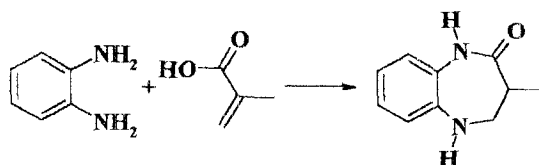


УДК 615.281:547.892

## СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 3-МЕТИЛ-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1H-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА

*Баевский А.М., Баевский М.Ю., Приходько И.М.*

Производные 2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-она привлекли внимание исследователей в последние десятилетия после того, как среди его производных были выявлены соединения, проявляющие транквилизирующую и анальгезирующую активность [1 – 4]. Впервые 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-он был синтезирован с незначительным выходом (23%) сплавлением эквимольных количеств 1,2-фенилендиамина с метакриловой кислотой [3].



Целью данной работы является анализ методик синтеза 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-она и исследование реакционной способности синтезированного соединения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуры плавления определяли на приборе ППП. Спектры  $^1\text{H-NMR}$  получены на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт -  $\text{Me}_4\text{Si}$ .

Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Merck 230-400 меш, колонка 15 x 1,8 см, элюент: бензол-гексан, 50:1.

**3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-2-он (1).** а) Раствор 21,6 г (0,2 моль) 1,2-фенилендиамина и 18,5 мл (0,22 моль) метакриловой кислоты в 100 мл 4N соляной кислоты кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. По окончании реакции реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют раствором 10% аммиака до щелочной среды (рН 8), осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из пропанола-2. Т. пл. 202-203°C. Лит. данные [3]: т. пл. 202-204°C.

б) В плоскодонную колбу с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником загружают 21,6 г (0,2 моль) 1,2-фенилендиамина, 18,5 мл (0,22 моль) метакриловой кислоты и 8,8 г (0,2 моль) метаборной кислоты (12,6 г борной кислоты), 150 мл

толуола (ксилола, бензола). Кипятят до прекращения выделения воды в насадке Дина-Старка. Растворитель отгоняют на роторном испарителе, а оставшийся осадок перекристаллизовывают из пропанола-2.

**5-бензил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-2-он (2).** а) В плоскодонной колбе растворяют в 50 мл пропанола-2 1,76 г (0,01 моль) 3-метил-1,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепинона-2 и 0,67 г (0,012 моль) гидроксида калия (1 мл триэтиламина). Добавляют 1,15 мл (0,01 моль) бензилхлорида и кипятят еще в течение 2 часов. Полученную реакцию массу отфильтровывают от неорганического остатка. Отгоняют пропанол-2 на роторном испарителе. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией. Выход 1,22 г (46%), в случае использования триэтиламина выход 1,08 г (41%). Т. пл. 133-134°C.

**5-бензоил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-2-он (3).** В плоскодонной колбе растворяют в 50 мл хлороформа 3,5 г (0,02 моль) 3-метил-1,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепинона-2, добавляют 2,46 г (0,03 моль) ацетата натрия. После чего по каплям добавляют 2,3 мл (0,02 моль) бензоилхлорида. Реакционную массу кипятят в течение 1 часа с воздушным холодильником и оставляют на ночь. Нерастворимый осадок отфильтровывают, хлороформный слой упаривают, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,35 г (85%).

**1-бутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-2-он (4).** В плоскодонной колбе растворяют в 50 мл толуола 1,76 г (0,01 моль) 3-метил-1,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепинона-2, добавляют 0,276 г (0,012 моль) металлического натрия и кипятят до полного растворения натрия. После чего добавляют 1,1 мл (0,01 моль) бутилбромиды и кипятят еще в течение 2 часов. Полученную реакцию массу отфильтровывают от неорганического остатка. Отгоняют толуол на роторном испарителе. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией. Выход маслообразного продукта 4 – 1,11 г (48 %).

**5-бензоил-1-бутил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепин-2-он (5).** В плоскодонной колбе растворяют в 50 мл толуола 2,82 г (0,01 моль) 5-бензоил-3-метил-1,3,4,5-тетрагидро-1H-бензодиазепинона-2, добавляют 0,276 г (0,012 моль) металлического натрия и кипятят до полного растворения натрия. После чего добавляют 1,1 мл (0,01 моль) бутилбромиды и кипятят еще в течение 2 часов. Полученную реакцию массу отфильтровывают от неорганического остатка. Отгоняют толуол на роторном испарителе. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией. Выход маслообразного продукта 5 – 1,1 г (33%).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы были опробованы различные методики синтеза 2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-она, использованные нами ранее в синтезе бензимидазолов [5]. Во всех случаях в качестве исходных соединений применялись 1,2-фенилендиамин и метакриловая кислота. Конденсацию проводили в органических растворителях – бензоле, толуоле и ксилоле в присутствии борных кислот (борной и метаборной). Кроме того, была воспроизведена методика синтеза бензодиазепин-2-онов в 4 N соляной кислоте описанная в статье Г. Бахмана [4]. Результаты экспериментов представлены в табл. 1.

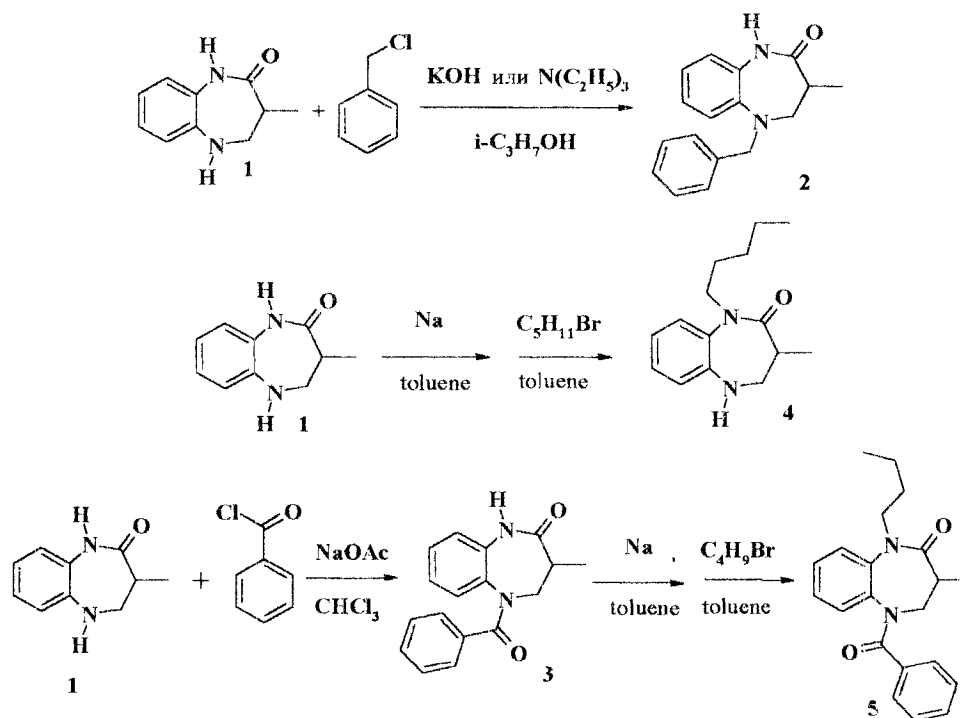
## СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Анализ полученных результатов однозначно показал, что метод синтеза 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она в толуоле в присутствии борных кислот, позволяет получить целевой продукт с более высоким выходом в достаточно мягких условиях. Повышение температуры конденсации с использованием более высококипящего растворителя (синтез 4, 6 табл. 1) приводит к уменьшению выхода, связанного с образованием большого количества продуктов осмоления. В случае использования в качестве растворителя бензола выход целевого продукта резко снижается (синтез 2 табл. 1), что связано с более низкой температурой в реакционной среде, обусловленной температурой кипения растворителя. Увеличение времени реакции не приводит к повышению выхода бензодиазепин-2-она.

Таблица 1.  
Зависимость выхода 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она от условий конденсации

№ п/п	1,2-фенилендиамин	Метакриловая кислота	Конденс агент	Растворитель	Время реакции, час	Выход	
						г	%
1	0,2 моль	0,22 моль		4 N HCl	4	3,8	10,8
2	0,2 моль	0,22 моль	HBO <sub>2</sub>	бензол	12	15,9	45,3
3	0,2 моль	0,22 моль	HBO <sub>2</sub>	толуол	2	27,2	77,4
4	0,2 моль	0,22 моль	HBO <sub>2</sub>	<i>o</i> -ксилол	2	25,7	73,1
5	0,2 моль	0,22 моль	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	толуол	2	25,2	71,7
6	0,2 моль	0,22 моль	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	<i>o</i> -ксилол	2	24,1	68,4
7	0,2 моль	0,2 моль	-	сплавл. [3]		8,1	23

Противоречивые данные имеются в литературе по алкилированию 1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она алкилгалогенидами. В одних источниках утверждается, что алкилирование протекает преимущественно в положение 1 [1], в других, что в положение 5 [2]. Нами был изучен процесс алкилирования 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она (1) в различных условиях. Оказалось, что в присутствии, как едкого кали, так и триэтиламина алкилирование протекает в положение 5, а при алкилировании натриевой соли 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она, предварительно полученной взаимодействием бензодиазепинона 1 с металлическим натрием в толуоле, основным продуктом алкилирования является 1-*N*-алкилпроизводное 2.



Строение полученных соединений подтверждено данными ПМР спектроскопии (табл. 2)

Таблица 2.  
ПМР спектры производных 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-она

Группа или атом	Химические сдвиги, м.д.				
	1	2	3	4	5
N <sup>1</sup> -H	9,42с	9,42с	-	9,42с	-
C <sup>3</sup> -H	2,58м	2,58м	2,58м	2,58м	2,58м
C <sup>3</sup> -CH <sub>3</sub>	0,89д	0,89д	0,89д	0,89д	0,89д
C <sup>4</sup> -H	3,25м	3,21м	3,31м	3,11м	3,17м
N <sup>5</sup> -H	4,92с	-	4,92с	-	-
Ar	6,92-7,24м	6,85-7,48м	6,92-7,24м		6,85-7,48м
Alk	-	4,45д, 4,40д	0,775т, 1,19к, 1,36к, 3,83м	0,79т, 1,33к, 1,56к, 3,78м	0,79т, 1,33к, 1,56к, 3,78м

**ВЫВОДЫ**

В результате выполненной работы разработан новый, эффективный метод синтеза 3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-2-она и исследована его реакционная способность.

**Список литературы**

1. Archer G. A., Sternbach L. N. The Chemistry of benzodiazepines // Chem. Rev. – 1968. – P. 747-784.
2. Соломко З. Ф., Кост А. Н. 1,5-Бензодиазепины // ХГС. – 1975. – № 11. – С. 1443-1463.
3. Пуоджюнайте Б. А., Янчене Р. А., Талайките З. А., Закс А. С., Работников Ю. М. Усачев Е. А. Синтез и биологическая активность *N*-замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензодиазепинов-2 // ХФЖ. – 1985. – С. 1195-1198.
4. Bachman G. B., Heissey L. V. Preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings // J. Am. Chem. Soc. – 1949. – V. 71. – P. 1985-1988.
5. Баевский М. Ю., Цикалов В. В., Грачев П. Ю. Конденсация *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами в присутствии борных кислот // Ученые записки Симферопольского государственного университета. Биология, химия. – 2002. – Т. 15 (54), № 1. – С. 86-88.

*Поступила в редакцию 01.03.2006 г.*