

УДК 547.742+547.327.1

Іванова Р.Ю., к.х.н., доц.; Шестакова М.В., к.х.н., доц.; Ляшенко О.Б., к.т.н., проф.;
Савчук Є.В., ст.викл.

ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ ПІРОЛО-1,5-БЕНЗДІАЗЕПІНІВ

Одеський Національний Морський університет, Одеса, вул. Мечникова 34, 65029,
Україна, marshe2004@ukr.net

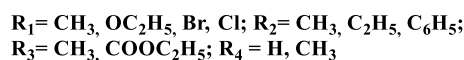
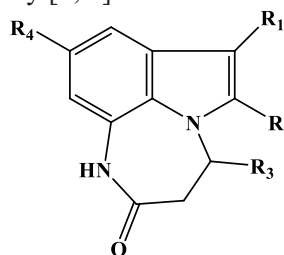
Однією з найважливіших завдань сучасної органічної хімії є пошук, розробка простих методів синтезу та вивчення хімічних властивостей нових біологічно активних речовин. Похідні піролу-1,5-бензодіазепінів є важливим класом азотистих гетероциклів, які володіють широким спектром біологічної активності. Виходячи із структури синтезованих 4,5-дигідропіроло[1,2,3-e,f][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-онів, можна зробити висновок про їх високу реакційну здатність до хімічних перетворень. В роботі розглянуто хімічні властивості цих похідних (гідроліз, переестерифікація, відновлення, алкілування, амидування), оцінені кислотно-основні властивості похідних піролу-1,5-бензодіазепіну. Внаслідок розрахунку маємо два значення констант іонізації, які відповідають протонізації амідної групи діазепінового кільця та індольної частині молекули. Протонізація амідної групи діазепінового кільця може бути або по атому нітрогену, або по атому оксигену. Але О-протонування більш вірогідне. В цьому випадку не порушується мезомерне зв'язування електронної пари атома нітрогену з р-електронним секстетом бензольного кільця. Ці дані дають цінну інформацію щодо залежності біологічної дії сполуки від її хімічної будови та її хімічних властивостей. Показано перспективність вивчення біологічної активності синтезованих похідних піролу-1,5-бензодіазепіну з метою подальшого застосування їх у медичній практиці.

Ключові слова: 7-аміноіндол; переестерифікація; відновлення; амидування; алкілування; 1,4-бензодіазепін; піроло-1,5-бензодіазепін; протонування.

В медицині знайшли широке застосування похідні 1,4-діазепіну. Це пов'язане з їх високою біологічною активністю (анксиолітичною, снодійною, седативною та інш.) і дуже малою токсичністю. Це сприяє розвитку хімії інших споріднених систем, зокрема хімії 1,5-діазепінів. Серед сполук цього класу знайдено транквілізатори, анальгетики, речовини, що знижують тиск і знімають кашель більш ефективно ніж кодеїн [1-3]. В літературі є повідомлення щодо синтезу подібного роду систем [4, 5]. Але зазначені способи мають низку істотних недоліків. До основних слід віднести, перш за все, багатостадійність, обмежені можливості введення в цю гетеросистему замісників та використання каталізатора на основі коштовного металу.

Враховуючи це, а також той факт, що похідні піролу-1,5-діазепіну вивченні порівняно мало, нами було розроблено

доступний метод синтезу нових похідних цього класу [6, 7].



Вивчення хімічних властивостей фізіологічно активних речовин має великий інтерес як для модифікації вже існуючих структур, так і для синтезу можливих продуктів метаболізму. Це дозволяє, як кінцевий результат, мати цінну інформацію про залежність біологічної дії сполуки від її хімічної будови і хімічних властивостей.

Виходячи із структури синтезованих 4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-онів, можна зробити висновок про здатність даних сполук брати участь у реакціях гідролізу, переестерифікації, амідування, алкілування, відновлення [8-10].

Нами показано, що лужний гідроліз 6-карбетокси-похідного **1** у спиртовому розчині відбувається з утворенням продуктів: очікуваної кислоти **2** та продуктів переестерифікації **3** або **4**. Утворення в цій реакції таких продуктів можна пояснити

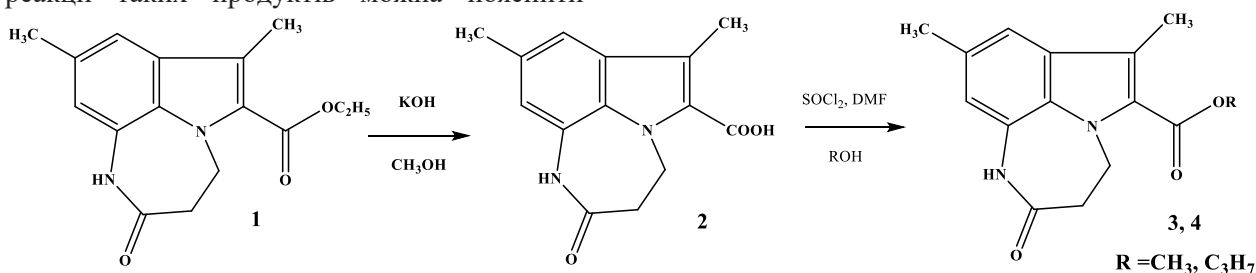


Схема 1. Гідроліз сполуки **1** та естерифікація сполуки **2**.

Будова естера **3** ($R=\text{CH}_3$) була доказана як за допомогою даних ІЧ-, мас-спектрів, так і зустрічним синтезом при дії відповідного хлорангідриду, який легко утворюється при дії на кислоту **2** тіонілхлоридом в присутності каталітичної кількості ДМФА. Взаємодія хлорангідриду, що не виділяють із реакційної суміші, із спиртами відбувається при короткочасному нагріванні реагентів у надлишку спирту. ІЧ-спектр сполуки **2** має широку інтенсивну смугу валентних коливань ОН-групи в області 3600-2800 cm^{-1} . Полоса поглинання карбонільних груп розташована

при 1700 та 1665 cm^{-1} .

Слід зазначити, що спроба отримання аміду **5** прямим амідуванням естера **1** успіху не мала не дивлячись на те, що нами були використані такі сильні нуклеофіли як диетиламін та піперидин. Але хлорангідрид сполуки **2** легко взаємодіє з первинними і вторинними амінами з утворенням відповідних амідів **5-9**. Амідування хлорангідриду сполуки **2** легко відбувається при простому змішуванні обох реагентів в середовищі таких розчинників як хлороформ, дихлорметан, діетиловий етер (Схема 2).

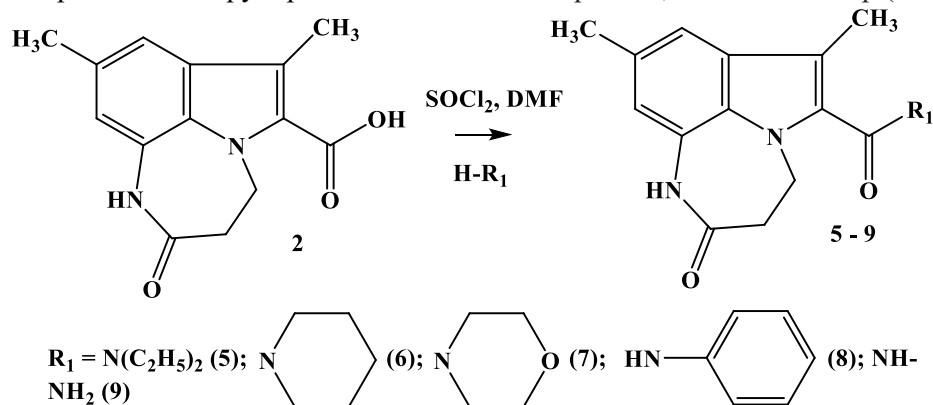


Схема 2. Реакція амідування карбонової кислоти **2**.

Для ІЧ-спектрів сполук **5-9** характерна наявність набору смуг валентних коливань вільної та зв'язаної груп -NH в області 3280-

3120 cm^{-1} . У випадку феніламіду **8** спостерігається смуга при 1670 cm^{-1} , яку можна віднести до валентних коливань

зв'язку $>C=O$ в положенні "2". В ІЧ-спектрі гідразиду **9** маємо набір смуг, які обумовлені валентними коливаннями зв'язків $-NH$ як первинної так і вторинної аміногруп ($3400-3200\text{ см}^{-1}$). В області $1675-1660\text{ см}^{-1}$ та $1630-1620\text{ см}^{-1}$ проявляються дві інтенсивні смуги валентних коливань $>C=O$ зв'язку циклічної та екзоциклічної амідних груп.

Для УФ-спектра сполуки **9** характерні чотири максимума поглинання при 205 ($\lg \epsilon 4,42$), 230 ($\lg \epsilon 4,43$), 282 ($\lg \epsilon 3,68$) та 331 нм ($\lg \epsilon 3,73$).

Алкилування 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бенздіазепін-2(1H)-она **10** легко протікає при взаємодії з йодистим метилом у сухому ДМФА у присутності гідриду натрію, що призводить до

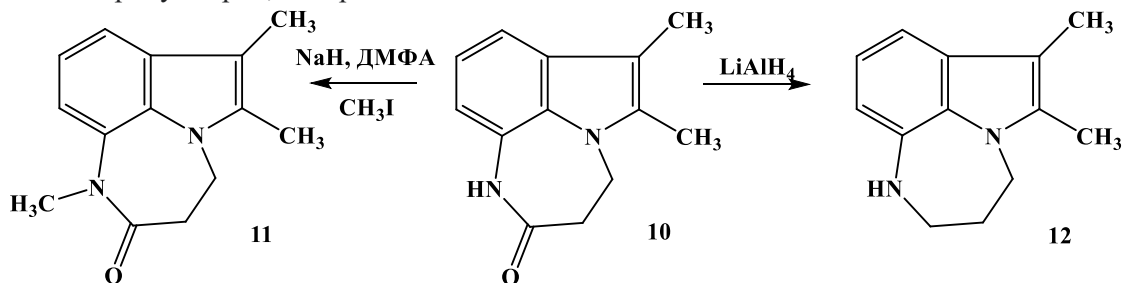


Схема 3. Реакції алкилування та відновлення 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бенздіазепін-2(1H)-она.

Оцінка основних властивостей пірролобенздіазепінів на прикладі 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бенздіазепін-2(1H)-она.

Кислотно-основні властивості органічних сполук є одним із важливих параметрів, який дає змогу передбачати реакційну здатність сполуки. Вони є важливим тестом при прогнозуванні фізіологічної активності, що дозволяє визначати напрямки синтезу цих систем.

Враховуючи це, ми провели оцінку основності 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бенздіазепін-2(1H)-она **10**. Дані, які ми отримали, можна буде надалі використовувати як індикаторний метод при вивченні реакційної властивості та шляхів метаболізму цього ряду.

Вимір констант іонізації (pK_a) проводили за стандартною методикою [1].

$$pK_a = H + \lg \frac{d-d\mu}{d\mu-d} \quad (1), \text{ коли } d_i > d\mu$$

$$pK_a = H + \lg \frac{d\mu-d}{d-d_i} \quad (2), \text{ коли } d_i < d\mu$$

де: $d\mu$ - оптична густина розчину (о.г.р.)

сполуки **11**. Слід зазначити, що нам не вдалося провести алкилування при використанні як розчинника абсолютного бензолу. Це, мабуть, пов'язане з ефектом розчинника. В ІЧ-спектрі сполуки **11** відсутня полоса поглинання NH -групи в області $3300-3200\text{ см}^{-1}$, яка характерна для ІЧ-спектрів незаміщених похідних у положенні "1" (Схема 3).

Відновленням сполуки **10** алюмогідридом літію при кип'ятінні 18 годин в атмосфері азоту був отриманий 6,7-диметил-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бензодіазепін **12**. Доказом повного відновлення лактамної карбонільної групи є відсутність валентної смуги коливання $>C=O$ зв'язку при $1730-1680\text{ см}^{-1}$ (Схема 3).

нейтральної молекули;

d_i - о.г.р., який містить молекулу повністю у протонаній формі;

d - о.г.р., який містить іон і нейтральну молекулу.

Для спектрів поглинання обох кислотно-основних форм були приготовлені розчини сульфатної кислоти концентрацією від 16,9 % до 94,3 % (Рис. 1).

В якості аналітичної довжини хвилі був взятий максимум поглинання при 252 нм, так як при цій довжині хвилі різниця в оптичній густині максимальна.

Графік залежності оптичної густини від функції кислотності (H) дає можливість приблизно дати оцінку значенням константи іонізації. На графіку маємо дві точки перегину, які відповідають двом значенням pK_a (Рис. 2).

Точний розрахунок pK_a було зроблено за рівняннями (1) і (2) з використанням даних, які були отримані при вимірі оптичної густини п'яти розчинів сполуки **10** із значенням кислотності приблизно в інтервалі:

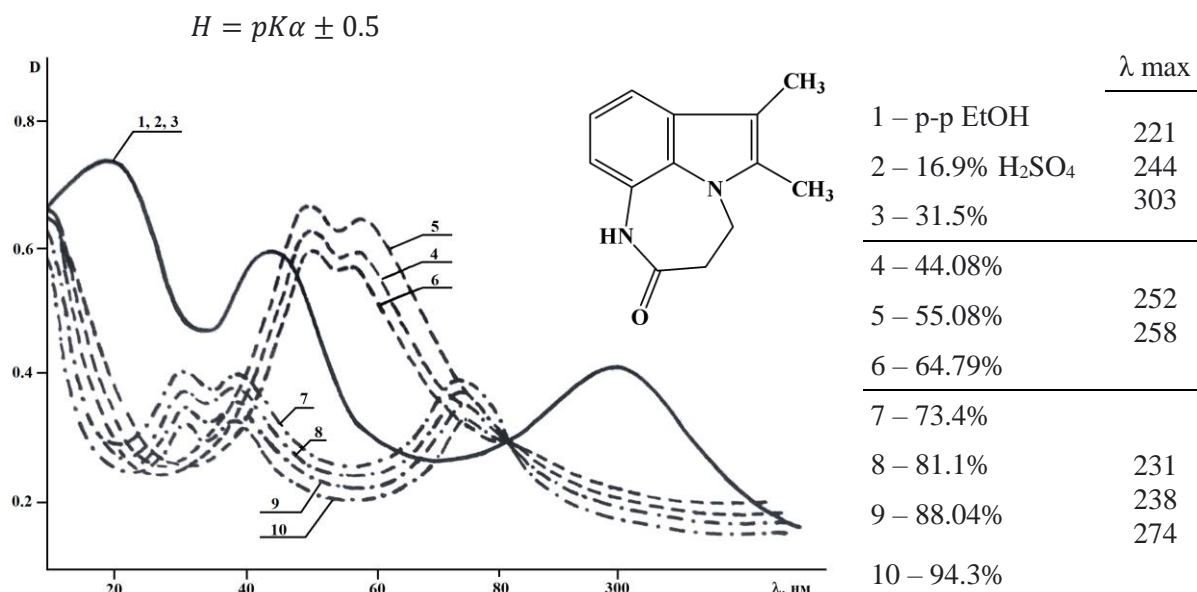


Рис. 1. УФ-спектр 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-е,ф][1,5]-бенздіазепін-2(3H)-она **10** при концентрації H₂SO₄ від 16.9% до 94 %.

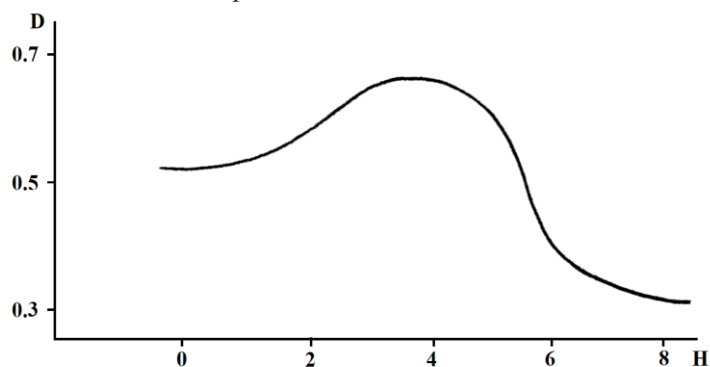
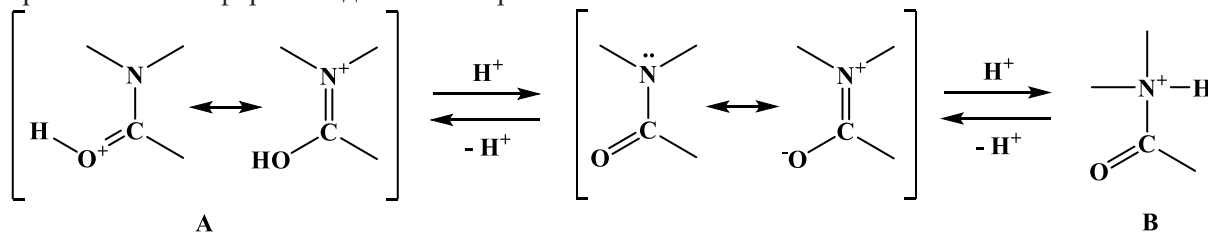


Рис. 2. Графік залежності оптичної густини від функції кислотності (H) при $\lambda = 254 \text{ nm}$ для сполуки **10**.

Маємо два значення $pK\alpha$: $-2,37 \pm 0,04$ та $-5,53 \pm 0,02$. Перше значення відповідає протонізації амідної групи діазепінового кільця. Ця протонізація може бути як по атому нітрогену, так і по оксигену, але з більшою вірогідністю O-протонування. Структурний фрагмент —N—C=O сполуки **10** в N- і O-протонованих формах дозволяє зробити



Значення $pK\alpha = -5,53$ відповідає протонуванню індольної частини молекули. Значне зниження $pK\alpha$ у випадку сполуки **10**,

припущення, що O-протонування переважає (катион А). В цьому випадку не порушується мезомерне зв'язування електронної пари атома нітрогену з р-електронним секстетом бензольного кільця. Катион А, який утворюється, самостійно, стабілізується за рахунок амідної ізомерії на відміну від катиона В.

мають пов'язано з електроакцепторним впливом фрагмента $\text{—N—C=O}^+—\text{H}$ на

розподіл електронної густини в молекулі.

Таблиця 1. Розрахунок констант іонізації 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло-[1,2,3-е,f][1,5]-бензодіазепін-2(3Н)-она

μ	d	d_i	d_μ	pKa	C_H г-екв/л
-2,07	0,563	0,650	0,523	-2,41	4,0
-2,24	0,578			-2,36	4,4
-2,45	0,594			-2,35	4,8
-2,61	0,604			-2,36	5,3
-2,74	0,613			-2,35	5,7

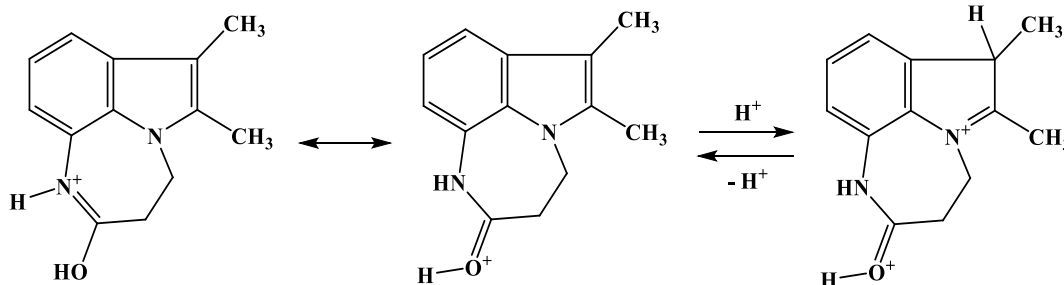
$$pK\alpha^1 = H + \lg \frac{d - d_\mu}{d_i - d}$$

$$pK\alpha^1 = -2.37 \pm 0.04$$

μ	d	d_i	d_μ	pKa	C_H г-екв/л
-5,13	0,570	0,360	0,650	-5,55	10,0
-5,39	0,532			-5,54	10,4
-5,63	0,484			-5,51	10,8
-5,87	0,452			-5,52	11,2
-6,18	0,412			-5,52	11,7

$$pK\alpha^2 = H + \lg \frac{d_\mu - d}{d - d_i}$$

$$pK\alpha^2 = -5.53 \pm 0.02$$



Сполуки 1 та 5 піддали фармакологічному скринінгу з метою вивчення їх впливу на центральну нервову систему (ЦНС). Показано, що вони мають протисудомну дію вираженою різною мірою залежно від їх структури. Деякі тести показали зменшення фізіологічної активності сполуки 5, це, на нашу думку, пов'язано зі збільшенням об'єму замісника, адже призводить до зменшення кількості речовини, що проходить крізь гістогематичні бар'єри ЦНС. Порушення орієнтовних рефлексів та координації рухів не було зафіксовано навіть при введенні відносно великих доз (70-150 мг/кг). Фармакологічні дані, отримані щодо представників класу піроло[1,2,3-

е,f][1,5]бензодіазепін-6(7Н)-онів свідчать, що вони є перспективним класом психотропних препаратів.

Висновки

В результаті даної роботи була показана здатність похідних піроло[1,2,3-е,f][1,5]-бензодіазепін-2(1Н)-она брати участь у реакціях гідролізу, переестерифікації, амідування, алкілування, відновлення. Проведена оцінка основних властивостей похідних піроло[1,2,3-е,f][1,5]-бензодіазепін-2(1Н)-она, яку можна використовувати як індикаторний тест при прогнозуванні фізіологічної активності та напрямків синтезу цих систем. Таким чином, показана доцільність подальшого дослідження цього

класу сполук. Зроблено висновок про перспективність вивчення фізіологічної активності деяких синтезованих сполук з метою застосування їх у медичній практиці.

Експериментальна частина

Будова проміжних та кінцевих продуктів підтверджувалася даними ІЧ- та УФ-спектроскопії та мас-спектрометрії. ІЧ спектри отримані на приладі Frontier FTIR (Perkin Elmer) в інтервалі хвильових чисел 200-4000 cm^{-1} в таблетках КВг. УФ спектри вивчали в розчині 96% етанолу на приладі Specord UF VIS. Мас-спектри сполук отримані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321, іонізуюча напруга 70 eV, температура камери іонізації 220°C. Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point SMP30. Чистота та індивідуальність сполук контролювалася за допомогою ТШХ на платівках "Silufol - 254" в системі метанол - хлороформ (1:10) з проявленням УФ-спектри ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Сполуки **1** та **10** отримують за методикою [6, 7].

7,9-Диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-он-6-карбонова кислота (2). К розчину 0,35 г (0,0012 моль) 7,9-диметил-6-карбетокси-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(3H)-она **1** в 35 мл метанолу додають 0,22 г (0,004 моль) КОН. Реакційну суміш кип'яють 30 хвилин, охолоджують. Розчинник випарюють на роторному випарювачі досуха. Залишок розчиняють у воді та нейтралізують кислотою до $\text{pH} \approx 4,5$. Осад, що випав висушують на повітрі. Вихід 0,26 г (85%). $T_{\text{топл.}}$ 345-347°C. Вирахувано, % $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 69,0; Н, 7,4; N, 13,4. Знайдено, %: С, 68,9; Н, 7,2; N, 13,5.

7,9-Диметил-6-карбметокси-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-он (3). Суміш сполуки **2** 0,25 г, 0,15 мл хлористого тіонілу, 3-4 крапель ДМФА в 50 мл сухого хлороформа кип'яють 30-40 хвилин, охолоджують, додають надлишок метанолу, кип'яють 30 хвилин, охолоджують, розчинник випарюють у вакуумі. Вихід 0,23 г (85%). $T_{\text{топл.}}$ 278-280°C. Вирахувано, % $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: С, 66,2; Н, 5,9; N, 10,3. Знайдено, %: С, 66,3; Н, 5,8; N, 10,2.

7,9-Диметил-6-карбпропокси-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-он (4). Сполуку **4** отримують за

методикою як для сполуки **3**. Вихід 0,2 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 250-251°C. Вирахувано, % $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: С, 68,0; Н, 6,7; N, 9,3. Знайдено, %: С, 68,1; Н, 6,5; N, 9,2.

7,9-Диметил-6-диетиламінокарбоніл-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-он (5). Суміш 0,25 г (0,001 моль) сполуки **2**, 0,15 мл хлористого тіонілу, 3-4 крапель ДМФА в 50 мл сухого хлороформа кип'яють 30-40 хвилин, охолоджують та додають 7 мл диетиламіну. Надлишок аміну нейтралізують кислотою. Органічний шар відокремлюють та випарюють. Залишок перекристалізують із ацетону. Вихід 0,2 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 255-256°C. Вирахувано, % $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 69,0; Н, 7,4; N, 13,4. Знайдено, %: С, 68,9; Н, 7,2; N, 13,5. Сполуки **6**, **7**, **8**, **9** були отримані за аналогічною методикою. Сполука **6**. Вихід 82 %. $T_{\text{топл.}}$ 252-253°C. Вирахувано, % $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 70,1; Н, 7,1; N, 12,9. Знайдено, %: С, 70,3; Н, 7,0; N, 12,8. Сполука **7**. Вихід 75 %. $T_{\text{топл.}}$ 273-275°C. Вирахувано, % $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: С, 66,1; Н, 6,4; N, 12,8. Знайдено, %: С, 66,2; Н, 6,5; N, 12,7. Сполука **8**. Вихід 73 %. $T_{\text{топл.}}$ 343-345°C. Вирахувано, % $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 72,1; Н, 5,7; N, 12,6. Знайдено, %: С, 72,0; Н, 5,8; N, 12,7. Сполука **9**. Вихід 70 %. $T_{\text{топл.}}$ 256-258°C. Вирахувано, % $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: С, 61,8; Н, 5,9; N, 20,6. Знайдено, %: С, 61,6; Н, 5,8; N, 20,7.

1,6,7-Триметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-он (11). Суміш 1,54 г (0,0054 моль) 6,7-диметил-4,5-дигідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін-2(1H)-она **10** та 0,15 г гідриду натрію в 50 мл ДМФА нагрівають при 60°C протягом години. Охолоджують та додають 0,84 г CH_3I в 10 мл діетилового етеру. Суміш протягом 18 год. залишають при кімнатній температурі. Розчинник випарюють у вакуумі. Чистий продукт **11** отримують за допомогою ТШХ на пластинах "Silufol - 254" в системі ацетон - етилацетат (1:1). Вихід 0,6 г (40%). $T_{\text{топл.}}$ 103-105°C. Вирахувано, % $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: С, 73,7; Н, 7,0; N, 12,3. Знайдено, %: С, 73,6; Н, 7,1; N, 12,2.

6,7-Диметил-1,2,3,4-тетрагідропіроло[1,2,3-*e,f*][1,5]-бензодіазепін (12). До розчину 1,43 г (0,005 моль) сполуки **10** в 50 мл сухого ТГФ при охолодженні додають суспензію алюмогідрида літію в 50 мл ТГФ. Реакційну

суміш кип'ятять 18 год. в атмосфері азоту, охолоджують, додають 0,9 мл 15% розчину NaOH і 10 мл води. Суміш впарюють та перекристалізують з етилацетату. Вихід 0,7 г (53%). $T_{\text{топл.}}$ 63-65°C. Вирахувано, % $C_{13}H_{16}N_2$: C, 78,0; H, 8,0; N, 14,0. Знайдено, %: C, 77,9; H, 8,1; N, 14,1.

Список використаних джерел

1. Gavish M., Katz Y., Bar-Ami S., Weizman R. Biochemical, physiological, and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor. *J. Neurochem.* 1992, 58(5), 1589–1601. Doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10030.x
2. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T. R., Knudsen T. B., Lacapère J.-J., Lindemann P., Norenberg M. D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.-R., Gavish M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol.Sci.* 2006, 27(8), 402–409. Doi: 10.1016/j.tips.2006.06.005.
3. Безуглий П.О. Фармацевтична хімія: підручник. Вінниця: Нова книга, 2008. С. 421–425, 428.
4. Патент № 3642821 США МКИ С 07 d 53/02. Tetrahydropyrrolobenzodiazepines. J.V. Hester; The Upjohn Company. № 873693. Опубліковано 15.02.1972.
5. Патент № 3642822 США МКИ С 07 d 53/02.

Hexahydropyrrolobenzodiazepines. J.V.Hester; The Upjohn Company. № 873720. Опубліковано 15.02.1972.

6. Патент на винахід № 2402036/23-04. Спосіб получения 4,5-дигидропирроло[1,2,3-*e,f*][1,5]бензодиазепин-6(7H)онов. Богатский А.В., Андронати С.А., Иванова Р.Ю. Опубліковано бюлетень № 13. 05.04.1980.
7. Иванова Р.Ю., Шестакова М.В., Ляшенко О.Б., Савчук Є.В., Рахлицька О.М. Синтез і дослідження нових семичленних структур на основі аміноіндолу. *Вісник ОНУ.* 2024, 29, (1, 87), 70–78. Doi: 10.18524/2304-0947.2024.1(87)/307866.
8. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatoms. *Chem. Rev.* 2011, 111, 2937–2980. Doi: 10.1021/cr100214d.
9. Григорка Г.В., Фізер М.М., Фізер О.І., Кривов'яз А.О., Сливка М.В. Синтез та хімічні властивості 2-гептадецил-[1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-ий катіону. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія),* 2022, № 2 (48), 67–72. Doi: 10.24144/2414-0260.2022.2.67-72.
10. Календіна С.В., Бринзей М.М., Кут М.М., Сухарев С.М., Остапчук Є.М., Онисько М.Ю. Регіоселективність алкілування 2-(тіофен-2-іл)тієно[2,3-*d*]піримидин-4(3H)-ону. *Наук. вісник Ужгород. ун-ту (Сер. Хімія),* 2023, № 2 (50), 40–45. Doi: 10.24144/2414-0260.2023.2.40-45.
11. Романюк М.О., Крочук А.С., Пашук І.П. Оптика.- Л.: ЛНУ ім. І.Франка. 2012. С. 212–215.

Стаття надійшла до редакції: 03.10.2024

CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF PYRROLO-1,5-BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

Ivanova R.Yu, Shestakova M.V., Lyashenko O.B., Savchuk E.V.

*Odessa National Maritime University, Mechnikova Str., 34, 65029, Odessa, Ukraine
marshe2004@ukr.net*

One of the most important tasks in modern organic chemistry is search and development of simple synthesis methods and study of the chemical properties of new biologically active substances. Pyrrolo-1,5-benzodiazepine derivatives refer to an important class of nitrogen-containing heterocycles with a wide range of biological activities. Based on the structure of the synthesized 4,5-dihydropyrrolo[1,2,3-*e,f*][1,5]-benzodiazepin-6(7H)-ones, it can be concluded that they possess high reactivity towards chemical transformations. This work examines the chemical properties of these derivatives (hydrolysis, transesterification, restoration, alkylation, amidation) and evaluates the acid-base properties of pyrrolo-1,5-benzodiazepine derivatives. As a result of the research we obtained two values for ionization constants that correspond to the protonation of the amide group of the diazepine ring and the indole part of the molecule. Protonation of the amide group of the diazepine ring can occur either on the nitrogen

atom or the oxygen atom. However, O-protonation is more likely. In this case the mesomeric bonding of the electron pair of nitrogen atom with π /r-electron sextet of the benzene ring is not disrupted. These data provide valuable information on the reliance of the biological activity of the compound on its chemical structure and its chemical properties. The prospects for studying the biological activity of synthesized pyrrolo-1,5-benzodiazepine derivatives for their further use in medical practice is demonstrated.

Keywords: 7-aminoindole; transesterification; restoration; amidation; alkylation; 1,4-indolediazepine; 1,4-benzodiazepine; pyrrolo-1,5-benzodiazepine; protonation.

References

1. Gavish M., Katz Y., Bar-Ami S., Weizman R. Biochemical, physiological, and pathological aspects of the peripheral benzodiazepine receptor. *J. Neurochem*, 1992, 58 (5), 1589–1601. Doi: 10.1111/j.1471-4159.1992.tb10030.x.
2. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T. R., Knudsen T. B., Lacapère J.-J., Lindemann P., Norenberg M. D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.-R., Gavish M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006 27(8), 402–409. Doi: 10.1016/j.tips.2006.06.005.
3. Bezugliy P.O. Pharmacist Chemistry: textbook. Vinnytsia: Nova kniga. 2008. P. 421–425, 428. (in Ukr.)
4. *Pat. USA 3642821*. Pirrolo[1,2,3-e,f][1,5]benzodiazepines. Hester B. Jackson. The Upjohn Company. № 873693. Publ. 15.02.1972.
5. *Pat. USA 3642822*. Synthesis of pirrolo[1,2,3 -e,f][1,5]benzodiazepines. Hester B. Jackson The Upjohn Company. № 873720. Publ. 15.02.1972.
6. *Patent for the invention № 2402036/23-04*. Method for obtaining 4,5- dihydropyrrolo-[1,2,3-e,f][1,5]benzodiazepin-6(7H)ones. Bogatskiy A., Andronati S., Ivanova R. Published bull. 13. 5.04. 1980.
7. Ivanova R., Shestakova M., Savchuk E., Lyashenko O. Synthesis and study of nev seven-membered ring structures based on aminoindole. *ONU Visnik Chemistry*. 2024, 29, (1, 87), 70–78. Doi: 10.18524/2304-0947.2024.1(87)/307866. (in Ukr).
8. Godoi B., Schumacher R.F., Zeni G. Synthesis of heterocycles via electrophilic cyclization of alkynes containing heteroatom. *Chem. Rev.* 2011, 111, 2937–2980. Doi: 10.1021/cr100214d.
9. Hryhorka H., Fizer M., Fizer O., Kryvoviaz, A., Slivka M. Synthesis and chemical properties of 2-heptadecyl-[1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium cation. *Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2022, № 2 (48). 67–72. Doi: 10.24144/2414-0260.2022.2.67-72. (in Ukr).
10. Kaliendina S., Brynzei M., Kut M., Sukharev S., Ostapchuk E., Onysko M. Regioselectivity of 2-(thiophene-2-il)thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 2023, № 2 (50). 40–45. Doi: 10.24144/2414-0260.2023.2.40-45. (in Ukr).
11. Romanyuk M.O., Krochuk A.C., Pashuk I.P. *Optics*. L.: LNU im.I.Franka. 2012. p. 212-215. (in Ukr).