

**V. Rybachenko, R. Makarova, N. Ilkevych, K. Chotiy, L. Grebenyuk QUANTUM CHEMICAL CALCULATION OF THE GOSSYPOL ALDIMINES VIBRATIONAL SPECTRA**

*This message is a continuation of a series of studies on the synthesis and study of the derivatives of natural polyphenol gossypol (2,2'-bis(8-formyl-1,6,7-trihydroxy-5-isopropyl-3-methyl naphthalene). Interest in this class of compounds is caused by the fact that these compounds are biologically active substances. It is known the ability of gossypol to suppress tumor cells and the possibility for its use in the treatment of infertility. However, the use of gossypol as a drug is limited because of its toxicity and the many side effects. Its toxicity is directly related to the presence of two aldehyde groups that are blocked during the formation of imine-derivatives. Since Schiff bases and hydrazones of gossypol are less toxic and retain biological activity. Some of them have anti-malarial activity. Others are more efficient than gossypol in inhibiting the replication of HIV in vitro and show cytotoxic effect toward human cancer cells. Thus, the synthesis of new derivatives of gossypol, the study of their structure, physical and chemical characteristics, reactivity, search of correlations structure - property are important both in scientific as applied aspects.*

*PM3 semi-empirical method has been applied for quantum-chemical calculations of the structure and vibrational spectra of dienamine and diimine tautomers of three gossypol aldimines: GDFA - diimine with p-fluoroaniline, GAMI - diimine with 3-amino-5-methylisoxazole and also GDTA - diimine with [2-(3,5-dimethyl-1H-1,2,4-triazole-1-yl)-1-methylethyl] amine. Comparison of experimental and theoretical spectra of the compounds studied allowed to establish the tautomeric forms prevailing in the solid state. The introduction of a scaling factor to adjust the calculated frequencies gave good agreement between experimental and theoretical frequencies.*

*Analysis of the experimental IR spectra of GDFA and GDTA shows that realized, in generally, only enamine form, whereas GAMI spectrum indicates the presence of both tautomers in a solid form.*

**Key words:** gossypol aldimines, IR spectra, tautomerism, quantum-chemical calculation

**Рыбаченко Владимир Иванович** – д-р хим. наук, проф., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: rybach@ukr.net

**Макарова Раиса Александровна** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: makarova.ra@yandex.ru.

**Ильевич Наталья Сергеевна** – канд. хим. наук, мл. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: Ilkevych@list.ru.

**Чотий Константин Юрьевич** – канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

**Гребенюк Людмила Владимировна** – вед. инженер, Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина.

УДК 547.856'89

**А.С. Толкунов, С.Л. Богза** д-р хим. наук, ст. науч. сотр. (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины)

**СИНТЕЗ ХИНАЗОЛИНО[3,2-С][2,3]БЕНЗОДИАЗЕПИН-14(6Н)-ОНОВ  
ОКИСЛЕНИЕМ СН-НН-СВЯЗИ В 11,12-ДИГИДРОПРОИЗВОДНЫХ**

*Изучена реакция окисления 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-онон с использованием перманганата калия или раствора хромового ангидрида в уксусной кислоте.*

**Ключевые слова:** окисление, перманганат калия, хромовый ангидрид, 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-оны, хиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6Н)-оны

2,3-Бензодиазепины и их конденсированные производные активно изучаются в связи с обнаруженной у них высокой психотропной активностью [1]. Недавно нами был предложен метод, позволяющий получать неизвестные

ранее 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6H)-оны (2). Метод основан на реакции Пикте-Шпенглера 3-амино-2-(3,4-диметоксибензил)хиназолин-4(3H)-она (1) с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими альдегидами (схема 1) [2, 3].

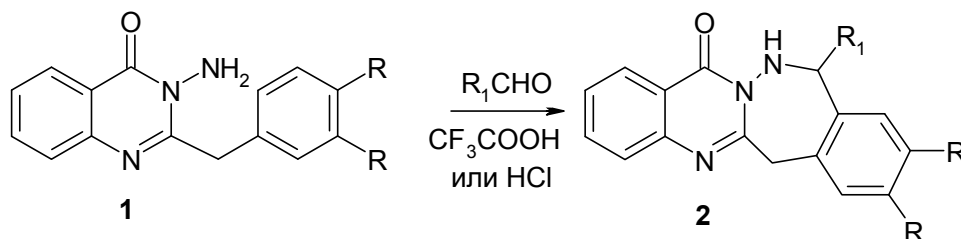


Схема 1

Это первый прямой метод синтеза дигидро-2,3-бензодиазепинов, которые ранее получали восстановлением 2,3-бензодиазепинов борогидридом натрия [4]. Введение ацильных производных 3-аминохиназолинона 3 в реакцию Бишлера-Напиральского могло бы привести к хиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6H)-онам (4) (схема 2). Однако все попытки циклизации ациламидов 3 в хлорокиси фосфора или в полифосфорной кислоте были безуспешны.

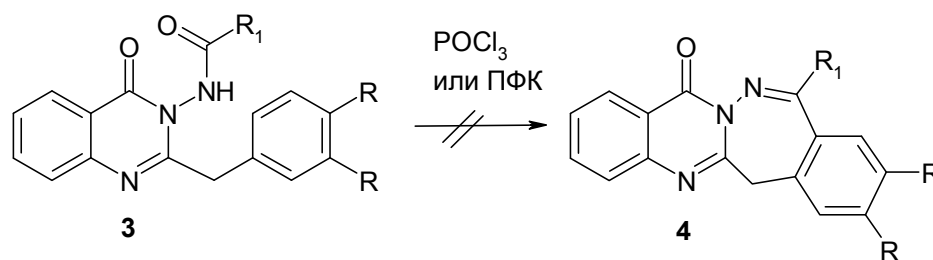


Схема 2

В литературе известны методы превращения 3,4-дигидроизохинолинов в изохинолины путём окисления RCH-NH-связи. Очевидно, что и 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6H)-оны (2) могут служить исходными веществами для получения хиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6H)-онов (4). Нами исследована реакция окисления дигидродиазепинов 2 с использованием различных окислителей. Использовались два метода. Метод А: окисление перманганатом калия в хлористом метиле в присутствии 18-краун-6. Метод Б: окисление хромовым ангидридом в уксусной кислоте. Диазепин 4a был получен с выходом 50 % окислением дигидродиазепина 2a перманганатом калия в хлористом метиле в присутствии 18-краун-6 по методике [5] (схема 3).

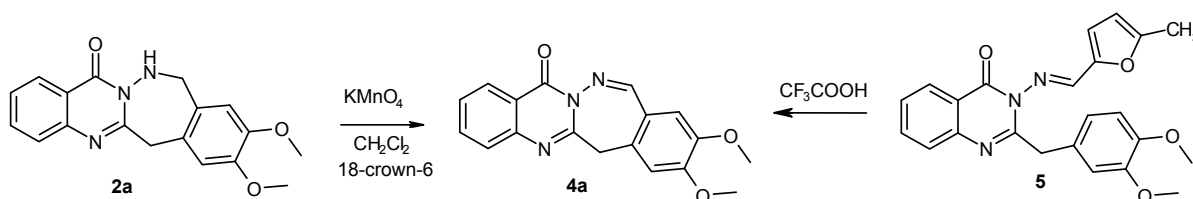


Схема 3

Диазепин **4a** по температуре плавления и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектру идентичен соединению, полученному при циклизации азометина **5** в трифторуксусной кислоте [3]. Однако при наличии заместителя в 11-м положении диазепинов ( $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{-Ph}$ ) окисление перманганатом калия протекает не до конца и с низкими выходами. Лучшие выходы диазепинов **4б-г** получены при использовании в качестве окислителя  $\text{CrO}_3$  в уксусной кислоте по методике, описанной в работе [6] (схема 4). Реакцию проводили, прибавляя по каплям раствор  $\text{CrO}_3$  в водной уксусной кислоте (50 – 70 %) к раствору дигидродиазепина в ледяной уксусной кислоте. Наилучшие выходы соединений **4б-г** достигнуты при температуре реакционной смеси не выше  $30\text{ }^\circ\text{C}$ . При более высокой температуре происходит дальнейшее окисление с разрушением диазепинового цикла и выходы продуктов **4б-г** сильно снижаются. Диазепин **4г**, имеющий в положении 11 арильный заместитель, окисляется намного медленнее, поэтому реакцию проводили, сразу приливая к уксуснокислому раствору рассчитанное количество  $\text{CrO}_3$ , после чего оставляли смесь при температуре не более  $30\text{ }^\circ\text{C}$  на 3 суток. Выход соединения **4г** составляет 30 %.

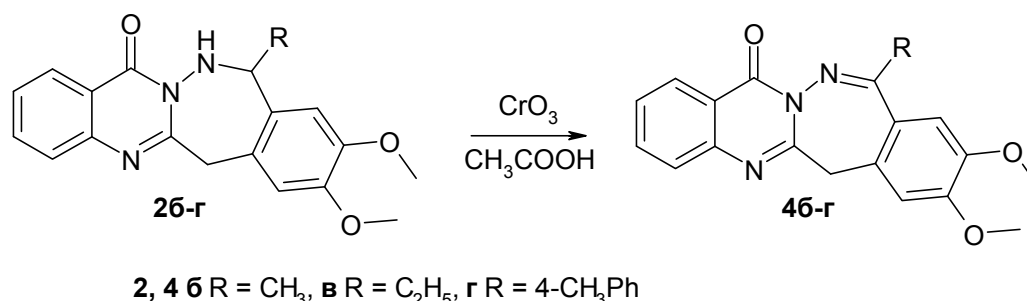


Схема 4

Аналогично реагируют 2-этил-9,10-диметокси-7,12-дигидро-тиено[2',3':4,5]пиримидо[1,2-с][2,3]бензодиазепин-4(6H)-оны. Так, окислением соединения **6** был получен диазепин **7** с выходом 50 % (схема 5).

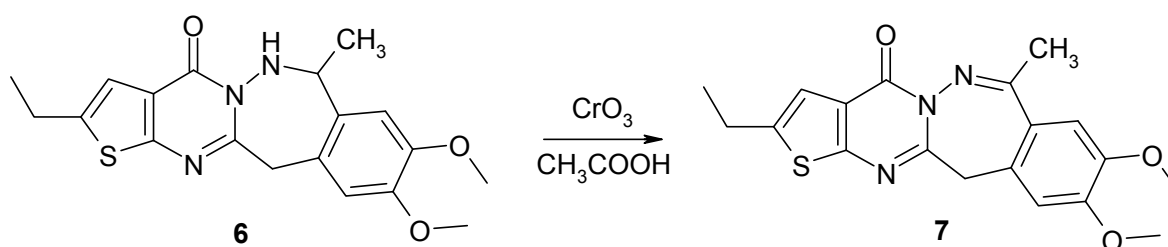


Схема 5

Строение соединений **4a-г**, **7** доказано ЯМР  $^1\text{H}$ -, ЯМР  $^{13}\text{C}$ -, масс-спектроскопией и элементным анализом.

В ЯМР  $^1\text{H}$ -спектре соединения **4a**  $\text{CH}=\text{N}$ -группа проявляется при 8.91 м.д. В спектрах соединений **4б-г** и **7** отсутствуют сигналы  $\text{NH}$  и  $\text{CH}$ -групп. Сигналы  $\text{CH}_2$ -группы диазепинового цикла проявляются в области 3.8-3.9 м.д. В ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектрах соединений **4б-г** и **7** в интервале 58-64 м.д. отсутствует сигнал фрагмента  $-\text{CH}-\text{NH}-$ , но появляется сигнал фрагмента  $-\text{C}=\text{N}-$  в области 169-175 м.д., что также можно использовать для различения дигидропроизводных и окисленных продуктов.

## Выводы

Таким образом, в результате данной работы изучена реакция окисления хиназолинодiazепинов и тиенопиримидодiazепинов, найдены оптимальные экспериментальные условия окисления СН-НН-связи в diaзепиновом цикле.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DRX400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Растворитель – DMSO- $\text{D}_6$ . Спектры электронной ионизации зарегистрированы на масс-спектрометре МХ1321 при ионизирующем напряжении 70 В, температуре камеры ионизации 220 °С, с использованием системы прямого ввода образца.

8,9-Диметокси-11-(R)-хиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-оны (4а-г) (общая методика). К раствору соответствующих 8,9-диметокси-11-(R)-11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-онов в уксусной кислоте прибавляют по каплям раствор эквивалентного количества  $\text{CrO}_3$  в уксусной кислоте. Реакцию проводят при температуре не выше 30 °С. Коричневая окраска  $\text{CrO}_3$  постепенно меняется на зелёную. По окончании реакции раствор разбавляют водой, выпавшие кристаллы отфильтровывают и тщательно промывают водой от  $\text{Cr}^{3+}$ . Перекристаллизацию проводят из ацетона. Соединения, не выпадающие при разбавлении реакционной смеси, следует извлекать экстракцией хлористым метиленом или хлороформом, предварительно нейтрализовав уксусную кислоту 25 %-ным водным раствором аммиака.

8,9-Диметоксихиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-он (**4а**). Выход: 50 %. Соединение **4а** идентично полученному ранее реакцией амина **1** и 5-метилфурфурола [3].

8,9-Диметокси-11-метилхиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-он (**4б**). Выход: 34 %, разл. > 230 °С,  $^1\text{H}$  ЯМР (δ, м.д.): 2.66 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.79 (3H, с) и 3.84 (3H, с, 8- и 9- $\text{OCH}_3$ ); 3.82-3.94 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 7.13 (1H, с, H-7); 7.25 (1H, с, H-10); 7.45 (1H, т, J = 7.6, H-2); 7.57 (1H, д, J = 7.6, H-4); 7.74 (1H, т, J = 7.6, H-3); 8.08 (1H, д, J = 7.6, H-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (δ, м.д.): 24.9; 38.8; 55.7; 55.8; 110.3; 110.6; 120.8; 123.0; 126.2; 126.3; 130.0; 134.1; 146.2; 148.3; 151.7; 154.9; 157.7; 170.6.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ , вычислено (%): С 68.05; Н 5.11; N 12.53; найдено (%): С 68.19; Н 5.09; N 12.48. МС (ЭИ): 335  $[\text{M}]^+$  (100), 320 (10).

8,9-Диметокси-11-этилхиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-он (**4в**). Выход: 40 %, т.пл. 184-185 °С,  $^1\text{H}$  ЯМР (δ, м.д.): 1.23 (3H, т, J = 7.6,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.02 и 3.10 (2H, два м, J = 8.0,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.69-3.91 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 3.81 (3H, с) и 3.88 (3H, с, 8- и 9- $\text{OCH}_3$ ); 7.01 (1H, с, H-7); 7.14 (1H, с, H-10); 7.38 (1H, т, J = 7.6, H-2); 7.52 (1H, д, J = 8.2, H-4); 7.66 (1H, т, J = 7.6, H-3); 8.10 (1H, д, J = 8.0, H-1).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (δ, м.д.): 11.3; 31.3; 39.0; 55.8; 56.0; 110.1; 110.9; 121.0; 122.2; 126.3; 126.6; 130.6; 134.3; 146.4; 148.6; 151.8; 155.1; 157.9; 174.6.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ , вычислено (%): С 68.75; Н 5.48; N 12.03; найдено (%): С 68.84; Н 5.53; N 12.00. МС (ЭИ): 349  $[\text{M}]^+$  (100), 348 (74), 334 (38), 322 (11), 320 (14), 319 (13), 318 (64).

8,9-Диметокси-11-(4-метилфенил)хиназолино[3,2-с][2,3]бензодiazепин-14(6H)-он (**4г**). Выход: 30 %, т.пл. 222-224 °С,  $^1\text{H}$  ЯМР (δ, м.д.): 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.67 (3H, с) и 3.93 (3H, с, 8- и 9- $\text{OCH}_3$ ); 3.82-3.99 (2H, м,  $\text{CH}_2$ ); 6.69 (1H, с, H-7); 7.15 (1H, с, H-10); 7.29 (2H, д, J = 8.0, H-3',5'); 7.41 (1H, т, J = 7.6, H-2); 7.55 (1H,

д, J = 8.0, H-4); 7.69 (1H, т, J = 7.6, H-3); 7.74 (2H, д, J = 8.0, H-2',6'); 8.15 (1H, д, J = 8.0, H-1). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.): 20.9; 39.1; 55.5; 55.8; 110.8; 112.1; 120.7; 120.8; 126.2; 126.4; 126.5; 129.0; 130.0; 132.1; 133.9; 134.2; 141.5; 146.3; 147.7; 152.2; 154.9; 157.9; 168.8. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, вычислено (%): С 72.98; Н 5.14; N 10.21; найдено (%): С 73.01; Н 5.12; N 10.22. МС (ЭИ): 411 [M]<sup>+</sup> (100), 410 (18), 396 (10), 380 (10).

2-Этил-9,10-диметокситиено[2',3':4,5]пиримидо[1,2-с][2,3]бензодиазепин-4(6H)-он (7). Получают из 2-этил-9,10-диметокси-7,12-дигидротиено[2',3':4,5]пиримидо[1,2-с][2,3]бензодиазепин-4(6H)-она (6) по методике, аналогичной описанной выше для соединений 4а-г. Выход: 50 %, т.пл. 233-234 °С (с разл.), <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.): 1.30 (3H, т, J = 7.6, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.66 (1H, с, CH<sub>3</sub>); 2.83 (2H, к, J = 7.6, CH<sub>2</sub>); 3.70-3.86 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.80 (3H, с) и 3.85 (3H, с, 8- и 9-OCH<sub>3</sub>); 6.99 (1H, с, H-11); 7.03 (1H, с, H-8); 7.20 (1H, с, H-3). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.): 15.0; 23.0; 25.1; 38.4; 55.6; 55.8; 110.3; 110.5; 117.5; 122.6; 122.8; 130.3; 144.3; 148.3; 151.8; 154.0; 154.2; 160.0; 170.6. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, вычислено (%): С 61.77; Н 5.18; N 11.37; S 8.68; найдено (%): С 61.82; Н 5.15; N 11.33; S 8.68. МС (ЭИ): 369 [M]<sup>+</sup> (100), 356 (25), 355 (12), 354 (42).

### Список использованной литературы

1. Horvath, H. J. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia / H. J. Horvath, K. Horvath, T. Namori [et al.] // Progress in Neurobiology. — 2000. — Vol. 60. — P. 309–342.
2. Толкунов, А. С. Реакция Пикте-Шпенглера в синтезе конденсированных бензодиазепинов. 1. Синтез 6,11,12,14-тетрагидробензо[4,5][1,2]диазепино[7,1-б]хиназолин-14-онов / А. С. Толкунов, А. И. Хижан, С. Л. Богза // ХГС. — 2010. — № 5. — С. 745–754.
3. Толкунов, А. С. Реакция Пикте-Шпенглера в синтезе конденсированных бензодиазепинов. 2. Синтез новых производных 11,12-дигидрохиназолино[3,2-с][2,3]бензодиазепин-14(6H)-онов / А. С. Толкунов, С. Л. Богза // ХГС. — 2010. — № 6. — С. 882–893.
4. Munro, D. P. 1,7-Electrocyclisation and Carbene Reactions of o-Alkenylaryldiazoalkanes: The Effect of Alkene Configuration on the Mode of Reaction Closure / D. P. Munro, J. T. Sharp // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. — 1984. — № 4. — P. 849–858.
5. Venkov, A. P. Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolinones, 2-Alkyl(Acyl)-1(2H)-3,4-Dihydroisoquinolinones, 2-Alkyl-1(2H)-Isoquinolinones and 1-Alkyl-2(2H)-Quinolinones by oxidation with Potassium Permanganate / A. P. Venkov, S. M. Statkova-Abeghe // Tetrahedron. — 1996. — Vol. 52, №4. — P. 1451–1460.
6. Гринштейн, Э.Э. Взаимодействие димедона с альдегидами и β-аминовинилкарбонильными соединениями / Э. Э. Гринштейн, Э. И. Станкевич, Г. Я. Дубур // ХГС. — 1966. — № 4. — С. 583–585.

Надійшла до редколегії 11.01.2013.

#### **А.С. Толкунов, С.Л. Богза СИНТЕЗ ХІНАЗОЛІНО[3,2-С][2,3]БЕНЗОДІАЗЕПІН-14(6H)-ОНІВ ОКИСНЕННЯМ СН-NH-ЗВ'ЯЗКУ В 11,12-ДИГІДРОПОХІДНИХ**

Вивчено реакцію окиснення 11,12-дигідрохіназоліно[3,2-с][2,3]бензодіазепін-14(6H)-онів з використанням перманганату калію або розчину хромового ангідриду в оцтовій кислоті.

Ключові слова: окиснення, перманганат калію, хромовий ангідрид, 11,12-дигідрохіназоліно[3,2-с][2,3]бензодіазепін-14(6H)-они, хіназоліно[3,2-с][2,3]бензодіазепін-14(6H)-они.

Ключові слова: окиснення, перманганат калію, хромовий ангідрид, 11,12-дигідрохіназоліно[3,2-с][2,3]бензодіазепін-14(6H)-они, хіназоліно[3,2-с][2,3]бензодіазепін-14(6H)-они

#### **A. Tolkunov, S. Bogza SYNTHESIS OF QUINAZOLINO[3,2-C][2,3]BENZODIAZEPIN-14(6H)-ONES BY THE OXIDATION OF CH-NH-BOND IN THE 11,12-DIHYDRODERIVATIVES**

2,3-Benzodiazepines and their condensed derivatives are actively investigated in connection with the discovery of their high psychotropic activity. Recently, we proposed a method for obtaining of previously unknown 11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones. The

11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones, obtained by Pictet-Spengler reaction of 3-amino-2-(3,4-dimethoxybenzyl)quinazoline-4(3H)-one with aliphatic or aromatic aldehydes, were converted to the quinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones by oxidation.

The reaction of oxidation of 11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones with various oxidants was investigated. Potassium permanganate in methylene chloride in the presence of catalytic amounts of 18-crown-6, and chromic anhydride in acetic acid were used as the oxidants. The reaction of 11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-one with potassium permanganate gave quinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-one with 50 % yield. But 11-substituted 11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones gave corresponding products of oxidation with low yields and reaction proceeds incompletely. Reaction of 11-substituted dihydrodiazepines with chromic anhydride in 50-70 % acetic acid gave corresponding diazepines with moderate yield (30-50 %). The best yields of desired products were reached at the temperature not above 30 °C. At the temperature above 30 °C, the further oxidation occurs with the destruction of the diazepine cycle and yields of products are reduced. 7,12-Dihydrothieno[2',3':4,5]pyrimido[1,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones react similarly.

Structures of the synthesized compounds were confirmed by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR and mass spectra.

**Key words:** oxidation, potassium permanganate, chromic anhydride, 11,12-dihydroquinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-ones, quinazolino[3,2-c][2,3]benzodiazepin-14(6H)-one

**Толкунов Андрей Сергеевич** – мл.н.сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: andr.tolkunov@gmail.com

**Богза Сергей Леонидович** – д-р хим.наук, ст.науч.сотр., Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины, Донецк, Украина; E-mail: bogza@i.ua

УДК 544.72:541.183

**С.Л. Хилько**, канд.хим.наук, ст.науч.сотр. (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины)

## РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЕРХНОСТНЫХ СЛОЕВ ЦЕТИЛТРИМЕТИЛАММОНИЙ БРОМИДА НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ВОДНЫЙ РАСТВОР-ВОЗДУХ

Изучены реологические характеристики поверхностных слоев цетилтриметиламмоний бромида (вязкоупругие, упругие и вязкостные) на границе раздела водный раствор-воздух. Установлено, что сочетание высоких значений модуля упругости и дилатационной вязкости характеризует поверхностные слои цетилтриметиламмоний бромида как упругие неньютоновские пленки.

**Ключевые слова:** цетилтриметиламмоний бромид, поверхностные слои, ПАВ, дилатационная реология.

Важным источником информации о структуре и свойствах адсорбционных слоев поверхностно-активных веществ (ПАВ) являются дилатационные реологические характеристики. Адсорбционные слои ПАВ характеризуются определенными механическими свойствами, наиболее значимыми из которых являются упругость и вязкость. Эти свойства обусловлены способностью молекул ПАВ взаимодействовать друг с другом и образовывать структурированные адсорбционные слои [1].