

Р. Янчене, З. Стумбравичюте, Л. Плечкайтене, Б. Пуоджюнайте

ТАУТОМЕРИЯ ТИОАМИДНОЙ ГРУППЫ В 4-МЕТИЛ-7-НИТРО-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ТИОНЕ

При взаимодействии 4-метил-7-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она с пентасульфидом фосфора образуются соответствующий бензодиазепинтион-2 и его тиольный таутомер, которые через 2-метилмеркаптопроизводное были превращены в 4-(2-ацетилгидразино)-2-метил-8-нитро-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин.

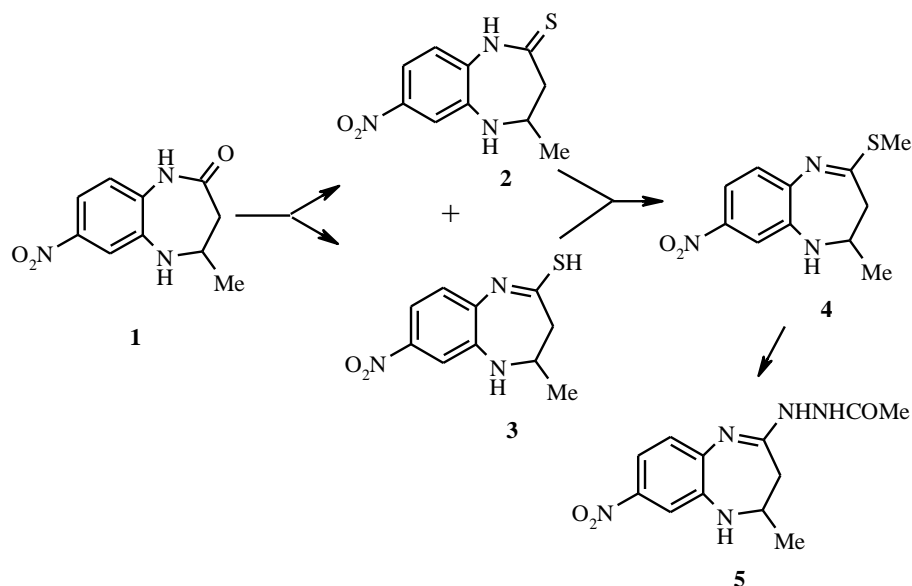
Ключевые слова: 4-метил-7-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензодиазепин-2-тион, тион-тиольные таутомеры.

Традиционный путь получения гетероциклических тиолактамов тионированием дигидро- и тетрагидро-1,5-бензодиазепинонов-2 описан в работах [1, 2]. При взаимодействии 8-R-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-онов (R = H, Cl, CH₃O, CH₃) или их N-метилпроизводных с пентасульфидом фосфора образуются соответствующие диазепинтионы [1]. Авторами работы на основании спектроскопических данных подтверждено, что в растворах различной полярности дигидробензодиазепинтионы существуют преимущественно в тионной форме.

Мы установили, что реакция 4-метил-7-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2-она (**1**) [3] с пентасульфидом фосфора в кипящем безводном пиридине протекает, как свидетельствует хроматографический контроль, с образованием смеси соединений **2** и **3** с общим выходом до 75%. Кристаллизация смеси из этилацетата позволила получить хроматографически чистый диазепинтион **2** и иминтиольный таутомер **3**. Соотношение таутомеров **2** и **3** 1:2. Соединения **2** и **3** плавятся при разных температурах и обладают уникальными УФ, ИК спектрами и спектрами ЯМР ¹H. Электронный спектр поглощения в УФ области соединения **3** имеет длинноволновые максимумы при 438 и 397 нм, что свидетельствует об образовании сопряженного структурного фрагмента.

Алкилированием соединений **2** и **3** иодистым метилом в условиях межфазного катализа в толуоле и 40% водном растворе КОН получено S-метилпроизводное **4**, которое легко вступает в реакцию с ацетилгидразином, образуя кристаллическое ацетилгидразинопроизводное **5**. Смесь сырых и перекристаллизованных образцов соединения **5**, полученных из **2** и **3**, не дает депрессии температуры плавления. Спектры ЯМР ¹H идентичны.

В отличие от тетрагидро-1,5-бензодиазепин-2-тионов, содержащих только алкильные заместители в гетерокольце [2], в случае 7-нитропроизводного **2** впервые наблюдается образование стабильной тиольной формы **3**.



Полученные данные свидетельствуют о влиянии нитрогруппы в положении 7 бензольного кольца на прототропную подвижность атома водорода тиаמידной группы. Влияние электроноакцепторного заместителя на реакционную способность амидной группы было отмечено ранее при изучении N-алкилирования 7-нитрозамещенного бензодиазепинона **1** [4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры получены на спектрофотометре Specord UV-vis (в этаноле), ИК спектры – на приборе Perkin-Elmer FT Spectrum BX II (в таблетках KBr). Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Tesla BS-587 A (80 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент бензол–метилловый спирт, 6:1 (А), и бутиловый спирт–уксусная кислота–вода, 4:1:2 (Б).

Тионилирование 4-метил-7-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-она (1). Суспензию 1.1 г (5 ммоль) P_2S_5 в 150 мл абсолютного пиридина перемешивают при кипячении 1 ч, затем добавляют 1.1 г (5 ммоль) бензодиазепинона **1** и смесь кипятят еще 1.5 ч. После охлаждения раствор сливают со смолистой массы и упаривают в вакууме досуха. Остаток при кипячении растворяют в 200 мл дихлорэтана, отфильтровывают, промывают насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , водой, сушат Na_2SO_4 и упаривают. При кристаллизации полученного твердого вещества из EtOAc поочередно выпадает 0.6 г (50%) соединения **3** и 0.3 г (25%) соединения **2**.

4-Метил-7-нитро-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,5-бензодиазепин-2-тион (2). Т. пл. 234–236 °С (оранжевые кристаллы); R_f 0.46 (А). По данным работы [5], (+)-энантиомер, т. пл. 246 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 413 (4.27), 363 (4.15), 308 (4.22), 246 (3.90). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1139 (C=S), 1340, 1517 (NO_2), 3176–3394 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 1.27 (3H, д, CH_3); 2.67–3.17 (2H, м, CH_2); 3.88 (1H, м, CH); 6.33 (1H, уш. с, NHCH); 7.22 (1H, д, $J_{89} = 8.8$, 9-H); 7.56 (1H, д, д, $J_{68} = 2.4$, $J_{89} = 8.8$, 8-H); 7.81 (1H, д, $J_{68} = 2.4$, 6-H); 12.05 (1H, уш. с, NHCS). Найдено, %: С 50.47; Н 4.45; N 17.56. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 50.62; Н 4.67; N 17.71.

4-Меркапто-2-метил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин (3). Т. пл. 179–181 °С (красные кристаллы); R_f 0.33 (А). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 438 (4.62), 397 (4.41), 297 (4.14), 241 (4.60). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1336, 1522 (NO_2), 1570, 1620 (C=N), 2550–2620 (две полосы поглощения очень слабой интенсивности могут быть отнесены к валентным колебаниям группы S–H), 3151–3270 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.24 (3H, д,

CH₃); 2.40–3.00 (2H, м, CH₂); 3.74 (1H, м, CH); 6.34 (1H, уш. с, NH); 7.54 (2H, м, 6- и 7-Н); 7.83 (1H, м, 9-Н). Найдено, %: С 50.39; Н 4.37; N 17.87. С₁₀Н₁₁Н₃О₂S. Вычислено, %: С 50.62; Н 4.67; N 17.71.

2-Метил-4-метилмеркапто-8-нитро-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин (4). К смеси 0.6 г (2.5 ммоль) соединения **3**, 0.62 мл (10 ммоль) иодистого метила, 0.74 г (3.25 ммоль) бензилтриэтиламмонийхлорида в 45 мл толуола при перемешивании добавляют 4 мл 40% водного раствора КОН и выдерживают в течение 1ч при 60 °С. Реакционный раствор промывают водой до нейтрального pH и сушат Na₂SO₄. После отгонки толуола получают метилмеркаптопроизводное в виде густого масла с примесями твердого исходного вещества. Смесь растворяют в 75 мл диэтилового эфира и фильтруют. После отгонки растворителя получают 0.43 г (67%) продукта **4** в виде масла. Полученное вещество используют без дальнейшей очистки. Светло-желтое масло, *R_f* 0.67 (А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.32 (3H, д, CH₃); 2.48 (3H, с, SCH₃); 2.39–2.79 (2H, м, CH₂); 3.52 (1H, уш. с, NH); 4.07 (1H, м, CH); 7.20 (1H, д, *J*₆₇ = 8.8, 6-Н); 7.61 (1H, д, *J*₇₉ = 2.4, 9-Н); 7.74 (1H, д, д, *J*₆₇ = 8.8, *J*₇₉ = 2.4, 7-Н).

Аналогично из 0.3 г (1.26 ммоль) соединения **2** получают 0.22 г (72%) метилмеркаптопроизводного **4**. Полученное вещество хроматографически однородное в системе растворителей А с образцом, полученным из таутомера **3**.

4-(2'-Ацетилгидразино)-2-метил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин (5). Смесь 0.43 г (1.7 ммоль) соединения **4** (полученного из соединения **3**) и 0.23 г (3.1 ммоль) ацетилгидразина в 25 мл абсолютного спирта перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси изопропилового и метилового спиртов, 3:1. Получают 0.36 г (76%) соединения **5**. Т. пл. 217–219 °С (желтые кристаллы), *R_f* 0.69 (Б). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д., *J* (Гц): 1.21 (3H, д, CH₃); 1.93 и 2.08 (3H, с и с, CH₃CO); 2.08–2.80 (2H, м, CH₂); 3.79 (1H, м, CH); 5.70 (1H, уш. с, NHCH); 7.05 и 7.10 (1H, д и д, *J*₆₇ = 8.8, 6-Н); 7.59–7.80 (2H, м, 7- и 9-Н); 8.79, 9.76, 9.90 (2H, уш. с, NHNH). Найдено, %: С 52.25; Н 5.65; N 25.58. С₁₂Н₁₅Н₅О₃. Вычислено, %: С 51.98; Н 5.45; N 25.26.

Аналогично из 0.22 г (0.9 ммоль) соединения **4** (полученного из соединения **2**) выделяют 0.16 г (66%) соединения **5**. Т. пл. 216–218 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. З. Ф. Соломко, П. А. Шарбатян, А. А. Гапонов, В. И. Авраменко, *XTC*, 396 (1990).
2. В. Puodžiūnaitė, L. Kosychova, R. Jančienė, Z. Stumbrevičiūtė, *Monatsh. Chem.*, **128**, 1275 (1997).
3. Б. А. Пуоджюнайте, Р. А. Янчене, З. А. Стумбрявичюте, *XTC*, 957 (1988).
4. Б. А. Пуоджюнайте, Р. А. Янчене, П. Б. Терентьев, К. А. Абдурахманов, Г. Джумакулиев, *XTC*, 959 (1992).
5. F. Malik, M. Hasan, K. M. Khan, S. Perveen, G. Snatzke, H. Duddeck, W. Voelter, *Liebigs Ann. Chem.*, 127 (1996).

Институт биохимии,
Вильнюс LT-2600, Литва
e-mail: apalaima@bchi.lt

Поступило в редакцию 30.05.2001
После переработки 01.09.2001