

**НОВА СТРАТЕГІЯ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОКОНДЕНСОВАНИХ
ДИГІДРО[1,2]ДІАЗЕПІНІВ ФОРМУВАННЯМ ДІАЗЕПІНОВОГО ЦИКЛУ
В УМОВАХ РЕАКЦІЇ ПІКТЕ-ШПЕНГЛЕРА**

Толкунов А.С., Толкунов В.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України,
відділ хімії гетероциклічних сполук, м Київ, Україна, e-mail:
s_tolkunov@yahoo.com

У статті представлений огляд і аналіз бібліографічних та інформаційних джерел щодо методів синтезу гетероконденсованих 1,2-діазепінів. На підставі проведеного огляду наукової літератури та їх аналізу було встановлено, що серед групи гетероконденсованих діазепінів 1,2-похідні слабо вивчені. Відомі методи нечисленні й часто специфічні. Авторами запропонована нова стратегія синтезу гетероконденсованих дигідро[1,2]діазепінів, заснована на протоколі реакції Пікте-Шпенглера. Ця стратегія успішно використана для отримання великого масиву діазепінів, конденсованих з триазолом, бензімідазолом, хіназоліном, бензофураном, бензотіофеном, індолом. Визначено межі застосування методу. Структури отриманих сполук доведені за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C, мас-спектрів та рентгеноструктурного аналізу.

Ключові слова: реакція Пікте-Шпенглера, гетероконденсовані 1,2-діазепіни, індол, бензотіофен, бензофуран, триазоли, бензімідазоли.

**НОВАЯ СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫХ
ДИГИДРО[1,2]ДИАЗЕПИНОВ ФОРМИРОВАНИЕМ ДИАЗЕПИНОВОГО
ЦИКЛА В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ПИКТЕ-ШПЕНГЛЕРА**

Толкунов А.С., Толкунов В.С., Смирнова О.В., Толкунов С.В.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН
Украины, отдел химии гетероциклических соединений, г. Киев, Украина, e-mail:
s_tolkunov@yahoo.com

В статье представлен обзор и анализ библиографических и информационных источников по методам синтеза гетероконденсированных 1,2-дiazepинов. На основе проведенного обзора научной литературы и их анализа было установлено, что среди

групи гетероконденсованих діазепінів 1,2-производные слабо изучены. Известные методы немногочисленны и часто специфичны. Авторами предложена новая стратегия синтеза гетероконденсированных дигидро[1,2]диазепинов, основанная на протоколе реакции Пикте-Шпенглера. Эта стратегия успешно использована для получения большого массива диазепинов, конденсированных с триазолом, бензимидазолом, хиназолином, бензофураном, бензотиофеном, индолом. Определены границы применения метода. Структуры полученных соединений доказаны с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектров и рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: реакция Пикте-Шпенглера, гетероконденсированные 1,2-диазепины, индол, бензотиофен, бензофуран, триазолы, бензимидазолы.

A NEW STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF HETEROCONDENSED DIHYDRO[1,2]DIAZEPINES BY FORMATION OF THE DIAZEPINE CYCLE VIA THE PICTET-SPENGLER REACTION

Tolkunov A.S., Tolkunov V.S., Smirnova O.V., Tolkunov S.V.

L.M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the NAS of Ukraine, Department of Chemistry Heterocyclic Compounds, Kyiv, Ukraine, e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

The article provides a review and analysis of bibliographic and information sources on the methods of synthesis of heterocondensed[1,2]diazepines. Based on a review of the scientific literature and their analysis, it was found that among the group of heterocondensed diazepines, 1,2-derivatives are poorly studied. Known methods are few and often specific. The authors proposed a new strategy for the synthesis of heterocondensed dihydro[1,2]diazepines, based on the Pictet-Spengler reaction protocol. This strategy has been successfully used to obtain a larger array of diazepines condensed with triazole, benzimidazole, quinazoline, benzofuran, benzothiophene, indole. The limits of the application of the method are determined. The structure of the compounds are proved using ^1H , ^{13}C NMR, mass spectra, and X-ray analysis.

Keywords: Pictet-Spengler reaction, heterocondensed 1,2-diazepines, indole, benzothiophene, benzofuran, triazoles, benzimidazoles.

2,3-Бензодіазепіни, які є ізомерними аналогами 1,4- та 1,5-бензодіазепінів, становлять інтерес в якості потенційних лікарських препаратів, що використовуються для лікування захворювань ЦНС. Структуру 2,3-бензодіазепіну має перший денний транквілізатор грандаксин (Tofisopam, EGIS

Pharmaceutical, Угорщина) [1]. Ще один препарат зі структурою 2,3-бензодіазепіну, Talampanel, показав високу активність в тестах для лікування епілепсії [2]. Недавно в літературі з'явилися перші відомості про біологічну активність конденсованих 2,3-бензодіазепінів, які містять анельовані по положенню 3-4 гетероцикли [3-6].

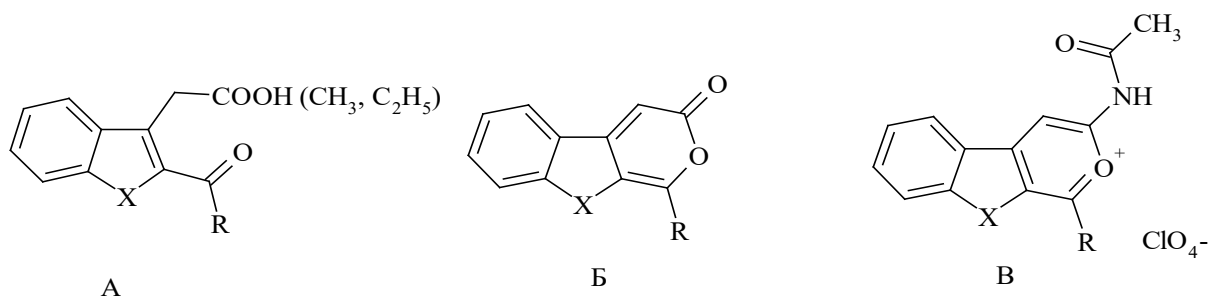
Мета дослідження: збір та аналіз інформації щодо сучасного стану методів синтезу гетероконденсованих 1,2-діазепінів і представлення нової стратегії синтезу гетероконденсованих дигідро[1,2]діазепінів, заснованої на формуванні діазепінового циклу за реакцією Пікте-Шпенглера.

Матеріали і методи дослідження.

У якості матеріалів для дослідження використовували наукові публікації і ще не опубліковані матеріали авторів. Для досягнення мети досліджень були використані методи бібліографічного та інформаційного пошуку, узагальнення та аналізу.

Результати дослідження.

На підставі проведеного огляду наукової літератури та їх аналізу було встановлено, що серед групи гетероконденсованих діазепінів 1,2-похідні слабо вивчені. Відомі методи нечисленні й часто специфічні. Дійсно, в основу методів їх синтезу покладено взаємодію 1,5-дикарбонільних похідних бензофурану, бензотіофену та індолу: кетокислот та їх естерів (А), піронів (Б) і пірилієвих солей (В) з гідразингідратом (рис. 1).



X= O, S, NH; R= алкіл, арил

Рисунок 1. Інтермедіати для синтезу гетероконденсованих діазепінів.

Взаємодією сполуки (1) з надлишком гідразингідрату в діоксані або етанолі була отримана сполука (2) з виходом, що досягає 90% [7] (рис. 2).

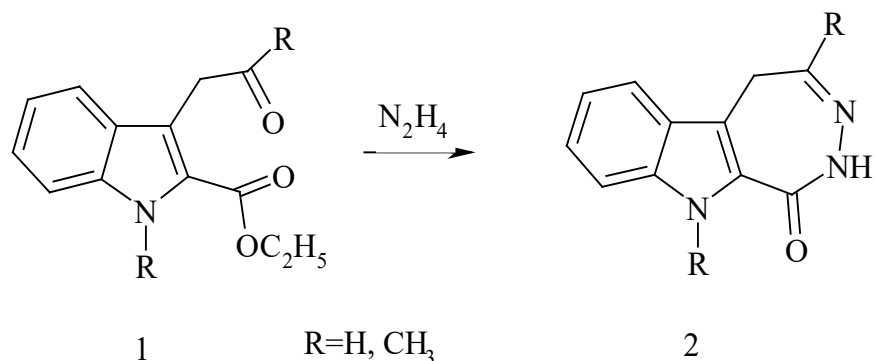


Рисунок 2. Отримання 4-R-5,10-дигідро[1,2]діазепіно[4,5-*b*]індол-1(2*H*)-ону.

При тривалому кип'ятінні (~36 годин) сполуки (3) в 40% гідразингідраті була отримана сполука (4) з виходом 58% [8] (рис. 3).

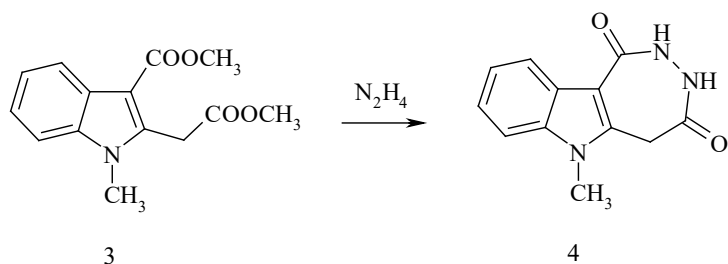


Рисунок 3. Отримання 2,3,5,10-тетрагідро[1,2]діазепіно[4,5-*b*]індол-1,4-діону.

Формілюванням гідразону 2-індолілоцтової кислоти (5) за Вільсмаєром було одержано діазепін (6) [9]. Альтернативним способом отримання (6) є взаємодія формілпохідного (7) з гідразингідратом в етиловому спирті протягом 1 години (рис. 4).

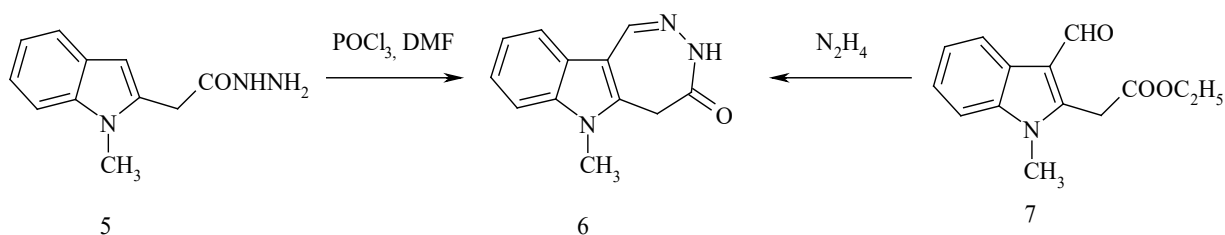


Рисунок 4. Отримання 6-метил-5,6-дигідро[1,2]діазепіно[5,4-*b*]індол-4(3H)-ону.

Досліджена реакція 1,3-дизаміщених бензотієно[2,3-*c*]пірилієвих солей (8) з гідразингідратом. Було показано [10], що 1,3-діалкілзаміщені пірилієві солі утворюють *N*-аміно-1,3-діалкілбензотієно[2,3-*c*]піридини (9). При $R_1 = \text{Alk}$ і $R_2 = \text{Ph}$ утворюються суміші діазепінів і *N*-амінопохідних, а перхлорат 1,3-дифенілбензотієно[2,3-*c*]пірилію в аналогічних умовах реагує з утворенням тільки 5H-[2,3]бензотієно[2,3-*c*]діазепіну (10) (рис. 5).

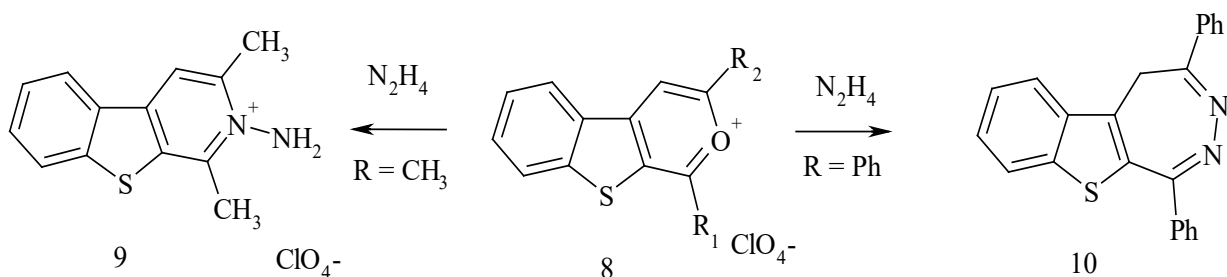


Рисунок 5. Рециклізація солей бензотієно[2,3-*c*]пірилію гідразингідратом.

2-Арилетеніл заміщені перхлорати бензотієно[2,3-*c*]пірилію з гідразингідратом утворюють бензотієно[2,3-*d*][1,2]діазепіни з виходом 57-75%. [11]. Серія робіт присвячена циклізаціям 2-ароїл(гетероїл)бензо[*b*]фуран-3-оцтових (12, $X = \text{O}$), 2-ароїл(гетероїл)бензо[*b*]тіофен-3-оцтових (12, $X = \text{S}$) і 2-ароїл(гетероїл)індол-3-оцтових кислот (12, $X = \text{NH}$), їх метилових естерів (14) і 1-арилбензофуоро-, 1-арилбензотієно[2,3-*c*]піронів-3 (11) гідразингідратом.

Гетероциклізація перебігає при тривалому (20 годин) кип'ятінні з п'ятикратним надлишком гідрозингідрату в етилцелозольві в присутності каталітичної кількості оцтової кислоти. 1-Арил-5*H*-8-метилбензофуоро(бензотієно, индоло)[2,3-*d*][1,2]діазепін-4-они (13) одержані з виходами в середньому 50% [12-17] (рис. 6).

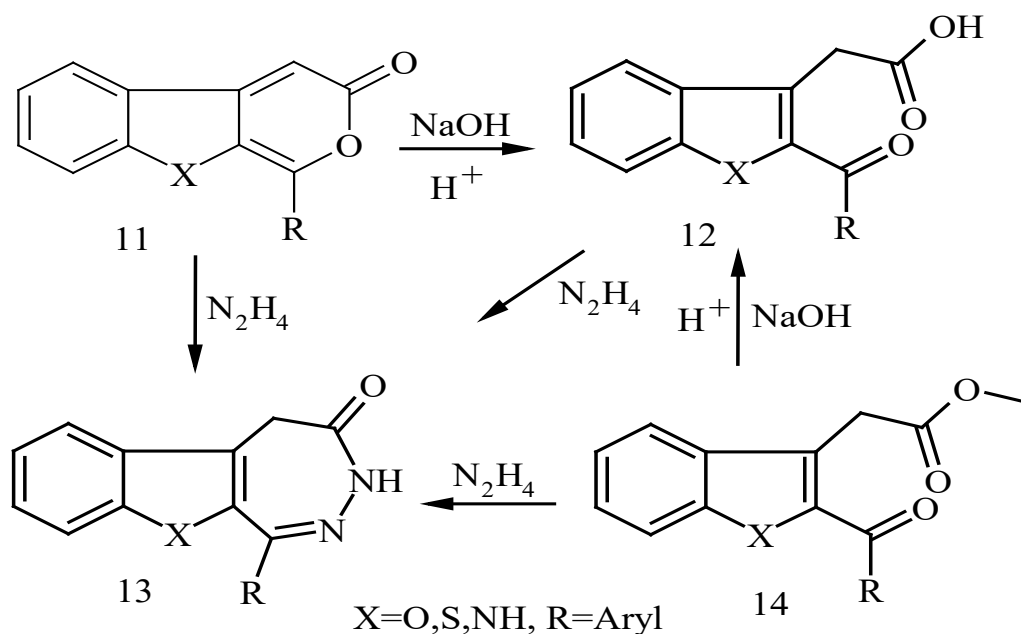


Рисунок 6. Отримання 1-арил-5*H*-8-метилбензофуоро(бензотієно, индоло)-[2,3-*d*][1,2]діазепін-4-онів.

Нещодавно нами було запропоновано новий підхід до синтезу поліконденсованих діазепінів, заснований на утворенні 1,2-діазепінового циклу при взаємодії 3-аміно-2-(3,4-диметоксибензил)хіназолін-4(3*H*)-ону (15а) і 3-аміно-2-(1,4-бензодіоксан-6-ілметил)хіназолін-4(3*H*)-ону (15b) з ароматичними, аліфатичними і гетероциклічними альдегідами в умовах реакції Пікте-Шпенглера (рис. 7) [18-21]. Окрім альдегідів, у реакцію утворення діазепінів вступають активні ди- і трикарбонільні сполуки, наприклад ізатин, нінгідрин, етиловий естер піровиноградної кислоти. В якості циклізуючих агентів використовували трифтороцтову або соляну кислоту, а також розчин хлористого

водню в безводному 1,4-діоксані. Реакція протікає з проміжним утворенням основ Шиффа (17), які можуть бути отримані шляхом кип'ятіння 3-амінохіназолін-4-онів (15a,b) з ароматичними альдегідами в оцтовій кислоті. Отримані азометини при нагріванні в соляній або трифтороцтовій кислотах циклізуються у відповідні діазепіни (16). Визначальним фактором утворення діазепінів є наявність у бензильному фрагменті 3-амінохіназолін-4-онів (15a,b) донорних замісників (OMe, діоксановий фрагмент) в *para*-положенні до місця циклізації. За відсутності донорних замісників циклізація протікає тільки з параформом (рис. 7).

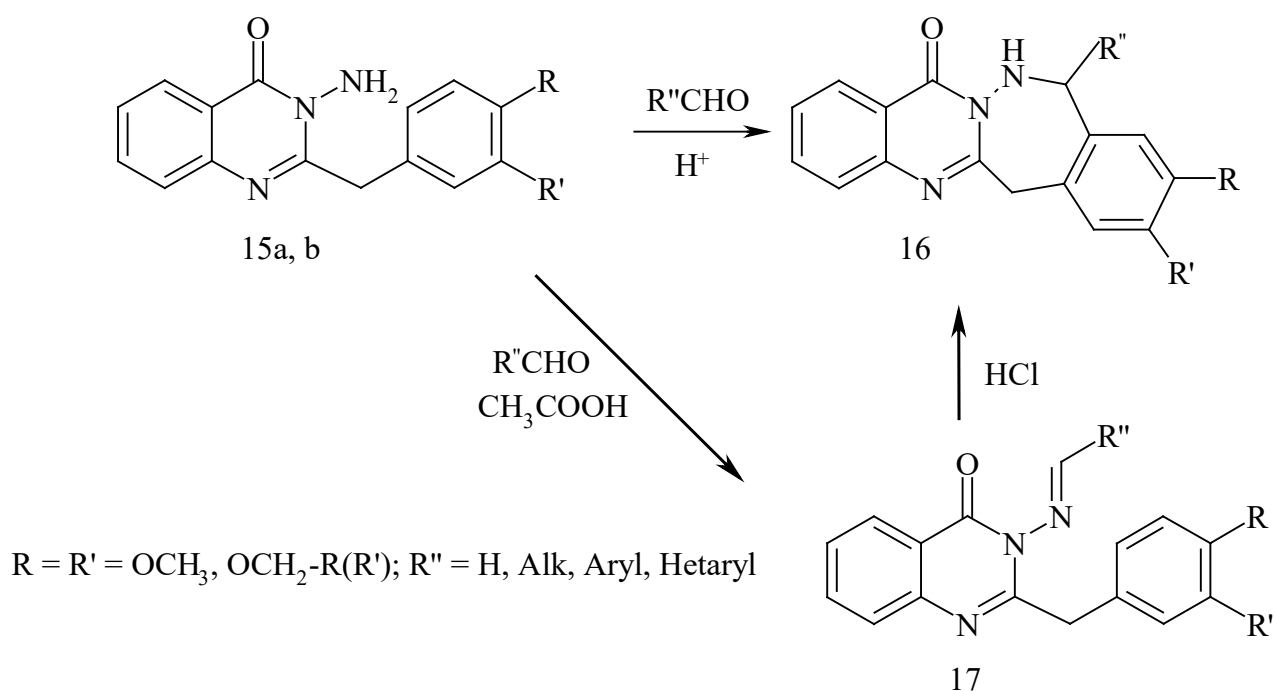
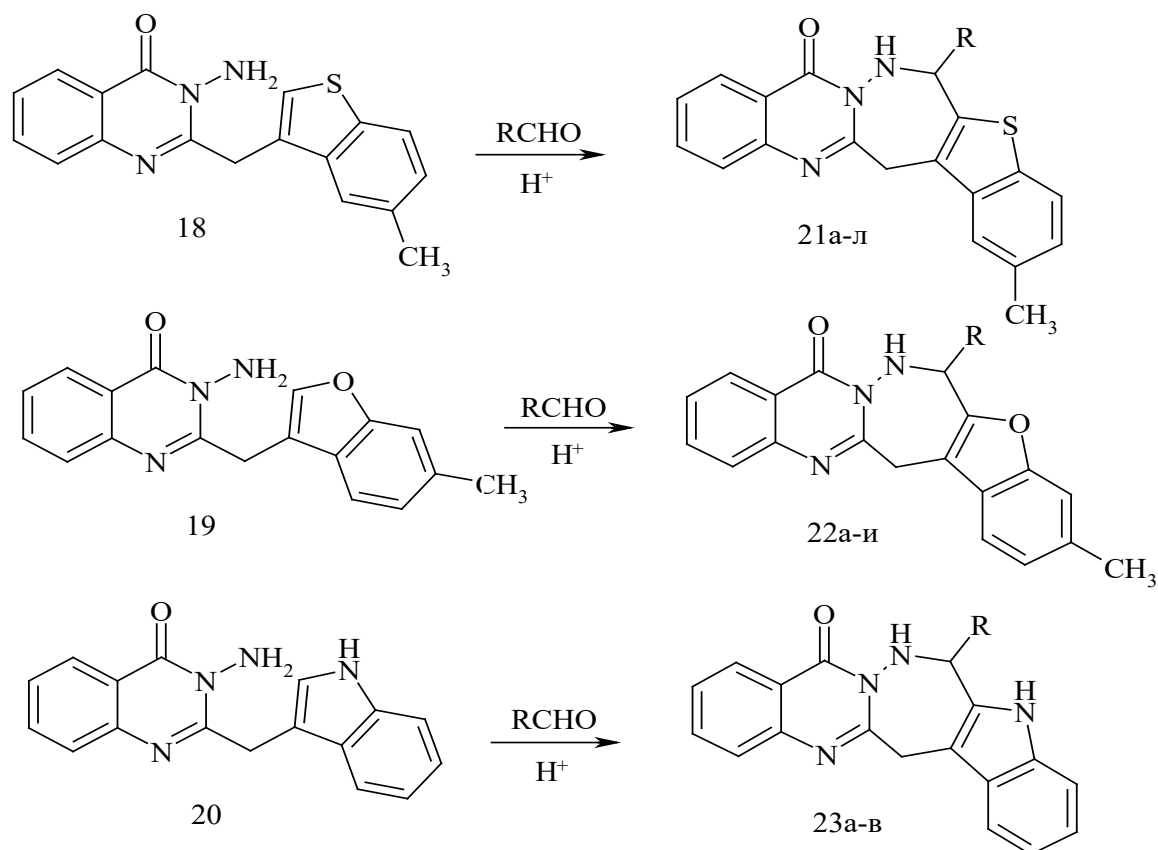


Рисунок 7. Синтез 11,12-дигідрохіназолін[3,2-*c*][2,3]бензодіазепін-14(6*H*)-онів.

В аналогічну конденсацію вступають гетарилметилзаміщені амінохіназолони (18-20). У результаті отримана велика серія 6,15-дигідробензотієно[2',3':4,5][1,2]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-9(7*H*)-онів (21) [18], 6,15-дигідробензофуоро[2',3':4,5][1,2]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-9(7*H*)-онів (22) і 5,6,7,15-

тетрагідро-9*H*-індоло[2',3':4,5][1,2]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-9-онів (23) (рис. 8) [22].



21 а R = H, б R = C₃H₇, в R = Ph, г R = 4-OCH₃Ph, д R = 4-Cl-Ph, е R = 4-N(CH₃)₂Ph,
 ж R = 5-Cl-2-тієніл, з R = 4-Br-2-тієніл, и R = 2-фурил, к R = 5-Cl-2-фурил, л R = 5-NO₂-2-фурил
 22 а R = H, б R = C₂H₅, в R = C₃H₇, г R = CH₂Cl, д RR = CH₃, COOH, е R = 4-OCH₃Ph,
 ж R = 4-Cl-Ph, з R = 3-Пу, и R = хінолін-4-іл
 23 а R = C₃H₇, б R = 4-OCH₃-Ph, в R = 4-Cl-Ph

Рисунок 8. Отримання дигідрогетеро[2',3':4,5][1,2]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін-9(7*H*)-онів.

Цей же метод був успішно використаний для отримання 2-етил-9,10-диметокси-7-*R*-7,12-дигідротієно[2',3':4,5]піримідо[1,2-*c*][2,3]бензодіазепін-4(6*H*)-онів (25). Реакцію проводили в соляній кислоті або в середовищі діоксан-НСl (рис. 9).

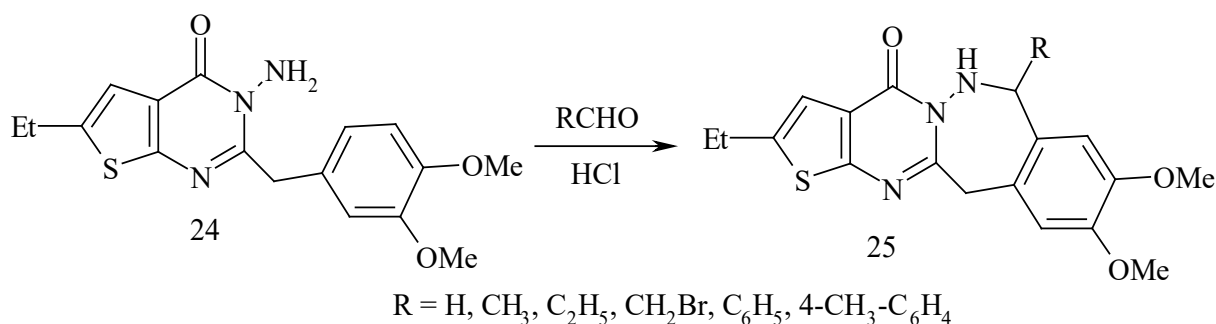


Рисунок 9. Синтез 2-етил-9,10-диметокси-7-R-7,12-дигідротієно[2',3':4,5]піримідо[1,2-с][2,3]бензодіазепін-4(6H)-онів.

Ретросинтетичний аналіз структури триазолобензодіазепінів показує, що реакція Пікте-Шпенглера може бути також використана для їх синтезу. В якості вихідних сполук використовували 4-аміно-3-(R₁)-5-(3,4-диметоксибензил)-1,2,4-триазоли (26, 28, 31a,b). Амінотриазол (26) реагує з параформом, ароматичними альдегідами, диметилацеталем хлороцтового альдегіду, ізатином в концентрованій соляній кислоті, утворюючи 3-(4-хлорфеніл)-8,9-диметокси-6-(R)-6,11-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодіазепіни (27a-g) (рис. 10). Аліфатичні альдегіди та етилпіруват не утворюють триазолодіазепінів.

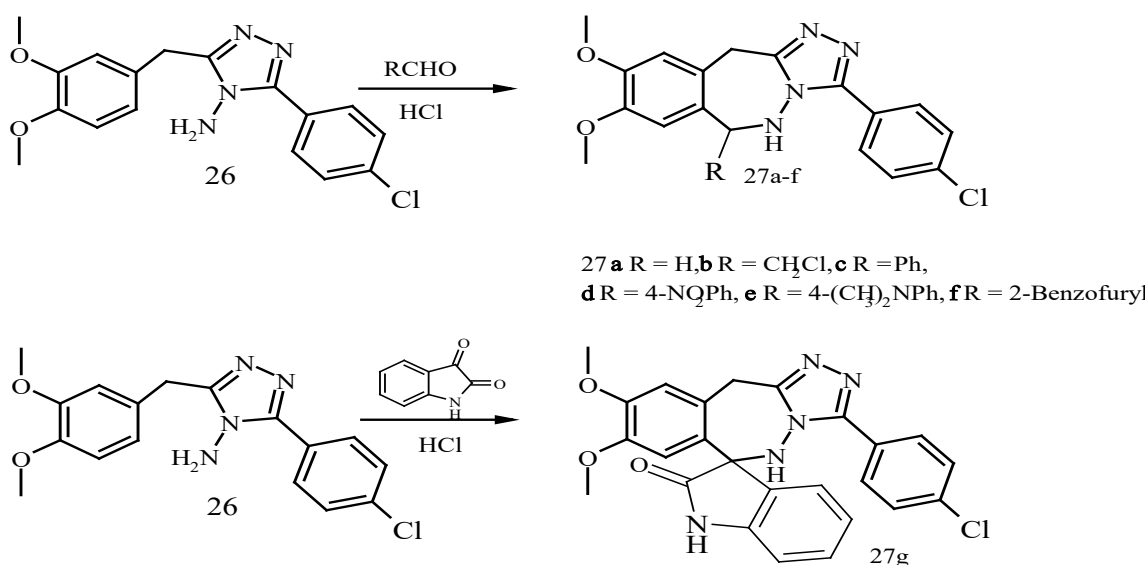


Рисунок 10. 3-(4-Хлорфеніл)-8,9-диметокси-6-(R)-6,11-дигідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодіазепіни (27a-g).

Амінотриазол (28) реагує з двома еквівалентами формальдегіду з утворенням біс-продукту (29). Той самий амінотриазол з ізатином утворює продукт з одним діазепіновим циклом (30) (рис. 11).

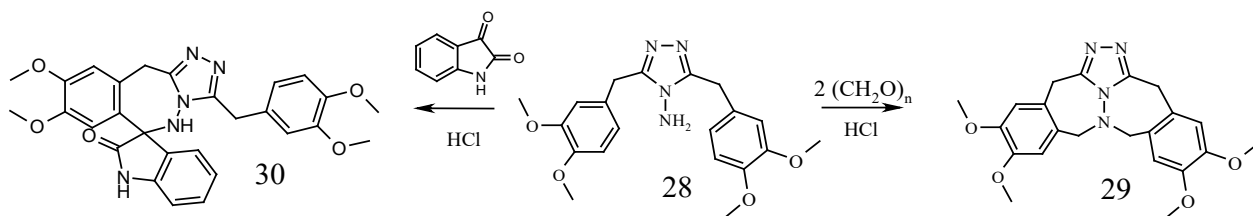


Рисунок 11. Отримання місткових триазолодіазепінів.

Реакція меркаптотриазолу (31a) з параформом приводить до відповідного діазепіну (32), хоча існує можливість атаки імінієвого катіона по атому сірки. У разі амінотриазолу (31b), в якому відсутні активуючі замісники, реалізується цей варіант циклізації (рис. 12).

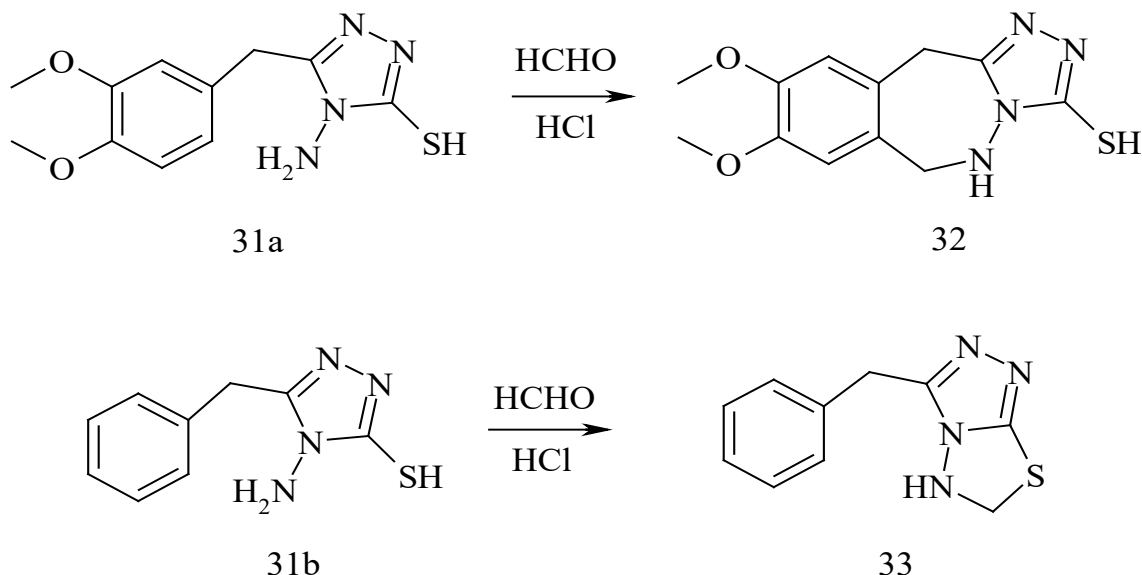


Рисунок 12. Реакція меркаптотриазолу (31) з параформом.

Використання 4-аміно-3-(бензо[*b*]тіофен-3-іл)метил-5-(4-метилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазолу (34) в реакції Пікте-Шпенглера дозволяє отримувати раніше невідомі 9-(4-метилфеніл)-6-(*R*)-6,12-дигідро-7*H*-бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2]діазепіни (35) (рис. 13).

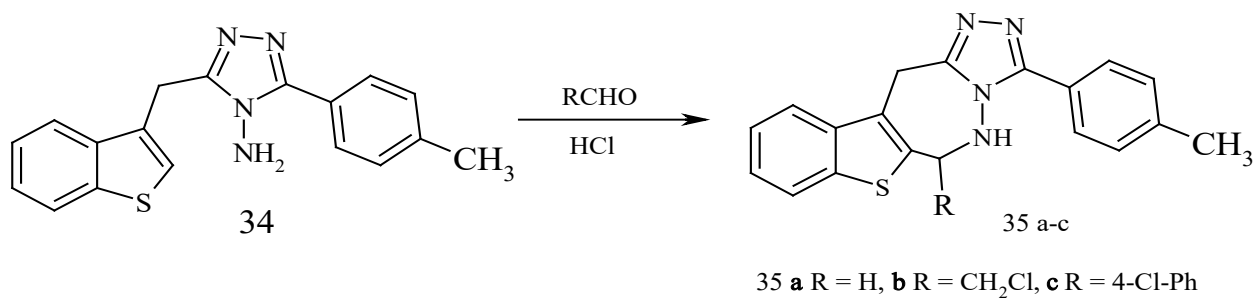


Рисунок 13. 9-(4-Метилфеніл)-6-(*R*)-6,12-дигідро-7*H*-бензотієно[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2]діазепіни.

Здійснено синтез невідомих раніше похідних 7,12-дигідро-6*H*-бензімідазо[1,2-*c*][2,3]бензодіазепінів (37), заснований на реакції Пікте-Шпенглера 1-аміно-2-(3,4-диметоксибензил)-1*H*-бензімідазолу (36) з карбонільними сполуками в кислому середовищі (рис. 14).

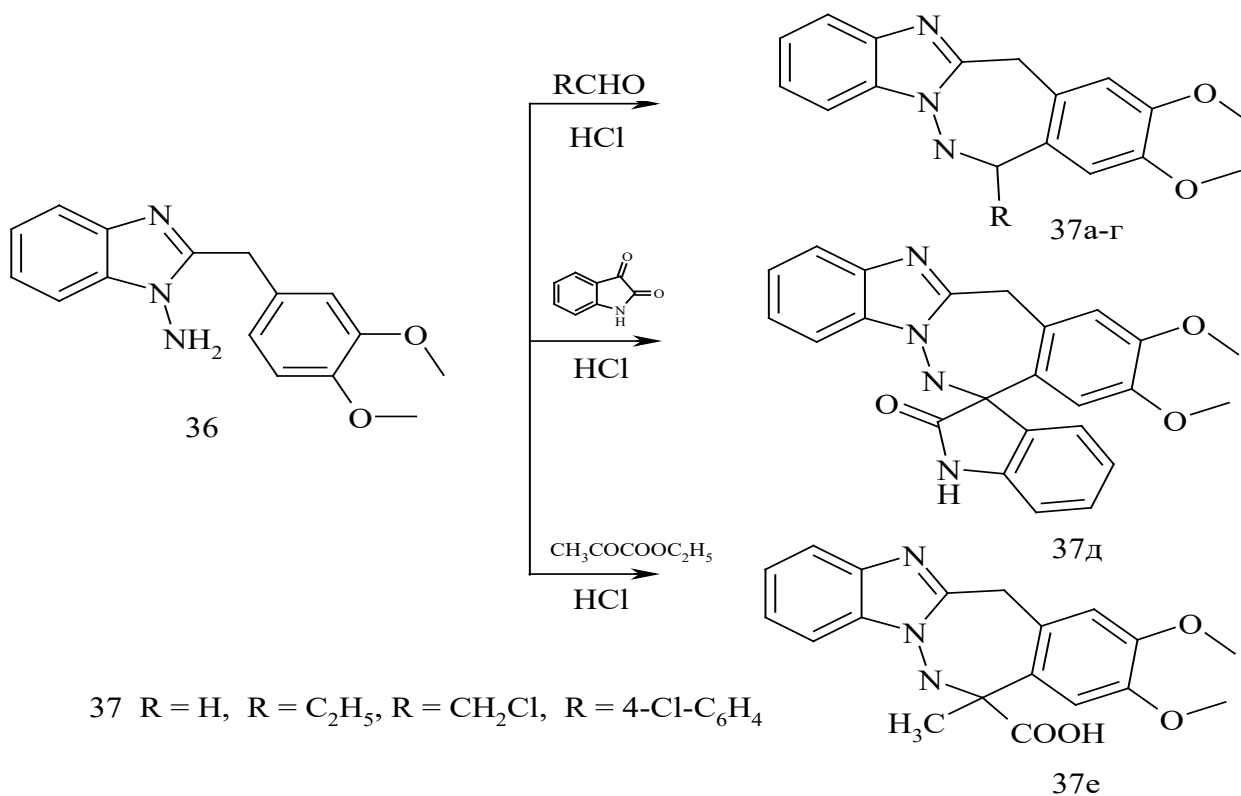


Рисунок 14. Похідні 7,12-дигідро-6H-бензімідазо[1,2-с][2,3]бензодіазепінів (37).

Висновки.

1. Запропонована нова стратегія синтезу гетероконденсованих дигідро[1,2]діазепінів, заснована на протоколі реакції Пікте-Шпенглера з відповідних N-аміногетероциклів і карбонільних сполук.

2. Ця стратегія успішно використана для отримання великого масиву діазепінів, конденсованих з триазолом, бензімідазолом, хіназоліном, бензофураном, бензотіофеном, індолем.

Список літератури.

1. Horváth E.J. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia / K. Horváth, T. Hámori, M.I. Fekete, S. Sólyom, M. Palkovits // Progress in Neurobiology. – 2000. – Vol. 60. – P. 309 – 342.
2. Belayev L. Talampanel, a novel noncompetitive AMPA antagonist, is neuroprotective after traumatic brain injury in rats / O.F. Alonso, Y. Liu, A.S. Chappell, W. Zhao // J. Neurotrauma -2001. -Vol.18. - №10. - P.1031-1038.
3. Gitto R. Design and development of 2,3-benzodiazepine (CFM) noncompetitive AMPA receptor antagonists / M. Zappala, G. De Sarro [et al.] // Il Farmaco- 2002. - Vol. 57. - P. 129 – 134.
4. Gizella A. New non competitive AMPA antagonists / S. Solyom, E. Csuzdi, et al., // Bioorg. Med. Chem. - 2000.- Vol.8. - №8. - P.2127 - 2143.
5. Gitto R. Synthesis and evaluation of pharmacological properties of novel annelated 2,3-benzodiazepine derivatives / V. Orlando, S. Quartarone, et al., // J. Med. Chem.- 2003. -Vol.46 - №17. - P.3758 - 3761.
6. Zappala M. Synthesis and evaluation of pharmacological and pharmacokinetic properties of 11H-[1,2,4]triazolo[4,5-c][2,3]benzodiazepin-3(2H)-ones / R. Gitto, F. Bevacqua, et al., // J. Med. Chem.- 2000. - Vol.43. - №25. - P.4834 - 4839.
7. Vega A. M. Synthesis of 1H-[1,2]diazepino[4,5]indole derivatives / M.T. Martinez, J.A. Palop, J.M. Mateo // J. Heterocyclic Chem. - 1981. - Vol. 18. - P. 889 - 892.
8. Monge A. Synthesis of 3H[1,2]diazepino[5,6-b]indole and 3H[1,2]diazepino[4,5-b]indole derivatives / A. Monge, J.A. Palop, T. Goni, M.T. Martinez, E. Fernández-Alvarez // J. Heterocyclic Chem. - 1984. - Vol. 21. - P. 381 - 384.
9. Monge A. About the synthesis of [1,2]diazepinoindole derivatives from ethyl 2-(1-methylindole)acetate, 2-indole and 3-indoleacetohydrazones / J.A. Palop, T. Goni et al. // J. Heterocyclic Chem. - 1985. - Vol. 22. - P. 1445 - 1451.

10. Толкунов С.В. О взаимодействии солей бензотиено[2,3-с]пирилия с гидразином. Производные 5H-[2,3]бензотиено[2,3-с]дiazепинов / С.Ю. Суйков, М.Ю. Зубрицкий, В.И. Дуленко // ХГС. - 1998. - № 8. - С. 1137-1140.
11. Kryuchkov M., Tolkunov S. Novel derivatives of 1-(2-arylethenyl-1)-4-phenylbenzothieno[2,3-D]-5H-2,3-diazepines // Visnyk Lviv Univ. Ser. Khim. – 2008. - No 49. - Part 2. - P. 35 - 39.
12. Толкунов В.С. Гетероциклизации производных 2-ацилиндолил-3-уксусных кислот гидразином. Синтез 2,3-дигидро-2-оксо-5-R'-1H-[1,2]дiazепино[4,5-b]-индоллов / А.Б. Ерьсько, А.И. Хижан, О.В. Шишкин, Г.В. Паламарчук, С.В. Толкунов // ХГС. - 2009. - № 6. - С. 907 - 917.
13. Толкунов В. Конденсовані diaзепіни. 1-Арилбензофуоро[2,3-с]пірони-3 та 1-арилбензотієно[2,3-с]пірони-3 в синтезі 1-арил-3,4-дигідро-5H-бензофуоро-(бензотієно)[2,3-d][1,2]дiazепін-4-онів / О. Єрьсько, С. Толкунов // Вісник Львів. ун-ту. Серія хім. - 2010. - Вип. 51. - С. 187-195.
14. Ерьсько А.Б., Толкунов В. С., Толкунов С. В. / Конденсированные diaзепины. Синтез 1-арил-3,4-дигидро-5H-бензофуоро[2,3-d]дiazепин-4-онов // ХГС. - 2010. - Т. 46, № 9. - С. 1397 - 1403.
15. Ерьсько А. Б., Толкунов В. С., Толкунов С. В. / Синтез производных 1-R-8-метил-1-(4-метилфенил)-3,5-дигидро-4H-[1]бензофуоро[2,3-d][1,2]дiazепин-4-онов // Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія. - 2011. - Вип. 16 (184). - С. 78 - 84.
16. Толкунов В. С. Конденсированные diaзепины. Синтез 1-R-3,4-дигидро-5H-бензотиєно-[2,3-d][1,2]дiazепин-4-онов / А. Б. Ерьсько, А. В. Мазепа, Г. В. Паламарчук, О .В. Шишкин, С .В. Толкунов // ХГС. - 2012. - Т. 48,-№ 9. - С. 1471 - 1482.

17. Muratov A. V. 1-Substituted 5,10-Dihydro[1,2]diazepino[4,5-*b*]indol-4(3*H*)-ones. Synthesis and Functionalization / A. B. Eresko, V. S. Tolkunov, S. V. Tolkunov // Rus. J. Org. Chem. - 2019 - Vol. 55 - No. 3 - P. 345-350.
18. Толкунов, А. С. Богза С. Л. Новая стратегия синтеза тетрагидробензо-тиено[1,2]дiazепинов // ХГС. - 2007. - № 11. - С. 1740 - 1741.
19. Толкунов А. С. Хижан А. И., Богза С. Л. Реакция Пикте-Шпенглера в синтезе конденсированных бензодiazепинов. 1. Синтез 6,11,12,14-тетрагидро-бензо[4,5][1,2]дiazепино[7,1-*b*]хиназолин-14-онов // ХГС. - 2010. - № 5. - С. 745 - 754.
20. Толкунов, А. С., Богза С. Л. Реакция Пикте-Шпенглера в синтезе конденсированных бензодiazепинов. 2. Синтез новых производных 11,12-дигидрохиназолино[3,2-*c*][2,3]бензодiazепин-14(6*H*)-онов // ХГС. - 2010. - № 6. - С. 882 - 893.
21. Tolkunov A. S. Pictet–Spengler reaction in the synthesis of condensed benzodiazepines: synthesis of 11-hetaryl derivatives of 11,12-dihydroquinazolino[3,2-*c*][2,3]benzodiazepin-14(6*H*)-ones / A. V. Mazepa, G. V. Palamarchuk, O. V. Shishkin, S. Yu. Sujkov, S. L. Bogza. // Monatshefte Chem. - 2017 - Vol 148.- №4. - P. 695-701.
22. Толкунов А. С., Суйков С. Ю., Богза С. Л. Новый метод синтезу тетрагидробензофуоро[2',3':4,5][1,2]дiazепинохиназолинів, тетрагидробензо-тиено[2',3':4,5][1,2]дiazепинохиназолинів, тетрагидроіндоло[2',3':4,5][1,2]дiazепинохиназолинів // Доп. НАНУ – 2011- №1 С.131-134.