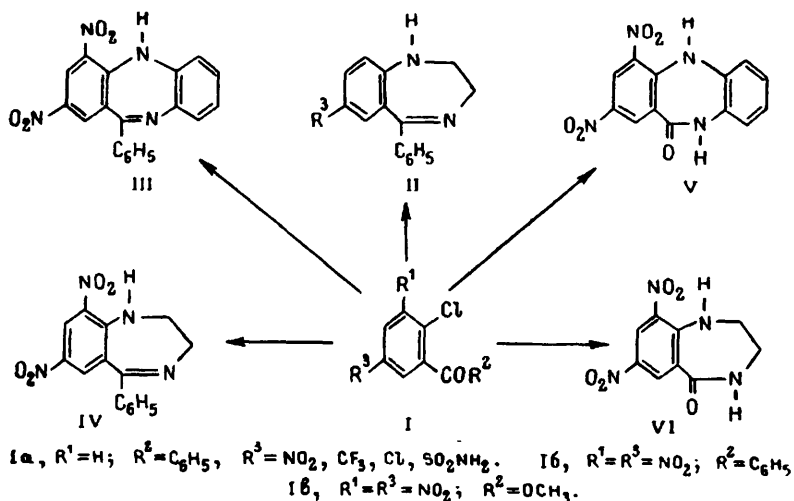


СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,7,9-ДИНИТРО-5-ФЕНИЛ-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНА И ЕГО БЕНЗО[*b*]АНАЛОГОВ

А. А. Дворкин, Ю. А. Симонов, Э. И. Иванов,
Г. В. Федорова, Р. Ю. Иванова

В литературе имеются лишь отдельные сведения о получении 1,4-бенздиазепинов (II) взаимодействием 5-замещенных-2-хлорбензофенонов (Ia) с этилендиамином [1, 2].

Поскольку возможность использования в этой реакции других реагентов ранее не рассматривалась, было решено осуществить синтез соединений (III—VI) и изучить их структуру, так как известно, что фармакологические свойства физиологически активных веществ зависят от их геометрии [3]. Синтез соединений (III—VI) осуществлен по приведенной схеме:



Производные (III—VI) легко образуются при нагревании исходных хлорбензолов (Iб, в) с соответствующими диаминами в среде подходящего органического растворителя.

Как и следовало ожидать, реакция протекает быстрее и в более мягких условиях, чем в случае 5-замещенных-2-хлорбензофенонов [1, 2], что объясняется большей подвижностью атома хлора в соединениях (Iб, в). Это позволило использовать в данном синтезе наряду с этилендиамином и *o*-фенилендиамин, расширив тем самым границы применения рассматриваемой реакции. Строение синтезированных веществ (III—VI) подтверждено данными ИК спектров, состав — данными элементного анализа, чистота контролировалась методом ТСХ. Молекулярные массы соединений (III—VI), измеренные масс-спектрометрически, соответствуют рассчитанным. Некоторые характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, 2.

Структура бенздиазепина (IV) доказана методом рентгеноструктурного анализа. Вырастить кристаллы для дифракционного эксперимента требуемых размеров в случае соединений (III, V, VI) не удалось.

Проекция структуры на плоскость сопряженного бензольного кольца для соединения (IV) приведена на рисунке. Конформация 7-членного гетероцикла — *звистованная лодка*. Величина отклонения от идеальной конформации $\Delta s = \sqrt{(T_0^2 + (T_1 + T_2)^2)}/4$, где T_i — торсионные углы по гетероциклу, равна 18,3°. Эта величина значительно больше, чем для про-

ТАБЛИЦА 1

Константы, выходы, данные элементного анализа соединений (III—VI)

| № соединения | Выход, % | Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации) | Найдено, % | | | Формула | Вычислено, % | | |
|--------------|----------|--|------------|------|-------|----------------------|--------------|------|-------|
| | | | С | Н | N | | С | Н | N |
| III | 79 | 264 (толуол) | 63.25 | 3.51 | 15.40 | $C_{19}H_{12}N_4O_4$ | 63.30 | 3.33 | 15.56 |
| IV | 72 | 179 (этанол) | 57.10 | 4.00 | 17.25 | $C_{15}H_{12}N_4O_4$ | 57.60 | 3.85 | 17.90 |
| V | 68 | 304 (этанол) | 51.74 | 2.60 | 18.10 | $C_{13}H_8N_4O_5$ | 52.00 | 2.67 | 18.67 |
| VI | 65 | 280 (ацетон) | 42.70 | 3.26 | 22.38 | $C_9H_8N_4O_5$ | 42.86 | 3.17 | 22.20 |

изводных 1,4-бенздиазепин-2-онов, в которых, в зависимости от природы заместителей в положении I, она достигает 11.3° [4].

Отдельные молекулы в кристалле, связанные плоскостью скользящего отражения a , объединены в цепи системой водородных связей $N^1H \cdots O^1N^{3*}$ 3.086 \AA (длины связей $N-H$ 1.00, $H \cdots O$ 2.31 \AA ; угол $N-H-O$ 134°).

Кроме того, тот же атом водорода при N^1 участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи $N^1H \cdots O^2N^2$ 2.622 \AA (длины связей $N-H$ 1.00, $H \cdots O$ 1.87; угол $N-H-O$ 129°).

ТАБЛИЦА 2

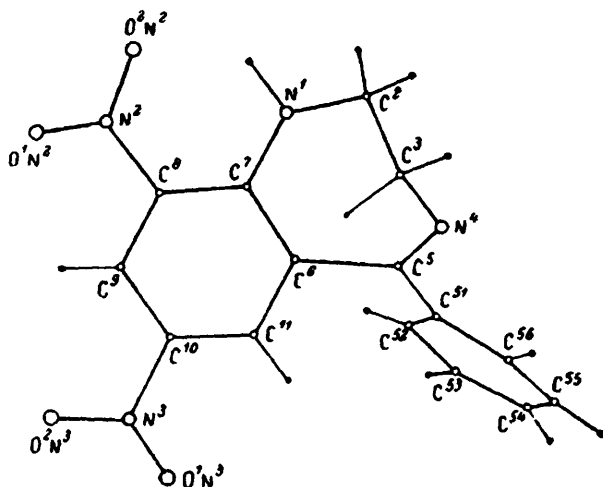
ИК спектры соединений (III—VI)

| № соединения | Полосы ИК спектра, cm^{-1} |
|--------------|--|
| III | 3350 ($=N-H$); 1600 ($=C=N-$); 1590 (C—C аром. кольца); 1300, 1220 ($-NO_2$); 780, 710 (C—H) |
| IV | 3300 ($=N-H$); 1590 (C—C аром. кольца); 1580 ($=C=N-$), 1420, 1300 ($-NO_2$) |
| V | 3450, 3350 ($-N-H$); 1650 ($=C=O$); 1500, 1320 (NO_2); 1400 (C—C аром. кольца); 1250, 1130 ($-C-N=$) |
| VI | 3000 ($=N-H$); 2320 ($=C=N$); 1650 ($=C=O$); 1550, 1300 ($-NO_2$) |

Таким образом, протон при N в положении I участвует в двух водородных связях. Расстояния и валентные углы в гетероцикле в сравнении с полученными в медазепаме и его производных [5, 6] отличаются по некоторым связям. Так длины связей C^2-C^3 1.335; C^5-C^6 1.512; C^6-C^7 1.463; C^7-N^1 1.346 \AA (соответствующие расстояния, приведенные в работах [5, 6], равны: 1.493—1.512, 1.479—1.492, 1.416—1.422 и 1.388—1.406 \AA). Возможно, это связано с перераспределением электронной плотности из-за замены метильной группы на атом водорода у N^1 . Что касается углов в гетероцикле, то различия достигают $4-5^\circ$. Угол $C^7-N^1-C^2$ равен 128.1° по сравнению с $118.9-120.6^\circ$ в медазепаме [5, 6]. Такой угол типичен для 1,4-бенздиазепин-2-ионов с атомом водорода в позиции I [7].

В случае торсионных углов различия достигают 40° для связи $C^6-C^7-N^1-C^2$ 20.0° . Более того, следует заметить, что во всех, кроме указанных в работах [8, 9], производных 1,4-бенздиазепинов эта величина не превышает 40° . В работе [9] эта величина еще меньше (5.7°). Таким образом, соединения 2,3-дигидро-1,4-бенздиазепины более конформационно подвижны по сравнению с 1,4-бенздиазепин-2-онами.

Диэдрический угол между ароматическими циклами равен 116.4° . Нитрогруппы практически копланарны бензогруппе, составляя с ней углы 3.7° (N^2) и 2.9° (N^3); между собой они составляют угол 4.4° . Такое расположение обеспечивает их π -сопряжение. По-видимому, копланарность группы в положении 9 обеспечивается внутримолекулярной H-связью.



Проекция структуры на плоскость сопряженного бензольного кольца и нумерация атомов в молекуле 7,9-динитро-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Spesord 75-IR в таблетках КВг в интервале измерения $4000-400\text{ см}^{-1}$, призма КВг. Масс-спектры получены на масс-спектрометре МХ-1320 в режиме прямого ввода при ионизирующем напряжении 70 эВ и температурах на $40-50^\circ\text{C}$ ниже температур плавления веществ. Хроматографический контроль осуществлялся на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон: гексан (1 : 3).

Для дифракционного эксперимента выбран кристалл соединения (IV), выращенный в толуольном растворе, размерами $0.15 \times 0.45 \times 1.1\text{ мм}$. Параметры элементарной ячейки уточнены на четырехкружном автодифрактометре РЭД-4 и равны: $a\ 15.080(10)$, $b\ 10.866(4)$, $c\ 8.647(4)\ \text{Å}$; $\gamma\ 91.65(3)^\circ$. Пространственная группа $P2_1/a$, ρ (рент) $1.464\text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$ для $Z=4$ состава $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$.

Дифракционный эксперимент проведен на автодифрактометре РЭД-4 (MoK_α -монохроматизированное излучение, $\sin \theta/\lambda \leq 0.65\ \text{Å}^{-1}$, ω -метод с постоянной скоростью сканирования 8 град/мин). Всего получено 1865 рефлексов с $I(hkl) > 3\sigma(1)$, при пересчете к $F(hkl)$ учитывался L_p -фактор, поглощение и экстинкция не учитывались. В расчете использовано 1730 ненулевых независимых рефлексов. Структура решена прямым методом по программе MULTAN. Из первого E-синтеза были выявлены все неводородные атомы структуры. Структура уточнена МИК в анизотропном приближении (атомы водорода, локализованные из данных разностного синтеза Фурье, уточнялись изотропно) с единичной весовой схемой до $R\ 0.053$.

Координаты базисных атомов структуры приведены в табл. 3, геометрические параметры молекулы сведены в табл. 4 и 5.

1,3-Динитро-5-фенил-11H-добенз [b, f]-1,4-диазепин (III). К раствору 0.01 моля соединения (I) в хлороформе добавляли раствор 0.012 моля *o*-фенилендиамина в хлороформе и кипятили при перемешивании 35 мин. После уваривания растворителя сухой остаток растворили в толуоле и кипятили 2.5 ч. Раствор фильтровали и охлаждали. На следующий день отфильтровывали вишневые кристаллы.

7,9 - Динитро - 5 - фенил - 1,2 - дигидро - 3H - 1,4 - бензодиазепин (IV). К раствору 10 г соединения (I) в 150 мл хлороформа добавляли сразу при сильном перемешивании раствор 10 мл этилендиамина

ТАБЛИЦА 3
Координаты базисных атомов ($\times 10^4$) в бензодиазепине (IV)

| Атом | x/a | y/b | z/c |
|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| N ¹ | 4709 (3) | 3113 (4) | 1275 (5) |
| C ² | 4678 (3) | 2123 (4) | 126 (6) |
| C ³ | 5608 (4) | 1675 (4) | -265 (6) |
| N ⁴ | 5898 (3) | 811 (3) | 920 (5) |
| C ⁵ | 6060 (3) | 1221 (4) | 2268 (6) |
| C ⁶ | 6048 (3) | 2555 (4) | 2763 (5) |
| C ⁷ | 5362 (3) | 3400 (4) | 2284 (5) |
| C ⁸ | 5438 (3) | 4609 (4) | 2986 (5) |
| C ⁹ | 6128 (3) | 4982 (4) | 3936 (5) |
| C ¹⁰ | 6771 (3) | 4155 (4) | 4288 (5) |
| C ¹¹ | 6715 (3) | 2949 (4) | 3741 (5) |
| N ² | 4758 (3) | 5539 (3) | 2697 (5) |
| O ¹ N ² | 4990 (3) | 6563 (3) | 3285 (5) |
| O ² N ² | 4091 (3) | 5285 (4) | 1917 (6) |
| N ³ | 7506 (3) | 4537 (3) | 5276 (5) |
| O ¹ N ³ | 8060 (2) | 3774 (3) | 5633 (5) |
| O ² N ³ | 7559 (3) | 5608 (3) | 5722 (5) |
| C ⁵¹ | 6318 (3) | 299 (4) | 3464 (6) |
| C ⁵² | 6090 (3) | 407 (4) | 5002 (6) |
| C ⁵³ | 6283 (4) | -521 (5) | 6052 (7) |
| C ⁵⁴ | 6718 (4) | -1550 (5) | 5541 (7) |
| C ⁵⁵ | 6960 (4) | -1664 (4) | 4028 (7) |
| C ⁵⁶ | 6768 (3) | -748 (4) | 2972 (7) |
| HN ¹ | 4237 (35) | 3720 (48) | 1068 (65) |

в 70 мл этанола, перемешивали 20 мин, затем избыток этилендиамина отмывали водой (150 мл \times 2), хлороформ упаривали в вакууме, а остаток кипятили в 150 мл толуола 1 ч с ловушкой Дина—Старка. Раствор фильтровали горячим. При охлаждении выпали оранжевые кристаллы.

ТАБЛИЦА 4
Межатомные расстояния в бензодиазепине (IV)

| Длины связей, Å | | Длины связей, Å | | Длины связей, Å | |
|---|-----------|----------------------------------|-----------|---|-----------|
| N ¹ —C ² | 1.464 (6) | N ¹ —C ⁷ | 1.346 (6) | N ¹ —HN ¹ | 1.00 (5) |
| C ² —C ³ | 1.535 (8) | C ³ —C ⁴ | 1.465 (7) | N ⁴ —C ⁵ | 1.269 (6) |
| C ⁵ —C ⁶ | 1.512 (6) | C ⁶ —C ⁷ | 1.463 (6) | C ⁷ —C ⁸ | 1.449 (6) |
| C ⁸ —C ⁹ | 1.378 (7) | C ⁹ —C ¹⁰ | 1.375 (6) | C ¹⁰ —C ¹¹ | 1.393 (6) |
| C ⁵ —C ¹¹ | 1.373 (7) | N ² —C ⁸ | 1.481 (6) | N ² —O ¹ N ² | 1.234 (5) |
| N ² —O ² N ² | 1.236 (6) | N ³ —C ¹⁰ | 1.452 (6) | N ³ —O ¹ N ³ | 1.233 (5) |
| N ³ —O ² N ³ | 1.227 (5) | C ⁵ —C ⁵¹ | 1.499 (7) | C ⁵¹ —C ⁵² | 1.380 (8) |
| C ⁵¹ —C ⁵⁶ | 1.407 (7) | C ⁵² —C ⁵³ | 1.394 (8) | C ⁵³ —C ⁵⁴ | 1.384 (8) |
| C ⁵⁴ —C ⁵⁵ | 1.366 (9) | C ⁵⁵ —C ⁵⁶ | 1.387 (7) | | |

1,3 - Динитро - 5,6 - дигидро - 11H - дибенз [b, f] - 1,4 - диазепин - 5 - он (V) получен взаимодействием раствора 0.05 моля соединения (II) в 50 мл метанола и 0.07 моля раствора о-фенилендиамина в 100 мл метанола при кипячении в течение 1 ч. После охлаждения отфильтровывали кристаллы красного цвета.

7,9 - Динитро - 1,2,4,5 - тетрагидро - 1H - 1,4 - бенздиазепин - 5 - он (VI) получен при кипячении в течение 1 ч раствора 0.05 моля соединения (II) в 50 мл метанола и раствора 0.07 моля этилендиамина в 100 мл метанола. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

ТАБЛИЦА 5
Величины валентных и некоторых торсионных углов
в бенздиазепине (IV)

| Углы, град | Углы, град |
|--|--|
| C ² -N ¹ -C ⁷ 128.1 (4) | C ² -N ¹ -HN ¹ 111.0 (3) |
| C ⁷ -N ¹ -HN ¹ 119 (3) | N ¹ -C ² -C ³ 111.8 (4) |
| C ² -C ³ -N ⁴ 109.9 (4) | C ³ -N ⁴ -C ⁵ 118.4 (4) |
| N ⁴ -C ⁵ -C ⁶ 126.1 (4) | N ⁴ -C ⁵ -C ⁵¹ 116.7 (4) |
| C ⁶ -C ⁵ -C ⁵¹ 117.1 (4) | C ⁵ -C ⁶ -C ⁷ 123.3 (4) |
| C ⁵ -C ⁶ -C ¹¹ 116.4 (4) | C ⁷ -C ⁶ -C ¹¹ 120.2 (4) |
| N ¹ -C ⁷ -C ⁶ 124.3 (4) | N ¹ -C ⁷ -C ⁸ 121.3 (4) |
| C ⁶ -C ⁷ -C ⁸ 114.3 (4) | C ⁷ -C ⁸ -C ⁹ 123.7 (4) |
| C ⁷ -C ⁸ -N ² 120.6 (4) | C ⁹ -C ⁸ -N ² 115.5 (4) |
| C ⁸ -C ⁹ -C ¹⁰ 118.6 (4) | C ⁹ -C ¹⁰ -C ¹¹ 121.0 (4) |
| C ⁹ -C ¹⁰ -N ³ 119.3 (4) | C ¹¹ -C ¹⁰ -N ³ 119.5 (4) |
| C ⁶ -C ¹¹ -C ¹⁰ 121.7 (4) | C ⁸ -N ² -O ¹ N ² 116.6 (4) |
| C ⁸ -N ² -O ² N ² 120.9 (4) | O ¹ N ² -N ² -O ² N ² 122.3 (4) |
| C ¹⁰ -N ³ -O ¹ N ³ 118.8 (4) | C ¹⁰ -N ³ -O ² N ³ 118.9 (4) |
| O ¹ N ³ -N ³ -O ² N ³ 122.1 (4) | C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵² 122.5 (4) |
| C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵⁶ 118.1 (4) | C ⁵² -C ⁵¹ -C ⁵⁶ 119.1 (5) |
| C ⁵¹ -C ⁵² -C ⁵³ 120.5 (5) | C ⁵² -C ⁵³ -C ⁵⁴ 119.3 (5) |
| C ⁵³ -C ⁵⁴ -C ⁵⁵ 120.8 (5) | C ⁵⁴ -C ⁵⁵ -C ⁵⁶ 120.2 (5) |
| C ⁵⁵ -C ⁵⁶ -C ⁵¹ 119.7 (5) | |
| N ¹ -C ² -C ³ -N ⁴ 81.1 | N ⁴ -C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵² -146.4 |
| C ² -C ³ -N ⁴ -C ⁵ -68.2 | N ⁴ -C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵⁶ 30.1 |
| C ³ -N ⁴ -C ⁵ -C ⁶ -4.7 | C-C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵² 35.6 |
| N ⁴ -C ⁵ -C ⁶ -C ⁷ 42.6 | C ⁶ -C ⁵ -C ⁵¹ -C ⁵⁶ -147.9 |
| C ⁵ -C ⁶ -C ⁷ -N ¹ -4.9 | C ⁶ -C ⁷ -N ¹ -C ² -20.0 |

Выводы

1. Взаимодействием 1,2-диаминов с производными 2-хлор-3,5-динитробензойной кислоты синтезированы 7,9-динитро-1,4-бензодиазепины и их бензо[*b*]аналоги.

2. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, конформация 7,9-динитро-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепина — *твистованная лодка* с практически копланарными с бензольным ядром нитрогруппами. Установлена большая конформационная подвижность 2,3-дигидро-1,4-бензодиазепинов по сравнению с 1,4-бензодиазепин-2-онами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Sternbach L., Archer G., Reeler E. — J. Org. Chem., 1963, vol. 28, p. 3013.
- [2] Пат. 3538082, США. — РЖХим., 1971, т. 14, II 464П.
- [3] Богатский А. В., Андронати С. А., Головенко П. Я. Транквилизаторы. — Киев: Наукова думка, 1980, с. 83.
- [4] Camerman A., Camerman N. — J. Am. Chem. Soc., 1972, vol. 94, p. 268—272.
- [5] Channon P., Hamor T., Martin I. L. — Acta cryst. (B), 1980, vol. 36, p. 898—902.
- [6] Gilli G., Bertolasi V., Sacerdoti M., Borea P. A. — Acta cryst. (B), 1978, vol. 34, p. 3793—3795.
- [7] Андронати С. А., Дворкин А. А., Коротенко Т. И., Воронина Т. А., Симонов Ю. А., Шибанова Т. А. — ХГС, 1982, № 7, с. 985.
- [8] Butcher H. I., Tamor T. A. — Acta cryst. (C), 1985, vol. 41, p. 1081—1083.
- [9] Petcher T. F., Widmer A., Maltzel U., Zeugner H. — Acta cryst. (C), 1983, vol. 41, p. 909—912.

Физико-химический институт
имени А. В. Богатского
Академии наук Украинской ССР
Одесса

Поступило в Редакцию
5 сентября 1986 г.