

О.Б. Єресько, В.С. Толкунов, С.Л. Богза, С.В. Толкунов
Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України,
відділ хімії біологічно активних сполук

СИНТЕЗ І РЕАКЦІЇ СОЛЕЙ 3-АЦИЛАМІНОБЕНЗО[С]ПІРИЛІУ, 3-АЦЕТИЛАМІНОІНДОЛО-, 3-АЦЕТИЛАМІНОБЕНЗОФУРО-, 3-АЦЕТИЛАМІНОБЕНЗОТІЄНО[2,3-С]ПІРИЛІУ З ГІДРАЗИНГІДРАТОМ

© Єресько О.Б., Толкунов В.С., Богза С.Л., Толкунов С.В., 2008

Запропоновано зручні та ефективні методики синтезу нових пірилієвих солей – 3-ацетиламінобензофуоро-, 3-ацетиламінобензотієно-, 3-ацетиламіноіндоло[2,3-с]пірилію. Досліджено реакції отриманих солей з гідрaziном.

Effective and suitable synthetic methods of new pyrylium salts – 3-acetylaminoindolo-, -benzofuro-, benzothieno[2,3-c]pyrylium salts have been proposed. Reactions of the obtained salts with hydrazine have been studied.

Актуальність роботи. Однією із найважливіших проблем органічної хімії є пошук реактивних білдинг-блоків, за допомогою яких можна створювати нові біологічно активні речовини, моделювати структуру природних сполук та одержувати продукти з різними властивостями. Такими реакційними блоками є пірилієві солі.

Багаторічні дослідження, здійснені у відділі хімії біологічно активних сполук, показали, що солі пірилію можуть бути зручними вихідними сполуками у синтезі конденсованих піридинових основ. На цей час накопичено величезний матеріал із синтезу різноманітних алкіл- і арилзаміщених солей пірилію та піридинових основ на їхній основі. Хімічні властивості алкіл- і арилзаміщених солей пірилію добре відомі або легко прогнозовані.

Разом з тим, функційно заміщені солі пірилію практично не досліджені. Наявність функціональних груп у ядрі пірилію урізноманітнює їхні хімічні властивості за рахунок впливу на електронну структуру солей і за рахунок можливої участі у процесах циклоутворення.

Як функціональні було вибрано 3-ациламіногрупи у бензофуоро[2,3-с]-, бензотієно[2,3-с]- та індоло[2,3-с]пірилієвих солях. Отже, порівняно з відомими алкіл- та арилпохідними солей бензофуоро[2,3-с]-, бензотієно[2,3-с]- та індоло[2,3-с]пірилію у вибраних похідних є набагато більше можливостей для перебігу реакцій.

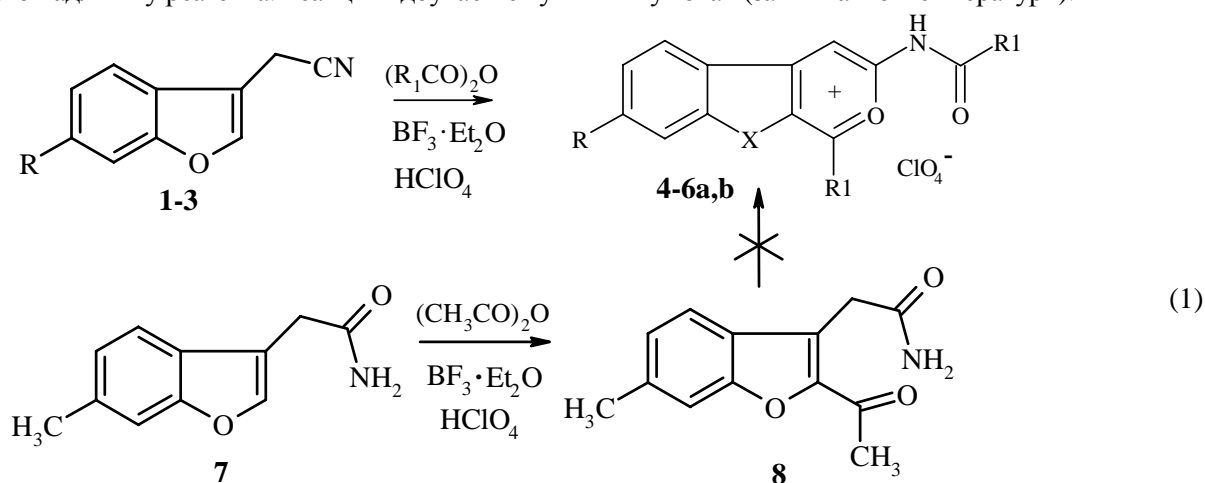
Неоднозначність перебігу та непередбачуваність напрямку реакцій з нуклеофільними реагентами, а також можливість одержання нових похідних бензо[*b*]фурану, бензо[*b*]тіофену, індолу, бензофуоро[2,3-с]-, бензотієно[2,3-с]- та індоло[2,3-с]піридинів робить цей напрямок актуальним. Особливо цікавою є реакція наведених солей пірилію з гідрaziном, тому що гідразин може реагувати із солями бензо[с]пірилію як моноклеофіль, подібно первинним амінам, з утворенням *N*-аміноізохіноліни, та як бінклеофіль, утворюючи бензодіазепіни.

Інтерес до похідних 2,3-бензодіазепінів пов'язаний із широким спектром біологічної дії на центральну нервову систему [1–7]. Серед 2,3-бензодіазепінів виявлено транквілізатори, сполуки, які мають протиконвульсивну дію [2–4]. У клінічній практиці застосовується транквілізатор Tofizoram – сполука 2,3-бензодіазепінового ряду [1]. Велика увага приділяється синтезу та встановленню психофармакологічних властивостей діазепінів, конденсованих із різноманітними гетероциклічними системами [3, 4, 6]. Відомі способи одержання похідних 2,3-бензодіазепінів, які ґрунтуються на взаємодії 2-ароіл-4,5-диметоксіфенілоцтових кислот або солей бензо[с]пірилію з гідрaziном [2, 8–10].

На цей час докладніше вивчена взаємодія 1,3-діалкіл(арил) заміщених солей бензо[с]пірилію з гідрaziном [1]. Функціонально заміщені солі пірилію та їхні гетероаналоги є менш дослідженими. Метою роботи було розроблення методів синтезу солей 3-ациламінобензофуоро[2,3-с]-, 3-ациламінобензотієно[2,3-с]-, 3-ациламіноіндоло[2,3-с]пірилію та вивчення їхніх хімічних перетворень під дією гідразингідрату.

Наукова новизна роботи. Розроблено методи синтезу солей 3-ациламінобензофуоро[2,3-*c*]-, -бензотієно[2,3-*c*]-, та -індоло[2,3-*c*]пірилію ацилюванням відповідних похідних нітрилів бензо[*b*]фуран-3-, бензо[*b*]тіофен-3- та індоліл-3-оцтових кислот. Встановлено, що реакції солей 3-ациламінобензофуоро[2,3-*c*]-, -бензотієно[2,3-*c*]пірилію з гідразингідратом перебігають з приєднанням нуклеофіла по положенню 1 пірилієвого циклу з утворенням гідрозидгідрозонів 2-ацетилбензо[*b*]фуран(бензо[*b*]тіофен)-3-оцтових кислот, подальша гетероциклізація яких відбувається лише у кислих середовищах та веде до *N*-амінобензофуран(бензотіофен, індоло)[2,3-*c*]піридин-3-онів. Солі 3-ациламіноіндоло[2,3-*c*]пірилію з гідразингідратом дають 5Н-[2,3]індоло[2,3-*e*]діазепін-4-он.

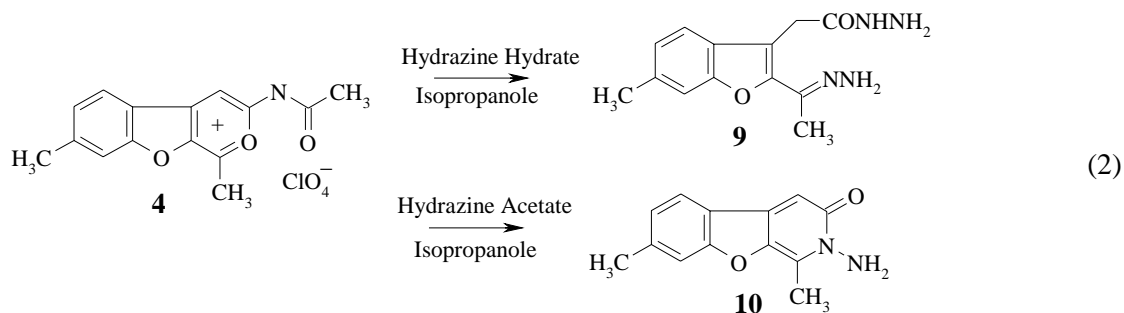
Експериментальна частина. Перхлорати 1-метил-3-ацетиламінобензофуоро[2,3-*c*]пірилію (4), 1-метил-3-ацетиламінобензотієно[2,3-*c*]пірилію (5), 1-метил-3-ацетиламіноіндоло[2,3-*c*]пірилію (6) одержували ацилюванням відповідних заміщених ацетонітрилів 1-3 (схема 1) у системі оцтовий ангідрид (пропіоновий ангідрид) – етерат трифтористого бору з подальшим перетворенням на відповідні перхлорати дією 70 % хлорної кислоти. Вихід солей пірилію залежить від кількості етерату трифтористого бору, взятого для реакції. Максимальні виходи спостерігаються у разі подвійного або вищого надлишку реагента. Реакція відбувається у м'яких умовах (за кімнатної температури).



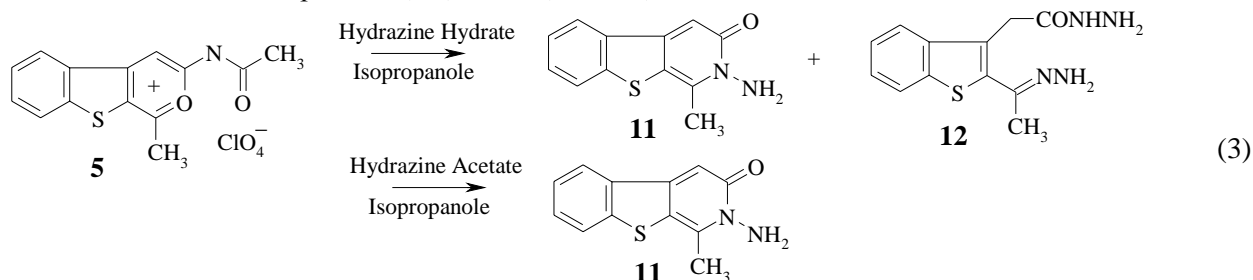
1,4 X=O, R=CH₃, **2,5** X=S, R=H, **3,6** X=NH, R=H, **6a** R₁=CH₃, **b** R₁=C₂H₅.

Процес містить стадію ацилювання гетероциклічного фрагмента з подальшою гетероциклізацією з утворенням відповідного пірилієвого циклу. Продуктами циклізації є відповідні перхлорати 1-метил-3-ацетиламінобензофуоро[2,3-*c*]пірилію (4), 1-метил-3-ацетиламінобензотієно[2,3-*c*]пірилію (5), 1-метил-3-ацетиламіноіндоло[2,3-*c*]пірилію (6). Імовірно, це перетворення не проходить через стадію утворення солей 3-амінопірилію, як це передбачалося під час синтезу солей 3-ацетиламінобензо[*c*]пірилію [11]. У модельному експерименті при ацилюванні амиду бензофуран-3-оцтової кислоти (7) був виділений амід 2-ацетилбензофуран-3-оцтової кислоти (8), але не 3-ациламінобензофуоро[2,3-*c*]пірилієва сіль (4). Непрямим підтвердженням є факт утворення солей 3-ариламінобензофуоро[2,3-*c*]пірилію під час ацилювання ариламідів бензофуран-3-оцтової кислоти, де аміногрупа не ацилюється навіть при тривалому нагріванні з оцтовим ангідридом. Будова солей пірилію 4-6 підтверджена спектральними методами. У спектрах ЯМР-¹H спостерігаються синглети метильних груп пірилієвого циклу та 3-аміноацетильного замісника в областях відповідно 3м.д. і 2,1м.д. (див. таблицю). Перхлорати 3-ациламінобензо[*c*]пірилію отримано за відомими методиками [11].

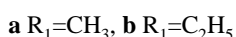
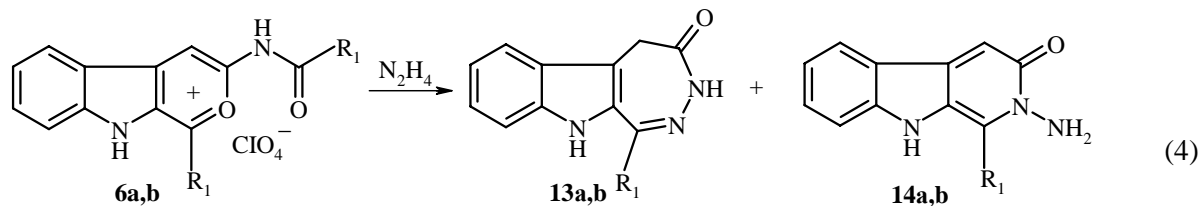
Реакція перхлорату 1-метил-3-ацетиламінобензофуоро[2,3-*c*]пірилію 4 з гідразингідратом в ізопропанолі за мольного співвідношення гідразингідрат : перхлорат пірилію 5 : 1 (кип'ятіння протягом 5 годин) перебігає з нуклеофільною атакою гідразину по положенню 1 пірилієвого циклу, розкриттям піранового кільця і утворенням гідрозид-гідрозону 9, який є ідентичним одержаному раніше взаємодією метилового естеру 2-ацетилбензофуран-3-оцтової кислоти з гідрaziном [12]. У реакції солей з ацетатом гідразину в ізопропанолі (кип'ятіння протягом 15 годин) утворюється 2-аміно-1-метилбензофуоро[2,3-*c*]піридин-3(2Н)-он 10 (схема 2).



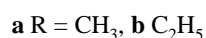
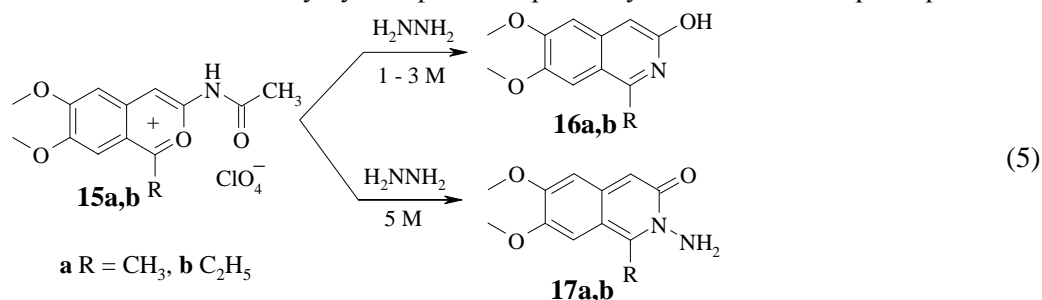
Солі 1-метил-3-ацетиламінобензотієно[2,3-*c*]пірилію 5 в цих умовах дають суміш продуктів – 2-аміно-1-метилбензотієно[2,3-*c*]піридин-3(2H)-он 11 та гідрозид-гідрозон 12. В умовах взаємодії з ацетатом гідрозину в ізопропанолі (кип'ятіння протягом 15 годин) утворюється лише 2-аміно-1-метилбензотієно[2,3-*c*]піридин-3(2H)-он 11 (схема 3).



Інакше реагують з гідрозингідратом перхлорати 3-ацетиламіноіндоло[2,3-*c*]пірилію 6a,b і 3-ациламінобензо[*c*]пірилію 15a,b. Під час взаємодії перхлорату 1-метил-3-ацетиламіноіндоло[2,3-*c*]пірилію 6a,b з гідрозингідратом у спирті характерним є утворення двох продуктів – 5H-[2,3]індоло[2,3-*e*]діазепін-4-ону 13a,b та 2-аміно-1-метиліндоло[2,3-*c*]піридин-3(2H)-ону 14a,b (схема 4).



На селективність реакції перхлоратів 3-ациламінобензо[*c*]пірилію 15a,b з гідрозингом впливає вихідне співвідношення гідрозин – субстрат. Під час взаємодії перхлоратів 1-алкіл-3-ациламінобензо[*c*]пірилію 15a,b з гідрозингідратом за співвідношення від 1:1 до 1:3 утворюються 1-алкіл-3-гідроксиізохіноліни 16a,b. В умовах перебігу реакції молекула гідрозину виконує роль основи, а оксонієвий катіон ауторециклізується за участю атома азоту ациламіногрупи. У разі збільшення кількості гідрозину (1:5) продуктами реакції є 1-алкіл-2-аміноізохінолін-3(2H)-они 17a,b (схема 5). Подальше збільшення надлишку нуклеофільного реагенту не впливає на перебіг реакції.



Структура отриманих пірилієвих солей і продуктів досліджених реакцій з гідрозингідратом та ацетатом гідрозину підтверджена методами ЯМР-спектроскопії (див. таблицю), рідинної хроматографії високого тиску та мас-спектроскопії.

Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук

№	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц)
4	2.48 (3H, с, NHCOCH ₃), 2.69 (3H, с, 7-CH ₃), 3.07 (3H, с, 1-CH ₃), 7.50 (1H, д, J= 8.4 Гц, 6-H), 7.59 (1H, с, 8-H), 8.19 (1H, д, J= 8.4 Гц, 5-H), 8.81 (1H, с, 4-H), 10.53 (1H, с, CONH).
5	2.51 (3H, с, NHCOCH ₃), 3.13 (3H, с, 1-CH ₃), 7.78 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 8.01 (1H, т, J= 8.0 Гц, 6-H), 8.06 (1H, д, J= 8.0 Гц, 8-H), 8.57 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H) 9.02 (1H, с, 4-H), 10.55 (1H, с, CONH).
6a	2.50 (3H, с, NHCOCH ₃), 3.10 (3H, с, 1-CH ₃), 7.66 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 7.91 (1H, т, J= 8.0 Гц, 6-H), 8.01 (1H, д, J= 8.0 Гц, 8-H), 8.43 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H) 8.96 (1H, с, 4-H), 10.56 (1H, с, CONH) 11.80 (1H, с, N ₍₁₎ H).
6b	1.35 (3H, т, J= 7.6 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 2.51 (3H, с, NHCOCH ₃), 3.41 (3H, с, J= 7.6 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 7.67 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 7.94 (1H, т, J= 8.0 Гц, 6-H), 8.07 (1H, д, J= 8.0 Гц, 8-H), 8.46 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H) 8.93 (1H, с, 4-H), 10.55 (1H, с, CONH) 11.75 (1H, с, N ₍₁₎ H).
8	2.51 (3H, с, COCH ₃), 2.57 (3H, с, 6-CH ₃), 3.88 (2H, с, CH ₂), 6.71 та 7.00 (2H, с, NH ₂), 7.12 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H), 7.30 (1H, с, 7-H), 7.62 (1H, д, J= 8.0 Гц, 4-H).
9	2.10 (3H, с, CH ₃), 2.40 (3H, с, 6-CH ₃), 3.70 (2H, с, CH ₂), 4.21 (2H, с, CONHNH ₂), 6.80 (2H, с, C=NNH ₂), 7.01 (1H, д, J= 7.8 Гц, 5-H), 7.31 (1H, с, 7-H), 7.40 (1H, д, J= 7.8 Гц, 4-H), 8.96 (1H, с, CONHNH ₂).
10	2.45 (3H, с, 1-CH ₃), 2.61 (3H, с, 7-CH ₃), 6.26 (2H, с, NH ₂), 6.82 (1H, с, 4-H), 7.15 (1H, д, J= 8.0 Гц, 6-H), 7.38 (1H, с, 8-H), 7.89 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H).
11	2.62 (3H, с, 1-CH ₃), 6.43 (1H, с, NH ₂), 7.21 (1H, с, 4-H), 7.44 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 7.56 (1H, т, J= 8.0 Гц, 6-H), 7.90 (1H, д, J= 8.0 Гц, 8-H), 8.21 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H).
12	2.19 (3H, с, CH ₃), 3.80 (2H, с, CH ₂), 4.17 (2H, с, CONHNH ₂), 6.70 (2H, с, C=NNH ₂), 7.28 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 7.33 (1H, т, J= 8.0 Гц, 6-H), 7.74 (1H, д, J= 8.0 Гц, 8-H), 7.83 (1H, д, J= 8.0 Гц, 5-H), 9.14 (1H, с, CONHNH ₂).
13a	2.44 (3H, с, 1-CH ₃), 3.56 (2H, с, 5-CH ₂), 7.13 (1H, т, J= 8.1 Гц, 8-H), 7.26 (1H, т, J= 8.1 Гц, 7-H), 7.44 (1H, д, J= 8.1 Гц, 9-H), 7.71 (1H, д, J= 8.1 Гц, 6-H), 10.64 (1H, с, CONH), 11.49 (1H, с, N ₍₁₎ H).
13b	1.19 (3H, т, J= 7.3 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 2.85 (3H, с, J= 7.3 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 3.48 (2H, с, 5-CH ₂), 7.05 (1H, т, J= 8.0 Гц, 8-H), 7.17 (1H, т, J= 8.0 Гц, 7-H), 7.38 (1H, д, J= 8.0 Гц, 9-H), 7.59 (1H, д, J= 8.0 Гц, 6-H), 10.23 (1H, с, CONH), 11.13 (1H, с, N ₍₁₎ H).
14a	2.67 с (3H, 1-CH ₃), 6.40 с (2H, NH ₂), 6.88 (1H, с, 4-H), 7.03 (1H, т, J= 7.6 Гц, 7-H), 7.31 (1H, д, J= 7.6 Гц, 8-H), 7.43 (1H, т, J= 7.6 Гц, 6-H), 7.97 (1H, д, J= 7.6 Гц, 5-H), 10.68 (1H, с, N ₍₁₎ H).
14b	1.32 (3H, т, J= 7.6 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 3.13 (3H, с, J= 7.6 Гц, 1-CH ₂ CH ₃), 5.97 (2H, с, NH ₂), 6.71 (1H, с, 4-H), 6.93 (1H, т, J= 8.2 Гц, 7-H), 7.21 (1H, д, J= 8.2 Гц, 8-H), 7.28 (1H, т, J= 8.2 Гц, 6-H), 7.79 (1H, д, J= 8.2 Гц, 5-H), 10.30 (1H, с, N ₍₁₎ H).
17a	2.78 (3H, с CH ₃), 3.80 (3H, с OCH ₃), 3.82 (3H, с OCH ₃), 6.37 (1H, с Наром), 6.71 (2H, с, NH ₂), 6.73 (1H, с Наром), 7.00 (1H, с Наром).
17b	1.25 (3H, т, CH ₃), 3.29 (2H, к, CH ₂), 3.82 (3H, с 2×OCH ₃), 6.38 (1H, с Наром), 6.58 (2H, с, NH ₂), 6.75 (1H, с Наром), 6.93 (1H, с Наром)

Висновки. Розроблено методи синтезу солей 3-ациламінобензофуоро[2,3-с]-, -бензотієно[2,3-с]-, та -індоло[2,3-с]пірилію ацилюванням відповідних нітрилів бензо[*b*]фуран-3-, бензо[*b*]тіофен-3- та індоліл-3-оцтових кислот. Встановлено, що реакції солей 3-ациламінобензофуоро[2,3-с]-, -бензотієно[2,3-с]- і -бензо[*c*]пірилію з гідрозингідратом відбуваються з приєднанням нуклеофіла по положенню 1 пірилієвого циклу і з утворенням похідних гідрозидгідрозонів 2-ацетилбензо[*b*]фуран(бензо[*b*]тіофен)-3-оцтових кислот, подальша гетероциклізація яких перебігає лише у кислих середовищах і веде до *N*-амінобензофуран(бензотіофен)[2,3-с]піридин-3-онів. Для солей 3-ацетиламіноіндоло[2,3-с]пірилію характерним є утворення 5H-[2,3]індоло[2,3-*e*]діазепін-4-онів.

1. Horvath E.J., Horvath K., Hamori T., Fekete M.I.K., Solyom S., Palkovits M. // *Progress in Neurobiology*. – 2000. – V.60. – P.309. 2. Seppala T., Palva E., Mattila M., Korttila K., Shrotriya R. // *Psychopharmacology*. – 1980. – V.69. – P.209. 3. De Sarro A., De Sarro G., Gitto R., Grasso S., Micale N., Zappala M. // *Il Farmaco*. – 1999. – V.54. – P.178. 4. De Sarro G., Gitto R., Zappala M., Chimirri A. // *Il Farmaco*. – 2002. – V.57. – P.129. 5. Chimirri A., Gitto R., Quartarone S., Orlando V., De Sarro A., De Sarro G. // *Il Farmaco*. – 2002. – V.57. – P.759. 6. Chimirri A., De Sarro G., De Sarro A., Gitto R., Quartarone S., Zappala M., Constanti A., Libri V. // *J. Med. Chem.* – 1998. – V.41. – P.3409. 7. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F., Quartarone S., Chimirri A., Rizzo M., De Sarro G., De Sarro A. // *J. Med. Chem.* – 2000. – V.43. – P.4834. 8. Gitto R., Barreca M.L., De Luca L., De Sarro G., Ferreri G., Quartarone S., Russo E., Constanti A., Chimirri A. // *J. Med. Chem.* – 2003. – V.46. – P.197. 9. Gatta F., Piazza D., Del Giudice M.R., Massotti M. // *Il Farmaco*. – 1985. – V.40. – P.942. 10. Bevacqua F., Basso A., Gitto R., Bradley M., Chimirri A. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V.42. – P.7683. 11. Дорофенко Г.Н., Кривун С.В., Сєдакова Е.И. // *XFC*. – 1971. – Т.6. – С.730. 12. Tolkunov V.S., Perepichka I.F., Dulenko V.I. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – V.42. – P.811.