УДК 546.722′836′89+546.735′836′89+546.752′836′89

© 2011

А. С. Толкунов, С. Ю. Суйков, С. Л. Богза

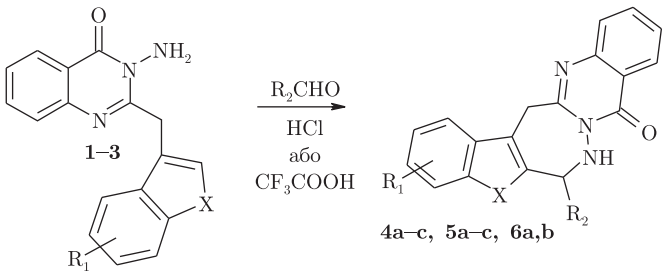
Новий метод синтезу тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів, тетрагідробензотієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів, тетрагідроіндоло[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів

(Представлено академіком НАН України В. П. Кухарем)

Розроблено зручний одностадійний метод синтезу тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]*діазепінохіназолінів, тетрагідробензотієно*[2′,3′:4,5][1,2]*діазепінохіназолінів, тетрагідроіндоло*[2′,3′:4,5][1,2]*діазепінохіназолінів, заснований на реакції 3-аміно-2-(3-бензо*[*b*]*фурилметил)хіназолін-4(3H)-ону, 3-аміно-2-(3-бензо*[*b*]*тієнілметил)хіназолін-4(3H)-ону, 3-аміно-2-(3-індолілметил)хіназолін-4(3H)-ону з альдегідами в кислому середовищі.*

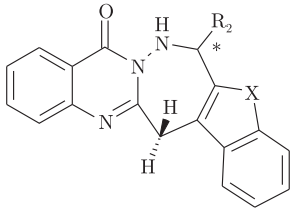
Похідні 2,3-бензодіазепіну — перспективні вихідні сполуки, завдяки яким можна отримати сучасні препарати для лікування нейродегенеративних розладів ЦНС, включаючи хвороби Паркінсона та Альцгеймера [1]. Гетероконденсовані 1,2-діазепіни, на відміну від їх бензоаналогів, є раритетними сполуками; в літературі зазначено кілька посилань на їх синтез [2–5]. Так, 3H-[1,2]діазепіно[5,6-*b*]індоли отримано циклізацією етилового ефіру 2-форміл(ацетил)індоліл-2-оцтової кислоти гідразингідратом [1–3]. 5H-Бензотієно[2,3-*e*]діазепіни вперше були отримані рециклізацією 1,3-дизаміщених солей бензотієно[2,3-*c*]пірилію гідразингідратом [5].

Нами розроблено новий метод синтезу полігетероциклічних азотовмісних систем з 1,2-діазепіновим кільцем — тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів **4a–c**, тетрагідробензотієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів **5a–c**, тетрагідроіндоло[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів **6a,b**, який грунтується на взаємодії 3-аміно-2-(3-бензо[*b*]фурилметил)хіназолін-4(3H)-ону (**1**), 3-аміно-2-(3-бензо[*b*]тієнілметил)хіназолін-4(3H)-ону (**2**), 3-аміно-2-(3-індолілметил)хіназолін-4(3H)-ону (**3**) з ароматичними, гетероциклічними або аліфатичними альдегідами в соляній або трифтороцтовій кислоті, тобто в умовах, аналогічних реакції Пікте–Шпенглера. Виходи кінцевих продуктів **4–5** (**a–c**), **6a,b** становлять 50–90%. Встановлено, що реакція аміносполук **1–3** з аліфатичними та ароматичними альдегідами дає кращі виходи діазепінів у разі використання соляної кислоти. Але при реакції аміносполук з параформом у соляній кислоті утворювалася значна кількість полімерних продуктів і виходи відповідних продуктів **4a**, **5a** не перевищували 40%. При використанні трифтороцтової кислоти виходи продуктів **4a**, **5a** становили 58, 60% відповідно:

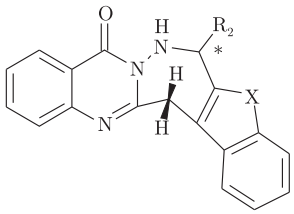


1: X=O, R_1=6-CH_3;
2: X=S, R_1=5-CH_3;
3: X=NH, R_1=H;
4: X=O, **a**: R_2=H, **b**: R_2=4-$OMeC_6H_4$,
c: R_2=Pyridyl-3;
5: X=S, **a**: R_2=H, **b**: $R_2=C_3H_7$,
c: R_2=4-Br-Trienyl-2;
6: X=NH, **a**: $R_2=C_3H_7$, **b**: R_2=4-Cl-Ph.

Будову гетероконденсованих діазепінів **4–6** доведено за допомогою ЯМР спектроскопії. Особливістю спектрів ЯМР ^{1}H сполук **4–6** є характерні дублети CH_2-групи діазепінового кільця в ділянці 4,00–4,85 м. ч. з константою спін-спінової взаємодії 13,2–15,2 Гц, що свідчить про неплощинну будову діазепінового циклу. В спектрах ЯМР ^{1}H спостерігається подвійний набір сигналів усіх протонів, який вказує на наявність конфомерів **A** і **B**. За даними інтегральних інтенсивностей, співвідношення конформерів **A** і **B** не рівноцінне. В інтервалі температур 293–363 K у спектрах спостерігаються значні зміни, пов'язані з внутрішньомолекулярною динамікою (перехід **A** $\leftrightarrow$ **B**):



A



B

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ^{1}H записані на приладі Bruker Avance II 400 (400 МГц) — розчинник DMSO-D_6, внутрішній стандарт ТМС.

Загальна методика отримання тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів 4a–c, тетрагідробензотієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів 5a–c, тетрагідроіндоло[2′,3′:4,5][1,2]діазепінохіназолінів 6a,b. Суміш 1 ммоль відповідної аміносполуки (**1**–**3**) і 1 ммоль карбонільної сполуки в 4 мл соляної кислоти перемішували при 80–90 °C: 4 год — для ароматичних альдегідів, 6–8 год — для гетероциклічних альдегідів та 1 год — для аліфатичних альдегідів. Для кращого розчинення вихідних сполук додавали 1–2 мл свіжоперегнаного діоксану. Реакційну суміш охолоджували, розводили водою й нейтралізували 10%-м водним розчином аміаку до слабколужної реакції. Залишали суміш на 1 год, потім кристали відфільтровували і промивали водою.

Методика отримання сполук 4a, 5a з використанням трифтороцтової кислоти. Суміш 2,5 ммоль відповідної аміносполуки **1**, **2** і 2,5 ммоль параформу кип'ятили в 4 мл трифтороцтової кислоти 7 год. Реакційну суміш охолоджували, розводили водою і нейтралізували 10%-м водним розчином аміаку до слабколужної реакції. Залишали суміш на 1 год, потім кристали відфільтровували і промивали водою.

3-Метил-6,7,9,15-тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (4a). Вихід 58%. Т.топ. 258 °C (з ДМФА).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 2,44 (3H, с, CH_3-3), 3,92 й 4,59 (2H, д, J = 14,8 Гц, CH_2-15), 4,20 й 4,50 (2H, д, J = 16,4 Гц, CH_2-6), 7,04 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-2), 7,17 (1H, с, NH), 7,44 (2H, м, H-11, H-4), 7,50 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-1), 7,56 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-13), 7,71 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 8,15 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-10).

3-Метил-6-(4-метоксифеніл)-6,7,9,15-тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (4b). Вихід 68%. Т.топ. 207 °C (з ДМФА).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 2,40 (3H, с, CH_3-3), 3,80 (3H, с, OCH_3), 4,03 й 4,80 (2H, д, J = = 14,8 Гц, CH_2-15), 5,35 (1H, с, NH), 6,80–7,80 (10H, м, Наром), 8,10 (1H, д, J = 7,80 Гц, H-10).

3-Метил-6-(піридил-3)-6,7,9,15-тетрагідробензофуро[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (4c). Вихід 80%. Т.топ. 223 °C (з ДМФА).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 2,40 (3H, с, CH_3-3), 4,04 й 4,85 (2H, д, J = 15,2 Гц, CH_2-15), 5,51 (1H, с, CH-6), 7,12–8,76 (11H, м, Наром).

2-Метил-6,7,9,15-тетрагідробензотієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (5a). Вихід 60%. Т.розкл. > 260 °C (з ДМФА).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 2,50 (3H, с, CH_3-2), 3,10 (1H, уш. с. NH й H_2O), 4,49 (4H, уш. с., CH_2-6 й CH_2-15), 7,14 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-3), 7,46 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-11), 7,57 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-4), 7,66 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-13), 7,68 (1H, с, H-1), 7,73 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 8,15 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-10).

2-Метил-6-пропіл-6,7,9,15-тетрагідробензо[4′,5′]тієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (5b). Вихід 88%. Т.топ. 178–180 °C (з CH_3COCH_3).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 1,05 (3H, т, J = 7,2 Гц, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,69 (2H, м, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2,01 (2H, м, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 2,53 (3H, с, CH_3-2), 4,41 й 4,76 (2H, д, J = 14,4 Гц, CH_2-15), 4,53 (1H, м, CH-6), 5,09 (1H, уш. с, NH), 7,13 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-3), 7,49 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-11), 7,63 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-4), 7,67 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-13), 7,72 (1H, с, H-1), 7,77 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 8,17 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-10).

2-Метил-6-(4-бромотієніл-2)-6,7,9,15-тетрагідробензо[4′,5′]тієно[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (5c). Вихід 65%. Т.топ. 223 °C (з ДМФА + CH_3CN).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 2,52 (3H, с, CH_3-2), 4,42 й 4,70 (2H, д, J = 14,4 Гц, CH_2-15), 6,02(1H, с, CH-6), 7,10 (1H, уш. с, H-3′), 7,14 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-3), 7,23 (1H, уш. с., NH), 7,33 (1H, уш. с, H-5′), 7,42 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-11), 7,58 (2H, д, J = 8,0 Гц, H-13, H-4), 7,70 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 7,72 (1H, с, H-1), 8,08 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-10).

6-Пропіл-6,7,9,15-тетрагідроіндоло[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (6a). Вихід 55%. Т.топ. 121–122 °C (з розкл.) (з CH_3COCH_3).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 1,05 (3H, т, J = 7,2 Гц, $CH_2CH_2\underline{CH_3}$), 1,63 (2H, м, $CH_2\underline{CH_2}CH_3$), 2,07 (2H, м, $\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 3,97 й 4,65 (2H, д, J = 14,0 Гц, CH_2-15), 4,42 (1H, д, J = 6,0 Гц, CH-6), 6,68 (1H, с, NH), 6,99 (2H, м, H-2,3-індол), 7,23 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-4-індол), 7,42 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-11), 7,54 (2H, д, J = 8,0 Гц, H-1, H-13), 7,70 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 8,12 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-10), 10,82 (1H, с, NH-індол).

6-(4-Хлорофеніл)-6,7,9,15-тетрагідроіндоло[2′,3′:4,5][1,2]діазепіно[7,1-b]хіназолін-9-он (6b). Вихід 65%. Т.розкл. > 262 °C (з CH_3CN).

^{1}H ЯМР (м. ч., J, Гц): 4,10 й 4,88 (1H, д, J = 14,0 Гц, CH_2-15), 5,52 (1H, с, CH-6), 6,75 (1H, уш. с, NH), 7,01 (2H, м, H-2,3-індол), 7,17 (1H, м, H-4-індол), 7,44 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-11), 7,45 (2H, д, J = 8,0 Гц, H-2′,6′), 7,53 (2H, д, J = 8,0 Гц, H-3′,5′), 7,58 (1H, д, J = 8,0 Гц, H-13), 7,63 (1H, м, H-1-індол), 7,74 (1H, т, J = 8,0 Гц, H-12), 8,14 (1H, д, J = 7,6 Гц, H-10), 10,67 (1H, с, NH-індол).

1. *Horvath J., Horvath K., Hamori T. et al.* Anxiolytic 2, 3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia // Progr. Neurobiology. – 2000. – **60**. – P. 309–342.
2. *Monge A., Martinez M. T., Palop J. A. et al.* Synthesis of 1*H*-[1,2]Diazepino[4,5-*b*]indole Derivatives // J. Heterocyclic Chem. – 1981. – **18.** – P. 889–892.
3. *Monge A., Palop J. A., Goni T. et al.* Synthesis of 3*H*-[1,2]Diazepino[5,6-*b*]indole and 3*H*-[1,2]Diazepino[4,5-*b*]indole Derivatives // Ibid. – 1984. – **21.** – P. 381–384.
4. *Monge A., Palop J. A., Goni T. et al.* About the Synthesis of [1, 2]Diazepinoindole Derivatives from Ethyl 2-(1-Methylindole)acetate, 2-Indole and 3-Indoleacetohydrazones // Ibid. – 1985. – **22**. – P. 1445–1451.
5. *Толкунов С. В., Суйков С. Ю., Зубрицкий М. Ю., Дуленко В. И.* О взаимодействии солей бензотиено[2,3-*c*]пирилия с гидразином. Производные 5H-[2,3]бензотиено[2,3-*e*]диазепинов // ХГС. – 1998. – № 8. – С. 1137–1140.

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

Надійшло до редакції 07.04.2010

A. S. Tolkunov, S. Yu. Suikov, S. L. Bogza

A new method of synthesis of tetrahydrobenzofuro[2′,3′:4,5][1,2]-diazepinoquinazolines, tetrahydrobenzothieno[2′,3′:4,5][1,2]diazepinoquinazolines, and tetrahydroindolo[2′,3′:4,5][1,2]diazepinoquinazolines

A convenient one-step method of synthesis of tetrahydrobenzofuro[2′,3′:4,5][1,2]*diazepinoquinazolines, tetrahydrobenzothieno*[2′,3′:4,5][1,2]*diazepinoquinazolines, tetrahydroindolo*[2′,3′:4,5][1,2]*diazepinoquinazolines by the reaction of 3-amino-2-(3-benzo[b]furylmethyl)quinazolin-4(3H)-ones, 3-amino-2-(3-benzo[b]thienylmethyl)quinazolin-4(3H)-ones, 3-amino-2-(3-indolylmethyl)quinazolin-4(3H)-ones with aldehydes in the acid medium is developed.*