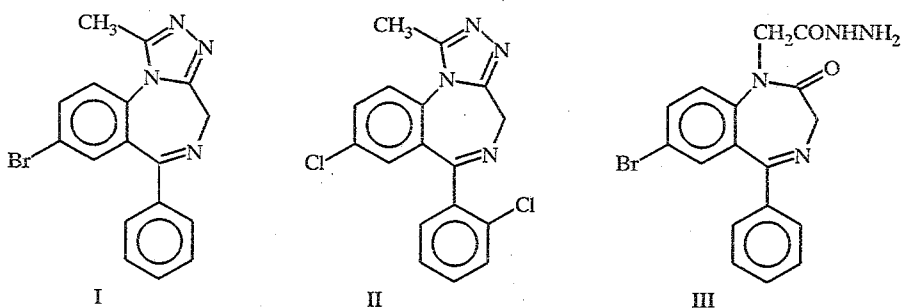


В. И. Павловский, Ю. А. Симонов, А. А. Дворкин,
 А. С. Яворский, М. Г. Рокачинская, С. А. Андронати

СИНТЕЗ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ
 СТРУКТУРА ГИДРОХЛОРИДА
 1-[2-(2,3-ДИГИДРО-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛИЛ-5-ОН)]МЕТИЛ-7-БРОМ-
 5-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА

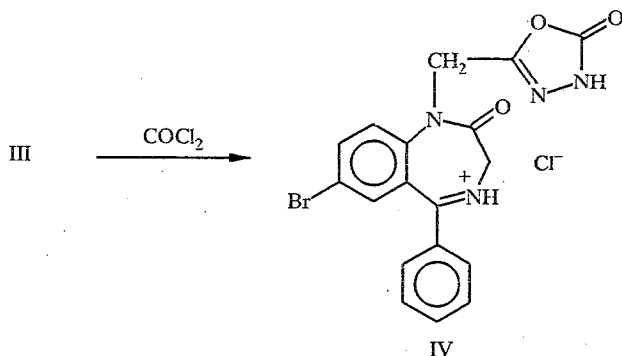
Взаимодействием 1-гидразинокарбонилметил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она с фосгеном получен 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Спектральными методами и рентгеноструктурным анализом установлены кристаллическая и молекулярная структуры нового производного 1,4-бензодиазепина.

Среди производных 1,4-бензодиазепина, содержащих гидразидный или гидразонный фрагменты, найдены ценные психофармакологические препараты с оригинальным спектром действия на центральную нервную систему. К ним относятся, например, такие широко используемые в медицинской практике препараты, как алпрозолам I и кетазолам II [1], а также недавно созданный отечественный селективный анксиолитик гизазепам III [2]:



Данная работа посвящена изучению структуры продукта взаимодействия гизазепам с фосгеном. Индивидуальность полученного соединения была подтверждена методом ТСХ на пластинах силуфола UV-254.

Установлено, что при взаимодействии гизазепам с фосгеном образуется гидрохлорид 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IV).



В ИК спектрах соединения IV имеются полосы поглощения при 3440 (NH), 1683, 1783, 1826 (C=O), 1604 и 1640 см^{-1} (C=N). В УФ спектрах вещества IV в метаноле и в щелочной среде (NaOH, pH 11,5) имеется один максимум при 223 нм и плечо при 300 нм; в кислой среде спектр резко отличается — имеются четыре максимума при 204, 234, 279 и 349 нм, что, очевидно, вызвано протонированием по азометиновым связям.

В спектрах ПМР соединения IV наблюдаются АВ-квадруплет метиленовых протонов гетерокольца с центром при 4,385 м. д. (2H, к, $J_{AB} = 10,75$ Гц), АВ-квадруплет экзоциклических метиленовых протонов с центром при 4,987 м. д. (2H, к, $J_{AB} = 16,75$ Гц). В масс-спектре соединения IV имеется интенсивный молекулярный ион $[M]^+$ (100%), фрагментарные ионы $[M-CO]^+$ (84...94%), $[M\text{-заместитель у } N_{(1)}]^+$ (27,72%), $[M-CO\text{-заместитель у } N_{(1)}]^+$ (44,65%). Кристаллическая и молекулярная структуры гидрохлорида IV установлены рентгеноструктурными исследованиями: кристаллы соединения IV призматического габитуса моноклинной сингонии, пространственной группы симметрии $P2_1/a$, $a = 18,064(12)$, $b = 9,474(6)$, $c = 12,472(12)$ Å, $\gamma = 74,30(2)^\circ$, $Z = 4$ состава $C_{17}H_{14}N_4O_3BrCl$. Заключительный R-фактор равен 0,089 ($\omega = 1$). Координаты базисных атомов приведены в таблице 1. В кристалле органические катионы и анионы хлора объединены водородными связями в димеры. Донором протонов для них выступают $N_{(3)}$ и $N_{(4)}$ (рис. 1). Н-связи характеризуются следующими параметрами: $N_{(3)}-H...Cl$ ($-x, -y, -1-z$) = 3,096 Å, угол при H = 143° ; $N_{(4)}-H...Cl$ = 3,028 Å, $H...Cl = 2,08$ Å; угол 155° . В кристалле отсутствуют значимые межмолекулярные взаимодействия между димерами (рис. 2). Семичленный цикл характеризуется набором торсионных углов (начиная со связи $N_{(1)}-C_{(2)}$) $-6,1^\circ$; $62,0 - 60,8^\circ$; $-9,4^\circ$; $46,0, 2,3^\circ$; $-48,7^\circ$, которые характерны для 1,4-бензодиазепинов [3], имеющих конформацию ванны. Атомы $C_{(12)}$ и $O_{(2)}$ находятся в *цис*-конфигурации с диэдральным углом по фрагменту $C_{(12)}-N_{(1)}-C_{(2)}-O_{(2)}$, равным $5,1^\circ$. Оксадиазольный пятичленный гетероцикл практически плоский, максимальное отклонение от среднеквадратичной плоскости, проведенной через его атомы, в пределах от $-0,067$ до $-0,077$ Å (для $N_{(3)}$ и $C_{(14)}$ соответственно). Расстояния (см. табл. 2) указывают на большую степень делокализации электронной плотности в нем. Так, формально двойная $N_{(2)}-C_{(13)}$ связь и $N_{(3)}-C_{(14)}$ равны 1,28 и 1,27 Å соответственно. Расстояния C—O равны 1,39 и 1,46 Å (связи $C_{(13)}-O$ и $C_{(14)}-O_{(3)}$). Два ароматических цикла составляют между собой диэдральный угол $113,4^\circ$. Оксадиазольный заместитель при $N_{(1)}$ с бромфенильным кольцом составляет диэдральный угол $67,1^\circ$, с фенильным кольцом $-51,4^\circ$. Мы считаем, что значения этих углов определяются в основном упаковочными условиями.

Вся молекула выступает как катион с локализацией протона у $N_{(4)}$ (рис. 1). Его локализация практически не сказывается на расстояниях $N_{(4)}-C_{(5)}$ и $N_{(4)}-C_{(3)}$ (см. табл. 2) по сравнению с другими 1,4-бензодиазепин-2-онами [1, 3].

В экспериментах на животных установлено, что соединение IV обладает отчетливым противосудорожным действием в дозах $ED_{50} = 0,5$ мг/кг по тесту антагонизма с коразолом, не оказывает угнетающего влияния на ориентировочно-исследовательское поведение животных в открытом поле и в дозах 4...5 мг/кг не потенцирует спотворное действие нембутала, $LD_{50} > 600$ мг/кг.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Bruker AM-250 (250 МГц), внутренний стандарт TMS в $CDCl_3$, ИК спектры — в таблетках KBr на спектрометре Spесord M-80. Масс-спектры зарегистрированы на приборе МХ-1321 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. УФ спектры

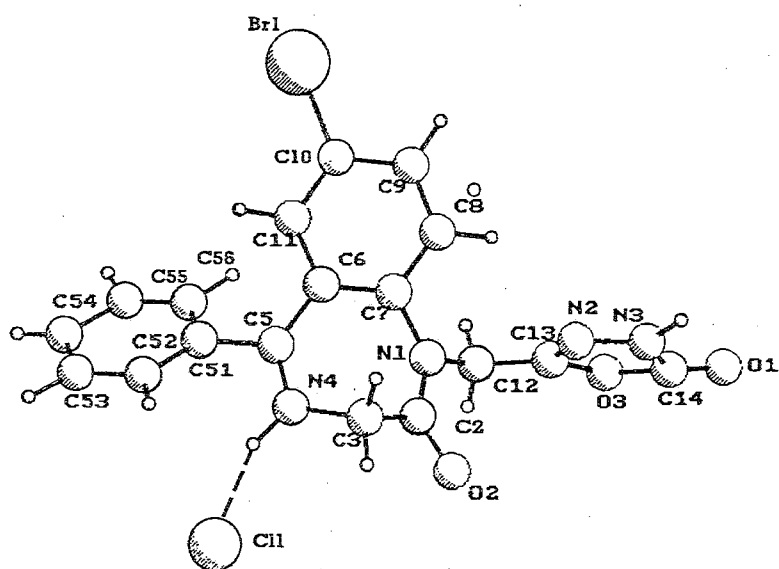


Рис. 1. Молекулярная структура 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она

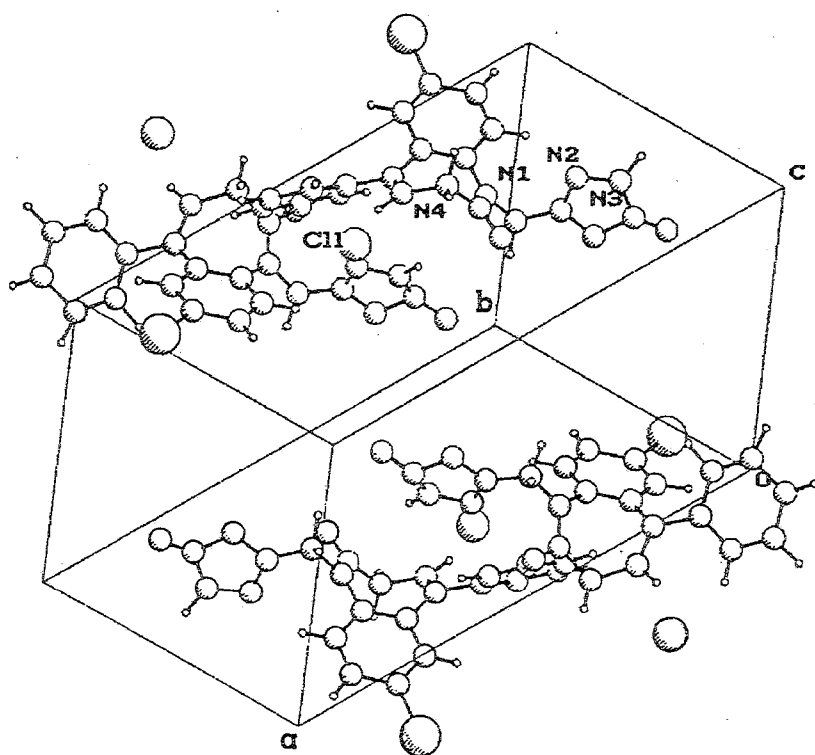


Рис. 2. Упаковка в молекулярной ячейке димерных структур для 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она

записаны на спектрометре Specord M-40 в метаноле ($C = 1 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Индивидуальность соединений контролировали в тонком слое на пластинах Silufof UV-254, элюент хлороформ—гексан—ацетон, 2 : 2 : 1. Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре РЭД-4, Мокс ($\mu = 22,72 \text{ см}^{-1}$)—излучение с кристалла $0,4 \times 0,4 \times 0,7$ мм. Всего зарегистрировано 859 рефлексов, из которых с $I \geq 3\delta$ (I) использовано для уточнения и определения структуры соединения IV. Структура решена методом тяжелого атома из анализа функции Патерсона. Уточнение проведено в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода найдены объективно, но не уточнялись. Малый объем экспериментального материала определил уточнение ароматических циклов как жестких с фиксированными расстояниями.

Гидрохлорид 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IV, $C_{18}H_{14}BrClN_4O_3$). К раствору 3,87 г (0,01 моль) гидазепама (III) в 100 мл сухого хлороформа, охлажденному до -5°C добавляют 10 мл толуольного раствора $SOCl_2$ (0,01 моль), реакционную смесь перемешивают 1 ч. По завершении реакции хлороформ упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из этилового спирта и получают 2,1 г сырого гидрохлорида IV, который далее растворяют в хлороформе, промывают 0,1 н. раствором соды до pH 7, затем водой. Хлороформ упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из этилового спирта и получают 1,45 г (выход 36,1%, $T_{\text{пл}} 164...165^\circ\text{C}$) 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она IV.

Т а б л и ц а 1

Координаты атомов в структуре гидрохлорида
1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-
1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IV) ($\times 10^4$)

Атом	x/a	y/b	z/c
Br	1500(2)	2225(5)	544(3)
Cl	1908(5)	2585(12)	-6746(7)
O(1)	239(19)	-6270(40)	-3220(29)
O(2)	1024(14)	-1401(28)	-5257(19)
O(3)	1039(15)	-4867(30)	-3422(21)
N(1)	1368(14)	-1212(27)	-3565(18)
N(2)	222(18)	-2705(36)	-3191(24)
N(3)	-137(17)	-3767(36)	-3102(24)
N(4)	1665(15)	1453(29)	4540(22)
C(2)	1120(21)	-649(45)	-4513(32)
C(3)	935(21)	933(43)	-4698(26)
C(5)	2030(20)	1295(40)	-3608(25)
C(6)	1726(10)	847(24)	-2662(12)
C(7)	1402(10)	-332(24)	-2658(12)
C(8)	1105(10)	-739(24)	-1710(12)
C(9)	1133(10)	34(24)	-766(12)
C(10)	1458(10)	1212(24)	-769(12)
C(11)	1754(10)	1619(24)	-1718(12)
C(12)	1572(21)	-2728(42)	-3499(25)
C(13)	924(20)	-3358(41)	-3383(28)
C(14)	262(30)	-5040(61)	-3378(45)
C(51)	2728(11)	1905(27)	-3578(19)
C(52)	2796(11)	3070(27)	-4219(19)
C(53)	3473(11)	3509(27)	-4201(19)
C(54)	4082(11)	2785(27)	-35843(19)
C(55)	4013(11)	1620(27)	-2901(19)
C(56)	3336(11)	1181(27)	-2919(19)

Длины связей (Å) и валентные углы в структуре
1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-
3Н-1,4-бензодиазепин-2-она (IV)

Связь	Длина	Угол	ω
Br—C(10)	1,91(2)	C(13)—O(3)—C(14)	104(3)
O(2)—C(2)	1,21(5)	C(2)—N(1)—C(12)	116(3)
O(3)—C(14)	1,46(6)	N(3)—N(2)—C(13)	106(3)
N(1)—C(7)	1,42(3)	C(3)—N(4)—C(5)	121(3)
N(2)—N(3)	1,34(5)	O(2)—C(2)—C(3)	117(4)
N(3)—C(14)	1,27(7)	N(4)—C(3)—C(2)	109(3)
N(4)—C(5)	1,32(4)	N(4)—C(5)—C(51)	115(3)
C(5)—C(6)	1,41(4)	C(5)—C(6)—C(7)	122(2)
C(12)—C(13)	1,46(5)	N(1)—C(7)—C(6)	124(2)
O(1)—C(14)	1,19(7)	Br—C(10)—C(9)	119(1)
O(3)—C(13)	1,39(5)	N(1)—C(12)—C(13)	114(3)
N(1)—C(2)	1,32(5)	O(3)—C(13)—C(12)	120(3)
N(1)—C(12)	1,39(5)	O(1)—C(14)—O(3)	114(5)
N(2)—C(13)	1,28(5)	O(3)—C(14)—N(3)	103(4)
N(4)—C(3)	1,54(5)	C(5)—C(51)—C(56)	117(2)
C(2)—C(3)	1,46(6)	C(2)—N(1)—C(7)	123(3)
C(5)—C(51)	1,52(4)	C(7)—N(1)—C(12)	121(2)
(C—C)Ph	1,395	N(2)—N(3)—C(14)	115(4)
		O(2)—C(2)—N(1)	122(4)
		N(1)—C(2)—C(3)	121(3)
		N(4)—C(5)—C(6)	123(3)
		C(6)—C(5)—C(51)	121(3)
		C(5)—C(6)—C(11)	118(2)
		N(1)—C(7)—C(8)	116(2)
		Br—C(10)—C(11)	121(1)
		O(3)—C(13)—N(2)	111(3)
		N(2)—C(13)—C(12)	129(2)
		O(1)—C(14)—N(3)	136(2)
		(C—C—C)Ph	128

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яворский А. С. Дис.... д-ра хим. наук. — Одесса, 1990. — 58 с.
2. Гидазепам / Андронати С. А., Воронина Т. А., Головенко Н. Я. и др. — Киев: Наукова думка, 1992. — 58 с.
3. Яворский А. С., Прокопенко И. А., Чепелев В. М. / Одесса, 1986. С.1.— Деп. ВИНТИ, №7429В-86.

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 270080

Поступило в редакцию 17.03.95

Институт прикладной физики
АН Республики Молдова,
Кишинев 277028