			
2a	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O	<u>74.42</u> 74.75	<u>6.10</u> 6.23	<u>13.21</u> 13.77	280–281 (ДМСО)	3160–3100, 1680, 1630, 1575–1465	68
2b	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O	<u>74.93</u> 75.24	<u>6.63</u> 6.58	<u>12.89</u> 13.17	187–188 (этанол)	3300–3100, 1685, 1625, 1580–1430	81
2c	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	<u>75.21</u> 75.68	<u>6.45</u> 6.91	<u>12.12</u> 12.61	172–173 (этанол)	3175–3040, 1675, 1620, 1560–1465	80
2d	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O	<u>78.21</u> 78.47	<u>5.35</u> 5.71	<u>11.20</u> 11.44	95–96 (этанол– вода, 1:1)	3185–3100, 1692, 1625, 1590–1475	96
2e	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O	<u>72.87</u> 73.17	<u>4.60</u> 4.88	<u>16.86</u> 17.07	269–270 (этанол)	3325–3151, 1640, 1620, 1560–1450	71
3	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70.82</u> 71.43	<u>4.64</u> 4.76	<u>11.02</u> 11.11	268–270 (метанол)	3565–3356, 3180–3100, 1653, 1620–1480	30

Масс-спектральные характеристики соединений **4** и **5** различны. Масс-спектр соединения **5** содержит интенсивные пики молекулярного M^+ 292 (60%) и фрагментарного иона 217* (70%), что соответствует отщеплению тиазольного фрагмента. Максимальным в спектре является пик 291 [M–H]. Пик молекулярного иона соединения **4** менее интенсивен M^+ 310 (26%); максимальным в спектре является пик 235, образующийся при элиминировании из молекулярного иона фрагмента $SC(NH_2)=NH$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили хроматографически на пластинках Silufol UV-254, элюент – бензол – этилацетат, 7:4. ИК спектры записаны на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР 1H регистрировали на приборе Varian VXR-300 в ДМСO- d_6 с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Varian MAT-443 с использованием системы прямого ввода образца в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

3-Бром-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (1). К 10 ммоль 4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепина-2 в 40 мл ледяной уксусной кислоты, подогретой до 35 °С, добавляют по каплям при перемешивании 12.5 ммоль брома в 5 мл уксусной кислоты. Перемешивают реакционную смесь 1.5 ч при ~20 °С. Осадок 2.7 г соединения **1** отфильтровывают, промывают разбавленным раствором аммиака, водой. Полученное вещество используют без дальнейшей очистки.

3-Пирролидино-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (2a). К 5 ммоль соединения **1** в 25 мл этанола добавляют 7.5 ммоль пирролидина и 5 ммоль триэтиламина. Через 1 сут осадок амина **2a** отфильтровывают, промывают водой. Константы соединений **2a–e** представлены в таблице. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц: 1.74 (4H, с, CH_2); 2.95, 3.18 (4H, с, CH_2N); 6.66 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 6.88–7.16 (8H, м, Het + Ph); 7.33 (1H, с, CH); 10.87 (1H, с, NH).

3-Пиперидино-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (2b). Соединение получают аналогично предыдущему, выделяют добавлением к реакционной смеси 100 мл воды. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц: 1.50 (4H, с, CH_2); 1.67 (4H, м, CH_2); 2.82–3.20 (4H, м, CH_2N); 4.76 (1H, с, CH); 6.60 (1H, д, $J = 7.8$, 6-H); 7.28–7.40 (8H, м, Ph + Ar); 10.67 (1H, с, NH).

3-Гексагидроизоазепино-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (2c). Получают аналогично. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц: 0.98 (4H, с, CH_2); 1.18 (4H, с, CH_2); 2.20–2.50 (4H, м, CH_2N); 4.96 (1H, с, CH); 7.02–7.20 (3H, м, *m*-Ph, 8-H); 7.35 (1H, д, $J = 8.1$, 6-H); 7.48–7.58 (3H, м, *p*-Ph, 7-, 9-H); 8.02 (2H, д, $J = 8.1$, *o*-Ph); 10.77 (1H, с, NH).

3-Тетрагидроизохинолино-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (2d). Получают аналогично кипячением реакционной смеси в течение 45 мин. Амин **2d** выделяют добавлением к реакционной смеси 100 мл воды. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц: 3.60–3.85 (2H, м, 4-H изохин.); 3.20–3.40 (2H, м, 2-H изохин.); 4.26 (2H, д, д, $J = 10$, $J = 6.0$, 1-H изохин.); 6.68 (1H, д, $J = 7.8$, 6-H); 6.80–7.25 (13H, м, Het + Ph + Ar); 11.04 (1H, с, NH).

3-(2-Пиридиламино)-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (2e). Получают кипячением реакционной смеси 5 ч, выпадает через 1 сут (4 °С). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц: 4.87 (2H, с, CH, C=NH); 6.61 (1H, т, $J = 7.5$, 8-H); 6.75 (1H, д, $J = 7.5$, 6-H); 6.96 (1H, д, $J = 7.5$, 7-H); 7.10 (1H, т, $J = 6.9$, Py); 7.30 (1H, д, $J = 7.5$, 9-H); 7.35–7.55 (5H, м, Ph); 7.74 (1H, д, $J = 6.9$, Py); 7.91 (2H, д, $J = 6.9$, Py); 8.81 (1H, д, $J = 6.9$, C=NH); 9.35 (1H, с, NH).

3-Гидрокси-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (3). К 10 ммоль соединения **1** добавляют 10 ммоль пирролидина, 3 мл 50% NaOH, 6 ммоль триэтиламоний-бромид в 10 мл бензола. Смесь перемешивают 1 ч при 70 °С, охлаждают, органический слой отделяют, промывают водой, сушат $MgSO_4$. Растворитель удаляют, остаток разделяют дробной кристаллизацией из смеси метанол–вода. Выделяют 1.35 г соединения **2a** и 0.8 г соединения **3**.

* Здесь и далее для пиков ионов приведены величины m/z ($I_{отн}$, %).

Взаимодействие бромида 1 с тиомочевинной. Раствор 1.6 г (5 ммоль) соединения 1 и 0.37 г (5 ммоль) тиомочевинны в 20 мл этанола кипятят 2 ч. При охлаждении выделяют 0.8 г трицикла 5, т. пл. 138–140 °С. ИК спектр (KBr), см^{-1} : 1600 (C=N), 1520–1470 (C=C), 3390–3160 (NH). Масс-спектр: 292 (60), 291 (100), 235 (15), 217 (70). Найдено, %: N 18.98; S 10.74. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: N 19.18; S 10.96.

Из фильтрата после удаления растворителя выделяют 0.4 г соединения 4. Т. пл. 236–237 °С (из этанола). ИК спектр (KBr), см^{-1} : 1630 (C=O), 1610 (C=N), 1532–1460 (C=C), 3300–3100 (NH). Масс-спектр: 310 (26), 235 (100), 194 (18.8), 133 (22.37). Найдено, %: N 18.01; S 10.32. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: N 18.06; S 10.32.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Прошкина, Дис. канд. хим. наук, Днепропетровск, 1990, 250.
2. A. Varchet, K. W. Merz, *Tetrah. Lett.*, 2239 (1964).
3. З. Ф. Соломко, В. Н. Прошкина, Н. Я. Божанова, С. В. Лобань, Л. Н. Бабиченко, *ХГС*, 223 (1984).
4. В. Н. Прошкина, З. Ф. Соломко, Н. Я. Божанова, *ХГС*, 1288 (1988).
5. В. И. Иванский, *Химия гетероциклических соединений*, Москва, 1978, 191.

*Днепропетровский государственный
университет, Днепропетровск 320625,
Украина
e-mail: cf@ff.dsu.dp.ua*

Поступило в редакцию 25.05.99