

А. С. Толкунов*, А. И. Хижан, С. Л. Богза

РЕАКЦИЯ ПИКТЕ–ШПЕНГЛЕРА
В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

1. СИНТЕЗ 6,11,12,14-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[4,5][1,2]ДИАЗЕПИНО-
[7,1-*b*]ХИНАЗОЛИН-14-ОНОВ

Предложена новая стратегия синтеза семичленного гетероциклического скелета тетрагидробензо[4,5][1,2]дiazепино[7,1-*b*]хиназолин-14-онов, основанная на реакции Пикте–Шпенглера 3-амино-2-(3,4-диметоксифенил)хиназолин-4(3H)-она с ароматическими альдегидами и параформом в кислых средах.

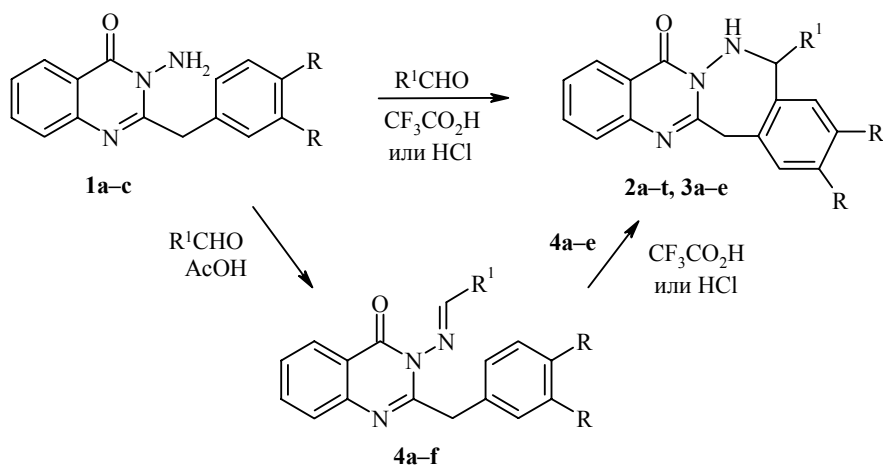
Ключевые слова: 3-амино-2-(1,4-бензодиоксан-6-илметил)хиназолин-4(3H)-он, 3-амино-2-(3,4-диметоксибензил)хиназолин-4(3H)-он, конденсированные diaзепины, соляная кислота, тетрагидробензо[4,5][1,2]дiazепино[7,1-*b*]хиназолин-14-оны, трифторуксусная кислота, реакция Пикте–Шпенглера, циклизация.

Конденсированные diaзепиновые системы играют важную роль в фармацевтической химии. Биологическая активность diaзепинов, в частности их бензоконденсированных производных, связана с влиянием на центральную нервную систему. 2,3-Бензодiazепины, являясь изомерными аналогами 1,5- и 1,4-бензодiazепинов, представляют практический интерес в качестве потенциальных лекарственных препаратов, используемых для лечения нейродегенеративных расстройств ЦНС [1].

В отличие от 1,5- и 1,4-бензодiazепинов 2,3-бензодiazепины не взаимодействуют с бензодiazепиновыми рецепторами, а являются аллостерическими модуляторами и неспецифическими антагонистами AMPA – субсайтов глутаматного рецептора [2], широко представленных в центральной нервной системе животных и человека. Модуляторы AMPA рецепторов проявляют, как правило, "чистое" анксиолитическое и антидепрессантное действие, улучшают обучение и память, обладают ноотропными и нейропротекторными свойствами. Структуру 2,3-бензодiazепина имеет первый дневной транквилизатор грандаксин [1]. В настоящее время проходит вторую фазу испытаний препарат талампанель, который рассматривается как перспективное лекарственное средство для лечения болезней Паркинсона и Альцгеймера и эффективен при травматическом отеке головного мозга, а также препятствует росту опухолей головного мозга [3].

Широкое использование бензодiazепинов сдерживается немногочисленными методами их получения и труднодоступностью исходных соединений для их синтеза. Основной способ их получения базируется на циклизации 1,5-дикарбонильных соединений или солей 2-бензопирилия с гидразином [4–6]. Тетрагидробензодiazепины получены восстановлением соответствующих бензодiazепинов [7].

Нами предложена новая стратегия синтеза семичленного гетероциклического скелета тетрагидробензо[4,5][1,2]дiazеино[7,1-*b*]хиназолин-14-онов **2**, **3**, основанная на взаимодействии 3-амино-2-(3,4-диметоксибензил)хиназолин-4(3H)-она (**1a**) и 3-амино-2-(1,4-бензодиоксан-6-илметил)-хиназолин-4(3H)-она (**1b**) с ароматическими альдегидами или параформом в кислой среде в условиях реакции Пикте–Шпенглера.

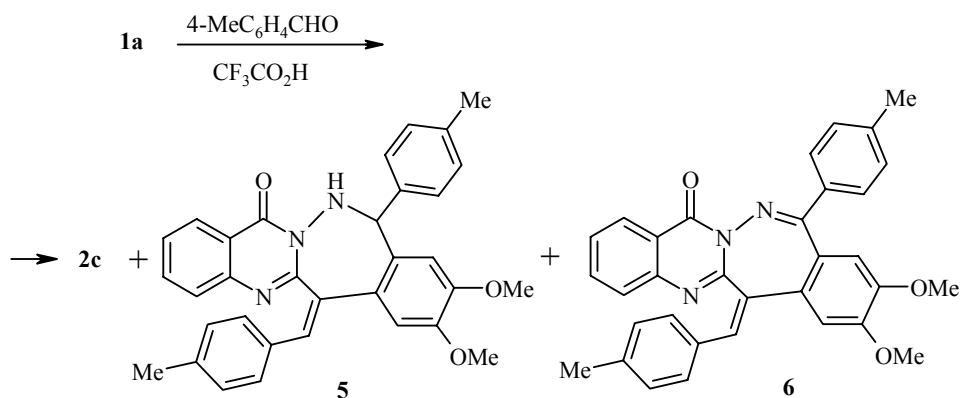


1 a R = OMe, **b** R = OCH₂CH₂O, **c** R = H; **2a-s** R = OMe, **a** R¹ = H, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 4-MeC₆H₄, **d** R¹ = 2-MeC₆H₄, **e** R¹ = 4-HOC₆H₄, **f** R¹ = 3-MeOC₆H₄, **g** R¹ = 4-MeOC₆H₄, **h** R¹ = 3-MeO-4-HOC₆H₃, **i** R¹ = 3-HO-4-MeOC₆H₃, **j** R¹ = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, **k** R¹ = 4-FC₆H₄, **l** R¹ = 3-ClC₆H₄, **m** R¹ = 4-ClC₆H₄, **n** R¹ = 3-BrC₆H₄, **o** R¹ = 4-Me₂NC₆H₄, **p** R¹ = 4-O₂NC₆H₄, **q** R¹ = 2,3-Cl₂C₆H₃, **r** R¹ = 2,6-Cl₂C₆H₃, **s** R¹ = 2,4-Cl₂C₆H₃; **t** R = R¹ = H; **3a-e** R = OCH₂CH₂O, **a** R¹ = H, **b** R¹ = 4-MeC₆H₄, **c** R¹ = 3-HOC₆H₄, **d** R¹ = 4-ClC₆H₄, **e** R¹ = 4-MeSC₆H₄; **4a-e** R = MeO, **a** R¹ = 4-MeC₆H₄, **b** R¹ = 4-FC₆H₄, **c** R¹ = 4-ClC₆H₄, **d** R¹ = 4-O₂NC₆H₄, **e** R¹ = 3-MeO-4-HOC₆H₃, **f** R = H, R¹ = 4-ClC₆H₄

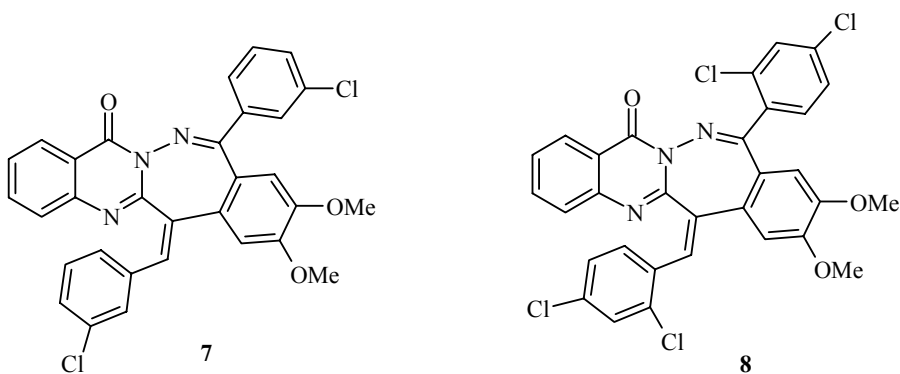
Предполагая, что реакция протекает через промежуточное образование оснований Шиффа **4a-e**, мы синтезировали некоторые из них кипячением соединения **1a** с альдегидами в уксусной кислоте. Полученные азометины **4a-e** при нагревании в соляной или трифторуксусной кислотах циклизуются в соответствующие diaзепины **2c,h,k,m,p**. Определяющим фактором образования diaзепинов из аминопроизводных **1a,b** и оснований Шиффа **4a-e** является наличие в бензильном фрагменте 3-аминохиназолин-4-онов **1a,b** донорных заместителей с согласованной ориентацией. При отсутствии донорных заместителей циклизация протекает только с формальдегидом, выход diaзепина **2t** 75%. Ароматические альдегиды, например 4-хлорбензальдегид, с 3-амино-2-бензилхиназолин-4(3H)-оном (**1c**) даже при длительном кипячении (30 ч) образуют только основания Шиффа **4f**. Особенностью спектров ЯМР ¹H бензодиазепинов **2a-t** и **3a-e** являются характерные дублеты протонов группы CH₂ diaзепинового кольца в области 3.90–5.10 м. д. с *J* = 13–14 Гц, что свидетельствует о неплоскостном строении diaзепинового цикла.

Использование соляной кислоты в качестве циклизующего агента имеет ряд преимуществ перед трифторуксусной кислотой. Как правило, реакция с ароматическими альдегидами заканчивается в течение 1–3 ч, а с параформом – через 10–20 мин, тогда как в трифторуксусной кислоте необходимо нагревание не менее 7 ч, что приводит к образованию побочных продуктов, связанных с конденсацией диазепина и исходного альдегида по группе CH_2 2,3-бензодиазепина, а также окислением диазепинов до дегидропроизводных. Так, при реакции аминохиназолина **1a** с 4-метилбензальдегидом в трифторуксусной кислоте выделен диазепин **2c** с выходом 65%. После кристаллизации диазепина **2c** и упаривания маточного раствора в остатке методом ЯМР ^1H и хромато-масс-спектральным анализом обнаружены следующие соединения:

- 1) диазепин **2c**, содержание в смеси 27% ($414 [\text{M}+1]^+$);
- 2) стирильное производное **5** (препаративно не выделено); содержание в смеси 42% ($516 [\text{M}+1]^+$);
- 3) продукт окисления стирильного производного **6**, содержание в смеси 30% ($514 [\text{M}+1]^+$).



8,9-Диметокси-11-(*n*-толил)-6-[(*n*-толил)метилен]-6,14-дигидробензо[4,5][1,2]диазепино[7,1-*b*]хиназолин-14-он (**6**) так же, как и аналогичные производные **7** и **8**, получен дробной кристаллизацией остатка после выделения диазепинов **2c**, **1**, **s**.



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений 1–4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	Нlg	N		
1	2	3	4	5	6	7	8
1a	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65.44</u>	<u>5.42</u>	–	<u>13.39</u>	169	74
		65.58	5.50		13.50		
1b	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>65.88</u>	<u>4.81</u>	–	<u>13.67</u>	144	85
		66.01	4.89		13.58		
1c	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	<u>71.58</u>	<u>5.12</u>	–	<u>16.84</u>	118–119	85
		71.70	5.21		16.72		
2a	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>66.65</u>	<u>5.17</u>	–	<u>12.88</u>	216–217	80 (А); 86 (Б)
		66.86	5.30		13.00		
2b	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>72.29</u>	<u>5.06</u>	–	<u>10.53</u>	169	85 (Б)
		72.17	5.30		10.52		
2c	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>72.46</u>	<u>5.42</u>	–	<u>10.21</u>	181–182 (с разл.)	57 (А); 95 (Б)
		72.62	5.61		10.16		
2d	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>72.53</u>	<u>5.48</u>	–	<u>10.25</u>	237–238 (с разл.)	65 (А)
		72.62	5.61		10.16		
2e	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>69.25</u>	<u>5.03</u>	–	<u>10.16</u>	разл. >280	50 (А)
		69.39	5.10		10.11		
2f	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>69.99</u>	<u>5.61</u>	–	<u>9.82</u>	135–136	52 (А)
		69.92	5.40		9.78		
2g	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>69.84</u>	<u>5.37</u>	–	<u>9.80</u>	180–182	67 (А)
		69.92	5.40		9.78		
2h	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅	<u>67.58</u>	<u>5.01</u>	–	<u>9.51</u>	240	71 (Б)
		67.41	5.20		9.43		
2i	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅	<u>67.53</u>	<u>5.36</u>	–	<u>9.48</u>	181–182	78 (Б)
		67.41	5.20		9.43		
2j	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₅	<u>67.86</u>	<u>5.54</u>	–	<u>9.18</u>	198	45 (А)
		67.96	5.48		9.14		
2k	C ₂₄ H ₂₀ FN ₃ O ₃	<u>69.00</u>	<u>4.87</u>	<u>4.56</u>	<u>10.09</u>	209	60 (Б)
		69.06	4.83	4.55	10.07		
2l	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>66.15</u>	<u>4.47</u>	<u>8.11</u>	<u>9.73</u>	213	52 (А)
		66.44	4.65	8.17	9.68		
2m	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>66.26</u>	<u>4.76</u>	<u>8.03</u>	<u>9.59</u>	187–189	65 (А)
		66.44	4.65	8.17	9.68		
2n	C ₂₄ H ₂₀ BrN ₃ O ₃	<u>60.01</u>	<u>4.07</u>	<u>16.60</u>	<u>8.89</u>	211–212	80 (А)
		60.26	4.21	16.70	8.78		
2o	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₃	<u>70.32</u>	<u>5.77</u>	–	<u>12.69</u>	136	50 (А); 82 (Б)
		70.57	5.92		12.66		
2p	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>64.98</u>	<u>4.43</u>	–	<u>12.72</u>	200	62 (Б)
		64.86	4.54		12.61		
2q	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	<u>61.64</u>	<u>3.99</u>	<u>15.20</u>	<u>9.09</u>	235–238	61 (А)
		61.55	4.09	15.14	8.97		
2r	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	<u>61.49</u>	<u>4.21</u>	<u>15.12</u>	<u>9.04</u>	227	56 (А)
		61.55	4.09	15.14	8.97		

1	2	3	4	5	6	7	8
2s	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	<u>61.72</u>	<u>4.17</u>	<u>15.04</u>	<u>8.86</u>	203	58 (А)
		61.55	4.09	15.14	8.97		
2t	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	<u>72.87</u>	<u>4.87</u>	–	<u>16.01</u>	219–221	75 (Б)
		72.99	4.98		15.96		
3a	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>67.45</u>	<u>4.49</u>	–	<u>13.26</u>	разл. >215 °С	40 (А)
		67.28	4.71		13.08		
3b	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>72.75</u>	<u>5.01</u>	–	<u>10.27</u>	214	43 (А)
		72.98	5.14		10.21		
3c	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>69.88</u>	<u>4.64</u>	–	<u>10.03</u>	210	86 (Б)
		69.72	4.63		10.16		
3d	C ₂₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₃	<u>66.47</u>	<u>4.03</u>	<u>8.11</u>	<u>9.52</u>	168	50 (А)
		66.75	4.20	8.21	9.73		
3e*	C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	<u>67.53</u>	<u>4.85</u>	–	<u>9.22</u>	226–228	50 (Б)
		67.70	4.77		9.47		
4a	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>72.53</u>	<u>5.46</u>	–	<u>10.09</u>	164	95
		72.62	5.61		10.16		
4b	C ₂₄ H ₂₀ FN ₃ O ₃	<u>69.15</u>	<u>4.94</u>	<u>4.53</u>	<u>10.10</u>	160–161	94
		69.06	4.83	4.55	10.07		
4c	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	<u>66.37</u>	<u>4.58</u>	<u>8.16</u>	<u>9.66</u>	156–158	78
		66.44	4.65	8.17	9.68		
4d	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₅	<u>64.70</u>	<u>4.65</u>	–	<u>12.74</u>	186	93
		64.86	4.54		12.61		
4e	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₅	<u>67.31</u>	<u>5.25</u>	–	<u>9.36</u>	184–185	89
		67.41	5.20		9.43		
4f	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O	<u>70.54</u>	<u>4.24</u>	<u>9.56</u>	<u>11.13</u>	165	80
		70.68	4.31	9.48	11.24		
6	C ₃₃ H ₂₇ N ₃ O ₃	<u>77.28</u>	<u>5.35</u>	–	<u>8.23</u>	213–214	7 (А); 50 (Б)
		77.17	5.30		8.18		
7	C ₃₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	<u>67.04</u>	<u>3.98</u>	<u>12.74</u>	<u>7.62</u>	235–238	5
		67.16	3.82	12.79	7.58		
8	C ₃₁ H ₁₉ Cl ₄ N ₃ O ₃	<u>59.70</u>	<u>3.15</u>	<u>22.69</u>	<u>6.80</u>	262	6
		59.74	3.07	22.75	6.74		

* Найдено, %: S 7.11. Вычислено, %: S 7.23.

Стирильные производные **5**, **6** образуются и в контрольном опыте при нагревании диазефина **2с** с 4-метилбензальдегидом в трифторуксусной кислоте (данные хромато-масс-спектров). Суммарный выход 10%. При нагревании стехиометрических количеств 4-метилбензальдегида и диазефина **2с** в ДМФА в присутствии *трет*-бутилата калия до 60 °С в течение 50 ч [8] было выделено только соединение **6** с выходом 50%.

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
1a	3.76 и 3.78 (6H, с, 3'- и 4'-OCH ₃); 4.26 (2H, с, CH ₂); 5.50 (2H, с, NH ₂); 6.80 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 6.88 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.98 (1H, с, H-2'); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.61 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-5)
1b	4.32 (2H, с, CH ₂); 4.10–4.20 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 5.52 (2H, с, NH ₂); 6.63 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.74 (1H, с, H-2'); 6.75 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 7.40 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.57 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.63 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 8.05 (1H, д, $J = 8.0$, H-5)
1c	4.32 (2H, с, CH ₂); 5.52 (2H, с, NH ₂); 7.16 (1H, т, $J = 8.0$, H-4'); 7.25 (2H, т, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.35 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.40 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.57 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.69 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 8.09 (1H, д, $J = 8.0$, H-5)
2a	3.70 и 3.80 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.34 (4H, уш. с, 2- и 6-CH ₂); 6.52 (1H, с, H-7); 6.76 (1H, с, H-10); 7.14 (1H, уш. с, NH); 7.40 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.55 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.69 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.13 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2b	3.57 и 3.86 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.90 и 5.15 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 5.47 (1H, с, CH); 6.29 (1H, с, H-7); 6.48 (1H, д, $J = 2.0$, NH); 6.84 (1H, с, H-10); 7.35 (6H, м, H-2',3',4',5',6' и H-2); 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.81 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2c	2.31 (3H, с, CH ₃); 3.51 и 3.81 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.00 и 5.03 (2H, д, $J = 14.2$, CH ₂); 5.48 (1H, с, CH); 6.29 (1H, с, H-7); 6.72 (1H, уш. с, NH); 6.95 (1H, с, H-10); 7.12 (2H, д, $J = 7.5$, H-3',5'); 7.20 (2H, д, $J = 7.5$, H-2',6'); 7.47 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.61 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.77 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.05 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2d	2.59 (3H, с, CH ₃); 3.51 и 3.84 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.93 и 5.15 (2H, д, $J = 12.8$, CH ₂); 5.66 (1H, с, CH); 6.17 (1H, с, H-7); 6.70 (1H, уш. с, NH); 6.93 (1H, с, H-10); 7.00–7.08 (2H, м, H-3',5'); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, H-4'); 7.24 (1H, д, $J = 7.4$, H-6'); 7.46 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.61 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.75 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.09 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2e	3.49 и 3.79 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.05 и 4.98 (2H, д, $J = 13.6$, CH ₂); 5.44 (1H, с, CH); 6.32 (1H, с, H-7); 6.67 (2H, д, $J = 7.6$, H-3',5'); 6.70 (1H, уш. с, NH); 6.97 (1H, с, H-10); 7.06 (2H, д, $J = 7.6$, H-2',6'); 7.47 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.61 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.78 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.03 (1H, д, $J = 7.6$, H-1); 9.30 (1H, с, OH)
2f	3.55 и 3.83 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.73 (3H, с, 3'-OCH ₃); 3.97 и 5.06 (2H, д, $J = 13.6$, CH ₂); 5.44 (1H, с, CH); 6.29 (1H, с, H-7); 6.59 (1H, уш. с, NH); 6.80–6.90 (4H, м, H-2',4',6',10); 7.21 (1H, т, $J = 8.0$, H-5'); 7.41 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.70 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.08 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2g	3.55 и 3.83 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.70 (3H, с, 4'-OCH ₃); 4.00 и 5.00 (2H, д, $J = 14.3$, CH ₂); 5.50 (1H, с, CH); 6.24 (1H, с, H-7); 6.59 (1H, уш. с, NH); 6.87 (1H, с, H-10); 7.30 (4H, м, H-2',6' и H-3',5'); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.57 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.71 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.05 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2h	3.58 и 3.85 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.74 (3H, с, 3'-OCH ₃); 3.97 и 5.05 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 5.35 (1H, с, CH); 6.33 (1H, с, H-7); 6.52 (1H, уш. с, NH); 6.72–6.81 (3H, м, H-2',5',6'); 6.85 (1H, с, H-10); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.59 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.72 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.10 (1H, д, $J = 7.6$, H-1); 8.43 (1H, с, OH)
2i	3.56 (3H, с, 4'-OCH ₃); 3.82 и 3.84 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.86 и 5.15 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 5.30 (1H, с, CH); 6.30 (1H, с, H-7); 6.41 (1H, уш. с, NH); 6.73 (1H, д, $J = 7.6$, H-5'); 6.80 (1H, с, H-2'); 6.81 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 6.85 (1H, с, H-10); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.71 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.11 (1H, д, $J = 7.6$, H-1); 8.45 (1H, с, OH)

1	2
2j	3.50 и 3.80 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.63 и 3.74 (6H, с, 3'- и 4'-OCH ₃); 4.06 и 4.93 (2H, д, $J = 13.3$, CH ₂); 5.43 (1H, с, CH); 6.33 (1H, с, H-7); 6.71 (1H, с, NH); 6.81 (3H, уш. с, H-2',5',6'); 6.91 (1H, с, H-10); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.73 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2k	3.54 и 3.83 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.11 и 4.96 (2H, уш. с, CH ₂); 5.58 (1H, д, $J = 2.1$, CH); 6.29 (1H, с, H-7); 6.88 (1H, уш. с, NH); 6.95 (1H, с, H-10); 7.06 (2H, уш. м, H-2',6'); 7.34 (2H, уш. м, H-3',5'); 7.64 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.61 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.76 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.05 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2l	3.53 и 3.81 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.12 и 4.88 (2H, уш. с, CH ₂); 5.55 (1H, с, CH); 6.29 (1H, с, H-7); 6.92 (1H, с, H-10); 6.98 (1H, уш. с, NH); 7.15–7.30 (4H, м, H-2',4',5',6'); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.72 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.01 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2m	3.51 и 3.80 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.20 и 4.82 (2H, д, $J = 13.4$, CH ₂); 5.62 (1H, с, CH); 6.33 (1H, с, H-7); 7.00 (1H, с, H-10); 7.10 (1H, уш. с, NH); 7.30 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.46 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.63 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.76 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.00 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2n	3.55 и 3.87 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.10 и 4.80 (2H, уш. с, CH ₂); 5.50 (1H, с, CH); 6.30 (1H, с, H-7); 6.94 (1H, с, H-10); 6.90 (1H, уш. с, NH); 7.15–7.30 (4H, м, H-2',4',5',6'); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.72 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.01 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2o	2.95 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 3.53 и 3.83 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.83 и 5.18 (2H, уш. д, CH ₂); 5.28 (1H, уш. с, CH); 6.23 (1H, с, H-7); 6.31 (1H, уш. с, NH); 6.64 (2H, д, $J = 8.2$, H-3',5'); 6.80 (1H, с, H-10); 7.16 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.41 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.57 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.69 (1H, т, $J = 7.6$, H-3); 8.10 (1H, д, $J = 7.6$, H-1)
2p	3.54 и 3.82 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.21 и 4.84 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 5.74 (1H, с, CH); 6.30 (1H, с, H-7); 6.94 (1H, с, H-10); 7.11 (1H, уш. с, NH); 7.41 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.53 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.73 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, H-1); 8.09 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5')
2q	3.56 и 3.84 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.30 и 4.71 (2H, д, $J = 13.0$, CH ₂); 6.10 (1H, с, CH); 6.30 (1H, с, H-7); 6.75 (1H, уш. с, NH); 6.95 (1H, с, H-10); 7.01 (2H, м, H-4',6'); 7.43 (2H, м, H-2,5'); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2r	3.56 и 3.84 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 3.91 и 5.21 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 6.14 (1H, с, H-7); 6.24 (1H, с, CH); 6.67 (1H, уш. с, NH); 6.84 (1H, с, H-10); 7.32 (2H, м, H-4',5'); 7.42 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.54 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.60 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.71 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.14 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2s	3.59 и 3.86 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 4.22 и 4.78 (2H, д, $J = 12.4$, CH ₂); 6.00 (1H, с, CH); 6.26 (1H, с, H-7); 6.87 (2H, уш. с, NH, H-6'); 6.90 (1H, с, H-10); 7.06 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 7.40 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.50 (1H, с, H-3'); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.70 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
2t	4.41 (2H, с, 6-CH ₂); 4.45 (2H, с, 11-CH ₂); 7.05 (1H, д, $J = 7.2$, H-7); 7.17 (2H, м, H-8,9); 7.28 (1H, д, $J = 7.2$, H-10); 7.33 (1H, с, NH); 7.46 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.74 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
3a	4.18 (8H, м, 6- и 15-CH ₂ , OCH ₂ CH ₂ O); 6.45 (1H, с, H-16); 6.72 (1H, с, H-5); 7.12 (1H, с, NH); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, H-11); 7.55 (1H, д, $J = 7.6$, H-13); 7.69 (1H, т, $J = 7.6$, H-12); 8.12 (1H, д, $J = 7.6$, H-10)
3b	2.33 (3H, с, CH ₃); 3.83 и 5.06 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 4.13 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 5.33 (1H, с, CH); 6.19 (1H, с, H-16); 6.55 (1H, с, NH); 6.79 (1H, с, H-5); 7.11 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.21 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-11); 7.57 (1H, д, $J = 8.0$, H-13); 7.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-12); 8.06 (1H, д, $J = 8.0$, H-10)

1	2
3с	3.80 и 5.14 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 4.16 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 5.28 (1H, с, CH); 6.29 (1H, с, H-16); 6.48 (1H, уш. с, NH); 6.72 (1H, д, $J = 7.6$, H-4'); 6.77 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 6.80 (2H, с, H-5,2'); 7.12 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-11); 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, H-13); 7.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-12); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-10); 9.06 (1H, с, OH)
3d	3.95 и 4.95 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 4.11 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 5.43 (1H, с, CH); 6.20 (1H, с, H-16); 6.72 (1H, уш. с, NH); 6.81 (1H, с, H-5); 7.36 (4H, м, H-2',3',5',6'); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-11); 7.55 (1H, д, $J = 8.0$, H-13); 7.69 (1H, т, $J = 8.0$, H-12); 8.04 (1H, д, $J = 8.0$, H-10)
3e	2.45 (3H, с, SCH ₃); 3.88 и 5.01 (2H, д, $J = 13.2$, CH ₂); 4.13 (4H, м, OCH ₂ CH ₂ O); 5.38 (1H, с, CH); 6.23 (1H, с, H-16); 6.61 (1H, уш. с, NH); 6.81 (1H, с, H-5); 7.18 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.25 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6'); 7.43 (1H, т, $J = 8.0$, H-11); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-13); 7.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-12); 8.06 (1H, д, $J = 8.0$, H-10)
4a	2.33 (3H, с, CH ₃); 3.53 и 3.68 (6H, с, 3'- и 4'-OCH ₃); 4.15 (2H, с, CH ₂); 6.54 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.69 (1H, с, H-2'); 6.70 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 7.11 (2H, д, $J = 8.0$, H-3'',5''); 7.48 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.62 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.75 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.85 (2H, д, $J = 8.0$, H-2'',6''); 8.16 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.64 (1H, с, CH=N)
4b	3.50 и 3.69 (6H, с, 3- и 4-OCH ₃); 4.17 (2H, с, CH ₂); 6.63 (1H, д, $J = 8.8$, H-6'); 6.74 (1H, с, H-2'); 6.75 (1H, д, $J = 8.8$, H-5'); 7.27 (2H, т, $J = 8.7$, H-3'',5''); 7.46 (1H, т, $J = 6.8$, H-6); 7.67 (1H, д, $J = 6.8$, H-8); 7.75 (1H, т, $J = 6.8$, H-7); 7.95 (2H, т, $J = 8.7$, H-2'',6''); 8.18 (1H, д, $J = 6.8$, H-5); 8.72 (1H, с, CH=N)
4c	3.51 и 3.54 (6H, с, 3- и 4-OCH ₃); 4.19 (2H, с, CH ₂); 6.73 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.78 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 6.79 (1H, с, $J = 8.0$, H-2'); 7.22 (2H, д, $J = 7.6$, H-3'',5''); 7.41 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.63 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 7.71 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.88 (2H, д, $J = 7.6$, H-2'',6''); 8.17 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 8.76 (1H, с, CH=N)
4d	3.60 и 3.71 (6H, с, 3- и 4-OCH ₃); 4.25 (2H, с, CH ₂); 6.68 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.77 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 6.81 (1H, с, H-2'); 7.49 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.71 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.78 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 8.15 (2H, д, $J = 8.8$, H-2'',6''); 8.21 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.35 (2H, д, $J = 8.8$, H-3'',5''); 9.19 (1H, с, CH=N)
4e	3.48 и 3.70 (6H, с, 3- и 4-OCH ₃); 3.92 (3H, с, 3'-OCH ₃); 4.16 (2H, с, CH ₂); 6.68 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.75 (1H, с, H-2'); 6.78 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'); 6.91 (1H, д, $J = 8.0$, H-5''); 7.22 (1H, д, $J = 8.0$, H-6''); 7.46 (2H, м, H-2'',6); 7.68 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.76 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 8.16 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.38 (1H, с, CH=N); 9.69 (1H, с, OH)
4f	4.26 (2H, с, CH ₂); 7.11–7.18 (3H, м, H-3',4',5'); 7.23 (2H, д, $J = 8.2$, H-2',6'); 7.47 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.51 (2H, д, $J = 8.8$, H-3'',5''); 7.67 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.77 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.83 (2H, д, $J = 8.8$, H-2'',6''); 8.16 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.78 (1H, с, CH=N)
6	2.20 (3H, с, 4-CH ₃); 2.47 (3H, с, 4'-CH ₃); 3.53 и 3.75 (6H, с, 3- и 4-OCH ₃); 6.94 (1H, с, H-7); 7.00 (2H, д, $J = 7.5$, H-3',5'); 7.02 (1H, с, H-10); 7.17 (1H, с, CH=); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H-2); 7.34 (4H, м, H-3'',5'' и H-2',6'); 7.67 (2H, м, H-3,4); 7.78 (2H, д, $J = 7.5$, H-2'',6''); 8.33 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
7	3.58 и 3.79 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 6.93 (1H, с, H-7); 7.11 (1H, с, H-10); 7.20–7.38 (4H, м, H-4',5' [6- и 11-(3-Cl-Ph)]); 7.34 (1H, с, CH=); 7.59 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 7.62 (1H, д, $J = 8.2$, H-6' [6-(3-Cl-Ph)]); 7.66 (1H, с, H-2' [11-(3-Cl-Ph)]); 7.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.82 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 7.89 (1H, д, $J = 8.2$, H-6' [11-(3-Cl-Ph)]); 7.92 (1H, с, H-2' [6-(3-Cl-Ph)]); 8.37 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)
8	3.50 и 3.73 (6H, с, 8- и 9-OCH ₃); 6.34 (1H, с, H-7); 7.00 (1H, с, H-10); 7.20 (1H, д, $J = 8.2$, H-5' [6-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.35 (1H, т, $J = 8.0$, H-3); 7.37 (1H, д, $J = 8.2$, H-6' [6-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.45 (1H, с, CH=); 7.51 (1H, с, H-3' [11-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.52 (1H, д, $J = 8.2$, H-5' [11-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.34 (1H, д, $J = 8.2$, H-6' [11-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.62 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.75 (1H, с, H-3' [6-(2,4-Cl ₂ -Ph)]); 7.78 (1H, т, $J = 8.0$, H-2); 8.39 (1H, д, $J = 8.0$, H-1)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Gemini-200 (200 МГц) и Bruker Avance II 400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС, хромато-масс-спектры – на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD VL, способ ионизации АРСІ (химическая позитивная ионизация при атмосферном давлении). Параметры хроматографической колонки: длина 50 мм, диаметр 4.6 мм, неподвижная фаза – ZORBAX SB-C18, растворитель – ацетонитрил–вода, 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, градиентное элюирование, скорость подачи растворителя 3.0 мл/мин. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2.

3-Амино-2-(3,4-диметоксибензил)хиназолин-4(3H)-он (1a), 3-амино-2-(1,4-бензодиоксан-6-илметил)хиназолин-4(3H)-он (1b) и 3-амино-2-бензилхиназолин-4(3H)-он (1c) получают циклизацией метиловых эфиров 2-(3,4-диметоксибензилкарбоксамидо)-, 2-(1,4-бензодиоксан-6-илметилкарбоксамидо)- и 2-(бензил-карбоксамидо)бензойных кислот с гидразингидратом по методикам, аналогичным [9, 10].

3-Арилметиленамино-2-бензилхиназолин-4(3H)-оны (основания Шиффа) 4a–f (общая методика). Раствор 2.5 ммоль соответствующего 3-амино-2-бензилхиназолин-4(3H)-она **1a–c** и 2.5 ммоль ароматического альдегида в 5 мл уксусной кислоты кипятят 5 ч, охлаждают, разбавляют водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта.

8,9-Диметокси-6,11,12,14-тетрагидробензо[4,5][1,2] diazepино[7,1-b]хиназолин-14-оны 2a–t, 3a–e (общая методика). А. Смесь 2.5 ммоль соответствующего аминокпроизводного **1a,b** и 2.5 ммоль альдегида в 4 мл трифторуксусной кислоты кипятят 7–8 ч. Охлаждают, реакционную смесь разбавляют водой и нейтрализуют 10% водным раствором аммиака до слабощелочной реакции. Оставляют смесь на 1 ч, кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Перекристаллизацию проводят из ацетона или смеси ДМФА–ацетонитрил. Соединение **2o** очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта или ацетона.

Б. Смесь 2.5 ммоль соответствующего аминокпроизводного **1a,b** и 2.5 ммоль альдегида в 10 мл HCl перемешивают 2–3 ч при 90 °С. Для лучшего растворения исходных соединений можно прибавлять 1–3 мл свежеперегнанного диоксана. Реакционную смесь охлаждают и обрабатывают по методу А. Соединения **2a,c, 3c** при охлаждении кристаллизуются из реакционной смеси и могут быть выделены в виде гидрохлоридов. Переводят в основания действием водного раствора аммиака.

В. Циклизацию оснований Шиффа **4a–e** проводят кипячением в трифторуксусной кислоте в течение 7 ч.

8,9-Диметокси-11-(*n*-толил)-6-[(*n*-толил)метилен]-6,14-дигидробензо[4,5]-[1,2] diazepино[7,1-b]хиназолин-14-он (6). К раствору 0.95 г (2.3 ммоль) соединения **2c** в 7 мл ДМФА и 0.55 г (4.6 ммоль) *n*-толуилового альдегида прибавляют 0.34 г (3 ммоль) *t*-BuOK и перемешивают 50 ч при 60 °С. Охлаждают, разбавляют 20 мл воды и нейтрализуют муравьиной кислотой. Осадок отфильтровывают. Кристаллизуют из ацетонитрила.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. J. Horvath, K. Horvath, T. Hamori, M. I. K. Fekete, S. Solyom, M. Palkovits, *Progress in Neurobiology*, **60**, 309 (2000).
2. К. С. Раевский, К. О. Еремин, *Биомед. химия*, **50**, 523 (2004).
3. L. Belayev, O. F. Alonso, Y. Liu, A. S. Chappell, W. Zhao, M. D. Ginsberg, R. Busto, *J. Neurotrauma*, **18**, 1031 (2001).
4. F. Gatta, D. Piazza, M. R. Giudice, M. Massotti, *Farmaco, Ed. Sci.*, **40**, 942 (1985)

5. J. Koeroesi, T. Lang, *Chem. Ber.*, **107**, 3883 (1974).
6. В. Ю. Попов, А. И. Хижан, К. М. Хабаров, С. Л. Богза, *Докл. НАН Украины*, 143 (2008).
7. S. Grasso, G. Sarro, A. Sarro, N. Micale, S. Polimeni, M. Zappala, G. Puia, M. Baraldi, C. Micheli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 463 (2001).
8. Л. М. Потиха, В. А. Ковтуненко, *XTC*, 1509 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1280 (2007)].
9. M. A. Alkhader, R. C. Perera, R. P. Sinha, R. K. Smalley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1056 (1979).
10. M. A. El-Hashash, M. M. Mohamed, M. A. Sayed, *Rev. Roum. Chim.*, **23**, 1509 (1979).

*Институт физико-органической химии
и углехимии им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 83114
e-mail: s_tolkunov@yahoo.com*

*Поступило 05.01.2009
После доработки 04.02.2010*