

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.01.092>

УДК 547.891.2

Н.М. Богдан¹, <https://orcid.org/0000-0002-6522-1694>

О.В. Іванисенко²

С.Ю. Суйков¹

Г.В. Яковлева¹

О.М. Швед³

С.Л. Богза⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1274-3720>

¹ Інститут органічної хімії НАН України, Київ

² Університет Макгілла, Монреаль, Канада

³ Донецький національний університет ім. Василя Стуса, Вінниця

⁴ Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, Київ

E-mail: S.L.Bogza@nas.gov.ua

Простий синтез гетероциклічних ізостерів бензо[*f*]азулену. Конструювання 2-бензазепінового фрагмента за реакцією Пікте—Шпенглера

Представлено академіком НАН України О.О. Іщенком

Досліджені синтез 5-аміно-4-бензилпіразолів та їх реакції з карбонільними сполуками в умовах реакції Пікте—Шпенглера. Розроблено простий препаративний метод синтезу 4-(3,4-диметоксibenзил)-3(5)амінопіразолів — реакційноздатних поліфункціональних сполук. Створений новий метод формування 2-бензазепінового фрагмента в умовах реакції Пікте—Шпенглера на прикладі нової гетероциклічної системи 5,10-дигідро-4H-піразоло[3,4-с][2]бензазепіну. На підставі результатів ЯМР досліджень встановлено, що просторова будова азепінового циклу в одержаних гетероциклах залежить від розміру та характеру радикала карбонільного реагенту. Знайдені сполуки з активністю проти збудника лейшманії, що перевищує відомі.

Ключові слова: реакція Пікте—Шпенглера, циклізація, піразол, 2-бензазепін.

Реакція Пікте—Шпенглера (PS-реакція) — один з важливих інструментів створення алкалоїдів і гетероциклічних каркасів. Це один з ефективних і багатогранних методів синтезу привілейованих фармакофорів, таких як тетрагідроізохіноліни і тетрагідро-β-карболіни [1, 2]. Завдяки заміні аміноетильного фрагмента у 2-арил(гетарил)етиламінах на ароматичні та гетероциклічні аміни в PS-реакції відкрились нові можливості формування піри-

Цитування: Богдан Н.М., Іванисенко О.В., Суйков С.Ю., Яковлева Г.В., Швед О.М., Богза С.Л. Простий синтез гетероциклічних ізостерів бензо[*f*]азулену. Конструювання 2-бензазепінового фрагмента за реакцією Пікте—Шпенглера. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2022. № 1. С. 92—98.

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.01.092>

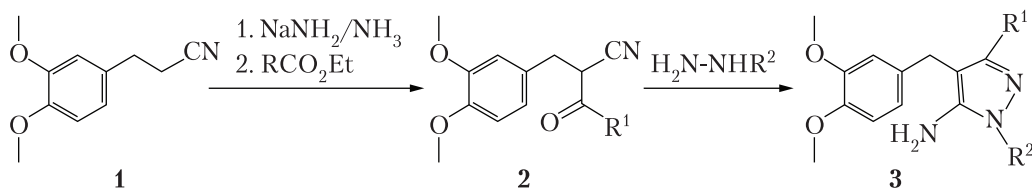
динового та інших азотовмісних циклів в бі- і триядерних гетероциклах. Цей підхід розширив можливості синтезу нових гетероциклічних систем з фрагментом хіноліну та ізохіноліну, аналогів природних сполук і нових лікарських препаратів [3–5]. Сучасний протокол PS-реакції також був успішно використаний для конструювання центрального семи- або восьмичленного циклу в нових гетероциклічних системах — 1,4-, 1,5- і 1,2-діазепіну [5–7], 1,4-оксазепіну і тіазепіну [8], 1,2-діазоцину [9] і 1-бензазепіну [10].

Інтерес до синтезу бі- і триядерних гетероциклів з фрагментом 2-бензазепіну підштовхнув нас до перетворень 4-бензил-5-амінопіразолів в умовах PS-реакції. Синтез 2-бензазепіну, важливого скафолда в медичній хімії, в рамках PS-протоколу залишається мало розробленим. До похідних 2-бензазепіну належить галантамін, який здатний пригнічувати ацетилхолінестеразу в центральній нервовій системі і використовується для лікування хвороби Альцгеймера [11]. Нещодавно було показано, що тетрагідро-2-бензазепіни мають спорідненість до NMDA-рецепторів і можуть бути використані для лікування нейродегенеративних розладів, інсульту, епілепсії, болю і тривоги [12–14].

Заснована на PS-реакції стратегія синтезу конденсованої системи з фрагментами 2-бензазепіну та піразолу включала введення 3,4-диметоксибензильного фрагмента в положення 4 3(5)-амінопіразолу і подальшу циклізацію з різними карбонільними сполуками (схема 1). Стартові 3-*R*-4-(3,4-диметоксибензил)-5-амінопіразоли **3** отримані дією гідразину або заміщеного гідразину на 1,3-кетонітрили **2**, що з хорошими виходами виділяються під час ацилювання 3-(3,4-диметоксифеніл)-пропіонітрилу (**1**) естерами. Оскільки депротонування α -метиленової групи 3-арилпропіонітрилу вимагає використання сильних основ, було вивчено ацилювання нітрилу **1** за умов дії гідриду натрію, *трет*-бутилату калію і амідю натрію. Найбільш високі виходи і простота експериментальної процедури нами досягнуті для амідю натрію в рідкому аміаку.

Нами досліджено циклізації амінопіразолів **3** за умов взаємодії з бензальдегідом, аліфатичними, циклоаліфатичними кетонами і ацетофеноном, індол-3-альдегідом і ізатином у трифтороцтовій або мурашиній кислоті, що є одночасно розчинником і каталізатором реакції (схема 2).

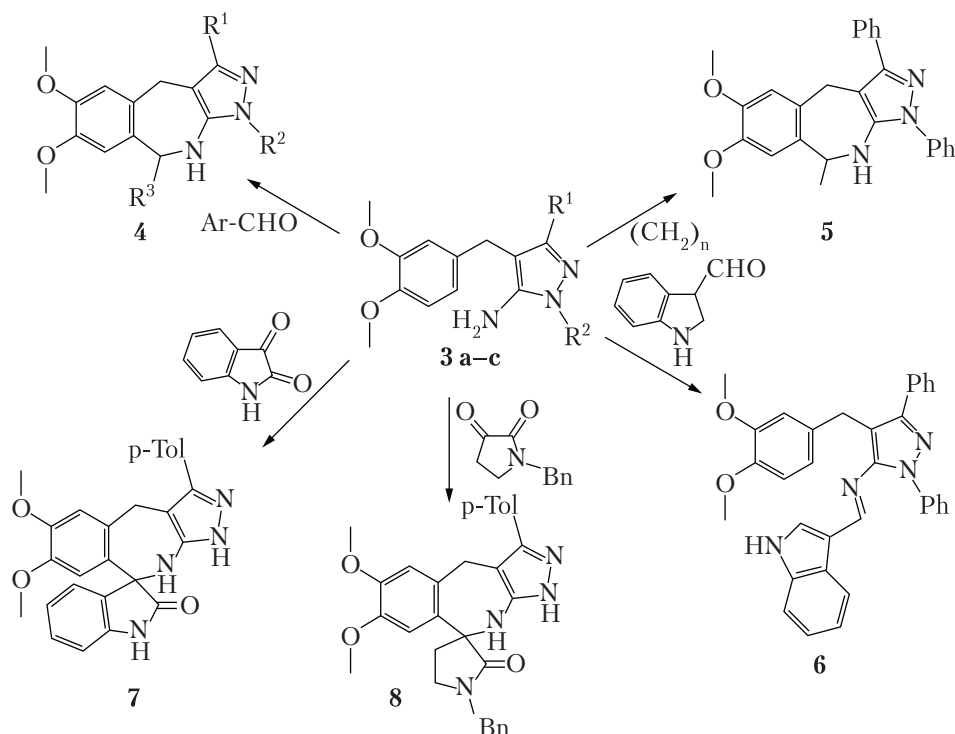
Сполуки з очікуваною структурою 3,4,5,10-тетрагідропіразоло[3,4-*c*][2]бензазепіну **4** були отримані в одну стадію з амінопіразолів **3** і бензальдегідів у трифтороцтовій або мурашиній кислоті при 20–70 °С. У разі дії мурашиної кислоти вимагається більше часу для реакції і одержаний продукт відрізняється помітною кількістю домішок, тому її використання недоцільне. Виходи сполук **4a, b** 60–75 %. Аліфатичні альдегіди циклогексанон і аце-



2a: $R^1 = \text{Ph}$; **2b:** $R^1 = 4\text{-MePh}$

3a: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$; **3b:** $R^1 = 4\text{-MePh}$, $R^2 = \text{H}$

Схема 1. Амінопіразоли



4a: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; 4b: $R^1 = R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Схема 2. Циклізації амінопіразолів 3

тофенон не дають продуктів реакції з амінопіразолами **3**, і вихідні амінопіразоли виділяються з реакційної суміші. Винятком є формальдегід, що реагує з амінопіразолом **3a** з утворенням сполуки **5** з неоптимізованим виходом 45 %. Реакція з 3-форміліндолом у вибраних умовах зупиняється на стадії утворення азометину **6**. Про це свідчить наявність у спектрі ЯМР синглету $\text{N}=\text{C}-\text{H}$ протона азометинової групи при 8,49 м. д. та сигналів протонів 3,4-диметоксифенільного замісника, аналогічно до реакції 4-(3,4-диметоксифеніл)-5-амінопіразолу з 3-форміліндолом [5].

Карбонільна функція ізатину є достатньо активованою для участі в PS-реакції, і взаємодія амінопіразолу **3b** з ізатином приводить до утворення спіросполуки **7**. З успіхом відбувається також утворення спіросполуки **8** у разі використання 1-бензилпіролідін-2,3-діону. Можна припустити, що й інші α -кетолактами здатні до циклізації в умовах PS-реакції.

Будову отриманих сполук підтверджено їх ЯМР спектрами, даними елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії. В ^1H ЯМР спектрах сполук **4a,b** з 5-арильним замісником присутні дублети фрагмента $\text{N}(4)\text{H}-\text{C}(5)\text{H}$ семичленного циклу. Характер сигналів протонів 10-CH_2 атома азепінового циклу визначається видом замісника в положенні 5 гетероциклічної системи піразоло[3,4-с][2]бензазепіну. Згідно з результатами аналізу спектрів ^1H і COSY ЯМР, CH_2 група азепінового ядра 5-арилзаміщених піразолобензазепінів **4a,b** представлена АВ-системою з двох дублетів сигналів гемінальних протонів у області 5,5–6,6 м. ч. з константою 6,4 Гц. Аналогічні дублети CH_2 групи спіросполуки **7** знаходяться в області 3,3–4,3 м. ч. з константою 16 Гц. У випадку сполуки **8** з піролідиновим циклом

дублети CH_2 групи розташовані в інтервалі 3,7–4,4 м. ч. з константою 16 Гц. У 5-незаміщеному піразолобензазепіні **5** 10-CH_2 група представлена синглетом при 6,74 м. ч. Така розбіжність у протонних спектрах свідчить про значний вплив об'єму замісника в положенні 5 на геометрію конденсованого азепінового циклу.

Нова гетероциклічна система бензо[*c*]піразоло[4,5-*f*]азепін є гетероциклічним ізостером бензо[*f*]азулену, каркас якого присутній у природних сполуках з високою біологічною активністю – в терпеноїдах абеотаксанової групи, куркузонах [15], галантаміні. Деякі з отриманих сполук мають високу активність відносно збудників лейшманіозу (Р.Е. Кіма, Університет Флориди, США) і деяких видів раку (G.S. Pontes, Національний інститут досліджень Амазонії, Манаус, Бразилія).

Загальний метод синтезу піразоло[3,4-*c*][2]бензазепінів 4, 5, 7, 8. Розчин 3 ммоль амінопіразолу **3** та 3,15 ммоль карбонільної сполуки в 7 мл трифтороцтової кислоти нагрівають при 70 °С 6–8 год (^1H ЯМР контроль в CDCl_3). Реакційну суміш упарюють у вакуумі та нейтралізують надлишком 5 % водного розчину бікарбонату натрію. Осад продукту реакції відфільтровують, промивають водою, сушать та кристалізують з ацетонітрилу.

5-(4-Хлорофеніл)-7,8-диметокси-1,3-дифеніл-5,10-дигідро-4H-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін (4a). Вихід 68 %. Т. топл. 156–157 °С. Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц, δ , м. ч., *J*, Гц): 3,30 (1H, д, CH, *J* = 16), 3,57 (1H, д, CH, *J* = 16), 3,68 (3H, с, OMe), 3,72 (3H, с, OMe), 5,5 (1H, д, CH, *J* = 6,4), 6,55 (1H, д, NH, *J* = 6,4), 6,71 (1H, с, CH), 6,90 (1H, с, CH), 7,28 (2H, д, CH, *J* = 8,4), 7,33–7,52 (10H, м), 7,70 (2H, д, CH, *J* = 8,4). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц, δ , м. ч.): 25,51, 55,5, 55,9, 59,2, 97,8, 110,1, 111,6, 113,5, 114,6, 122,8, 123,6, 127,4, 128,0, 128,2, 128,5, 129,1, 131,2, 132,0, 133,7, 139,1, 141,5, 143,9, 145,2, 146,0, 146,8, 147,9, 149,1.

5-(4-Метоксифеніл)-7,8-диметокси-1,3-дифеніл-5,10-дигідро-4H-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін (4б). Вихід 65 %. Т. топл. 142–144 °С. Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц, δ , м. ч., *J*, Гц): 3,41 (1H, д, CH, *J* = 16), 3,65 (1H, д, CH, *J* = 16), 3,69 (3H, с, OMe), 3,70 (3H, с, OMe), 3,73 (3H, с, OMe), 5,5 (1H, д, CH, *J* = 7), 6,55 (1H, д, CH, *J* = 7), 6,71 (1H, с), 6,82 (1H, с), 6,90 (2H, д, *J* = 8,5), 7,21 (2H, д, *J* = 9), 7,31–7,37 (2H, м), 7,42 (2H, т, *J* = 8,5), 7,47–7,53 (3H, м), 7,71 (2H, д, *J* = 8,5). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц, δ , м. ч.): 55,43, 56,06, 56,24, 59,60, 98,31, 113,96, 114,9, 114,77, 124,02, 126,95, 127,84, 128,3, 128,9, 129,55, 131,8, 133,32, 134,24, 134,58, 139,68, 144,76, 147,18, 148,28, 149,51, 158,39.

7,8-Диметокси-1,3-дифеніл-5,10-дигідро-4H-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін (5). Вихід 45 %. Т. топл. 169–170 °С. Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц, δ , м. ч., *J*, Гц): 3,65 (3H, с, OMe), 3,2 (3H, с, OMe), 3,99 (2H, с, CH_2), 4,23 (2H, д, *J* = 5,4), 5,71 (1H, т, *J* = 5,4), 6,73 (1H, с, CH), 6,87 (1H, с, CH), 7,31 (1H, т, *J* = 7,4), 7,38 (1H, т, *J* = 7,3), 7,43–7,49 (4H, м), 7,58–7,62 (4H, м). Спектр ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц, δ , м. ч.): 29,05, 47,22, 56,08, 56,17, 98,55, 113,02, 113,81, 123,62, 126,75, 127,94, 128,46, 128,93, 129,43, 130,70, 132,87, 134,37, 139,63, 146,20, 147,34, 148,28, 150,0.

7,8-Диметокси-1,3-дифеніл-спіро[4,10-дигідро-3H-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін-5,3'-індолін]-2'-он (7a). Вихід 62 %. Т. топл. 172–173 °С. Спектр ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц, δ , м. ч., *J*, Гц): 3,35 (1H, д, *J* = 16), 3,58 (3H, с, MeO), 3,83 (3H, с, MeO), 4,28 (1H, д, *J* = 16), 6,17 (1H, с), 6,77–6,84 (2H, м), 7,05 (1H, т, *J* = 8), 7,15–7,23 (3H, м), 7,26–7,42 (7H, м), 7,51 (2H, д, *J* = 8), 7,76 (1H, уш. с, N–H), 10,0 (1H, с, N–H).

7,8-Диметокси-1-(*p*-толіл)-спіро[4,10-дигідро-3*H*-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін-5,3'-індолін]-2'-он (7). Вихід 65 %. Т. топл. 253–254 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц, δ, м. ч., *J*, Гц): 2,39 (3H, с, Me), 3,38 (3H, с, OMe), 3,72 (3H, с, OMe), 3,84 (1H, д, *J* = 16), 4,81 (1H, д, *J* = 16), 6,21 (1H, с), 6,88 (1H, с), 6,94 (1H, д, *J* = 8), 7,08 (1H, т, *J* = 8), 7,22 (1H, д, *J* = 8), 7,33 (1H, т, *J* = 8), 7,36 (2H, д, *J* = 8), 7,50 (2H, д, *J* = 8), 10,47 (1H, с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 100 МГц, δ, м. ч.): 20,77, 29,80, 55,49, 55,62, 101,50, 109,96, 113,67, 114,94, 121,65, 125,74, 17,25, 127,39, 128,04, 129,38, 132,73, 133,49, 137,63, 141,11, 141,38, 145,99, 147,98, 150,47, 178,34. LCMS [M+H]⁺ *m/z*: розраховано 453,18, знайдено 453,0.

1'-Бензил-7,8-диметокси-1-(*p*-толіл)-спіро[4,10-дигідро-3*H*-піразоло[3,4-*c*][2]бензазепін-5,3'-піролідін]-2'-он (8). Вихід 70 %. Т. топл. 154–156 °С. Спектр ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц, δ, м. ч., *J*, Гц): 2,35 (3H, с, Me), 2,40–2,45 (1H, м), 2,77–2,87 (1H, м), 3,03 (1H, дд, *J*₁ = 9, *J*₂ = 15), 3,33 (1H, т, *J*₂ = 9), 3,48 (3H, с, OMe), 3,65 (3H, с, OMe), 3,71 (1H, д, *J* = 16), 4,37 (1H, д, *J* = 16), 4,46 (1H, д, *J* = 14), 4,74 (1H, д, *J* = 14), 5,40 (1H, уш. с., N–H), 6,57 (1H, с, CH), 6,75 (1H, с, CH), 7,28 (1H, д, *J* = 8), 7,41 (1H, д, *J* = 8). Спектр ¹³C ЯМР (DMSO-*d*₆, 100 МГц, δ, м. ч.): 20,76, 29,91, 36,19, 43,25, 46,36, 55,45, 64,60, 111,01, 114,90, 127,32, 127,52, 128,68, 129,22, 130,35, 131,83, 133,49, 136,45, 137,11, 146,05, 147,63, 173,32.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Stöckigt J., Antonchick A.P., Wu F., Waldmann H. The Pictet-Spengler reaction in nature and in organic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. **50**, № 37. P. 8538–8564. <https://doi.org/10.1002/anie.201008071>
2. Calcaterra A., Mangiardi L., Delle Monache G., Quaglio D., Balducci S., Berardozi S., Iazzetti A., Franzini R., Botta B., Ghirga F. The Pictet-Spengler reaction updates its habits. *Molecules.* 2020. **25**, № 2. P. 414–495. <https://doi.org/10.3390/molecules25020414>
3. Kundu B., Agarwal P.K., Sharma S.K., Sawant D., Mandadapu A.K., Saifuddin M., Gupta S. Pictet-Spengler reaction revisited: engineering of tethered biheterocycles into annulated polyheterocycles. *Curr. Org. Synth.* 2012. **9**, № 3. P. 357–376. <https://doi.org/10.2174/157017912801270559>
4. Bogza S.L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Sujkov S.Yu., Perepichka I.F., Bryce M.R., Bogdan N.M., Dulenko V.I. Convenient one pot synthesis of 5-unsubstituted pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines. *J. Heterocyclic Chem.* 2001. **38**, № 2. P. 523–525. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380238>
5. Bogza S.L., Kobrakov K.I., Malienko A.A., Perepichka I.F., Sujkov S.Yu., Bryce M.R., Lyubchik S.B., Batsanov A.S., Bogdan N.M. A versatile synthesis of pyrazolo[3,4-*c*]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-aminopyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem.* 2005. **3**, № 5. P. 932–940. <https://doi.org/10.1039/B417002D>
6. Che X., Zheng L., Dang Q., Bai X. Synthesis of novel tricyclic pyrimidine-fused 5,6-dihydrobenzodiazepines via a Pictet-Spengler-like cyclization. *Tetrahedron.* 2006. **62**, № 11. P. 2563–2568. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.042>
7. Wang X.L., Zheng X.F., Liu R.H., Reiner J., Chang J.B. Synthesis of novel substituted naphthoquino[*b*]-benzo[*e*][1,4]diazepines via Pictet-Spengler cyclization. *Tetrahedron.* 2007. **63**, № 16. P. 3389–3394. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.02.002>
8. Duncton M.A.J., Smith L.M., Burdzovic-Wizeman S., Burns A., Liu H., Mao Y., Wong W.C., Kiselyov A.S. Preparation of substituted pyrimido[4,5-*b*]-1,4-benzoxazepines, thiazepines, and diazepines via a Pictet-Spengler cyclization. *J. Org. Chem.* 2005. **70**. P. 9629–9631. <https://doi.org/10.1021/jo051419g>
9. Tolkunov A.S., Baumer V.N., Palamarchuk G.V., Shishkin O.V., Mazepa A.V., Tolkunov S.V., Bogza S.I. Modification of the Pictet-Spengler reaction in the synthesis of fused 2,3-benzodiazocines. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2011. **47**. P. 1006–1013. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0867-0>
10. Sharma S.K., Sharma S., Agarwal P.K., Kundu B. Application of 7-endo-trig Pictet-Spengler cyclization to the formation of the benzazepine ring: synthesis of benzazepinoindoles. *Eur. J. Org. Chem.* 2009. **9**. P. 1309–1312. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801201>

11. Scott L.J., Goa K.L. Galantamine. *Drugs*. 2000. **60**. P. 1095–1122. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060050-00008>
12. Hasebein P., Aulinger K., Schepmann D., Wünsch B. Heck reaction of *ortho*-substituted iodobenzenes with α,β -unsaturated nitriles as a key step in the synthesis of tetrahydro-2-benzazepines and hexahydro-3-benzazocines. *Tetrahedron*. 2013. **69**, № 23. P. 4552–4562. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.017>
13. Hasebein P., Frehland B., Schepmann D., Wünsch B. Synthesis, σ receptor affinity, and pharmacological evaluation of 5-phenylsulfanyl- and 5-benzyl-substituted tetrahydro-2-benzazepines. *ChemMedChem*. 2014. **9**, № 8. P. 1697–1703. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402110>
14. Hasebein P., Frehland B., Lehmkühl K., Fröhlich R., Schepmann D., Wünsch B. Synthesis and pharmacological evaluation of *like*- and *unlike*-configured tetrahydro-2-benzazepines with the α -substituted benzyl moiety in the 5-position. *Org. Biomol. Chem*. 2014. **12**. P. 5407–5426. <https://doi.org/10.1039/C4OB00510D>
15. Cui C., Dwyer B. G., Liu C., Abegg D., Cai Z.-J., Hoch D.G., Yin X., Qiu N., Liu J.-Q., Adibekian A., Dai M. Total synthesis and target identification of the curcusone diterpenes. *J. Am. Chem. Soc.* 2021. **143**, № 11. P. 4379–4386. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c00557>

Надійшло до редакції 26.10.2021

REFERENCES

1. Stöckigt, J., Antonchick, A. P., Wu, F. & Waldmann, H. (2011). The Pictet–Spengler reaction in nature and in organic chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, No. 37, pp. 8538–8564. <https://doi.org/10.1002/anie.201008071>
2. Calcaterra, A., Mangiardi, L., Delle Monache, G., Quaglio, D., Balducci, S., Berardozzi, S., Iazzetti, A., Franzini, R., Botta, B. & Ghirga, F. (2020). The Pictet–Spengler reaction updates its habits. *Molecules*, 25, No. 2, pp. 414–495. <https://doi.org/10.3390/molecules25020414>
3. Kundu, B., Agarwal, P. K., Sharma, S. K., Sawant, D., Mandadapu, A.K., Saifuddin, M. & Gupta, S. (2012). Pictet–Spengler reaction revisited: engineering of tethered biheterocycles into annulated polyheterocycles. *Cur. Org. Synth.*, 9, No. 3, pp. 357–376. <https://doi.org/10.2174/157017912801270559>
4. Bogza, S. L., Kobrakov, K. I., Malienko, A. A., Sujkov, S. Yu., Perepichka, I. F., Bryce, M. R., Bogdan, N. M. & Dulenko, V. I. (2001). Convenient one pot synthesis of 5-unsubstituted pyrazolo[3,4-*c*]isoquinolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 38, No. 2, pp. 523–525. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570380238>
5. Bogza, S. L., Kobrakov, K. I., Malienko, A. A., Perepichka, I. F., Sujkov, S. Yu., Bryce, M. R., Lyubchik, S. B., Batsanov, A. S. & Bogdan, N. M. (2005). A versatile synthesis of pyrasolo[3,4-*c*]isoquinoline derivatives by reaction of 4-aryl-5-aminopyrazoles with aryl/heteroaryl aldehydes: the effect of heterocycle on the reaction pathways. *Org. Biomol. Chem*, 3, No. 5, pp. 932–940. <https://doi.org/10.1039/B417002D>
6. Che, X., Zheng, L., Dang, Q. & Bai, X. (2006). Synthesis of novel tricyclic pyrimidine-fused 5,6-dihydrobenzodiazepines via a Pictet–Spengler-like cyclization. *Tetrahedron*, 62, No. 11, pp. 2563–2568. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.12.042>
7. Wang, X. L., Zheng, X. F., Liu, R. H., Reiner, J. & Chang J. B. (2007). Synthesis of novel substituted naphthoquino[*b*]-benzo[*e*][1,4]diazepines via Pictet–Spengler cyclization. *Tetrahedron*, 63, No. 16, pp. 3389–3394. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.02.002>
8. Duncton, M. A. J., Smith, L. M., Burdzovic-Wizeman, S., Burns, A., Liu, H., Mao, Y., Wong, W. C. & Kiselyov, A. S. (2005). Preparation of substituted pyrimido[4,5-*b*]-1,4-benzoxazepines, thiazepines, and diazepines via a Pictet–Spengler cyclization. *J. Org. Chem.*, No. 70, pp. 9629–9631. <https://doi.org/10.1021/jo051419g>
9. Tolkunov, A. S., Baumer, V. N., Palamarchuk, G. V., Shishkin, O. V., Mazepa, A. V., Tolkunov, S. V. & Bogza S. I. (2011). Modification of the Pictet–Spengler reaction in the synthesis of fused 2,3-benzodiazocines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 47, pp. 1006–1013. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0867-0>
10. Sharma, S. K., Sharma, S., Agarwal, P. & Kundu, B. (2009). Application of 7-endo-trig Pictet–Spengler cyclization to the formation of the benzazepine ring: synthesis of benzazepinoindoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 9, pp. 1309–1312. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200801201>
11. Scott, L.J. & Goa, K. L. (2000). Galantamine. *Drugs*, 60, pp. 1095–1122. <https://doi.org/10.2165/00003495-200060050-00008>

12. Hasebein, P., Aulinger, K., Schepmann, D. & Wünsch, B. (2013). Heck reaction of *ortho*-substituted iodobenzenes with α,β -unsaturated nitriles as a key step in the synthesis of tetrahydro-2-benzazepines and hexahydro-3-benzazocines. *Tetrahedron*, 69, No. 23, pp. 4552-4562. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.04.017>
13. Hasebein, P., Frehland, B., Schepmann, D. & Wünsch, B. (2014). Synthesis, σ receptor affinity, and pharmacological evaluation of 5-phenylsulfanyl- and 5-benzyl-substituted tetrahydro-2-benzazepines. *ChemMedChem*, 9, No. 8, pp. 1697-1703. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402110>
14. Hasebein, P., Frehland, B., Lehmkuhl, K., Fröhlich, R., Schepmann, D. & Wünsch, B. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of *like*- and *unlike*-configured tetrahydro-2-benzazepines with the α -substituted benzyl moiety in the 5-position. *Org. Biomol. Chem.*, 12, pp. 5407-5426. <https://doi.org/10.1039/C4OB00510D>
15. Cui, C., Dwyer, B. G., Liu, C., Abegg, D., Cai, Z.-J., Hoch, D. G., Yin, X., Qiu, N., Liu, J.-Q., Adibekian, A. & Dai, M. (2021). Total synthesis and target identification of the curcusone diterpenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 143, No. 11, pp. 4379-4386. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c00557>

Received 26.10.2021

N.M. Bogdan¹, <https://orcid.org/0000-0002-6522-1694>

O.V. Ivanysenko²,

S.Yu. Sujkov¹,

H.V. Yakovleva¹,

O.M. Shved³,

S.L. Bogza⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1274-3720>

¹ Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² McGill University, Montreal, Canada

³ Vasil' Stus Donetsk National University, Vinnytsia

⁴ L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

E-mail: S.L.Bogza@nas.gov.ua

SIMPLE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC BENZO[*f*]AZULENE ISOSTERS. CONSTRUCTION OF A 2-BENZAZEPINE FRAGMENT IN THE PICTET–SPENGLER REACTION

The synthesis of 5-amino-4-benzylpyrazoles and their reactions with carbonyl compounds under the Pictet–Spengler reaction conditions were studied. A simple preparative method for the synthesis of 4-(3,4-dimethoxybenzyl)-3(5)-aminopyrazoles, reactive polyfunctional compounds has been developed. A new method of formation of a 2-benzazepine fragment under the Pictet–Spengler conditions on the example of a new heterocyclic system of 5,10-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*c*][2]benzazepine has been developed. Based on NMR studies, it was found that the spatial structure of the azepine cycle in the obtained heterocycles depends on the size and nature of the carbonyl reagent radical. The found compounds with activity against the leishmaniasis pathogen, which exceeds the known ones.

Keywords: *Pictet–Spengler reaction, cyclization, pyrazole, 2-benzazepine.*