

В. Ю. Попов, О. І. Хижан, К. М. Хабаров, С. Л. Богза

Рециклізація 3-алкоксибензо[с]пірилію гіdraзином  
як засіб “обертання” реакційної здатності  
*орто*-ароїлфенілацетатів у синтезі  
2,3-бензодіазепін-4(3Н,5Н)-онів

(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

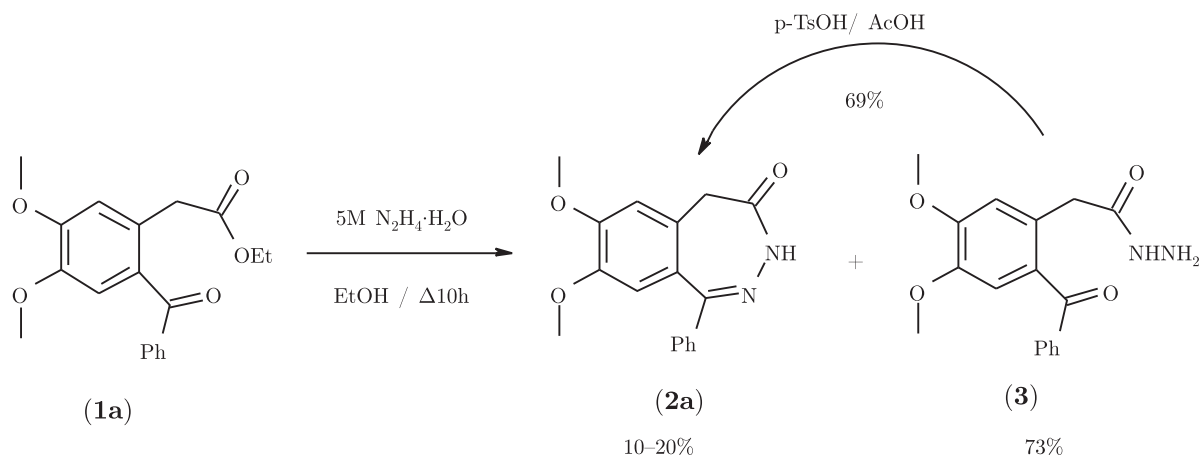
*Reactions of formation of 2,3-benzodiazepine-4(3H,5H)-ones from ortho-aryloxyphenylacetates and 1-aryl-3-alkoxybenzo[c]pyrylium salts are investigated. Basic differences are found in the course of cyclization processes. A new method for synthesis of 2,3-benzodiazepine-4(3H,5H)-ones with high yields and cleanliness of target products is developed for the discovery of new potential neuroprotective means.*

Серед гетероциклічних сполук похідні 2,3-бензодіазепіну займають своєрідне положення: публікації щодо дослідження їх фармакологічної активності в багато разів перевищують кількість робіт про методи їх одержання та хімічні перетворення [1]. Черговий підйом інтересу до 2,3-бензодіазепінів почався з відкриття їх здатності до неспецифічного зв'язування з NMDA-, AMPA- та KA-рецепторами [2]. Встановлено, що субсайти AMPA-рецепторів приймають участь у процесах навчання й запам'ятовування, можуть регулювати дегенерацію і смерть нервових клітин [3]. Особливу увагу приділяють створенню селективних AMPA антагоністів — потенційних нейропротективних агентів для лікування та профілактики таких хвороб, як епілепсія, ішемія, хвороб Паркінсона та Альцгеймера [4].

Однією з проблем впровадження препаратів цього класу є їх мала доступність та відсутність технологічних засобів їх одержання. Більшість відомих методик, що базуються на циклізації *орто*-ароїлфенілоцтових кислот або їх естерів у присутності гіdraзину, відрізняються досить помірними виходами цільових сполук — 20–50% [1, 3]. До того ж, реакція утворення семичленного циклу не є селективною: у реакціях 2-ацилфенілоцтових кислот з гіdraзином і заміщеними гіdraзинами разом із цільовими відзначається утворення мінорних продуктів — 2-аміноізохінолін-3(2Н)-онів — у кількості 5–20% [5, 6], а в циклізації 2-(2-ароїл-4,5-метилendioксифеніл)-пропіонової кислоти гіdraзин-гідратом вихід 1-арил-2-аміно-4-метилізохінолін-3(2Н)-ону становить 40–50% [7]. Метою цього дослідження є розробка зручного препаративного методу отримання 1-арил-2,3-бензодіазепін-4-онів на основі традиційних стартових сполук — естерів 6-ароїл-3,4-диметоксифенілоцтових кислот.

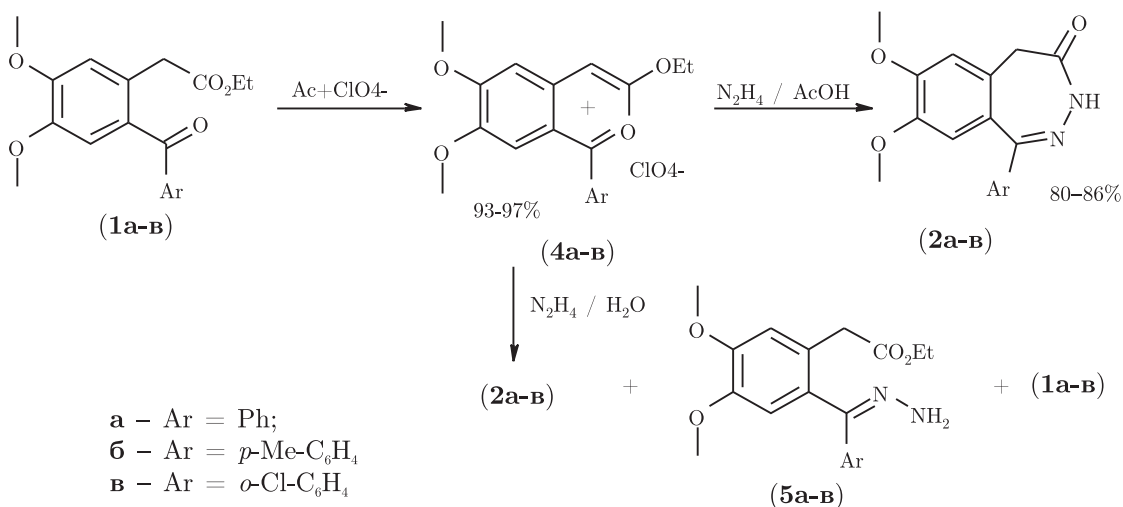
Відповідно до літературних джерел [7], при кип'ятінні етил-2-бензоїл-4,5-диметоксифенілацетату (**1a**) з п'ятикратним надлишком гіdraзин-гідрату в етанолі утворюється 1-феніл-7,8-диметоксибензо-2,3-діазепін-4(3Н,5Н)-он (**2a**) у кількості 10–20 %. Цей самий результат був отриманий нами при використанні 2-метоксіетанолу. Встановлено, що основний продукт реакції кетоестеру (**1a**) з гіdraзин-гідратом у наведених умовах має будову гіdraзиду 2-бензоїл-4,5-диметоксифенілоцтової кислоти (**3**) (вихід 73%). Кетогіdraзид (**3**) був

далі перетворений на бензодіазепінон (**2a**) при нагріванні в оцтовій кислоті в присутності каталітичної кількості *p*-толуолсульфо кислоти з виходом 69% на гідразид (**3**) та 50,7% — на кетоестер (**1a**):



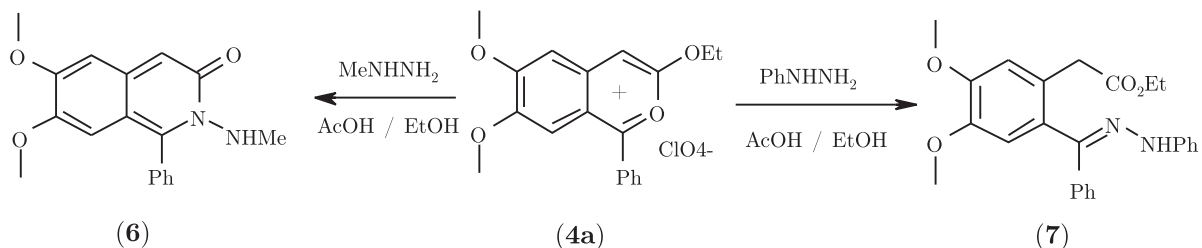
Отриманий результат демонструє, що головною проблемою циклізації 2-ароїлфенілоцтових кислот та їх естерів у похідні 2,3-бензодіазепіну є мала реакційна здатність бензофенонового фрагмента молекули, що важко вступає в реакції заміщення кисню, а наявність замісника в *ortho*-положенні ще більш утруднює реакцію.

Очевидно, що підвищення активності кетонного фрагмента кетоестерів (**1**) у реакції з гідразинами могло б істотно полегшити їх циклізацію. Для цього було введено проміжну стадію — синтез солей 1-арил-3-етоксibenзо[*c*]шірилію (**4**). Їх використання в реакції з гідразинном фактично приводить до “обертання” реакційної здатності кетонного та алкоксикарбонільного фрагментів в *ortho*-ароїлфенілацетатах. Перхлорати (**4a-в**), отримані з виходами 94–97% з кетоестерів (**1a-в**), реагують з гідразин-гідратом в етанолі з утворенням суміші з діазепінонів (**2**) (40–50%), гідразонів (**5**) та слідів кетоестерів (**1**). Припустивши, що наявність домішок (**1**) та (**5**) викликана присутністю води, що міститься в гідразин-гідраті, ми провели реакцію солей (**4a-в**) з ацетатом гідразину в абсолютному етанолі. Продуктами останньої реакції є 2,3-бензодіазепіни (**2a-в**), виділені з виходами 80–86%:



ТШХ-моніторинг реакції рециклізації перхлорату (**4a**) ацетатом гідразину в етанолі при температурі реакційної суміші 25 °С показав, що протягом 30 хв сіль 3-етоксибензо[*c*]пірилію (**4a**) кількісно перетворюється на гідразон (**5a**), що підтверджує ефективність активації карбонілу *ortho*-ароїльної групи перетворенням його на заряджений атом вуглецю в положенні 1 оксонієвого катіона.

Використання цього ж підходу до синтезу 3-заміщених 2,3-бензодіазепін-4-онів виявилось неефективним. У реакції перхлорату (**4a**) з метилгідрaziном в тих самих умовах утворюється тільки 1-феніл-2-метиламіноізохінолін-3(2H)-он (**6**), а з фенілгідрaziном — фенілгідразон кетоестеру (**7**):



Незважаючи на подовження шляху перетворення, реакція рециклізації солей 1-арил-3-алкоксибензо[*c*]пірилію (**4**) гідрaziном на похідні 2,3-бензодіазепін-4-ону (**2**) має істотні переваги в порівнянні з традиційною циклізацією *ortho*-ароїлфенілацетатів, відрізняється високими виходами та чистотою цільових продуктів і може бути рекомендована як препаративна.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР <sup>1</sup>H одержано на спектрометрі GEMINI-200 (Varian, 200 МГц) у ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт — ТМС. Аналітичні характеристики, температури плавлення та спектральні дані синтезованих речовин наведено в табл. 1 і 2.

**Перхлорати 1-арил-3-алкокси-6,7-диметоксибензо[*c*]пірилію (4a-в).** До розчину 0,01 моль 70 % хлорної кислоти в 8 мл оцтового ангідриду при перемішуванні додають 0,01 моль відповідного бензоїлгомовератрового естеру (**1a-в**), розмішують до повного розчинення та залишають на ніч. Потім додають 50 мл діетилового ефіру, осад відфільтровують, промивають діетиловим ефіром і висушують. Солі не вимагають перекристалізації.

**1-Арил-7,8-диметокси-2,3-бензодіазепінони-4 (2a-в).** До розчину 0,03 моль сухого ацетату гідразину в 50 мл абсолютного етанолу додають 0,01 моль пірилієвої солі (**4a-в**)

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики сполук (2–5)

Сполука	Вихід, %	<i>t</i> <sub>пл</sub> , °С	Знайдено / Розраховано, %				Брутто-формула
			С	Н	Cl	N	
<b>2a</b>	85	197–200	68,8 / 68,91	5,3 / 5,44		9,5 / 9,45	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>2b</b>	86	175–178	69,5 / 69,66	5,7 / 5,85		9,1 / 9,03	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>2в</b>	80	215–220	61,6 / 61,73	4,5 / 4,57	10,8 / 10,72	8,5 / 8,47	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>3</b>	73	136–139	65,1 / 64,96	5,8 / 5,77		8,9 / 8,91	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
<b>4a</b>	96	201–203	55,5 / 55,42	4,9 / 4,90	8,7 / 8,61		C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClO <sub>8</sub>
<b>4б</b>	97	206–207	56,7 / 56,41	5,2 / 5,21	8,3 / 8,33		C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClO <sub>8</sub>
<b>4в</b>	94	199–200	51,1 / 51,14	4,3 / 4,29	15,9 / 15,89		C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
<b>5</b>	93	106–108	66,7 / 66,65	6,5 / 6,48		8,2 / 8,18	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>

Таблиця 2.  $^1\text{H}$  ЯМР спектри сполук (2–5)

Сполука	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР ( $\delta$ , м. д., $J$ , Гц)
<b>2а</b>	3,35(2H, с, 5-CH <sub>2</sub> ); 3,62(3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3,89(3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6,56(1H, с, H аром.); 6,96 (1H, с, H аром.); 7,36–7,39(3H, м, H аром.); 7,56–7,59 (2H, м, H аром.); 10,7 (1H, с, NH)
<b>2б</b>	2,41(3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 3,34(2H, с, 5-CH <sub>2</sub> ); 3,64(3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3,90(3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6,58 (1H, с, H аром.); 6,95(1H, с, H аром.); 7,17(2H, д, $J = 8,1$ , H аром.); 7,47(2H, д, $J = 8,1$ , H аром.); 10,6(1H, с, NH)
<b>2в</b>	3,45(2H, с, 5-CH <sub>2</sub> ); 3,54(3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 3,86 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ); 6,27(1H, с, H аром.); 6,96 (1H, с, H аром.); 7,42–7,47 (3H, м, H аром.); 7,59–7,61(1H, м, H аром.); 10,9 (1H, с, NH)
<b>3</b>	1,23(3H, t, CH <sub>3</sub> , $J = 7,1$ Гц); 3,60(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 3,89(2H, s, CH <sub>2</sub> ); 3,89(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,10(2H, k, CH <sub>2</sub> , $J = 7,1$ Гц); 6,74(1H, s, H аром.); 6,91(1H, s, H аром.); 7,35–7,47(4H, м, H аром.)
<b>4а</b>	1,57(3H, t, CH <sub>3</sub> , $J = 7,1$ Гц); 3,91(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,15(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,67(2H, k, CH <sub>2</sub> , $J = 7,1$ Гц); 7,25(1H, s, H аром.); 7,37(1H, s, H аром.); 7,38(1H, s, H аром.); 7,73–7,79(3H, m, H аром.); 7,98(2H, dd, H аром., $J_1 = 7,8$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц)
<b>4б</b>	1,60(3H, t, CH <sub>3</sub> , $J = 7$ Гц); 2,57(3H, s, CH <sub>3</sub> ); 3,98(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,20(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,68(2H, k, CH <sub>2</sub> , $J = 7$ Гц); 7,28(1H, s, H аром.); 7,43(1H, s, H аром.); 7,46(1H, s, H аром.); 7,65(2H, d, H аром., $J = 8,2$ Гц); 7,94(2H, d, H аром., $J = 8,2$ Гц)
<b>4в</b>	1,59(3H, t, CH <sub>3</sub> , $J = 7,1$ Гц); 3,89(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,22(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 4,70(2H, k, CH <sub>2</sub> , $J = 7,1$ Гц); 6,95(1H, s, H аром.); 7,42(1H, s, H аром.); 7,45(1H, s, H аром.); 7,71–7,86(4H, m, H аром.)
<b>5</b>	1,09(3H, t, CH <sub>3</sub> , $J = 7,1$ Гц); 3,28(2H, s, CH <sub>2</sub> ); 3,77(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 3,86(3H, s, OCH <sub>3</sub> ); 3,92(2H, k, CH <sub>2</sub> , $J = 7,1$ Гц); 5,91(2H, s, NH <sub>2</sub> ); 6,55(1H, s, H аром.); 6,93(1H, s, H аром.); 7,17–7,21(3H, m, H аром.); 7,38(2H, d, H аром., $J = 8$ Гц)

і кип'ятять 10 год, після чого охолоджують і осад відфільтровують, з фільтрату після випарювання виділяють ще 5–7% продукту. Перекристалізують з етилцелозолву.

1. *Anxiolytic 2,3-benzodiazepines*, their specific binding to the basal ganglia / By E. Horvath, K. Horvath, T. Hamori, M. Feketeb, S. Solyom, M. Palkovitsc // *Progress in Neurobiology*. – 2000. – **60**, No 4. – P. 309–342.
2. *Vizi E. S.* 2,3-Benzodiazepines (GYKI – 52466 and analogs): negative allosteric modulators of AMPA receptors / by E. S. Vizi, A. A. Mike, I. Tarnawa // *CNS Drug Rev.* – 1996. – No 2. – P. 91–126.
3. *Novel  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) receptor antagonists of 2,3-benzodiazepine type: chemical synthesis, in vitro characterization, and in vivo prevention of acute neurodegeneration* / By B. Elger, A. Huth, R. Neuhaus, E. Ottow, H. Schneider, E. Seilheimer, L. Turski // *J. Med. Chem.* – 2005. – **48**. – P. 4618–4627.
4. *Design and development of 2,3-benzodiazepine (CFM) noncompetitive AMPA receptor antagonists* / R. Gitto, M. Zappala, G. De Sarro, A. Chimirri // *Il Farmaco Ed. Sci.* – 2002. – **57**. – P. 129–134.
5. *Flammang M.* Benzodiazepines: 2-amino-3-isoquinolinones from ring contraction of 4-oxobenzodiazepines // *C. R. Acad. Sci. Paris.* – 1980. – **290**, No 5. – P. 349–351/.
6. *Суйков С. Ю., Богдан Н. М., Дуленко В. И., Кобраков К. И.* Реакции солей 3-ациламино- и 3-алкоксибензо[с]пиридия с гидразином // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2004. – № 10. – С. 1507–1511.
7. *Synthesis, chiral resolution, and enantiopharmacology of a potent 2,3-benzodiazepine derivative as noncompetitive AMPA receptor antagonist* / By M. Zappala, G. Postorino, N. Mikale, S. Caccamese, N. Parrinello, G. Grazioso, G. Roda, F. Menniti, G. De Sarro, S. Grasso // *J. Med. Chem.* – 2006. – **49**, No 2. – P. 575–581.

Інститут фізико-органічної хімії  
та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка  
НАН України, Донецьк

Надійшло до редакції 06.07.2007