

С. С. Мочалов, Д. В. Косынкин, И. Д. Юдин,  
В. Н. Атанов, Ю. С. Шабаров, Н.С.Зефилов

СИНТЕЗ 1,3-ДИГИДРО-5(R)-7,8-ЭТИЛЕНДИОКСИ-  
2Н-1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

Получены первые представители 1,4-дiazепинонов-2 на основе 1,4-бензодиоксана.

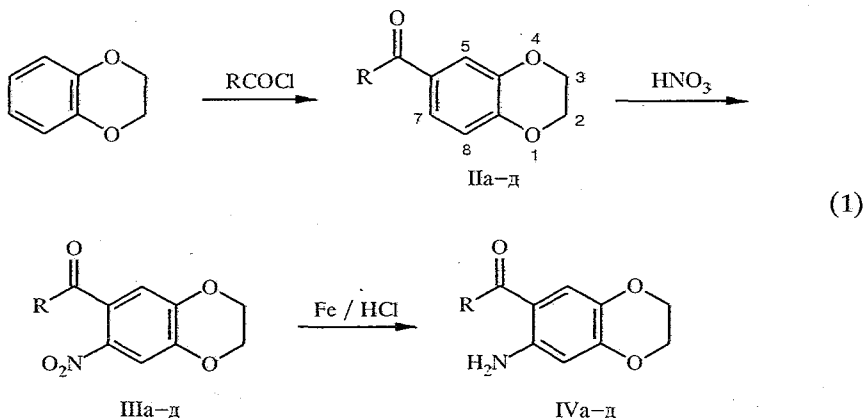
Известно, что 1,4-бензодиоксаны, содержащие в различных положениях гетероцикла алкиламиноалкильные группы, обладают ярко выраженными свойствами  $\alpha$ -адреноблокаторов, анальгетиков, депрессантов ЦНС [1]. Причем важная роль при проявлении биологического действия соответствующего 1,4-бензодиоксана принадлежит именно этилендиоксифрагменту. Кроме того, в медицине широко применяются транквилизаторы и седативные средства класса бензодиазепинов [2].

С учетом этих факторов в настоящей работе была поставлена задача синтезировать 1,4-дiazепиноны на основе 1,4-бензодиоксана, т. е. соединить в одной молекуле оба фармакофорных фрагмента и в дальнейшем выяснить, как это отразится на биологической активности полученных соединений.

Для решения поставленной задачи мы использовали один из наиболее распространенных способов построения 1,4-бензодиазепинонового кольца — внутримолекулярную циклизацию 2-ацилгалогенацетиламинобензолов под действием аммиака [3].

Ключевым моментом этой схемы синтеза является получение *орто*-ациланилинов — предшественников бензодиазепинов, которые обычно синтезируют из соответствующих *орто*-нитроацилбензолов. Последние, как известно, труднодоступны и получают с невысокими выходами при нитровании ацилбензолов.

В данной работе мы использовали специфическое свойство 6-замещенных 1,4-бензодиоксанов образовывать в условиях электрофильных реакций 6,7-дизамещенные производные, независимо от природы заместителя в положении 6 исходного 1,4-бензодиоксана [1] и показали, что 6-ацилзамещенные 1,4-бензодиоксаны IIа—д при нитровании с хорошим выходом превращаются практически только в 7-нитропроизводные IIIа—д, из



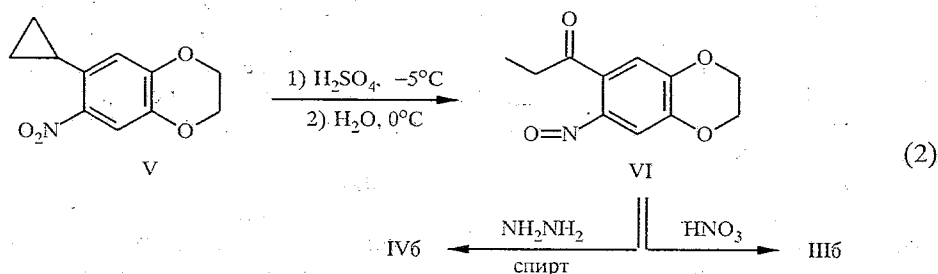
II—IV а R = CH<sub>3</sub>; б R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; в R = Ph; г R = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; д R = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

которых легко могут быть получены необходимые 7-амино-6-ацил-1,4-бензодиоксаны IVa—д.

Важно отметить, что при нитровании производных 1,4-бензодиоксана IIa—д, содержащих даже такие объемные заместители, как 2-хлор-(IIг) или 2-бром-(IIд)бензоильные, нитрогруппа вступает практически только в положение 7.

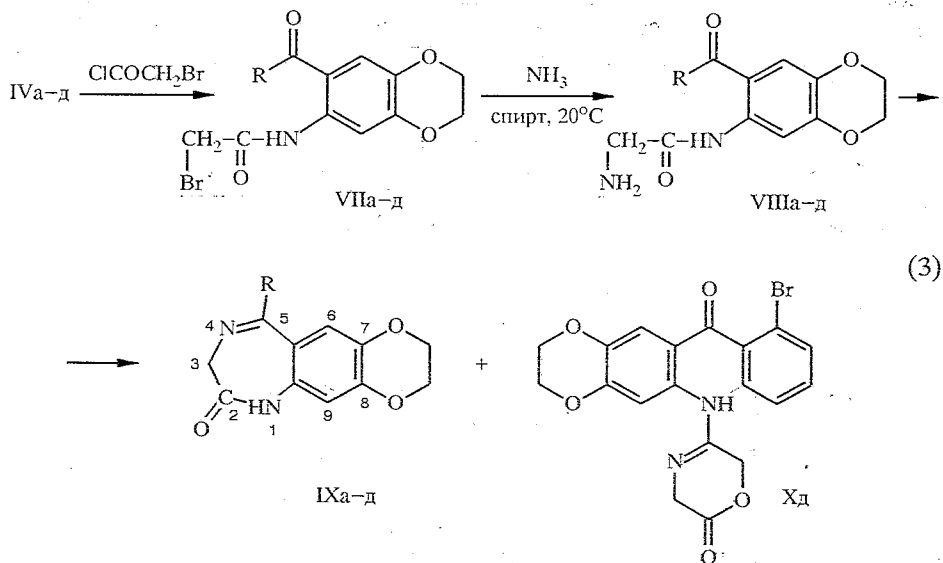
Из всех синтезированных соединений II—IV в литературе описаны лишь 6-ацетил- и 6-пропионил-1,4-бензодиоксаны (IIa,б), хотя электрофильные реакции 1,4-бензодиоксана и трансформации, связанные с модификацией имеющихся в нем заместителей, изучены весьма обстоятельно [1].

В дополнение к физико-химическим данным, подтверждающим строение 7-нитро- и 7-амино-6-ацил-1,4-бензодиоксанов (IIIa—д и IVa—д, см. таблицу), мы осуществили встречный синтез соединений IIIб и IVб из 7-нитро-6-циклопропил-1,4-бензодиоксана (V), строение которого, как 6,7-дизамещенного было доказано в работе [4].



При получении 1,4-бензодиазепинов циклизацией под действием аммиака в качестве предшественников, в основном, использовались соответствующие *орто*-ацилхлорацетанилиды [3]. Однако известно, что превращение в 1,4-бензодиазепиноны протекает значительно эффективнее, если в реакцию с аммиаком вводить не хлор-, а бромацетилзамещенные *орто*-ациланилиды [5]. В связи с этим взаимодействием 6-ацил-7-амино-1,4-бензодиоксанов (IVa—д) с хлорангидридом бромуксусной кислоты мы получили бромзамещенные ацетанилиды VIIa—д и использовали их как предшественники соответствующих бензодиазепинов.

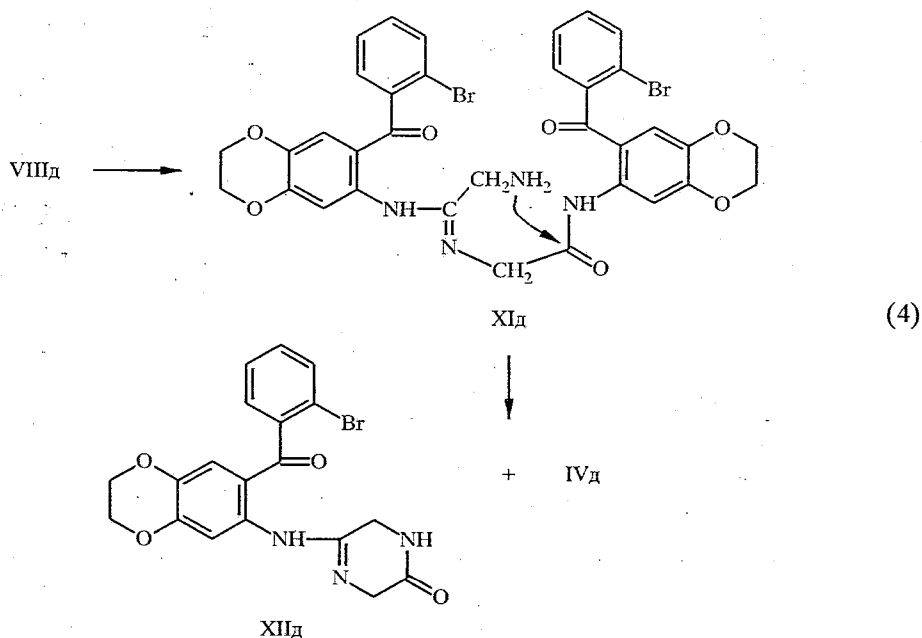
Оказалось, что бромацетанилиды VIIa—д при обработке спиртовым раствором аммиака действительно с хорошим выходом превращаются в 7,8-этилендиокси-1,4-бензодиазепиноны-2 IXa—д.



Только в случае 2-бромбензоильного производного VIIд наряду с ожидаемым бензодиазепиноном IXд из реакционной смеси были выделены соединения VIIIд и Xд.

Обнаружение в данном случае в продуктах реакции аминокетонида VIIIд по-существу является косвенным подтверждением того, что именно соединения VIIа—д ответственны за образование 1,4-бензодиазепинонового кольца в ходе превращения бромацетанилидов VIIа—д в аммиачно-спиртовой среде. Этот факт указывает также на то, что циклизация аминокетонидов типа VIIа—д в соответствующие диазепиноны может быть затруднена из-за стерического влияния заместителя R. Действительно, циклизация заведомого аминокетонида VIIIд в диазепинон IXд требует многочасового кипячения в спирте. Кроме того, в ходе прямой реакции бромпроизводного VIIд с аммиаком побочно образуется соединение Xд. Очевидно, испытывая затруднения для внутримолекулярной реакции с участием *орто*-ацильного заместителя, продукт нуклеофильного замещения — аминокетонида VIIIд в принятых условиях конденсируется по амидному карбонилу бромацетанилида VIIд и образовавшийся продукт конденсации далее превращается в соединение Xд. Не исключено, что в условиях реакции часть аминокетонида VIIIд расщепляется, давая амин IVд и этиловый эфир гликокола. Конденсация последнего по амидной карбонильной группе бромацетанилида VIIд может привести к соединению, которое также способно трансформироваться в соединение Xд.

На основании данных спектра ПМР (см. таблицу) первоначально полученному побочному продукту реакции можно было приписать альтернативную лактону Xд структуру гетероцикла XIIд с двумя атомами азота в цикле, образование которого можно было легко объяснить соответствующим внутримолекулярным взаимодействием продукта межмолекулярной конденсации аминокетонида (XIд, см. схему).



Однако на основании данных масс-спектра однозначно было установлено, что в молекуле полученного соединения содержится всего два атома азота, а не три, причем лишь один из них находится во вновь образовавшемся гетероцикле.

При доказательстве строения соединений VIIа—д и IXа—д методом ПМР была обнаружена характерная особенность, которая, очевидно, может быть

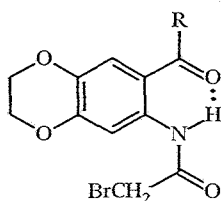
## Константы и параметры спектров ПМР синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ (растворитель для кристалли- зации)	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д.
IVа	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	127...128 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	2,41 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4,21 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,89 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 6,01 (1H, с, 8-H); 7,11 (1H, с, 5-H)
IVб	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	92 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	1,14 (3H, т, $\text{CH}_3$ ); 2,92 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,24 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,06 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 6,12 (1H, с, 8-H); 7,29 (1H, с, 5-H)
IVв	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	135 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	4,21 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,93 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 6,19 (1H, с, 8-H); 6,96 (1H, с, 5-H); 7,51 (5H, м, ArH)
IVг	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NClO}_3$	161 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	4,12 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,02 (1H, с, 8-H); 6,15 (1H, с, 5-H); 6,23 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 7,23 (4H, м, ArH)
IVд	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NBrO}_3$	147...148 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	4,18 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,12 (1H, с, 8-H); 6,19 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 6,75 (1H, с, 5-H); 7,34 (4H, м, ArH)
Vа	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NBrO}_4$	175 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	2,31 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 3,78 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 4,07 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,19 (1H, с, 8-H); 7,92 (1H, с, 5-H); 11,90 (1H, уш. с, NH)
Vб	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NBrO}_4$	138 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	1,12 (3H, т, $\text{CH}_3$ ); 2,93 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,89 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 4,02 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,10 (1H, с, 8-H); 7,88 (1H, с, 5-H); 12,01 (1H, уш. с, NH)
Vв	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NBrO}_4$	155 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	4,01 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 4,28 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 7,11 (1H, с, 8-H); 7,54 (5H, м, ArH); 8,24 (1H, с, 5-H); 11,72 (1H, уш. с, NH)
Vг	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NBrClO}_4$	161...162 ( $\text{CHCl}_3$ )	3,95 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 4,18 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,90 (1H, с, 8-H); 7,26 (4H, м, ArH); 8,14 (1H, с, 5-H); 12,29 (1H, уш. с, NH)
Vд	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NBr}_2\text{O}_4$	167 ( $\text{CHCl}_3$ )	4,03 (2H, с, $\text{CH}_2\text{Br}$ ); 4,26 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,92 (1H, с, 8-H); 7,39 (4H, м, ArH); 8,38 (1H, с, 5-H); 11,04 (1H, уш. с, NH)
VИд	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{BrO}_4$	191...192 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	1,68 (2H, уш. с, $\text{NH}_2$ ); 3,57 (2H, с, $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ); 4,20 (2H, м) и 4,34 (2H, м) — $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ; 6,85 (1H, с, 8-H); 7,28 (1H, д, д, 3'-H); 7,33 (1H, д, т, 5'-H); 7,39 (1H, д, т, 4'-H); 7,62 (1H, д, д, 6'-H); 8,45 (1H, с, 5-H); 11,54 (1H, уш. с, NH)
IXа	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	274...276 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	2,21 (3H, с, $\text{CH}_3$ ); 4,07 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 4,32 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,61 (1H, с, 5-H); 7,04 (1H, с, 8-H); 8,58 (1H, уш. с, NH)
IXб	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	220...221 ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ )	1,11 (3H, т, $\text{CH}_3$ ); 2,74 (2H, к, $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4,04 (2H, с, $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,19 (4H, с, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,51 (1H, с, 5-H); 6,93 (1H, с, 8-H); 8,72 (1H, уш. с, NH)
IXв	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$	278...280 ( $\text{CHCl}_3$ )	4,26 (2H, м) и 4,33 (2H, м) — $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ; 4,30 (2H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 6,62 (1H, с, 5-H); 6,81 (1H, с, 8-H); 7,43 (5H, м, ArH); 7,92 (1H, уш. с, NH)
IXг	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{ClO}_3$	299...300 ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ )	4,18 (2H, м), 4,28 (2H, м) и 4,34 (2H, с) — $\text{CH}_2\text{CO}$ и $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ; 6,54 (1H, с, 5-H); 6,56 (1H, с, 8-H); 7,39 (4H, м, ArH); 7,86 (1H, уш. с, NH)
IXд	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{BrO}_3$	287...288 ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ )	4,22 (2H, м), 4,30 (2H, м) — $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ; 4,35 (2H, с, $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 6,55 (1H, с, 5-H); 6,60 (1H, с, 8-H); 7,27 (1H, д, т, 5'-H); 7,39 (1H, д, т, 4'-H); 7,45 (1H, д, д, 3'-H); 7,55 (1H, д, д, 6'-H); 8,09 (1H, уш. с, NH)
Xd	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{BrO}_5$	272...274 ( $\text{PhNO}_2$ )	3,72 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 3,79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 4,06 (2H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 5,92 (1H, с, 8-H); 6,26 (1H, с, 5-H); 6,96 (4H, м, ArH); 9,76 (1H, с, NH)

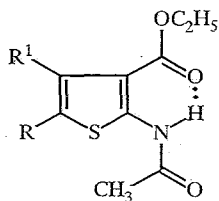
использована в качестве критерия оценки хода циклизации *орто*-ацилгалогенацетанилидов (типа VII) в соответствующие 1,4-бензодиазепиноны.

Оказалось, что в спектрах ПМР соединений VIIa—д сигналы протонов групп NH проявляются в значительно более слабых полях (11,04...12,29), чем сигналы протонов подобных групп 1,4-бензодиазепинонов IXa—д (7,81...8,72 м. д.). Поскольку указанные сигналы проявляются в области не перекрывающейся с областью сигналов других типов протонов изучаемых соединений установление соотношения их интегральных интенсивностей методом ПМР, по- существу, дает возможность контролировать ход процесса превращения галогенацетанилидов в соответствующие 1,4-бензодиазепиноны.

Причина такого различия в химических сдвигах сигналов групп NH для рассматриваемых соединений ( $\Delta\delta$  3,18...3,57 м. д.), по-видимому, обусловлена способностью соответствующих атомов водорода амидных функций соединений VIIa—д, в отличие от атомов соединений IXa—д, образовывать внутримолекулярные водородные связи с карбонильной группой *орто*-заместителя, вследствие чего они приобретают ярко выраженный кислотный характер (структура А).



А



Б

(5)

Аналогичное явление наблюдалось ранее для 2-ацетиламино-3-карбэтокситиофенов (структура Б, [6]), сигналы протонов амидных групп которых в спектрах ПМР проявлялись практически в той же области (11,29...11,75 м. д.), что и сигналы протонов подобных групп в спектрах соединений VIIa—д.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборах Varian XL-400 и Tesla BS-467 ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), внутренний стандарт — ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 (вазелиновое масло). Масс-спектры получены на приборе МХ-1321А, ионизирующее напряжение 70 эВ. Параметры спектров ПМР и константы синтезированных веществ приведены в таблице.

Данные элементного анализа полученных соединений на С, Н и N соответствовали вычисленным.

6-Ацетил-1,4-бензодиазепин (IIa) получают как описано в работе [7], выход 68%,  $T_{\text{пл}}$  85 °С. По данным работы [7],  $T_{\text{пл}}$  84...85 °С. Аналогичным образом с использованием соответствующих ацилгалогенидов синтезируют 6-пропионил-1,4-бензодиазепин (IIб), выход 66%,  $T_{\text{пл}}$  39...40 °С (по данным работы [8]),  $T_{\text{пл}}$  38 °С); 6-бензоил-1,4-бензодиазепин (IIв),  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , выход 81%,  $T_{\text{пл}}$  61...62 °С; 6-(2-хлорбензоил)-1,4-бензодиазепин (IIг),  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$ , выход 74%,  $T_{\text{пл}}$  58...59 °С; 6-(2-бромбензоил)-1,4-бензодиазепин (IIд),  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ , выход 77%,  $T_{\text{пл}}$  85 °С.

6-Ацетил-7-нитро-1,4-бензодиазепин (IIIa). К 30 мл уксусного ангидрида при -30 °С и перемешивании по каплям добавляют 3,8 г  $\text{HNO}_3$  ( $d$  1,51). При той же температуре в полученный раствор вводят 14,5 г (0,08 моль) 6-ацетил-1,4-бензодиазепина (IIa) в 70 мл уксусного ангидрида. Реакционную массу перемешивают 2 ч при -30...-25 °С и выливают в воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Получают 14,1 г (77%) соединения IIIa,  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$ ,  $T_{\text{пл}}$  121 °С. Спектр ПМР,  $\delta$ : 2,41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4,28 (4H, с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,81 (1H, с, 5-H); 7,59 м. д. (1H, с, 8-H).

6-Пропионил-7-нитро-1,4-бензодиазепин (IIIб). А. Получают нитрованием 6-пропионил-1,4-бензодиазепина (IIб) как описано выше. Выход 64%,  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ ,  $T_{\text{пл}}$  106...107 °С. Спектр ПМР,

$\delta$ : 1,14 (3H, т, CH<sub>3</sub>); 2,68 (2H, к, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,31 (4H, с, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6,73 (1H, с, 5-H); 7,56 м. д. (1H, с, 8-H).

Б. К 25 мл азотной кислоты (*d* 1,4) при 20 °С и перемешивании порциями добавляют 2,2 г (0,01 моль) 7-нитрозо-6-пропионил-1,4-бензодиоксана (VI, синтез см. [4]). Смесь перемешивают 15...20 мин и выливают в 200 мл воды. Продукт реакции экстрагируют эфиром, экстракт промывают 1 N раствором соды и сушат MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из спирта. Получают 1,85 г (78%) соединения Шб. Проба смешения с образцом, полученным по методу А, депрессии температуры плавления не дает.

**6-Бензоил-7-нитро-1,4-бензодиоксан (Шв).** К 200 мл уксусной кислоты добавляют 21,6 г (0,09 моль) 6-бензоил-1,4-бензодиоксана (Шв), охлаждают массу до 0...5 °С и при перемешивании и той же температуре по каплям добавляют нитрующую смесь, приготовленную из 25 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (*d* 1,84) и 5 мл HNO<sub>3</sub> (*d* 1,51). Реакционную массу перемешивают 1 ч при 10...20 °С и выливают в воду. Органические продукты экстрагируют CHCl<sub>3</sub>, экстракт промывают 1 N раствором соды, водой и сушат MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из спирта. Получают 20,4 г (80%) соединения Шв. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>. T<sub>пл</sub> 190 °С.

Аналогичным образом: из 27,4 г (0,01 моль) соединения Пг получают 27,5 г (86%) 6-(2-хлорбензоил)-7-нитро-1,4-бензодиоксана (Шг). C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>5</sub>Cl. T<sub>пл</sub> 158...159 °С. Спектр ПМР,  $\delta$ : 4,27 (4H, с, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6,90 (1H, с, 5-H); 7,33 (4H, м, ArH); 7,52 м. д. (1H, с, 8-H). ИК спектр,  $\nu$ : 1680 (C=O); 1376, 1530 см<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>);

из 31,9 г (0,01 моль) соединения Пд получают 25,8 г (71%) 6-(2-бромбензоил)-7-нитро-1,4-бензодиоксана (Шд). C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>Br. T<sub>пл</sub> 165 °С. Спектр ПМР,  $\delta$ : 4,31 (4H, с, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 7,09 (1H, с, 5-H); 7,42 (4H, м, ArH); 8,07 м. д. (1H, с, 8-H).

**7-Амино-6-ацетил-1,4-бензодиоксан (IVа).** К суспензии 22,3 г (0,1 моль) соединения Ша в 120 мл этанола добавляют 17 г железных опилок, нагревают до 78 °С, приливают 1 мл конц. HCl и перемешивают при той же температуре 6 ч, добавляя периодически небольшие порции (~0,5 мл) конц. HCl. Смесь отфильтровывают от железных опилок, охлаждают, отделяют выпавший осадок и перекристаллизовывают его из спирта. Получают 14,3 г (74%) амина IVа.

**7-Амино-6-пропионил-1,4-бензодиоксан (IVб).** А. Получают восстановлением 6-пропионил-7-нитро-1,4-бензодиоксана (Шб) как описано выше. Выход 68%.

Б. К раствору 4,4 г (0,02 моль) 7-нитрозо-6-пропионил-1,4-бензодиоксана (VI) в 80 мл абсолютного спирта при 50 °С медленно добавляют 1,5 г (0,03 моль) 99% гидразингидрата. Реакционную массу перемешивают при той же температуре 15 мин, отгоняют растворитель и избыток гидразингидрата, а остаток перекристаллизовывают из водного спирта. Получают 3,5 г (84%) амина IVб. Проба смешения с образцом, полученным по методу А, депрессии температуры плавления не дает.

**7-Амино-6-бензоил-1,4-бензодиоксан (IVв).** Получают восстановлением нитросоединения Шв как описано выше. Из 14,3 г (0,05 моль) синтезировано 9,8 г (77%) соединения IVв.

Аналогичным образом из 9,6 г (0,03 моль) нитросоединения Шг получают 6,2 г (71%) 7-амино-6-(2-хлорбензоил)-1,4-бензодиоксана (IVг), а из 14,5 г (0,04 моль) нитробензодиоксана Шд — 9,6 г (72%) 7-амино-6-(2-бромбензоил)-1,4-бензодиоксана (IVд).

**N-Бромацетилирование 7-амино-6-ацил-1,4-бензодиоксанов (IVа—д).** Стандартная методика. К раствору 0,02 моль 7-амино-6-ацил-1,4-бензодиоксана (IVа—д) в 80 мл диоксана при охлаждении ледяной водой и перемешивании одновременно добавляют 0,027 моль хлорангидрида бромуксусной кислоты и 9 мл 3 N раствора NaOH, перемешивают 2 ч при 10 °С, выливают в воду, органические продукты экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, экстракт промывают водой и сушат CaCl<sub>2</sub>. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Получают: из 3,85 г соединения IVа 3,5 г (56%) 7-бромацетиламино-6-ацетил-1,4-бензодиоксана (VIIа);

из 4,15 г соединения IVб 3,8 г (58%) 7-бромацетиламино-6-пропионил-1,4-бензодиоксана (VIIб);

из 5,1 г аминокетона IVв 5,1 г (68%) 7-бромацетиламино-6-бензоил-1,4-бензодиоксана (VIIв);

из 5,8 г соединения IVг 5,2 г (64%) 7-бромацетиламино-6-(2-хлорбензоил)-1,4-бензодиоксана (VIIг);

из 6,7 г аминокетона IVд 5,5 г (61%) 7-бромацетиламино-6-(2-бромбензоил)-1,4-бензодиоксана (VIIд).

Синтез 1,3-дигидро-5(R)-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-онов (IXа—д). Стандартная методика. В 150 мл метанола, насыщенного аммиаком, при перемешивании вносят 0,01 моль бромацетанилида (VIIа—д). Смесь перемешивают 28 ч при 20 °С, растворитель упаривают и остаток перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Получают:

из 3,15 г соединения VIIа 1,5 г (63%) 1,3-дигидро-5-метил-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IXа). Масс-спектр\*: 232 (100, М), 217 (3), 204 (68), 203 (64), 176 (3), 148 (5), 119 (3), 89 (4), 68 (4), 52 (6),

из 3,28 г ацетанилида VIIб 1,25 г (51%) 1,3-дигидро-5-этил-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IXб). Масс-спектр: 246 (98, М), 245 (100, М-1), 218 (48), 217 (52), 203 (7), 190 (23), 162 (12), 149 (5), 133 (5), 68 (9), 52 (7),

из 3,8 г бромацетанилида VIIв 1,83 г (62%) 1,3-дигидро-5-фенил-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IXв). Масс-спектр: 294 (100, М), 293 (55, М-1), 266 (82), 265 (41), 238 (4), 154 (4), 133 (5), 120 (4), 91 (3), 77 (5), 68 (3),

из 4,1 г соединения VIIг 1,6 г (48%) 1,3-дигидро-5-(2-хлорфенил)-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IXг). Масс-спектр: 328 (100, М)\*\*, 327 (48, М-1)\*\*, 300 (69)\*\*, 299 (96)\*\*, 293 (68), 237 (16), 209 (10), 153 (15), 139 (14), 113 (17), 83 (38),

из 4,6 г ацетанилида VIIд 1,2 г (32%) 1,3-дигидро-5-(2-бромфенил)-7,8-этилендиокси-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IXд), 0,55 г (14%) 7-аминоацетиламино-6-(2-бромбензоил)-1,4-бензодиазепин-2-она (VIIIд) и 1,17 г (27%) 6-(3,6-дигидро-2Н-1,4-оксазинон-2-ил-5-амино)-7-(2-бромбензоил)-1,4-бензодиазепин-2-она (Хд). Масс-спектр: 430 (20, М)\*\*, 402 (14)\*\*, 359 (6)\*\*, 346 (35)\*\*, 333 (100)\*\*, 305 (10), 253 (34), 197 (16), 183 (38)\*\*, 94 (27), 80 (26)\*\*.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Даушас В. К., Удренайте Э. Б. // ХГС. — 1975. — № 9. — С. 1155.
2. Машиковский М. Д. // Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1988. — С. 70.
3. Archer G. A., Sternbach L. H. // Chem. Rev. — 1968. — Vol. 68. — P. 747.
4. Мочалов С. С., Косынкин Д. В., Юдин И. Д., Заводских К. А., Шабаров Ю. С., Зефиоров Н. С. // ХГС. — 1994. — № 4. — С. 472.
5. Шабаров Ю. С., Сурикова Т. П., Мочалов С. С. // ХГС. — 1974. — № 4. — С. 572.
6. Сурикова Т. П., Захарова В. Д., Мочалов С. С., Шабаров Ю. С. // ХГС. — 1988. — № 8. — С. 1045.
7. Агрономов А. Е., Шабаров Ю. С. // Лабораторные работы в органическом практикуме. — М.: Химия, 1974. — С. 165.
8. Шевчук М. И., Добровский А. В. // ЖОХ. — 1963. — Т. 37. — С. 1135.

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 10.04.94

\* Здесь и далее приведены значения  $m/z$  (относительная интенсивность, %).

\*\* Приводятся массы ионов, содержащих изотопы  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{79}\text{Br}$  соответственно.