

В. И. Божанов, С. П. Ивонин

СИНТЕЗ

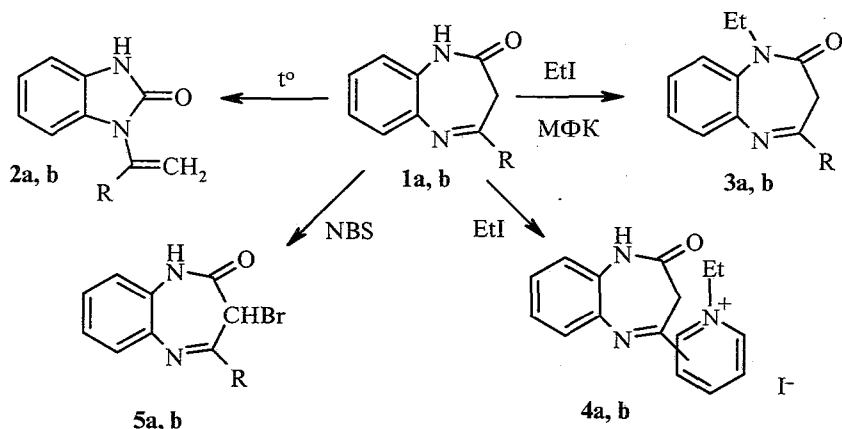
4-ПИРИДИЛ-2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНОВ-2

Конденсацией никотиноил- и изоникотиноилуксусных эфиров с *o*-енилендиамином получены 4-пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2. Алкилирование пиридилбензодиазепинонов иодистым этилом в условиях межфазного катализа протекает по амидному азоту гетероцикла, в нитрометане по азоту пиридинового заместителя, бромирование N-бромсукцинимидом проходит по положению 3 гетероцикла. Осуществлена термическая перегруппировка пиридилбензодиазепинонов в производные винилбензимидазола.

**Ключевые слова:** 1,5-бензодиазепиноны-2, алкилирование, бромирование, синтез.

Бензодиазепиновый и пиридиновый циклы входят в состав ряда известных медицинских препаратов [1]. С целью изучения реакционной способности 1,5-бензодиазепинонов, содержащих гетероциклический заместитель, получены 4-(3-пиридил)- и 4-(4-пиридил)-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2 **1a, b**, представляющие интерес не только как биологически активные вещества, но и как объекты для теоретических исследований.

Известна реакция никотиноилуксусного эфира с ароматическими диаминами [2]. Авторы на основании данных ИК спектров приписывают продуктам реакции структуру 4,5-дигидропроизводных 1,5-бензодиазепинона.



**1 - 3, 5 a R = 3-пиридил, b 4-пиридил; 4 a -3-пиридилио-, b -4-пиридилио-**

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ) соединений 1a–5a

Со- едине- ние	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)								Другие группы
	NH (1H, с)	3-Н	Ar		Протоны пиридинового заместителя				
			3Н, м	1Н, д	2'-Н (1H, с)	4'-Н (1H, д)	5'-Н (1H, д, д)	6'-Н (1H, д, $J=5$ )	
1a	10.62	3.56 (2H, с)	7.18–7.35	7.67 ( $J=7$ )	9.23	8.40 ( $J=8$ )	7.55 ( $J_1=4.5$ , $J_2=7.8$ )	8.75	
2a	11.14		6.95–7.15	6.73 ( $J=7.8$ )	8.60	7.70 ( $J=8$ )	7.39 ( $J_1=4.5$ , $J_2=8$ )	8.56	5.66 (1H, с, =CH <sub>2</sub> ); 6.32 (1H, с, =CH <sub>2</sub> )
3a		3.21 (1H, д, $J=14$ ); 4.21 (1H, д, $J=14$ )	7.42–7.60	7.67 ( $J=7.67$ )	9.34	8.62 ( $J=9$ )	7.69 ( $J_1=5$ , $J_2=8$ )	8.75	3.93 (1H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.25 (1H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 1.15 (3H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
4a	10.79	3.71 (2H, с)	7.23–7.43	7.49 ( $J=7.49$ )	9.68	9.22 ( $J=8$ )	8.30 ( $J_1=6$ , $J_2=8$ )	9.11	4.75 (2H, д, д, $J_1=8$ , $J_2=13$ , N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 1.60 (3H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
5a	11.26	6.13 (1H, с, CH-Br)	7.20–7.38	7.55 ( $J=7.55$ )	9.68	9.22 ( $J=8$ )	8.30 ( $J_1=6$ , $J_2=8$ )	9.11	

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ) соединений 1b–5b

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ м.д. ( $J$ , Гц)						Другие группы
	NH (1H, с)	3-Н	Ar		Протоны пиридинового заместителя		
			3H, м	1H, д	2'-, 6'-H (2H, д)	3'-, 5'-H (2H, д)	
1b	10.63	3.53 (2H, с)	7.21–7.36	7.44 ( $J=7.5$ )	8.76 ( $J=6.3$ )	7.95 ( $J=6.3$ )	–
2b	11.17	–	6.75–7.12	6.71 ( $J=7.5$ )	8.57 ( $J=6$ )	7.32 ( $J=6$ )	5.79 (1H, с, = CH <sub>2</sub> ); 6.42 (1H, с, = CH <sub>2</sub> )
3b	–	3.00 (1H, д, $J=14$ ); 4.11 (1H, д, $J=14$ )	7.32–7.46	7.61 ( $J=7$ )	8.78 ( $J=6$ )	7.98 ( $J=6.3$ )	3.79 (1H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.05 (1H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 0.99 (3H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
4b	10.85	3.69 (2H, с)	7.25–7.45	7.54 ( $J=7.5$ )	9.25 ( $J=6$ )	8.66 ( $J=6.3$ )	4.71 (2H, д, д, $J_1=8, J_2=15$ , N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 1.58 (3H, м, N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
5b	11.30	6.09 (1H, с, CH-Br)	7.25–7.42	7.53 ( $J=7.5$ )	8.78 ( $J=6$ )	7.97 ( $J=6.3$ )	–

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$			Выход, %
		С	Н	Н		NH	C=N, C=C	C=O	
1a	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>70.78</u> 70.89	<u>4.58</u> 4.64	<u>17.63</u> 17.72	217–218	3200–3070	1610, 1590	1670	85
2a	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>70.21</u> 70.89	<u>4.42</u> 4.64	<u>17.44</u> 17.72	163–164	3280–3050	1625, 1600	1715	48
3a	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	<u>72.15</u> 72.45	<u>5.42</u> 5.66	<u>15.42</u> 15.85	70–71	—	1615, 1575	1675	67
4a	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$	<u>48.48</u> 48.98	<u>3.90</u> 4.08	<u>10.18</u> 10.71	225–227	3125–3075	1634, 1608	1676	74
5a	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$	<u>52.84</u> 53.16	<u>3.02</u> 3.16	<u>12.89</u> 13.29	>260 (разл.)	3320–3200	1610, 1580	1675	80
1b	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>70.68</u> 70.89	<u>4.32</u> 4.64	<u>17.34</u> 17.72	207–208	3200–3050	1610, 1580	1668	82
2b	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	<u>70.28</u> 70.89	<u>4.35</u> 4.64	<u>17.45</u> 17.72	120–122	3280–3100	1620, 1600	1710	32
3b	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	<u>72.22</u> 72.45	<u>5.26</u> 5.66	<u>15.63</u> 15.85	111–112	—	1610, 1595	1685	72
4b	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$	<u>48.52</u> 48.98	<u>3.80</u> 4.08	<u>10.83</u> 10.21	220–222	3145–3070	1632, 1600	1670	60
5b	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}$	<u>52.90</u> 53.16	<u>3.02</u> 3.16	<u>13.10</u> 13.29	>220 (разл.)	3280–3100	1620, 1590	1670	88

\* Найдено, %: Br 24.86 (5a), 25.12 (5b). Вычислено, %: Br 25.32.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1a** и **b** фиксируется синглет одного амидного протона при 10.62 м. д. и синглет метиленовых протонов диазепинового цикла в области 3.5 м. д. В спектрах присутствуют сигналы протонов пиридинового цикла и сочлененного бензольного кольца (табл. 1 и 2).

Хроматографический контроль за ходом реакции показал, что образование пиридилбензодиазепинов **1a,b** сопровождается перегруппировкой бензодиазепинового цикла в бензимидазольный, что известно в ряду 1,5-бензодиазепинов [3]. Перегруппировка соединений **2b** осложняется полимеризационными процессами по винилпиридиновому фрагменту. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  бензимидазолонов **2** в отличие от бензодиазепинов **1** содержатся сигналы винильных протонов в виде двух синглетов 5.66 и 6.30 м. д. (**2a**), 6.23 и 6.42 м. д. (**2b**).

Реакции алкилирования 1,5-бензодиазепинов-2 в зависимости от соотношения реагентов и структуры алкилгалогенида могут проходить по положениям 1 и 3 гетероцикла или по атому кислорода карбонильной группы [4] или по пиридиновому атому азота [5]. Реакцию алкилирования бензодиазепинов **1** изучали с использованием иодистого этила в нитрометане или в условиях межфазного катализа (тетрабутиламмонийбромид-50% раствор NaOH-бензол). Нами найдено, что алкилирование в нитрометане при соотношении реагентов диазепин-йодэтан, 1:2, идет по атому азота пиридинового цикла с образованием соединений **4**. В ИК спектрах продуктов реакции сохраняются полосы поглощения групп NH и CO, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  N-этильный заместитель пиридинового цикла проявляется двумя сигналами: квадруплетом метиленовых протонов и триплетом протонов метильной группы. Алкилирование в условиях МФК проходит по амидному атому азота гетероцикла. В ИК спектрах отсутствует поглощение группы NH. В отличие от незамещенных или алкилированных по азоту пиридинового цикла продуктов, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  N<sub>(1)</sub>-алкилзамещенных производных 1,5-бензодиазепинов метиленовые протоны 3-Н гетероцикла становятся неэквивалентными и представлены двумя дублетами, что можно объяснить конформационными особенностями 1,5-бензодиазепиновых структур [4, 6].

Бромирование бензодиазепинов **1** молекулярным бромом или N-бромсукцинимидом проходит региоселективно по положению 3 гетероцикла с образованием 3-бромпроизводных **5**, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  которых имеется синглетный сигнал метинного протона в области 6.00-6.20 м. д., сигнал метиленовых протонов исчезает.

Согласно результатам фармакологических исследований соединения **1a** и **3a** проявляют четкую противосудорожную и транквилизирующую активность.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли хроматографически на пластинках Silufol UV-254, ИК спектры получали на спектрометре Specord IR-75 (таблетки KBr), спектры ЯМР  $^1\text{H}$  - на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСO-d<sub>6</sub>.

**4-Пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2 (1).** К кипящей смеси 1.08 г (10 ммоль) *o*-фенилендиамин в 80 мл ксилола добавляют по каплям 2.32 г (12 ммоль) никотиноил- или изоникотиноилуксусного эфира в 20 мл ксилола. Реакционную смесь кипятят 45 мин. Из охлажденной смеси отфильтровывают бензодиазепин **1**. Кристаллизуют из нитрометана.

**Термическая перегруппировка 4-пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 (2).** Нагревают 0.60 г (2.5 ммоль) соединения **1** при температуре 180–190 °С в течение 15–20 мин. Охлажденный плав промывают горячим ацетоном. Твердый осадок – хроматографически чистый бензодиазепин **2а**. Для выделения соединения **2б** не растворившийся в ацетоне остаток хроматографируют на колонке с силикагелем в системе этанол–этилацетат, 1 : 2. Выделяют 0.19 г соединения **2б** и 0.24 г смеси продуктов полимеризации бензимидазолон **2в**.

**1-Этил-4-пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2 (3).** Смесь 0.50 г (2.1 ммоль) диазепинона **1**, 0.33 г (2.1 ммоль)  $C_2H_5I$ , 0.032 г тетрабутиламмонийбромида, 3 мл 50% раствора NaOH и 10 мл бензола нагревают при перемешивании при 60–65 °С до прозрачности органического слоя. Бензольный слой отделяют, промывают водой, сушат  $MgSO_4$ . Растворитель удаляют, остаток кристаллизуют из гексана.

**Иодиды 4-(N-этилпиридинио)-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 (4).** Кипятят 0.6 г (2.5 ммоль) диазепинона **1** и 0.8 г (5 ммоль)  $C_2H_5I$  в 30 мл нитрометана. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Кристаллизуют из нитрометана.

**3-Бром-4-пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2(5).** Раствор 0.32 г (1.35 ммоль) соединения **1**, 0.32 г (1.8 ммоль) бромсукцинимид кипятят 3 ч, сукцинимид отделяют, фильтрат упаривают. Остаток промывают раствором аммиака, этанолом, кристаллизуют из  $CCl_4$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 1998.
2. R. Barchet, K. W. Metz, *Tetrahedron Lett.*, 2239 (1964).
3. В. Д. Орлов, Н. Н. Колос, Б. М. Золотарев, *ХТС*, 390 (1983).
4. G. Vernin, H. Domloj, C. Siv, J. Motzger, A. Archavlis, J. R. Llinas, *Chemica Scripta*, 157 (1980).
5. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985.
6. F. Malik, M. Hassan, D. Rosenbaum, H. Duddek, *Magn. Reson. Chem.*, 27, 391 (1989).

Днепропетровский национальный  
университет,  
Днепропетровск 49625, Украина  
e-mail: cf@ff.dsu.dp.ua

Поступило в редакцию 23.10.2000