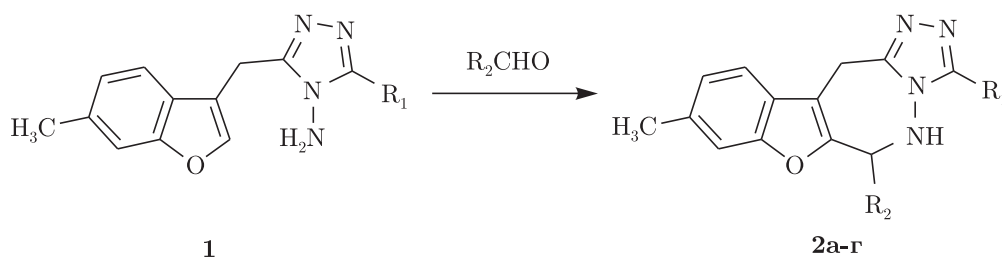


О. Б. Єресько, В. С. Толкунов, С. Ю. Суйков, С. В. Толкунов

Новий метод синтезу триазоло[4,3-*b*][1,2]діазепінів похідних бензофурану*(Представлено академіком НАН України А. Ф. Поповим)**Розроблено зручний одностадійний метод синтезу 9-(4-хлорофеніл)-3-метил-6-арил-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-*e*][1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2]діазепінів — взаємодією 4-аміно-3-(4-хлорофеніл)-5-[(6-метилбензо[*b*]фуран-3-іл)метил]-4Н-1,2,4-триазолу з альдегідами в кислому середовищі.*

Поліфункціоналізовані похідні діазепінового гетероциклу, конденсованого з п'ятичленним фрагментом, є цікавими об'єктами для цілеспрямованого синтезу сполук із широким спектром дії на нервову систему [1–3]. Наприклад, триазолобензодіазепіни вже використовуються з метою отримання лікарських препаратів для лікування синдромів Паркінсона та Альцгеймера [4–8]. Привабливі властивості можуть мати також триазолодіазепіни, модифіковані введенням інших поширених у природі гетероциклів, зокрема бензофурану. Нечисленні існуючі методи синтезу триазолодіазепінів базуються на багатостадійних реакціях циклоприєднання триазольного циклу до діазепінового фрагмента [7, 8]. Тому розробка методу отримання діазепінів, що поєднують бензофурановий та триазольний цикли, є актуальною.

Нами розроблено новий одностадійний метод синтезу невідомих раніше 9-(4-хлорофеніл)-3-метил-6-феніл-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-*e*][1,2,4]-триазоло[4,3-*b*][1,2]діазепінів **2а-г**, який базується на взаємодії 4-амінотриазолу **1**, з ароматичними альдегідами в соляній кислоті. Умови проведення синтезу відповідають реакції Пікте–Шпенглера. Виходи цільових продуктів **2а-г** становлять 61–82%. Також варто відзначити, що отримані сполуки є дигідропохідними діазепінів, які до цього часу отримували відновленням С=N зв'язку ціаноборогідридом натрію [9]:



2а: R₂ = 4-Cl-Ph; **2б:** R₂ = 4-(O-CH₃)-Ph; **2в:** R₂ = 4-CH₃-Ph; **2г:** R₂ = 4-N-(CH₃)₂-Ph, R₁ = 4-Cl-Ph.

Будову гетероконденсованих діазепінів **2а-г** доведено методом ¹H ЯМР спектроскопії. На непланарну будову діазепінового циклу сполук **2а-г** вказують характерні дублети прото-

нів CH₂-групи діазепінового кільця в області 4,30–4,52 м. ч. з константою спин-спінової взаємодії 16 Гц. Особливістю ¹H ЯМР-спектрів діазепінів **2а-г** при 298 К є уширення сигналів ароматичних протонів, яке зумовлене внутрішньомолекулярною динамікою діазепінового фрагмента. Підвищення температури до 363 К дозволяє отримати чіткі сигнали даних протонів. Результати додаткових досліджень методом ¹³C ЯМР спектроскопії та експерименту COSY підтверджують будову діазепінів **2а-г**.

Таким чином, нами розроблено метод синтезу, виділено в індивідуальному стані та ідентифіковано нові похідні триазолобензофуродіазепіну. Подальші дослідження в цьому напрямі відкривають широкі можливості для вивчення їх перетворень та біологічних властивостей.

Експериментальна частина. Спектри ¹H ЯМР записані на приладі Bruker Avance II 400 (400 МГц), розчинник — DMSO-D₆, внутрішній стандарт — ТМС.

Елементний аналіз відповідає наданим сполукам. Вихідний амінотриазол отримували, згідно з відомою методикою [10].

Загальна методика отримання діазепінів 2а-г. Суміш аміносполуки **1** (1 ммоль) і ароматичного альдегіду (1 ммоль) у 4 мл соляної кислоти перемішують при 80–90 °С 4 год. Для кращого розчинення вихідних сполук можна додавати 1–2 мл діоксану. Реакційну суміш охолоджують, розводять водою і нейтралізують 10%-м водним розчином аміаку до слаболужної реакції. Залишають суміш на 1 год, потім кристали відфільтровують і промивають водою.

6,9-біс(4-хлорофеніл)-3-метил-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-б][1,2]діазепін 2а. Вихід 61%. Т. топ. 267–269 °С (з ДМФА).

¹H ЯМР (90 °С) (м. ч., J, Гц): 2,43 (3H, с, CH₃), 4,39 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 4,53 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 5,74 (1H, с, CH), 6,86 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,12 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,18 (1H, д, J = 8 Гц, Н-2), 7,24 (1H, с, Н-4), 7,41 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,69 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,71 (1H, д, J = 8 Гц, Н-1), 7,84 (1H, с, NH).

9-(4-хлорофеніл)-6-(4-метоксифеніл)-3-метил-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-б][1,2]діазепін 2б. Вихід 81%. Т. топ. 262–264 °С (з ДМФА).

¹H ЯМР (90 °С) (м. ч., J, Гц): 2,42 (3H, с, CH₃), 3,68 (3H, с, OCH₃), 4,37 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 4,52 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 5,64 (1H, д, J = 4 Гц, CH), 6,65 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 6,77 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,17 (1H, д, J = 8 Гц, Н-2), 7,23 (1H, с, Н-4), 7,39 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,70 (4H, д, J = 8 Гц, Н-1, Наром, NH).

9-(4-хлорофеніл)-6-(4-метилфеніл)-3-метил-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-б][1,2]діазепін 2в. Вихід 82%. Т. топ. > 300 °С (з ДМФА).

¹H ЯМР (90 °С) (м. ч., J, Гц): 2,21 (3H, с, CH₃), 2,42 (3H, с, CH₃), 4,38 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 4,52 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 5,64 (1H, д, J = 4 Гц, CH), 6,75 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 6,90 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,17 (1H, д, J = 8 Гц, Н-2), 7,23 (1H, с, Н-4), 7,39 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,66 (1H, д, J = 8 Гц, Н-1), 7,70 (3H, д, J = 8 Гц, Наром, NH).

9-(4-хлорофеніл)-6-(4-(N,N-диметил)феніл)-3-метил-6,12-дигідро-7Н-бензо[4,5]фуоро[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-б][1,2]діазепін 2г. Вихід 79%. Т. топ. 243–245 °С (з ДМФА).

¹H ЯМР (90 °С) (м. ч., J, Гц): 2,42 (3H, с, CH₃), 2,82 (6H, с, CH₃), 4,36 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 4,50 (1H, д, J = 16 Гц, CH₂), 5,54 (1H, с, CH), 6,43 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 6,66 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,16 (1H, д, J = 8 Гц, Н-2), 7,22 (1H, с, Н-4), 7,37 (2H, д, J = 8 Гц, Наром), 7,68 (4H, д, J = 8 Гц, Н-1, Наром, NH).

1. Horvath E. J., Horvath K., Hamori T. et al. Anxiolytic 2,3-benzodiazepines, their specific binding to the basal ganglia // *Progr. Neurobiol.* – 2000. – **60**. – P. 309.
2. Szenazi G., Harsing L. G. Pharmacology and prospective therapeutic usefulness of negative allosteric modulators of AMPA receptors // *Drug Discovery Today. Therapeutic Strategies.* – 2004. – **1**, No 1. – P. 69–76.
3. Basavaraja K. M., Vaidya V. P., Chandrashekhar C. Synthesis of benzofuro[3,2-*e*]-1,4-diazepines of pharmacological interest // *E-Journal of Chem.* – 2008. – **5**, No 3. – P. 567–571.
4. Gitto R., Barreca M. L., De Luca L. et al. Discovery of a Novel and Highly Potent Noncompetitive AMPA Receptor Antagonist // *J. Med. Chem.* – 2003. – **46**. – P. 197–200.
5. Gitto R., Zappala M., De Sarro G. et al. Design and development of 2,3-benzodiazepine (CFM) noncompetitive AMPA receptor antagonists // *Il Farmaco.* – 2002. – **57**. – P. 129–134.
6. Chimirri A., Gitto R., Quartarone S. et al. Synthesis and pharmacological properties of new 3-ethoxycarbonyl-11H-[1,2,4]triazolo[4,5-*c*][2,3]benzodiazepines // *Ibid.* – 2002. – **57**. – P. 759–763.
7. Zappala M., Gitto R., Bevacqua F. et al. Synthesis and Evaluation of Pharmacological and Pharmacokinetic Properties of 11H-[1,2,4]Triazolo[4,5-*c*][2,3]benzodiazepin-3(2H)-ones // *J. Med. Chem.* – 2000. – **43**. – P. 4834–4839.
8. Gitto R., Orlando V., Quartarone S. et al. Synthesis and Evaluation of Pharmacological Properties of Novel Annelated 2,3-Benzodiazepine Derivatives // *Ibid.* – 2003. – **46**. – P. 3758–3761.
9. Grasso S., Sarro G., Sarro A. et al. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Novel and Potent 1-Aryl-7,8-methylenedioxy-1,2,3,5-tetrahydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – **11**, No 4. – P. 463–466.
10. Kudari S. M., Lagali K. H. Synthesis of new series of 1, 8-bis(1,3,4-oxa-diazol-2-yl)octanes and 1,8-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)octanes // *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* – 1993. – **32**, No 3. – P. 379–380.

*Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії
ім. Л. М. Литвиненка НАН України, Донецьк*

Надійшло до редакції 26.07.2010

O. B. Eres'ko, V. S. Tolkunov, S. Yu. Suikov, S. V. Tolkunov

**A new method of synthesis of derivatives of benzofuran,
triazolo[4,3-*b*][1,2]diazepines**

*A convenient one-step method of synthesis of 9-(4-chlorophenyl)-3-methyl-6-aryl-6,12-dihydro-7H-benzo[4,5]furo[3,2-*e*][1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2]diazepine by the reaction of 3-(4-chlorophenyl)-5-[(6-methylbenzo[*b*]furan-3-yl)methyl]-4H-1,2,4-triazol-4-amine with aldehydes in the acid medium has been developed.*