

УДК 547.892

Александр А. Гапонов

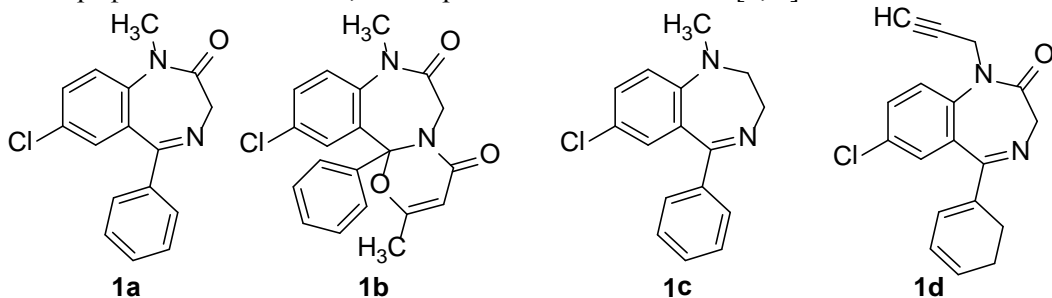
*Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара, пр. Гагарина, 72,
Днепропетровск 49010, Украина***РЕАКЦИЯ КВАТЕРНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 2,3-ДИГИДРО-1,5-БЕНЗОДИАЗЕПИНОНОВ-2**

Показано, что алкилирование 1-алкил-4-метил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2 алкилгалогенидами приводит к образованию четвертичных солей. Установлено, что в отличие от алкилирования незамещенных в положении 1 1,5-бензодиазепинов-2, для протекания реакции кватернизации необходим большой избыток алкилгалогенида и длительное (18-46 ч) кипячение в бензоле. Четвертичные соли выделены с выходом 45-77% в виде кристаллических осадков или масел. На выход четвертичных солей существенное влияние оказывает природа алкилгалогенида и заместителя в положении 4. Не удалось получить четвертичные соли, используя в качестве субстратов 1-алкил-4-фенил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2, даже при кипячении с иодистым метилом в бензоле в течение 80 ч. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью данных ИК-спектров и спектров ЯМР ¹H.

Ключевые слова: 1,5-дигидробензодиазепинов-2; алкилирование; кватернизация.

Введение. Среди используемых в настоящее время в медицине психотропных средств особое место занимают транквилизаторы – производные 1,4-бензодиазепинов. Спектр их фармакологического действия характеризуется значительной широтой и многообразием терапевтических эффектов. Многие представители этого класса занимают ведущее место в арсенале транквилизирующих средств и используются для лечения не только нервно-психических расстройств, но и в хирургии, гинекологии, акушерстве, педиатрии и других областях медицины. Еще в начале 60-х годов XX века в медицине в качестве эффективных транквилизирующих препаратов начали использоваться соединения, полученные в результате изучения реакции алкилирования 1,4-бензодиазепинов. Проведенные фармакологические испытания синтезированных соединений выявили интересную закономерность – увеличение физиологической активности при замещении у атома азота N1 атома водорода на алкильную группу. Это позволило создать препараты, нашедшие широкое применение в лечебной медицине – диазепам (**1a**), кетазолам (**1b**), медазепам (**1c**), пиназепам (**1d**) и др.

Наиболее подробно фармакологические свойства препаратов, связь между структурой и физиологической активностью 1,4-бензодиазепинов рассмотрены в монографиях А. Богатского, С. Андронати и Н. Головенко [1; 2].

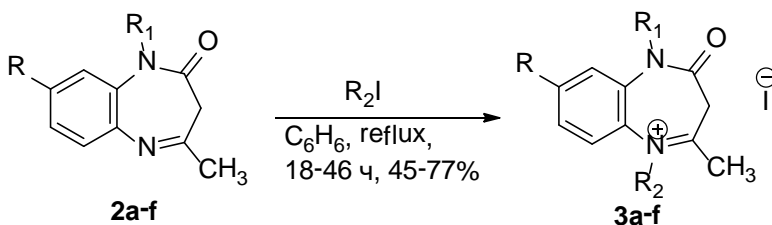


* Corresponding author: Tel.: +380567768223; fax: +380563749841; e-mail address: gaponov_aa@mail.ru

© Александр А. Гапонов, 2013

Результаты и их обсуждение. Ранее были изучены реакции незамещенных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с алкилирующими агентами, которые привели к образованию соответствующих N1-алкил-1,5-бензодиазепинонов-2 [3; 4].

С целью синтеза новых потенциально биологически активных соединений было исследовано алкилирование 1-алкил-4-метил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 (**2a-f**) с помощью иодистых метила и этила, в результате получены четвертичные соли (**3a-f**). Интерес к реакции кватернизации обусловлен тем, что перевод нейтральных азотсодержащих гетероциклических соединений в четвертичные соли изменяет соотношение гидрофильность / липофильность веществ, что имеет существенное значение для процессов связывания с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, при поступлении в клетки и распределении между тканями [2].



R = H, R₁ = CH₃, R₂ = CH₃ (**2a**, **3a**), R = H, R₁ = C₂H₅, R₂ = CH₃ (**2b**, **3b**),
 R = H, R₁ = C₃H₇-н, R₂ = CH₃ (**2c**, **3c**), R = H, R₁ = CH₃, R₂ = C₂H₅ (**2d**, **3d**),
 R = H, R₁ = C₂H₅, R₂ = C₂H₅ (**2e**, **3e**), R = Cl, R₁ = CH₃, R₂ = CH₃ (**2f**, **3f**)

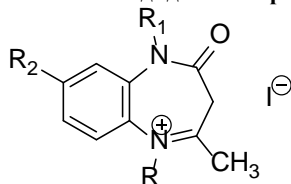
Оказалось, что в отличие от алкилирования незамещенных в положении 1 1,5-бензодиазепинонов-2 [3; 4], для протекания реакции кватернизации необходим больший избыток алкилгалогенида (соотношение субстрат – алкилгалогенид = 1:10) и длительное (18-46 ч) кипячение в бензоле. Четвертичные соли выделены с выходом 45-77% в виде кристаллических осадков или масел, которые закристаллизовывались при растирании с эфиром или гексаном. Установлено, что на выход четвертичных солей существенное влияние оказывает природа алкилгалогенида и заместителя в положении 4. При использовании иодистого этила выход продуктов реакции заметно ниже, чем в случае иодистого метила, несмотря на значительно более длительное проведение реакции. В то же время не удалось получить четвертичные соли, используя в качестве субстратов 1-алкил-4-фенил-2,3-дигидро-1,5-бензодиазепиноны-2, даже при кипячении с иодистым метилом в бензоле в течение 80 ч. Вероятно, это связано с блокировкой атома азота N5 объемным фенильным заместителем, расположенным у атома C4.

Состав и строение синтезированных соединений (**3a-f**) были подтверждены спектральными данными.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H синтезированных четвертичных солей можно проиллюстрировать на примере иодидов (**3a**, **3б**). Протоны бензольного кольца соединений (**3a**, **3б**) представлены в виде двух мультиплетных сигналов в области 7.96-8.02 и 7.62-7.68 м.д., а также 7.94-8.10 и 7.60-7.76 м.д. соответственно (табл. 1). В отличие от спектров ЯМР ¹H исходных бензодиазепинонов-2 (**2a**, **2b**), в которых протоны метиленовой группы представлены в виде двух дублетов [3; 4], протоны метиленовой группы солей (**3a**, **3b**) проявляются в виде синглетов в области 5.03 и 4.93 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ¹H соединения (**3a**) протоны метильных групп при атомах азотов N1 и

N5 резонируют в виде синглета в области 4.02 м.д. Протоны метильной группы соли (**3b**) при атоме азота N5 проявляются в виде синглета в области 3.92 м.д.; этильный заместитель при атоме N1 представлен квадруплетом метиленовых протонов в области 4.52 м.д. и триплетом протонов метильной группы в области 1.28 м.д. Характерной особенностью этих спектров является тот факт, что появление положительного заряда на атоме азота N5 вызывает сильное смещение в область слабого поля сигналов ароматических протонов, протонов метиленовой группы, а также метильной группы в положении 4 по сравнению с сигналами аналогичных протонов исходных 1,5-бензодиазепинонов-2 (**2a**, **2b**).

Таблица 1

Параметры спектров ЯМР ^1H иодидов четвертичных солей (**3a**, **3b**)

№ соединения	R	R ₁	R ₂	Химические сдвиги, δ , м.д., ДМСО- d_6
3a	H	CH ₃	CH ₃	7.96-8.02 (м, 2H, H аром.), 7.62-7.68 (м, 2H, H аром.), 5.03 (с, 2H, CH ₂), 4.02 (с, 6H, N ₁ CH ₃ + N ₅ CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃)
3b	H	C ₂ H ₅	CH ₃	7.94-8.10 (м, 2H, H аром.), 7.60-7.76 (м, 2H, H аром.), 4.93 (с, 2H, CH ₂), 4.52 (кв, 2H, CH ₂ CH ₃), 3.93 (с, 3H, NCH ₃), 2.41 (с, 3H, CH ₃), 1.28 (т, 3H, CH ₂ CH ₃)

Для ИК-спектров четвертичных солей (**3a-f**) наиболее характерными являются полосы валентных колебаний карбонильной группы в области 1720-1690 cm^{-1} и полосы поглощения связей C=N (1635-1610 cm^{-1}) [5; 6], которые смещены по сравнению со спектрами исходных N1-алкилсодержащих 1,5-бензодиазепинонов-2 (**2a-f**) в область более высоких частот, что обусловлено появлением положительного заряда на атоме азота N5.

Таким образом, присутствие электронодонорных групп в структуре исходных соединений (**2a-e**), по-видимому, увеличивает электронную плотность у атома азота N5 и повышает его основность, а также понижает кислотные свойства метиленовой группы, что способствует протеканию реакции по атому азота N5.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре Specord-75 IR для образцов твердых соединений в таблетках бромистого калия. 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. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Общая методика получения иодидов четвертичных солей (3a-f). К раствору 2 ммоль соответствующего N1-алкил-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2a-f**) в 5 мл бензола прибавляли 20 ммоль иодистого алкила (иодистого метила или иодистого этила). Смесь кипятили в течение 18-46 ч, растворитель упаривали. Маслообразный остаток закристаллизовывали при растирании с гексаном или диэтиловым эфиром, образовавшиеся кристаллы промывали диэтиловым эфиром,

бензолом и очищали перекристаллизацией из этанола. В случае соли (3a) после упаривания бензола образовавшийся осадок промывали диэтиловым эфиром, бензолом и перекристаллизовывали из этанола.

Иодид 1,4,5-триметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3a). Выход 77 %, т. пл. 232-233 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3015, 1720, 1610, 1540, 1470, 1305, 1160, 760.

Иодид 1-этил-4,5-диметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3b). Выход 71 %, т. пл. 213-215 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3040, 1720, 1615, 1535, 1480, 1365, 1165, 770.

Иодид 1-н-пропил-4,5-диметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3c). Выход 58 %, т. пл. 237-239 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3030, 1715, 1615, 1535, 1470, 1355, 1160, 760.

Иодид 1,4-диметил-5-этил-1,5-бензодиазепинона-2 (3d). Выход 49 %, т. пл. 187-189 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3020, 1705, 1615, 1545, 1470, 1350, 1165, 760.

Иодид 1,5-диэтил-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (3e). Выход 45 %, т. пл. 185-187 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3060, 1690, 1630, 1470, 1385, 1265, 1080, 770.

Иодид 8-хлор-1,4,5-триметил-1,5-бензодиазепинона-2 (3f). Выход 75 %, т. пл. 207-208 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3025, 1710, 1635, 1460, 1365, 1150, 765.

Библиографические ссылки

1. Андронати С. А. Медицинская химия. Структура, свойства, молекулярные механизмы действия биологически активных веществ / С. А. Андронати. – Одесса, 2006. – 132 с.

2. Богатский А. В. Транквилизаторы. 1,4- Бензодиазепины и родственные структуры / А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко. – К., 1980. – 280 с.

3. Гапонов А. А. Взаимодействие производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинонов-2 с алкилирующими агентами / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: “Хімія”. – 2010. – Вип. 16. – С. 99-104.

4. Alkylation en catalyse par transfert de phase de dihydro-1,3 (2H) benzo [2,3 b] diazepines-1,5 ones-2 / D. Vernin, H. Domloi, C. Siv et al. // Chem. Scripta. – 1980. – Vol. 16. – P. 157-162.

5. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами. – М.: ИЛ, 1963. – 592 с.

6. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М.: Мир, 1965. – 216 с.

Aleksandr A. Gaponov

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

REACTIONS OF 2,3-DIHYDRO-1,5-BENZODIAZEPINONES-2 DERIVATIVES QUATERNIZATION

Alkylation of 1-alkyl-4-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepinones-2 with alkyl halides is shown to result in the formation of quaternary salts. In contrast to 1,5-benzodiazepinones-2, unsubstituted at position 1, quaternization of 1-alkyl-derivatives requires larger excess of alkyl halide and prolonged (18-46 h) boiling in benzene. Quaternary salts are obtained in yields 45-77% as crystalline deposits or oils which crystallized upon grinding with ether or hexane. The yields depended on the nature of alkyl halide and the substituent at position 4. The yields obtained with ethyl iodide were notably lower compared to those with methyl iodide, and the reactions were significantly slower. At the same time, quaternization of 1-alkyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepinones-2 did not proceed even upon boiling in benzene with methyl iodide for 80 h.

Key words: 1,5-dihydrobenzodiazepinone-2; alkylation; quaternization.

Олександр О. Гапонов

Дніпропет ровський національний університ ет імені Олесея Гончара, пр. Гагаріна, 72,
Дніпропет ровськ 49010, Україна

РЕАКЦІЯ КВАТЕРНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 2,3-ДИГІДРО-1,5- БЕНЗОДІАЗЕПІНОНІВ-2

Показано, що алкілювання 1-алкіл-4-метил-2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінонів-2 алкілгалогенідами приводить до утворення четвертинних солей. Встановлено, що на відміну від алкілювання незаміщених в положенні 1 1,5-бензодіазепінонів-2 реакція кватернізації протікає за умов використання значного надлишку алкілгалогеніду та тривалого (18-46 год) кип'ятіння в бензолі. Четвертинні солі отримані з виходом 45-77% у вигляді кристалічних осадів або масел. На вихід четвертинних солей значну роль відіграє характер алкілгалогеніду та замісника в положенні 4. Не вдалося отримати четвертинні солі при використанні в якості субстратів 1-алкіл-4-феніл-2,3-дигідро-1,5-бензодіазепінони-2, навіть при кип'ятінні в бензолі протягом 80 год. Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою даних ІЧ-спектрів та спектрів ЯМР ¹H.

Ключові слова: 1,5-дигідробензодіазепінони-2; алкілювання; кватернізація; будова.

References

1. Andronati, S. A. *Meditsinskaya himiya. Struktura, svoystva, molekulyarnyie mehanizmyi deystviya biologicheski aktivnyih veschestv*, Odessa: Astroprint, 2006, 132 p.
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. *Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-2-benzodiazepinonov with alkylating agents*. *Visn. Dnipropetr. Univ.:* *Khim.*, 2010, no. 16, p. 99-104.
4. 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[2,3-b]diazepines-1,5-ones-2*. *Chem. Scripta*, 1980, no. 16, p. 157-162.
5. Bellami, L. *Infrakrasnyie spectryi slognuch molekul*, Moscow: IL, 1963, 592 p.
6. Nakanisi, K. *Infrakrasnyie spectryi i stroenie organicheskikh soedinenij*, Moscow: Mir, 1965, 216 p.

Надійшла до редколегії 15.03.13