



Вісник Дніпропетровського університету. Серія хімія
 Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry
 ISSN 2306-871X (Print),
 ISSN 2313-4984 (Online)

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.892

INTERACTION OF 2,3-DIHYDRO-1H-1,5-BENZODIAZEPINONE-2 WITH EPICHLORHYDRINE

Oleksandr O. Gaponov,* Igor M. Tarabara

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

Received 28 November 2013; revised 4 December 2013; accepted 12 December 2013

Abstract

Derivatives of 1,5-benzodiazepines show various pharmacological activity. The presence of several reactive centers predetermines the possibility of reactions of 1,5-benzodiazepines both with electrophilic and nucleophilic reagents of various types. In addition, these compounds are suitable objects for the synthesis of new tricyclic systems containing a diazepinic cycle. In the article, the interaction of 4-phenyl- and 4-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine-2-ones with epichlorhydrin under various conditions is reported. It has been shown that under strongly basic conditions the reactions proceed at the nitrogen atom N1 and N1-glycidyl-1,5-benzodiazepine-2-ones are obtained. The yields of products were 71-79%. Under soft basic conditions the reactions either did not proceed at all or were accompanied by the formation of side-products.

Keywords: 1,5-dihydrobenzodiazepinone-2, epichlorhydrine, structure.

ВЗАЄМОДІЯ 2,3-ДИГІДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДІАЗЕПІНОНІВ-2 З ЕПІХЛОРГІДРИНОМ

Олександр О. Гапонов,* Ігор М. Тарабара

Дніпропетровський національний університет імені Олесь Гончара,

просп. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49010, Україна

А н о т а ц і я

Відомо, що похідні 1,5-бензодіазепінів проявляють різноманітну фармакологічну активність. Вивчено взаємодію 4-феніл- і 4-метил-2,3-дигідро-1Н-1,5-бензодіазепінонів-2 з епіхлоргідрином у різних умовах. Установлено, що в разі застосування жорстких основних систем реакції проходять за атомом азоту N₁ з утворенням N₁-гліцидил-1,5-бензодіазепінонів-2. У випадку застосування м'яких основних систем реакції або зовсім не відбувалися, або супроводжувалися утворенням низки побічних продуктів. Виходи цільових продуктів склали 71-79%.

Ключові слова: 1,5-дигідробензодіазепінони-2, епіхлоргідрин, будова.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2,3-ДИГИДРО-1Н-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНОВ-2 С ЭПИХЛОРГИДРИНОМ

Александр А. Гапонов,* Игорь Н. Тарабара

Днепропетровский национальный университет имени Олесь Гончара,

просп. Гагарина, 72, Днепропетровск, 49010, Украина

А н н о т а ц и я

Известно, что производные 1,5-бензодиазепинов проявляют разнообразную фармакологическую активность. Изучено взаимодействие 4-фенил- и 4-метил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с эпихлоргидрином в различных условиях. Установлено, что при применении жёстких основных систем реакции протекают по атому азота N₁ с образованием N₁-глицидил-1,5-бензодиазепинонов-2. При применении мягких основных систем реакции либо совсем не протекали, либо сопровождалась образованием ряда побочных продуктов. Выходы целевых продуктов составили 71-79%.

Ключевые слова: 1,5-дигидробензодиазепиноны-2, эпихлоргидрин, строение.

Введение

Интерес к химии 1,5-бензодиазепинов обусловлен прежде всего высокой и разнообразной биологической активностью представителей этого класса гетероциклических соединений. Литературные данные свидетель-

ствуют, что соединения этого ряда проявляют транквилизирующую, антигипоксическую, противосудорожную, анальгетическую, противовоспалительную, нейролептическую активность [1-3]. Наличие в молекулах 1,5-бензодиазепинонов-2 нескольких реакционных

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

© 2014 Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

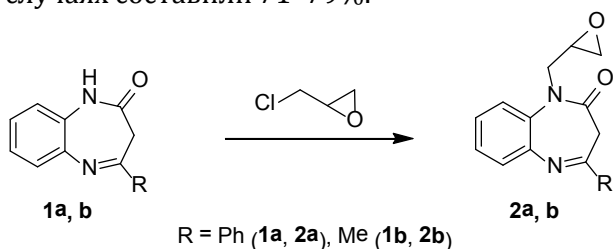
doi: 10.15421/081401

центров предопределяет возможность проведения реакций как с электрофильными, так и с нуклеофильными реагентами различных типов. Кроме того, соединения этого класса являются удобными объектами для синтеза новых трициклических систем, содержащих диазепиновый цикл [4; 5].

Эпихлоргидрин (ЭХГ) довольно широко используют в народном хозяйстве: для получения ионообменных и эпоксидных смол, синтетического глицерина, в текстильной промышленности [6; 7]. При этом анализ научной литературы показал отсутствие сведений об изучении взаимодействия дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 с эпихлоргидрином. В связи с этим целью данной работы явилось исследование данного взаимодействия, выделение продуктов реакции и установления их структуры.

Результаты и их обсуждение

В качестве объектов изучения нами были выбраны незамещенные 4-фенил- и 4-метил-2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепиноны-2 (**1a, b**). Взаимодействие бензодиазепинонов (**1a, b**) с эпихлоргидрином проводили по двум методикам. Первая из них заключалась во взаимодействии исходных бензодиазепинонов с эпихлоргидрином в растворе последнего в присутствии тетраметиламмоний иодида при нагревании и перемешивании с последующей обработкой реакционной массы кристаллическим едким натром. Вторая методика основана на взаимодействии исходных реагентов в диметилформамиде с использованием гидрида натрия. Выходы целевых продуктов в обоих случаях составили 71–79%.



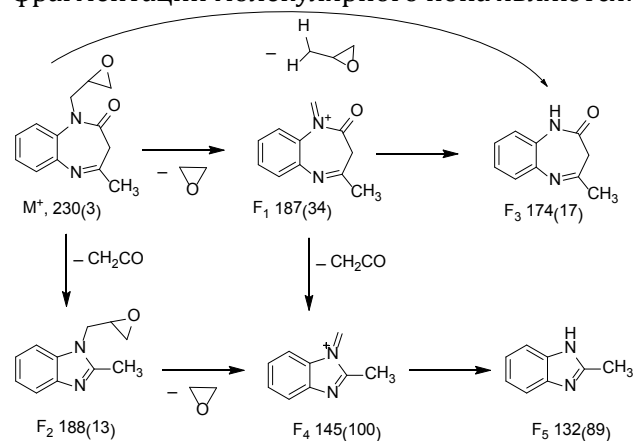
Структура синтезированных соединений была установлена на основании анализа масс-спектров и спектров ЯМР ^1H . Оказалось, что 1,5-бензодиазепиноны-2 (**1a, b**) реагируют с ЭХГ с образованием продуктов замещения по N–H связи амидной группы (**2a, b**).

В случае использования относительно мягких основных систем реакции протекали с образованием побочных продуктов.

В спектре ЯМР ^1H 1-глицидил-4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2a**) в области

6.70–7.48 м.д. наблюдается мультиплет девяти протонов фенильного радикала и аннелированного бензольного кольца. Протоны метиленовой группы при атоме углерода C_3 становятся неэквивалентными и проявляются в виде двух дублетов при 5.58 и 6.16 м.д. Подобным образом резонируют протоны метиленовой группы и в спектрах ЯМР ^1H N-алкилзамещенных 1,5-бензодиазепинонов-2 [8; 9]. Кроме того, в спектре отсутствует сигнал протона группы N–H, который проявляется в исходном бензодиазепиноне (**1a**) в области 10.50 м.д. Подтверждает данную структуру и наличие сигналов в областях 4.27–4.34, 3.93–4.02 и 2.65–2.91 м.д., относящихся к резонансу протонов групп CHO , CH_2O и CH_2N глицидильного фрагмента.

Рассмотрим схему масс-спектрального распада 1-глицидил-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2b**). Двумя основными направлениями фрагментации молекулярного иона являются:



а) выброс оксиранильного фрагмента, в результате образуется ион F_1 , дальнейшая фрагментация которого приводит к образованию ионов F_3 , F_4 и F_5 ;

б) разрыв связей $\text{N}_1\text{--C}_2$ и $\text{C}_3\text{--C}_4$, сопровождающийся выбросом молекулы кетена CH_2CO и образованием иона 2-метилбензимидазолия F_2 , который далее распадается с образованием ионов F_4 и F_5 .

Подобное направление масс-спектрального распада является характерным дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 [10; 11]. Аналогичным образом происходит и масс-спектральный распад 1-глицидил-4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2a**).

В случае использования относительно мягких основных систем (карбонат калия – диэтилкетон, МФК в системе жидкость-жидкость) реакции либо не протекают совсем, либо сопровождаются образованием ряда неустановленных побочных продуктов.

Благодаря присутствию нескольких реакционных центров в молекулах полученных глицидилбензодиазепинонах последние можно рассматривать как ценные полупродукты для получения биологически активных соединений различных типов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записывали на радиоспектрометре Varian VXR с рабочей частотой генератора 400 МГц для растворов соединений в дейтеродиметилсульфоксиде с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры снимали на масс-спектрометре МХ-1320 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Контроль за течением реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Взаимодействие 1,5-бензодиазепинов-2 с эпихлоргидрином проводили по следующим методикам:

1. В реакционную колбу помещали 4 ммоль соответствующего бензодиазепинона, 60 ммоль эпихлоргидрина и 1 ммоль катализатора реакции тетраметиламмоний иодида. Реакционную массу перемешивали при температуре 90–95°C до окончания реакции (данные ТСХ). К раствору полученного N-хлоргидрина добавляли 6 ммоль кристаллического гидроксида натрия при температуре 30–40°C и перемешивали 1.5 ч при этой же температуре. Смесь охлаждали, образовавшуюся соль отфильтровывали, органический слой промывали ледяной уксусной кислотой и несколько раз водой. При пониженном давлении удаляли избыток эпихлоргидрина, остаток закристаллизовывали при растирании с гексаном.

2. К раствору 2 ммоль бензодиазепинона в 10 мл диметилформамида прибавляли 0.1 г гидрида натрия и кипятили реакционную смесь в течение 0.5 ч. Затем прибавляли по каплям 2.5 ммоль эпихлоргидрина и кипятили до окончания реакции (данные ТСХ). После охлаждения реакционной смеси отфильтровывали выпавший осадок, раствор выливали в воду, высаливали NaCl, экстрагировали CH_2Cl_2 (3x7 мл), высушивали MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, остаток закристаллизовывали при растирании с гексаном.

1-Глицидил-4-фенил-1,5-бензодиазепин-2 (2a). Выход: 74%; т. пл. 74–76°C. Масс-спектр (EI, m/z (Iотн., %)): 292 (M+, 6), 250 (2), 249 (3), 236 (4), 235 (2), 221 (5), 207 (5), 206

(6), 194 (2), 147 (12), 134 (18), 132 (2), 131 (3), 106 (12), 105 (100), 104 (10), 103 (52), 97 (12), 91 (8), 77 (55). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 6.91–7.48 м (8H, H аром.), 6.70 м (1H, H аром.), 6.16 д (1H, CH_2), 5.58 д (1H, CH_2), 4.27–4.34 м (1H, CH), 3.93–4.02 м (2H, CH_2), 2.65–2.91 м (2H, CH_2).

1-Глицидил-4-метил-1,5-бензодиазепин-2 (2b). Выход: 79%; т. пл. 128–130°C. Масс-спектр (EI, m/z (Iотн., %)): 230 (M+, 3), 188 (13), 187 (34), 174 (17), 146 (52), 145 (100), 133 (25), 132 (89), 131 (42), 119 (28), 118 (15), 105 (10), 104 (13), 103 (7), 92 (22), 91 (5), 77 (38). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6): 7.48 с (1H, H аром.), 7.05–7.30 м (3H, H аром.), 5.87 д (1H, CH_2), 5.35 д (1H, CH_2), 4.12–4.18 м (1H, CH), 3.76–3.86 м (2H, CH_2), 2.94–3.09 (2H, CH_2), 2.30 с (3H, CH_3).

Библиографические ссылки

1. Соломко З. Ф. 1,5-Бензодиазепины / З. Ф. Соломко, А. Н. Кост // Химия гетероцикл. соед. – 1975. – № 11. – С. 1443–1463.
2. Богатский А. В. Транквилизаторы. 1,4-Бензодиазепины и родственные структуры / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко. – К.: Наук. думка, 1980. – 280 с.
3. Гапонов А. А. Синтез и биологическая активность производных 2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинов-2 / А. А. Гапонов // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. «Хімія». – 2012. – Т. 20, вип. 18. – С. 82–90.
4. Synthesis and stereochemistry of novel [1,2,4]-oxadiazolo [4,5-a][1,5]-benzodiazepine derivatives / A. Chimirri, S. Grasso, R. Ottana et al. // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, № 2. – P. 371–374.
5. 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.
6. Рахманкулов Д. Л. Эпихлоргидрин. Методы получения, физические и химические свойства, технология производства / Д. Л. Рахманкулов, Б. Х. Кимсанов, Н. А. Локтионов. – М.: Химия, 2003. – 241 с.
7. Пакен А. М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы / А. М. Пакен. – Л.: ГНТИХЛ, 1962. – 964 с.
8. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3-(2H)benzo[2,3b]diazepines-1,5 ones-2 / D. Vernin, H. Domloi, C. Siv et al. // Chem. Scripta. – 1980. – Vol. 16. – P. 157–162.
9. Гапонов А. А. Взаимодействие производных 2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинов-2 с алкилирующими агентами / А. А. Гапонов // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. «Хімія». – 2010. – Т. 18, вип. 16. – С. 99–104.
10. Масс-спектры 1,5-бензодиазепинов-2 / А.Н. Кост, П.А. Шарбатян, П.Б. Терентьев и др.

// Журн. орган. хим. – 1972. – Т. 8, вып. 10. – С. 2113–2119.

11. Lavergne J.-P. Recherches en serie azabenzodiazepine / J.-P. Lavergne, P. Viallefont, J. Daunis // Org. Mass. Spectrom. – 1976. – Vol. 11. – P. 680–696.

References

- Solomko, Z. F., Kost, A. N. 1,5-Benzodiazepines. Chem. Heterocycl. Compd., 1975, no. 11, p. 1231–1248.
 - Bogatskiy, A. V., Andronati, S. A., Golovenko, N. Ya. Trankvilizatoryi. 1,4- Benzodiazepinyi i rodstvennyie strukturyi, Kiev, Naukova dumka, 1980, 280 p. [in Russian]
 - Gaponov, A. A. Synthesis and biological activity of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2012, vol. 20, no. 18, p. 82–90. [in Russian]
 - Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Zapala, M. Synthesis and stereochemistry of novel [1,2,4]-oxadiazolo[4,5-a][1,5]-benzodiazepine derivatives. J. Heterocycl. Chem., 1990, vol. 27, no. 2, p. 371–374.
 - El-Sayed, A. M., Abdel-Ghany, H., El-Saghier, 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. Synth. Commun., 1999, vol. 29, no. 20, p. 3561–3572.
 - Rachmankulov, D. L., Kimsanov, B. X., Loktionov, N. A. Epichlorhydrin. Metodi sinteza, fizicheskiye i himicheskiye svoystva, tehnologiya proizvodstva. Moscow, Khimiya, 2003, 241 p. [in Russian]
 - Paquin, A. M. Epoxide compounds and epoxy resins. Berlin, Springer Verlag, 1958, 964 p.
 - Vernin, D., Domloi, H., Siv, C., Metzger, J., Archavlis, A., Llinas, J. R. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3-(2H)benzo[2,3b]diazepines-1,5-ones-2. Chem. Scripta, 1980, vol. 16, p. 157–162.
 - Gaponov, A. A. Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-2-benzodiazepinonov with alkylating agents. Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim., 2010, vol. 18, no. 16, p. 99–104. [in Russian]
 - Kost, A. N., Scharbatyan, P. A., Terent'yev, P. B., Solomko, Z. F., Tkachenko, V. S., Gergel, L. G. Mass-spektryi 1,5-benzodiazepinone-2. Zh. Org. Khim, 1972, vol. 8, no. 10, p. 2113–2119. [in Russian]
 - Lavergne, J.-P., Viallefont, P., Daunis, J. Recherches en serie azabenzodiazepine. Org. Mass. Spectrom., 1976, vol. 11, p. 680–696.
-