

УДК 547.892

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИН-4-ТИОНА ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ 2,3-БЕНЗОДИАЗЕПИНА

В.Ю.Попов, А.И.Хижан, К.М.Хабаров, С.Л.Богза

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины  
83114, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, 70. E-mail: s\_bogza@mail*Ключевые слова:* 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодиазепин-4-тионы;  
алкилирование; замещение тиогруппы**Новые производные 2,3-бензодиазепина получены в ходе изучения реакций алкилирования и замещения тиогруппы в 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодиазепин-4-тионах.****THE APPLICATION OF 2,3-BENZODIAZEPINE-4-THIONE FOR 2,3-BENZODIAZEPINE STRUCTURE FUNCTIONALIZATION****V. Yu. Popov, A. I. Khyzhan, K. M. Khabarov, S. L. Bogza****A series of 2,3-benzodiazepine derivatives have been prepared by alkylation and substitution of the thiogroup in the corresponding 1-aryl-3,5-dihydro-7,8-dimethoxy-4H-2,3-benzodiazepine-4-thiones.****ВИКОРИСТАННЯ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІН-4-ТІОНУ ДЛЯ ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ СТРУКТУРИ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ****В.Ю.Попов, О.І.Хижан, К.М.Хабаров, С.Л.Богза****Нові похідні 2,3-бензодіазепіну отримано при дослідженні реакцій алкілювання та заміщення тиогрупи в 1-арил-3,5-дигідро-7,8-диметокси-4Н-2,3-бензодіазепін-4-тіонах.**

2,3-Бензодиазепины, являясь изомерными аналогами 1,5- и 1,4-бензодиазепинов, представляют большой интерес в качестве современных лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС. Среди производных 2,3-бензодиазепина найдены вещества, обладающие высокой ноотропной, анксиолитической и противошоковой активностью, способностью к регенерации мозга после черепно-мозговых травм [1]. В связи с этим разработка методов получения этого класса соединений является весьма актуальной.

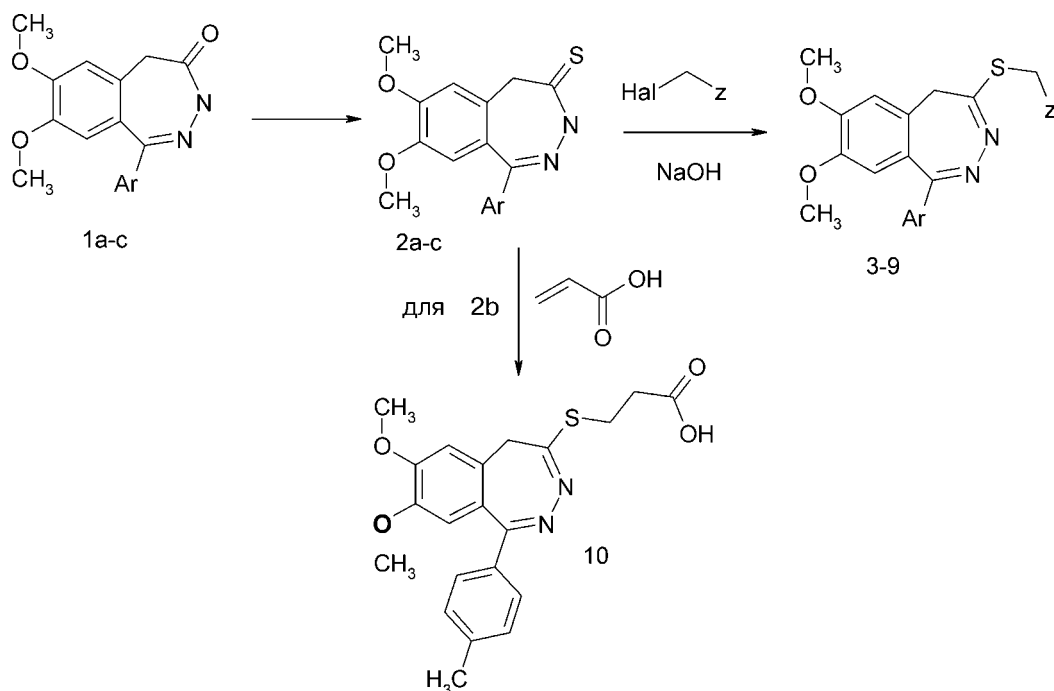
Один из методов модификации структуры 2,3-бензодиазепина основан на превращениях фрагментов N(3)-C(4)O в 2,3-бензодиазепин-4-онах и N(3)-C(4)S в 2,3-бензодиазепин-4-тионах. Этот выбор вполне обоснован, поскольку возможности превращений 1,4-диалкил(аралкил, диарил)-2,3-бензодиазепинов ограничены превращениями алкильного заместителя и реакциями заместителей в арильных ядрах [2, 3]. Использование реакций замещения по атому N(3) и обмен атома серы при C(4) семичленного цикла, протекающих последовательно или в рамках тандемной процедуры, способно значительно расширить круг классов соединений, содержащих фрагмент 2,3-бензодиазепина [4-8]. Одно из направлений нашей работы состояло в выяснении возможностей замещения гетероатома в фрагменте C(4)=S, а также в функционализации производных 2,3-бензодиазепина с участием атома серы.

Алкилирование 2,3-бензодиазепинтионов-4 **2a-c** йодметаном, алкилхлорацетатами, хлорацетонитрилом и ω-галогенацетофенонами в водно-спиртовом растворе гидроксида натрия протекает с высокими выходами и приводит к образованию сульфидов **3-9**.

Алкилирование 2,3-бензодиазепинтионов-4 **2a-c** алкилакрилатами, этил-*b*-бромпропионатом и акрилонитрилом в присутствии различных основных катализаторов оказались неудачными — во всех случаях нами были выделены исходные тионы. Напротив, кипячение 1-(*p*-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4-тиона **2b** с избытком акриловой кислоты в толуоле позволило получить 1-(*p*-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4)-илтио-пропионовую кислоту **10** с выходом 90% (схема 1).

Необходимо отметить существенное влияние геометрии семичленного цикла на характер сигналов протонов 5-CH<sub>2</sub> группы в протонных спектрах при переходе в ряду 2,3-бензодиазепин-4-он — 2,3-бензодиазепин-4-тион — 4-(*R*-тио)-2,3-бензодиазепин (табл. 2) для 2,3-бензодиазепин-4-онов — синглет, 2,3-бензодиазепин-4-тионов — неразрешенный мультиплет, 4-(*R*-тио)-2,3-бензодиазепинов — дублет дублетов.

Для получения 4-морфолино-1-арил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепинов **11a,b** и 4-пиперидино-1-арил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепинов **12a,b** нами были изучено взаимодействие



1a,2a Ar = Ph; 1b,2b Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 1c,2c Ar = o-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 3 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = H;  
 4 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 5 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Me; 6 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = CN;  
 7 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = COOMe; 8 Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = COOEt; 9 Ar = o-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Z = COOEt

Схема 1

тионов **2b,c** с морфолином и пиперидином. Как было установлено, тиогруппа в диазепинах **2b,c** легко заменяется на остаток вторичного амина при нагревании последних с избытком морфолина или пиперидина в течении 10-15 часов (схема 2). Напротив, замещение метилсульфанильной группы в аналогичных условиях не происходит.

**Экспериментальная часть**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получены на спектрометре GEMINI-200 (Varian, 200 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ТМС. Аналитические характеристики, температуры плавления и спектральные данные синтезированных веществ приведены в табл. 1 и 2; 2,3-бензодиазепиноны-4 **1a-c** и

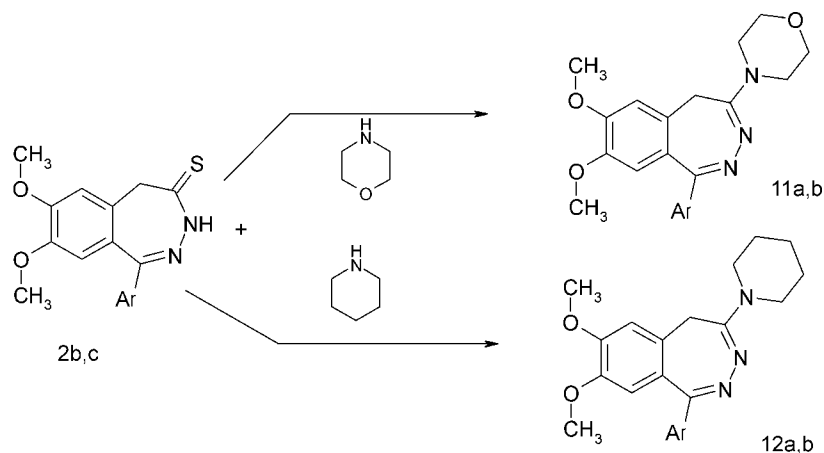
2,3-бензодиазепинтионы-4 **2a-c** синтезированы по методикам, описанным в работах [9] и [4].

**Общая методика получения 4-R-меркапто-1-арил-7,8-диметокси-5Н-2,3-бензодиазепинов 3-9**

К раствору 0,01 Моль тиона **2a-c** в 50 мл метанола прибавляют 0,015 Моль NaOH в 5 мл H<sub>2</sub>O и перемешивают до растворения. К полученному раствору прибавляют 0,012 Моль соответствующего алкилгалогенида и кипятят 15 мин. Раствор охлаждают, разбавляют равным количеством воды, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

**Синтез (1-(п-толил)-7,8-диметокси-2,3-бензодиазепин-4)-илтиопропионой кислоты 10**

К суспензии 0,01 Моль тиона **2b** в 50 мл толуола прибавляют 0,02 Моль свежеперегнанной ак-



11a, 12a Ar = p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 11b, 12b Ar = o-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 2

Таблица 1

## Физико-химические характеристики соединений (2-12)

Соединение	Выход, % (растворитель для кристаллизации)	Т.пл., °С	Найдено / вычислено, %				Брутто-формула
			C	H	N	S	
2a	90 (целозольв)	169-171	65.40 / 65.36	5.10 / 5.16	8,79 / 8.97	10.34 / 10.26	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
2b	95 (целозольв)	218-220	65.45 / 66.23	5.43 / 5.56	8.57 / 8.58	10.02 / 9.82	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
2c	91,7 (целозольв)	150-152	58.16 / 58.87	4.47 / 4.36	8.23 / 8.08	10.05 / 9.24	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
3	73 (метанол)	181-190	67.41 / 67.03	5.43 / 5.92	8.32 / 8.23	9.15 / 9.42	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>
4	88 (дмфа-ипс)	162-166	70.43 / 70.25	5.47 / 5.44	6.42 / 6.30	7.46 / 7.21	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
5	90,4 (дмфа-ипс)	174-176	70.90 / 70.72	5.57 / 5.71	6.22 / 6.11	6.96 / 6.99	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
6	74,2 (ипс)	203-204	65.41 / 65.73	5.23 / 5.24	10.99 / 11.05	8.65 / 8.77	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
7	85,7 (ипс)	148-150	63.33 / 63.30	5.66 / 5.56	7.55 / 7.03	8.23 / 8.05	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
8	82,2 (ипс)	114-115	64.43 / 64.06	5.66 / 5.86	6.76 / 6.79	7.70 / 7.77	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
9	77,5 (ипс)	122-123	58.74 / 58.26	5.02 / 4.89	6.33 / 6.47	7.70 / 7.41	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
10	94 (метанол)	212-214	63.30 / 63.30	5.44 / 5.56	7.41 / 7.03	8.11 / 8.05	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
11a	78,4 (ипс)	226-228	69.65 / 69.64	6.55 / 6.64	11.21 / 11.07	-	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
11b	74,3 (ипс)	174-175	63.29 / 63.08	5.46 / 5.55	10.60 / 10.51	-	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
12a	75,1 (ипс)	202-204	73.20 / 73.18	7.31 / 7.21	11.23 / 11.13	-	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
12b	76,4 (ипс)	176-178	66.45 / 66.41	6.35 / 6.08	10.53 / 10.56	-	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> Cl N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>

Таблица 2

<sup>1</sup>H ЯМР-спектры соединений (2-12)

Соединение	Спектр <sup>1</sup> H ЯМР (δ, м.д., J, Гц)
1	2
2a	3,59 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,8 (2H, уш.с, CH <sub>2</sub> ); 3,87 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,61 (1H, с, Наром); 7,06 (1H, с, Наром); 7,47...7,6 (5H, м, Наром); 12,6 (1H, с, SH)
2b	2,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,8 (2H, уш.с, CH <sub>2</sub> ); 3,64 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,92 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,58 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,21 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,50 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 12,44 (1H, с, SH)
2c	3,55 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,87 (2H, с, CH <sub>2</sub> ); 3,90 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,28 (1H, с, Наром); 6,93 (1H, с, Наром); 7,40...7,52 (3H, м, Наром); 7,6...7,68 (1H, м, Наром); 12,63 (1H, с, SH)
3	2,3 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,39 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,24 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 33,2 Гц, J <sub>2</sub> = 13 Гц); 3,64 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,87 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,46 (1H, с, Наром); 6,86 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц); 7,47 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц)
4	2,39 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,32 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 48,8 Гц, J <sub>2</sub> = 14,6 Гц); 3,65 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 4,55 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 46,3 Гц, J <sub>2</sub> = 17,1 Гц); 6,64 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,18 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц); 7,40...7,5 (3H, м, Наром); 7,5...7,64 (2H, м, Наром); 7,94 (2H, д, Наром, J = 8,2 Гц)
5	2,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,09 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,32 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 48,5 Гц, J <sub>2</sub> = 13,4 Гц); 3,67 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 4,51 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 47,3 Гц, J <sub>2</sub> = 16,7 Гц); 6,66 (1H, с, Наром); 6,92 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,4 Гц); 7,25 (2H, д, Наром, J = 8,5 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,4 Гц); 7,82 (2H, д, Наром, J = 8,5 Гц)
6	2,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,36 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 25,2 Гц, J <sub>2</sub> = 13,3 Гц); 3,66 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,94 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 26,9 Гц, J <sub>2</sub> = 14,6 Гц); 6,67 (1H, с, Наром); 6,95 (1H, с, Наром); 7,21 (2H, д, Наром, J = 7,9 Гц); 7,50 (2H, д, Наром, J = 7,9 Гц)
7	2,39 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,39 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 42,2 Гц, J <sub>2</sub> = 12,8 Гц); 3,63 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,64 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,76 (2H, д, CH <sub>2</sub> , J = 14,4 Гц); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,64 (1H, с, Наром); 6,91 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц)
8	1,2 (3H, т, CH <sub>3</sub> , J = 7,1 Гц); 2,41 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 3,28 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 40,4 Гц, J <sub>2</sub> = 13,1 Гц); 3,65 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,71 (2H, д, CH <sub>2</sub> , J = 4,1 Гц); 3,89 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 4,09 (2H, к, CH <sub>2</sub> , J = 7,1 Гц); 6,64 (1H, с, Наром); 6,91 (1H, с, Наром); 7,18 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц); 7,48 (2H, д, Наром, J = 8,1 Гц)
9	1,2 (3H, т, CH <sub>3</sub> , J = 7,1 Гц); 3,38 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 35,3 Гц, J <sub>2</sub> = 13 Гц); 3,57 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,74 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 23 Гц, J <sub>2</sub> = 16,1 Гц); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 4,1 (2H, к, CH <sub>2</sub> , J = 7,1 Гц); 6,32 (1H, с, Наром); 6,88 (1H, с, Наром); 7,35...7,9 (3H, м, Наром); 7,65...7,74 (1H, м, Наром)
10	2,4 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 2,54 (2H, т, CH <sub>2</sub> , J = 7,1 Гц); 3,0...3,1 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 3,23 (2H, дд, CH <sub>2</sub> , J <sub>1</sub> = 27,5 Гц, J <sub>2</sub> = 13 Гц); 3,66 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 3,88 (3H, с, ОСН <sub>3</sub> ); 6,67 (1H, с, Наром); 6,86 (1H, с, Наром); 7,19 (2H, д, Наром, J = 8 Гц); 7,48 (2H, м, Наром, J = 8 Гц)

1	2
11a	2,37 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2,63 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,2 Гц); 3,26-3,44 (4H, м); 3,59 (4H, т, J = 4,3 Гц); 3,62 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,84 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,92 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,2 Гц); 6,63 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,06 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,18 (2H, д, H <sub>аром</sub> , J = 8,1 Гц); 7,44 (2H, д, H <sub>аром</sub> , J = 8,1 Гц)
11b	2,74 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,0 Гц); 3,32-3,48 (4H, м); 3,56 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,58-3,66 (4H, м); 3,85 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,95 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,0 Гц); 6,31 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 6,99 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,32-7,48 (3H, м, H <sub>аром</sub> ); 7,62-7,68 (1H, м, H <sub>аром</sub> )
12a	1,4-1,65 (6H, м); 2,39 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 2,58 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,9 Гц); 3,35-3,55 (4H, м); 3,64 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,85 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,91 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 13,9 Гц); 6,63 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,02 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,17 (2H, д, H <sub>аром</sub> , J = 8,1 Гц); 7,44 (2H, д, H <sub>аром</sub> , J = 8,1 Гц)
12b	1,4-1,63 (6H, м); 2,71 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 12,7 Гц); 3,27-3,50 (4H, м); 3,56 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,84 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 3,93 (1H, д, Н-С <sub>5</sub> , J = 12,7 Гц); 6,30 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 6,93 (1H, c, H <sub>аром</sub> ); 7,30-7,47 (3H, м, H <sub>аром</sub> ); 7,62-7,68 (1H, м, H <sub>аром</sub> )

риловой кислоты и кипятят 10 ч, после чего удаляют толуол при пониженном давлении. Сухой остаток перекристаллизовывают из метанола.

**Синтез 4-морфолино-1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепинов 11a,b и 4-пиперидино-1-арил-7,8-диметокси-5H-2,3-бензодиазепинов 12a,b**

Смесь 0,01 Моль соответствующего тиона **2b,c** и 0,1 Моль морфолина или пиперидина кипятят 10 ч, раствор охлаждают, разбавляют водой, фильтруют, сушат и перекристаллизовывают из изопропанола.

**Выводы**

1. Взаимодействием 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4H-2,3-бензодиазепин-4-тионов с различ-

ными алкилирующими реагентами получены новые производные 2,3-бензодиазепина.

2. Аминированием 1-арил-3,5-дигидро-7,8-диметокси-4H-2,3-бензодиазепин-4-тионов вторичными аминами получены 4-аминозамещенные 2,3-бензодиазепины.

3. Учитывая то, что функционализация, пристройка дополнительных гетероциклических ядер, а также повышение липофильности существенно повышают свойства бензодиазепинов как неспецифических антагонистов АМРА-рецепторов, результаты представленной работы могут быть использованы при разработке новых антиконвульсантов и противошоковых средств.

**Литература**

1. Horvath E., Horvath K., Hamori T. et al. // *Progr. in Neurobiol.* — 2000. — Vol. 60, №4. — P. 309-342.
2. Zappala M., Micale N., Grasso S. et al. // *Arkivoc.* — 2004. — P. 196-203.
3. Flammag M., Norman M. // *C. R. Acad. Sc. Paris. Ser. C.* — 1976. — Vol. 283. — P. 593-595.
4. Gitto R., Orlando V., Quartarone S. et al. // *J. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 46, №17. — P. 3758-3761.
5. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F. et al. // *J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 43, №25. — P. 4834-4839.
6. Gizella A., Solyom S., Csuzdi E. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 8, №8. — P. 2127-2144.
7. Elger B., Schneider M., Winter E. et al. // *Chem. Med. Chem.* — 2006. — №1. — P. 1142-1148.
8. Gitto R., Zappala M., De Sarro G. et al. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57, №2. — P. 129-134.
9. Попов В.Ю., Хижан О.І., Хабаров К.М., Богза С.Л. // *Доп. НАН України.* — 2008. — №1. — С. 143-146.

Надійшла до редакції 24.03.2008 р.