

2. Soroka, V.R., Geutskaya, G.I., Valyichevtseva, L.G. Endokrinologiya. Respubl. mezhved. Sbornik, 1989, p. 45 - 49.
3. Chernushenko, E. A., Vinichenko, I. G. Visn. Dnipropetr. univ.: Meditsina i ohorona zdorov'ya, 2003, no. 4, p. 117-120.
4. Drago, R. Fizicheskie metody v neorganicheskoy himii, M.: Mir, - 1967. – 448 p.
5. Bellami, L. Infrakrasnyie spektryi slozhnyih molekul, Moskow: Mir, 1963, 337 p.

Надійшла до редколегії 29.06.13

УДК 547.892

A. A. Gaponov*, A. A. Anishchenko

*Oles Honchar Dnipropetrovsk National University, 72, Gagarin Ave.,
Dnipropetrovsk 49010, Ukraine*

CHEMICAL PROPERTIES OF 2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINONE-2 DERIVATIVES – A REVIEW

О. О. Гапонов, А. О. Аніщенко

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, пр. Гагаріна, 72,
Дніпропетровськ 49010, Україна*

ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2,3-ДИГІДРО-1H-1,5-БЕНЗОДІАЗЕПІНОНУ-2 – ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

А. А. Гапонов, А. А. Анищенко

*Днепрпетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,
Днепрпетровск 49010, Украина*

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-1H-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНА-2 – ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представители конденсированных гетероциклических систем, содержащие два атома азота в семичленном кольце – бензодиазепины и их производные, являются интересными и важными объектами как в теоретическом, так и в прикладном аспектах. Они привлекают пристальное внимание исследователей в связи с высокой и разнообразной биологической активностью, присущей представителям этого класса. Среди них найдены транквилизаторы, вещества, обладающие седативным, анальгетическим, антиконвульсивным, противовоспалительным и противоопухолевым действием.

Наличие в молекулах 1,5-бензодиазепинов нескольких реакционных центров предопределяет разнообразие направлений реакций с электрофильными и нуклеофильными реагентами различных типов.

В обзоре рассмотрены реакции электрофильного замещения производных 2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (нитрование, галогенирование, алкилирование, ацилирование, формилирование и другие). Приведенные данные свидетельствуют, что направление реакций определяется строением как субстрата, так и электрофильного агента, и также может зависеть от условий проведения реакций: температуры, продолжительности, природы растворителя.

Проведен анализ реакций 1,5-бензодиазепинонов-2 с нуклеофильными реагентами (гидразингидратом, бензилгидразином, гидроксиламином, производными пиперазина). Особое

* Corresponding author: Tel.: +380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: gaponov_aa@mail.ru

внимание уделено реакциям рециклизации семизвеного цикла. Рассмотрены особенности реакций получения 1,5-бензодиазепинов с аннелированными циклами.

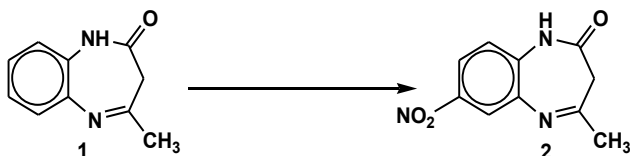
Ключевые слова: 1,5-дигидробензодиазепиноны-2, биологическая активность, реакции электрофильного замещения, реакции с нуклеофильными реагентами.

Введение. Большое внимание, уделяемое химии бензодиазепинов, обусловлено высокой и разнообразной биологической активностью соединений этого ряда. Среди последних наиболее обстоятельно изучены 1,4-бензодиазепины, многие из них нашли широкое применение в лечебной практике. Менее изученными в этом плане являются дигидро-1,5-бензодиазепиноны.

Проведенные ранее исследования показали, что многие представители этого класса проявляют разнообразную биологическую активность (анальгетическую, противовоспалительную, жаропонижающую, противосудорожную и другие). [1-3]. Наличие в молекулах 1,5-бензодиазепинов нескольких реакционных центров предопределяет разнообразие направлений реакций с электрофильными и нуклеофильными реагентами различных типов.

В настоящем обзоре рассматриваются реакции 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с электрофильными и нуклеофильными реагентами. Данная работа является продолжением обзора [3], посвященного методам синтеза и изучению биологической активности производных 1,5-бензодиазепинонов-2. Обзор содержит обсуждение доступной литературы по 2012 г. включительно.

Взаимодействие производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с электрофильными реагентами. Из реакций электрофильного замещения наиболее полно изучены реакции нитрования, галогенирования, алкилирования, ацилирования и формилирования. Так, еще в 1974 г. Пуоджюнайте и Талайките [4] установили, что нитрование 4-метил-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 (**1**) смесью азотнокислого калия и серной кислоты приводит к образованию 7-нитропроизводного (**2**).



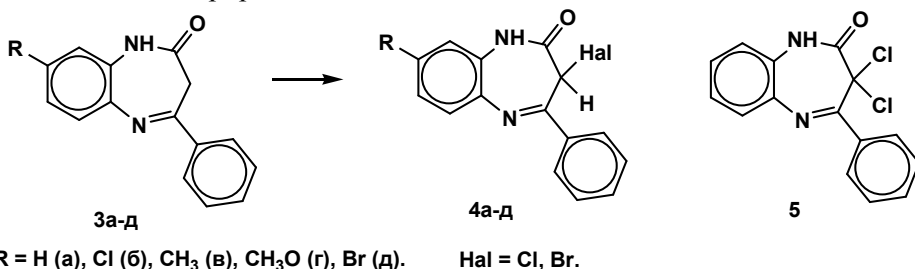
Нитрование 8-метокси-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 приводит к получению, наряду с 7-нитропроизводным 9-нитроизомера [5; 6]. Электрофильное замещение в данном случае подчиняется влиянию сильного электронодонорного заместителя (метоксигруппы). Бензодиазепиноны, имеющие заместители в 7-положении, нитруются в 1, 8 и 9 положения, причем соотношение между продуктами реакции зависит от природы заместителя в бензаннылированном и диазепиновом кольцах [7].

В то же время нитрование 7-метил-4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 приводит к образованию 8 нитро- и 9-нитропроизводных почти в равных количествах, а 1-нитроизомер выделен не был. Замена фенильного радикала на п-метоксифенильный еще сильнее изменяет соотношение изомеров, и при нитровании соединения был выделен только 8-нитро-4-п-метоксифенил-7-метил-1,5-бензодиазепин-2.

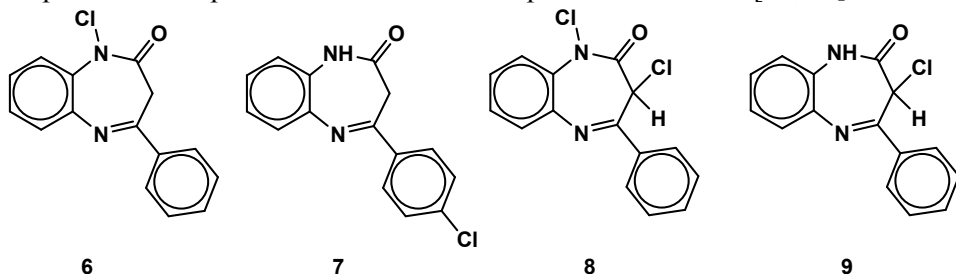
7-Хлор- и 7-бром-4-метил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2 оказались инертными к нитрованию азотнокислым калием в концентрированной серной

кислоте [5; 8]. При нитровании 7-хлор-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2с незначительным выходом образуется только 9-нитроизомер; в то же время введение в положение 4 п-метоксифенильного радикала привело к образованию 8-нитроизомера [9].

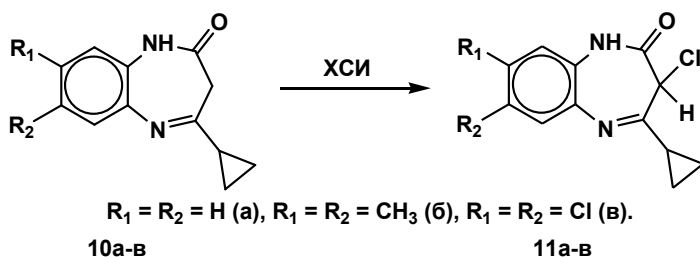
В работах [10-14] показано, что галогенирование 8-R-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 (**3а-д**) N-хлор(бром)сукцинимидом в четыреххлористом углероде и бромом в уксусной кислоте протекает по метиленовой группе с образованием 3-хлор(бром)производных (**4а-д**). Хлорирование соединения (**3а**) действием 2 моль N-хлорсукцинимида приводит к образованию 3,3-дихлорпроизводного (**5**).



Взаимодействием Diazepinone (**3а**) с эквимольным количеством хлористого сульфурла были получены два монохлорпроизводных (**6, 7**). В то же время при действии 2 моль хлористого сульфурла на Diazepinone (**3а**) были выделены 1,3-дихлор-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2 (**8**) и 3-хлор-4-п-хлорфенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепин-2 (**9**), структура которых подтверждена спектральными данными и встречным синтезом [14; 15].

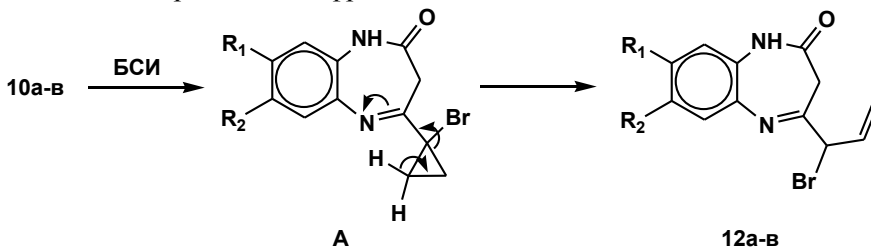


Региоселективно протекает хлорирование и бромирование 1,5-бензодиазепинов-2, содержащих в положении 4 циклопропильную группу (**10а-в**). Обработка бензодиазепинов-2 (**10а-в**) N-хлорсукцинимидом (ХСИ) в кипящем бензоле приводит к получению соответствующих 3-хлорпроизводных (**11а-в**) [16].

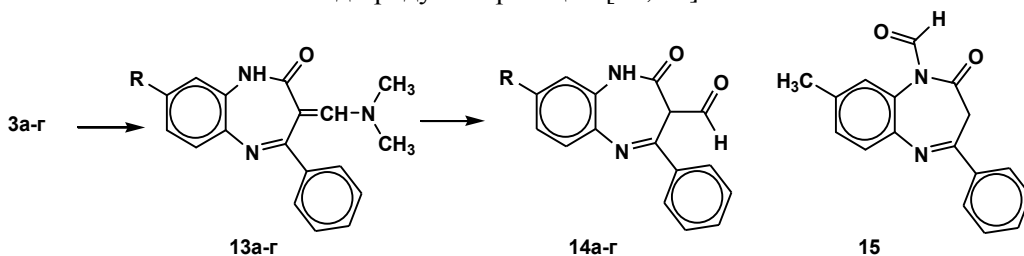


При бромировании этих соединений N-бромсукцинимидом (БСИ) в кипящем хлороформе были выделены 4-(1-бромпропенил)-2Н-1,3-дигидро-1,5-бензодиазепиноны-2 (**12а-в**), образование которых, по мнению авторов [16], можно

об'яснить первоначальной атакой атома брома на атом углерода циклопропильной группы. Образующееся при этом промежуточное соединение (A) претерпевает расщепление циклопропильного фрагмента.

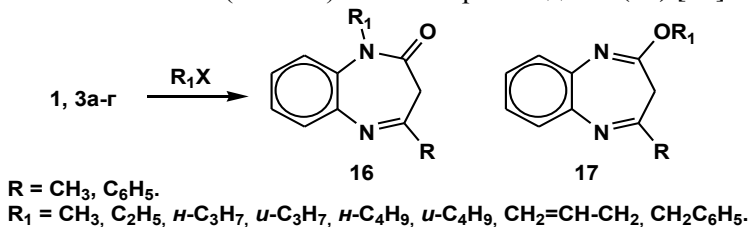


Ряд работ посвящен изучению формилирования 1,5-бензодиазепинонов-2. Так, взаимодействие соединений (**3a-g**) с диметилформамидом в присутствии хлорокси фосфора (реактивом Вильсмайера) приводит к образованию 3-диметиламинометилен-8-R-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (**13a-g**), при этом увеличение количества формилирующего агента позволяет значительно повысить выход продуктов реакции [17; 18].



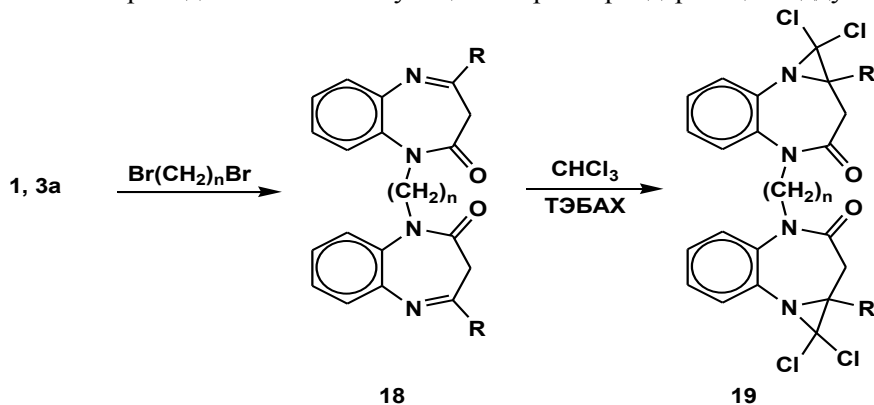
Гидролиз соединений (**13a, б**) в уксусной кислоте ведет к образованию 3-формил-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (**1.57a, б** R=H, CH₃, Cl, CH₃O). В случае 8-метил-4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 (**3в**), наряду с получением 3-диметиламинометиленпроизводного (**14в**), удалось выделить незначительное количество 1-формил-8-метил-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинона-2 (**15**) [19].

В работах [20;21] показано, что 1,5-бензодиазепиноны-2, независимо от характера заместителя в анелированном бензольном кольце, алкилируются по амидному атому азота с образованием N-алкилпроизводных (**16**). Применение четвертичных аммониевых солей в качестве катализаторов межфазного переноса при алкировании 4-метил- и 4-фенил-1,5-бензодиазепинонов-2 (**1, 3a-g**) позволило повысить выход N-алкилпроизводных (**16**) до 95%, однако использование в качестве алкилирующих агентов изопропилбромид и изобутилбромид привело к образованию, наряду с N-алкилпроизводными, незначительного количества (10-25%) O-алкилпроизводных (**17**) [20].

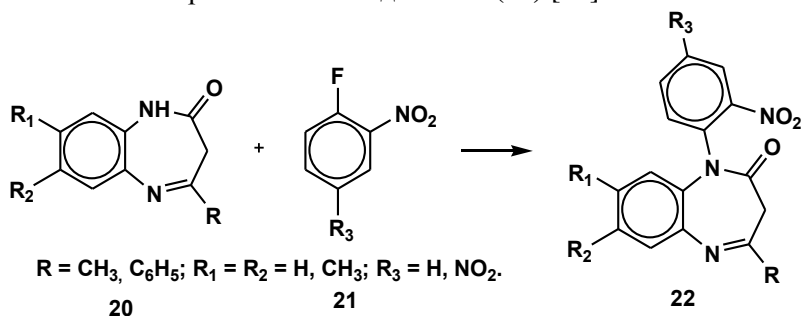


Алкилирование 4-фурил- и 4-пиридилбензодиазепинонов-2 галоидными алкилами в условиях межфазного катализа также протекает по амидному атому гетероцикла с образованием N-алкилпроизводных [22; 23].

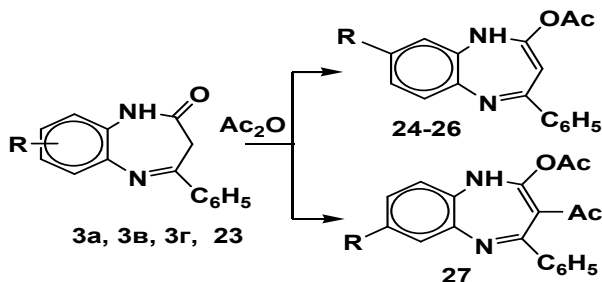
В роботах [24; 25] описана конденсація бензодиазепинонов-2 (**1**, **3a**) с дибромалканами в умовах межфазного катализа. Присоединение дихлоркарбена к бис-(4-R-2-оксо-1,5-бензодиазепин-1-ил)-1,1-алканам (**18**) происходит по обеим связям C=N и приводит к соответствующим тетрахлорсодержащим аддуктам (**19**).



Реакция арилирования дигидробензодиазепинонов-2 (**20**) протекает по атому азота в положение 1 с образованием соединений (**22**) [26].

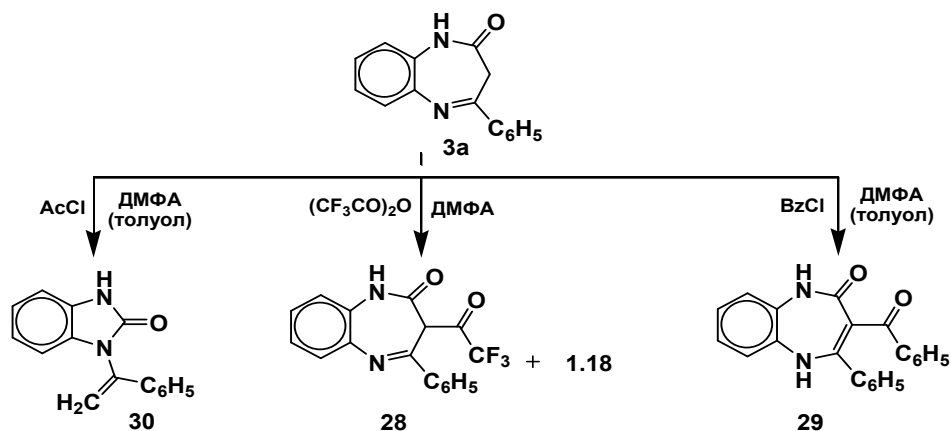


Кипячение Diazepinon-2 (**3a**, **3в**, **3г**) в избытке уксусного ангидрида привело к образованию O-ацилпроизводных (**24-26**). Ацилирование соединения (**23**), содержащего в аннелированном бензольном кольце электроакцепторную нитрогруппу, завершилось образованием диацилпроизводного (**27**) [27].

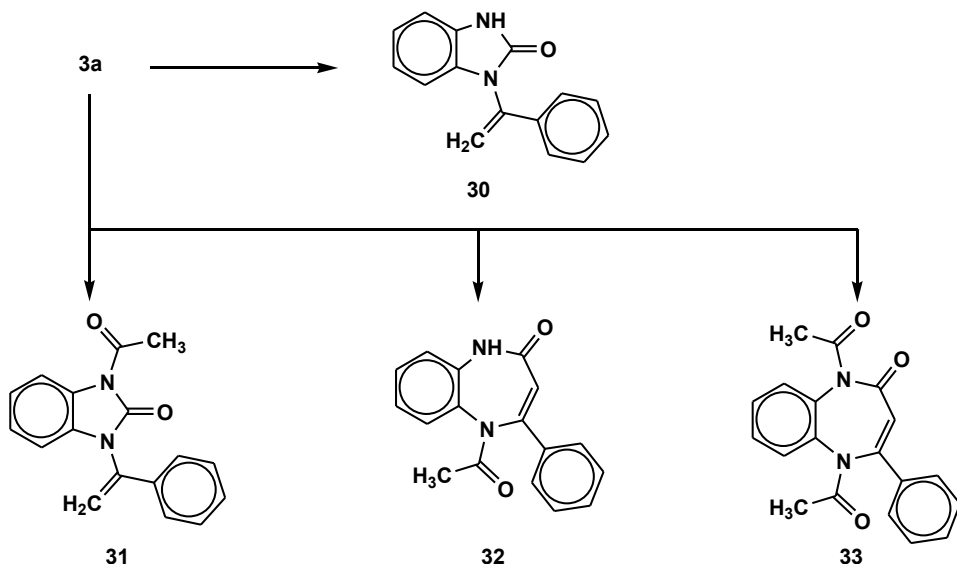


Использование в качестве ацилирующих агентов хлористого ацетила, хлористого бензоила и трифторуксусного ангидрида привело к образованию продуктов ацилирования по атому углерода C3 (**28**, **29**) и продукта сигматропной перегруппировки исходного Diazepина – 1-фенил-винилбензимидазолон-2(**30**) [27-29].

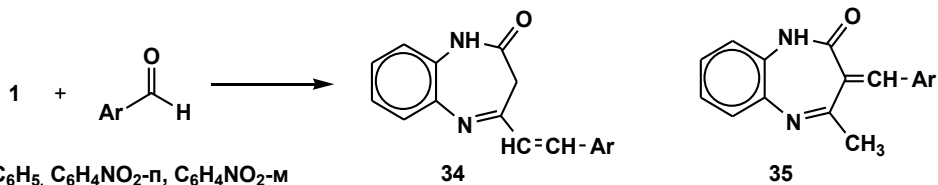
3-Ацетил-1-фенилвинилбензимидазолон-2 (**31**) был выделен при ацилировании бензодиазепинона (**3a**) уксусным ангидридом в пиридине. Дополнительно в реакционной смеси были обнаружены в незначительном количестве также продукты моно- (**32**) и диацелирования (**33**) – соответственно 5-ацетил-4-фенил-



1H-1,5-бензодиазепинон-2 и 1,5-диацетил-4-фенил-1H-1,5-бензо-диазепинон-2. При взаимодействии соединения (**3a**) с уксусным ангидридом в уксусной кислоте в присутствии уксуснокислого натрия происходит термическая перегруппировка исходного вещества в 1-фенилвинилбензимидазолон-2 (**30**) [30].

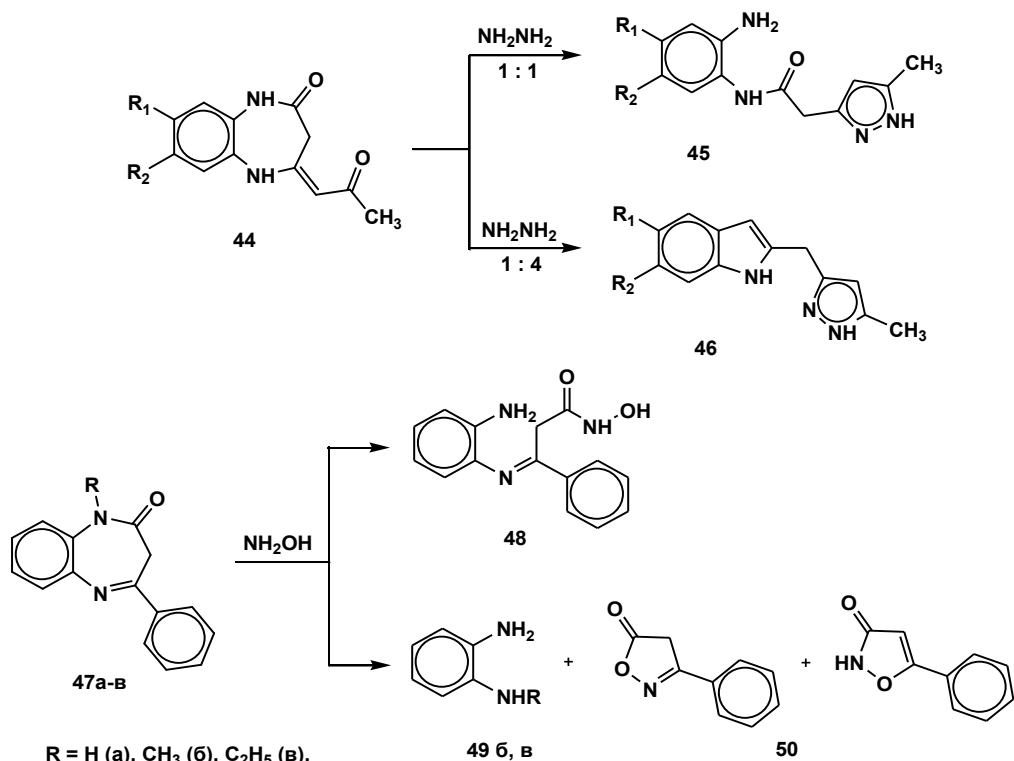


В работах [31; 32] было показано, что бензодиазепинон (**1**) реагирует с бензальдегидом при длительном кипячении в бензоле в присутствии пиперидина с образованием 4-стирил-1,5-бензодиазепинона-2 (**34**).



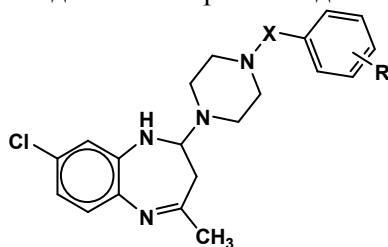
Позже появились сообщения о том, что взаимодействие бензодиазепинона (**1**) в кипящем этаноле привело к образованию 3-арилденпроизводного (**35**) [33; 34].

Изучено взаимодействие бензодиазепинов-2 (**1**, **3a**) с о-нитрофенилсульфенилхлоридом [35]. Установлено, что при комнатной температуре в диоксане реакция протекает по карбонильной группе с образованием 4-R-1H-2-о-нитрофенилсульфенато-1,5-бензодиазепинов (**36**). При проведении реакции в



Взаимодействие 4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**1**) с бензоилгидразином в присутствии этилата натрия приводит к размыканию диазепинового цикла по азометиновой связи с образованием бензоилгидразона 2-ацетонил-1Н-бензимидазола [44].

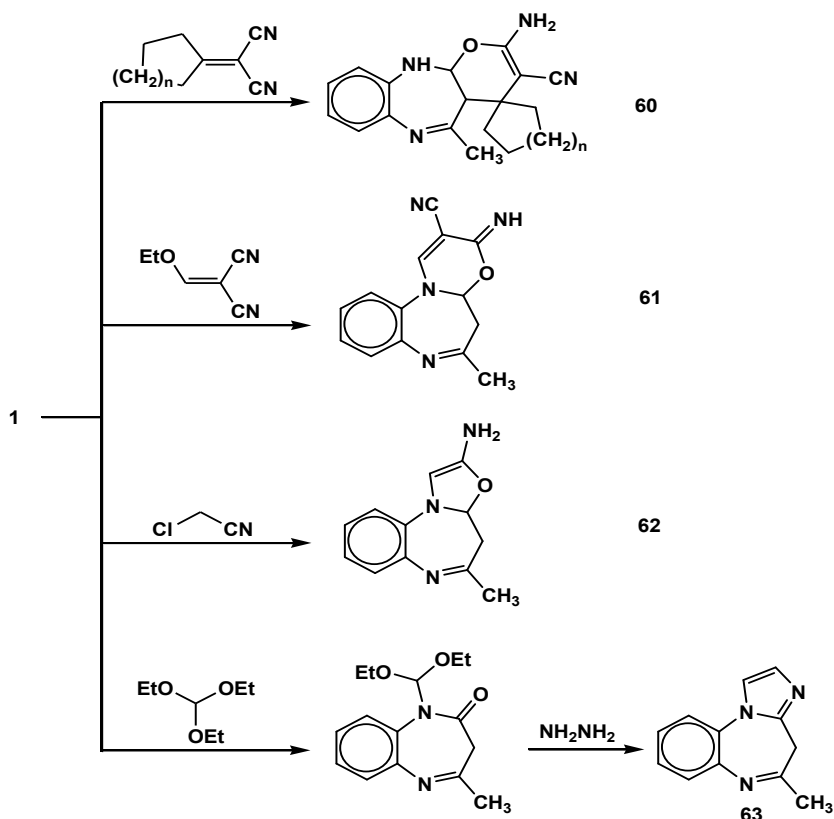
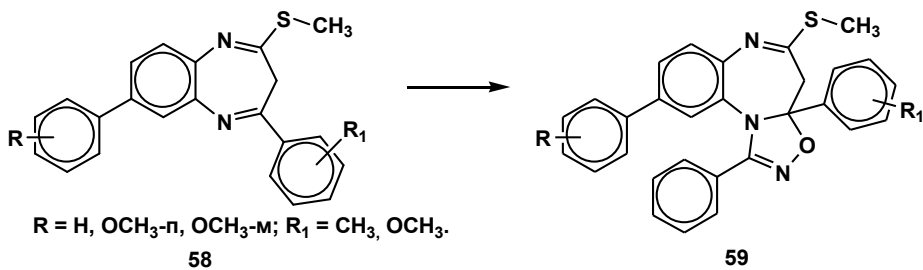
В работе австралийских ученых [45] сообщается о синтезе и фармакологических исследованиях ряда соединений общей формулы (**51**, $\text{X} = \text{CH}_2$, $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$, $\text{R} = \text{H}$, CH_3O), полученных конденсацией 8-хлор-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 с производными пиперазина в диметоксиэтане.



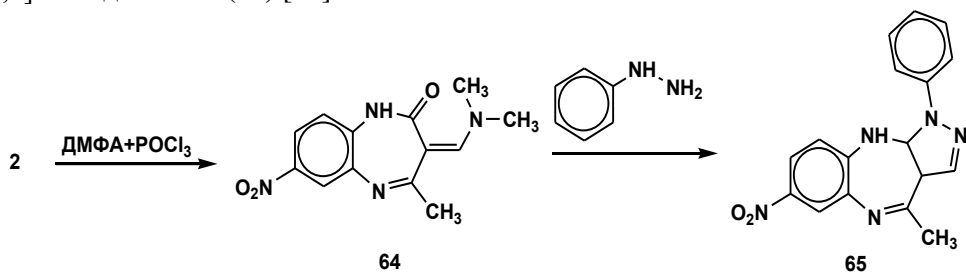
51

Синтез трициклических систем с 1,5-бензодиазепиновым фрагментом и другие реакции. Среди 1,4-бензодиазепинов с аннелированными в различных положениях 1,4-бензодиазепинового ядра циклами найдены вещества, обладающие высокой фармакологической активностью [2]. В связи с этим большое внимание уделяется также синтезу и фармакологическому изучению трициклических систем, содержащих 1,5-бензодиазепиновый фрагмент.

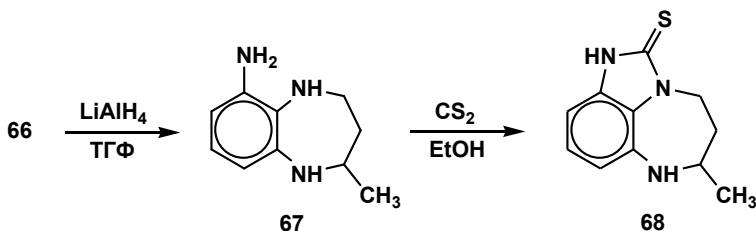
Циклизацией 4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**1**) с дифенилгидразином при кипячении в тетрагидрофуране в присутствии триэтиламина получен 3а-метил-5-оксо-1,3-дифенил-3а,4,5,6-тетрагидро-3Н-[1,2,4]триазоло-[4,3-а][1,5]-бензодиазепин (**52**) [46].



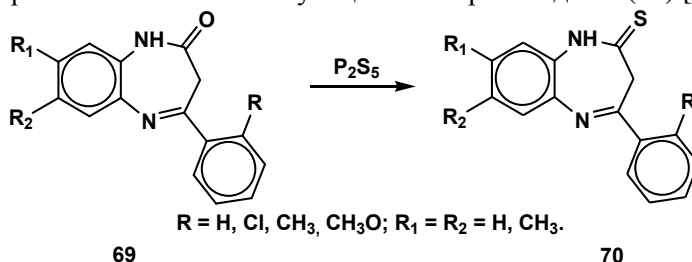
Обработка 7-нитро-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2**) хлорокисью фосфора в диметилформамиде приводит к образованию 3-диметиламино-метилденпроизводного (**64**), дальнейшее взаимодействие которого с фенолгидразином с последующей циклизацией фенолгидразона в уксусной кислоте позволило получить 1,10-дигидро-4-метил-7-нитро-1-фенилпиразоло[5,4-b][1,5]бензодиазепин (**65**) [56].



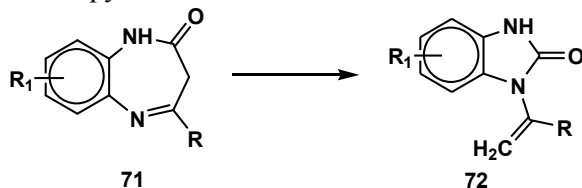
Взаємодія 9-нітро-4-метил-1,5-бензодіазепінона-2 (**66**) з алюмогідридом літія в киплячому тетрагідрофурани приводить через відновлення N=C-зв'язу, амідної та нітрогрупи до утворення триаміну (**67**), обробка якого розчином сіроуглероду в сухому етанолі дозволила виділити похідне імідазо[1,5]бензодіазепінона-2-тіона (**68**) [57].



Взаємодія 1,5-бензодіазепінонов-2 (**69**) з пентасульфідом фосфора в киплячому піридині супроводжується заміщенням кисню карбонільної групи на атом сірки з утворенням відповідних тионпохідних (**70**) [58-60].



Для 2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінонов-2 характерна термічна перегрупування бензодіазепінового циклу в бензімідазолний, протікаюча незалежно від природи замісника в положенні 4 або в анелірованому бензолному кільці [1; 28; 30; 61-64]. Дане звуження циклу являється унікальним прикладом 1,3-сигматропного зсуву від вуглероду до азоту, здійсненню якого, по-видимому, сприяє перекриття π -орбіталей карбонільної групи та π -орбіталей азометинової групи.



Бібліографічні посилання

1. Соломко З. Ф. 1,5-Бензодіазепіни / З. Ф. Соломко, А. Н. Кост // Хімія гетероцикл. соед. – 1975. – № 11. – С. 1443-1463.
2. Богатський А. В. Транквилизатори. 1,4- Бензодіазепіни та родств. структури / А. В. Богатський, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко. – К., 1980. – 280 с.
3. Гапонов А.А. Синтез та біологічна активність похідних 2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепінонов-2 / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: «Хімія». – 2012. – Вип. 18. – С. 82-90
4. Пуоджюнайте Б. А. Синтез нітропохідних 4-метил-2,3-дигідро- та 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепінонов-2 / Б. А. Пуоджюнайте, З. А. Талайкіте // Хімія гетероцикл. соед. – 1974. – № 6. – С. 833-837.
5. Чмиленко Т. С. Синтез та нітрювання дигідро-1,5-бензодіазепінонов-2: дисс... канд. хім. наук : 02.00.03 / Чмиленко Т. С. – Дніпропетровськ, 1984. – 164 с.

6. Нитрование 8-замещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 / Соломко З. Ф., Чмиленко Т. С., Шарбатян П. А. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1978. – № 4. – С. 551-554.
7. О нитровании 7- и 8-метил-4R-1Н-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2 / Соломко З. Ф., Чмиленко Т. С., Шарбатян П. А. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1978. – № 1. – С. 122-126.
8. Чмиленко Т. С. Синтез и нитрование 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / Т. С. Чмиленко, З. Ф. Соломко, А. Н. Кост // Химия гетероцикл. соед. – 1977. – № 4. – С. 525-528.
9. 2,3-Дигидро-1,5-бензодиазепиноны в реакции электрофильного замещения / З. Ф. Соломко, Т. С. Чмиленко, Л. В. Шевченко, С. И. Химюк // Днепропетровский государственный университет. – Днепропетровск, 1977. – Деп. в ВИНТИ 08.06.77 № 2309-77. – 9 с.
10. Соломко З. Ф. Бромпроизводные 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / З. Ф. Соломко, В. И. Авраменко, Л. В. Прибега // Химия гетероцикл. соед. – 1978. – № 3. – С. 411-415.
11. Бромпроизводные 8-R-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 / Л. В. Соболев, З. Ф. Соломко, В. И. Авраменко, М. П. Хмель // Химия гетероцикл. соед. – 1984. – № 8. – С. 1133-1135.
12. Хлорпроизводные 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / Соломко З. Ф., Шеремет В. И., Хмель М. М. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1982. – № 3. – С. 405-409.
13. Шеремет В. И. Хлорпроизводные ариламинокротонатов и 1,5-бензодиазепинов : дисс... канд. хим. наук : 02.00.03 / Шеремет Виктория Ивановна. – Днепропетровск, 1982. – 136 с.
14. Бромирование 4-п-метоксифенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензо-дiazепинона-2 / В. И. Авраменко, П. А. Шарбатян, З. Ф. Соломко, Л. В. Прибега // Химия гетероцикл. соед. – 1979. – № 6. – С. 842-846.
15. Хлорирование 4-метил-8-метокси-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / Абронин И. А., Горб Л. Г., Дрюк В. Г. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1981. – № 9. – С. 1272-1274.
16. Essassi E. M. Synthese et halogenation des cyclopropyl-4, 2H-dihydro-1,3-benzodiazepine-1,5 ones-2 / E. M. Essassi, P. Viallefont, R. Zniber // Bull. Soc. Chim. France. -1986. - № 5. – P. 797-800.
17. Реакция Вильсмайера с 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепином-2 / Соломко З. Ф., Прошкина В. Н., Божанова Н. Я. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1984. – № 2. – С. 223-225.
18. Формилирование 4-арил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 / Соломко З. Ф., Прошкина В. Н., Авраменко В. И. и др. // Химия гетероцикл. соед. – 1984. – № 9. – С. 1262-1265.
19. Особенности формилирования 8-метил-4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / Прошкина В. Н., Соломко З. Ф., Божанова Н. Я. и др. // Укр. хим. журн. – 1987. – Т. 53, № 9. – С. 967-970.
20. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3 (2H) benzo [2,3 b] diazepines-1,5 ones-2 / Vernin D., Domloi H., Siv C. et al. // Chem. Scripta. – 1980. – Vol. 16. – P. 157-162.
21. Гапонов А.А. Взаимодействие производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 с алкилирующими агентами / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: “Хімія”. – 2010. – Вип. 16. – С. 99-104.

22. Божанов В. И. Реакция фууроилуксусного эфира с ароматическими диаминами / В. И. Божанов, С. П. Ивонин, В. И. Авраменко // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2001. – № 1. – С. 93-96.
23. Божанов В. И. Синтез 4-пиридил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 / В. И. Божанов, С. П. Ивонин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2002. – № 9. – С. 1255-1260.
24. Etude de la reactivite du bis [phenyl-4 oxo-2 benzodiazepine-1,5 yl-1]-1,1' methane / R. Achour, E. M. Essassi, M. Salem, R. Zniber // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1989. – Vol. 98, № 6. – P. 405-412.
25. Achour R. Synthese et reactivite de nouvelles molecules de type bis-[phenyl-4 (cyclopropyl-4 et methyl-4) dihydro-2,3 oxo-2 benzodiazepine-1,5 yl-1]-1,n alcanes / R. Achour, E. M. Essassi, R. Zniber // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1988. – № 5. – P. 889-896.
26. Convenient phase transfer N-arylation of 1,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones / Essassi E. M., Salem M., Zniber R. et al. // *Heterocycles.* – 1985. – Vol. 23, № 4. – P. 799-802.
27. Гапонов А. А. Взаимодействие производных 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 с уксусным ангидридом / А. А. Гапонов // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія.* – 2004. – № 10. – С. 62-64.
28. Гапонов А. А. Ацилирование 4-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинона-2 / А. А. Гапонов // *Вісн. Дніпропетровського ун-ту. Хімія.* – 2001. – Вип. 6. – С. 64-66.
29. Sviatenko L. DFT Study on Interaction of Acylation Reagents with 4-phenyl-1,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-one / Sviatenko L., Okovytyy S., Gaponov A., Kasyan L., Tarabara I., Leszczynski J. // *17th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abst. of Papers – Jackson, 2008.* – P. 161.
30. Пуоджюнайте Б. А. Превращение дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 под действием уксусного ангидрида / Б. А. Пуоджюнайте, Р. А. Янчене, П. Б. Терентьев // *Химия гетероцикл. соед.* – 1988. – № 3. – С. 380-385.
31. Synthesis of benzodiazepine derivatives / Motoki S., Urakawa C., Kano A. et al. // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1970. – Vol. 43. – P. 809-813.
32. Синтез 4-стирил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 / З. Ф. Соломко, А. А. Гапонов, В. И. Авраменко, М. П. Хмель // *Химия гетероцикл. соед.* – 1987. – № 11. – С. 1560-1562.
33. El-Shafei A. K. Synthesis of 2-sybstituted 3-aryl / heteroaryl-2,3,3a,10-tetrahydro-4-methyl-pyrazolo [2,3-b][1,5] benzodiazepines / A. K. El-Shafei, H. S. El-Kashef, A. M. El-Khawaga // *Indian J. Chem.* – 1982. – Vol. 21B, № 7. – P. 655-657.
34. A novel syntheses of pyrano [2,3-c] [1,5] benzodiazepines / H. Abdel-Ghany, A. M. El-Sayed, A. A. Sultan, A. K. El-Shafei // *Synth. Commun.* – 1990. – Vol. 20, № 6. – P. 893-900.
35. Взаимодействие 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с о-нитрофенилсульфенилхлоридом / Соломко З. Ф., Хмель М. П., Авраменко В. И. и др. // *Укр. хим. журн.* – 1991. – Т. 57, № 4. – С. 423-426.
36. Рециклизация 4-метил (фенил)-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 / А. А. Гапонов, З. Ф. Соломко, Н. Я. Божанова, Е. И. Пантюх // *Химия гетероцикл. соед.* – 1989. – № 7. – С. 997.
37. Гапонов А. А. Взаимодействие 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с гидразинами / А. А. Гапонов, З. Ф. Соломко, И. Н. Тарабара // *Вопр. хим. и хим. технол.* – 2007. – № 1. – С. 24-27.

38. Гапонов О. О. Гідразіноліз 2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепінонів-2 та їх тіоаналогів / Гапонов О. О., Оковитий С. І., Святенко Л. К., Тарабара І. М., Кас'ян Л. І. / XXI Українська конф. з органіч. хімії : тези доп. – Чернігів, 2007. – С. 128.
39. Svjatenko L. K. Hydrazinolyses of 4-methyl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-thione / Svjatenko L. K., Okovytyu S. I., Gaponov A. A., Tarabara I. N., Leszczynski J. // 16th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abstr. of Papers – Jackson, 2007. – P. 206
40. Comprehensive DFT and MP2 level investigations of reaction of 2,3-dihydro-1,5-benzodiazepine-2-thiones with hydrazine / S. I. Okovytyu, L. K. Sviatenko, A. A. Gaponov et al. // J. Phys. Chem. A – 2009. – Vol. 113, № 142. – P. 11376-11381.
41. Okovytyu S. I. Theoretical Study of Mechanism of 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones Hydrazinolysis / Okovytyu S. I., Svjatenko L. K., Gaponov A. A., Tarabara I. N., Kasyan L. I., Leszczynski J. // J. Phys. Chem. A. – 2009. – Vol. 113, № 8. – P. 1475-1480.
42. Essassi E. M. Synthèse des benzimidazolil-2 méthil-5 pirazolil-3 methanes a partir des acetilmethylene-4 benzodiazepine-1,5 ones-2 / E. M. Essassi, M. Elabbassi, J. Fifani // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1987. – Vol. 96, № 3. – P. 225-228.
43. Essassi E. M. Action de l'hydroxylamine sur les dihydro-1,3 benzodiazepine-1,5 thiones (ones)-2 / E. M. Essassi, M. Salem, P. Viallefont // Bull. Soc. Chim. France. – 1987. – № 5. – P. 890-892.
44. Дзвинчук И. Б. Новое направление рециклизации при взаимодействии 4-метил-1,3-дигидро-2Н-1,5-бензодиазепин-2-она с бензоилгидразином / И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский // Журн. орган. химии. – 1998. – Т. 34, вып. 5. – С. 782-783.
45. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 4-arylalkyl analogues of clozapine / B. Capuano, I. T. Crosby, E. I. Lloyd, D. Taylor // Austral. J. Chem. – 2007. – Vol. 60, № 12. – P. 928-933.
46. A convenient synthesis of novel [1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepine / M. C. Aversa, A. Ferlazzo, P. Giannetto, F. H. Kohnke // Synthesis. – 1986. – № 3. – P. 230-231.
47. Peri and regioselective synthesis of new heterocyclic compounds from 1,5-benzodiazepines / S. Elhazazi, A. Baouid, A. Hasnaoui., P. Compain // Synth. Commun. – 2003. – Vol. 33, № 1. – P. 19-27.
48. Grossi G. C. Nuovi derivati [1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepinici farmacologicamente attivi / G. C. Grossi, G. Roma, M. Di Braccio // Chim. e ind. – 1990. – Vol. 72, № 11. – P. 966-968.
49. Novel 4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,5] benzodiazepine derivatives with analgesic or anti-inflammatory activity / Di Braccio M., Roma G., Grossi G. C. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 25. – P. 681-687.
50. A new route to substituted 4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepin-5-amines with analgesic and/or anti-inflammatory activities / Roma G., Grossi G. C., Di Braccio M. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 26. – P. 489-496.
51. Гапонов А. А. Взаимодействие 4-фенил-1Н-1,5-бензодиазепинтиона-2 с ацетилгидразидом / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: “Хімія”. – 2012. – Вип. 18. – С. 101-105.
52. Synthesis of substituted 5,6-dihydro-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a][1,5] benzodiazepines / Kosychova L., Stumbreviciute Z., Pleckaitiene L. et al. // Хімія гетероцикл. соед. – 2004. – № 6. – С. 943-948.

53. Synthesis and stereochemistry of novel [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5]-benzodiazepine derivatives / Chimirri A., Grasso S., Ottana R. et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, № 2. – P. 371-374.

54. Cortes E. C. Synthesis and properties of 5-methyl-4H-1-(p-substituted-phenyl)-3a-(p-substituted-phenyl)-9-[m-; and p-substituted)-phenoxy]-3a,4-dihydro [1,2,4] oxadiazolo [4,5-a][1,5] benzodiazepines / E. C. Cortes, O. G. Mellado, E. H. Cruz // J. Heterocycl. Chem. – 1999. – Vol. 36. – P. 477-480.

55. El-Sayed A. M. A novel synthesis of pyrano(2,3-c)-, 1,3-oxazino(2,3-b)-, 1,2,4-triazolo(3,4-b)-, oxazolo(2,3-b)-, furano(3,2-c)-, and 3-substituted-(1,5)-benzodiazepine-2-ones / A. M. El-Sayed, H. Abdel-Ghany, A. M. El-Saghier // Synth. Commun. – 1999. – Vol. 29, № 20. – P. 3561-3572.

56. Прошкина В. Н. Формилювання 2,3-дигідро-4-метил-1H-1,5-бензодіазепінонов-2 / В. Н. Прошкина, З. Ф. Соломко, Н. Я. Божанова // Хімія гетероцикл. соед. – 1988. – № 9. – С. 1288.

57. On the synthetic way to novel peri-annelated imidazo [1,5] benzodiazepinones as the potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / B. Puodziunaite, R. Janciene, L. Kosychova, Z. Stumbreviciute // Arkivoc. – 2000. – Vol. 1, № 4. – P. 512-522.

58. Nardi D. 4-Aryl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazepine-2-thiones / D. Nardi, A. Tajana, S. Rossi // J. Heterocycl. Chem. – 1973. – Vol. 10. – P. 815-819.

59. Essassi E. M. Synthèse des pyrazolyl-1 benzimidazoles a partir des dihydro-1,3 (2H) benzo [2,3-b] diazepine-1,5 ones-2 / E. M. Essassi, M. Salem // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1985. – Vol. 94, № 10. – P. 755-758.

60. Синтез и масс-спектры 2,3-дигідро-1H-1,5-бензодіазепінтионов-2 / З. Ф. Соломко, П. А. Шарбатян, А. А. Гапонов, В. И. Авраменко // Хімія гетероцикл. соед. – 1990. – № 3. – С. 396-400.

61. Аюпова А. Г. Синтез замещенных 1-изопропенил- и 1-алкил-бензимидазолов / А. Г. Аюпова, Г. Ш. Кадыров, К. Сейтаниди // Хімія гетероцикл. соед. – 1974. - № 2. – С. 235-237.

62. Синтез 5- (и 6)-нітро- 4-метил-2,3-дигідро-1H-1,5-бензодіазепінонов-2 / А. Н. Кост, З. Ф. Соломко, В. А. Бudyлин, Т. С. Семенова // Хімія гетероцикл. соед. – 1972. – № 5. – С. 696-699.

63. Synthesis and structure determination of isomeric 7- and 8-chloro-1,5-benzodiazepine derivatives / Pennini R., Cerri A., Tajana A. et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1988. – Vol. 25, № 1. – P. 305-310.

64. Achour R., Zniber R. Syntheses des benzimidazolo [1,2-a] benzimidazoles a partir des benzodiazepine-1,5-ones-2 // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1987. – Vol. 96, № 10. – P. 787-792.

Представники конденсованих гетероциклічних систем, що містять два атоми азоту в семичленнім кільці – бензодіазепіни та їх похідні, є цікавими і важливими об'єктами як в теоретичному, так і в прикладному аспектах. Вони привертають пильну увагу дослідників у зв'язку з високою і різноманітною біологічною активністю, властивою представникам цього класу. Серед них знайдені транквілізатори, речовини, що проявляють седативну, анальгетичну, антиконвульсивну, протизапальну, протипухлинну дію .

Наявність в молекулах 1,5-бензодіазепінів кількох реакційних центрів зумовлює різноманітність напрямів реакцій з електрофільними і нуклеофільними реагентами різних типів.

В огляді розглянуто реакції електрофільного заміщення похідних 2,3-дигідро -1H-1,5-бензодіазепінонів-2 (нітрування, галогенування, алкілування, ацилювання, формилювання та інші). Наведені дані свідчать, що напрямок реакцій визначається будовою як субстрату, так і

електрофільного агента, і також може залежати від умов проведення реакцій: температури, тривалості, природи розчинника.

Проведено аналіз реакцій 1,5-бензодіазепінонів-2 з нуклеофільними реагентами (гідразингідратом, бензоїлгідразином, гідроксиламіном, похідними піперазину). Особливу увагу приділено реакціям рециклізації семичленного циклу. Розглянуто особливості реакцій отримання 1,5-бензодіазепінонів з анельованими циклами.

Ключові слова: 1,5-дигідробензодіазепінони-2, біологічна активність, реакції електрофільного заміщення, реакції з нуклеофільними реагентами.

Representatives of condensed heterocyclic systems containing two nitrogen atoms in the sevenmembered ring – benzodiazepines and their derivatives, are interesting and important objects in both the theoretical and the applied aspects. They attract the attention of researchers due to high and diverse biological activities common to the members of the class. Among them numerous tranquilizers substances possessing sedative, analgesic, anticonvulsant, antiinflammatory and antitumour activity have been found.

Having several reaction centers 1,5-benzodiazepines are able to react with electrophiles and nucleophiles of various types.

In the review electrophilic substitution reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinone 2 (nitration, halogenation, alkylation, acylation, formylation, etc.) has been considered. Obtained data indicate that reaction direction depends on the structure of substrate and electrophilic agent, and may depend on the reaction conditions: temperature, time, nature of the solvent. Special attention has been paid to recyclization reactions of sevenmembered ring.

The analysis of 1,5-benzodiazepinone-2 reactions with nucleophilic reagents (hydrazine hydrate, benzoyl hydrazine, hydroxylamine, derivatives of piperazine) has been done. The features of the 1,5-benzodiazepines synthesis reactions with annellated cycles have been discussed.

Key words: 1,5-dihydrobenzodiazepinone-2, biological activity, reaction of electrophilic substitution, reaction with nucleophilic reagents.

References

1. Solomko, Z. F., Kost, A. N. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1975, no. 11, p. 1443-11463.
2. Bogatskiy, A. V., Andronati, S. A., Golovenko, N. Ya. *Trankvilizatoryi. 1,4- Benzodiazepinyi i rodstvennyie strukturyi*, Kiev, 1980, 280 p.
3. Gaponov, A. A. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2012, no. 18, p. 82-90.
4. Puodziunaite, B. A., Talaykite, Z. A. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1974, no. 6, p. 833-837.
5. Chmilenko, T. S. *Sintez i nitrovanie dihidro-1,5-benzodiazepinonov-2*. PhD dissertation, Dnipropetrovsk, 1984.
6. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Scharbatyan, P. A. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1978, no. 4, p. 551-554.
7. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Scharbatyan, P. A. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1978, no. 1, p. 122-126.
8. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Kost, A. N. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1977, no. 4, p. 525-528.
9. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Schevchenko, L. V., Chimyuk, S. I. *Dnipropetrovsk, Днепропетровск, 1977. – Dep. V VINITI 08.06.77 № 2309-77. – 9 p.*
10. Solomko, Z. F., Avramenko, V. I., Pribega, L. V. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1978, no. 3, p. 411-415.
11. Sobol, L. V., Solomko, Z. F., Avramenko, V. I., Chmel, M. P. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1984, no. 8, p. 1133-1135.
12. Solomko, Z. F., Scheremet, V. I., Chmel, M. P. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1982, no. 3, p. 405-409.
13. Scheremet, V. I. *Chlorproizvodnye arilaminokrotonatov I 1,5-benzodiazepinonov-2*. PhD dissertation, Dnipropetrovsk, 1982.

14. Avramenko, V. I., Scharbatyan, P. A., Solomko, Z. F., Pribega, L. V. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1979, no. 6, p. 842-846.
15. Abronin, I. A., Gorb, L. G., Dryuk, V. G. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1981, no. 9, p. 1272-1274.
16. Essassi, E. M., Viallefont, P., Zniber, R. *Bull. Soc. Chim. France*, 1986, no. 5, p. 797-800.
17. Solomko, Z. F., Proschkina, V. N., Bozhanova, N. J. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1984, no. 2, p. 223-225.
18. Solomko, Z. F., Proschkina, V. N., Avramenko, V. I. et al. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1984, no. 9, p. 1262-1265.
19. Proschkina, V. N., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. J. et al. *Ukr. Khim. Zhurn.*, 1987. – vol. 53, no. 9, p. 967-970.
20. Vernin D., Domloi H., Siv C. et al. *Chem. Scripta*, 1980, vol. 16, p. 157-162.
21. Gaponov, A. A. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2010, no. 16, p. 99-104.
22. Bozhanov, V. I., Ivonin, S. I., Avramenko, V. I. *Vopr. khimii and khim. tekhnologii*, 2001, no. 1, p. 93-96.
23. Bozhanov, V. I., Ivonin, S. I. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 2002, no. 9, p. 1255-1260.
24. Achour, R., Essassi, E. M., Salem, M., Zniber, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1989, vol. 98, no. 6, p. 405-412.
25. Achour, R. Essassi, E. M., Zniber, R. *Bull. Soc. Chim. France*, 1988, no. 5, p. 889-896.
26. Essassi, E. M., Salem, M., Zniber, R. et al. *Heterocycles*, 1985, vol. 23, no. 4, p. 799-802.
27. Gaponov, A. A. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2004, no. 10, p. 62-64.
28. Gaponov, A. A. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2001, no. 6, p. 64-66.
29. Sviatenko, L., Okovytyy, S., Gaponov A. et al. 17th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abst. of Papers, Jackson, 2008, p. 161.
30. Puodziunaite, B. A., Janciene, L., Terent'yev, P. B. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1988, no. 3, p. 380-385.
31. Motoki, S., Urakawa, C., Kano, A. et al. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1970, vol. 43, p. 809-813.
32. Solomko, Z. F., Gaponov, A. A., Avramenko, V. I., Chmel, M. P. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1987, no. 11, p. 1560-1562.
33. El-Shafei A. K., El-Kashef, H. S., El-Khawaga, A. M. *Indian J. Chem.*, 1982, vol. 21B, no. 7, p. 655-657.
34. Abdel-Ghany, H., El-Sayed, A. M., Sultan, A. A., El-Shafei, A. K. *Synth. Commun.*, 1990, vol. 20, no. 6, p. 893-900.
35. Solomko, Z. F., Chmel, M. P., Avramenko, V. I. et al. *Ukr. Khim. Zhurn.*, 1991. – vol. 57, no. 4, p. 423-426.
36. Gaponov, A. A., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. J., Pantjych, E. I. *Himiya geterotsiklicheskih soedineniy*, 1989, no. 7, p. 997.
37. Gaponov, A. A., Solomko, Z. F., Tarabara, I.N. *Vopr. khimii and khim. tekhnologii*, 2007, no. 1, p. 24-27.
38. Gaponov, A. A., Okovytyy, S. I., Sviatenko, L. K. et al. *Tezi dop. XXI Vseukr. konf. z org. khimii*, Chernigiv, 2007, p. 128.
39. Svjatenko L. K., Okovytyy S. I., Gaponov A. A. et al. 16th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abstr. of Papers, Jackson, 2007, p. 206.
40. Okovytyy, S. I., Sviatenko, L. K., Gaponov, A. A. et al. *J. Phys. Chem. A*, 2009, vol. 113, no. 142, p. 11376-11381.

41. Okovytyu, S. I., Svjatenko, L. K., Gaponov, A. A. J. Phys. Chem. A, 2009, vol. 113, no. 8, p. 1475-1480.
42. Essassi, E. M., Elabbassi, M., Fifani, J. Bull. Soc. Chim. Belg., 1987, vol. 96, no. 3, p. 225-228.
43. Essassi, E. M., M. Salem, M., Viallefont, P. Bull. Soc. Chim. France, 1987, no. 5, p. 890-892.
44. Dzvinchuk, I. B., Lozinsky, M.O. И. Б. Russ. J. Org. Chem., 1998, 34, no. 5, p. 782-783.
45. B. Capuano, B., Crosby, I. T., Lloyd, E. I., Taylor, D. Austral. J. Chem., 2007, vol. 60, no. 12, p. 928-933.
46. Aversa, M. C., Ferlazzo, A., Giannetto, P., Kohnke, F. H. Synthesis, 1986, no. 3, p. 230-231.
47. Elhazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A., Compain, P. Synth. Commun., 2003, vol. 33, no. 1, p. 19-27.
48. Grossi, G. C., Roma, G., Di Braccio, M. Chim. e ind., 1990, vol. 72, no. 11, p. 966-968.
49. Di Braccio, M., Roma, G., Grossi, G. C. et al. Eur. J. Med. Chem., 1990, vol. 25, p. 681-687.
50. Roma, G., Grossi, G. C., Di Braccio, M. et al. Eur. J. Med. Chem., 1991, vol. 26, p. 489-496.
51. Gaponov, A. A. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2012, no. 18, p. 101-105.
52. Kosychova, L., Stumbreviciute, Z., Pleckaitiene, L. et al. Himiya geterotsiklicheskih soedineniy, 2004, no. 6, p. 943-948.
53. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R. et al. J. Heterocycl. Chem., 1990, vol. 27, no. 2, p. 371-374.
54. Cortes, E. C., Mellado, O. G., Cruz, E. H. J. Heterocycl. Chem., 1999, vol. 36, p. 477-480.
55. El-Sayed, A. M., Abdel-Ghany, H., El-Saghier, A. M. Synth. Commun., 1999, vol. 29, no. 20, p. 3561-3572.
56. Proshkina, V. N., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. J. Himiya geterotsiklicheskih soedineniy, 1988, no. 9, p. 1288.
57. Puodziunaite, B., Janciene, R., Kosychova, L., Stumbreviciute, Z. Arkivoc, 2000, vol. 1, no. 4, p. 512-522.
58. Nardi, D., Tajana, A., Rossi, S. J. Heterocycl. Chem., 1973, vol. 10, p. 815-819.
59. Essassi, E. M., Salem, M. Bull. Soc. Chim. Belg., 1985, vol. 94, no. 10, p. 755-758.
60. Solomko, Z. F., Scharbatyan, P. A., Gaponov, A. A., Avramenko, V. I., Chmel, M. P. Himiya geterotsiklicheskih soedineniy, 1990, no. 3, p. 396-400.
61. Ajupova, A. G., Kadirov, G. S., Seitanidi, K. Himiya geterotsiklicheskih soedineniy, 1974, no. 2, p. 235-237.
62. Kost, A. N., Solomko, Z. F., Budilin, V. A., Semenova, T. S. Himiya geterotsiklicheskih soedineniy, 1972, no. 5, p. 696-699.
63. Pennini, R., Cerri, A., Tajana, A. et al. J. Heterocycl. Chem., 1988, vol. 25, no. 1, p. 305-310.
64. Achour, R., Zniber, R. Bull. Soc. Chim. Belg., 1987, vol. 96, no. 10, p. 787-792.

Надійшла до редколегії 26.05.2013