

· 研究简报 ·

桑德迈尔反应合成 7-取代-1,3-二氢-5-苯基 -2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮

英柏宁 欧阳洁翔*

(化学系)

摘 要 文章叙述了由7-氨基-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮通过桑德迈尔反应合成7位氯、溴、碘和氰基取代的相应化合物。其中7位氰基取代化合物是一个未见报导的新化合物。

关键词 2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮, 桑德迈尔反应, 合成

7-取代-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮(BZO_s)是一类抗焦虑的精神镇静药物。

一般合成BZO_s,是从2-氨基-5-取代苯基苯甲酮开始,通过与卤乙酰卤反应生成2-卤乙酰胺基-5-取代苯基苯甲酮中间体,后者在含氮的环合剂如六次甲基四胺的作用下发生环合而得到产品¹⁾。

为了方便地制取7位有不同取代基的化合物,我们以7-硝基-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂草-2-酮(NO₂BZO)作为起始化合物,通过氢化使硝基转化为氨基,然后通过桑德迈尔反应制备7位有不同取代基的化合物。在所获的化合物中,7位氰基取代化合物CNBZO是一个未见报导的新的化合物。除了ClBZO^[1]之外,BrBZO和IBZO以及BZO均未见有使用桑德迈尔反应合成的报导。

BZO_s在酸性条件下较为稳定^[2],在碱性中容易发生水解,使内酰胺基断裂开环。此外,由于NH₂BZO生成的重氮盐还会发生偶合反应^[3]。因此反应需要温和的条件和适度的酸性环境。以制取BrBZO的反应为例,在不同的pH值条件下进行反应,发现pH为3时产物的产率最高(表1),pH小于或大于3时,反应溶液中出现较多的焦油状物质,影响了产物的产率。

本文1991年6月4日收到

* 88届硕士生,现在广州市白云山制药厂工作

1) 徐开堃,段士道等。有机药物合成手册。上海:上海医药工业研究院技术情报站,1981。

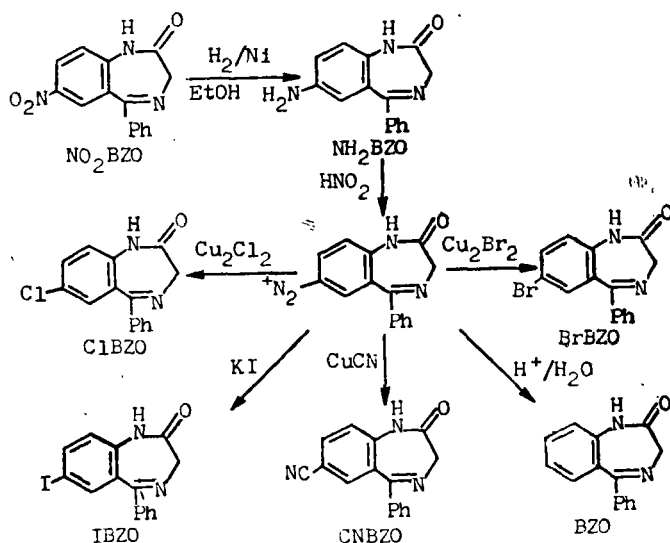


表1 pH值对合成BrBZO的影响*

Tab.1 The effects of pH value on the synthesis of BrBZO

反应编号	1	2	3	4	5
溶液pH值	5	4	3	2	1
产率	7	15	29	11	4

* 反应时间12h, 反应温度25℃

在制备CNBZO时, 反应不容许在酸性条件下进行, 这一方面是为了避免逸出有毒的氰氢酸气体, 同时也为了提高反应溶液中的CN⁻离子的浓度。反应在pH为8时, 所获产物的产率最高, 曾试过在pH为10时进行反应, 结果也是生成大量的焦油状物质, 产物的产率极低。

实验部分

(1) 仪器 JEOL FX90 QFT核磁共振仪; SDXFIR红外光谱仪。

(2) 合成

① NO₂BZO的纯化。7-硝基-1,3-二氢-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮杂革-2-酮为徐州第三制药厂产品。经无水乙醇重结晶, mp 222~223℃(温度计未经校正,下同)。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm)δ: 11.0(s, 1H, >NH); 8.0(m, 8H, 苯环);

4.2(s, 2H, >CH₂)。

② NH₂BZO的合成。按文献[1]将NO₂BZO进行催化氢化。得淡黄色结晶, mp 230~232℃(文献^[1]为228~231℃)。产率90%。¹HNMR(DMSO-d₆, ppm)δ: 9.9(s, 1H, >NH); 7.5(s, 5H, 5位取代苯环); 6.7(m, 3H, 并位苯环); 5.0(s,

2H, -NH₂); 4.1 (s, 2H, >CH₂).

③ ClBZO 的合成. 按文献[1]合成, 得白色结晶, mp 214~215°C (文献 214~216°C^[2]). 产率 60%. ¹HNMR(DMSO-d₆, ppm) δ: 10.6 (s, 1H, >NH); 7.4 (m, 8H, 苯环); 4.1 (s, 2H, >CH₂).

④ BrBZO 的合成. NH₂BZO 1.1g 溶于 10ml 2mol/L HBr 中, 于冰盐浴中冷至 0°C. 在保持反应温度不超过 5°C 的条件下滴加 0.33g NaNO₂ 溶于 5ml 水的溶液, 用淀粉-KI 试纸决定反应终点, 制得一红色稍稠的重氮盐溶液. 将由 10g CuSO₄·5H₂O 新鲜制得的溴化亚铜溶液^[4]置于冰盐浴中, 慢慢滴加上面制得的重氮盐溶液, 加完后让反应溶液温度升至室温, 不断搅拌以帮助氮气逸走. 过滤, 母液用 CH₂Cl₂ 提取, 提取液先用稀氨水洗以除去 Cu²⁺, 然后再用水洗至中性. 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩使结晶析出, 粗产品用丙酮重结晶, 得淡黄色晶体 0.4g, mp 219~220°C (文献 220~221°C^[5]), 产率 29%. ¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 10.6 (s, 1H, >NH); 7.4 (m, 8H, 苯环); 4.1 (s, 2H, >CH₂).

⑤ IBZO 的合成. 实验操作和④同, 但制备重氮盐时将 2mol/L HBr 改为 2mol/L HCl, 溴化亚铜溶液改为 7g KI 和 3g 碘化亚铜^[6]溶于 40ml 水中. 粗产品用丙酮重结晶, 得淡黄色结晶 0.55g, mp 224~225°C (文献 226~228°C^[7]) 产率 35%. ¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) δ: 9.7 (s, 1H, >NH); 7.5 (m, 8H, 苯环); 4.3 (s, 2H, >CH₂).

⑥ CNBZO 的合成. 按实验④制备重氮盐, 其中 2mol/L HBr 改为 2mol/L HCl. 将 8.2g KCN 溶于 15ml 水的溶液滴加到由 16g CuSO₄·5H₂O 制得的氯化亚铜^[4]悬浮液中, 调节溶液的 pH 为 8 左右, 然后在不断搅拌下慢慢滴加重氮盐溶液, 控制反应溶液的 pH 为 8 左右. 加完后让溶液于室温中放置过夜, 过滤, 滤液用 CH₂Cl₂ 提取, 提取液先用稀氨水洗, 再用水洗至中性, 用无水 Na₂SO₄ 干燥. 蒸去 CH₂Cl₂, 在油状残留物中加入石油醚使析出黄褐色的结晶, 粗产品用丙酮重结晶得白色晶体 0.25g, mp 240~242°C, 产率 21%. IR ν_{max}^{BR} (cm⁻¹): 3200, 3090, 2230, 1685. ¹HNMR (CDCl₃, ppm) δ:

10.5 (s, 1H, >NH); 7.4 (m, 8H, 苯环); 4.3 (s, 2H, >CH₂).

⑦ BZO 的合成. 1.1g NH₂BZO 溶于 150ml 二氧六圆-冰醋酸 (v/v = 9:1) 中, 于冰盐浴中冷至 0°C. 加入 2mol/L HCl 12ml, 30% H₂O₂ 1.2ml. 然后立即加入 0.33 NaNO₂ 溶于 4ml 水的溶液^[8]. 加完后让温度升至室温使氮气逸走. 将反应溶液倒入 100ml 5% KOH 溶液中, 用乙醚提取, 有机相先用 5% NaHCO₃ 溶液洗, 再用水洗至中性. 用无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩使结晶析出. 粗产品用乙醇重结晶, 得白色

结晶 0.3g, mp 188~189°C (文献 180.5—181.5°C, 用苯重结晶^[9]) 产率29%。
HNMR (DMSO-d₆, ppm)δ: 10.4 (s, 1H, >NH); 7.4 (m, 9H, 苯环); 4.2 (s, 2H, >CH₂)。

参 考 文 献

- 1 Sternbach L H, Fryer R I, Keller O et al. J Med Chem, 1963, 6:261
- 2 Bell S C, Sulkowski T S, Gochman C et al. J Org Chem, 1962, 27:562
- 3 Han W W, Yakatan G J, Maness D D. J Pharm Sci, 1977, 66:574
- 4 韩广甸、赵树纬、李述文等。有机制备化学手册(上卷)。北京:石油化学工业出版社, 1977, 115
- 5 Hoffmann F-La Roche & Co. Swiss Pat. 1960, 408,129
- 6 段长强, 孟庆芳, 张泰等。现代化学试剂手册(第一分册)。北京:化学工业出版社, 1988, 139
- 7 Foster N I, Dannals R, Burns H D et al. J Radioanal Chem, 1981, 65:95
- 8 Hylarides M, Mettler F A. U S Pat. 4,577,046
- 9 Petersen J B, Lakowitz K H. Acta Chem Scand, 1969, 23:971

The Synthesis of 7-Substituted-1, 3-Dihydro-5-Phenyl-2H-1, 4-Benzodiazepin-2-ones by Sandmeyer Reaction

Ying Baining* Ouyang Jiexiang

Abstract The synthesis of the compounds with whichever of chloro-, bromo-, iodo- and cyano- substituent at the 7-position of 1, 3-dihydro-5-phenyl-2H-1, 4-benzo-diazepin-2-one from the corresponding amino compound by Sandmeyer reaction was described. Among these compounds, the cyano- derivative is a new compound which has not been reported in the literature.

Keywords 2H-1, 4-Benzodiazepin-2-ones, Sandmeyer Reaction, Synthesis

* Department of Chemistry