

УДК 547.892

Aleksandr A. Gaponov*, Andrey 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

Олександр О. Гапонов, Андрій О. Аніщенко

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

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

Александр А. Гапонов, Андрей А. Анищенко

*Днепрпетровский национальный университет имени Олеса 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-бензодиазепинов-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-бензодиазепинов-2 с нуклеофильными реагентами (гидразингидратом, бензилгидразином, гидроксиламином, производными пиперазина). Особое внимание уделено реакциям рециклизации семизвенного 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.

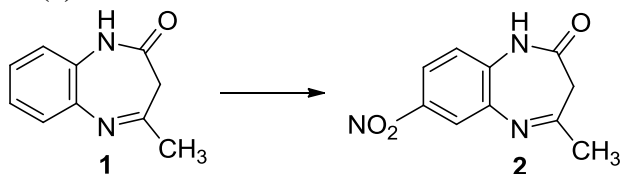
Введение. Большое внимание, уделяемое химии бензодиазепинов, обусловлено высокой и разнообразной биологической активностью соединений этого ряда. Среди последних наиболее обстоятельно изучены 1,4-бензодиазепины, многие из них нашли широкое применение в лечебной практике. Менее изученными в этом плане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

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

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-1H-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-1H-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-1H-1,5-бензодиазепинона-2 (**1**) смесью азотнокислого калия и серной кислоты приводит к образованию 7-нитропроизводного (**2**).

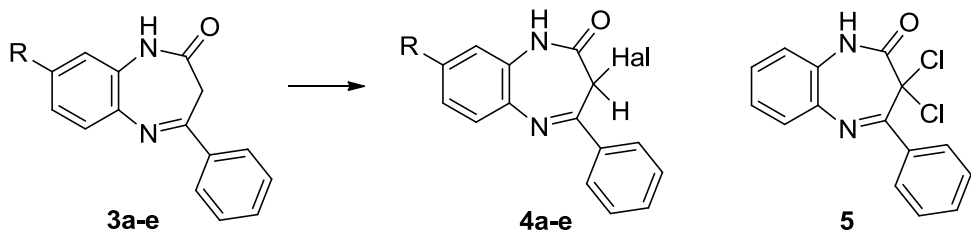


Нитрование 8-метокси-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 приводит к получению, наряду с 7-нитропроизводным 9-нитроизомера [5; 6]. Электрофильное замещение в данном случае подчиняется влиянию сильного электронодонорного заместителя (метоксигруппы). Бензодиазепиноны, имеющие заместители в 7-положении, нитруются 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.

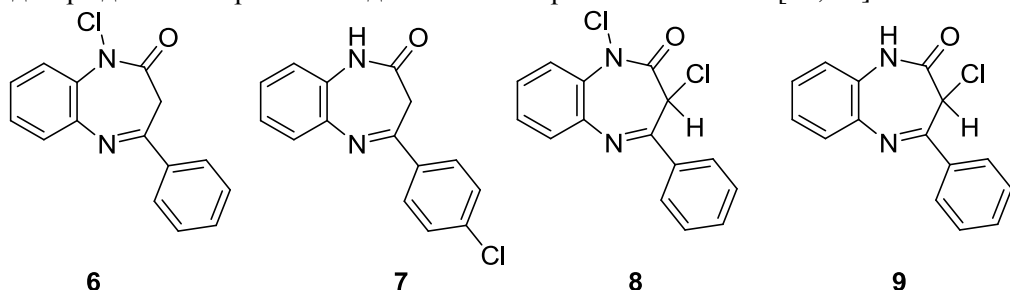
7-Хлор- и 7-бром-4-метил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепиноны-2 оказались инертными к нитрованию азотнокислым калием в концентрированной серной кислоте [5; 8]. При нитровании 7-хлор-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинона-2с незначительным выходом образуется только 9-нитроизомер; в то же время введение 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-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (**3a-e**) N-хлор(бром)сукцинимидом в четыреххлористом углеводе и бромом в уксусной кислоте протекает по метиленовой группе с образованием 3-хлор(бром)производных (**4a-e**). Хлорирование соединения (**3a**) действием 2 моль N-хлорсукцинимиды приводит к образованию 3,3-дихлорпроизводного (**5**).

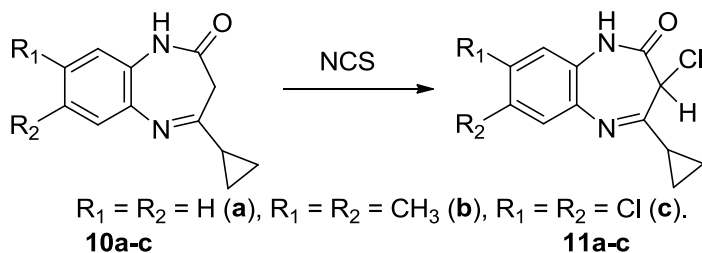


R = H (**a**), Cl (**b**), CH₃ (**c**), CH₃O (**d**), Br (**e**). Hal = Cl, Br.

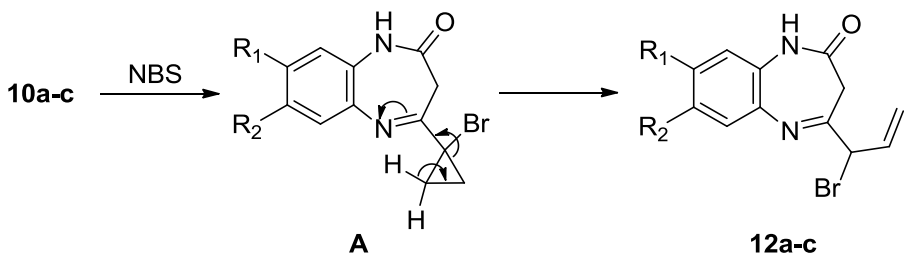
Взаимодействием диазепинона (**3a**) с эквимольным количеством хлористого сульфурила были получены два монохлорпроизводных (**6**, **7**). В то же время при действии 2 моль хлористого сульфурила на диазепинон (**3a**) были выделены 1,3-дихлор-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2 (**8**) и 3-хлор-4-п-хлорфенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепин-2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



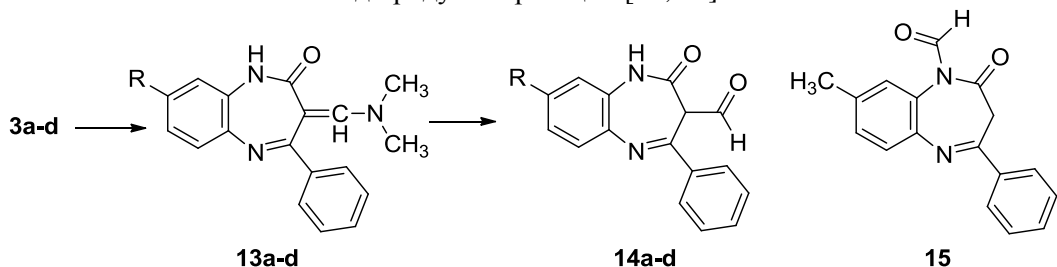
Региоселективно протекает хлорирование и бромирование 1,5-бензодиазепинон-2, содержащих в положении 4 циклопропильную группу (**10a-c**). Обработка бензодиазепинон-2 (**10a-c**) N-хлорсукцинимидом (NCS) в кипящем бензоле приводит к получению соответствующих 3-хлорпроизводных (**11a-c**) [16].



При бромировании этих соединений N-бромсукцинимидом (NBS) в кипящем хлороформе были выделены 4-(1-бромпропенил)-2H-1,3-дигидро-1,5-бензодиазепиноны-2 (**12a-c**), образование которых, по мнению авторов [16], можно объяснить первоначальной атакой атома брома на атом углерода циклопропильной группы. Образующееся при этом промежуточное соединение (A) претерпевает расщепление циклопропильного фрагмента.

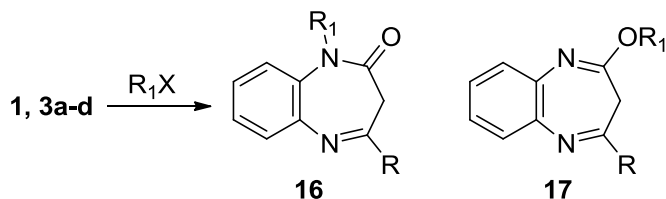


Ряд работ посвящен изучению формилирования 1,5-бензодиазепинонов-2. Так, взаимодействие соединений (**3a-d**) с диметилформамидом в присутствии хлорокиси фосфора (реактивом Вильсмайера) приводит к образованию 3-диметиламинометилен-8-R-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (**13a-d**), при этом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



Гидролиз соединений (**13a, b**) в уксусной кислоте ведет к образованию 3-формил-4-фенил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 (**1.57a, b**, R = H, CH₃, Cl, CH₃O). В случае 8-метил-4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 (**3c**), наряду с получением 3-диметиламинометиленпроизводного (**14c**), 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 аннелированном 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-d**) 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].

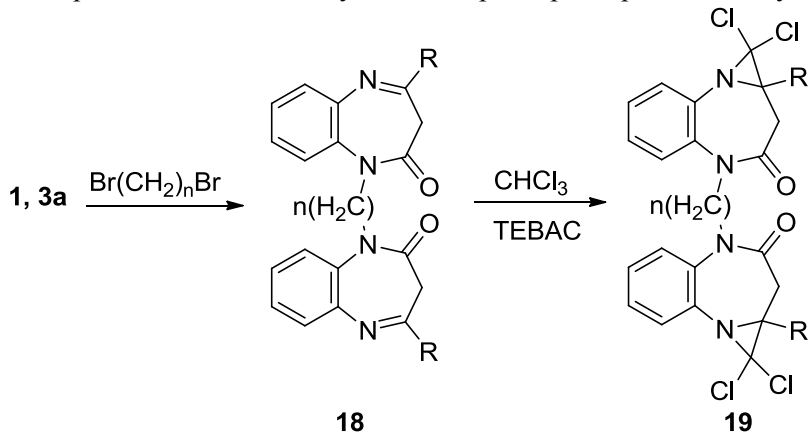


R = CH₃, C₆H₅.

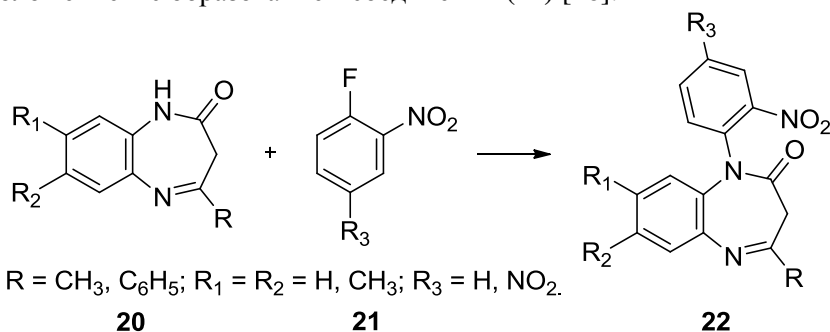
R₁ = CH₃, C₂H₅, *i*-C₃H₇, *n*-C₃H₇, *i*-C₄H₉, *n*-C₄H₉, CH₂=CH-CH₂, CH₂C₆H₅.

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].

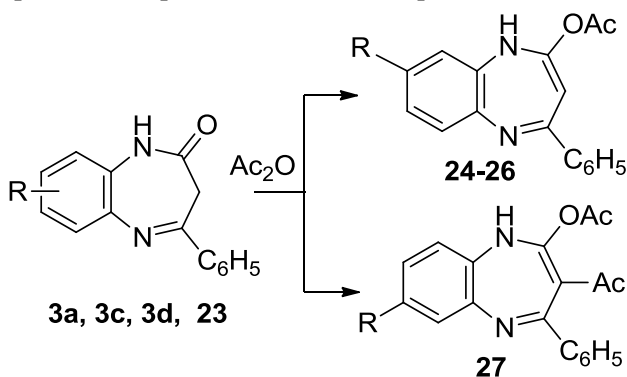
В работах [24; 25] описана конденсация бензодиазепинонов-2 (**1**, **3a**) с дибромалканами в условиях межфазного катализа. Присоединение дихлоркарбена к бис-(4-R-2-оксо-1,5-бензодиазепин-1-ил)-1,1-алканам (**18**) происходит по обеим связям C=N и приводит к соответствующим тетрахлорсодержащим аддуктам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



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



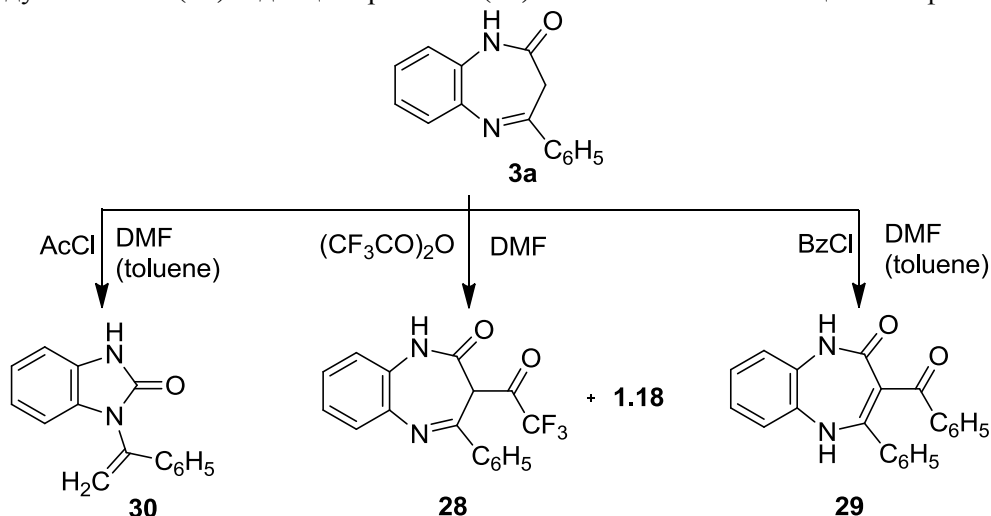
Кипячение Diazepinon-2 (**3a**, **3c**, **3d**) в избытке уксусного ангидрида привело к образованию O-ацилпроизводных (**24-26**). Ацилирование соединения (**23**), содержащего в аннелированном бензольном кольце электроакцепторную нитрогруппу, завершилось образованием диацилпроизводного (**27**) [27].



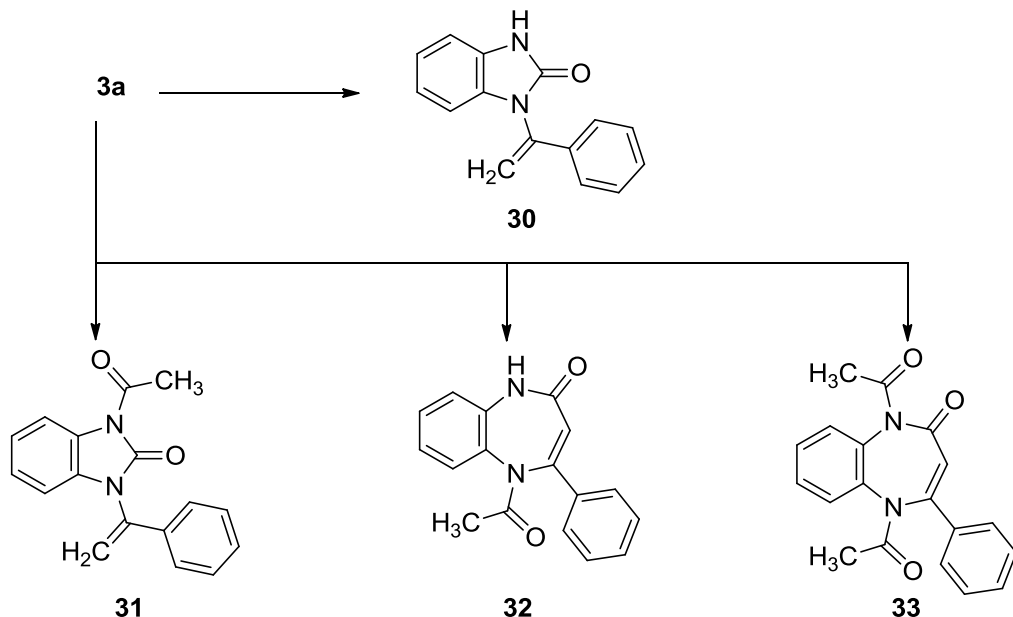
Использование в качестве ацилирующих агентов хлористого ацетила, хлористого бензоила и трифторуксусного ангидрида привело к образованию продуктов ацилирования по атому углерода C3 (**28**, **29**) и продукта сигматропной

перегрупуировки исходного диазепина – 1-фенил-винилбензимидазолон-2 (**30**) [27-29].

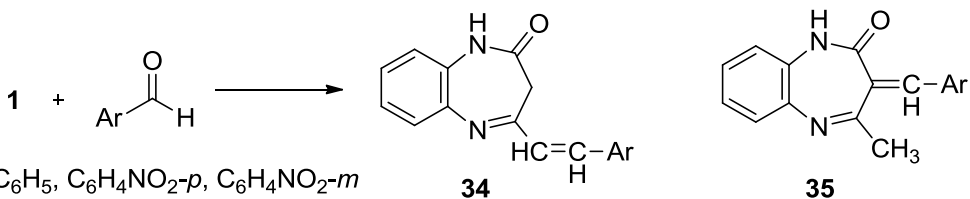
3-Ацетил-1-фенилвинилбензимидазолон-2 (**31**) был выделен при ацилировании бензодиазепинона (**3a**) уксусным ангидридом в пиридине. Дополнительно в реакционной смеси были обнаружены в незначительном количестве также продукты моно- (**32**) и диацилирования (**33**) – соответственно 5-ацетил-4-фенил-



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].

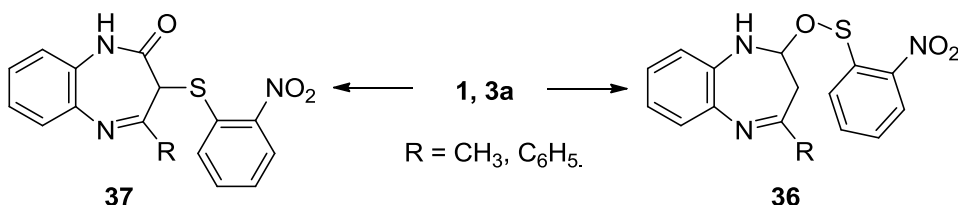


В работах [31; 32] было показано, что бензодиазепинон (**1**) реагирует с бензальдегидом при длительном кипячении в бензоле в присутствии пиперидина с образованием 4-стирил-1,5-бензодиазепинона-2 (**34**).

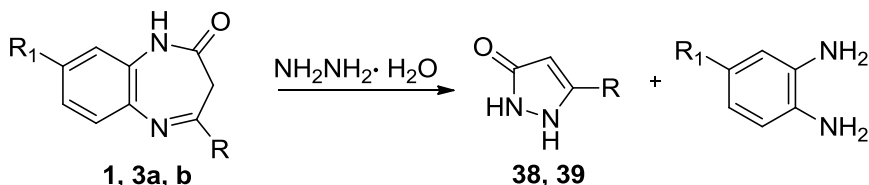


Пізже появились сообщенія о том, что взаімодействіе бензодіазепінона (**1**) в кипящем этаноле привело к образованию 3-аріліденопроизводного (**35**) [33; 34].

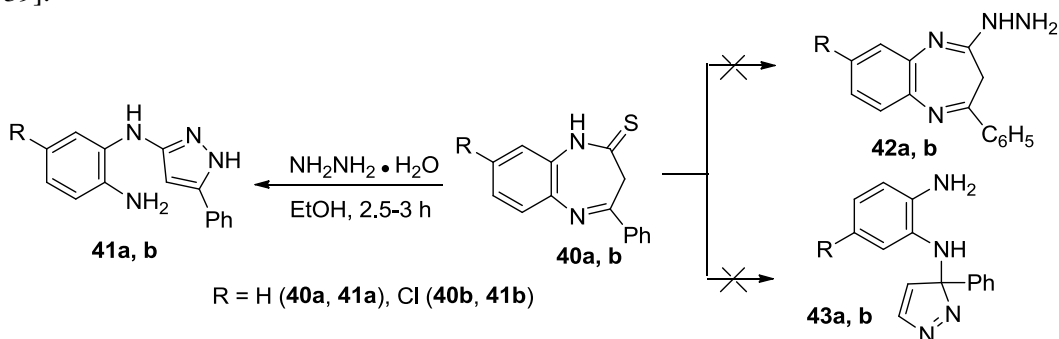
Изучено взаимодействие бензодіазепінонов-2 (**1**, **3a**) с о-нітрофенілсульфенілхлорідом [35]. Установлено, что при комнатной температуре в диоксане реакция протекает по карбонильной группе с образованием 4-*R*-1H-2-нітрофенілсульфенато-1,5-бензодіазепінонов (**36**). При проведении реакции в кипящем диоксане сульфенилирование осуществляется по атому углерода C₃ с образованием соответствующих сульфидов (**37**).



Производные 2,3-дигидро-1H-1,5-бензодіазепінонов-2 в реакциях с нуклеофильными реагентами. Изучены реакции производных 1,5-бензодіазепінонов-2 с гидразингидратом и фенілгидразином. Установлено, что взаимодействие соединений (**1**, **3a**, **b**) с двукратным избытком гидразингидрата в этиловом спирте приводит в результате рециклизации семизвенного цикла к образованию 3-замещенных пиразолонов-5 (**38**, **39**) и 4-*R*-о-фенілєндіамінов [36-38].



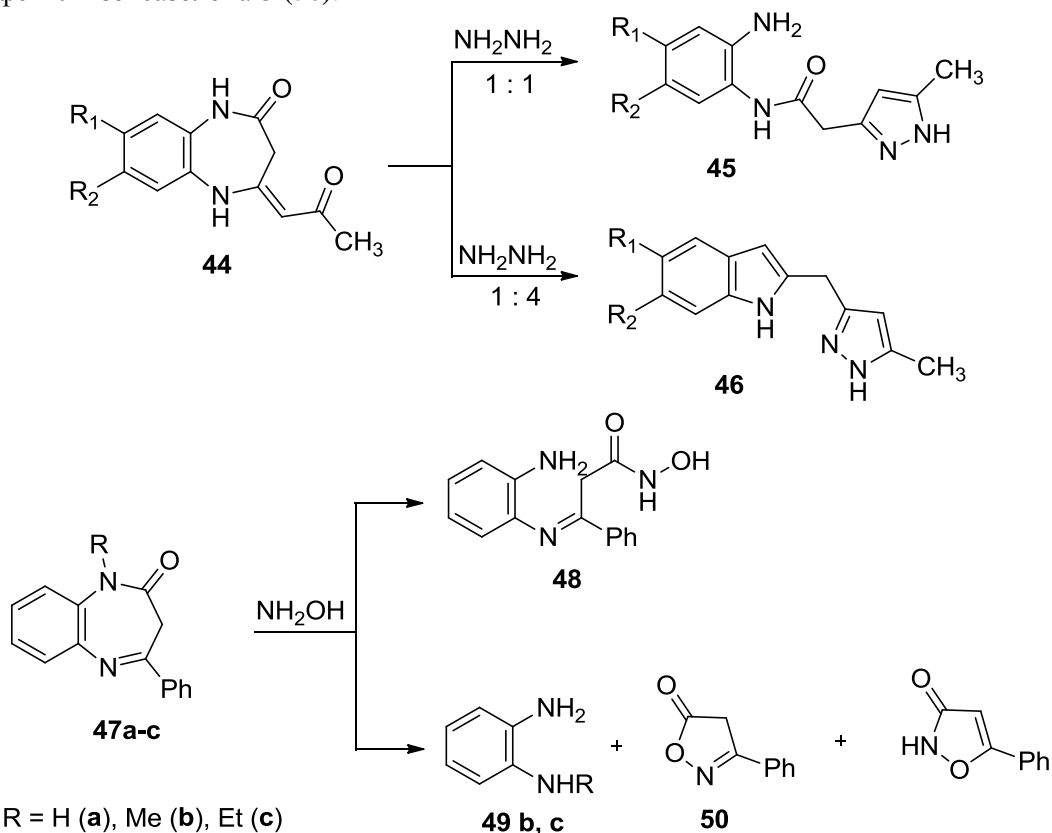
В случае гидразинолиза соединений (**40a**, **b**), полученных тиолированием бензодіазепінонов (**3a**, **b**), реакция заканчивается образованием 2-(3-фенілпіразол-5-іламіно)анілінов (**41a**, **b**), а не 2-гидразинопіразол-5-іламінопроизводных (**42a**, **b**) или соединений (**43a**, **b**) вследствие рециклизации гетероциклического фрагмента [38; 39].



На основании результатов квантово-химических расчетов предложены схемы механизмов гидразинолиза 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинонов-2 и их тиоаналогов [40; 41].

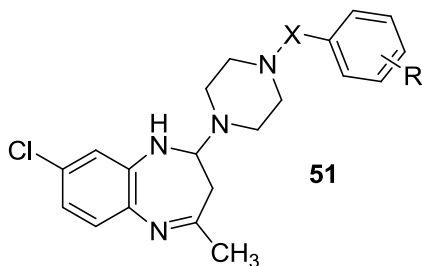
Изучению взаимодействия 4-ацетилметилен-1,5-бензодиазепинонов-2 (**44**) с гидразином посвящена работа [42]. Авторы показали, что строение образующихся продуктов главным образом зависит от количества взятого в реакцию гидразина.

Авторы работы [43] изучали взаимодействие 1-R-4-фенил-1,5-бензодиазепинонов-2 (**47a-c**) с гидроксиламином. В случае незамещенного 4-фенил-1,5-бензодиазепинона-2 (**47a**) в качестве единственного продукта реакции было выделено соединение (**48**). Для N-алкилзамещенных 1,5-бензодиазепинонов-2 (**47b, c**) характерно образование N-метил(этил)-о-фенилендиамина (**49b, c**) и 5-фенил-изоксазолона-3 (**50**).



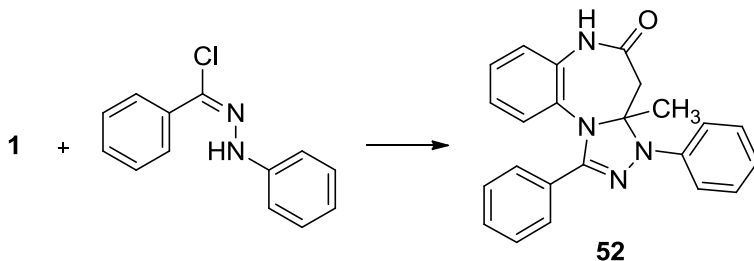
Взаимодействие 4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**1**) с бензоилгидразином в присутствии этилата натрия приводит к размыканию диазепинового цикла по азотиновой связи с образованием бензоилгидразона 2-ацетонил-1H-бензимидазола [44].

В работе австралийских ученых [45] сообщается о синтезе и фармакологических исследованиях ряда соединений общей формулы (**51**, X = CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$, R = H, CH_3O), полученных конденсацией 8-хлор-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 с производными пиперазина в диметоксиэтаноле.

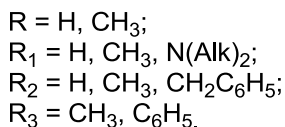
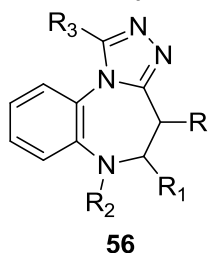
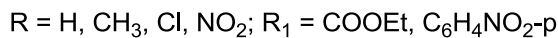
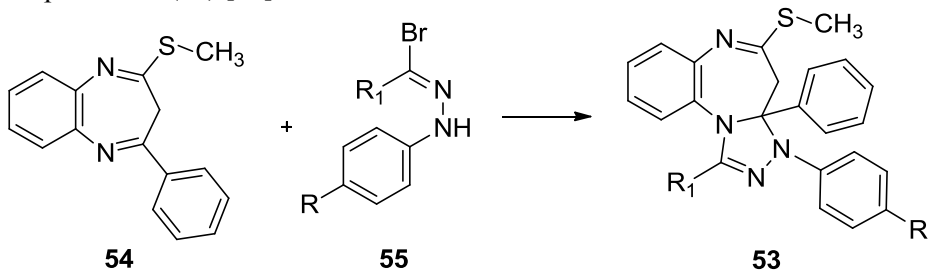


Синтез трициклических систем с 1,5-бензодиазепиновым фрагментом и другие реакции. Среди 1,4-бензодиазепинов с аннелированными в различных положениях 1,4-бензодиазепинового ядра циклами найдены вещества, обладающие высокой фармакологической активностью [2]. В связи с этим большое внимание уделяется также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



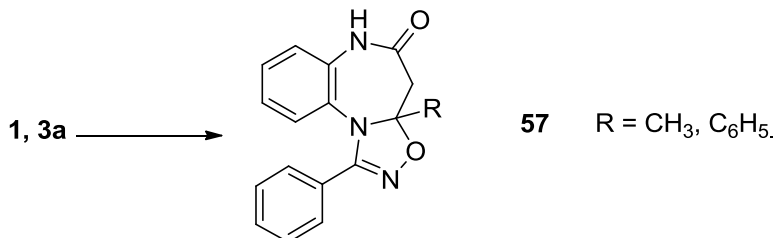
Аналогичные триазоло[1,5]бензодиазепины (**53**) синтезированы при взаимодействии 2-метилтио-4-фенил-1,5-бензодиазепинов (**54**) с замещенными бромгидразонами (**55**) [47].



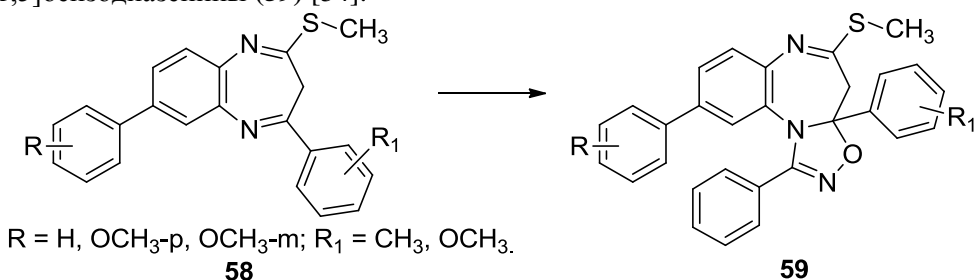
4Н-[1,2,4]Триазоло[4,3][1,5]бензодиазепины (**56**) выделены как при взаимодействии тио- и метилтиопроизводных (**40а, б, 54**) с ацетилгидразином и бензоилгидразином [48-51], так и в результате термической циклизации 4-

ацилгидразино-1,5-бензодиазепинов в кипящем ксилоле или абсолютном этаноле [52].

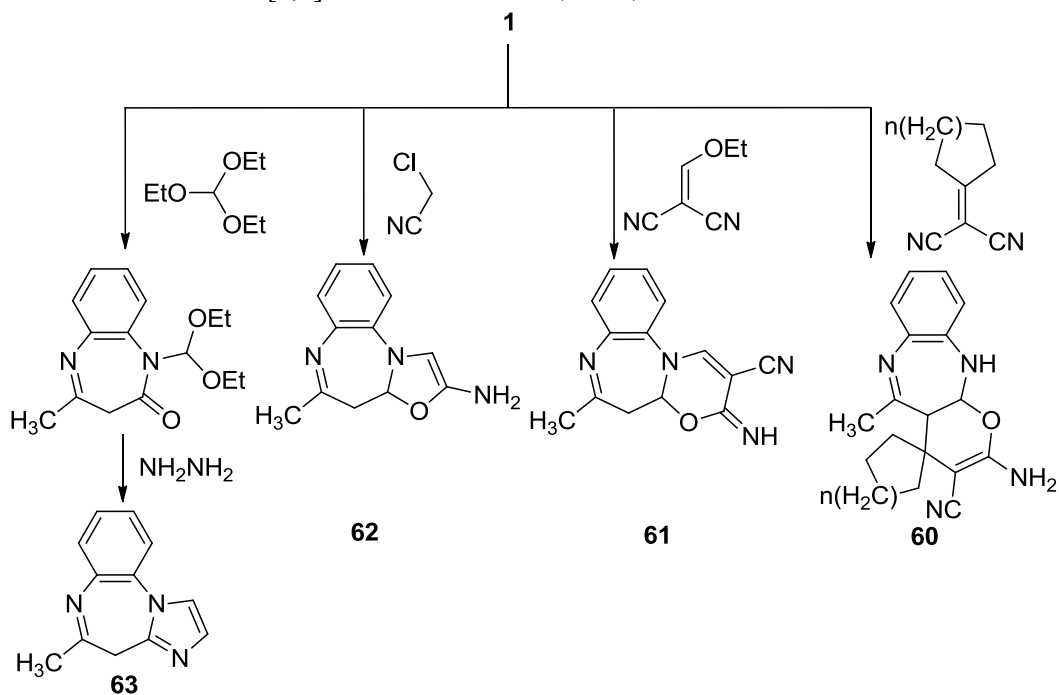
В работе итальянских ученых [53] показано, что одностадийное 1,3-диполярное циклоприсоединение бензонитрилоксида к 1,5-бензодиазепинонам-2 (**1, 3a**) приводит к образованию 3a,4,5,6-тетрагидро-[1,2,4]оксадиазоло[4,5-a][1,5]-бензодиазепинов (**57**).



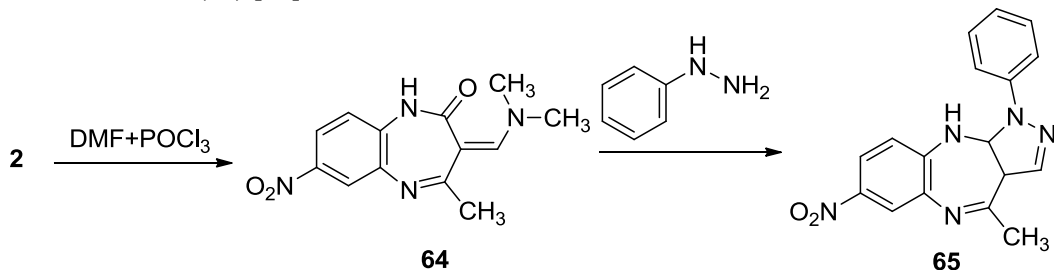
В результате взаимодействия производных 2-метилтио-1,5-бензодиазепинов (**58**) с бензонитрилоксидом были выделены также оксадиазоло-[4,5-a][1,5]бензодиазепины (**59**) [54].



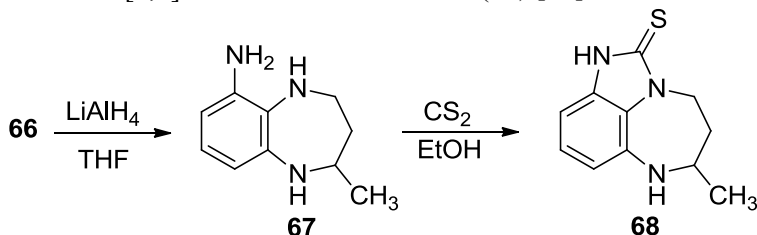
В работе [55] сообщается о синтезе новых производных пирано-, триазоло-, оксазоло- и оксаино[1,5]-бензодиазепинов (**60-63**).



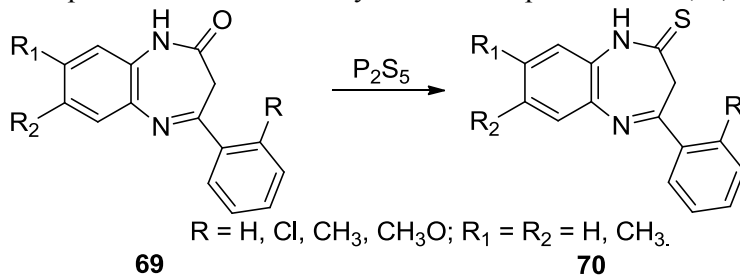
Обработка 7-нитро-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**2**) хлорокисью фосфора в диметилформамиде приводит к образованию 3-диметиламино-метилденпроизводного (**64**), дальнейшее взаимодействие которого с фенилгидразином с последующей циклизацией фенилгидразона в уксусной кислоте позволило получить 1,10-дигидро-4-метил-7-нитро-1-фенилпиразоло[5,4-b][1,5]-бензодиазеп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



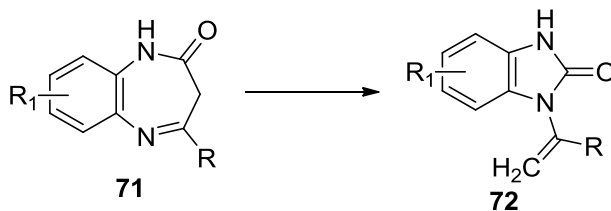
Взаимодействие 9-нитро-4-метил-1,5-бензодиазепинона-2 (**66**) с алюмогидридом лития в кипящем тетрагидрофуране приводит через восстановление N=C-связи, амидной и нитрогруппы к образованию триамина (**67**), обработка которого раствором сероуглерода в сухом этаноле позволила выделить производное имидазо[1,5]бензодиазепин-2-тиона (**68**) [57].



Взаимодействие 1,5-бензодиазепинов-2 (**69**) с пентасульфидом фосфора в кипящем пиридине сопровождается замещением кислорода карбонильной группы на атом серы с образованием соответствующих тионпроизводных (**70**) [58-60].



Для 2,3-дигидро-1,5-бензодиазепинов-2 характерна термическая перегруппировка бензодиазепинового цикла в бензимидазольный, протекающая независимо от природы заместителя в положении 4 или в аннелированном бензольном кольце [1; 28; 30; 61-64]. Данное сужение цикла является уникальным примером 1,3-сигматропного сдвига от углерода к азоту, осуществлению которого, по-видимому, способствует перекрывание π -орбитали карбонильной группы и π -орбитали азометиновой группы.



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., 1980. – 280 с.
3. Гапонов А.А. Синтез и биологическая активность производных 2,3-дигидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: «Хімія». – 2012. – Вип. 18. – С. 82-90
4. Пуоджюнайте Б. А. Синтез нитропроизводных 4-метил-2,3-дигидро- и 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1,5-бензодиазепинов-2 / Б. А. Пуоджюнайте, З. А. Талайките // Химия гетероцикл. соед. – 1974. – № 6. – С. 833-837.
5. Чмиленко Т. С. Синтез и нитрование дигидро-1,5-бензодиазепинов-2: дисс... канд. хим. наук : 02.00.03 / Чмиленко Т. С. – Днепропетровск, 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. Synthèse et halogénéation des cyclopropyl-4, 2H-dihydro-1,3-benzodiazépine-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-бензодиазепиноном-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-бензодиазепинонов-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] diazépines-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-бензодиазепинонов-2 с алкилирующими агентами / А. А. Гапонов // Вісник Дніпропетр. ун-ту. Серія: “Хімія”. – 2010. – Вип. 16. – С. 99-104.

22. Божанов В. И. Реакция фуруилуксусного 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 benzodiazépine-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. Synthèse et reactivite de nouvelles molecules de type bis-[phenyl-4 (cyclopropyl-4 et methyl-4) dihydro-2,3 oxo-2 benzodiazépine-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-benzodiazépin-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-benzodiazépin-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-substituted 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. Гідразиноліз 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., Okovytyy 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. Okovytyy, L. K. Sviatenko, A. A. Gaponov et al. // J. Phys. Chem. A – 2009. – Vol. 113, № 142. – P. 11376-11381.
41. Okovytyy S. I. Theoretical Study of Mechanism of 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones Hydrazinolysis / Okovytyy 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. Synthese des benzimidazolil-2 methyl-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-1H-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. // *Химия 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. Формилирование 2,3-дигидро-4-метил-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 / В. Н. Прошкина, З. Ф. Соломко, Н. Я. Божанова // *Химия 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-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинтионов-2 / З. Ф. Соломко, П. А. Шарбатян, А. А. Гапонов, В. И. Авраменко // Химия 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 // Химия гетероцикл. соед. – 1974. – № 2. – С. 235-237.

62. Синтез 5- (и 6)-нитро- 4-метил-2,3-дигидро-1H-1,5-бензодиазепинонов-2 / А. Н. Кост, З. Ф. Соломко, В. А. Будылин, Т. С. Семенова // Химия 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 семичленім 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, протиухлинну 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, формілювання 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.

Condensed heterocyclic systems with two nitrogen atoms in the seven-membered ring – benzodiazepines and their derivatives – are interesting and important objects from both theoretical and applied point of view. They attract a lot of attention due to their potent and diverse biological activities. These compounds include numerous tranquilizers, sedatives, analgesics, as well as anticonvulsant, anti-inflammatory and anti-tumor agents.

The presence of several reactive centers in 1,5-benzodiazepines leads to a variety of reactions with both electrophilic and nucleophilic agents.

The first part of this review covers electrophilic substitution of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones (nitration, halogenation, alkylation, acylation, formylation, etc.) The data shows that the reaction outcome is determined by the nature of both the substrate and the electrophilic agent, as well as by the reaction conditions: temperature, time, and solvent.

The second part of the review deals with the nucleophilic reactions of 1,5-benzodiazepin-2-one, including reactions with hydrazine hydrate, benzoyl hydrazine, hydroxylamine, and piperazine derivatives. Special attention has been paid to the processes involving recyclization of the seven-membered ring. Formation of annulated 1,5-benzodiazepines has been also 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. 1,5-Benzodiazepines (review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1975, no. 11, p. 1231-1248.
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. Synthesis and biological activity of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2012, no. 18, p. 82-90.
4. Puodzyunaite, B. A., Talaikite, Z. A. Synthesis of nitro-substituted 4-methyl-2,3-dihydro- and 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzo-2-diazepinones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1974, no. 6, p. 724-727.
5. Chmilenko, T. S. *Sintez i nitrovanie dihidro-1,5-benzodiazepinonov-2*. PhD dissertation, Dnipropetrovsk, 1984.
6. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Sharbatyan, P. A., Shevchenko, L. V., Bozhanova, N. Ya. Nitration of 8-substituted 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1978, no. 4, p. 455-458.
7. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Sharbatyan, P. A., Shtemenko, N. I., Khimyuket, S. I. Nitration of 7- and 8-methyl-4-R-1H-2, 3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1978, no. 1, p. 100-104.
8. Chmilenko, T. S., Solomko, Z. F., Kost, A. N. Synthesis and nitration of 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1977, no. 4, p. 423-427.
9. Solomko, Z. F., Chmilenko, T. S., Schevchenko, L. V., Chimyuk, S. I. 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepinones in electrophilic substitution reaction. Dnipropetrovsk, 1977. – Dep. VINITI 08.06.77 № 2309-77. – 9 p.
10. Solomko, Z. F., Avramenko, V. I., Pribega, L. V. Bromo derivatives of 4-phenyl-2,3-dihydro-1h-1,5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1978, no. 3, p. 340-344.
11. Sobol', L. V., Solomko, Z. I., Avramenko, V. I., Khmel', M. P. Bromination of 8R-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinones-2. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1984, no. 8, p. 927-930.
12. Solomko, Z. F., Sheremet, V. I., Khmel', M. P., Avramenko, V. I., Proshkina V. N. Chloro derivatives of 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1982, no. 3, p. 307-310.
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. Bromination of 4-(p-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1h-1, 5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1979, no. 6, p. 691-694.
15. Abronin, I. A., Gorb, L. G., Dryuk, V. G., Sheremet, V. I., Solomko, Z. F., Kremlev, M. M. Chlorination of 4-methyl-8-methoxy-2,3-dihydro-1H,1,5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1981, no. 9, p. 954-956.
16. Essassi, E. M., Viallefont, P., Zniber, R. Synthèse et halogénéation des cyclopropyl-4, 2H-dihydro-1,3-benzodiazépine-1,5 ones-2. *Bull. Soc. Chim. France*, 1986, no. 5. p. 797-800.
17. Solomko, Z. F., Proshkina, V. N., Bozhanova, N. Ya., Loban', S. V., Babichenko, L. N. Vilsmeier reaction with 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1984, no. 2, p. 183-185.

18. Solomko, Z. F., Proschkina, V. N., Avramenko, V. I., Plastun, I. A., Bozhanova, N. Ya. Formylation of 4-aryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1984, no. 9, p. 1035-1038.
19. Proschkina, V. N., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. J. Features formylation of 8-methyl-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-2-benzodiazepinone. *Ukr. Khim. Zhurn.*, 1987, vol. 53, no. 9, p. 967-970.
20. 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, vol. 16, p. 157-162.
21. Gaponov, A. A. Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-2-benzodiazepinones with alkylating agents. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2010, no. 16, p. 99-104.
22. Bozhanov, V. I., Ivonin, S. I., Avramenko, V. I. Reaction of furoylacetic ester with aromatic diamines. *Vopr. khimii i khim. tekhnologii*, 2001, no. 1, p. 93-96.
23. Bozhanov, V. I., Ivonin, S. I. Synthesis of 4-Pyridyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2002, no. 9, p. 1098-1103.
24. Achour, R., Essassi, E. M., Salem, M., Zniber, R. Etude de la reactivite du bis [phenyl-4-oxo-2-benzodiazepine-1,5-yl-1]-1,1'-methane. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1989, vol. 98, no. 6, p. 405-412.
25. Achour, R. Essassi, E. M., Zniber, 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. *Bull. Soc. Chim. France*, 1988, no. 5, p. 889-896.
26. Essassi, E. M., Salem, M., Zniber, R., Viallefont, P., Gallo, R. Convenient phase transfer N-arylation of 1,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Heterocycles*, 1985, vol. 23, no. 4, p. 799-802.
27. Gaponov, A. A. Reaction of 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2 with acetic anhydride. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2004, no. 10, p. 62-64.
28. Gaponov, A. A. Acylation of 4-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinone-2. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2001, no. 6, p. 64-66.
29. Sviatenko, L., Okovytyy, S., Gaponov, A., Kasyan, L., Tarabara, I., Leszczynski, J. DFT Study on Interaction of Acylation Reagents with 4-phenyl-1,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-2-one. 17th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abst. of Papers, Jackson, 2008, p. 161.
30. Puodzhynaite, B. A., Yanchene, R. A., Terent'ev, P. B. Transformation of dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones under the influence of acetic anhydride. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1988, no. 3, p. 311-317.
31. Motoki, S., Urakawa, C., Kano, A., Fushimi, Y., Hirano, T., Murata, K. Synthesis of benzodiazepine derivatives. *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1970, vol. 43, p. 809-813.
32. Solomko, Z. F., Gaponov, A. A., Avramenko, V. I., Khmel', M. P. Synthesis of 4-styryl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1987, no. 11, p. 1252-1254.
33. El-Shafei A. K., El-Kashef, H. S., El-Khawaga, A. M. Synthesis of 2-sybsubstituted 3-aryl / heteroaryl-2,3,3a,10-tetrahydro-4-methyl-pyrazolo[2,3-b][1,5] benzodiazepines. *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. A novel syntheses of pyrano[2,3-c][1,5]benzodiazepines. *Synth. Commun.*, 1990, vol. 20, no. 6, p. 893-900.

35. Solomko, Z. F., Chmel, M. P., Avramenko, V. I. Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinones-2 with o-nitrophenyl sulfenyl chloride. *Ukr. Khim. Zhurn.*, 1991, vol. 57, no. 4, p. 423-426.
36. Gaponov, A. A., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. Ya., Pantyukh, E. I. Recyclization of 4-methyl(phenyl)-2,3-dihydro-1h-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1989, no. 7, p. 836.
37. Gaponov, A. A., Solomko, Z. F., Tarabara, I. N. Reaction of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinones-2 with hydrazines. *Vopr. khimii i khim. tekhnologii*, 2007, no. 1, p. 24-27.
38. Gaponov, A. A., Okovytyy, S. I., Sviatenko, L. K., Kasyan L. I. Hydrazinolysis of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepinones-2 and their thio analogues. *Tezi dop. XXI Vseukr. konf. z org. khimii, Chernigiv*, 2007, p. 128.
39. Sviatenko, L. K., Okovytyy, S. I., Gaponov, A. A., Tarabara, I. N., Leszczynski, J. Hydrazinolyses of 4-methyl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-thione. 16th Conference on Current Trends in Computational Chemistry : Abstr. of Papers, Jackson, 2007, p. 206.
40. Okovytyy, S. I., Sviatenko, L. K., Gaponov, A. O., Tarabara, I. N., Kasyan, L. I., Leszczynski, J. Comprehensive DFT and MP2 level investigations of reaction of 2,3-dihydro-1,5-benzodiazepine-2-thiones with hydrazine. *J. Phys. Chem. A*, 2009, vol. 113, no. 42. p. 11376-11381.
41. Okovytyy, S. I., Sviatenko, L. K., Gaponov, A. O., Tarabara, I. N., Kasyan, L. I., Leszczynski, J. Theoretical Study of Mechanism of 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepin-2-ones Hydrazinolysis. *J. Phys. Chem. A*, 2009, vol. 113, no. 8, p. 1475-1480.
42. Essassi, E. M., Elabbassi, M., Fifani, J. Synthèse des benzimidazolil-2 méthil-5 pirazolil-3 méthanes a partir des acetilméthylene-4-benzodiazepine-1,5-ones-2. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1987, vol. 96, no. 3. p. 225-228.
43. Essassi, E. M., M. Salem, M., Viallefont, P. Action de l'hydroxylamine sur les dihydro-1,3-benzodiazepine-1,5-thiones(ones)-2. *Bull. Soc. Chim. France*, 1987, no. 5, p. 890-892.
44. Dzvinchuk, I. B., Lozinsky, M. O. The new direction of recycling the reaction of 4-methyl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one with benzoylhydrazine. *Zh. Org. Khim.*, 1998, 34, no. 5, p. 782-783.
45. B. Capuano, B., Crosby, I. T., Lloyd, E. I., Taylor, D. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 4-arylalkyl analogues of clozapine. *Austral. J. Chem.*, 2007, vol. 60, no. 12, p. 928-933.
46. Aversa, M. C., Ferlazzo, A., Giannetto, P., Kohnke, F. H. A convenient synthesis of novel [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine. *Synthesis*, 1986, no. 3, p. 230-231.
47. Elhazazi, S., Baouid, A., Hasnaoui, A., Compain, P. Peri and regioselective synthesis of new heterocyclic compounds from 1,5-benzodiazepines. *Synth. Commun.*, 2003, vol. 33, no. 1, p. 19-27.
48. Grossi, G. C., Roma, G., Di Braccio, M. Nuovi derivati [1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,5]benzodiazepinici farmacologicamente active. *Chim. e ind.*, 1990, vol. 72, no. 11, p. 966-968.
49. Di Braccio, M., Roma, G., Grossi, G. C., Ghia, M., Mereto, E. Novel 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepine derivatives with analgesic or anti-inflammatory activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, vol. 25, p. 681-687.

50. Roma, G., Grossi, G. C., Di Braccio, M., Ghia, M., Mattioli, F. 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. *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, vol. 26, p. 489-496.
51. Gaponov, A. A. Reaction of 4-phenyl-1H-1,5-benzodiazepintione-2 with acetyl hydrazide. *Visn. Dnipropetr. Univ.: Khim.*, 2012, no. 18, p. 101-105.
52. Kosychova, L., Stumbreviciute, Z., Pleckaitiene, L., Janciene, R., Puodziunaite, B. D. Synthesis of Substituted 5,6-Dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,5]benzodiazepines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2004, no. 6, p. 811-815.
53. Chimirri, A., Grasso, S., Ottana, R., Romeo, G., Zappalà, 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.
54. Cortes, E. C., Mellado, O. G., Cruz, E. H. 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. *J. Heterocycl. Chem.*, 1999, vol. 36, p. 477-480.
55. 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.
56. Proshkina, V. N., Solomko, Z. F., Bozhanova, N. Ya. Formylation of 2,3-dihydro-4-methyl-1h-1,5-benzodiazepin-2-ones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1988, no. 9, p. 1071.
57. Puodziunaite, B., Janciene, R., Kosychova, L., Stumbreviciute, Z. On the synthetic way to novel peri-annelated imidazo [1,5] benzodiazepinones as the potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Arkivoc*, 2000, vol. 1, no. 4, p. 512-522.
58. Nardi, D., Tajana, A., Rossi, S. 4-Aryl-1,3-dihydro-2H-1,5-benzodiazepine-2-thiones. *J. Heterocycl. Chem.*, 1973, vol. 10, p. 815-819.
59. Essassi, E. M., Salem, M. Synthèse des pyrazolyl-1 benzimidazoles a partir des dihydro-1,3(2H)benzo[2,3-b]diazepine-1,5-ones-2. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1985, vol. 94, no. 10, p. 755-758.
60. Solomko, Z. F., Sharbatyan, P. A., Gaponov, A. A., Avraraenko, V. I. Synthesis and mass spectra of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepine-2-thiones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1990, no. 3, p. 341-345.
61. Ayupova, A. T., Kadyrov, Ch. Sh., Seitanidi, K. Synthesis of substituted 1-isopropenyl- and 1-alkylbenzimidazolones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1974, no. 2, p. 207-209.
62. Kost, A. N., Solomko, Z. F., Budylin, V. A., Semenova, T. S. Synthesis of 5(and 6)-nitro-4-methyl-2,3-dihydro-1h-1,5-benzo-2-diazepinones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1972, no. 5, p. 632-635.
63. Pennini, R., Cerri, A., Tajana, A., Nardi, D., Giordano, F. Synthesis and structure determination of isomeric 7- and 8-chloro-1,5-benzodiazepine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 1988, vol. 25, no. 1, p. 305-310.
64. Achour, R., Zniber, R. Synthèses des benzimidazolo [1,2-a] benzimidazoles a partir des benzodiazepine-1,5-ones-2. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1987, vol. 96, no. 10, p. 787-792.

Надійшла до редколегії 26.05.2013