

УДК 547.728

## ВЗАЄМОДІЯ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ 3-(БРОММЕТИЛ)-4-ФЛУОРО-1-БЕНЗОТІОФЕН- 2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ З АМІНАМИ

В.В.Сипченко, О.П.Горуля, В.О.Ковтуненко

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка  
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: vsypchenko@list.ru*Ключові слова: аміни; алкілування; амінометильні похідні*

**Етил 3-(бромметил)-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат взаємодіє з первинними, вторинними та третинними амінами з утворенням відповідних амінометильних похідних. Реакція з 2-амінопіридином перебігає виключно за атомом Нітрогену в циклі з утворенням солі піридинію. Остання циклізується у 1-флуоро[1]бензотієно[2,3-е]піридо[1,2-а][1,3]діазепін-6(13H)-он — представник нової гетероциклічної системи.**

### INTERRACTION OF ETHYL ESTER OF 3-(BROMOMETHYL)-4-FLUORO-1-BENZOTHIOPHENE-2-CARBOXYLIC ACID WITH AMINES

V.V.Sypchenko, O.P.Gorulya, V.O.Kovtunenکو

**Ethyl 3-(bromomethyl)-4-fluoro-1-benzothiophene-2-carboxylate interacts with primary, secondary and tertiary amines forming corresponding aminomethyl derivatives. The reaction with 2-aminopyridine proceeds exclusively along Nitrogen atom in the cycle with formation of pyridinium salt. The later is cyclized in 1-fluoro[1]benzothieno[2,3-e]pyrido[1,2-a][1,3]diazepin-6(13H)-one — a representative of a new heterocyclic system.**

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА 3-(БРОММЕТИЛ)-4-ФТОРО-1-БЕНЗОТІОФЕН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ С АМИНАМИ

В.В.Сыпченко, А.П.Горуля, В.А.Ковтуненко

**Этил 3-(бромметил)-4-фторо-1-бензотіофен-2-карбоксилат взаимодействует с первичными, вторичными и третичными аминами с образованием соответствующих аминометильных производных. Реакция с 2-аминопиридином проходит исключительно по атому Азота в цикле с образованием соли пиридиния. Последняя циклизуется в 1-фторо[1]бензотиєно[2,3-е]піридо[1,2-а][1,3]діазепін-6(13H)-он — представитель новой гетероциклической системы.**

Гетероциклічні основи Манніха у багатьох випадках виявляють високий рівень біологічної активності. Зокрема, про це свідчать дані щодо амінометильних похідних бензофурану [1], бензотіофену [2]. Введення в суміжне з амінометильною групою положення карбоксильної функції також сприяє збереженню високої активності [3]. Такі структури виявляють властивості антагоністів рецепторів NMDA і достатньо інтенсивно вивчаються [4]. З іншого боку, одним зі сприятливих до виявлення високої активності молекули факторів є введення атомів Флуору до базової структури [5]. Синтез амінометильних сполук можна проводити двома шляхами: 1) реалізуючи реакцію Манніха або 2) проводячи амінування галогенометильних похідних. Саме до останнього методу ми звернулися при одержанні похідних 3-(амінометил)-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбонової кислоти. Аналіз літературних джерел засвідчив, що амінування похідних 3-(бромометил)-1-бензотіофен-2-карбонової кислоти проводиться виключно за допомогою вторинних амінів і згадується в трьох роботах

[3, 6, 7]. Вихідну сполуку для даної роботи етиловий естер 3-(бромметил)-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбонової кислоти (**2**) синтезовано з 1-(2,6-дифлуорфеніл)етанону через етил 4-флуоро-3-метил-1-бензотіофен-2-карбоксилат (**1**) вперше. В представленій роботі ми поставили за мету вивчити взаємодію естеру **2** з третинними, вторинними та первинними амінами.

Взаємодія естеру **2** з триетиламіном та піридином відбувається легко в результаті кількогодінного кип'ятіння вихідних речовин в ацетоні з утворенням відповідних четвертинних солей будови **3** та **4**. В усіх випадках виходи в цій реакції близькі до кількісних. Щодо взаємодії з 2-амінопіридином, то найкращий вихід четвертинної солі спостерігається при проведенні реакції в ацетонітрилі. В цьому випадку виникає питання на пряму алкілування амінопіридину за допомогою броміду **2** (схема 1).

У літературі описане алкілування 2-амінопіридину 3-бромометил-2-карбетокси-5,6-диметоксибензофураном [8], яке дає суміш продуктів алкілу-

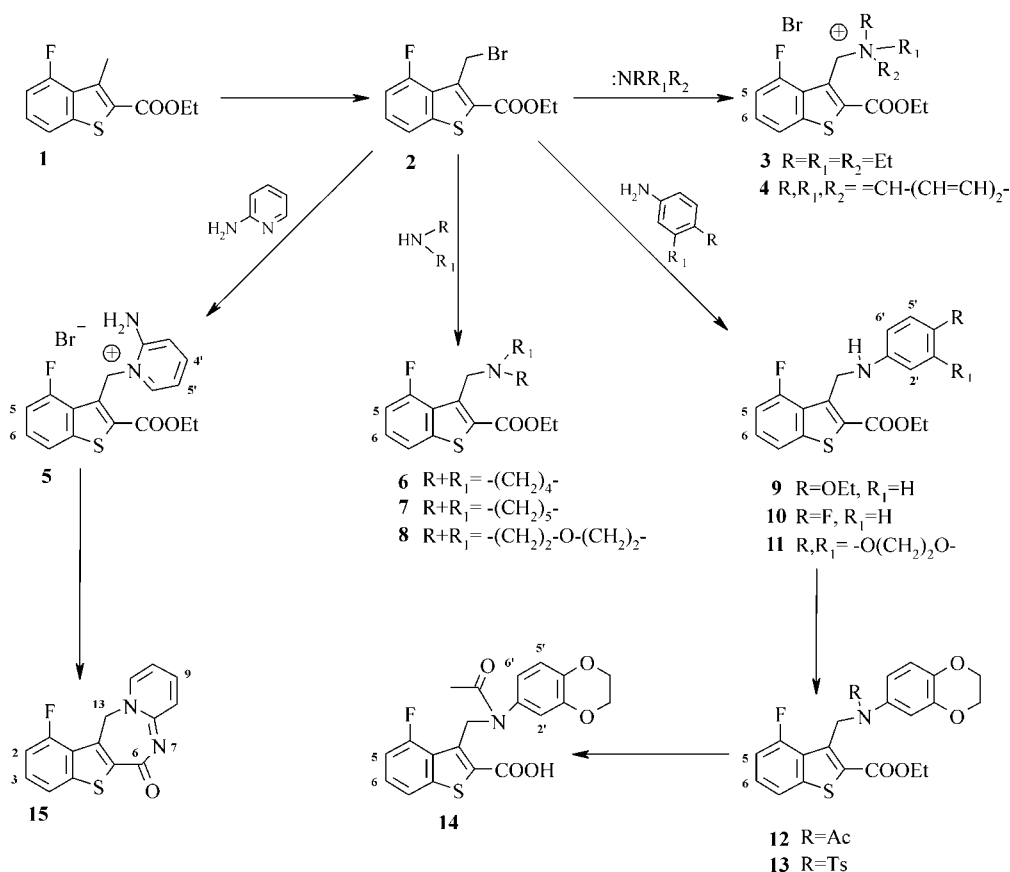


Схема 1

вання по атому Нітрогену в циклі (його більше) та по екзоциклічній аміногрупі. Проте очікування суміші було невиправдане. При проведенні реакції у нас утворюється виключно, як це буде показано далі, продукт кватернізації по піридиновому атому Нітрогену (сполука 5).

Четвертинна сіль 5 при обробці водним розчином амоніаку перетворюється на 1-флуоро[1]бензотієно[2,3-*e*]піридо[1,2-*a*][1,3]діазепін-6(13*H*)-он (15). Такий висновок ми зробили на основі даних, отриманих методами гомоядерної (COSY) та гетероядерної (HMBC і HMQC) двомірної кореляційної спектроскопії. Крім цього, для виявлення просторового зближення окремих протонів вимі-

рювалися спектри NOESY 1D і NOESY. Отримані дані дозволяють провести повне співвіднесення сигналів у протонних та вуглецевих спектрах і зробити висновки про структуру отриманої сполуки. На рисунку зображені отримані співвіднесення сигналів, а стрілками показані структурно-значимі кореляції HMBC (схема 2).

Взаємодія естеру 2 з еквівалентними кількостями вторинних та первинних амінів дає низькі виходи продуктів амінування (не вище 40%). Але при використанні надлишку реагенту процес відбувається ефективно, а основні втрати продукту спостерігаються при перекристалізації. Будова добутих таким чином третинних та вторинних амінів підтверджується даними спектрів ПМР. За всіх умов естерне угруповання зберігається при реакції, про що свідчить присутність в ІЧ-спектрах зразків сполук 6-11 відповідних сигналів. Цікаво, що у досить жорстких умовах амінування естеру 2 за допомогою первинних амінів не відбувається внутрішньомолекулярне амідування продуктів 9-11 з утворенням похідних 1,2-дигідро-3*H*-[1]бензотієно[2,3-*c*]пірол-3-онів, яке спостерігається при амінуванні похідних 2-галогенометилбензойних кислот [9]. Це, очевидно, пояснюється відмінностями у просторовому спрямуванні естерної та бромометильної функцій у сполуки 2 та у естерів 2-галогенометилбензойних кислот.

Для вторинних амінів 9 та 11 можна було розраховувати на проведення внутрішньомолеку-

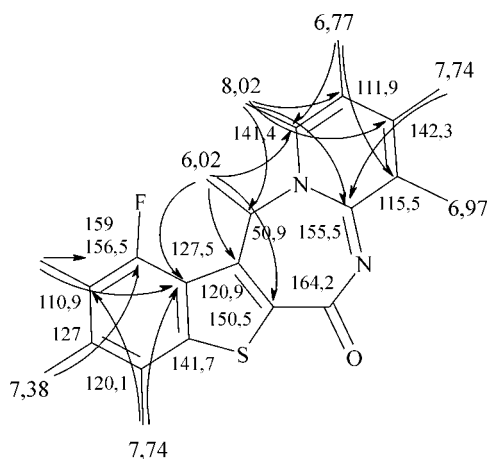


Схема 2

лярної гетероциклізації *via* ацилювання з утворенням похідних 11,12-дигідро-6*H*-[1]бензотієно[3,2-*c*][1]бензазепін-6-онів. При тривалому кип'ятінні сполуки **11** в ДМФА, оцтовій кислоті циклізація не спостерігалась, натомість була виділена вихідна сполука. А нагрівання сполук **9** та **11** в ПФК супроводжувалось швидким осмоленням реакційної суміші. Вважаючи те, що такі невдалі спроби пов'язані з присутністю вторинної аміногрупи, ми провели її захист шляхом ацетилювання та тозилування і одержали сполуки **12** та **13**, будова яких підтверджується даними ПМР-спектрів. Проте спроби гетероциклізації і цих сполук виявилися невдалими. В одному з експериментів по гетероциклізації нами була виділена та ідентифікована 3- $\{[N$ -ацетил-(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]метил}-4-флуоробензотіофен-2-карбонова кислота (**14**).

Аналізуючи ПМР-спектри синтезованих сполук **2-15**, можна констатувати, що найчутливішою до характеру заміщення є метиленова група, приєднана до третього положення системи бензотіофену. Найбільший діамагнітний зсув у резонансі метиленової групи спостерігається у третинних амінів **6-8**, а найбільший парамагнітний — у четвертинних солей **3-5**. Якщо положення резонансу протонів при С-6 біциклу майже нечутливе, то положення С-5 та С-7 відчуває характер змін у тіофеновому фрагменті молекул.

Карбонільне поглинання естерної групи синтезованих сполук за всіх умов має понижені частоти (до  $20\text{ см}^{-1}$ ) у порівнянні зі зразками естерів, у яких відсутнє *орто*-заміщення. Ми пояснюємо це взаємодією диполу карбонільної групи з плоским катіоном піридинію (сполуки **4** та **5**) або утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (сполуки **9-11**). Найвищі значення  $\nu_{\text{C=O}}$  спостерігаються у четвертинній солі **3**, у якій через просторові перешкоди взаємодія з *орто*-замісником мінімізована.

З метою оцінки біологічного потенціалу сполук, описаних у даній роботі, було проведено розрахунок їх спектра біологічної активності. В розрахунках була використана програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [10, 11]. В основу програми покладено порівняння розрахованих 2D дескрипторів для кожної молекули (MNA — Multilevel Neighbourhoods of Atoms — багаторівневий метод найближчого оточення атомів) з набором дескрипторів для вибірки сполук з високою активністю і вибірки неактивних сполук, відповідно. Кінцевий результат подається програмою як імовірність прояву сполукою активності ( $P_a$ ) і неактивності ( $P_i$ ) в частках одиниці. В розрахунки включено більш ніж 3000 типів активності для кожної сполуки, а порогом активності було вибрано  $P_a > 0.85$ ;  $P_i < 0.1$ . Знайдено, що найбільший фармакологічний потенціал мають сполуки **1** ( $P_a = 0.87$ ;  $P_i = 0.037$ ; інгібітор лімонен синтетази), **2** ( $P_a = 0.99$ ;  $P_i = 0.01$ ; інгібітор лі-

монен синтетази,  $P_a = 0.96$ ;  $P_i = 0.01$ ; інгібітор нітрилази,  $P_a = 0.96$ ;  $P_i = 0.01$ ; інгібітор білкової глутаматметилестерази,  $P_a = 0.93$ ;  $P_i = 0.01$ ; інгібітор арилациламідози,  $P_a = 0.92$ ;  $P_i = 0.01$ ; інгібітор полі(3-гідроксибутират) деполімерази,  $P_a = 0.90$ ;  $P_i = 0.02$ ; інгібітор проліламінопептидази), **9** ( $P_a = 0.86$ ;  $P_i = 0.048$ ; інгібітор проліламінопептидази).

#### Експериментальна частина

Температури плавлення синтезованих речовин, виміряні на приладі Тіле, не коригувалися. Спектри ПМР розчинів сполук були зняті на приладах Varian UNITYplus 400 (400 МГц) і Bruker AVANCE DRX 500 (500 МГц) в розчиннику DMSO- $d_6$ . Внутрішній стандарт — ТМС. Хімічні зсуви в м.д., шкала  $\delta$ , КССВ (J) в Гц. ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr було отримано на приладі Nicolett-470 Nexus, наведені частоти валентних коливань  $\nu$  в  $\text{см}^{-1}$ . Індивідуальність отриманих сполук було доведено за допомогою мас-хроматографа Agilent 1100 Series з селективним детектором Agilent LC/MSD SL, зразок вводиться в матриці трифторооцтової кислоти, іонізація ЕУ, наведені числові значення  $m/z$ ,  $[M^+ + 1]$  — пік молекулярного іона.

#### Етил 4-флуоро-3-метил-1-бензотіофен-2-карбоксилат (**1**)

20 г (128 ммоль) 1-(2,6-Дифлуорофеніл) етанолу розчиняють у 140 мл ДМФА, додають 15 мл (134 ммоль) етилмеркаптоацетату і 36 г (257 ммоль) свіжопроткаленого дрібнорозтертого поташу. Реакційну суміш нагрівають при перемішуванні протягом 8 год на киплячій водяній бані, охолоджують, виливають на воду, осад відфільтровують. Дістають 23,2 г (76%) світло-жовтої кристалічної речовини з Т.пл. —  $62^\circ\text{C}$  (з суміші *ізо*-пропанолу-гексану).

Спектр ПМР: 1.30 (3H, т,  $J=7$  Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.83 (3H, с, Ar-CH<sub>3</sub>), 4.33 (2H, кв,  $J=7$  Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.22 (1H, м, H-5), 7.52 (1H, м, H-6), 7.81 (1H, д, H-7).

Знайдено, %: С 59.9; Н 4.64; S 13.51. М+1 239. C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub>S. С 60.49; Н 4.65; S 13.46. М. 238.28.

#### Етил 3-(бромметил)-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат (**2**)

23 г (96,7 ммоль) Етил 4-флуоро-3-метил-1-бензотіофен-2-карбоксилату розчиняють у 110 мл тетрахлорометану, додають 0,2 г пероксиду бензоїлу. Реакційну суміш нагрівають до кипіння і при перемішуванні невеликими порціями вносять 18,1 г (102 ммоль) NBS. Реакційну суміш кип'ятять протягом 6-8 год, охолоджують, відфільтровують осад, фільтрат упарюють. Отримують 25,1 г (82%) світло-жовтих кристалів з Т.пл.  $108^\circ\text{C}$  (з гексану).

Спектр ПМР: 1.42 (3H, т,  $J=7$  Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.42 (2H, кв,  $J=7$  Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.28 (2H, с, CH<sub>2</sub>-Br), 7.16 (1H, м, H-5), 7.49 (1H, м, H-6), 7.69 (1H, д, H-7).

Знайдено, %: С 44.8; Н 3.13; Br 25.71. М-Br 237. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrFO<sub>2</sub>S. С 45.44; Н 3.18; Br 25.19. М. 317.18.

**N-{{[Етоксикарбоніл)-4-флуоро-1-бензотієн-3-іл] метил}-N,N діетилетанамонію бромід (3)**

0,5 г (1,58 ммоль) Броміду **2** розчиняють в 4 мл сухого ацетону, додають 0,24 мл (1,74 ммоль) триетиламіну, кип'ятять на протязі 2 год зі зворотним холодильником, охолоджують, осад відфільтровують, промивають діетиловим етером. Дістають 0,63 г (94%) білої кристалічної маси з Т.пл. — 162°C (з ізопропанолу).

Спектр ПМР: 1.17 (9H, т, J=7 Гц, N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (3H, т, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.40 (6H, кв, J=7 Гц, N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.43 (2H, кв, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.9-5.4 (2H, ш.с, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.45 (1H, м, H-5), 7.67 (1H, м, H-6), 8.06 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 1725 (C=O), 1605, 1515.

Знайдено, %: С 51.2; Н 5.99; S 7.71. М-НВг 338. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>BrFNO<sub>2</sub>S. С 51.68; Н 6.02; S 7.66. М. 418.36.

**1-{{[2-(Етоксикарбоніл)-4-флуоро-1-бензотієн-3-іл]метил}піридинію бромід (4)**

0,5 г (1,58 ммоль) Броміду **2** розчиняють у 3 мл сухого ацетону, додають 0,14 мл (1,74 ммоль) піридину, кип'ятять протягом 2 год зі зворотним холодильником, охолоджують, осад відфільтровують, промивають діетиловим етером. Вихід — 0,57 г (91%). Т.пл. — 207°C (з суміші етанол-вода).

Спектр ПМР: 1.32 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.39 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.47 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 7.31 (1H, м, H-5), 7.61 (1H, м, H-6), 8.02 (1H, д, H-7), 8.12 (2H, т, H-3' і H-5'), 8.61 (1H, т, H-4'), 9.08 (2H, д, H-2' і H-6').

ІЧ-спектр: 1703(C=O), 1630, 1525.

Знайдено, %: С 50.7; Н 3.89; S 8.17. М-НВг 316. C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrFNO<sub>2</sub>S. С 51.53; Н 3.82; S 8.09. М. 396.28.

**2-Аміно-1-{{[2-(етоксикарбоніл)-4-флуоро-1-бензотієн-3-іл] метил}піридинію бромід (5)**

0,5 г (1,58 ммоль) Броміду **2** розчиняють у 3 мл сухого ацетонітрилу, додають 0,15 г (1,62 ммоль) 2-амінопіридину, нагрівають протягом 3 год при 60°C, охолоджують, осад відфільтровують, промивають діетиловим етером. Отримують 0,49 г (77%) білих кристалів з Т.пл. 218°C (з суміші етанол-вода).

Спектр ПМР: 1.28 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.35 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.78 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 6.73 (1H, т, H-5'), 7.19 (1H, д, H-3'), 7.32 (1H, м, H-5), 7.52 (1H, д, H-6'), 7.63 (1H, м, H-6), 7.86 (1H, т, H-4'), 8.05 (1H, д, H-7), 8.6-9.0 (2H, ш.с, Ar-NH<sub>2</sub>).

ІЧ-спектр: 3200-2900(NH<sub>2</sub>), 1699 (C=O), 1660, 1580, 1520.

Знайдено, %: С 49.3; Н 3.86; S 7.87. М-НВг 331. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. С 49.64; Н 3.92; S 7.80. М. 411.29.

**Етил 4-флуоро-3-{{[піролідин-1-ілметил]-1-бензотієн-2 карбоксилат (6)**

До розчину 0,5 г (1,58 ммоль) сполуки **2** в етанолі додають 0,39 мл (4,74 ммоль) піролідину. Суміш кип'ятять на протязі 8-10 год (контроль ТШХ), етанол упарюють у вакуумі, маслянистий залишок кілька разів розтирають з водою, воду декантують, а масло залишають на 72 год у чашці.

За цей час відбувається кристалізація продукту. Вихід — 0,31 г (61%). Т.пл. — 55°C (з суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.33 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.62 (4H, ш.с, 2H-3' і 2H-4'), 2.43 (4H, ш.с, 2H-2' і 2H-5'), 4.28 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.35 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.22 (1H, м, H-5), 7.52 (1H, м, H-6), 7.83 (1H, д, H-7).

Знайдено, %: С 61.6; Н 5.97; S 10,27. М+1 308. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>S. С 62.52; Н 5.90; S 10.43. М. 307.38.

**Етил 4-флуоро-3-{{[піперидин-4-ілметил]-1-бензотієн-2 карбоксилат (7)**

Одержано аналогічно сполуці **6** з виходом 0,28 г (55%) у вигляді світло-жовтої кристалічної маси з Т.пл. 51°C (з суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.25-1.45(9H, м, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 2H-4', 2H-5', 2H-6'), 2.41 (4H, ш.с, 2H-2' і 2H-6'), 4.05 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.33 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.23 (1H, м, H-5), 7.52 (1H, м, H-6), 7.84 (1H, д, H-7).

Знайдено, %: С 64.2; Н 6.15; S 10,15. М+1 322. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub>S. С 63.53; Н 6.27; S 9.98. М. 321.41.

**Етил 4-флуоро-3-{{[морфолін-4-ілметил]-1-бензотієн-2 карбоксилат (8)**

Одержано аналогічно сполуці **6**. Вихід — 0,33 г (65%). Т.пл. — 61°C (з суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.34 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.43 (4H, ш.с, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3.49 (4H, ш.с, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 4.36 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.26 (1H, м, H-5), 7.55 (1H, м, H-6), 7.86 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 1723(C=O), 1610, 1560, 1530.

Знайдено, %: С 60.4; Н 5.52; S 10,03. М+1 324. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub>S. С 59.43; Н 5.61; S 9.92. М. 323.38.

**Етил 3-{{[4-(етоксі)аміно]метил}-4-флуоро-1-бензотієн-2 карбоксилат (9)**

До розчину 0,62 мл (4,74 ммоль) *para*-етоксіаніліну в 3 мл хлороформу при кипінні і перемішуванні за 1 год додають розчин 0,5 г (1,58 ммоль) сполуки **2** в 3 мл хлороформу, реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, відфільтровують осад гідроброміду *para*-етоксіаніліну, фільтрат упарюють у вакуумі і до маслянистого продукту після охолодження додають 1 мл діетилового етеру. При розтиранні з етером утворюється осад продукту, який відфільтровують. Дістають 0,35 г (59%) жовтої кристалічної маси з Т.пл. 133°C (з суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.2-1.4 (6H, м, 2 CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.87 (2H, кв, J=7 Гц, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.34 (2H, кв, J=7 Гц, O=C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.78 (2H, с, CH<sub>2</sub>-NH), 5.1-5.4 (1H, ш.с, NH), 6.62 (2H, д, H-2' і H-6'), 6.69 (2H, д, H-3' і H-5'), 7.26 (1H, м, H-5), 7.55 (1H, м, H-6), 7.87 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 3405 (N-H), 1711 (C=O), 1605, 1560, 1515.

Знайдено, %: С 64.5; Н 5.34; S 8,66. М+1 374. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>S. С 64.32; Н 5,40; S 8.59. М. 373.44.

**Етил-4-фтор-3-{{[4-флуорфеніл]аміно]метил}-1-бензотієн-2 карбоксилат (10)**

Одержано аналогічно сполуці **9**. Вихід — 0,31 г (62%). Т.пл. — 131°C (із суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.28 (3H, т, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.34 (2H, кв, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.80 (2H, с, CH<sub>2</sub>-NH), 5.4-5.8 (1H, ш. с, NH), 6.66 (2H, м, H-2' і H-6'), 6.91 (2H, т, H-3' і H-5'), 7.26 (1H, м, H-5), 7.56 (1H, м, H-6), 7.89 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 3410 (N-H), 1708 (C=O), 1610, 1565, 1520.

Знайдено, %: С 61.9; Н 4.34; S 9.34. М+1 348. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S. С 62.24; Н 4.35; S 9.23. М. 347.38.

**Етил 3-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іламіно)метил]-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат (11)**

Одержано аналогічно сполуці **9**. Вихід — 3,9 г (64%). Т.пл. — 164°C.

Спектр ПМР: 1.30 (3H, т, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.05-4.15 (4H, 2с, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.34 (2H, кв, J=7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.74 (2H, д, J=6 Гц, CH<sub>2</sub>-NH), 5.28 (1H, т, CH<sub>2</sub>-NH), 6.10-6.25 (2H, м, H-2' і H-6'), 6.56 (1H, д, H-5'), 7.26 (1H, м, H-5), 7.54 (1H, м, H-6), 7.87 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 3405 (N-H), 1709 (C=O), 1625, 1610, 1560, 1510.

Знайдено, %: С 62.6; Н 4.64; S 8.17. М+1 388. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>S. С 62.00; Н 4.68; S 8.28. М. 387.43.

**Етил 3-[[ацетил(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]метил]-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат (12)**

Суміш 4 г (10,4 ммоль) аміну **11**, 2,23 мл (31,2 ммоль) ацетилхлориду і 2,56 г (31,2 ммоль) ацетату натрію в 25 мл діоксану кип'яють протягом 1 год, упарюють у вакуумі, до залишку додають 50 мл води, осад відфільтровують, промивають водою. Одержують 4,25 г (96%) білих кристалів з Т.пл. 96°C (із суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР: 1.27 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>-CO), 4.09 (4H, м, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.25 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.50 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 6.16 (1H, д, H6'), 6.38 (1H, с, H2'), 6.54 (1H, д, H5'), 7.25 (1H, м, H-5), 7.51 (1H, м, H-6), 7.79 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 1713 (EtO-C=O), 1655(O=C-NR<sub>2</sub>), 1606, 1505.

Знайдено, %: С 60.9; Н 4.63; S 7.57. М+1 430. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>5</sub>S. С 61.53; Н 4.69; S 7.47. М. 429.46.

**Етил 3-[(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)((4-метилфеніл)сульфоніл)аміно]метил]-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат (13)**

0,13 г (1,56 ммоль) Ацетату натрію розчиняють у 2 мл оцтової кислоти, додають 0,5 г (1,3 ммоль) аміну **11**, 0,25 г (1,56 ммоль) *para*-толуолсульфохлориду і залишають перемішуватись на протязі доби, після цього нагрівають протягом 2 год при 50°C, охолоджують, розбавляють водою до 10 мл, осад, що утворився, відфільтровують.

## Література

1. Cagniant P., Cagniant D. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1975. — Vol. 18. — P. 337.
2. Scrowston R.M. // *Adv. Heterocycl. Chem.* — 1981. — Vol. 29. — P. 172.
3. Chapman N.B., Clarke K., Gore B.A., Sharma K.S. // *J. Chem. Soc. (C).* — 1971. — P. 915.
4. Swahn B.-M., Claesson A., Pelcman B. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* — 1996. — Vol. 6. — P. 1635.

Вихід — 0,51 г (72%). Т.пл. — 138°C (із суміші етилацетат-гексан).

Спектр ПМР(CDCI<sub>3</sub>): 1.33 (3H, т, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>-Ar), 4.05-4.20 (4H, м, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 4.29 (2H, кв, J=7 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.52 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 6.23 (1H, д, H6'), 6.36 (1H, с, H2'), 6.49 (1H, д, H5'), 7.10 (1H, м, H-5), 7.27 (2H, м, H3'', H5''), 7.39 (1H, м, H-6), 7.49 (1H, д, H-7), 7.56 (2H, д, H2'', H6'').

Знайдено, %: С 60.2; Н 4.52; S 11.83. М+1 542. C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. С 59.87; Н 4.47; S 11.84. М. 541.61.

**3-[[Ацетил(2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-6-іл)аміно]метил]-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбонова кислота (14)**

4 г (9,3 ммоль) Естеру **12** кип'яють протягом 1 год в суміші 25 мл метанолу і 25 мл 7% розчину гідроксиду натрію, метанол відганяють у вакуумі, отриманий розчин охолоджують і підкислюють соляною кислотою. Осад відфільтровують, промивають водою. Отримують 3,48 г (93%) білої кристалічної речовини з Т.пл. 205°C (з оцтової кислоти).

Спектр ПМР: 1.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>-CO), 4.08 (4H, м, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 5.52 (2H, с, Ar-CH<sub>2</sub>), 6.22 (1H, д, H6'), 6.38 (1H, с, H2'), 6.53 (1H, д, H5'), 7.23 (1H, м, H-5), 7.49 (1H, м, H-6), 7.76 (1H, д, H-7).

ІЧ-спектр: 3500-3300 (OH), 1685 (HO-C=O), 1650 (O=C-NR<sub>2</sub>), 1610, 1505.

Знайдено, %: С 59.2; Н 4.08; S 7.94. М+1 402. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>S. С 59.84; Н 4.02; S 7.99. М. 401.41.

**1-Флуоро[1]бензотієно[2,3-е]піридо[1,2-а][1,3]діазепін-6(13H)-он (15)**

0,4 г (0,97 ммоль) Гідроброміду **5** розчиняють у 5 мл води, додають 2 мл концентрованого водного розчину аміаку, осад, що утворився, через годину відфільтровують, промивають водою, сушать. Вихід — 0,21 г (76%). Т.пл. — 237°C.

Спектр ПМР: 6,02 (2H, с, CH<sub>2</sub>), 6,80 (1H, т, H10), 6,95 (1H, д, H8), 7,10 (1H, м, H2), 7,36 (1H, м, H3), 7,7-7,8(2H, м, H4 і H9), 8,06(1H, дд, H-11).

ІЧ-спектр: 3200-3500, 1670, 1650, 1580.

Знайдено, %: С 62.7; Н 3.14; S 11.21. М+1 285. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>FNO<sub>2</sub>S. С 63.37; Н 3.19; S 11.28. М. 284.31.

## Висновки

1. Одержано етил 3-(бромметил)-4-флуоро-1-бензотіофен-2-карбоксилат та проведено його амінування за допомогою первинних, вторинних та третинних амінів.

2. Синтезовано 1-флуоро[1]бензотієно[2,3-е]піридо[1,2-а][1,3]діазепін-6(13H)-он — представник нової гетероциклічної системи.

3. Будову синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії.

5. Filler P., Kobayashi Y., Yagupolski L.M. *Organofluorine compounds in medicinal chemistry and biomedical applications. In: Studies in Organic Chemistry.* — №48. — Elsevier, Amsterdam-London-New York-Tokyo, 1993. — P. 2.
6. Smith Kline Beecham Corp. // *USP* 5 006 521. — 1991.
7. Ohier P., Daich A., Decroix B. // *Tetrahedron.* — 1996. — Vol. 52, №43. — P. 13547.
8. Jackson Y.A., Williams M.F. // *Heterocycles.* — 1997. — Vol. 45. — P. 787.
9. Ковтуненко В.А., Тылтин А.К., Добренко Т.Т., Бабичев Ф.С. // *Укр. хім. журн.* — 1983. — Т. 49. — С. 1099.
10. Filimonov D.A., Poroikov V.V. *PASS: Computerized Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Substances / In: Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use, BOIS Scientific Publishers.* — Oxford (UK), 1996 — P. 47.
11. Поройков В.В. // *Химия в России.* — 1999. — №2. — С. 8-12.

Надійшла до редакції 10.11.2008 р.

---

Автори вдячні фірмі "Енамін" (м. Київ) за підтримку даної роботи. Особлива вдячність д. хім. н. О.В.Турову за експерименти по двовимірному ЯМР.