



УДК 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
7-БРОМ-5-(О-ХЛОРФЕНИЛ)-1,3-ДИГИДРО-2Н-1,4-
БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНА

Карпетян А. А., Андрианов В. Г., Стручков Ю. Т.

*Институт элементоорганических соединений
Академии наук СССР, Москва*

Богатский А. В., Андриати С. А., Коротенко Т. И.

Физико-химический институт Академии наук УССР, Одесса

Проведено полное рентгеноструктурное исследование (диффрактометр, анизотропное уточнение по 1878 отражениям, выявлены атомы Н, R 0,056) нового транквилизатора — 7-бром-5-(*о*-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-он. Детально рассмотрены геометрия и конформация молекулы, оказавшиеся весьма сходными с найденными в структурах других производных бенздиазепина с близким физиологическим действием. Исследованная молекула представляет собой неплоский 7-членный лактам, конденсированный с плоским бромфенильным кольцом и имеющий плоский хлорфенильный заместитель, повернутый вокруг связи с гетероциклом на угол $51,5^\circ$. В кристалле молекулы объединены в димеры водородными связями N—H...O длиной 2,85 Å.

Производные 1,4-бенздиазепина обладают транквилизирующими, спотворными и противосудорожными свойствами [1]. Было показано, что уровень активности и фармакологический спектр этих соединений существенно зависят от стереохимических факторов [2].

Как было установлено в работе [3], различия в активности стереоизомеров хиральных бенздиазепинов определяются стереоспецифичностью их связывания с рецепторами. По-видимому, тонкие стереохимические различия *орто*- и *мета*-изомеров 7-галоген-5-(галогено)фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-онов прежде всего обуславливают резкие различия в уровне их активности [4]. В связи с указанным исследованием в области стереохимии соединений данного класса имеют важное значение не только для стереохимии гетероциклов, но и для выяснения механизма взаимодействия психотропных препаратов данного класса с рецепторами центральной нервной системы.

В данной работе для установления реальной конфигурации молекулы нами проведено рентгеноструктурное исследование нового транквилизирующего, спотворного и противосудорожного средства — 7-бром-5-(*о*-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-он (феназелама) [5, 6]. Строение вещества было подтверждено методами ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ПМР [5]. Методами ИК-спектроскопии и дипольных моментов по аналогии с работой [7] было показано, что амидная группа данного вещества имеет *s-цис*-конфигурацию и его

молекулы в неполярных растворителях циклически димеризованы за счет водородных связей между амидными группами.

Ранее с целью выяснения возможной корреляции между конформацией молекулы и физиологическим действием были исследованы кристаллические структуры следующих 6 производных 1,3-дигидро-5-фенил-2Н-4,4-бенздиазепин-2-она (в скобках указаны заместители и их положения): диазепам (7-Cl, 1-CH₃) [8], оксазепам (7-Cl, 3-OH) [9], лоразепам (7-Cl, 3-OH, 2-Cl) [10], нитразепам (7-NO₂) [11], дихлордиазепам (1-CH₃) [12], 4'-фтородиазепам (7-Cl, 1-CH₃, 4'-F) [12].

Геометрия молекулы с тепловыми эллипсоидами и структурной нумерацией атомов (отличающейся из соображений удобства от химической) показана на рис. 1. Молекулу можно описать как неплоский 7-членный лактам, конденсированный с плоским бромфенильным кольцом и имеющий плоский хлорфенильный заместитель. Уравнения средних плоскостей плоских фрагментов молекулы, выход атомов из них и двугранные углы между ними приведены в табл. 1.

Торсионные углы вокруг связей неплоского 7-членного гетероцикла приведены на рис. 1. В гетероцикле имеются два практически плоских фрагмента, включающих кратные связи — N(8)C(5)C(6)C(13) (плоскость IV в табл. 1) и C(6)C(13)N(12)C(11) (плоскость V), а также фрагмент с «пептидной» связью C(5)N(8)C(9)C(11) (плоскость VII); плоским является также и окружение карбонильного углерода — группировка N(8)C(9)C(11)O(10) (плоскость VI). В целом конформация гетероцикла может быть названа ваннообразной: атомы N(8), C(5), C(6) и C(13) расположены практически в одной плоскости, от которой атомы C(9), C(11) и N(12) отклонены в одну сторону (см. плоскость I в табл. 1).

Длины связей и валентные углы со стандартными отклонениями показаны на рис. 2. Оба атома азота N(8) (внутрициклический угол 125,2(6)°) и N(12) (сумма углов 359,7°) тригональные. Длины связей C(11)—N(12) и 1,47(1) Å и C(5)—N(8) 1,41(1) Å в пределах точности совпадают со стандартными значениями соответственно для ординарной связи в насыщенных гетероциклах 1,472(5) Å [13] и для связи, соединяющей атом азота с ароматическим ядром (1,43(1) Å [13]). Двойная связь C(13)=N(12) имеет также нормальную длину 1,28(1) Å (стандартное значение 1,25–1,27 Å [14]), но связь C(9)—N(8) несколько удлинена (1,38(1) Å) по сравнению с типичной «пептидной» N—CO (1,333(5) Å [13]), вероятно, из-за мезомерного взаимодействия неподеленной пары азота с бензольным ядром и вхождения атома азота в неплоский 7-членный гетероцикл (внутрициклические углы при атомах C(9) 114,3(6)° и C(8) 125,2(6)° заметно отличаются от идеального значения 120°).

Длины связей C(2)—Br(1) 1,898(7) Å и C(19)—Cl(20) 1,763(7) Å несколько больше стандартных значений (1,85(1) и 1,70(1) Å соответственно [13]), что согласуется со значительным выходом атомов галогенов

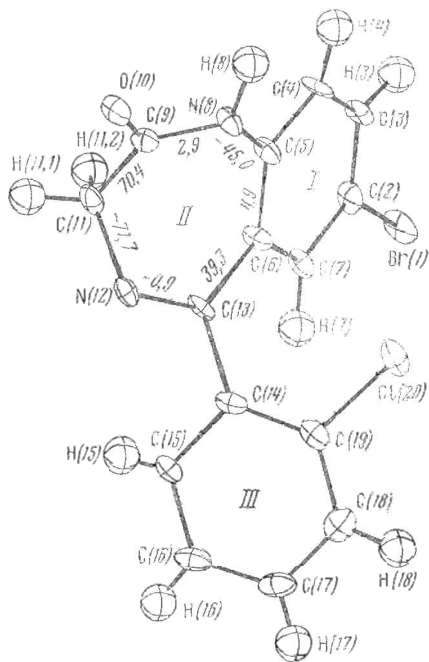


Рис. 1. Химическая структура молекулы и величины торсионных углов в 7-членном гетероцикле. Неводородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний с p 0,5; для сфер атомов H использован вдвое меньший масштаб

Плоские фрагменты молекулы

Коэффициенты уравнений плоскостей $Ax+By+Cz-D=0$
в ортогональной системе координат

Плоскость	A	B	C	D
I	0,6607	-0,3653	-0,6558	1,7943
II	0,2730	-0,4386	-0,8562	1,6117
III	0,5512	-0,5329	-0,6421	1,3934
IV	0,6650	-0,3368	-0,6666	1,7274
V	0,2351	-0,8561	-0,4604	1,9633
VI	0,2139	0,0959	-0,9721	-0,3085
VII	0,2304	0,1153	-0,9662	-0,3861
VIII	0,1470	-0,1379	-0,9795	0,5328

Двугранные углы τ (град) между некоторыми плоскими
фрагментами

Плоскости	τ	Плоскости	τ
I-II	25,6	III-V	51,5
I-III	75,4	IV-V	41,3
I-IV	1,8	IV-VII	90,7
I-V	39,6	V-VI	65,4
II-III	50,7	V-VII	66,4

Отклонения Δ (Å) атомов от средних плоскостей

Атомы	Δ	Δ/σ	Атомы	Δ	Δ/σ
Плоскость I			Плоскость IV		
C(2)	-0,008	1,2	N(8)	0,007	1,2
C(3)	-0,008	1,1	C(5)	-0,021	3,0
C(4)	0,014	2,0	C(6)	0,018	2,7
C(5)	-0,005	0,7	C(13)	-0,008	1,3
C(6)	-0,008	1,4	Плоскость V		
C(7)	0,016	2,4	C(6)	-0,001	0,2
Br(1) *	-0,138	180,5	C(13)	0,003	0,5
N(8) *	0,054	9,3	N(12)	-0,002	0,4
C(9) *	-0,689	99,8	C(11)	0,002	0,2
O(10) *	-0,624	131,7	Плоскость VI		
C(11) *	-1,566	212,3	N(8)	0	0
N(12) *	-0,748	137,4	C(9)	-0,001	0,2
C(13) *	-0,051	7,9	C(11)	0	0,1
Плоскость II			O(10)	0	0,1
C(5)	-0,249	35,6	Плоскость VII		
N(8)	0,288	49,6	C(5)	-0,007	1,0
C(9)	0,145	16,9	N(8)	0,010	1,7
C(11)	-0,667	90,4	C(9)	-0,013	1,9
N(12)	0,122	22,2	C(11)	0,007	0,9
C(13)	0,313	48,8	Плоскость VIII		
C(6)	-0,214	33,3	C(6)	0,188	29,0
C(4) *	-0,779	109,2	C(5)	-0,299	42,2
C(7) *	-0,699	102,2	N(8)	0,065	11,3
O(10) *	0,566	117,6	C(9)	0,130	19,2
C(14) *	1,025	157,2	C(11)	-0,164	22,0
Плоскость III					
C(14)	-0,015	2,3			
C(15)	0,016	2,3			
C(16)	-0,001	0,2			
C(17)	-0,016	2,0			
C(18)	0,013	1,7			
C(19)	0,004	0,5			
Cl(20) *	0,114	60,7			
C(13) *	-0,038	5,9			

* Атомы, не включенные в расчет среднеквадратичных плоскостей.

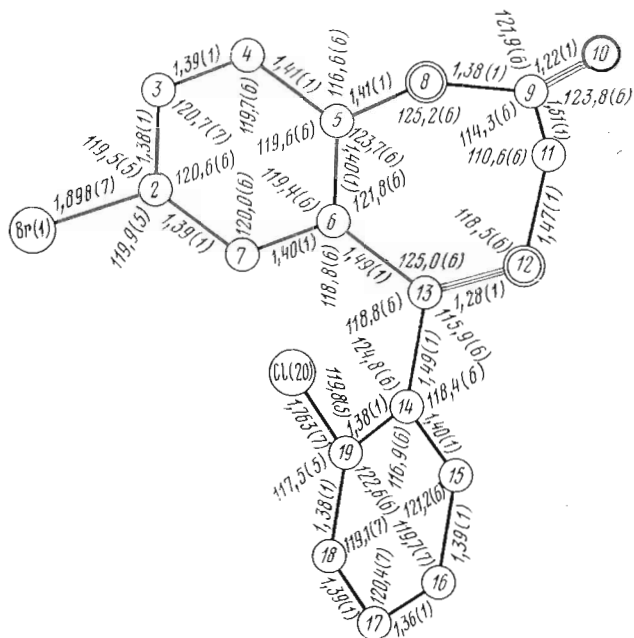


Рис. 2. Длины связей и валентные углы молекулы (в скобках даны стандартные отклонения)

из плоскостей бензольных ядер (табл. 1, плоскости I и III). Причиной отклонения связи C—Br от идеальной ориентации могут быть только межмолекулярные взаимодействия (см. ниже). Отклонение связи C—Cl и искажения валентных углов при атомах C(13), C(14) и C(19) вызваны внутримолекулярными стерическими затруднениями. Действительно, несмотря на поворот бензольного ядра C(14)—C(19) вокруг связи C(13)—C(14), в молекуле сохраняется укороченное невалентное расстояние Cl(20) ... C(6) 3,20 Å (равновесное ван-дер-ваальсово расстояние равно 3,60 Å [15]). Из-за этого поворота двугранный угол между плоскостями *o*-хлорфенильного кольца (плоскость III в табл. 1) и плоским фрагментом C(6)C(13)N(12)C(11) (плоскость V) составляет 51,5°. Угол между плоскостями двух бензольных колец равен 75,4°, а в молекуле диазепана [8], где эти стерические затруднения меньше (вместо атома Cl водород), этот угол составляет 54,7°.

Остальные длины связей и валентные углы обычные и не требуют особых комментариев. Длины связей C—H располагаются в интервале 0,76—1,04 Å, среднее значение составляет 0,93 Å.

Расположение молекул в кристалле показано на рис. 3. Активный атом водорода H(8) участвует в водородной связи N(8)—H(8) ... O(10) (N(8) ... O(10) 2,85(1) Å, N(8)—H(8) 1,10(9) Å, O(10) ... H(8) 2,26(9) Å, угол N(8)—H(8)—O(10) 162(7)°); длина этой связи близка к нормальной — 2,9 Å [16]. За счет водородных связей молекулы в кристалле образуют centrosymmetricheskie димеры. Аналогичная димеризация в кристалле за счет таких же водородных связей длиной 2,83 Å имеется в структуре пирразепана [11].

Все остальные межмолекулярные расстояния близки к обычным ван-дер-ваальсовым, хотя атом Br имеет два несколько сокращенных контакта — Br ... Br 3,787(1) и Br ... Cl 3,558(2) Å вместо равновесных расстояний 3,9 и 3,75 Å соответственно [17].

Геометрия (длины связей и валентные углы) фрагмента 1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-она в исследованной молекуле в пределах 1—2σ совпадает с найденной для других производных [8—12]. Одинакова и

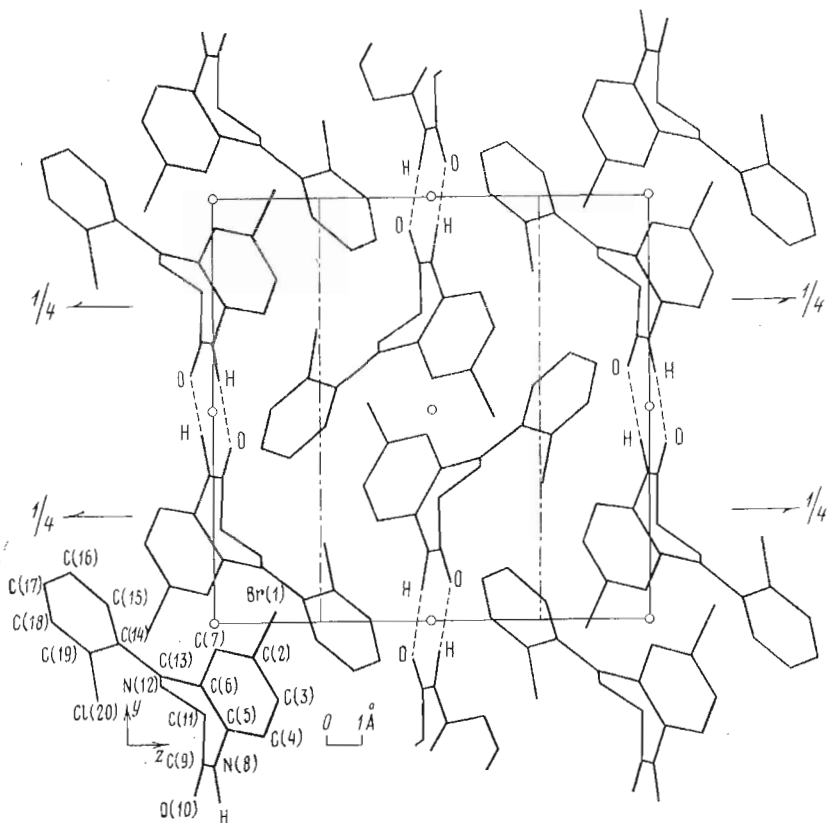


Рис. 3. Упаковка молекул в кристалле. Пунктирными линиями показаны водородные связи

конформация данного фрагмента у этих молекул, которые различаются только поворотом фенильного заместителя III, что уже отмечалось в работе [9].

Преимущественные конформации молекул феназепама и диазепама в растворе, по-видимому, сохраняют это различие, что может обуславливать более сильное специфическое связывание феназепама с рецепторами центральной нервной системы в сравнении с диазепамом. А это обстоятельство, в свою очередь, определяет различия в уровне активности феназепама и диазепама.

Экспериментальная часть

Рентгеновский эксперимент проведен при температуре -120°C на 4-кружном автоматическом дифрактометре «Syntex P2₁» (λMo , графитовый монохроматор).

Кристаллы моноклинные, a 10,157(9), b 11,66(1), c 12,01(1) Å, β 101,76(7) $^{\circ}$, V 1392,5(2,6) Å³, $\rho_{\text{выч}}$ 1,68 г/см³, Z 4 C₁₅H₁₀N₂OClBr, пространственная группа $P2_1/n$.

Интенсивности 2378 независимых отражений в области $1^{\circ} \leq \theta \leq 23,5^{\circ}$ измерены методом $\theta/2\theta$ -сканирования; в структурных расчетах, выполненных на мини-ЭВМ «ECLIPSE S/200» по программам «Syntex-EXTL», использовано 1878 отражений с $F^2 > 2\sigma$; поглощение не учитывалось. Структура расшифрована методом тяжелого атома и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении. В разностном синтезе выявлены атомы водорода, положения которых, од-

Координаты атомов ($\times 10^4$) * и температурные факторы ** неводородных атомов
В скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
Br(1)	4733(4)	316(1)	1485(1)	1,29(3)	2,05(3)	2,02(3)	-0,67(3)	-0,66(2)	-0,24(3)
C(2)	3168(6)	-867(6)	976(6)	0,89(27)	1,55(28)	1,34(31)	-0,36(23)	-0,13(23)	-0,24(28)
C(3)	3590(7)	-1903(6)	1536(6)	0,87(27)	2,12(33)	1,14(31)	-0,07(25)	-0,66(23)	0,21(27)
C(4)	2640(7)	-2759(6)	1220(6)	1,09(28)	1,53(36)	1,25(33)	0,19(25)	-0,75(24)	0,50(25)
C(5)	1518(7)	-2555(6)	340(6)	0,88(28)	1,06(27)	1,51(32)	0,15(23)	-0,33(24)	0,05(24)
C(6)	1393(6)	-1495(5)	-230(6)	0,87(26)	0,33(26)	0,85(28)	-0,16(22)	-0,25(22)	-0,08(22)
C(7)	2393(6)	-661(6)	82(6)	0,91(26)	1,20(28)	1,34(30)	-0,03(22)	-0,22(23)	-0,18(24)
N(8)	608(6)	-3476(5)	43(5)	1,09(24)	0,84(22)	1,87(28)	0,01(19)	-0,66(21)	-0,12(21)
C(9)	-773(7)	-3381(6)	-198(6)	1,42(29)	1,20(31)	1,10(31)	-0,04(24)	-0,03(24)	0,11(25)
O(10)	-1499(4)	-4214(4)	-409(4)	1,04(19)	1,28(19)	2,11(24)	-0,42(17)	-0,27(17)	0,21(18)
C(11)	-1284(7)	-2169(6)	-179(6)	1,06(29)	1,73(31)	1,03(31)	0,20(24)	-0,07(24)	-0,07(25)
N(12)	-1004(5)	-1514(4)	-1153(5)	0,86(22)	1,23(23)	1,12(25)	0,16(19)	-0,18(19)	-0,28(19)
C(13)	247(6)	-1227(6)	-1152(5)	1,01(27)	1,04(26)	0,74(29)	0,27(22)	-0,60(22)	-0,25(22)
C(14)	420(6)	-486(6)	-2116(6)	1,14(26)	1,31(29)	0,84(28)	-0,43(23)	-0,56(21)	-0,16(24)
C(15)	-405(7)	480(6)	-2388(6)	1,06(27)	1,59(31)	1,24(30)	0,08(25)	0,58(22)	-0,33(26)
C(16)	-240(7)	1226(6)	-3254(6)	1,88(32)	1,40(28)	1,29(36)	-0,17(26)	-0,43(28)	0,28(25)
C(17)	718(7)	1003(7)	-3875(6)	1,79(32)	2,11(34)	1,29(33)	-0,53(27)	-0,37(26)	0,43(27)
C(18)	1512(7)	28(6)	-3659(6)	1,62(30)	2,50(34)	1,20(30)	-0,66(25)	0,14(24)	-0,26(26)
C(19)	1354(7)	-690(6)	-2783(6)	1,25(28)	1,40(29)	1,29(31)	-0,19(23)	-0,33(23)	-0,33(24)
C(20)	2332(2)	-1952(2)	-2580(2)	1,72(8)	2,10(8)	2,03(8)	0,46(6)	0,21(6)	-0,17(7)
H(3)	4359(90)	-2021(73)	2011(77)						
H(4)	2035(83)	-3543(74)	1564(74)						
H(7)	2314(83)	108(74)	-370(73)						
H(8)	764(84)	-4396(74)	225(73)						
II(11,1)	-920(94)	-1860(73)	546(80)						
H(11,2)	-2385(91)	-2238(72)	-162(74)						
H(15)	-943(90)	614(78)	-2051(79)						
H(16)	-705(88)	1872(75)	-3448(76)						
H(17)	843(92)	1492(75)	-4414(80)						
H(18)	2121(83)	-1121(72)	-4162(76)						

* Номера атомов водорода соответствуют номерам неводородных атомов, с которыми они связаны.
** Тепловые колебания описываются функцией $T = \exp[-1/4(B_{11}h^2c^3 + \dots + 2B_{23}kh^2c^3)]$.

пако, были заданы из очевидных геометрических соображений и уточнены в изотропном приближении с постоянными $B_{\text{изо}} 4 \text{ \AA}^2$. Окончательные значения R 0,056, R_w 0,061. Позиционные и температурные параметры атомов приведены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатский А. В., Андронати С. А. (1970) Успехи химии, 39, 2217–2255.
2. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Жилина Э. И., Клыгуль Т. А., Ряхин В. Ф. (1974) Хим.-фарм. ж., № 5, 13–18.
3. Mohler H., Okada T., Heith Ph., Ulrich J. (1978) Life Science, 22, 985–993.
4. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Воронина Т. А., Якубовская Л. Н., Бенько А. В. (1977) Хим.-фарм. ж., № 11, 85–88.
5. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Руденко О. П., Закусов В. В., Якубовская Л. Н. (1975) Авт. свид. СССР № 484873, Бюлл. изобр., № 35.
6. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация (1978) № 3. Изд. производственно-издательского комбината ВПИИМИ, М.
7. Коротенко Т. И., Богатский А. В., Андронати С. А., Жилина Э. И., Старовойт И. А., Сидоров В. И., Галатин А. Ф. (1976) в сб.: Вопросы стереохимии, вып. 5, с. 135–142; изд-во «Вища школа», Киев – Одесса.
8. Camerman A., Camerman N. (1972) J. Amer. Chem. Soc., 94, 268–272.
9. Gilli G., Bertolasi V., Sacerdoti M., Borea P. A. (1978) Acta crystallogr., B34, 2826–2829.
10. Bondoli G., Clemente D. A. (1976) J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 413–418.
11. Gilli G., Bertolasi V., Sacerdoti M., Borea P. A. (1977) Acta crystallogr., B33, 2664–2667.
12. Sternbach L. H., Sancilio F. D., Blount J. F. (1974) J. Med. Chem., 17, 374–377.
13. Tables of interatomic distances and configuration in molecules and ions. (1965) Sutton L. E., ed., London.
14. Seccombe R. C., Kennard C. H. L. (1973) J. Chem. Soc., Perkin Trans., 9–14.
15. Зефирюв Ю. В., Зоркий П. М. (1976) Ж. структ. химии, 17, 994–998.
16. Hamilton W. C., Ibers J. A. (1968) Hydrogen bonding in Solids. N. Y.
17. Китайгородский А. И. (1955) Органическая кристаллохимия, Изд-во АН СССР, М.

Поступила в редакцию
10.IV.1979

THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF 7-BROMO-5-(*O*-CHLOROPHENYL)-1,3-DIHYDRO-2H-1,4- BENZODIAZEPINE-2-ONE

KARAPETYAN A. A., ANDRIANOV V. G., STRUCHKOV Yu. T.,
BOGATSKY A. V., ANDRONATI S. A., KOROTENKO T. I.

*Institute of Organo-Element Compounds,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;
Institute of Physical Chemistry, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Odessa*

The complete X-ray structure study of the novel tranquillizer, 7-bromo-5-(*o*-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one, has been carried out (diffractometer, anisotropic refinement based on 1878 reflections, localisation of H atoms, R 0.056). The geometry and conformation of the molecule are discussed which proved to be very close to those found with other benzodiazepine derivatives of a similar physiological action.