

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. О.В. БОГАТСЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАВЛОВСЬКИЙ Віктор Іванович

УДК 615.212+214.22/.24+262.1: 547.892+574+856: 542.057: 577.1

ДИСЕРТАЦІЯ
ПОХІДНІ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ТА СПОРІДНЕНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ
СТРУКТУРИ: СИНТЕЗ, ЗВ'ЯЗОК "СТРУКТУРА-ВЛАСТИВОСТІ"

02.00.10 – біоорганічна хімія
Хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 **В.І. ПАВЛОВСЬКИЙ**

Науковий консультант:

Андронаті Сергій Андрійович
академік НАН України,
доктор хімічних наук, професор

Одеса-2017

АНОТАЦІЯ

Павловський В.І. Похідні 1,4-бенздіазепіну та споріднені гетероциклічні структури: синтез, зв'язок "структура-властивості". – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія. - Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса, 2017.

Дисертація присвячена синтезу нових 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних диоксатетраазагетероциклів, встановленню зв'язку "структура-фармакологічні властивості-афінітет", встановленню деяких аспектів молекулярного механізму дії синтезованих сполук.

Розроблено способи отримання 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних диоксатетраазагетероциклів.

Структуру отриманих сполук підтверджено спектральними методами, рентгеноструктурним аналізом, у деяких випадках зустрічним синтезом.

Синтезовані 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 1-алкілкарбоніл-3-ацилокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 1-алкіл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 1-алкіл-1,2,3,4-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діони. Методом рентгеноструктурного аналізу встановлені кристалічні та молекулярні структури деяких синтезованих сполук.

Встановлено, що при алкілюванні 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів додецил- чи цетилтозилатами утворюється суміш продуктів: 1-алкіл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та 1-алкіл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діони. При алкілюванні гексилбромідом чи гексилтозилатом утворюються лише 1-гексил-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діони, а при алкілюванні метиловим ефіром фенілсульфокислоти чи метилтозилатом – лише 3-гідрокси-1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он.

Серед синтезованих похідних (3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів) виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну активність (ED_{50} від 0,1 до 0,008 мг/кг, при $LD_{50} > 1000$ мг/кг). Деякі з цих сполук наряду з анальгетичною активністю мають протизапальну активність.

Вперше конденсацією 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з ароматичними альдегідами синтезовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-феніл(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, які проявляють високу анальгетичну та протизапальну види активності, при повній відсутності афінитету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

В ряду 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів виявлені сполуки що володіють високим афінитетом до ЦБДР ЦНС.

Встановлено закономірності зміни афінитету до ЦБДР і ПБДР ЦНС залежно від положення і природи замісника в ариліденовому(гетариліденовому) фрагменті 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Виявлено виражену анальгетичну активність в рядах синтезованих сполук і встановлено закономірності зміни анальгетичної активності в залежності від зміни положення і природи замісника в ариліденовому фрагменті.

Запропоновано спосіб синтезу анельованих систем по положенню 1,2 бенздіазепінового циклу - на основі 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, які містять триазольний або тетразольний гетероцикл.

Виявлено структурні параметри, котрі обумовлюють афінитет та селективність до ЦБДР або ПБДР центральної нервової системи. Синтезовано нові селективні ліганди ПБДР, а також низку високоафінних лігандів ЦБДР, для яких вивчено внутрішню активність.

Методом полупрепаративної ВЕРХ на хіральній колонці професором Ж-Ф. Буйоном, П. Кардінаелем (Дослідницький інститут органічної хімії

Університету Руан, Франція) проведено розділення 7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону на енантіомери.

Абсолютна конфігурація R-енантіомеру була визначена методом рентгеноструктурного аналізу із значенням *Flack*-параметру – 0,0033. Молекули R-енантіомеру пакуються у нескінченні ланцюги за рахунок водневих зв'язків між амідними групами трьох сусідніх молекул з параметрами $N(1)-H \cdots O(2) = 2,958(2) \text{ \AA}$ ($N-H = 0,82(2) \text{ \AA}$, $O \cdots H = 2,21(2) \text{ \AA}$). Для цієї сполуки не спостерігається формування димерних асоціатів, що не типово для похідних 1,4-бенздіазепін-2-онів незаміщених в першому положенні (рис. 1). Аналогічна упаковка молекул в кристалі спостерігається для рацемату. Встановлено, що в кристалі рацемату формуються ланцюги, які складаються із молекул тільки R- або S-енантіомерів

Встановлено, що S-7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он має в 20 разів більший афінитет до ЦБДР ніж R-енантіомер; анальгетична активність S-енантіомеру в 25 разів більша активності R-енантіомеру, протисудомна активність S-енантіомеру в 3 рази більша активності R-енантіомеру.

Показано, що S-енантіомери 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів проявляють у 1,5-2 рази вищий афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів, ніж відповідні рацемати.

На основі результатів тензометричних дослідів отримано підтвердження опосередкування анальгетичної дії синтезованих сполук через брадикінін.

Розроблено оптимальний спосіб синтезу субстанції препарату циназепам (левана[®] ІС). Спільно із співробітниками ТДВ "ІНТЕРХІМ" створено та впроваджено спосіб отримання субстанції.

Запропоновано дві структури для подальшого розширеного вивчення, як перспективні анальгетичні та протизапальні засоби.

Ключові слова: синтез, 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 16- і 18-членні диоксотетраазагетероцикли, рентгеноструктурний аналіз, анксіолітика,

анальгезія, протизапальна дія, брадикінін, афінитет до бенздіазепінових рецепторів.

SUMMARY

Pavlovsky V.I. Derivatives of 1,4-benzodiazepine and related heterocyclic structures: synthesis, "structure-properties" relationship. – As a manuscript.

Thesis for the Doctor's degree in Chemical Sciences on specialty 02.00.10 - bioorganic chemistry. - A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, 2017.

The thesis is devoted to the synthesis of novel 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles. In addition, the attention is paid to the elucidation of "structure - pharmacological properties - affinity" relationship of synthesized compounds.

The methods for obtaining of 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles have been developed.

It is worked out the direction - compounds based on 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones that exhibit analgesic properties.

Among synthesized derivatives (3-alkoxy-, 3-acyloxy-, 3-arylamino-, 3-arylidene(hetarylidene)-1,4-benzodiazepin-2-ones) there were found about 30 compounds that have high analgesic activity (ED_{50} from 0,1 to 0,008 mg/kg, $LD_{50} > 1000$ mg/kg). Some of these compounds with analgesic activity along with anti-inflammatory activity.

For the first time condensation of 5-methyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-one from aromatic aldehydes synthesized (3*Z*)-3-arylidene(hetarylidene)-5-[(*E*)-2-phenyl(het-aryl)vinyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, which exhibit high analgesic and anti-inflammatory activities, with no affinity for benzodiazepine receptors of CNS.

It is proposed a method of synthesis of the systems annelated on 1,2 position of benzodiazepine cycle - based on 3-arylidene-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones containing triazole or tetrazole heterocycle.

There were revealed structural parameters which determine the affinity and selectivity for CBDR or PBDR of central nervous system. New selective PBDR ligands and a series of high affinitive CBDR ligands were synthesized. Their internal activity was studied.

It is shown that the S-enantiomers of 3-(2-methoxy)ethoxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 3-acyloxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones exhibit 1,5-2 times higher affinity for the central benzodiazepine receptors than the corresponding racemates.

Based on results of tensometric experiments, the confirmation of the fact that analgesic effect of the compounds synthesized is mediated via bradykinin was obtained.

An optimal method for synthesizing the substance of the drug cinazepam (levana IC) has been developed. Together with the staff of SLC "INTERCHEM", a technology for obtaining the substance was created and implemented.

Two structures for further extended study as promising analgesic and anti-inflammatory agents have been proposed.

Keywords: synthesis, 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles, X-ray analysis, anxiolytics, analgesia , anti-inflammatory action, bradykinin, affinity for benzodiazepine receptors.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Симонов ЮА, Андронати СА, Яворский АС, Дворкин АА, Павловский ВИ (1991) Синтез и структура 1-ацетил-3-ацетокси-7-бром-5-(*o*-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Докл АН УССР, Сер Б 8:157-160.
2. Андронати СА, Каминский ЮЛ, Маширова АА, Павловский ВИ, Чепелев ВМ, Шестаков АД, Яворский АС (1992) Меченные тритием транквилизаторы бенздиазепинового ряда. Докл АН Украины 9:105-108.
3. Андронати СА, Якубовская ЛН, Андронати КС, Яворский АС, Сава ВМ, Павловский ВИ (1994) Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепама. Укр хим журн 60(10):712-718.
4. Павловский ВИ, Симонов ЮА, Дворкин АА, Яворский АС, Рокачинская МГ, Андронати СА (1995) 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-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. ХГС 5: 689-693.
5. Павловский ВИ, Куликов ОВ, Карасева ТЛ, Кабанова ТА, Мазепа АВ, Андронати СА (1998) Синтез и антиагрегационные свойства оксимов 2-амино-5-замещенных бензофенонов и 1,2-дигидрохиназолин-3-оксидов. Укр хим журн 64(12):123-128.
6. Власюк СВ, Павловский ВИ, Андронати СА, Гданец М, Симонов ЮА (2000) Строение 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,3,4-бензтриазепин-2-она. ХГС 399(9):1235-1245.
7. Куліков ОВ, Андронаті СА, Павловський ВІ, Мазепа ОВ, Кабанова ТА (2000) Синтез дибензотетрагетероциклів на основі *o*-ациланілінів і вивчення їх структури. Вісник ОНУ, Сер хімія 5(2):68-75.
8. Андронати СА, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Симонов ЮА, Гданец М (2001) Синтез, кристаллическая и молекулярная структура *анти*-изомера β-хлорпропионилоксиимина 5-метил-2-(β-хлорпропионил)аминобензофенона. Журн структур химии 42(5):1035-1041.
9. Симонов ЮА, Сувинска К, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Ганин ЭВ,

- Андронати СА (2001) Синтез, кристаллическая и молекулярная структура соединения включения 8,18-дибром-6,16-дифенил-1,2,3,11,12,13-гексагидроди-бензо[g,o][1,5,11,15]-тетра-аза-4,14-диоксациклогексадецин-2,12-диона с бензо-лом. Доп НАН України 6:140-146.
10. Korkhov VM, Tkachuk NA, Makan SYu, Pavlovsky VI, Andronati SA (2002) Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. J Receptor and Signal Transduction Research 22(1-4):411-420.
 11. Ларіонов ВБ, Кравченко ІА, Александрова ОІ, Павловський ВІ, Андронати СА (2002) Вплив жирних кислот та алкілпіридиній хлоридів на ефективність трансдермального введення феназепаму. Фізіологічно активні речовини 2(34):70-72.
 12. Попова ЛВ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Карасьова ТЛ (2002) Фармакологічні властивості 1,3,4-бензотриазепінів з різними замісниками. Фармац журн 2:89-92.
 13. Карасьова ТЛ, Попова ЛВ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Андронати СА (2003) Пошук речовин, які поліпшують процеси пам'яті, серед 1,2-дигідро-3H-1,3,4-бензотриазепін-2-онів і 2-тіонів. Фармац журн 2:61-64.
 14. Куликов ОВ, Павловський ВІ, Мазепа АВ, Андронати СА (2003) Химические превращения 8,18-дизамещенных 6,16-дифенил-1,2,3,11,12,13-гексагидродибен-зо[g,o]-4,14-диокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-дионон. ХГС 4:566-573.
 15. Анельчик АВ, Єгорова АВ, Андронати КС, Павловський ВІ, Коровін ЮВ, Русакова НВ (2004) Визначення 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону з використанням сенсibilізованої люмінесценції тербію. Вісник фармації 4(40):10-14.
 16. Павловський ВІ, Куликов ОВ, Русакова НВ, Андронати СА, Коровин ЮВ (2004) Комплексные соединения ионов лантаноидов с дибензодиоксатетраазамакро-циклическими лигандами. Изв Ро АН Сер хим 4:755-758.
 17. Андронати СА, Симонов ЮА, Павловський ВІ, Куликов ОВ, Гданец М, Мазепа АВ (2005) Взаимодействие син- и анти-оксимов 5-замещенных 2-

- (3-хлор-пропананоиламино)бензофенонов с гидроксидом натрия. Журн общ хим 75(6):969-977.
18. Куликов ОВ, Павловский ВИ, Андронати СА (2005) Дибензотетраазамакрогетероциклы: синтез и свойства (обзор). ХГС 12:1763-1795.
 19. Русакова НВ, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Андронати СА, Коровин ЮВ, Кость СС (2005) Комплексные соединения лантанидов с 16- и 18- членными дибензо-макрогетероциклическими лигандами. Журн неорган химии 50(10): 1627-1631.
 20. Ткачук НА, Макан СЮ, Власюк СВ, Павловский ВИ, Андронати СА (2005) Аффинитет производных 1,3,4-бензтриазепин-2-она и -2-тиона к бенздиазепиновым рецепторам ЦНС. Вестник ОНУ, Сер Химия 10(9):97-103.
 21. Chumakov YuM, Simonov YuA, Bocelli G, Gdaniec M, Vlassiuk SV, Pavlovsky VI (2006) Molecular and crystal structure of 1,2-dihydro-3H-1,3,4-benzotriazepines. Chemistry of Heterocyclic Compounds 42(7):907-913.
 22. Карасева ТЛ, Попова ЛВ, Костенко ЕА, Соболева СГ, Павловский ВИ, Битенский ВС, Андронати СА (2006) Нейрофармакология ноотропных средств. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 1-2:13-18.
 23. Куликов ОВ, Филиппова ИГ, Гданец М, Павловский ВИ, Симонов ЮА (2006) Молекулярная и кристаллическая структура 3-оксидов 6-замещенных 4-фенил-хиназолинов и 2,2,6-триметил-4-фенил-1,2-дигидрохиназолина. Журн структур химии 47(2):346-351.
 24. Павловский ВИ, Бачинский СЮ, Ткачук НА, Макан СЮ, Андронати СА, Симонов ЮА, Филиппова ИГ, Гданец М (2007) Синтез, структура и аффинитет к бенздиазепиновым рецепторам ЦНС 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. ХГС 8:1213-1225.
 25. Головенко МЯ, Павловський ВІ, Преподобна КВ, Ларіонов ВБ, Семенішина КО (2007) Синтез ¹⁴С-гідазепаму та його потенційних метаболітів. Ukrainica Bioorganica Acta 1:20-23.
 26. Андронати СА, Шестеренко ЕА, Севастьянов ОВ, Романовская ИИ, Семенишина ЕА, Павловский ВИ (2008) Гидролиз сложных эфиров 7-

- бром-3-гидрокси-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она микросомальной фракцией печени свиньи. Вісн ОНУ, Сер хімія 13(11):37-45.
27. Ткачук НА, Мاکан СЮ, Павловский ВИ, Андронати КС, Артеменко АГ, Бондаров ДВ, Кузьмин ВЕ, Хромов АИ (2008) Синтез, аффинитет и QSAR анализ потенциальных лигандов периферических бенздиазепиновых рецепторов центральной нервной системы. Вопр. биологической, мед и фармац химии 2:20-25.
 28. Андронати СА, Кабанова ТА, Павловский ВИ, Андронати КС, Бачинский СЮ (2009) Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные анальгетические и противовоспалительные средства. Журнал органической и фармацевтической химии 7(4):70-76.
 29. Головенко МЯ, Ларіонов ВБ, Овчаренко НВ, Павловський ВІ (2009) Розподіл снодійного препарату «Левана ІС» в організмі білих мишей. Фармакологія та лікарська токсикологія 2(9):26-30.
 30. Павловский ВИ, Семенишина ЕА, Андронати СА, Филиппова ИГ, Симонов ЮА, Гданец М, Липковский Я (2009) Особенности алкилирования 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гидрокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она алкилтозилатами. ХГС 509(11):1704-1724.
 31. Симонов ЮА, Павловский ВИ, Гданец М, Чумаков ЮМ, Андронати СА (2009) Кристаллическая и молекулярная структура гидазепама. Укр хим журн 75 (3-4):56-59.
 32. Burenkova NA, Pavlovsky VI, Oleinich IA, Boyko IA, Makan SYu, Artemenko AG, Kuz'min VE (2009) Synthesis and selectivity of 1-methoxycarbonylmethyl-3-arylamino-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones binding for CNS benzo-diazepine receptors. Ukrainica Bioorganica Acta 1:8-15.
 33. Головенко МЯ, Ларіонов ВБ, Павловський ВІ (2009) Фармакологічні властивості препарату «Левана ІС». Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2(16):70-73.
 34. Казакова АА, Карасёва ТЛ, Павловский ВИ, Бачинский СЮ,

- Андронати СА (2010) Влияние производных *цис*-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенз-дiazепин-2-онов на когнитивные функции крыс. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 1(17):24-26.
35. Андронати СА, Андронати КС, Павловский ВИ (2010) Синтез меченого оригинального снотворного препарата – ^{14}C циназепам (левана IC) и его метаболита. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2(18):56-61.
36. Андронати СА, Онуфриенко ОВ, Андронати КС, Павловский ВИ, Карасева ТЛ (2010) Изучение развития толерантности к препарату Левана и его основному метаболиту при их длительном введении мышам. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2(18):28-31.
37. Ляховский АВ, Павловский ВИ, Юрпалова ТА, Семенишина ЕА, Огниченко ЛН, Артеменко АГ, Кузьмин ВЕ (2010) Связь структура-аффинитет в ряду сложных эфиров 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-онов. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 2(18):52-56.
38. Andronati S, Semenishyna E, Pavlovsky V, Simonov Yu, Makan S, Boyko I, Gdaniec M, Cardinael P, Bouillon J-Ph (2010) Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors. Eu J Med Chem 45(4):1346-1351.
39. Андронати СА, Кабанова ТА, Павловский ВИ, Карасёва ТЛ, Халимова ЕИ, Бачинский СЮ (2011) Синтез и анальгетическая активность *цис*-3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Одеський медичний журнал 1:123:17-21.
40. Шестеренко ЕА, Романовская ИИ, Андронати СА, Вихер Б, Симонов ЮА, Кравцов ВХ, Севастьянов ОВ, Семенишина ЕА, Павловский ВИ (2011) Стереоселективный гидролиз 1-метил-5-фенил-3-ацетокси-7-бром-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она с помощью свободной и иммобилизованной микросомальной фракции печени свиньи. Доп НАН України 2:166-172.
41. Андронати СА, Карасёва ТЛ, Казакова АА, Павловский ВИ, Бачинский СЮ (2011) Синтез и нейротропные свойства 3-арилиден-1,2-

- дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Хим-фарм журн 45(4):19-20.
42. Андронати СА, Смульський СП, Павловський ВІ, Бойко ІА, Юрпалова ТА, Полицук ПГ (2012) Вклади специфічних і неспецифічних взаємодій в комплексоутворення ефірів 7-бром-3-гідрокси-5-(*o*-хлор)феніл-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов з центральними бенздіазепиновими рецепторами. Теор і експерим хімія 48(5):297-302.
 43. Павловський ВІ, Семенішина КО, Ларіонов ВБ, Жукова НО (2012) Синтез ¹⁴C-етоксозепаму та визначення його основних фізико-хімічних та радіологічних показників. Фармацевтичний журнал 2:43-49.
 44. Kravtsov VCh, Fonari MS, Gdaniec M, Pavlovsky VI, Andronati SA, Semenishyna EA (2012) Synthesis and crystal structures of 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-3-hydroxy-1-methyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1-hexyl-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2,3-dione. Journal of Molecular Structure 1017:32-37.
 45. Simonov Yu, Bourosh P, Kravtsov V, Gdanets M, Semenishyna K, Pavlovsky V, Kabanova T, Khalimova O, Andronati S (2011) A comparative analysis of the crystal structure of R,S-racemate and R-enantiomer of 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-one exhibiting a high analgesic activity. Журнал орган та фармац хімії 9(4):70-73.
 46. Smulsky SP, Burenkova NA, Andronati SA, Pavlovsky VI, Polishchuk PG, Andronati KS (2012) Thermodynamics of 3-hydroxy-7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones esters complexation with the central benzodiazepine receptors. Журн орг. та фарм. хімії 10(4):65-70.
 47. Павловський ВІ, Бачинський СЮ, Андронати СА (2013) Синтез аннелізованих систем по положенню 1,2 на основі 3-ариліден-5-феніл-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Вестник ОНУ, Сер хімія 18(1):5-14.
 48. Шестеренко ЄА, Романовська ІІ, Севаст'янов ОВ, Семенішина КО, Павловський ВІ, Андронати СА (2013) Вплив структури естерів 3-гідрокси-

- 1,4-бенздіазепін-2-ону на ступінь їх гідролізу, що каталізується карбоксилестеразою мікросомальної фракції печінки свині. *Biotechnologia acta* 6(2):80-84.
49. Pavlovsky VI, Tymbalyuk OV, Martynyuk VS, Kabanova TA, Semenishyna EA, Khalimova EI, Andronati SA (2013) Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms. *Neurophysiology* 45(5/6):427-432.
 50. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ЕІ, Андронати СА (2013) Анальгетическіе і протівовоспалительніе свойства нових 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онов. *Вісн. ОНУ Сер хімія* 18(3):28 - 37.
 51. Павловський ВІ, Бачинський СЮ, Андронати СА (2014) 1-Метокси-карбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-оны. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", том 2. М, МБФНП, с.378 - 381.
 52. Кабанова ТА, Павловський ВІ, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Карасьова ТЛ, Андронати СА (2014) Анальгетичні та протизапальні властивості 1-метоксикарбонілметил-3-ариламінобенздіазепін-2-онів. *Фармакологія та лікарська токсикологія* 4-5(40):47-53.
 53. Shesterenko YA, Romanovska II, Sevastyanov OV, Andronati SA, Pavlovsky VI, Yurpalova TA, Wicher B, Kravtsov VC (2014) Enantioselective hydrolysis of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one esters by pigliver microsomes. *J of molecular catalysis B: Enzymatic* 102:66-71.
 54. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Вороненко ЄВ, Андронати СА (2015) Анальгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. *Досягнення біології та медицини* 1(25):38-41.
 55. Попова ЛВ, Карасьова ТЛ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Онуфрієнко ОВ, Кривенко ЯР, Шандра ОА (2015) Вивчення нейротропних властивостей нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтриазепіну в порівнянні з 1,3,4-бензтриазепін-2-онами та 2-тіонами. *Одеський медичний журнал* 4:14-19.
 56. Павловський ВІ, Ушаков ІЮ, Кабанова ТА, Халімова ЕІ, Кравцов ВХ,

- Андронати СА (2015) Синтез и анальгетическая активность 3-ариламино-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Хим-фарм журн 49(9): 22-27.
57. Андронати СА, Якубовская ЛН, Яворский АС, Павловский ВИ, Головенко НЯ, Середенин СБ, Воронина ТА, Молодавкин ГМ, Гарибова ТЛ, Бледнов ЮА, Мдзинаришвили АЛ, Любимов БИ, Пятин БМ, Выровщикова СМ, Битенский ВС, Гордей МД (1996) Гемисукцинат 3-окси-7-бром-5-(*o*-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-он, обладающий снотворной, седативной и транквилизирующей активностью. Патент СССР 1828645, 10 Января 1996.
 58. Середенин СБ, Бледнов ЮА, Андронати СА, Павловский ВИ, Яворский АС (1999) 1,4-Бенздиазепиновое производное, обладающее селективной анксиолитической активностью. Патент РФ 2133248, 20 Июля 1999.
 59. Андронати СА, Карасьова ТЛ, Кабанова ТА, Павловський ВІ, Георгієвський ВП, Штейнгарт МВ, Чайка ЛО (2001) Протитромботичний засіб. Патент України 43324, 17 Грудня 2010.
 60. Андронати КС, Павловський ВІ, Редер АС, Стельмах ІБ, Лемпарт ГВ, Андронати СА (2003) Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(*орто*-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Патент України 60361, 15 Жовтня 2003.
 61. Казакова АА, Годован ВВ, Карасьова ТЛ, Андронати СА, Бачинський СЮ, Павловський ВІ (2011) Когнісил – біологічно активна ноотропна речовина. Патент України 65915, 26 Грудня 2011.
 62. Андронати СА, Шестеренко ЕА, Романовська ІІ, Севастьянов ОВ, Павловський ВІ, Семенішина КО, Осетров ВЄ (2012) Спосіб отримання S-енантіомерів 3-ацил-окси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Патент України 75709, 10 Грудня 2012.
 63. Шестеренко ЕА, Романовська ІІ, Севастьянов ОВ, Павловський ВІ, Семенішина КО (2013) Спосіб отримання S-енантіомерів 3-ацилокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Патент України 76777, 10 Січня 2013.

64. Павловський ВІ, Семенішина КО, Андронаті СА, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Редер АС (2013) 3-Алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, які мають високу анальгетичну активність. Патент України 102273, 25 Червня 2013.
65. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Андронаті СА (2013) Застосування 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів як анальгетичних засобів. Патент України 103803, 25 Листопада 2013.
66. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Андронаті СА (2014) 7-Бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні агенти. Патент України 105703, 10 Червня 2014.
67. Павловський ВІ, Андронаті СА, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Вороненко ЄВ (2014) 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні засоби. Патент України 107433, 25 Грудня 2014.
68. Павловський ВІ, Семенішина КО, Андронаті СА, Кабанова ТА, Редер АС (2015) Застосування 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів як високоактивних анальгетичних агентів. Патент України 108246, 10 Квітня 2015.

ЗМІСТ

	Стор.
Анотація	2
Список опублікованих праць за темою дисертації	7
Зміст	16
Перелік умовних позначень	23
Вступ	24
РОЗДІЛ 1 (огляд літератури)	33
1 Методи синтезу похідних 1,4-бенздіазепіну та споріднених гетероциклічних сполук	33
1.1 Методи синтезу, деякі хімічні властивості тетраазамакрогетероциклів	33
1.1.1 Макроциклічні азометини	34
1.2 Похідні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-ону. синтез, хімічні властивості, особливості структури і фармакологічні властивості	42
1.2.1 Синтез похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-ону	43
1.2.1.1 Синтез 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	43
1.2.1.2 Синтез 3-ацилокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	46
1.2.1.3 Синтез 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-онів	48
1.2.1.4 Синтез 1,4-бенздіазепін-2,3-діонів	50
1.2.2 Хімічні властивості похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	52
1.2.1 Кисотно-основні властивості	52
1.2.2 Алкілування	53
1.2.2.3 Галогенування	55
1.2.2.4 Окислювально-відновні властивості	56
1.2.2.5 Гідроліз	57

1.2.2.6	Перегрупування в кислому і лужному середовищі	59
1.2.2.7	Нуклеофільне заміщення	61
1.2.2.8	Взаємодія з електрофільними реагентами	62
1.2.3	Конформаційні і стереохімічні особливості структури 1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	63
1.2.3.1	Конформація 1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепінового циклу	63
1.2.3.2	Оптичні ізомери похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенз-діазепін-2-онів	64
1.2.4	Вплив структури 1,4-бенздіазепінів на їх фармакологічні властивості і афінітет до бенздіазепінових рецепторів	66
1.3	Методи синтезу 3-алкеніліден-, 3-ариліден- і 3-гетариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів та їх аналогів	68
1.3.1	Синтезу 3-ариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	69
1.3.2	Методи синтезу 3-метилен-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	74
1.3.3	Методи синтезу 3-диметиламінометилен-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів і похідних на їх основі	75
1.4	Синтез 3-аміно-1,4-бенздіазепінів	76
	Список використаних джерел	82
	РОЗДІЛ 2	107
2	Оксими 2-амінобензофенонів, хіназоліни, 1,3,4-бензтриазепіни, дибензодіоксатетраазамакрогетероцикли та гексаазамакрогетероцикли	107
2.1	Оксими 2-амінобензофенонів та їх циклізація, ацилювання	107
2.2	Синтез дибензомакрогетероциклів на основі оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів і вивчення їх структури та властивостей	115
2.2.1	Синтез 8,18-дизаміщених-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[<i>g,o</i>]-[4,14,1,5,11,15]-	115

	діоксатетраазаціклогексадецин-2,12-діонів	
2.2.2	Кристалічна і молекулярна структура сполуки включення 8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[<i>g,o</i>]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецин-2,12-діону з бензолом	125
2.2.3	Хімічні перетворення 8,18-дизаміщених 6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[<i>g,o</i>]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецин-2,12-діонів	128
2.3	Синтез 18-члених 2,13-дизаміщених-11,22-дифенілдибензо[<i>h,q</i>][5,14,1,6,10,15]диоксатетрааза-6,15-циклооктадієн-6,17-діонів	135
3.3.1	Структура 18-члених дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів і побічних продуктів їх синтезу	137
2.3.2	Вивчення комплексоутворюючої здатності дибензотетраазамакрогетероциклів з іонами лантановидів	152
	Експериментальна частина	156
	Список використаних джерел	168
	Розділ 3	173
3	Похідні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	173
3.1	Синтез вихідних сполук	173
3.2	Синтез 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	174
3.3	Синтез 3-ацилокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	177
3.4	Синтез 3-алкокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	188
3.5	Синтез 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	195
3.6	Алкилування 3-гідрокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	201
3.7	Синтез 1-ацетил-3-ацетокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	212

3.8	Стереоселективний гідроліз 3-ацетокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенз-діазепін-2-онів мікросомальною фракцією печінки свині	212
3.9	Схеми синтезу субстанції циназепаму (левана® IC)	217
	Експериментальна частина	219
	Список використаних джерел	233
	РОЗДІЛ 4	239
4	3-Ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-они та їх похідні	239
4.1	Синтез 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	239
4.2	Синтез (3 <i>Z</i>)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(<i>E</i>)-2-арил(гетарил)-вініл]-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	255
4.3	Синтез 1-алкіл-(3 <i>Z</i>)-3-ариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	260
4.4	Синтез 1-ацетил-(3 <i>Z</i>)-3-ариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	263
4.5	Синтез 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	264
4.6	Синтез 1-гідразинокрбонілметил-3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	269
4.8	Синтез 7-бром-3-ариліден-5-феніл-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	271
4.9	Синтез 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4 <i>H</i> [1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i>][1,4]-бенздіазепінів	273
4.10	Синтез 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4 <i>H</i> -тетразоло[1,5- <i>a</i>][1,4]-бенздіазепінів	276
	Експериментальна частина	278
	Список використаних джерел	291

Розділ 5

5	3-Ариламіно-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-они	299
5.1	Синтез вихідних сполук	299
5.2	Синтез 3-ариламіно-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	301
	Експериментальна частина	308
	Список використаних джерел	319

Розділ 6

6	Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та фармакологічні властивості похідних 1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	320
6.1	Афінітет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС та внутрішня активність 3-ацилокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	320
6.2	Афінітет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС та внутрішня активність 1-алкіл-3-ацилокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	322
6.3	Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та внутрішня активність 3-алкокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	324
6.4	Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС 1-метоксикарбоніл-метил-3-ариламіно-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів (5.7)	325
6.5	Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС (3 <i>Z</i>)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	326
6.6	Нейротропні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів 2-8, зв'язок "структура-властивості"	330
6.7	Анальгетичні та протизапальні властивості 3-заміщених-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів, зв'язок "структура-властивості"	331

6.7.1	Анальгетичні властивості 3-ацетокси- та 3-алкокси-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	331
6.7.2	Анальгетичні властивості 3-ариліден-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	332
6.7.3	Анальгетичні властивості 3-ариламіно-1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	334
6.7.4	Анальгетичні властивості сполук у формаліновому тесті	335
6.7.5	Протизапальна активність найбільш активних сполук на моделі карагінанового набряку	337
6.7.6	Виявлення можливих механізмів анальгетичної дії нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3 <i>H</i> -1,4-бенздіазепін-2-онів	338
	Експериментальна частина	341
	Методика визначення характеристик специфічного зв'язування досліджуваної сполуки з центральними з центральними бенздіазепіновими рецепторами головного мозку щурів	341
	Методика визначення характеристик специфічного зв'язування досліджуваної сполуки з периферичними бенздіазепіновими рецепторами головного мозку щурів	342
	Вивчення орієнтовно-дослідницької поведінки за методом "відкритого поля" у дослідях на мишах і щурах	343
	Вивчення протисудомної активності за методом "антагонізму з коразолом" у дослідях на мишах	344
	Вивчення снодійних властивостей за методом "потенціювання снотворної дії барбітуратів" у дослідях на мишах	344
	Вивчення снодійних властивостей за методом "продовження снодійної дії барбітуратів" у дослідях на мишах	345

Методика "конфліктна ситуація" Вогеля (модифікація Вороніної) в дослідях на щурах при внутрішньоочеревинному введенні	345
Вплив на больову реакцію, що викликається хімічним подразненням. Метод «оцтовокислих корчів»	346
Вивчення протизапальних властивостей. Модель карагінанового набряку лапки щурів	348
Формаліновий тест	350
Досліди з попереднім введенням налоксону для перевірки наявності його впливу на анальгетичну активність досліджуваних сполук	351
Досліди з виявлення впливу флумазенілу на анальгетичну дію досліджуваних сполук	352
Тензометричні дослідження на багатоклітинних препаратах кільцевих вільних від слизової оболонки гладеньких м'язів фундального відділу шлунку щурів.	353
Вивчення гострої токсичності у дослідях на мишах	355
Статистична обробка результатів	356
ВИСНОВКИ	357
Список використаних джерел	359

Перелік умовних позначень

БК – брадикінін

в/о – внутрішньоочеревинне введення

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ГАМК – гаммааміномасляна кислота

ІЧ – інфрачервоний

НА – ненаркотичні анальгетики

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ПБДР – периферичні бенздіазепінові рецептори

ЦБДР – центральні бенздіазепінові рецептори

УФ – ультрафіолетовий

^1H -ЯМР – протонний магнітний резонанс

СВ – канабіноїдні рецептори

DMSO- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

EtOH – етанол

FAB (БША) – fast atom bombardment (бомбардування швидкими атомами)

K_i – константа інгібування

NBS – N-bromosuccinimide (N-бромсукцинімід)

t_r – час утримання

TMS – tetramethylsilane (тетраметилсілан)

TFA – trifluoroacetic acid (трифтороцтова кислота)

РСА – рентгеноструктурний аналіз

ТГФ – тетрагідрофуран

ТБАБ – тетрабутиламоній бромід

ED_{50} – середня ефективна доза

EC_{50} – середня ефективна концентрація

IC_{50} – середня концентрація інгібування

LD_{50} – середня летальна доза

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з найважливіших задач біоорганічної та медичної хімії є пошук ефективних та безпечних лікарських засобів. 1,2-Дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они використовуються у медицині, як снодійні, протисудомні, анорексигенні та анксіолітичні засоби. На теперішній час у медичній практиці використовується понад 50 сполук на основі 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну. Похідні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну проявляють афінітет до бенздіазепінових центральних (ЦБДР) та периферичних (ПБДР) рецепторів ЦНС, холецистокінінових (ХЦК₁ та ХЦК₂), брадикінінових та інш.

У Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України спільно з ОНУ ім. І.І. Мечникова, ДП НДІ фармакології РАМН (Москва) та ТДВ "ІНТЕРХІМ" на протязі багатьох років проводяться дослідження в галузі органічної та біоорганічної хімії 1,4-бенздіазепінів. В ході цих робіт розроблено методи синтезу, вивчено особливості структури, конформації, хімічні властивості, біологічна дія 1,4-бенздіазепінів та споріднених сполук. Встановлено закономірності зв'язку "структура – механізм дії – біологічна активність" сполук, що мають анксіолітичні, протисудомні, снодійні та седативні властивості. На підставі результатів фундаментальних досліджень нейротропних засобів, дія яких обумовлена їх взаємодією з бенздіазепіновими рецепторами ЦНС, розроблено комплексний підхід до цілеспрямованого синтезу нейротропних препаратів з необхідними властивостями. У результаті цих досліджень створено наступні іноваційні препарати: перший вітчизняний високоефективний транквілізатор із протисудомною і снодійною дією – "Феназепам", анксіолітик денної дії "Гідазепам" та гіпнosedативний препарат з анксіолітичною дією «Циназепам» («Левана® ІС»).

Дослідження внутрішньої активності лігандів ЦБДР ЦНС дозволяє віднести їх до агоністів, часткових агоністів, антагоністів, часткових зворотніх агоністів та зворотніх агоністів.

Раніше були встановлені анальгетичні властивості деяких 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Це відкрило новий напрям з пошуку і створення ефективних та безпечних засобів, які не проявляють побічних ефектів, притаманних відомим анальгетикам - опіоїдним та нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), оскільки до теперішнього часу не знайдено достатньо ефективних і безпечних анальгетичних і протизапальних засобів, що відповідають всім вимогам клініки.

Виявлено здатність деяких бенздіазепінонів зв'язуватись з ГАМК_A рецепторами, які містять α_2/α_3 субодиниці бенздіазепінових (ГАМК_A) рецепторів, проявляти чітку антигіперальгезивну активність у відношенні до запального та нейропатичного болю в моделях на тваринах.

Проведені нами у останні роки дослідження в області синтезу і властивостей 3-заміщених дигідробенздіазепінонів показали, що деякі з них (3-аміно-, 3-алкокси-, 3-ариліден(гетариліден)-, 3-ацилоксибенздіазепінони) мають важливу комбінацію анксиолітичних і анальгетичних властивостей. Зокрема, отримано сполуки, які проявляють анальгетичну активність в дозах, значно нижчих, ніж дози відомих НПЗЗ і морфіну, що дозволяє виділити новий напрямок в медичній хімії – створення анальгетичних та протизапальних засобів неопіоїдного типу з низькою токсичністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною досліджень, які проводяться у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України в галузі біоорганічної та медичної хімії нейротропних сполук. Робота виконувалася відповідно до планів відомчої тематики відділу медичної хімії. У 1990-2014 рр. дослідження проводились у відповідності до планів відомчої та конкурсної тематики: «Синтез конденсированных мезоионных соединений, изучение их тонкого строения и свойств» (№ держ. реєстрації 01955U020551, 1995-1996 рр.); «Створення та впровадження в медичну практику снотворного,

транквілізуючого та протисудомного препарату циназепаму» (№ держ. реєстрації 0197U016716, 1998-2000 рр.); «Синтез і структурно-функціональне вивчення лігандів рецепторів ЦНС, GP-ІІ_b/ІІ_a і нуклеїнових кислот» (№ держ. реєстрації 0102U001465, 2000-2001 рр.); «Молекулярні механізми й конструювання біологічно активних речовин (нейротропних, протівірусних, антимікробних» (№ держ. реєстрації 0102U001629, 2001-2006 рр.); «Доклінічне вивчення нового ГАМК-ергічного снотворного препарату – циназепаму» (№ держ. реєстрації 0105U002634, 2005-2006 рр.); «Структурно-функціональні дослідження біологічно активних речовин, каталітичних систем та матеріалів для оптоелектроніки» (№ держ. реєстрації 0107U001300, 2007 – 20011 рр.); «Нові ліганди бенздіазепінових рецепторів. Синтез, структура, властивості» (№ держ. реєстрації 01110U008367, 2010-2011 рр.); «Супрамолекулярні системи в хімії та біології. Структурно-функціональні співвідношення в супрамолекулярних системах» (№ держ. реєстрації 0110U005287, 2010-2012 рр.); «Нові ліганди бенздіазепінових рецепторів. Синтез, структура, властивості» (№ держ. реєстрації 0110U006684, 2010-2011 рр.); «Структура, селективність зв'язування з біомішенями та активність сполук, які мають нейротропну, імунотропну та антитромботичну активність» (№ держ. реєстрації 0112U003037, 2012-2016 рр.); «3-Заміщені дигідробенздіазепіни – перспективні анальгетики та анксіолітики нового покоління» (№ держ. реєстрації 0112U005097, 2012-2013 рр.); «3-Фосфорильовані 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они: синтез, перетворення, фармакологічні властивості» (№ держ. реєстрації 0113U005350, 2013 р.); «Синтез, властивості, молекулярна та кристалічна будова лігандів бенздіазепінових і фібриногенових рецепторів» (№ держ. реєстрації 0114U004607, 2014-2015 рр.); «3-Заміщені 1,4-бенздіазепіни, як перспективні знеболюючі та протизапальні засоби» (№ держ. реєстрації 0114U002761, 2014-2016 рр.); «Анальгетичні сполуки на основі 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів як

нові фактори регуляції функцій гладеньких м'язів» (№ держ. реєстрації 0115U004863, 2015-2016 рр.); «Ліганди бенздіазепінових, серотонінових, дофамінових і фібриногенових рецепторів. Синтез, зв'язок "структура-властивості", селективність та бі(полі)модальність дії» (№ держ. реєстрації 0197U008685, 2015-2019 рр.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – молекулярний дизайн та синтез нових похідних дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону і споріднених гетероциклічних систем – потенційних лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів, встановлення зв'язку "структура-молекулярні механізми дії-властивості" та оцінка перспективи щодо їх практичного використання.

Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Синтезувати заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та споріднені гетероциклічні сполуки.
- Провести розділення рацематів 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-ону на етантіомери та вивчити фармакологічні властивості і афінітет до рецепторів ЦНС отриманих етантіомерів і рацематів.
- Дослідити зв'язок "структура-властивості (фармакологічні властивості, афінітет до ЦБДР та ПБДР ЦНС)-функціональна активність" отриманих сполук.
- На основі молекулярного дизайну в низці похідних 1,4-бенздіазепіну провести цілеспрямований синтез селективних лігандів ЦБДР або ПБДР ЦНС.
- Вивчити зв'язок між структурою та анальгетичною активністю синтезованих сполук.
- Дослідити ймовірність шляхів реалізації анальгетичної дії високоактивних похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону за участю опіоїдних рецепторів або ГАМК_A рецепторного комплексу, а також можливість

антагонізму з брадикініном.

- Розробити лабораторний регламент отримання гіпноседативного і анксіолітичного препарату циназепам, з проведенням дослідно-промислової перевірки на промисловому обладнанні.

Об'єкт дослідження: заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та споріднені гетероциклічні сполуки.

Предмет дослідження: Молекулярний дизайн та синтез, структура, зв'язок “структура – біологічна активність” заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів та споріднених гетероциклічних сполук.

Методи дослідження – тонкий органічний синтез, спектроскопія ¹H ЯМР, ІЧ, УФ, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, фармакологічні дослідження *in vivo* та *in vitro*, радіолігандний аналіз (афінитет, внутрішня активність).

Наукова новизна отриманих результатів.

Синтезовано низки дибензотетраазадіоксогетероциклічні сполуки на основі похідних 2-амінобензофенону та нових 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Показано, що при алкілюванні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону утворюється суміш або індивідуальні сполуки 1-алкіл-2,3-діону та 1-алкіл-3-гідроксипохідного у залежності від довжини алкільного замісника, суміші розділяють методом дробної кристалізації.

Запропоновано два незалежних шляхи синтезу 1-заміщених 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Синтезовано низку 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів і досліджено їх хімічні та фармакологічні властивості та афінитет до ЦБДР або ПБДР ЦНС.

Вперше синтезовано 1,2-анельовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они.

Вперше отриманий ряд (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)ві-ніл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Серед синтезованих сполук знайдено високоафінні селективні ліганди ЦБД або ПБД рецепторів ЦНС.

Встановлено афінітет отриманих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС і знайдено селективні ліганди центральних або периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Для деяких лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів встановлено внутрішню активність.

Досліджено вплив будови синтезованих сполук на їх біологічну активність (протисудорожну, снодійну, анксіолітичну, міорелаксанту, анальгетичну та інш.).

Вперше встановлено високу анальгетичну та протизапальну активність у наступних рядах синтезованих сполук: 3-алкокси-, 1-алкіл-3-ацетокси-, 3-арилі-ден(гетариліден)-, 3-ариламіно- 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Показано, що деякі сполуки, які мають високу анальгетичну активність проявляють властивості антагоністів брадикініну.

Розроблено лабораторний та дослідно-промисловий регламенти отримання субстанції гіпнosedативного і анксіолітичного препарату - циназепам (левана[®] IC), на основі яких спільно з ТДВ "ІНТЕРХІМ" відпрацьовано технологію отримання субстанції на промисловому обладнанні.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено зручні методи синтезу дибензотетраазадіоксагетероциклічних сполук на основі похідних 2-аміно-бензофенону та низки 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, анельованих у положенні 1-2 бенздіазепінового циклу систем на основі (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-

бенздіазепін-2-онів, (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Встановлено афінітет отриманих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС і знайдено селективні ліганди центральних або периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Встановлено внутрішню активність ряду лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів.

Вперше знайдено в ряду 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів сполуки, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність, при низькій токсичності.

Показано участь брадикініну у реалізації анальгетичного ефекту деяких сполук.

Відібрано дві перспективні сполуки, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність, розпочато їх доклінічні дослідження з ТДВ "ІНТЕРХІМ"

Розроблено оптимальний спосіб отримання субстанції гіпнosedативного і анксіолітичного препарату циназепам (левана® ІС), який впроваджено ТДВ "ІНТЕРХІМ".

Результати роботи можуть знайти практичне застосування у тонкому органічному синтезі при отриманні сполук перелічених класів, а також можуть бути використані для цілеспрямованого створення сполук, які мають високу анксіолітичну, протисудомну, анальгетичну, протизапальну та інші види активності, ще при розробці та створенні нових лікарських засобів на основі похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону (анксіолітичних, анальгетичних, протизапальних та інш.), а також можуть бути використані у загальних і спеціальних курсах з хімії гетероциклічних сполук, з біоорганічної та медичної хімії.

Особистий внесок здобувача полягає у виборі головного напрямку роботи, формулюванні основних напрямків досліджень і теми дисертації,

обґрунтуванні ідей, піходів і методів, плануванні та постановці завдань, виборі об'єктів досліджень, проведенні аналітичних і експериментальних досліджень, інтерпретації отриманих результатів.

Під керівництвом автора виконані і захищені кандидатські дисертації Семенішиною К.О. та Бачинським С.Ю.

У співаторстві з д.б.н., проф. Т.Л. Карасьовою; к.б.н., с.н.с. Т.А. Кабановою; к.х.н., с.н.с. С.Ю. Макан (ФХІ ім. О.В. Богатського) досліджено фармакологічні властивості та афінитет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС синтезованих сполук; з д.б.н., проф. І.І Романовською (ФХІ ім. О.В. Богатського) проведено стереоселективний гідроліз 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів; з к.х.н., с.н.с. О.В. Мазепою, (ФХІ ім. О.В. Богатського) виконано мас-спектральні дослідження; з к.ф-м.н. Ю.О. Симоновим, к.ф-м.н. В.Х. Кравцовим (Інститут прикладної фізики АН Молдови, м. Кишинів), проф. М. Гданець (Хімічний факультет Університету ім. А. Міцкевича, м. Познань, Польща) проведено інтерпретацію даних рентгеноструктурного аналізу; з проф. J-Ph. Bouillon та проф. P. Cardinael (Університет Руана, Франція) проведено розділення енантіомерів 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну методом напівпрепаративної ВЕРХ; з д.б.н., проф. В.С. Мартинюком (КНУ ім. Шевченка, м. Київ) проведено тензометричні експерименти.

Автор висловлює щире подяку науковому консультанту академіку НАН України, д.х.н., проф. С.А. Андронаті за багатолітнє співробітництво, за участь в постановці задач і обговорення отриманих результатів;

Усім колегам автор висловлює свою щире подяку за безцінний вклад у рішення поставлених задач.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи були представлені на XVI- XXIV Українських конференціях з органічної хімії (Тернопіль, 1992; Харків, 1995; Дніпропетровськ, 1998; Львів, 2001; Одеса,

2004; Чернігів, 2007; Ужгород, 2010, Чернівці, 2013, Полтава, 2016), International Symposium on «Advanced Science in Organic Chemistry» (Sudak, Crimea, 2006); International Conference on Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkiv, 2006); Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2008); First international symposium «Supramolecular and nanochemistry: toward applications» (Kharkov, 2008); Науково-практичній конференції «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, 2009); International symposium on advanced science in organic chemistry (Crimea 2011); IV Національному з'їзді фармакологів України, (Київ, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 56 статей та 12 патентів і авторських свідоцтв.

Структура та обсяг роботи. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальна частина (розділи 2-6), висновків, списку цитованої літератури (458 джерел). Робота викладена на 360 сторінках, містить 73 таблиці, 56 рисунків, 158 схем.

РОЗДІЛ 1 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

1.1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ДЕЯКІ ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТЕТРААЗАМАКРОГЕТЕРОЦИКЛІВ

Азотисті макроцикли представляють інтерес з точки зору їх комплексуючої здатності [1-10], вони є високоефективними екстрагентами іонів металів [11-20], знаходять широке застосування як спектрофотометричні реагенти [11, 14, 17, 21]. Тетраазамакроцикли використовуються у якості субстратів для вивчення механізму біокаталізу стереоселективного синтезу різних типів алкалоїдів [22], а також в якості іон-селективних [23], флюоресцентних [24] рецепторів; як переносників іонів через рідку мембрану в процесах діалізу і електродіалізу [25, 26]. Хіральні макроциклічні тетрааміди застосовуються в якості стаціонарної фази в рідинній хроматографії [27]. У теоретичному та практичному відношенні можливості азотистих макрогетероциклів не вичерпані і роботи в цьому напрямку є перспективними. У літературі є ряд монографій і оглядових робіт, які зачіпають питання синтезу, властивостей і застосування азамакрогетероциклів [28-48].

Дослідження в області макроциклічних похідних 2-аміно-5-заміщених бензофенонів представляють значний інтерес, оскільки сполуки даного класу можуть бути розглянуті, з одного боку, як комплексо- [49, 50], а з іншого, як потенційні фізіологічно активні речовини, оскільки містять фармакофорні фрагменти, характерні для транквілізаторів 1,4-бенздіазепінового ряду [51].

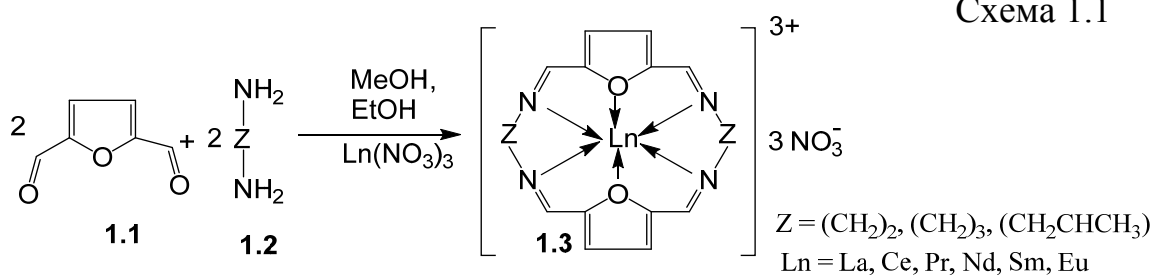
Методи отримання макроциклів можна розділити на два основних типи: з використанням реакцій циклізації двох і більше молекул і реакцій внутрішньомолекулярної циклізації. Слід взяти до уваги і додатковий метод з використанням реакцій перетворення угруповань як входять в контур макрогетероциклу, так і відокремлених від нього. Кожен з цих методів може включати реакції ацилювання, арилювання, алкілювання по атомам кисню та азоту, конденсації з утворенням зв'язків $C = N$, азосполучення та ін. Найбільш

часто використовуються реакції нуклеофільного приєднання по кратним зв'язкам (з подальшим відщепленням простих молекул або без нього) та реакції нуклеофільного заміщення, при цьому найчастіше має місце реакція утворення зв'язку C = N за рахунок взаємодії карбонільної групи і первинної аміногрупи. Слід зазначити, що в разі циклізації двох молекул, або "звичайного двокомпонентного методу" не завжди зрозумілий механізм синтезу: протікає він в дві стадії, що включають реакцію лінійного приєднання вихідних молекул з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією, або ж в одну стадію з одночасною орієнтацією навколо темплатного катіону.

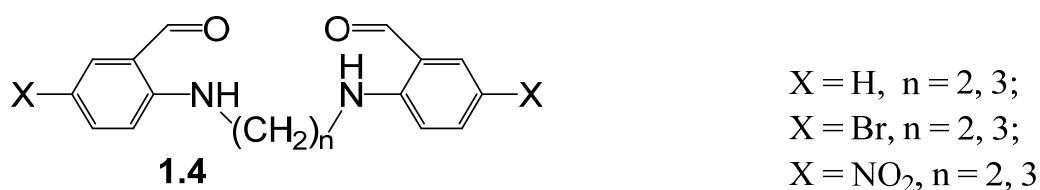
1.1.1 Макроциклічні азометини

Відзначені успіхи синтезу і координаційної хімії макроциклічних шиффових основ. Серед різноманітних способів отримання макроциклів цього типу слід відзначити два найбільш важливих: циклізація оксимів з хлоридами або ж C=N-кондесация дикарбонільних сполук з діамінами. Остання може відбуватися як в присутності темплатних іонів металу, так і без їх використання.

Комплекси «N₄O₂» макроциклічних лігандів з рідкоземельними металами **1.3** отримані [2+2]-кондесацией 2,5-диформілфурану **1.1** з діамінами **1.2** в присутності солей цих металів (схема 1.1) [52]:

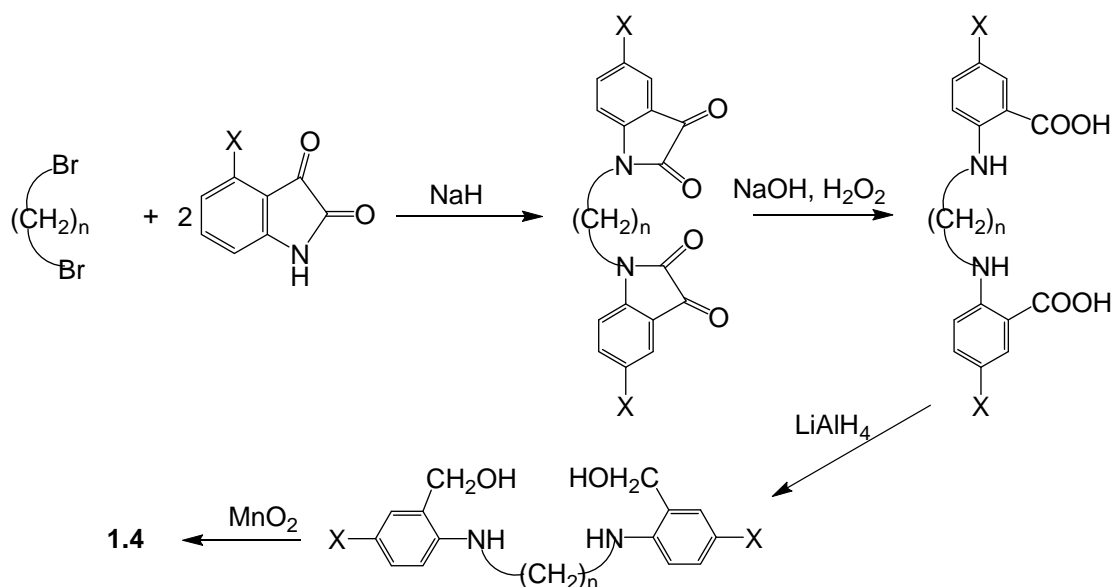


З літератури [2] відомо, що серед похідних о-амінокарбонільних сполук найбільш придатними лігандами для темплатного конструювання циклічних продуктів є діамінодиальдегіди **1.4**:



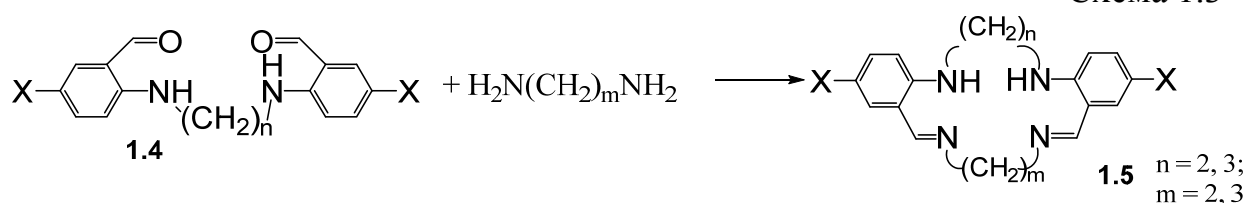
Для отримання останніх успішно використовується метод синтезу, представлений на схемі 1.2:

Схема 1.2



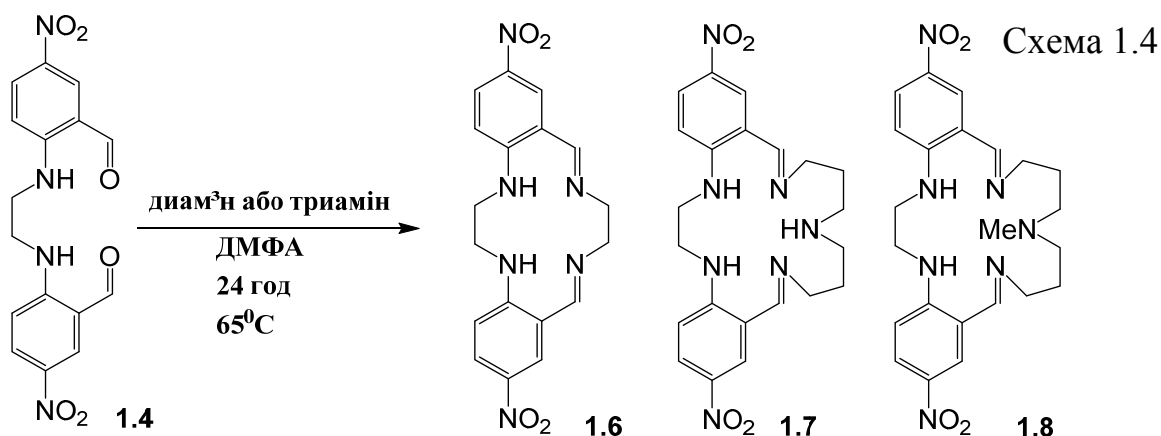
Отримані альдегіди **1.4** реагують з діаміни $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ ($m = 2,3$) на матрицях двовалентного нікелю, кобальту або міді з утворенням відповідних комплексів з макроциклічeskими лігандами, у тому числі вільні ліганди **1.5** можуть бути отримані методом окислювальному дегідрогенізації комплексів бромом або йодом (схема 1.3):

Схема 1.3

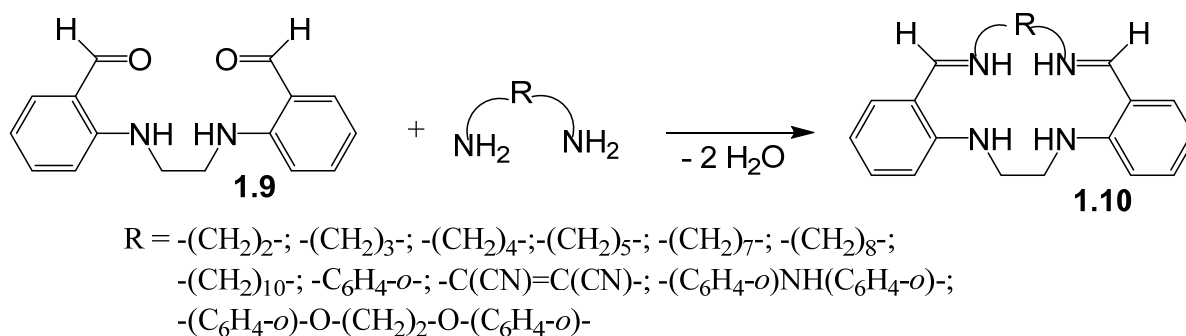


Синтез макроциклічних азометинів, виходячи з діамінів і діальдегіду, з використанням іонів металу або протону в якості темплату описаний в роботах [53-56].

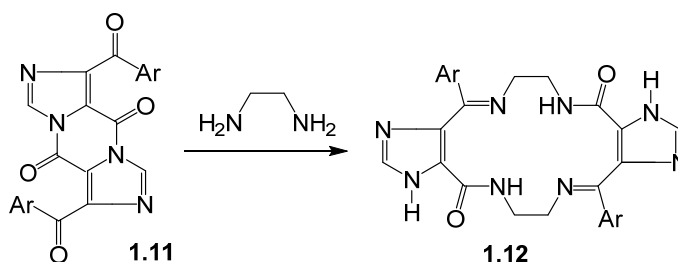
До нетемплатних методів синтезу макроциклічних азометинів можна віднести конденсацію $\text{N,N}'$ -біс(2-форміл-4-нітрофеніл)етилендіаміну з етилендіаміном, біс(3-амінопропіл)аміном та N,N -біс(3-амінопропіл) метил-аміном в умовах високого розведення, що приводить до макроциклічних основ Шиффа **1.6-1.8** (схема 1.4) [12]:



В роботі [57] розглянуто отримання макроциклічного азометину [1+1] циклоконденсації відповідного тетрамінового похідного з *o*-фталевим альдегідом в умовах високого розведення. У літературі описаний також метод синтезу макроциклічних азометинів **1.10** виходячи з **1.9**, без використання техніки високого розведення (схема 1.5) [58]:



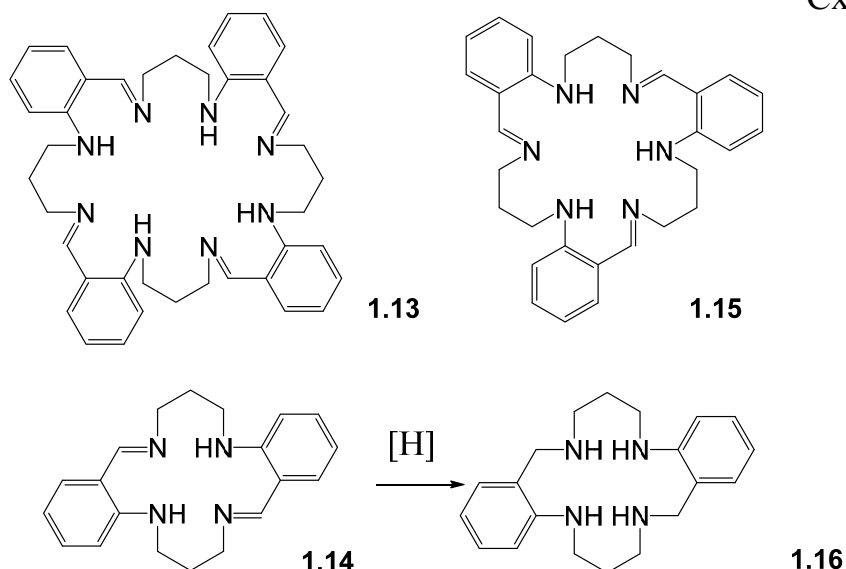
При нагріванні 4,9-дibenзоілдіімідазо [1,5-A; 1',5'-D]-4,9-(5*H*,10*H*)-діонів **1.11** з етилендіаміном утворюються 16-членні макрогетероцикли **1.12** (схема 1.6) [59]:



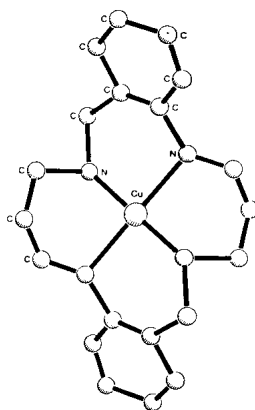
Пропілен-1,3-діамін і 2-хлорбензальдегід, згідно з даними авторів [60], вступають в реакцію в присутності міді і мурашиної кислоти, даючи 32-членний октаазатетрамін-7,8,16,17,18,27,28,36,37,38-декагідротетрабензо[*g,o,w,a*] [1,5,9,13,17,21,25,29]октаазаціклодотріаконтін (**1.13**) з виходом 26%. У хлороформі **1.13** перегрупується в рівноважну суміш 16-членного

тетраазадііміну - 5,7,8,16,17,18-пентагідродібензо-[g,o][1,5,9,13]тетраазациклотетрадецина (**1.14**) і 24-членного гексаазатрііміну - 7,8,16,17,18,27,28-гептагідротрибензо[g,o,w][1,5,9,13]гексаазаіклотетракозну (**1.15**). Відновлення **1.14** ціаноборгідридом дозволило отримати 16-членний тетраазатетраамін - 7,8,9,10,16,17,18,19,20-нонагідродибензо[g,o][1,5,9,-13]тетраазациклотетрадецин (**1.16**) (схема 1.7):

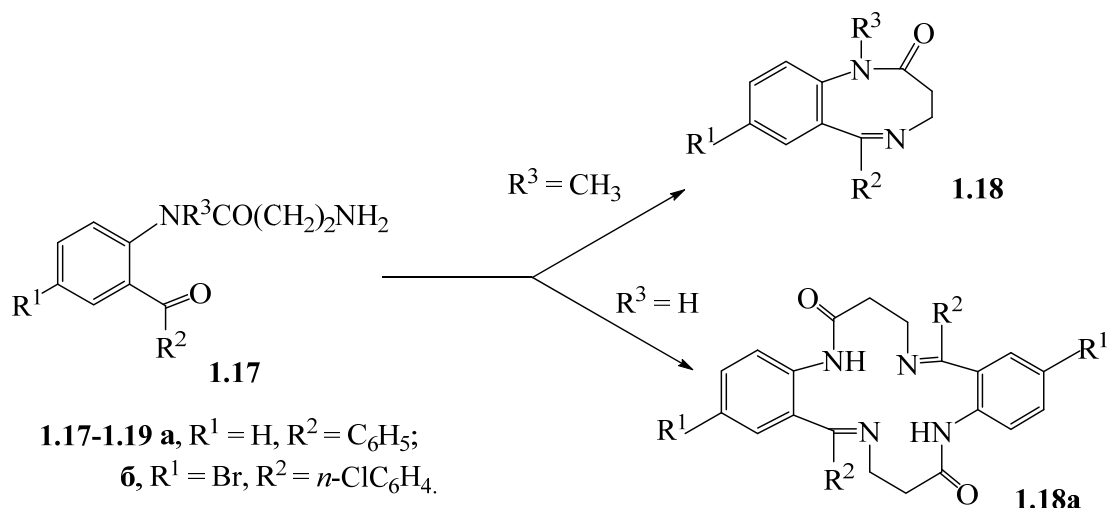
Схема 1.7



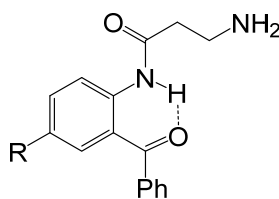
Структура мідного комплексу останнього була встановлена методом рентгеноструктурного аналізу (рис. 1.1).

Рис. 1.1. Структура мідного комплексу макроциклу **1.16**.

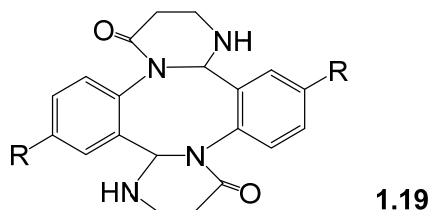
Раніше було показано [61], що напрямок реакції циклізації похідних 2-(3-амінопропіоніл)амінобензофенонів (**1.17**) залежить від їх будови (схема 1.8):



Так, при R₃ = CH₃ відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням похідних 1,2,3,4-тетрагідро-1,5-бенздіазоцин-2-ону (**1.18**). У разі вторинних амідів (R³ = H) відбувається їх бімолекулярна конденсація. Продуктами реакції є сполуки, яким було приписано будова трициклічних 16-членних тетраазамакрогетероциклів (**1.18a**). Різне протікання реакції для амінокетонів з первинною і вторинною аміногрупою пояснювалося тим, що в разі сполук R³ = H відбувається утворення міцного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між атомом водню амідної групи і атомом кисню карбонільної групи. При цьому амінопропіонільний залишок орієнтується в просторі таким чином, що це перешкоджає внутрішньомолекулярній циклізації:

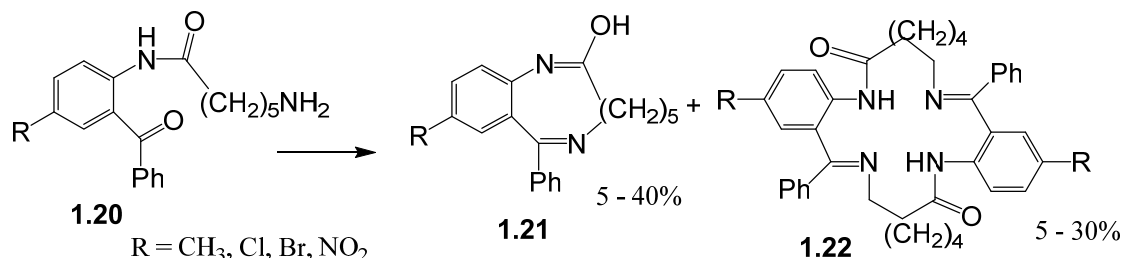


Однак питання про будову макроциклів **1.18** не було вирішене однозначно, оскільки для них допускалася і альтернативна структура **1.19**:



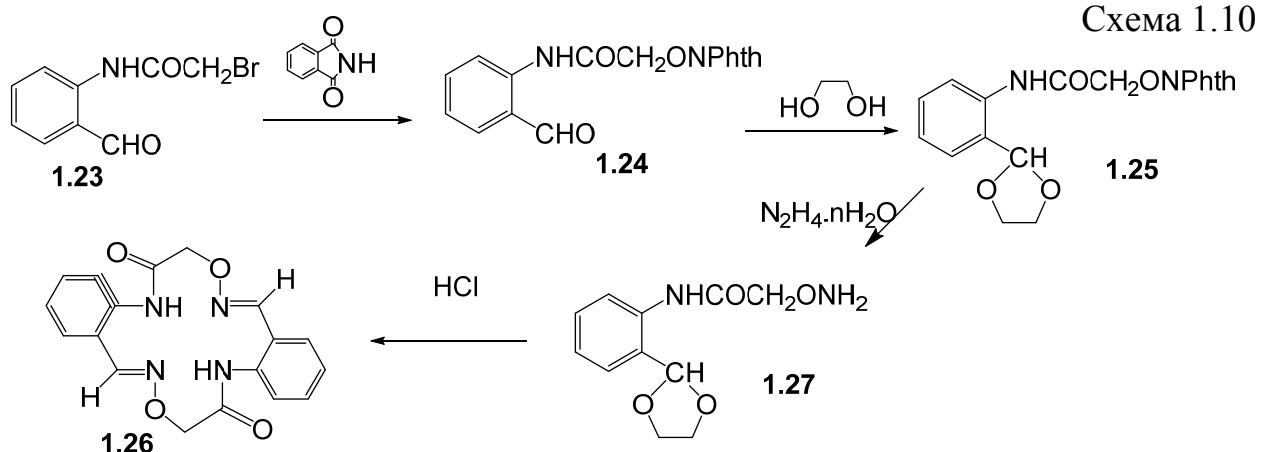
Кондесацією 2-аміно-5-заміщених бензофенонів з хлоргідратом хлорангідриду ϵ -амінокапронової кислоти з подальшою циклізацією 5-заміщених

2-(ε-амінокапроіл)амідобензофенонів (**1.20**) був здійснений синтез 11-заміснених 9-феніл-1,2,3,4,5,6-гексагідро-7*H*-[1,8]бенздіазаціклоундекадієнів (**1.21**), а також продуктів димеризації - 2,15-дизаміснених 13,26-дифенілдибензо[*b,m*][1,8,12,19]тетраазаціклодоказатетраєн-8,10,19,21-діонів-6,19 (**1.22**) (схема 1.9) [62]:

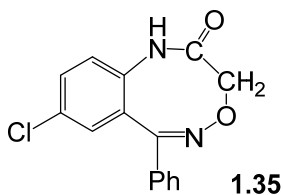


Сполуки **1.20**, які спочатку утворюються у вигляді хлоргідрату, отримували шляхом пропускання спиртових розчинів через колонку, заповнену аніонітом. ε-Амінокапроїламіди **1.20** розчиняли в толуолі і кип'ятили в присутності каталітичних кількостей катіоніту, при цьому отримували сполуки **1.21**. Зі збільшенням концентрації вихідного ε-амінокапроїламіду переважно утворювалися тетраазаціклодоказатетраєндіони **1.22**.

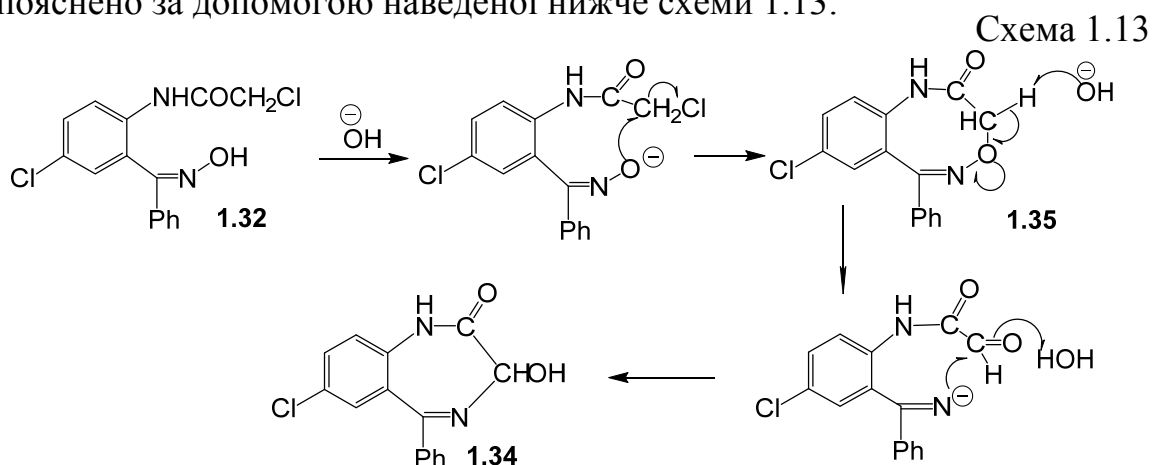
Взаємодією 2-бром-2'-формілацетаніліду (**1.23**) з N-гідроксифталімідом було отримано відповідне N-гідроксифталімідне похідне **1.24**, обробка якого етиленгліколем в присутності *n*-толуолсульфо кислоти приводила до утворення 2'-(1,3-диоксалан-2-іл)-2-фталімідоксиацетаніліду (**1.25**). Останній в ході гідразінолізу перетворювався в 2-амінокси-2'-(1,3-диоксалан-2-іл) ацетаніліду (**1.26**), циклізацією, якого в присутності соляної кислоти був отриманий 16-членний дибензотетраазамакрогетероцикл **1.27** (схема 1.10) [63]:



то може бути виділений 8-хлор-1,3-дигідро-6-феніл-2*H*-4,1,5-бензоксадіазо-цин-2-он (**1.35**):

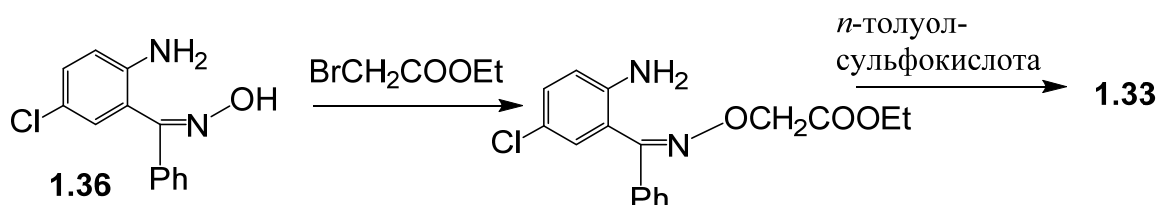


Було також встановлено, що в лужному середовищі **1.35** швидко перегруповуються в **1.34**, що може служити доказом того, **1.35** є інтермедіатом. Подальша обробка **1.33** лугом в тих же самих умовах не приводила до руйнування макроциклу і утворенню **1.34**, що дозволяло припустити, що макроцикл **1.33** не є інтермедіатом при отриманні **1.34**. На думку авторів, утворення обох продуктів **1.33** і **1.34** найкращим чином може бути пояснено за допомогою наведеної нижче схеми 1.13:



Ці схеми показують, що в той час як обробка *анти*-ізомеру **1.30** лугом приводила до утворення продукту N-алкілювання, *син*-ізомеру **1.32** в тих же умовах дає **1.33** і **1.34**, обидва продукти O-алкілювання. Це свідчить про те, що внутрішньомолекулярне алкілювання оксимів цього типу визначається стеричною конфігурацією оксиму.

З метою доказу структури отриманого макроциклу **1.33** був здійснений його синтез виходячи з *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-хлорбензофенону (**1.36**), відповідно до наведеної нижче схеми 1.14:



1.2 ПОХІДНІ 3-ГІДРОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3*H*-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ. СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ І ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Першу сполуку класу 1,4-бенздіазепіну було синтезовано в 1891 році (К. Auwers і F. von Meyenburg) - 4*N*-оксид 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он [66], остаточно структура цієї сполуки була доведена в 1926 р (К. Auwers і E. Frese) [67]. Активний розвиток хімії бенздіазепінів почався в 50-і роки минулого століття під керівництвом L.H. Sternbach. У 1960 р був випущений перший медичний препарат на основі 1,4-бенздіазепіну - Хлордіазепоксид (Librium). Інтерес медицини до сполук з подібними властивостями виявився настільки великий, що період між першим фармакологічним тестом і випуском препарату в продаж склав всього 2,5 роки [66, 68, 69].

Перший вітчизняний транквілізатор феназепам був розроблений хіміками Фізико-хімічного інституту ім. А.В. Богатського (ФХІ) НАН України, Одеському державному університеті ім. І.І. Мечникова під керівництвом академіка АН УРСР А.В. Богатського та фармакологами НДІ фармакології РАМН (Москва) під керівництвом і академіка АМН СРСР В.В. Закусова [70]. Пізніше був створений денний анксиолітик гідазепам [71]. Розроблено оригінальний снодійний препарат циназепам (7-бром-3-гемісукцинілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он), який у 2010 році отримав дозвіл на медичне застосування і в даний час виробляється ТДВ "ІНТЕРХІМ".

За даними на 1999 р зареєстровано 43 похідних 1,4-бенздіазепіну як медичних препаратів [72]. Всі вони володіють психофармакологічними властивостями - анксиолітичною, антидепресантною, гіпнosedативною, міорелак-

сантиною дією, що пов'язано з взаємодією бенздіазепінів ГАМК-рецепторним ансамблем в мозку. Деякі представники цього класу є лігандами холецистокінінових рецепторів, брадикінінових рецепторів, HIV-1 Tat рецепторів, а також є інгібіторами Ras-фарнезилтрансферази і Src-тирозинкінази [73, 74].

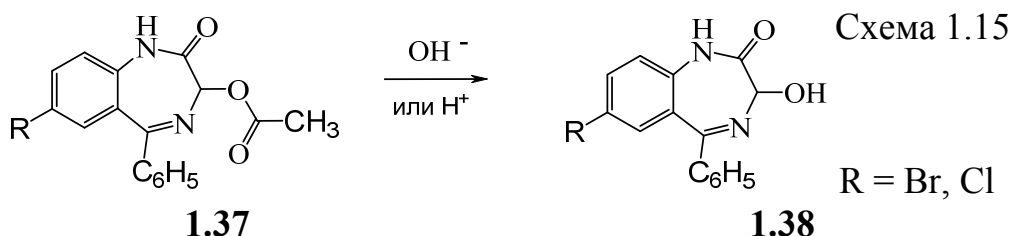
1.2.1 Синтез похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону

Більшість 5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів зазнає метаболізм шляхом гідроксилування в 3-му положенні і N-дезалкілування, в разі 1-алкілпохідних, що призводить до утворення менш ліпофільного похідного. Гідроксилування по третьому положенню призводить до утворення активного метаболіту, який іноді перевершує за фармакологічними властивостями вихідну сполуку [72, 75, 76]. У зв'язку з цим становить інтерес здійснити синтез і вивчити фармакологічні властивості і афінитет до бенздіазепінових рецепторів нових похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

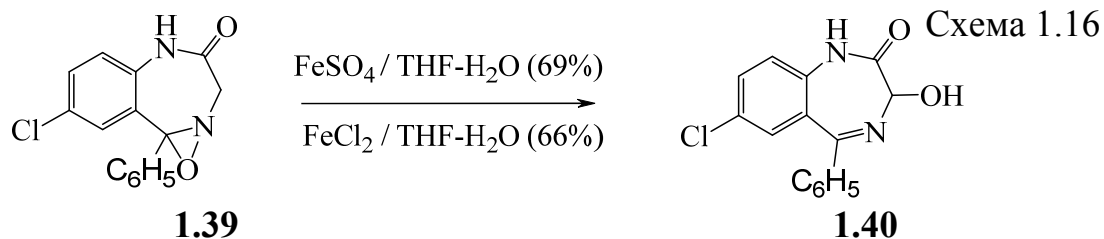
Активний розвиток хімії 1,4-бенздіазепінонів у 60-70-і роки відображено в великому числі публікацій цього періоду. У монографіях і оглядах [67, 77-81] широко висвітлені основні методи отримання, хімічні властивості, питання стереохімії і будови 1,4-бенздіазепінів.

1.2.1.1 Синтез 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

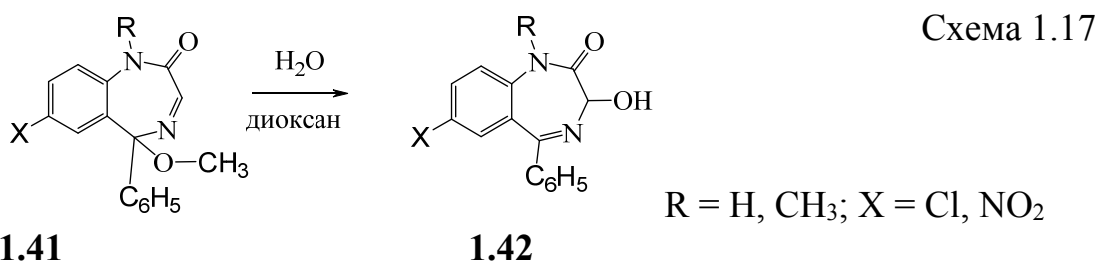
Вперше 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.38** (оксазепам R = Cl) був синтезований на початку 60-х років минулого століття (SC Bell, SJ Childress) [82] м'яким гідролізом 3-ацетоксипохідного, пізніше L.H. Sternbach та ін. детально вивчили це перетворення (схема 1.15) [83-85].



При обробці 7-хлор-4,5-епокси-5-феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.39** сульфатом або хлоридом заліза (II) у водному тетрагідрофурані утворюється відповідне 3-гідроксипохідне **1.40** з виходом 69% і 66%, відповідно (схема 1.16) [86].

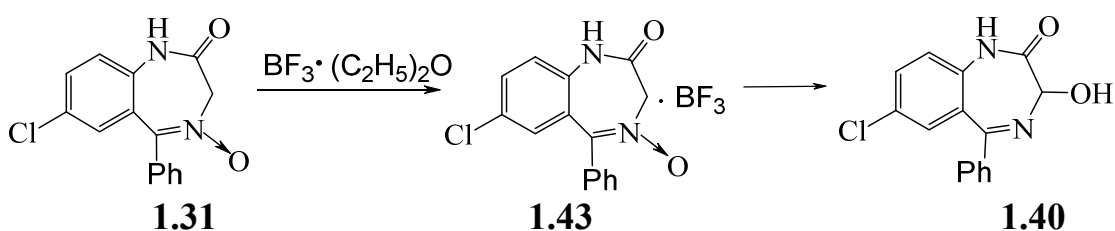


В якості вихідної сполуки для отримання 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.42** може бути використано сполуку **1.41** (схема 1.17) [87].



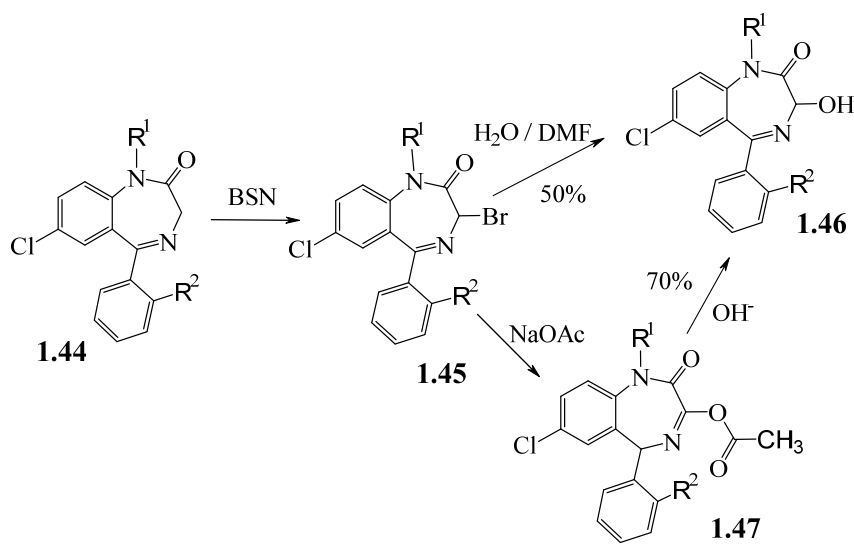
Як було показано вище на схемах 1.12 та 1.13 виходячи з *анти*-ізомеру оксиму *o*-хлорацетамідобензофенону (**1.30**) дає з майже кількісним виходом N-оксид 1,4-бенздіазепін-2-ону **1.31** (1 екв. лугу при кімнатній температурі), відповідний *син*-ізомер **1.32** дає більш складну суміш продуктів. Основним продуктом є малорозчинний "димер" **1.33**, що має ту ж саму емпіричну формулу, що і **1.30**, а також 1,3-дигідро-3-гідрокси-5-феніл-2*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**1.34**)

У 1970 р L.H. Schlager показав, що аддукт **1.31** 4-N-оксидів **1.43** з кислотами Льюїса потерпає ізомеризацію у 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.40** (схема 1.18) [88].



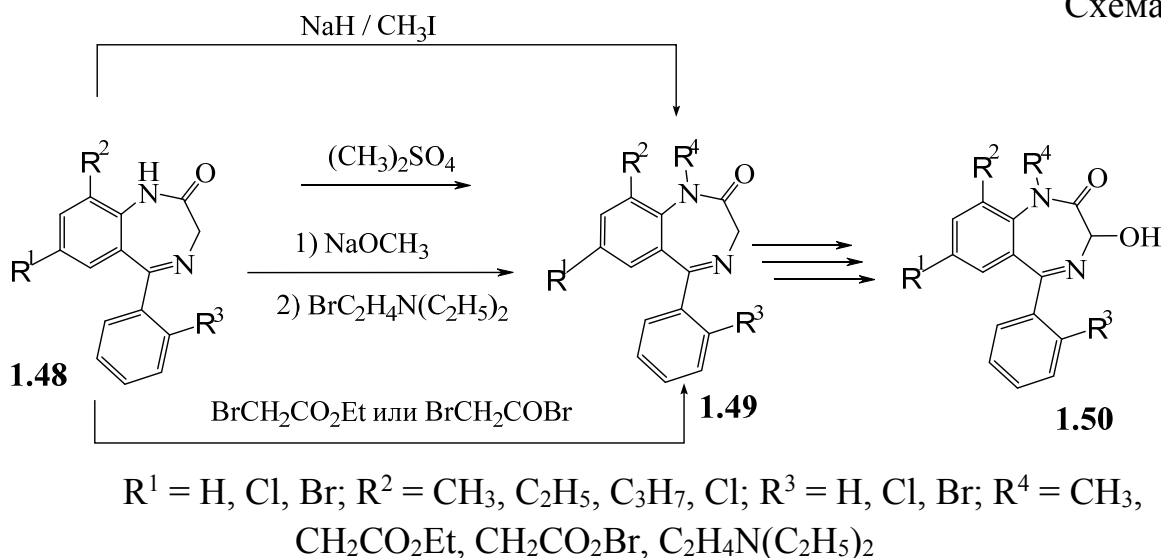
При обробці 5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.44** бромсукцинімід (BSN) з подальшим гідролізом утворюється відповідне 3-гідроксипохідне **1.46** [89, 90]. Загальний вихід сполуки **1.46** підвищується, якщо 3-бромпохідні **1.45** піддавати ацетилюванню, з подальшим гідролізом 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.47** (схема 1.19) [91-93].

Схема 1.19



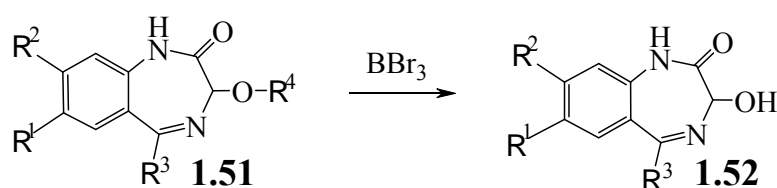
З метою отримання 1-алкіл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів зазвичай спочатку проводять алкілювання у перше положення вихідний 1,4-бенздіазепін, а потім за описаними вище схемами одержували 3-гідроксипохідне **1.50** (схема 1.20) [94-100].

Схема 1.20



Дезалкілювання 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.51** відбувається під дією триброміду бору з утворенням відповідних 3-гідрокси-похідних **1.52** (схема 1.21) [101, 102].

Схема 1.21

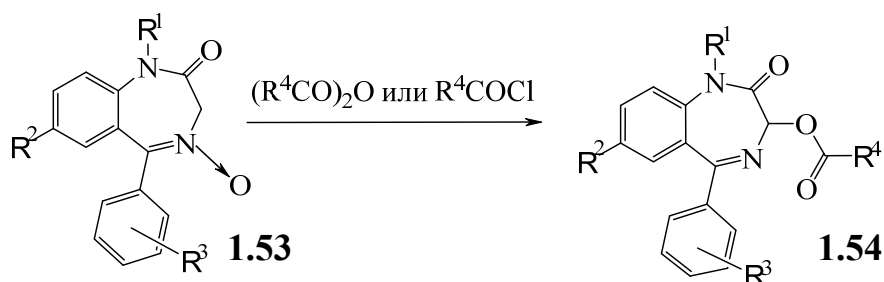


$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{NO}_2, \text{галоген}, \text{галогеналкіл}, \text{нижчий алкілсульфоніл};$
 $\text{R}^3 = \text{тієніл}, \text{феніл}, \text{галогенфеніл}, \text{алкоксифеніл}, \text{галогеналкілфеніл};$
 $\text{R}^4 = \text{алкіл}.$

1.2.1.2 Синтез 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Найбільш популярним методом отримання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів був розроблений Л.Н. Sternbach на початку 60-их років минулого століття [82, 103]. 4-*N*-Оксид **1.53** піддають перегрупуванню Полоновського з утворенням шуканого продукту **1.54** (схема 1.22) [66, 82, 85, 97, 99, 104-113].

Схема 1.22



$R^1 = \text{H}$, нижчий алкіл, алкоксиалкіл, ацилоксиалкіл, диалкіламіноалкіл, *N,N*-диалкілкарбаміалкіл, арилалкіл;

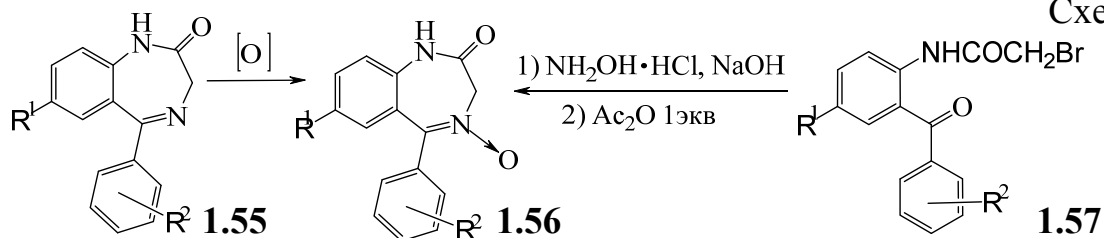
$R^2 = \text{H}$, галоген, ціано, трифторметил, нітро, алкілтію;

$R^3 = \text{H}$, галоген, трифторметил, нітро, алкілтію;

$R^4 = n$ -пропіл, CH_2Hall , CH_3 , феніл.

4-*N*-Оксид 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.56** може бути отриманий окисленням незаміщеного в третьому положенні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.55** [85] або циклізацією 2-бромацетамідобензофенону **1.57** [97]. Як окислювач застосовують надोцтову кислоту [99], пероксид водню [111], *мета*-хлорпербензойну кислоту (схема 1.23) [108].

Схема 1.23

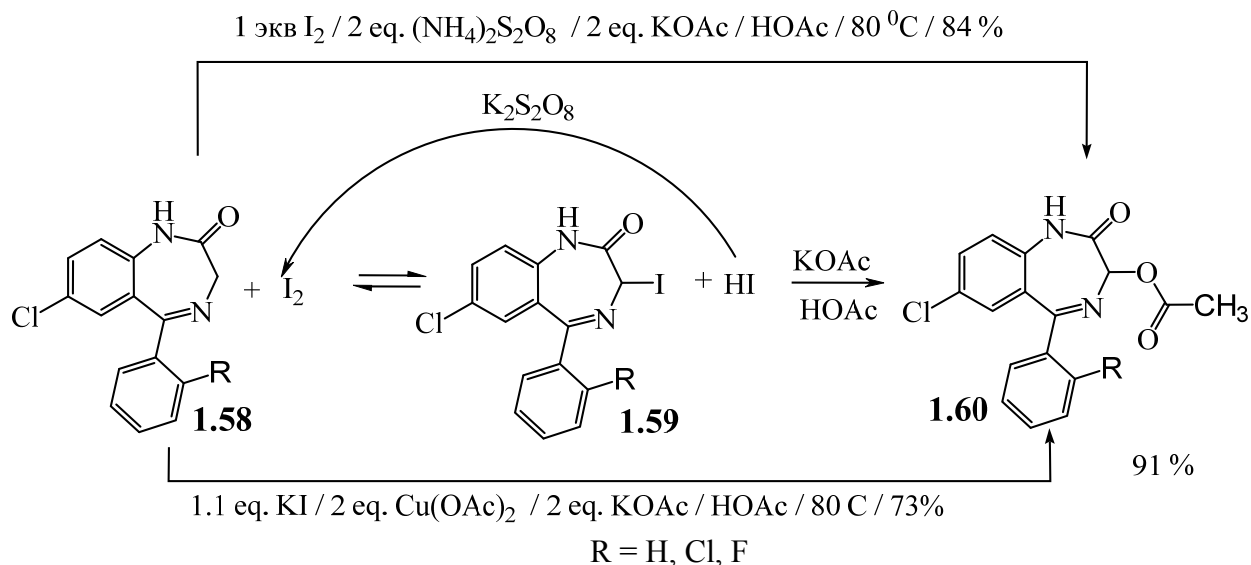


$R^1 = \text{H, Br, Cl}$; $R^2 = \text{H, Cl, F}$

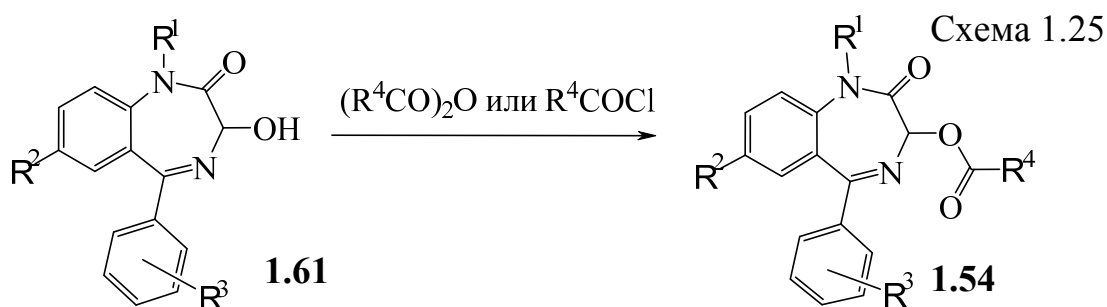
Альтернативний метод отримання 3-ацетоксипохідного **1.60** заснований на взаємодії 5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.58** з йодидом калію або кристалічним йодом у присутності окислювача. Залежно від природи окислювача виходи сполуки **1.60** становили 60-90% (схема 1.24) [85,

91, 114].

Схема 1.24



Взаємодією 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.61** з відповідними хлорангідрідами [105, 107, 115, 116] або ангідриду [104, 117] карбонових кислот отримували складні ефіри **1.54** (схема 1.25) [106, 111].



R¹= H, нижчий алкіл, нижчий алкоксиалкіл, нижчий ацилоксиалкіл, диалкіламіноалкіл, нижчий арилалкіл;

R²= H, галоген, ціано, трифторметил, нітро, алкілтію;

R³= H, галоген, трифторметил, нітро, алкілтію;

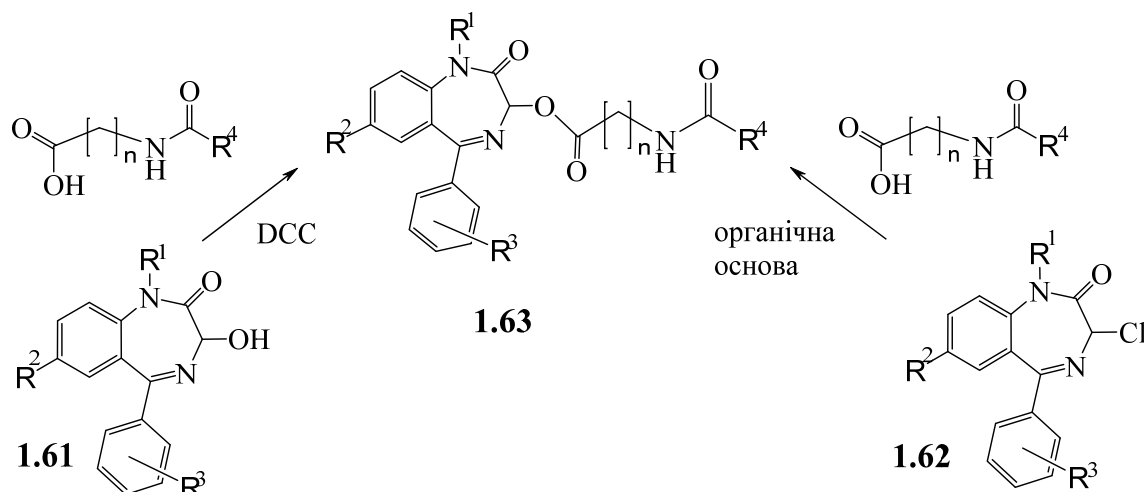
R⁴= CH₃, C₂H₅, *ізо*-C₃H₇, CH(C₃H₇)₂, C₆H₅, C₆H₅CH₂, C₆H₅C(OH), C₅H₄N, (CH₂)₃COOH, (CH₂)₂COOH, *м,м*-(NO₂)₂C₆H₃, *м,п,м*-(CH₃O)₃C₆H₂, (CH₂)₃CH₃, CH₂(NR⁵)CH₂COOH, CH₂Hal;

R⁵= C₁-C₅ алкіл.

Для отримання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, що містять залишок амінокислот, в якості вихідних сполук можуть бути використані 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.61** або 3-хлорпохідне **1.62**. Ацилювання проводили в присутності дициклогексилкарбодііміду (DCC) або органічної

основи (схема 1.26) [118].

Схема 1.26



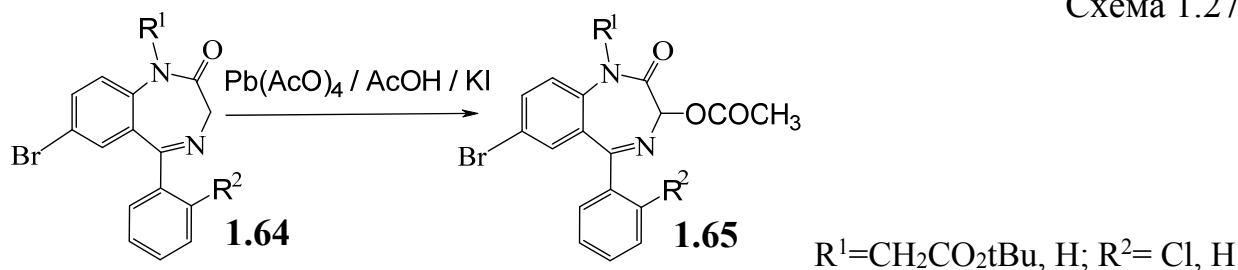
$R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, нижчий ацилоксиалкіл, нижчий арилалкіл, диалкіламіноалкіл;

$R^2 = \text{H}$, галоген, трифторметил, нітро; $R^3 = \text{H}$, галоген;

$R^4 = \text{C}_1\text{-C}_5$ алкіл; $n = 1\text{-}5$

3-Ацетоксипохідні **1.65** можуть бути отримані обробкою 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.64** тетраацетатом свинцю (схема 1.27) [94, 95, 119]:

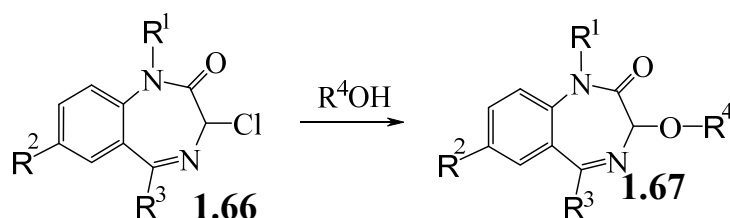
Схема 1.27



1.2.1.3 Синтез 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-онів

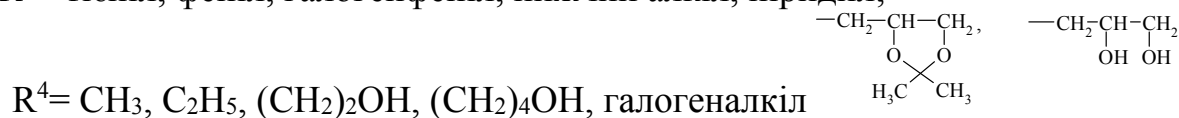
Простий спосіб отримання 3-алокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.67** полягає в обробці 3-хлорпохідного **1.66** спиртами (схема 1.28) [82, 95, 102, 120-122].

Схема 1.28

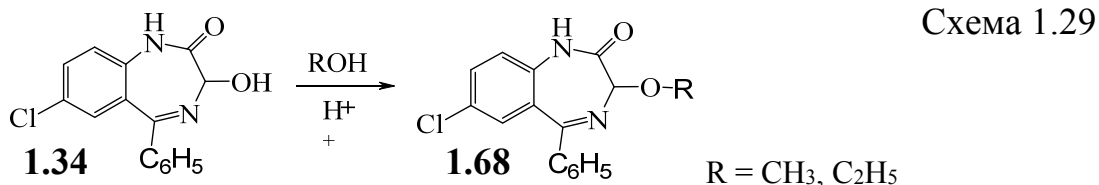


$R^1 = \text{H}$, нижчий алкіл; $R^2 = \text{H}$, галоген, нижчий алкіл, $-\text{CF}_3$, NO_2 ;

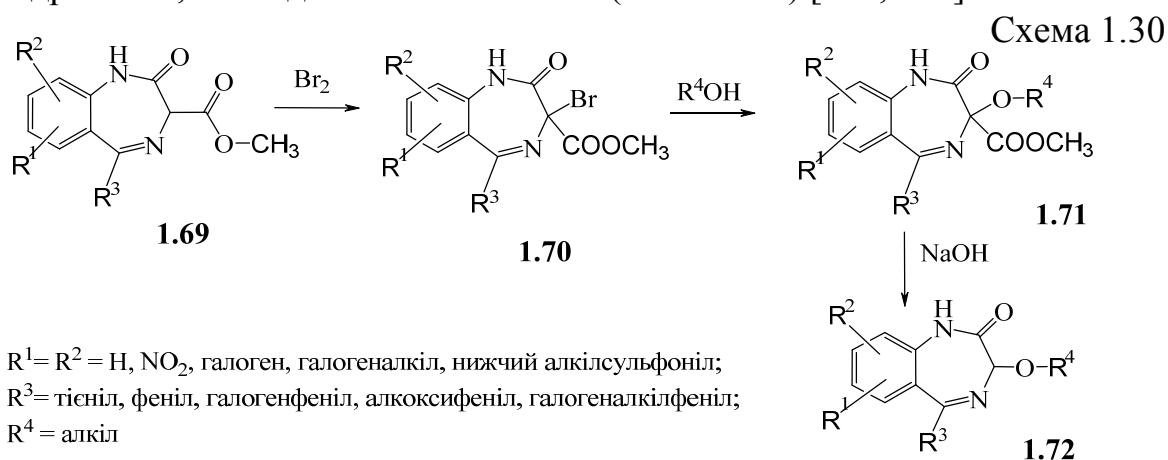
$R^3 =$ тієніл, феніл, галогенфеніл, нижчий алкіл, піридил;



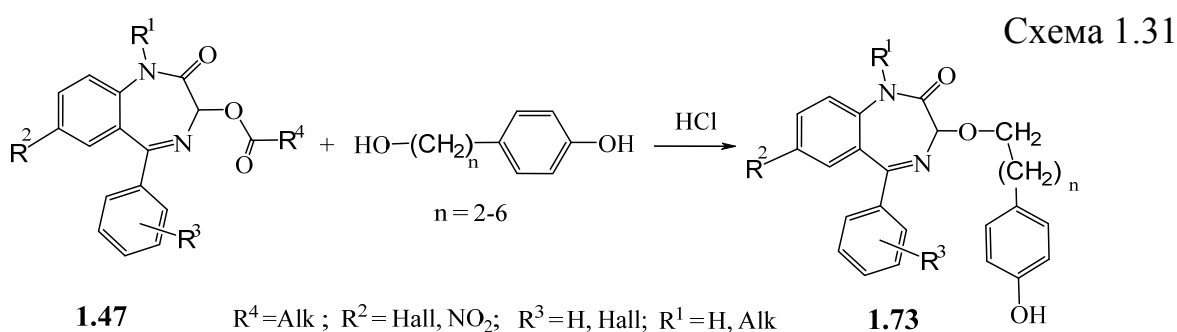
У кислому спиртовому розчині 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.34** піддається нуклеофільному заміщенню (схема 1.29) [123-127].



У 1968 р S.C. Bell показав, що 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-они **1.72** можуть бути отримані послідовним бромуванням у присутності свободнорадикального ініціатору, алкилюванням і декрабоксилюванням 3-карбонілокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.69** (схема 1.30) [102, 128].



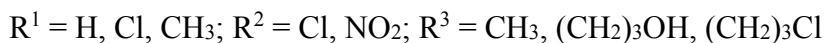
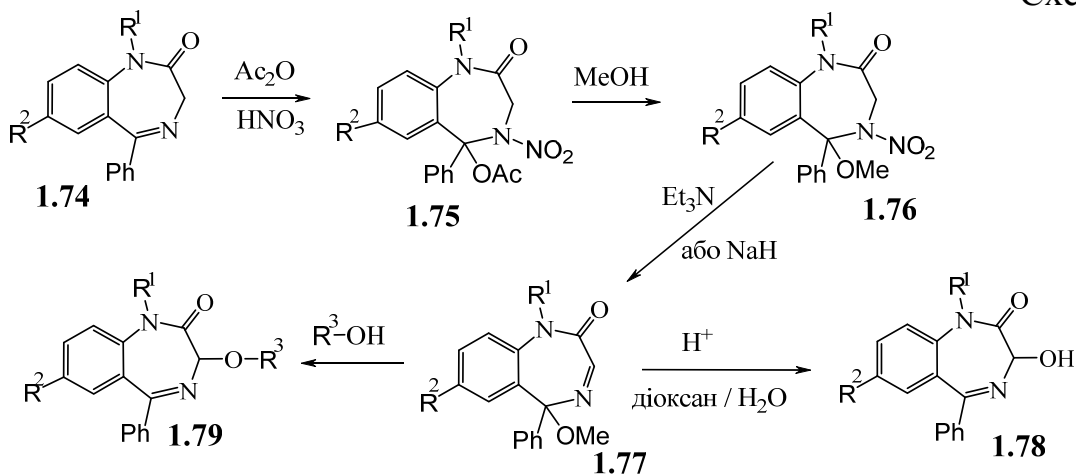
При пропусканні газоподібного хлороводню через розчин 3-ацетокси-похідних **1.47** в безводному *N,N*-диметилформаміді у присутності відповідного спирту отримували 3-алкоксипохідне **1.73** (схема 1.31) [129].



В роботі [87] було показано, що сполуку **1.77** може бути використано як вихідне для синтезу 3-заміщених похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Так, при обробці водним діоксаном, що містить слідові кількості соляної кислоти або *n*-толуолсульфокислоти, утворюється 3-гідроксипохідне **1.78** з 66% виходом. Аналогічне нуклеофільне заміщення по третьому положенню

відбувається при обробці сполуки **1.50** метанолом, етиленгліколем, або етиленхлоргідрином з утворенням **1.79** (схема 1.32).

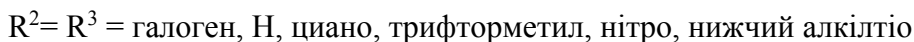
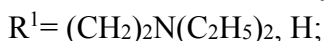
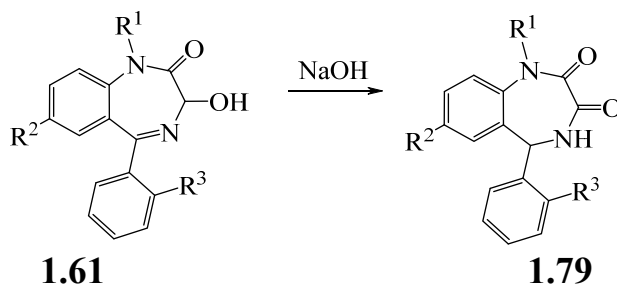
Схема 1.32



1.2.1.4 Синтез 1,4-бенздіазепін-2,3-діонів

1,2,4,5-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діони **1.79** утворюються при обробці лугом 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.61** (схема 1.33) [82, 83, 85, 99, 107, 130].

Схема 1.33



1,2-Дигідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діон **1.82** може бути отриманий окисленням сполуки **1.81**, яка утворюється при обробці 3-хлорпохідного **1.80** триетилфосфіном. З метою отримання 1-незаміщеного похідного **1.83**, натрієву сіль сполуки **1.81** нейтралізували триметилсіліл хлоридом, а отримане сілільне похідне нейтралізували водою (схема 1.34) [131, 132].

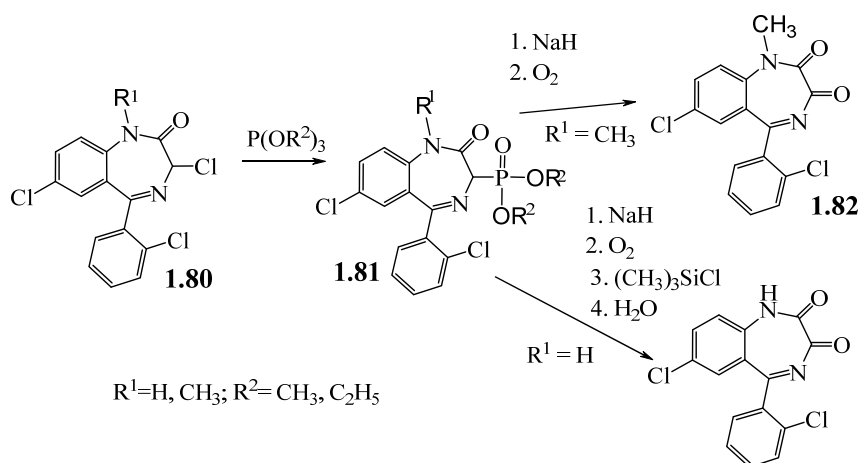


Схема 1.34

Діазотування 3-аміно-1,2,4,5-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.85** призводить до утворення 1,2,4,5-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діону **1.86**. Сполука **1.85** є продуктом ізомеризації похідного **1.84** в присутності луку (схема 1.35) [133].

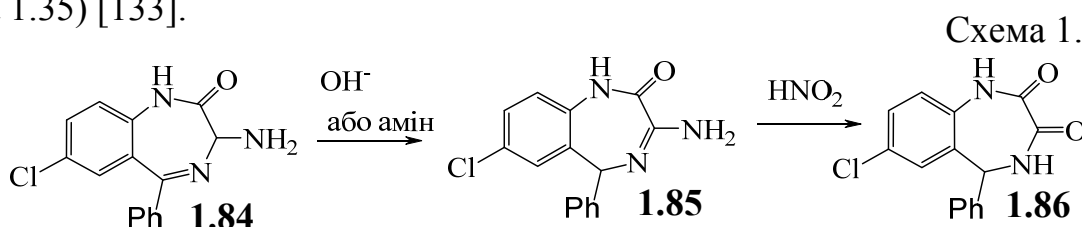


Схема 1.35

Окисленням різних 1,4-бенздіазепінів можуть бути отримані відповідні 2,3-діони. Пряме окислення 1,5-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.87** призводить до утворення 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-1,3-діону **1.88** (схема 1.36) [89].

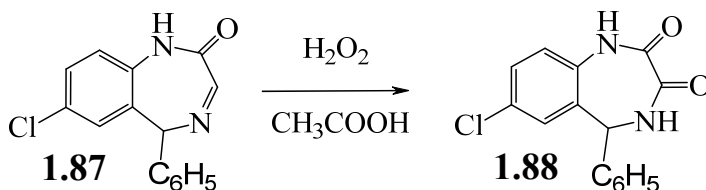


Схема 1.36

1,2,3,4-Дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діони **1.90** можуть бути отримані окислюванням піроло[1,4]бенздіазепінів **1.89**, в якості побічного продукту утворюється хіназолінон **1.91** (схема 1.37) [134].

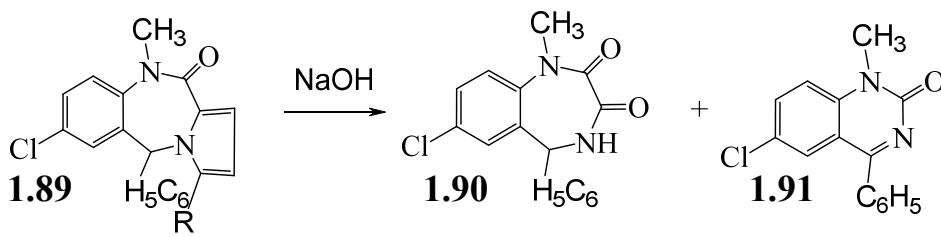


Схема 1.37

$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$

Тетраоксид рутенію окислює 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.92** до нестабільного α -дикарбонільного похідного **1.93** (схема 1.38)

[135].

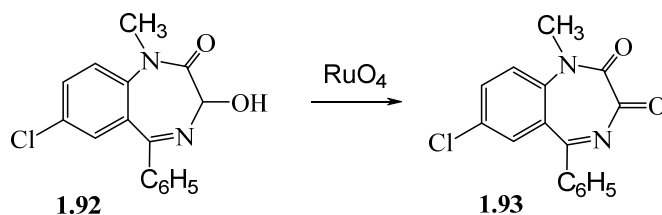
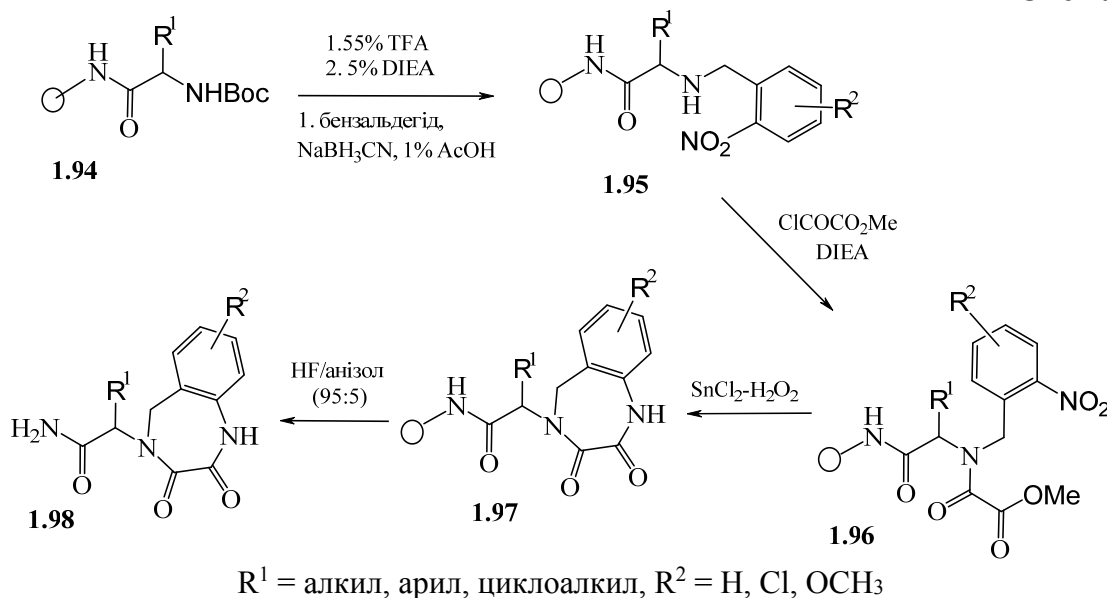


Схема 1.38

Метод твердофазного синтезу був успішно застосований для отримання бенздіазепінів **1.98** [136-141]. Цей метод виявився вдалим для синтезу незаміщених в п'ятому положенні 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діонів. У якості вихідної сполуки використовують амінокислоту **1.94** з захищеною аміногрупою, зшити з полімерною матрицею. *Boc*-захист знімають за допомогою 55% трифтороцтової кислоти. Подальша нейтралізація призводить до вільного аміну **1.95**, який обробляють метилхлороксоацетатом в присутності діізопропілетиламіну (DIEA). В процесі відновлення нітрогрупи відбувається циклізація з утворенням семичленного бенздіазепінового циклу **1.97**. Вільний продукт **1.98** отримували обробкою сполуки **1.97** сумішшю HF/анізол (95:5) (схема 1.39) [142, 143].

Схема 1.39



1.2.2 Хімічні властивості похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

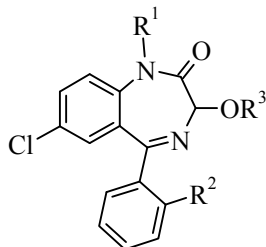
1.2.1 Кислотно-основні властивості

У молекулі 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів присутні кислотні і основний центри. 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіни є слабкими

ОН-кислотами, незаміщені в першому положенні 1,4-бенздіазепіни мають властивості NH-кислот. Значення рК похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону наведені у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Значення рК похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону



R ¹	R ²	R ³	pK ₁ (константа протонування)	pK ₂ (константа депротонування)
Оксазепам			1,5 (вода) [144]	11,6* (вода) [144]
H	H	H	1,28 (ацетонітрил/вода 1:3) [145]	
Лоразепам			-	11,5* (вода) [146]
H	Cl	H		
Темазепам			1,46 (ацетонітрил: вода 1:20) [147]	-
CH ₃	H	H	1,07 (ацетонітрил/вода 1:3) [124]	
H	H	CH ₃	1,3 (метанол) 3,5 (ацетонітрил) [64] 0,52 (ацетонітрил/вода 1:3) [124]	-
CH ₃	H	CH ₃	0,33 (ацетонітрил/вода 1:3) [124]	-
H	H	COCH ₃	-	10,5** (ацетонітрил/ буфер Робінсона-Бриттона 1:10) [146]

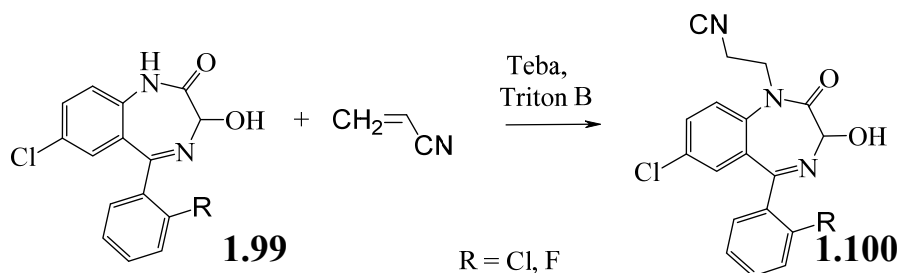
* константа депротонування ОН-групи

** константа депротонування NH-групи

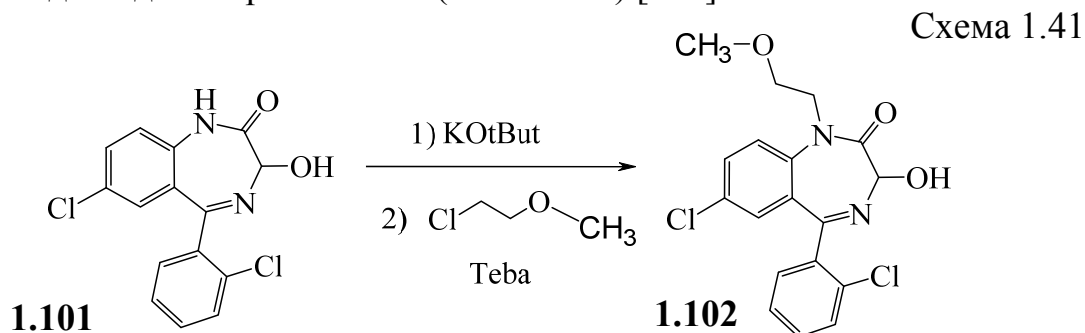
1.2.2 Алкілювання

При алкилюванні 3-гідроксипохідних **1.99** акрилонитрилом в присутності триетилбензиламмоній хлориду (Тeba) і триметилбензиламмоній гідроксиду (Triton B) утворюється тільки N-алкіл похідне **1.100**. За відсутності Тeba в результаті аналогічної реакції утворюється суміш N-алкіл та N,O-диалкілпохідних (схема 1.40).

Схема 1.40

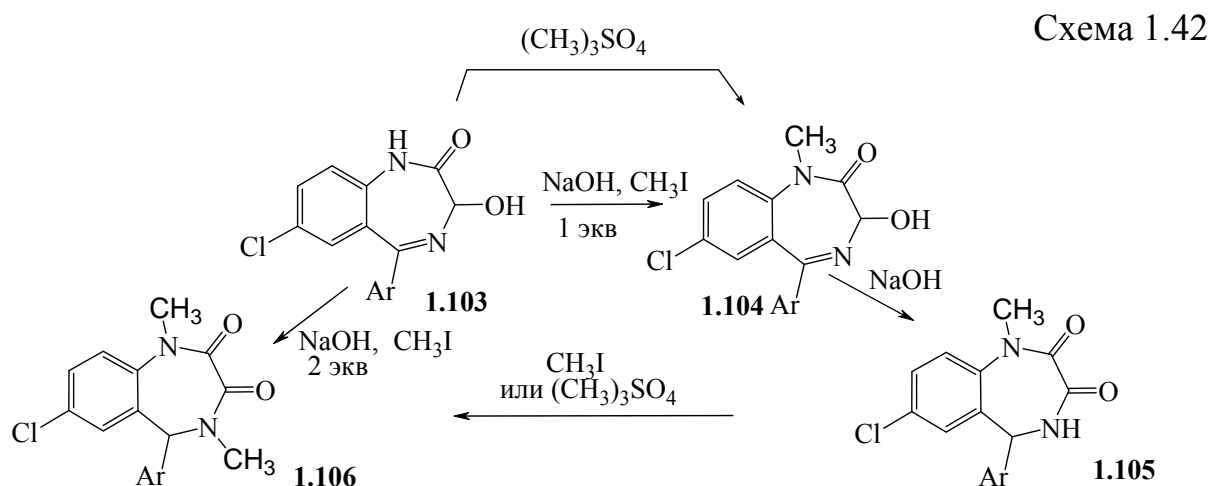


Калієва сіль 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.101** легко алкілується відповідними реагентами (схема 1.41) [148].

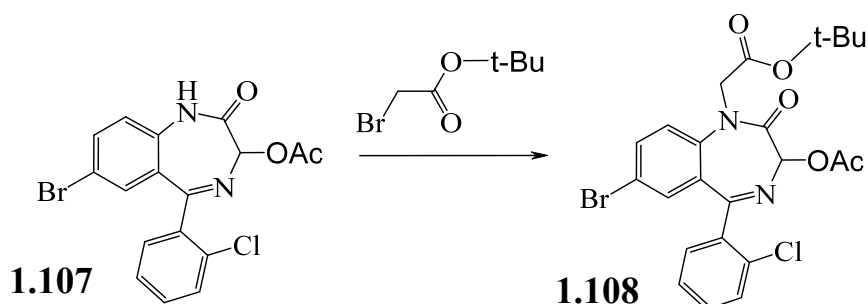


S.C. Bell і S.J. Childress показали, що метилування азоту в першому положенні бенздіазепінового циклу проводили за допомогою диметилсульфату [82].

A. Nudelman і R.J. Mc.Cauly здійснювали метилування сполуки **1.103** за допомогою еквімолярної кількості гідроксиду натрію і метил йодиду. При використанні надлишку гідроксиду натрію і метил йодиду було виділено два продукти **1.105** і **1.106** (схема 1.42) [149].



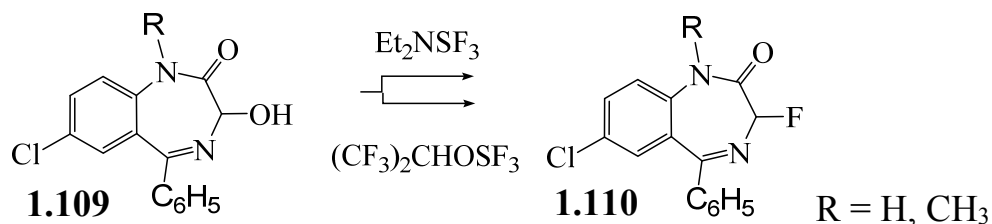
Алкілуванням 3-ацетокси-1,4-бенздіазепіну **1.107** трет-бутиловим ефіром бромцтової кислоти отримували відповідне 1-алкіл-3-ацетокси-похідне **1.108** (схема 1.43) [94].



1.2.2.3 Галогенування

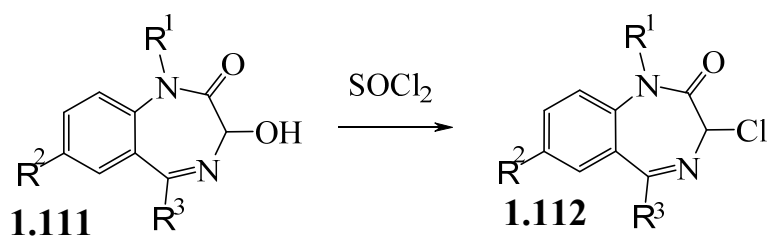
3-Гідроксипохідні **1.109** фторуються у м'яких умовах трифторидами сірки (схема 1.44) [96, 150].

Схема 1.44



Взаємодією 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону з тіоніл хлоридом отримували відповідне 3-хлорпохідне **1.112** (схема 1.45) [95, 98, 122, 151].

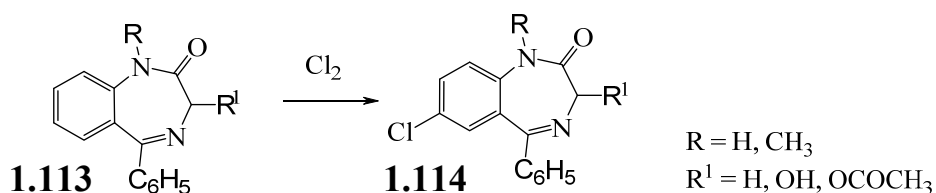
Схема 1.45



$\text{R}^1 = \text{H}$, алкіл; $\text{R}^2 = \text{H}$, алкіл, галоген, CF_3 , NO_2 ; $\text{R}^3 =$ феніл, галогенфеніл, алкіл, піридил.

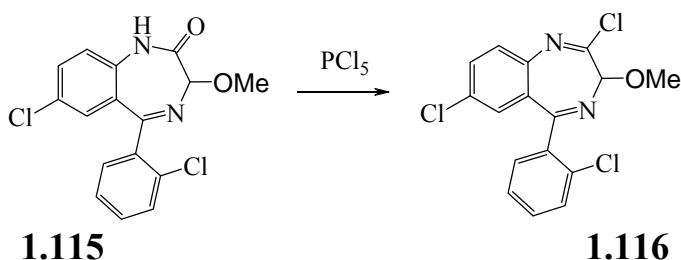
Введення атома хлору у сьоме положення бенздіазепінового циклу здійснювали хлоруванням сполки **1.113** газоподібним хлором в середовищі нітробензолу (схема 1.46) [110].

Схема 1.46



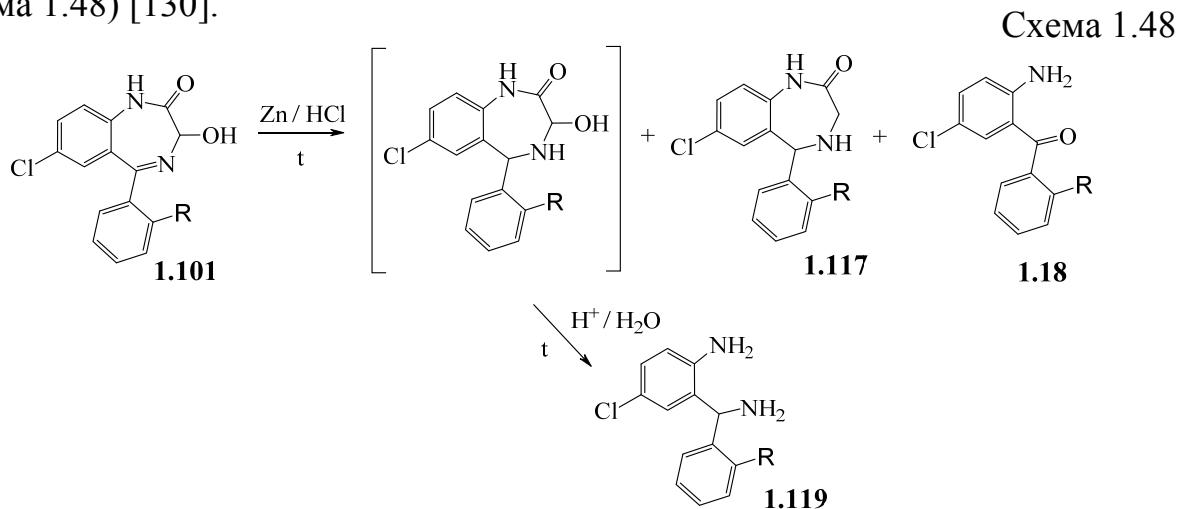
При взаємодії 3-метокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.115** з пентахлоридом фосфору утворюється 2-хлоропохідне **1.116** (схема 1.47) [152].

Схема 1.47

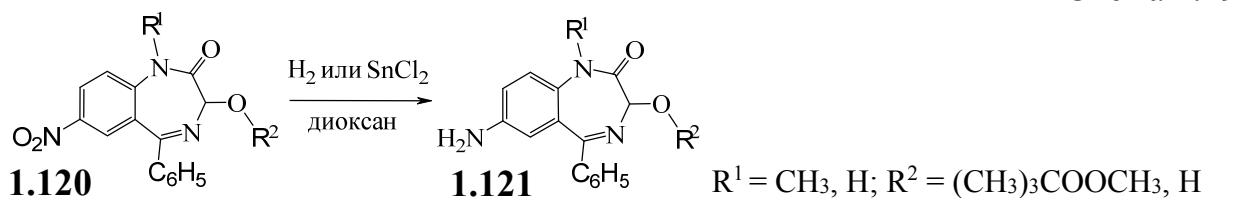


1.2.2.4 Окислювально-відновні властивості

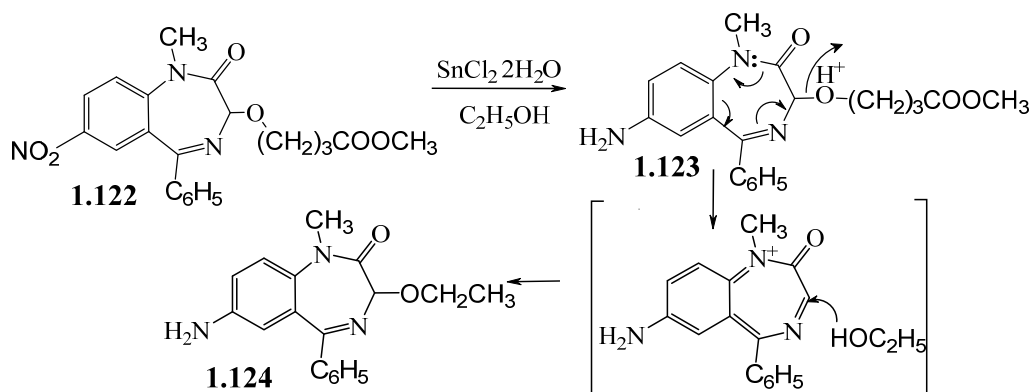
При відновленні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.101** цинком в соляній кислоті утворюються 1,2,3,4-тетрагідро-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.117**, 2-амінобензофенон **1.118** та 1,3-діамін **1.119** (схема 1.48) [130].



Селективне відновлення нітрогрупи в цьому положенні бенздіазепінового циклу проводили при використанні хлориду олова в діоксані або нікелю Ренея в якості каталізатора в процесі гідрування (схема 1.49) [95, 153].

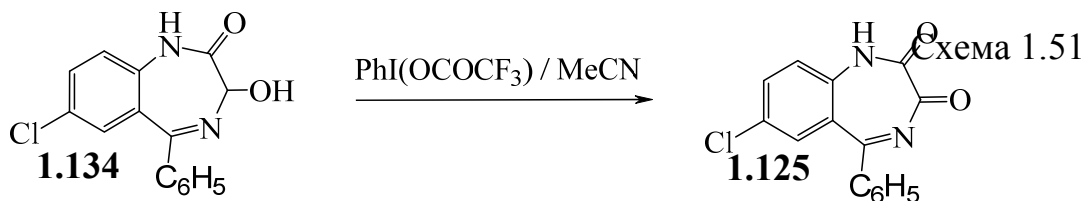


При обробці сполуки **1.122** хлоридом олова в етиловому спирті при 70°C відбувається відновлення нітрогрупи та нуклеофільне заміщення алкоксизамісника на етоксигрупу (схема 1.50) [95].

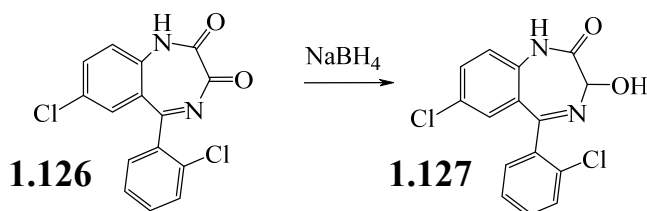


У якості м'якого регіоселективного окислювача 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.34** авторами [154] був запропонований феніліодо-

зотрифторацетат (схема 1.51).

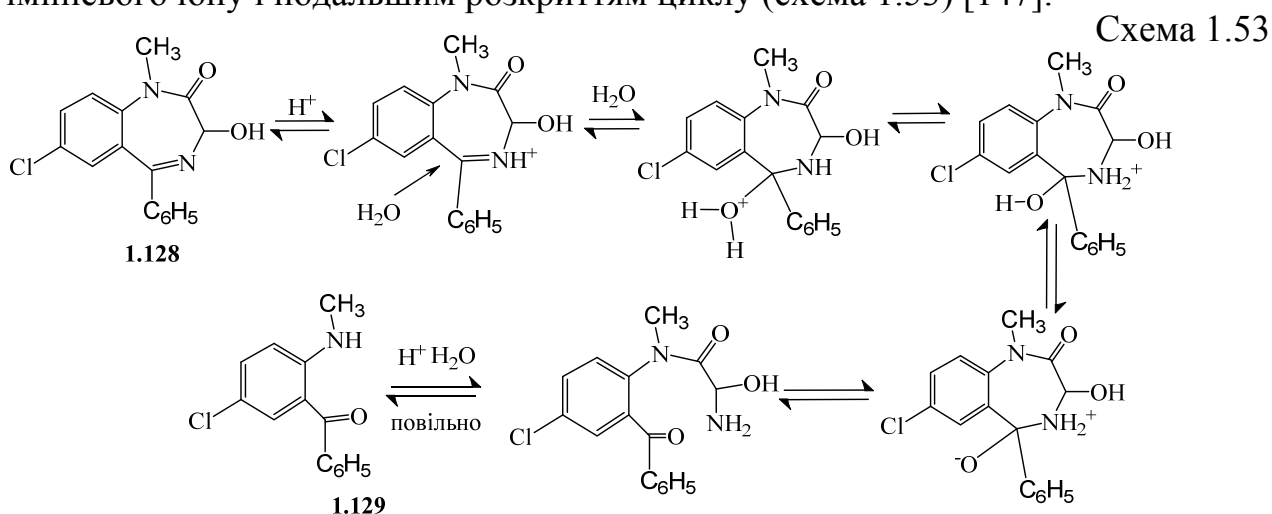


1,2-Дигідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діони **1.126** відновлюються боргідром натрію до 1,2-дигідро-3-гідрокси-1,4-бенздіазепінів **1.127** (схема 1.52) [131, 155].



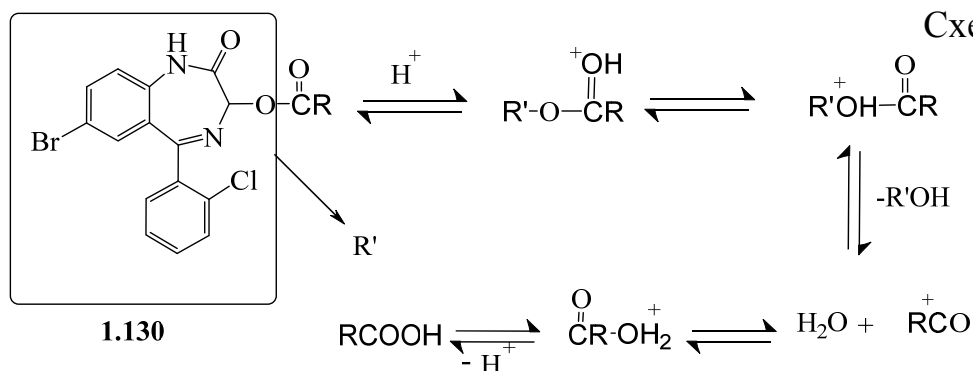
1.2.2.5 Гідроліз

Гідроліз темазепаму **1.128** в кислому середовищі ініціюється протонуванням атома азоту в четвертому положенні гетероциклу, з подальшою нуклеофільною атакою молекули води у п'ятому положення, з утворенням імінієвого іону і подальшим розкриттям циклу (схема 1.53) [147].



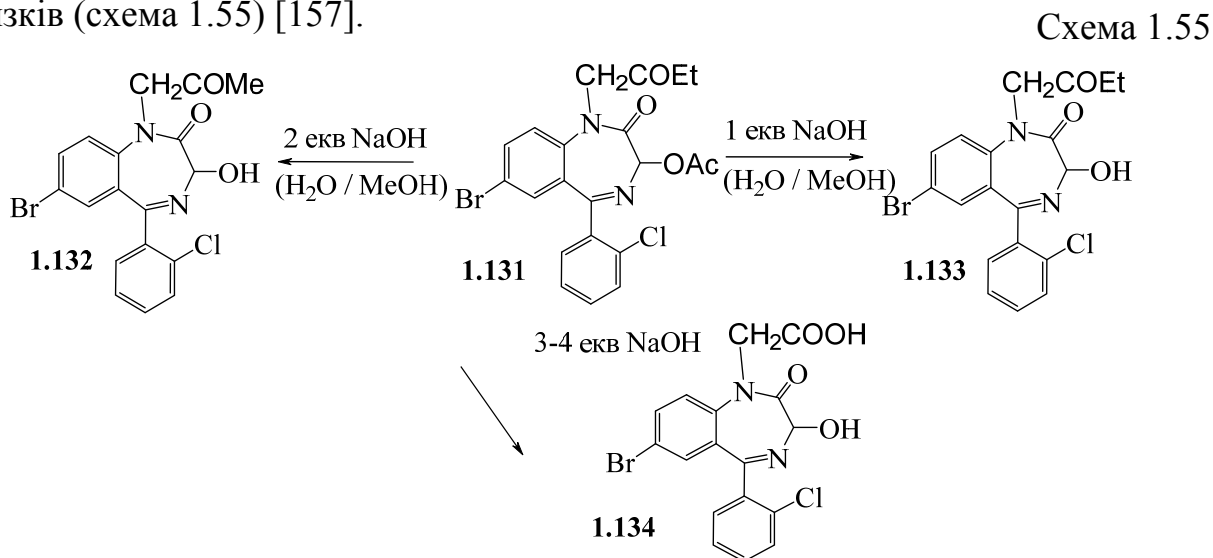
При еквімольному співвідношенні соляної кислоти і складних ефірів 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.130** гідроліз практично не відбувається. З вимірюваною швидкістю зазначена реакція протікає при п'ятидесятикратному надлишку HCl.

При вивченні кінетики кислотного гідролізу, встановлено, що переважно протонується бенздіазепіновий фрагмент (R'), що вимагає істотного надлишку кислотного каталізатору (схема 1.54) [156].



Передбачається, що реалізується мономолекулярний механізм розриву С-О зв'язку в досліджуваних складних ефірах. Лимітуючою стадією реакції є утворення ацилкатіону. Стабільність катіону тим вище, чим більше електронодонорність заступника R [156].

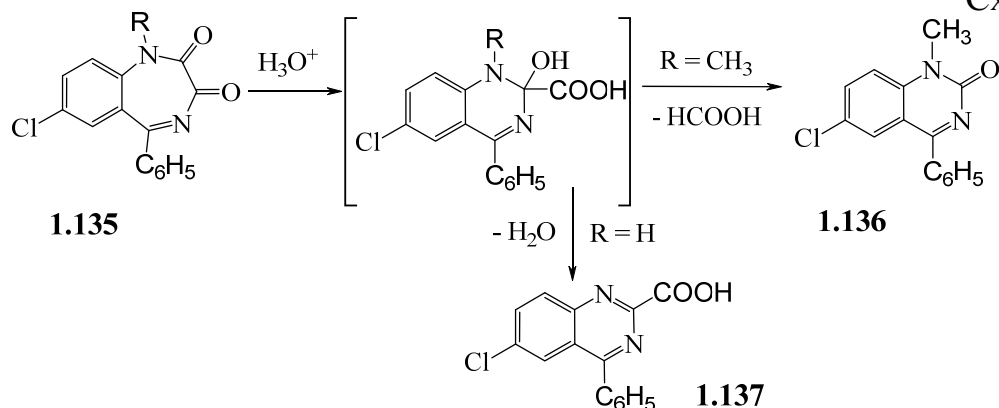
Залежно від концентрації лугу спостерігається послідовний гідроліз ефірних зв'язків 1-етоксикарбонілметил-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.131**. При гідролізі сполуки **1.131** двома еквівалентами лугу в водно-метанольному розчині утворюється 3-гідрокси-1-метоксикарбоніл-похідне **1.132** - продукт переестерифікації етилового ефіру. Обробка трьох-, чотириразовим надлишком лугу призводить до гідролізу всіх складноефірних зв'язків (схема 1.55) [157].



1,2-Дигідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діон **1.135**, заміщений в першому положенні, в кислому середовищі перетворюється в хіназолінон **1.136** з відщепленням молекули мурашиної кислоти, а незаміщений в першому положенні 1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діон перетворюється у хіназолін 2-

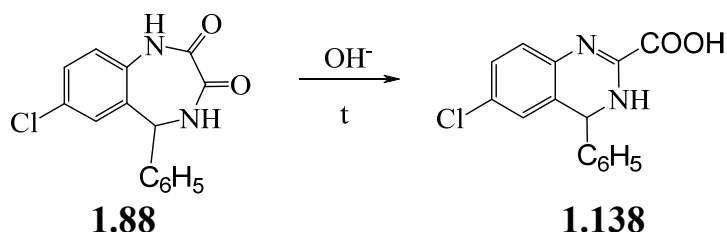
карбонову кислоту **1.137** з відщепленням молекули води (схема 1.56) [158].

Схема 1.56



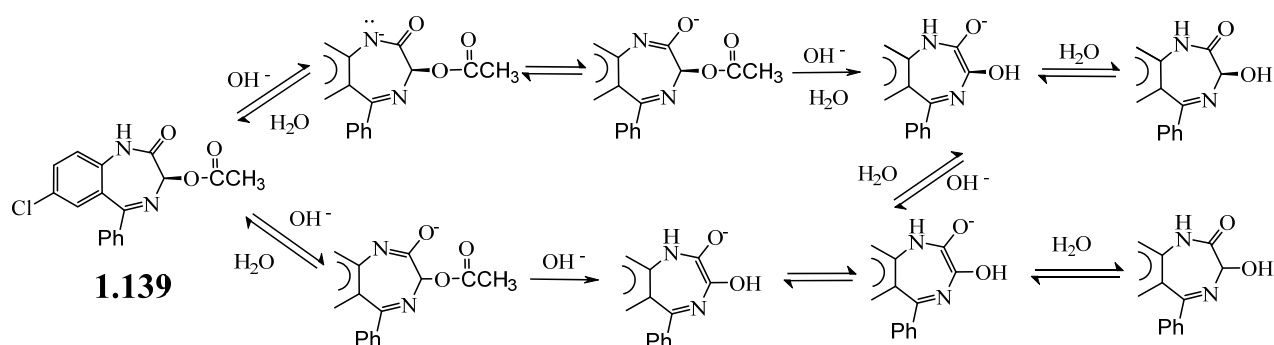
Аналогічне перетворення спостерігається в разі лужного гідролізу 1,2,3,4-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діону **1.88** (схема 1.57) [82, 158].

Схема 1.57



Енантіомери 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.139** в лужному середовищі піддаються одночасно і гідролізу і рацемізації. Кетонольна рівновага, яка каталізується основою, є вирішальною стадією в процесі рацемізації [146]. У лужному середовищі швидкість гідролізу 3-ацетоксипохідного значно вище, ніж швидкість рацемизації 3-гідрокси-похідного (схема 1.58) [159].

Схема 1.58

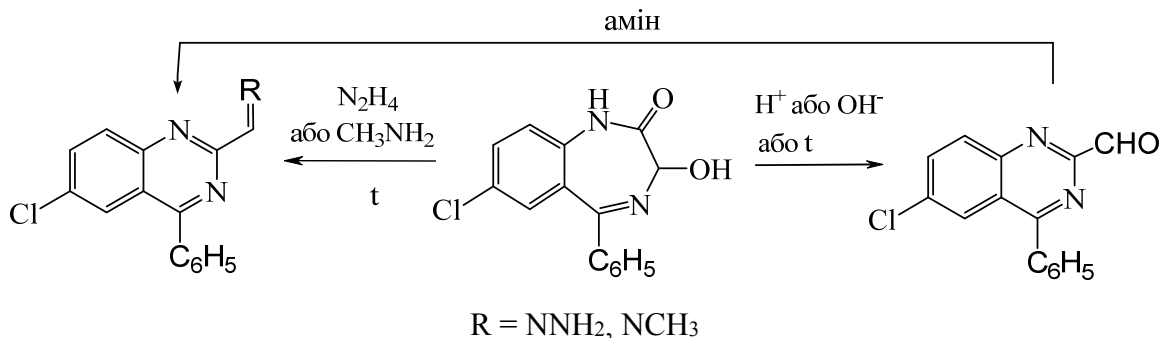


1.2.2.6 Перегрупування в кислому і лужному середовищі

Незаміщений в першому положенні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.34** може безпосередньо бути перетворений в хіназолінкарбоксальдегід **1.140** під дією мінеральної кислоти [158] або луку [82], або при нагріванні [160]. при обробці 3-гідроксипохідних **1.4** гіdraзином

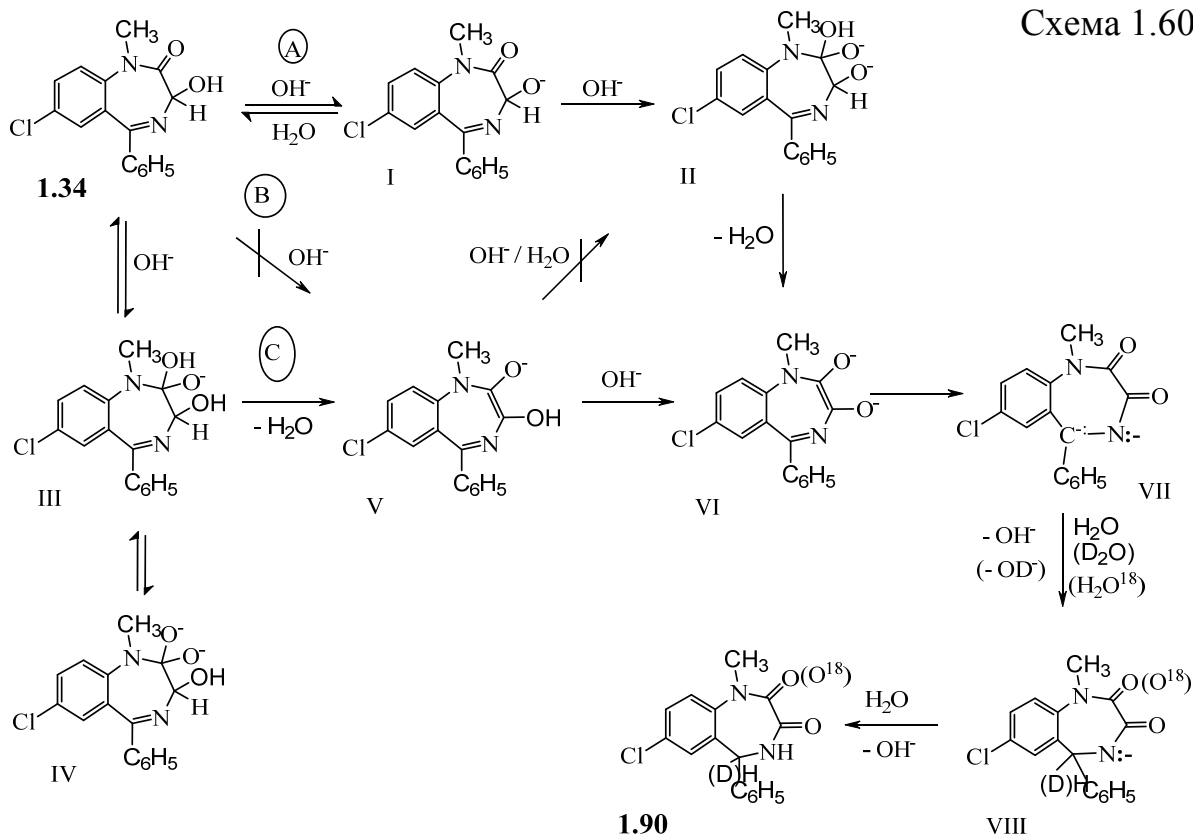
або метиламіном отримували відповідні гідрозони та метиліміни **1.141** (схема 1.59).

Схема 1.59

**1.141****1.34****1.140**

В роботі [161] S.K. Yang детально вивчив механізм перетворення 1-метил-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.34** в 2,3-дикето-похідне **1.90**. На підставі термодинамічних параметрів, ізотопного ефекту, вивчення кінетичних параметрів реакції і мас спектрального аналізу продуктів була запропонована наступна схема перетворення (схема 1.60):

Схема 1.60

**1.90****VIII**

З трьох запропонованих механізмів шлях А і С підтверджуються експериментальними даними 1) наявність O¹⁸ і D в продукті при використанні H₂O¹⁸ і D₂O; 2) стабільні інтермедіати, що відрізняються в УФ спектрах від

вихідного темазепаму і кінцевого продукту, не виявлені (інтермедіат V і VI, УФ спектри яких повинні відрізнятися, не накопичувалися в ході реакції).

Це перетворення включає в себе стадію нуклеофільного приєднання гідроксид іону до електрофільного атому вуглецю карбонільної групи.

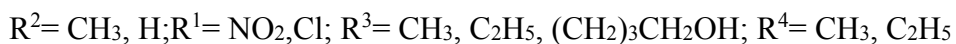
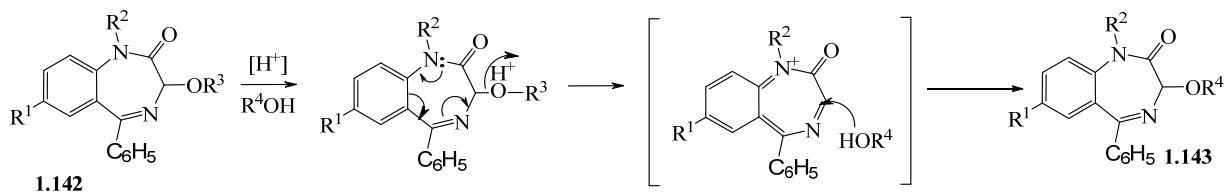
Лімітуючою стадією на шляху A є стадія $I \rightarrow II \rightarrow VI$, а на шляху C: **1.34** $\rightarrow III \rightarrow V \rightarrow VI$, таким чином в швидкість лімітуючої стадії не входить процес дейтерообміну.

1.2.2.7 Нуклеофільне заміщення

Атом кисню в третьому положенні бенздіазепінового циклу похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів легко піддається нуклеофільній атаці.

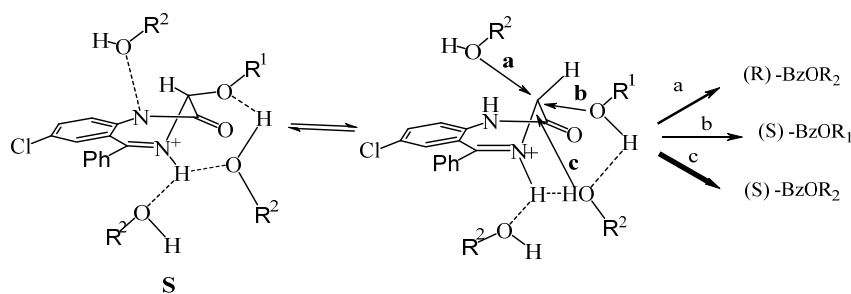
В кислотно-спиртовому середовищі 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **1.142** піддаються нуклеофільному заміщенню (схема 1.61) [95, 123, 125-127, 145].

Схема 1.61



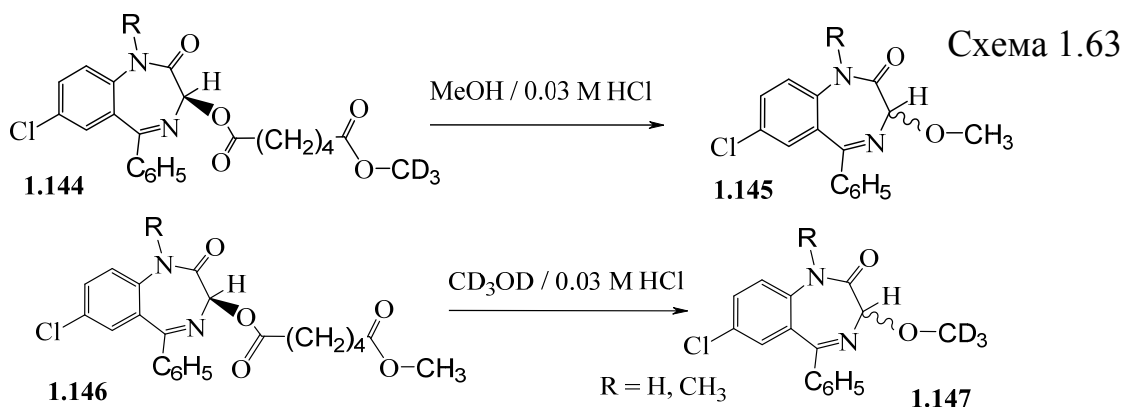
3-Метокси і 3-етокси-1,4-бенздіазепіни у сильно кислому водно-спиртовому розчині піддаються стереоселективному гомонуклеофільному або гетеронуклеофільному заміщенню. Реакція ініціюється протонуванням атома азоту в четвертому положенні гетероциклу. У ряді робіт висловлено припущення, що в процесі такого нуклеофільного заміщення 3-алкокси-похідних не відбувається розкриття бенздіазепінового циклу, а рацемізація відбувається за рахунок стереоселективного заміщення [124, 126]. Висока стереоселективність нуклеофільної атаки обумовлена пріоритетною конформацією гетероциклу (М-конформація для S-енантіомеру, Р-конформація для R-енантіомеру). Швидкість трьох можливих реакцій, представлених на схемі, можна розташувати в такій послідовності $c > a \gg b$ (схема 1.62) [123, 125, 126, 162]:

Схема 1.62



Незважаючи на стререоселективність даного нуклеофільного заміщення, крім основного S-енантіомер, утворюється побічний продукт - R-енантіомер, що з часом призводить до утворення рацемічної суміші.

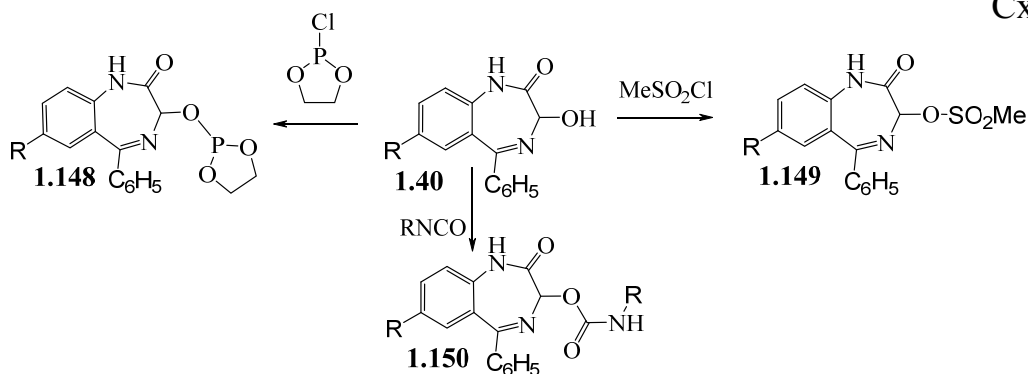
V. Sunjic та ін. вивчили механізм метанолізу в кислому середовищі сполуки **1.144** і показали, що причиною утворення метоксипохідного є міжмолекулярний обмін з розчинником. В результаті такого перетворення не спостерігається збереження конфігурації стереоцентру. На основі кінетичних даних зроблено висновок, що концентрація соляної кислоти не впливає на обернення конфігурації аж до еквімолярного співвідношення (схема 1.63) [163].



1.2.2.8 Взаємодія з електрофільними реагентами

Гідроксильна група в третьому положенні бенздіазепінового циклу взаємодіє з різними електрофільними реагентами (схема 1.64) [98, 108]:

Схема 1.64



1.2.3 Конформаційні і стереохімічні особливості структури 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

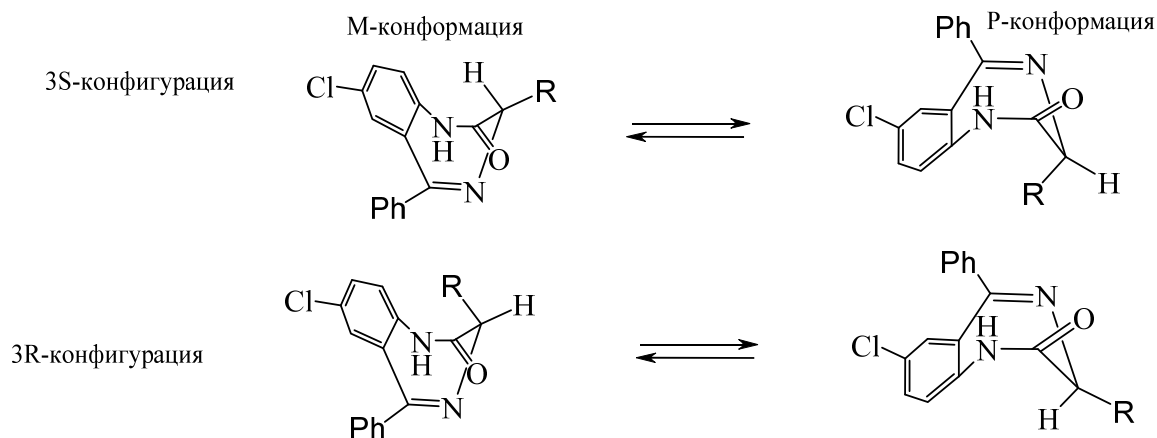
Відомо, що велике значення в зв'язуванні з рецепторами має геометрія молекули. Конформація гетероциклу і конфігурація стереоцентру 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів - найбільш важливі структурні характеристики, які впливають на зв'язування з рецепторами.

1.2.3.1 Конформація 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінового циклу

7-Члений діазепіновий цикл не є планарним, а знаходиться в конформації човна (псевдованна) [67, 164-168]. Вперше до таких висновків прийшли P. Linscheid і J.M. Lehn [169], A. Mannschreck і G. Rissmann [170] в 1967 році, а пізніше підтверджено методами ІЧ- та УФ-спектроскопії [171-173], за допомогою вимірювання величини дипольних моментів [174] і рентгеноструктурного аналізу [175-182].

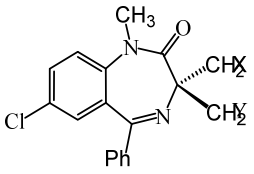
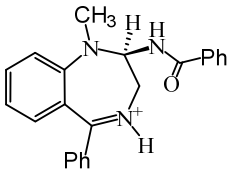
Завдяки швидкій інверсії непланарного семичленного циклу 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они представляли собою суміш двох енантіомерних Р- і М-конформерів - атропоізомерів, навіть якщо вони не містять хірального центру. Для замісників в третьому положенні 1,4-бенздіазепінового циклу є пріоритетним псевдоекваторіальне положення, в результаті чого рівновага зміщується в бік М-конформації в разі S-енантіомеру і в сторону Р-конформації в разі R-енантіомеру (схема 1.65) [168, 183, 184].

Схема 1.65



Як зазначає Decorte E. в розчині 3-монозаміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів присутні більше 97% молекул в переважній конформації [185, 186].

Для 3,3-дизаміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.151-1.153** була відзначена залежність конформаційного рівноваги від розчинника. Для сполук **1.151** і **1.152** в неполярному розчиннику (хлороформ) краща Р-конформація. У полярному розчиннику в разі сполуки **1.152** рівновага зміщується в бік М-конформеру, в той час як для **1.151** спостерігається лише незначне зміщення рівноваги, а при нагріванні до 50 °С співвідношення досягає 1: 1. Сполука **1.153** незалежно від природи розчинника знаходиться тільки в одній конформації. 2-Монозаміщене похідне **1.154** в залежності від розчинника знаходиться або в М- або в Р-конформації [187, 188].

	M/P		M/P
1.151 (3S): X=O- <i>p</i> -Ts, Y=OCOCH ₃	15:85 (CHCl ₃) 32:68 (DMSO)	1.154 (2S)	100:1 (MeOH/EtOH) 0:100 (THF/CH ₂ Cl ₂)
1.152 (3S): X=Cl, Y=OCOCH ₃	30:70 (CHCl ₃) 65:35 (DMSO)		
1.153 (3R): X=OH, Y=OCOCH ₃	0:100(CHCl ₃)		

1.2.3.2 Оптичні ізомери похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Монозаміщення 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів в третьому положенні призводить до появи хірального атома вуглецю.

Поділ рацемической суміші проводили за допомогою отримання діастереомерних ефірів або солей [189, 190] і методом ВЕРХ при використанні хіральних стаціонарних фаз [191].

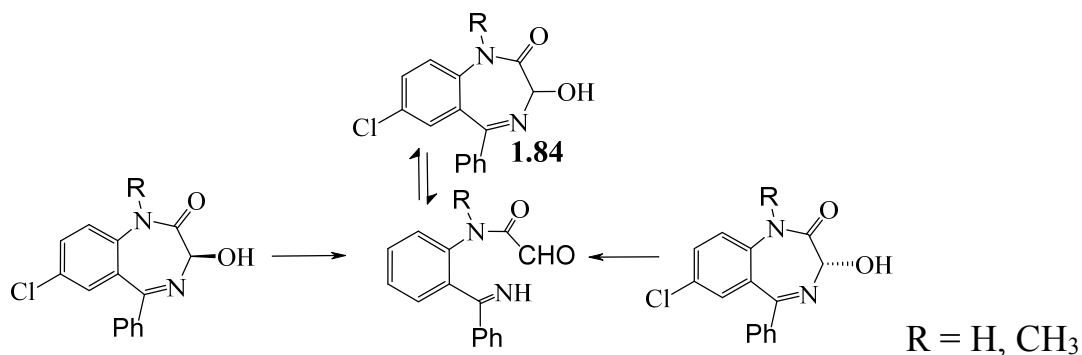
Існують деякі особливості поділу енантіомерів складних ефірів 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Складні ефіри оксазепаму, що містять залишки аліфатичних кислот, успішно розділяти методом колонкової хроматографії з використанням іммобілізованих сироваткового альбуміну на твердому носії [192]. До фенілзамещених ефірів такий метод непридатний, внаслідок сильного гідрофобного зв'язування з альбуміном. Подібні ефіри поділяли за допомогою утворення діастереомерних солей з хініном або (-) - ефедрином [183].

Енантіомери 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів не рацемізуються в сильно кислому середовищі в розчинниках, які не здатні виступати в якості нуклеофілів [145]. У кислому метанолі або етанолі, відповідно, рацемізація є результатом гомонуклеофільного заміщення [123, 125, 126].

Рацемізація 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів при кімнатній температурі відбувається занадто швидко, що ускладнює виділення оптично чистих енантіомерів або високо збагаченої одним з ізомерів фракції. Час полурацемізації оксазепаму в діетиловому ефірі при 0 °С становить близько 430 хв, при 20 °С - 15,8 хв [159]. S. K. Yang та X.-L. Lu здійснили поділ оксазепаму за допомогою ВЕРХ використовуючи стаціонарну хіральну фазу, а в якості мобільного фази суміш розчинників (діоксан, ацетонітрил, гескан). Час полурацемізації розділених енантіомерів в цій суміші розчинників при 23°С становить більше трьох днів, а висушені при 0 °С енантіомери виявилися стабільними більше 50 днів (рацемізації склала 2%) [144].

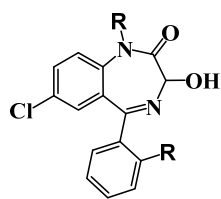
Механізм рацемізації 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів описується процесом таутомерної рівноваги між циклічною і ахіральною іміноальдегідною формою [144, 193]. Енантіомери оксазепаму і темазепаму значно більш стійкі до рацемізації в сильно кислому середовищі ($\text{pH} \leq 2$), ніж в слабо кислому, нейтральному або лужному середовищі (схема 1.66) [144, 159].

Схема 1.66



P. Oswald розрахував енергетичні бар'єри рацемізації (ΔG) 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів в залежності від умов хроматографічного розділення. Найвищий бар'єр виявлений для темазепаму. Найменше

значення відзначено для оксазепаму [194].



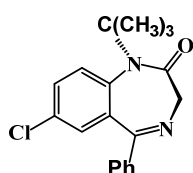
темазепам $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$ $\Delta G = 94.0$ кДж/моль

лоразепам $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Cl}$ $\Delta G = 91,8$ кДж/моль

оксазепам $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$ $\Delta G = 91,0$ кДж/моль

1.2.4 Вплив структури 1,4-бенздіазепінів на їх фармакологічні властивості і афінитет до бенздіазепінових рецепторів

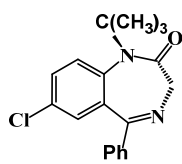
Бенздіазепінові рецептори мають високу стереоселективність [167, 196]. У ряді робіт було вивчено афінитет до бенздіазепінових рецепторів ряду енантіомерних конформерів і виявили, що найбільш афінним є М-конформер 1.155 а і 1.156 а [167, 195, 197, 198].



1.155 а

IC_{50} , нМ

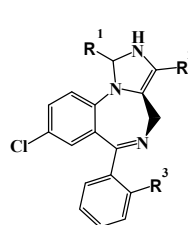
420



1.155 b

IC_{50} , нМ

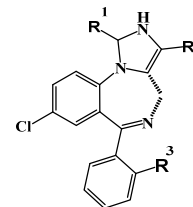
> 1000



1.156 а

IC_{50} , нМ

88



1.156 b

IC_{50} , нМ

>1000

$R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $R^3 = \text{F}$

$R^2 = \text{CONHC}(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4)\text{CH}_3$

$R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $R^2 = \text{CONH}_2$; $R^3 = \text{F}$

$R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $R^2 = \text{CONH}_2$; $R^3 = \text{Cl}$

$R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$; $R^2 = \text{H}$; $R^3 = \text{F}$

19,5

7

26.5

>1000

220

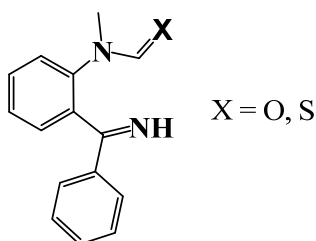
540

Афінитет до бенздіазепінових рецепторів 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів різниться до декількох порядків в залежності від конфігурації стереоцентру. Найбільш афінним є 3(S)-енантіомер [167, 183, 196, 199].

Показано, що фармакологічні властивості 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів сильно залежать від замісників в положенні 7, 5 і 3. Біологічна активність і афінитет до ЦБДР бенздіазепінів збільшується при введенні в положення 7 електроноакцепторних замісників і знижується при введенні електронодонорних замісників. Гідрування азометинового зв'язку призводить до значного зниження активності в порівнянні з дигідропохідними. Необхідною умовою високого афінитету 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-

онів до ЦБДР є наявність в положенні 5 ароматичного або гетероароматичного замісника. При переході від *орто*- до *мета*- і *пара*-ізомерів 5-галогенфеніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону активність по тесту антагонізму з коразолом зменшується на 3 порядки. Цьому відповідає різке зниження афінітету до ЦБДР в ряду *о*-, *м*-, *п*-ізомерів [200].

На підставі вивчення зв'язку між структурою і психофармакологічними властивостями 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів було зроблено припущення про те, що фармакофорним фрагментом є амінобензофенонімінний фрагмент.



Широке застосування в медичній практиці знайшли 3-гідроксипохідні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Серед них 3-гідрокси-5-феніл-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (оксазепам) - анксиолітик, що має міорелаксантну дію і снодійний ефект, відрізняється низькою токсичністю, найбільш безпечний, м'якість препарату дозволяє застосовувати його працюючим пацієнтам і людям похилого віку; 3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (лоразепам) - має виражену анксиолітичну дію; 3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (лорметазепам) - застосовується при лікуванні порушень сну; 3-гідрокси-1-метил-5-феніл-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (темазепам) - застосовується при лікуванні невротичних розладів, що супроводжуються тривогою і страхом, має коротку дію і порівняно слабкий ефект [201-206].

Численні роботи присвячені вивченню фармакологічних властивостей 3-ацилокси-1,4-бенздіазепінів [102, 104, 105, 115, 118] показали, що дані похідні проявляють весь спектр фармакологічних властивостей характерних для 1,4-бенздіазепінів.

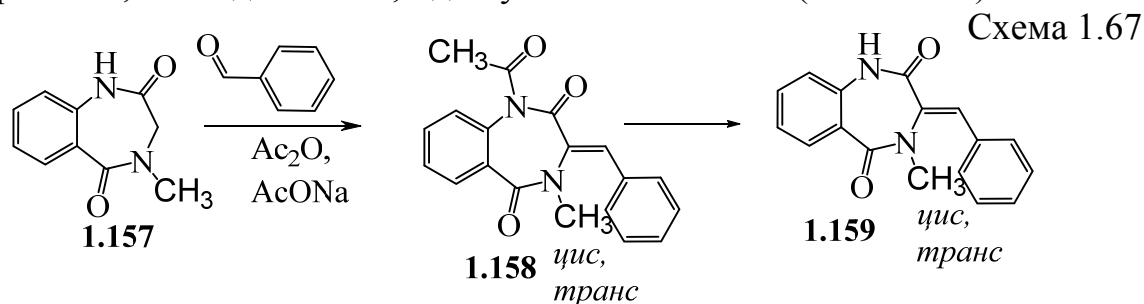
Фармакологічні властивості 3-алкоксипохідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів вивчені досить мало. Авторами [121] показано, що 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они мають протисудомну, міорелаксантну і гіпнотичну дію, а так само не виявлено кореляції між ліпофільністю і фармакологічними властивостями даних сполук.

1.3 Методи синтезу 3-алкеніліден-, 3-ариліден- і 3-гетариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів та їх аналогів

1.3.1 Синтезу 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Перша робота, присвячена синтезу 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів була опублікована групою американських вчених в 1969 р [207].

Запропонований синтез проводився в умовах реакції Перкіна: при кип'ятінні 3,4-дигідро-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діону **1.157** з бензальдегідом в середовищі оцтового ангідриду в присутності ацетату натрію як каталізатору, з отриманням проміжного продукту **1.158** і подальшим відщепленням ацетильної групи з отриманням цільового продукту **1.159**. В результаті реакції була виділена суміш двох сполук, які авторами були ідентифіковані як *цис*- і *транс*-ізомери. Сумарний вихід суміші ізомерів *цис*- і *транс*-3-бензиліден-3,4-дигідро-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діону **1.159** склав 25% (схема 1.67).



Ще один спосіб отримання 3-ариліден-3,4-дигідро-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діонів **1.162** полягає у використанні в якості вихідних реагентів 2-бензиліден-о-нітрогіппурових ефірів (кислот) **1.160** [57]. Нітрогрупу відновлювали паладієм на вугіллі. Після чого аміногіппуровий ефір (аміногіппуровая кислота) **1.161** зазнавали зовні ініційовану внутрішньомолекулярну циклізація з отриманням 3-ариліден-3,4-дигідро-4-

метил-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діону **1.62**. Для чого були обрані три шляхи:

1) *цис*-3-бензиліден-3,4-дигідро-4-метил-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діон **1.162** отримували при тривалому нагріванні в ксилолі аміноєфіру **1.161**. Виходи продуктів не перевищують 40%. При цьому в незначній кількості утворюється *транс*-ізомер;

2) також *цис*-ізомер отримують в результаті реакції *о*-аміногіппурової кислоти **1.162** (при R₂ = H) с N,N'-диціклогексилкарбодііміду (ДЦГК) в ацетонітрилі при кімнатній температурі. Вихід продукту **1.162** склав 52%;

3) *транс*-3-бензиліден-3,4-дигідро-4-метил-1*H*-1,4-бенздіазепін-2,5-діон **1.162** отримували при тривалому кип'ятінні сполуки **1.160** в метанолі в присутності піперидину. Виходи продуктів 1.48 склали 32-55%.

Авторами також було встановлено, що при кип'ятінні протягом декількох діб будь-якого з ізомерів **1.162** в метанолі в присутності піперидину утворюється суміш *цис*- і *транс*-ізомерів складу 2: 5 (схема 1.68).

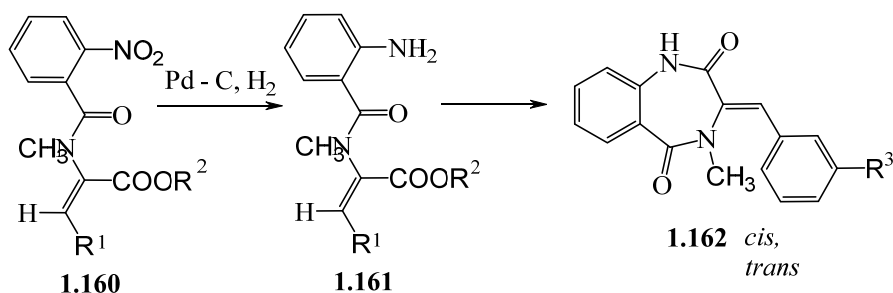


Схема 1.68

R¹ = C₆H₅, *m* - OHC₆H₄; R² = H, CH₃, C(CH₃)₃; R³ = H, OH.

В роботі [208] авторами було показано, що при нагріванні (40 °C) 1- (2-етоксикарбонілацетамідометилфеніл)-1*H*-пірролу **1.163** в хлорокиси фосфору утворюється 4-метоксикарбонілметилден-5,6-дигідро-4*H*-піроло[1,2-а][1,4] бенздіазепін **1.164** (схема 1.69). Вихід склав 97%.

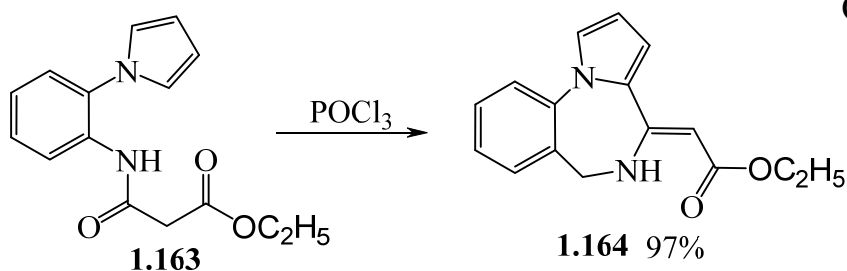
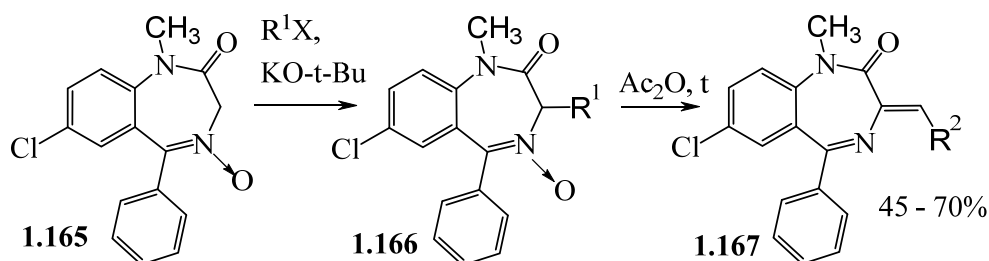


Схема 1.69

Armin Walser з співробітниками 3-алкеніліден(ариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **1.167** отримували конденсацією N-оксиду-1,2-

дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.165** з алліл- і бензилгалогенідами. Реакція проводилася з використанням *трет*-бутилату калію в якості каталізатору з утворенням проміжного продукту **1.166**. Подальше формування подвійного зв'язку відбувається в результаті дегідратації при кип'ятінні **1.166** в оцтовому ангідриді (схема 1.70) [209]:

Схема 1.70



$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}; \text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5; \text{R}^2 = \text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2, \text{C}_6\text{H}_5.$

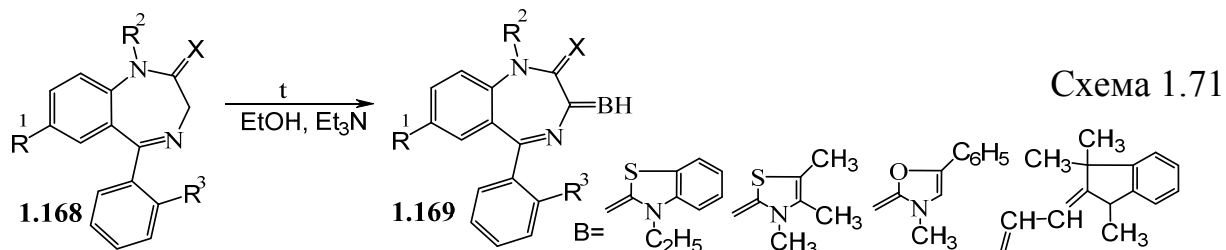
Великий внесок у вивчення 3-ариліден (гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів був зроблений під керівництвом акад. О.В. Богатського в ФХІ НАН України. Зокрема було досліджено поведінку 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (тіонів), при їх взаємодії з деякими електрофільними реагентами, що застосовуються при синтезі ціанінових барвників, таких як (2-метилмеркапто-3,4,5-тріетілтріазолійбромід, 2-метилмеркапто-3-метил-5-фенілоксазолійметилсульфат, 2-метилмеркапто-3-метил-5-фенілоксазолійметилсульфат і 1,3,3-триметил-2-формілметилєн-індолін). В результаті реакції було отримано ряд 3-гетариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (тіонів) [210].

Реакція протікає при нетривалому кип'ятінні реагентів в абсолютному етанолі, в присутності триетиламіну.

Було встановлено, що якщо в 1,4-бенздіазепіні **1.168** $\text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3$ і $\text{X} = \text{O}$ реакція не протікає. Однак ситуація змінюється при введенні в перше положення ацетильної групи, яка проявляє електроноакцепторні властивості, що, на думку авторів, активує метиленову групу в третьому положенні.

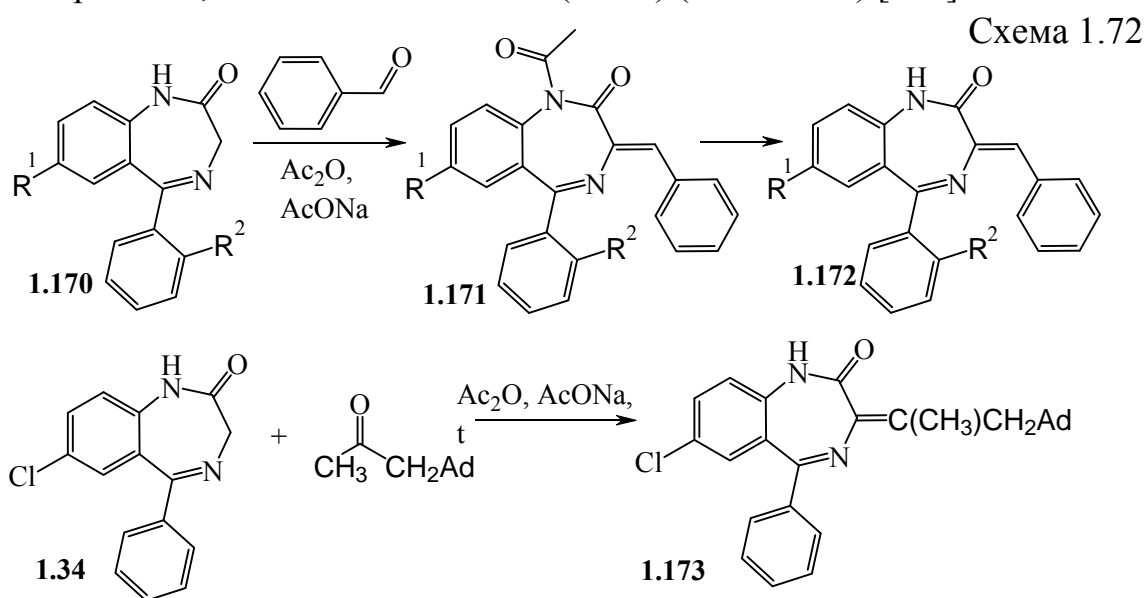
Наступне введення проміжних 1-ацетил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів в реакцію конденсації з вище переліченими електрофільними реагентами дозволило отримати ряд сполук із загальною формулою **1.169** при $\text{X} = \text{O}$. Також було показано, що при заміні кисню в положенні 2 на сірку і R^2

= Н реакція в вище описаних умовах протікає без введення ацетильної групи в перше положення. Авторами було висловлено припущення про те, що метиленова група активується за рахунок більшої поляризованості зв'язку C=S (в порівнянні з поляризованістю зв'язку в групі C=O) (схема 1.71).



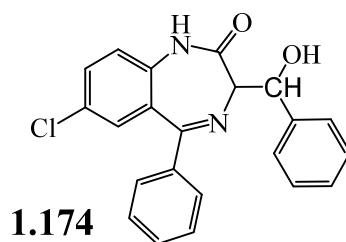
$R^1 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$; $R^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{COCH}_3$; $R^3 = \text{H}, \text{Cl}$; $X = \text{O}, \text{S}$.

Тими ж авторами був синтезований ряд 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.171** в умовах реакції Перкіна описаної раніше в роботі [207]. Конденсація проводилася при кип'ятінні 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.170** з різними ароматичними альдегідами в середовищі оцтового ангідриду в присутності ацетату натрію [210-215]. В аналогічних умовах в третьому положенні були отримані адамантанові похідні 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**1.172**) (схема 1.72) [213]:



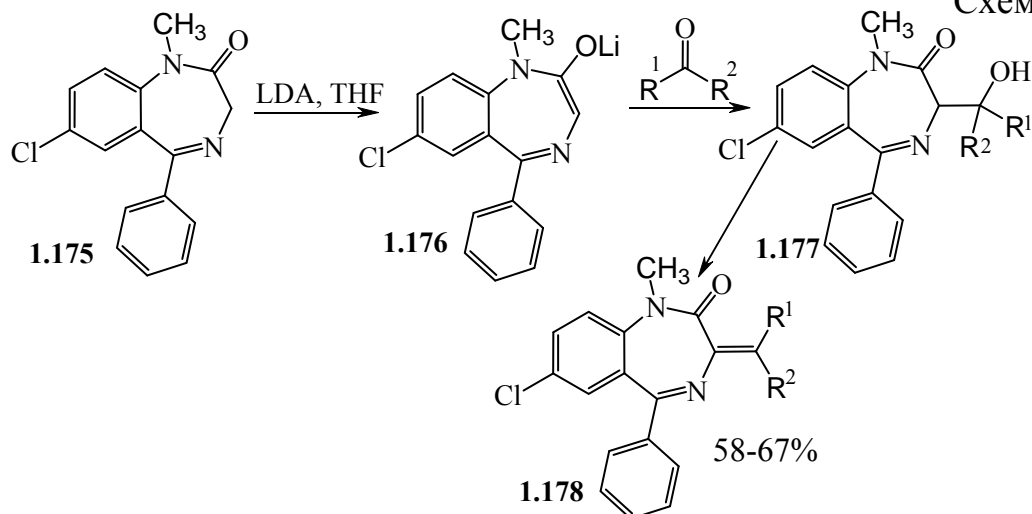
$R^1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}$; $R^2 = \text{H}, \text{Cl}$.

Там же було описано отримання з невеликим виходом, на думку авторів, проміжного продукту (альдолу) (**1.174**) [213]:



В роботі [216] синтез 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів був здійснений взаємодією 1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.175** з такими електрофільними реагентами як бензофенон, ацетофенон, ацетон, циклогексанон і бензальдегід. Реакція проводилася при зниженій температурі (-78°C), в якості підстави використовувався LDA, при дії якого на 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.175** утворювався проміжний продукт **1.176**, який в свою чергу вступав в реакцію з електрофільним реагентом. В результаті реакції утворювався альдоль **1.177**. При збільшенні часу протікання реакції, і використанні циклогексанону (d) і бензальдегіду (e), від альдолю **1.177** відщеплювалася молекули води з формуванням подвійного зв'язку і отриманням 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.178** (схема 1.73).

Схема 1.73

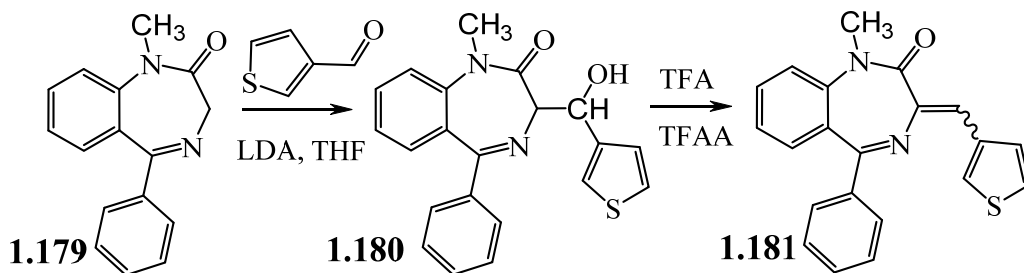


- a) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
- b) $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$
- c) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$
- d) $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$
- e) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$

Evans B.E., Rittle K.E. з співробітниками модифікували метод синтезу наведений в роботі [216], проводячи конденсацію за наступною схемою: 1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**1.179**) вступав в реакцію при темпе-

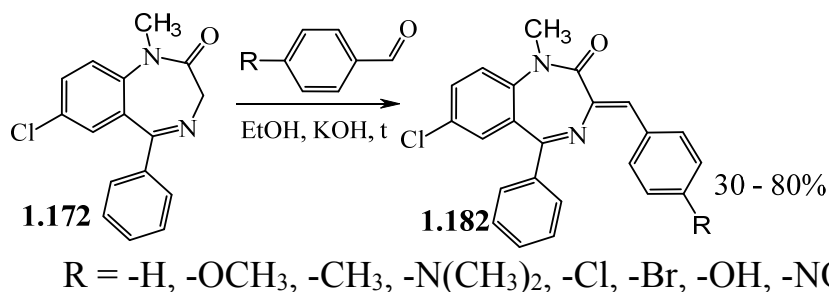
ратурі ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) з тиофен-3-карбальдегідом в присутності LDA. В результаті було отримано проміжний продукт (альдоль) (**1.180**), який після виділення нагрівали в суміші трифтороцтової кислоти і ангідриду трифтороцтової кислоти. В результаті реакції була отримана суміш Z- і E- ізомерів 3-гетариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.181**), що було підтверджено методом ^1H -ЯМР. Сумарний вихід суміші Z- і E- ізомерів наближається до 100% (схема 1.74) [217]:

Схема 1.74



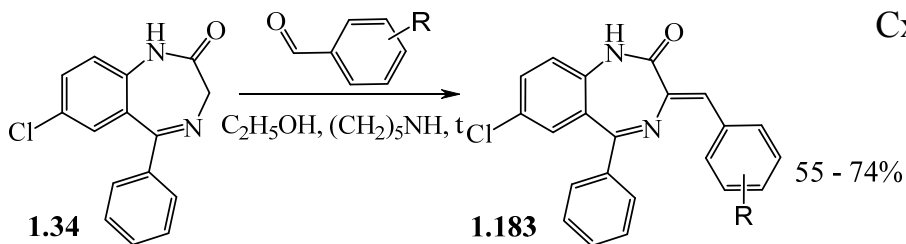
Просту методику синтезу 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.182** запропонував Berghot MA, проводячи конденсацію 1-метил-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.175** з ароматичними альдегідами в киплячому етанолі в присутності гідроксиду калію (схема 1.75) [218]:

Схема 1.75



В роботі [219] автори синтезували 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **1.183** взаємодією 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.34** з ароматичними альдегідами при кип'ятінні в абсолютному етанолі в присутності піперидину (схема 1.76).

Схема 1.76

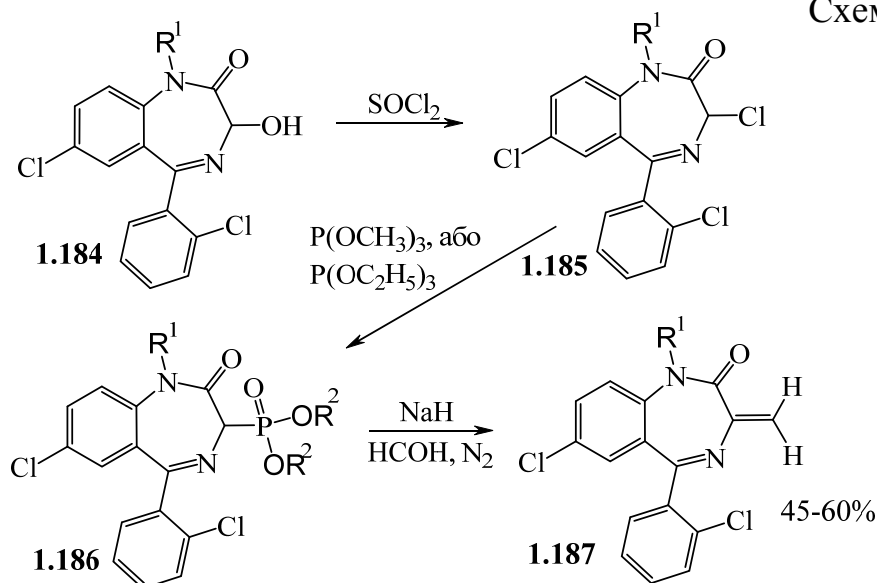


$\text{R} = \text{H}, 4\text{-F}, 2\text{-Cl}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 4\text{-CH}_3, 4\text{-OCH}_3, 3,4\text{-OCH}_3, 4\text{-N}(\text{CH}_3)_2, 2\text{-OH}, 3\text{-OH}, 4\text{-OH}.$

1.3.2 Методи синтезу 3-метилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Взаємодією 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.184** з хлористим тіонілом були синтезовані 3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **1.185**, з яких в подальшому при реакції з триметил-, триетилфосфітом були синтезовані 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он-3-діетилові ефіри фосфонієвої кислоти **1.186**. 3-Метилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **1.187** були отримані реакцією ефірів **1.186** з формальдегідом в присутності NaH в інертній атмосфері (схема 1.77) [220, 221].

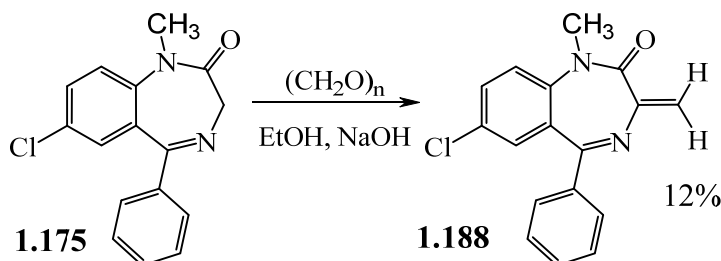
Схема 1.77



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

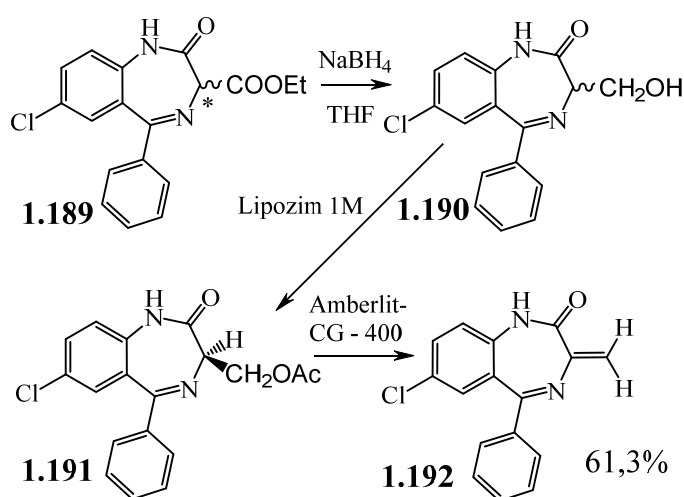
Пізніше, групою італійських дослідників був синтезований 1-метил-3-метилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.188** реакцією 1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.175** з формальдегідом при кип'ятінні в етанолі в присутності NaOH (схема 1.78) [222].

Схема 1.78

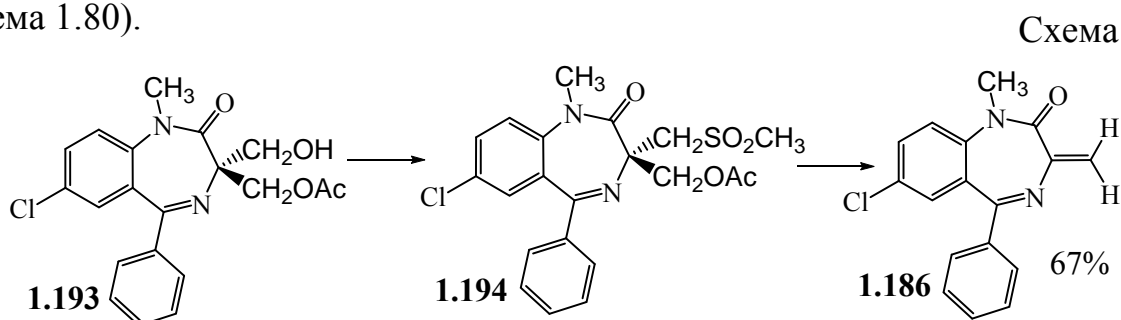


Ще один шлях отримання 3-метилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.192** запропонували Amir Avdagic i Vitomir Sunjic [223]. Рацемічну суміш етил-3-карбоксилат-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.189** під дією

боргідриду натрію NaBH_4 відновлювалася до рацемату 3-гідроксиметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4 бенздіазепін-2-ону **1.190**, який в свою чергу піддавався ферментативному стереоселективному ацетилювання ферментом Lipozim 1M. В результаті чого було отримано (-) 3-ілметілацетат-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.191**, з якого при обробці іонообмінною смолою Amberlit CG-400 (ОН-форма) отримували **1.192** з виходом 61,3% (схема 1.79).



Цими ж авторами було запропоновано ще один метод отримання 3-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.186** [224]. В результаті реакції (-)-3-моноацетату-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.193** з метансульфонілхлоридом в присутності триетиламіну був отриманий (-)-3-ацетоксиметил-3-метансульфонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **1.194** реакцією, якого з етилмеркаптаном і еквімолярною кількістю NaN отримано **1.186** (схема 1.80).

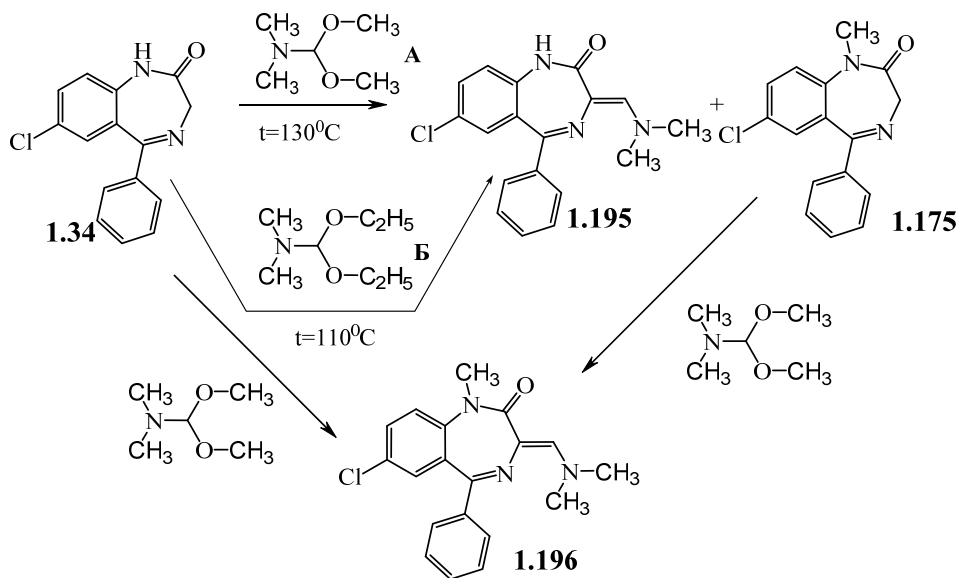


1.3.3 Методи синтезу 3-диметиламінометил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів і похідних на їх основі

Було показано, що в 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онах формування кратного зв'язку по положенню 3 також проходить в результаті формілювання

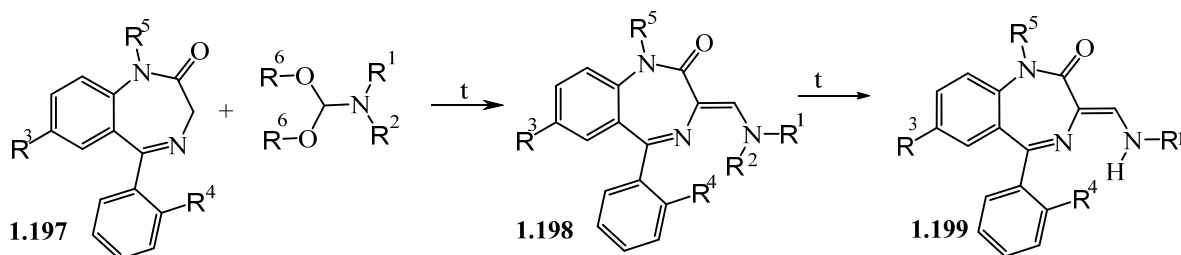
1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.34** диметилацеталем диметилформаміду (ДМФ-ДМА), або диетилацеталем диметилформаїду (ДМФ-ДЕА). Залежно від типу і співвідношення реагентів, тривалості реакції і температури з різними виходами утворюються різні продукти (схема 1.81) [225].

Схема 1.81



У ряді робіт було запропоновану схожу схему синтезу 3-диметиламінометилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.198** з подальшою модифікацією замісника в положенні 3 в результаті реакції з різними амінами з утворенням 3-метиламінометилен-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **1.199** (схема 1.82) [226-229]:

Схема 1.82



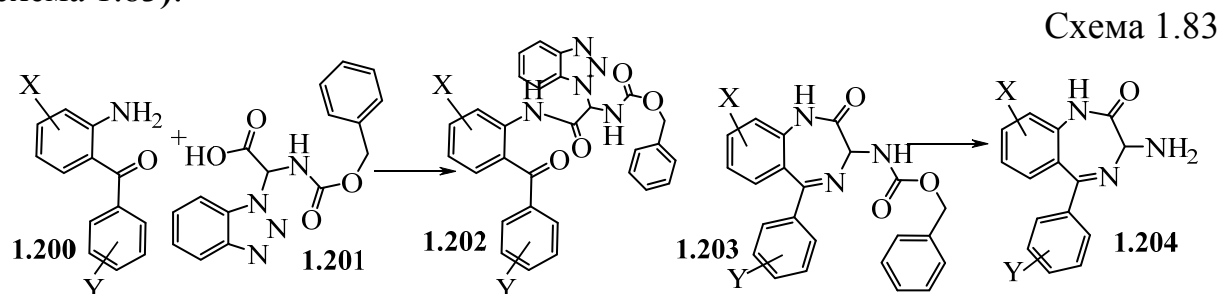
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_5\text{H}_9, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, циклогексил, циклопропіл, фурфуріл, морфолін, тіоморфолін, пірролідін, піперидин, N-метилпіперазин, феніл;

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{NO}_2, \text{F}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{CF}_3$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Гал.}, \text{CF}_3\text{CH}_3$; $\text{R}^5 = \text{H}, \text{Alk}, (\text{Alk})_2\text{NAlk}, \text{AlkNHAlk}, \text{CF}_3\text{Alk}$; $\text{R}^6 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$.

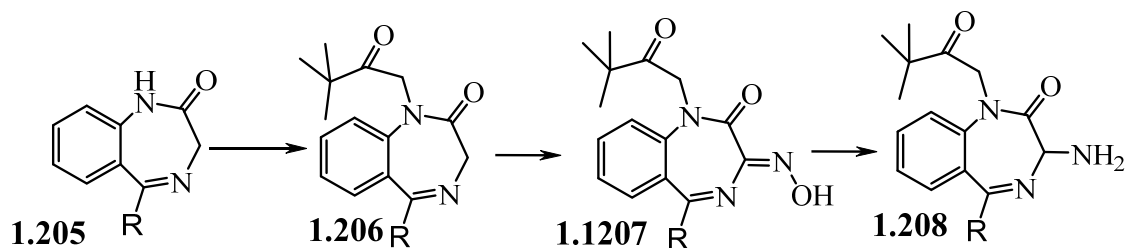
1.4 Синтез 3-аміно-1,4-бенздіазепінів

Мальком і Дагмар запропонували спсіб отримання 3-аміно-1,4-бенздіазепінів **1.204** [230] конденсуючи 2-амінобензофенони **1.200** з інтермедіатом

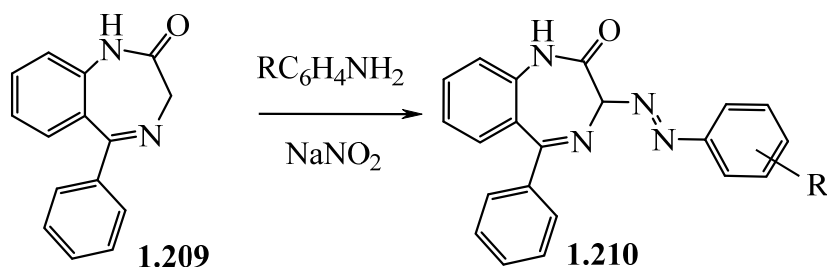
α -бензотріазалгліцину **1.201** отримували амід **1.202**, який обробляється розчином аміаку в метанолі з подальшою обробкою ацетатом амонію в оцтової кислоти, що призводить до захищеного 1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.203**). Обробка останнього бромистоводневою кислотою призводить до **1.204** (схема 1.83):



Алкілювання 1,4-бенздіазепінів **1.205** бромметилтретбутилкетонам у присутності гідриду натрію в ДМФА призводить до 1-алкілзаміщених 1,4-бенздіазепін-2-онів **1.206**. Методом електрофільного амінування сполуки **1.206** в присутності третбутілата калію отримують **1.207** і подальше відновлення призводить до 3-аміно-1,4-бенздіазепінів **1.208** (схема 1.84) [231, 232]:

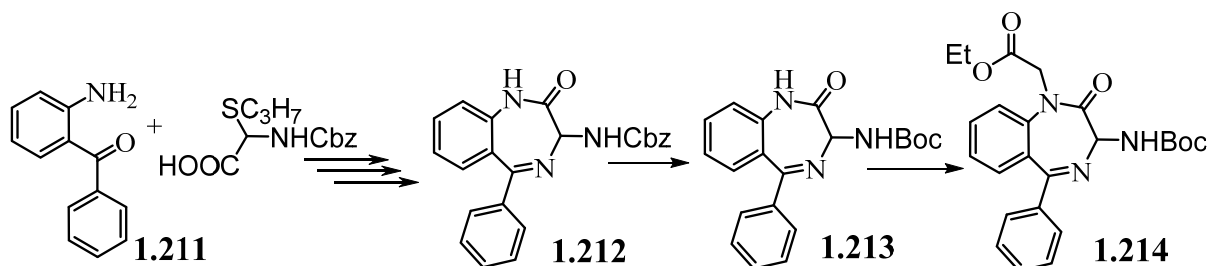


Реакція 1,4-бенздіазепі-2-ону **1.209** з ароматичними амінами у присутності нітриту натрію призводить до відповідних 3-похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону **1.210** (схема 1.85) [233]:

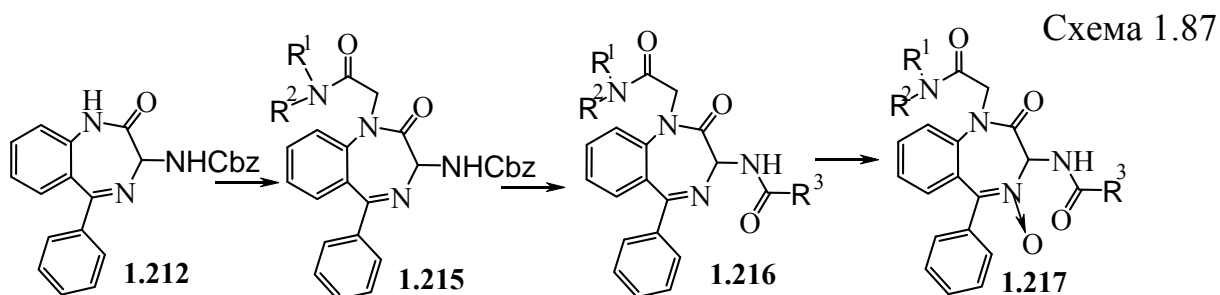


Конденсація амінобензофенону **1.211** з N-(бензилоксикарбоніл)-2-(пропілтіо)гліцином і подальшою циклізацією отриманого продукту призводить до сполуки **1.212**. На наступній стадії автори змінюють Cbz-групу на BOC-групу

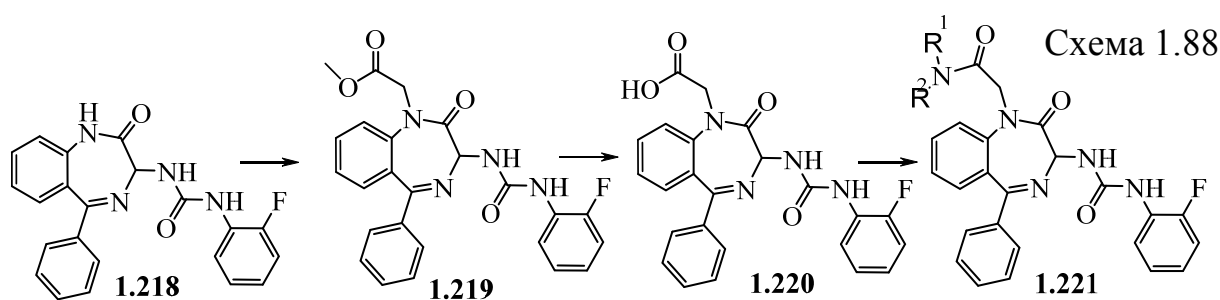
аміногрупи по третьому положенню **1.213**. Алкілюванням етиловим ефіром бромцтової кислоти сполуки **1.213** в присутності гідриду натрію отримано 1-етоксикарбонілметил-1,4-бенздіазепін-2-он **1.214** (схема 1.86) [234].



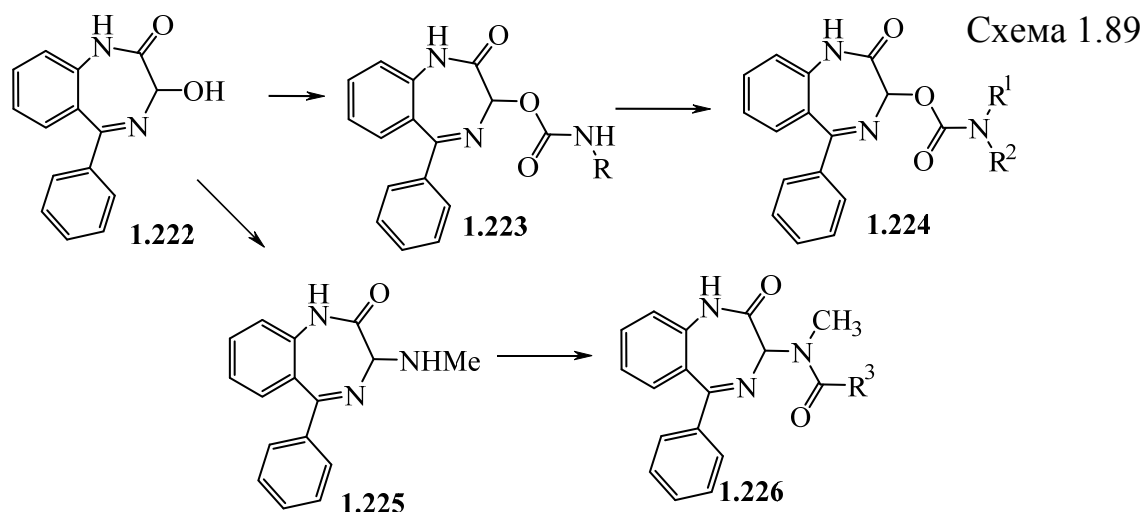
Шеріл і Берман [235] пропонують іншу модифікацію сполуки **1.212** залишаючи незмінною CBZ- захисну групу, вони проводять алкілювання по першому положенню амідом монобромцтової кислоти (**1.215**). Потім вони знімають захисну групу по третьому положенню, ацетилують отримуючи **1.216**. Цими ж авторами отримано ряд N-оксидів 1,4-бенздіазепін-2-ону з аналогічними замісниками по першому і третьому положенню до **1.217** (схема 1.87).



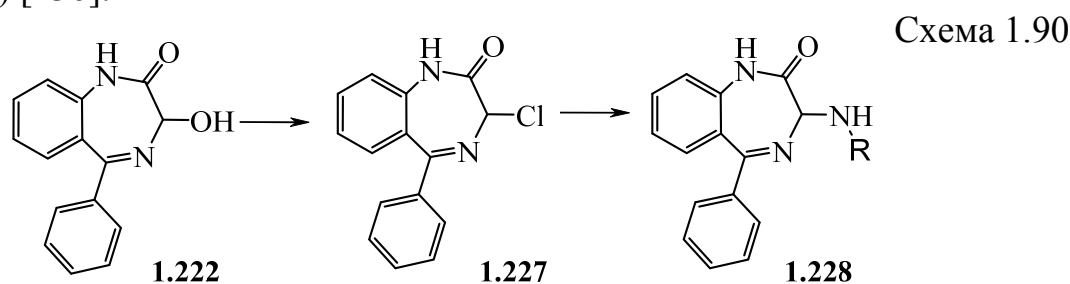
Взаємодією 3-заміщеного 1,4-бенздіазепіну **1.218** з метиловим ефіром бромцтової кислоти в присутності гідриду натрію отримують 1-метоксикарбонілметил-1,4-бенздіазепін-2-он **1.219**. Обробка гідроксидом літію призводить до омилення ефірної групи **1.220**. Подальша конденсація з первинним аміном в ДМФА і присутності 2-(1*H*-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронія гексафторофосфату призводить до утворення 1,4-бенздіазепіни-2-онів **1.221** якімають амідний замісник по першому положенню (схема 1.88) [236, 237].



Обробка 3-гідрокси-1,4-бенздіезепін-2-ону **1.222** ізоціанатами призводить до утворення відповідних уретанів **1.223** і **1.224**. Автори пропонують ще один спосіб отримання 3-амінозаміщених 1,4-бенздіезепін-2-онів. Для цього вони обробляють 3-гідроксibenздіазепін-2-он **1.115** MeSO₂Cl, потім додають метиламін з отриманням **1.225**. Подальшу взаємодію з карбоновими кислотами в присутності 2-(1*H*-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронія гексафторофосфату призводить до отримання **1.226** (схема 1.89) [230]:

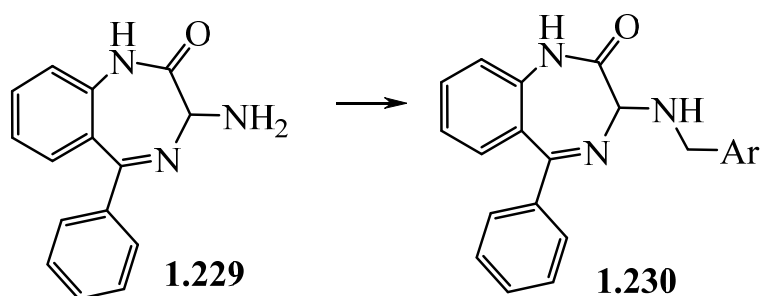


Взаємодією 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону **1.222** з тіонілхлоридом а потім амінами отримують різні 3-амінопохідні 1,4-бенздіазепін-2-ону **1.228** (схема 1.90) [236]:



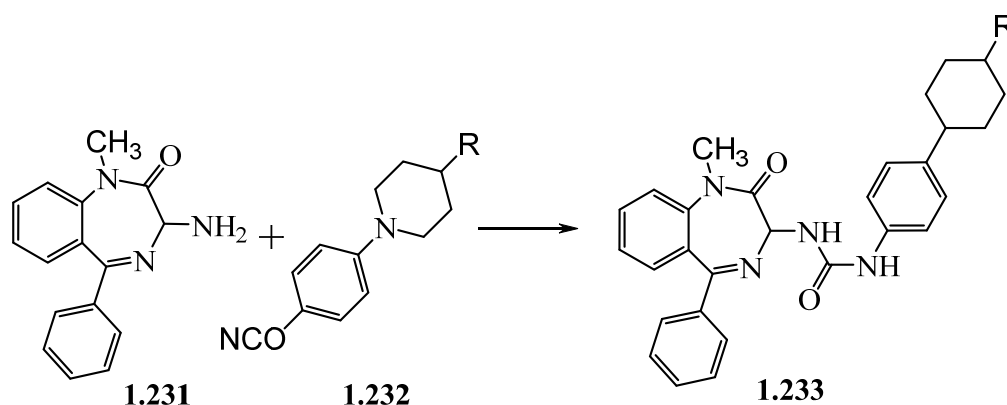
Взаємодія 3-аміно-1,4-бенздіазепіну (**1.229**) з альдегідом в присутності призводить до N-арилзамещеного **1.230** (схема 1.91) [230].

Схема 1.91



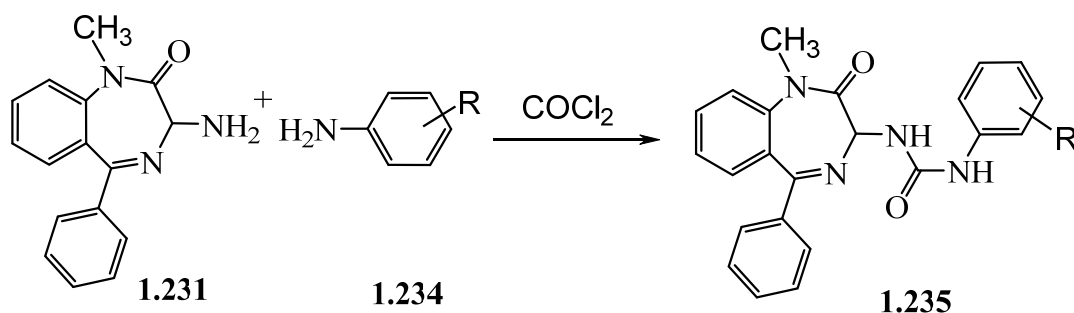
Конденсацією сполуки **1.231** з різними ізоціанатами **1.232** отримують відповідні похідні 1,4-бенздіазепіну **1.233** із залишком сечовини у третьому положенні (схема 1.92) [238]:

Схема 1.92

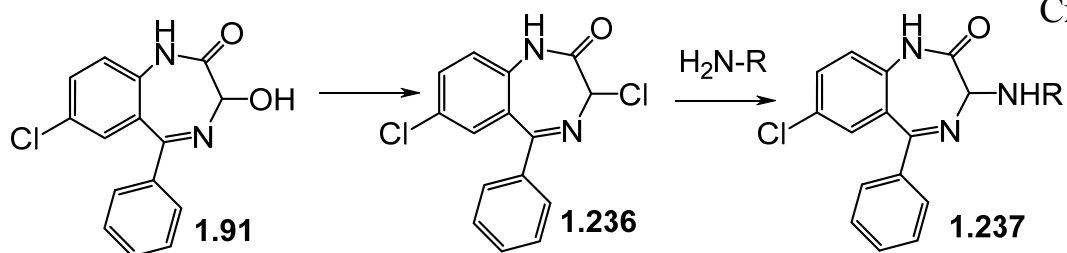


Авторами [239] було запропоновано спосіб синтезу аналогічних сполук **1.235** шляхом взаємодії **1.231** з ароматичними амінами **1.234** в присутності фосгену (схема 1.93):

Схема 1.93



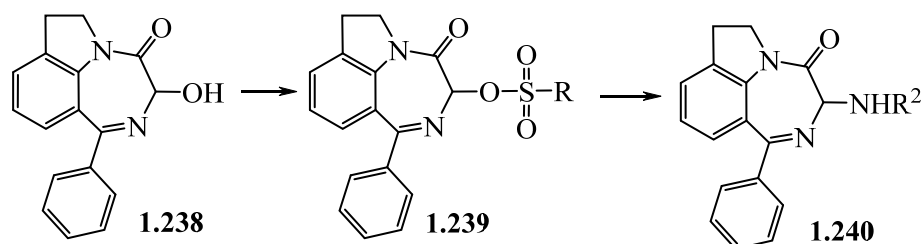
М. Оффель і П. Латтманн [240] пропонують обробляти 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**1.91**) тіонілом хлористим з отриманням 3-хлорпохідного 1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.236**). Нагріванням останнього в абсолютному розчиннику в присутності різних амінів автори синтезували ряд сполук **1.237** (схема 1.94):



де R - може бути алифатичним або ароматичним замісником.

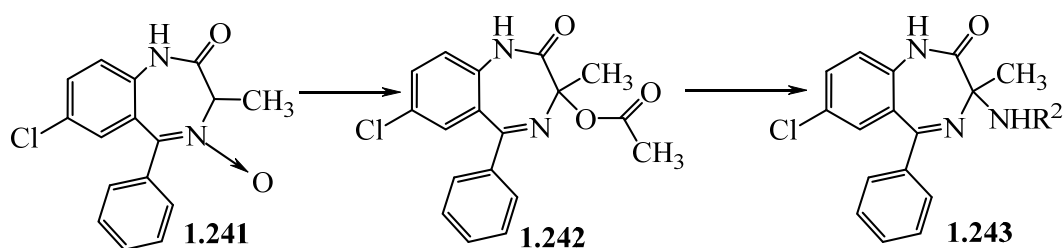
Сато і Мата [241] запатентували спосіб отримання 3-амінопохідних **1.240** взаємодією 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.238**) з MeSO_2Cl і подальшим додаванням різних амінів (схема 1.95):

Схема 1.95



Методику отримання 1,4-бенздіазепіну(**1.243**) з двома різними замісниками в третьому положенні, один з яких аміноалкіл, запропонували автори [242]. Як вихідну сполуку вони використовували N-оксид-3-метил-1,4-бенздіазепін-2-он (**1.241**). В результаті перегрупування Полоновського утворюється 3-метил-3-ацетоксипохідне 1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.242**). Взаємодія останнього з амінами приводить до отримання сполук **1.243** (схема 1.96).

Схема 1.96



Список використаних джерел

1. Melson GA (1979) Coordination chemistry of macrocyclic compounds. Plenum Press, New York and London.
2. Гэрбэлэу НВ, Арион ВБ (1990) Темплатный синтез макроциклических соединений. Штиинца, Кишинев.
3. Gross T, Chevalier F, Lindsey JS (2001) Investigation of rational synthesis of heteroleptic porphyrinic lanthanide (europium, cerium) triple-decker sandwich complexes. *Inorg Chem* 40(18):4762-4774.
4. Sudeshna C, Randhir S (1995) Synthesis and characterization of nickel(II), copper(II) and palladium(II) complexes of dibenzotetraazatetradentate macrocyclic ligand. *Indian J Chem Sect A: Inorg, Bioinorg, Phys, Theor Anal Chem* 34(12):1003-1004.
5. Korybut-Daszkiewicz B, Gluzinski P, Krajewski J et al (1999) Square-planar and octahedral nickel(II) complexes of isomeric cis-2,9-bis(aminomethyl)-5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecanes. *Eur J Inorg Chem* 2:263-268.
6. Bellouard F, Chuburu F, Yaouanc JJ et al (1999) A convenient synthetic route to polyether-tagged cyclam ligands and their nickel derivatives. *Eur J Org Chem* 12:3257-3261.
7. Hassfiell S, Brechbiel MW (2001) The development of the α -particle emitting radionuclides ^{212}Bi and ^{213}Bi , and their decay chain related radionuclides, for therapeutic applications. *Chem Rev* 101(7):2019-2036.
8. Korybut-Daszkiewicz B, Taraszewska J, Kamienski B (2001) Nickel(II) tetraazamacrocyclic complexes with two pendant amino groups: electrochemical and kinetic studies. *Eur J Inorg Chem* 3:645-649.
9. Padilla-Tosta ME, Lloris JM, Martinez-Manez R et al (2001) Co^{2+} translocation in a terpyridine-cyclam ditopic receptor. *Eur J Inorg Chem* 5:1227-1234.
10. Franz KJ, Doerr LH, Spingler B, Lippard SJ (2001) Pentacoordinate

cobalt(III) thiolate and nitrosyl tropocoronand compounds. *Inorg Chem* 40(15): 3774-3780.

11. Исакова НВ, Золотов ЮА, Ионов ВП (1989) Применение макроциклических оснований шиффа для селективной экстракции и спектрофотометрического определения меди. *Журн аналит хим* 44(5): 859-865.
12. Matsushita T, Takaishi K, Fujiwara M, Shono T (1987) Preparation of novel pentaaza macrocyclic Schiff base ligands and application of one as a highly selective extractant for copper(II). *Polyhedron* 6(2):289-293.
13. Буклемишев МК, Формановский АА, Кузьмин НМ, Золотов ЮА (1986) Азотсодержащие производные дибензо-18-краун-6 как экстрагенты. *Журн неорг хим* 31(10):2617-2622.
14. Исакова НВ, Золотов ЮА, Ионов ВП (1989) Макроциклические формазаы как селективные экстрагенты. Спектрофотометрическое определение ртути и атомно-абсорбционное определение меди. *Журн аналит хим* 44(6):1045-1052.
15. Золотов ЮА, Ларикова ГА, Бодня ВА и др (1981) Азотсодержащие макроциклические соединения как экстрагенты для избирательного выделения меди. *Докл АН СССР* 258(4):889-892.
16. Низьева НВ, Ионов ВП, Плетнев ИВ и др (1984) Макроциклические формазаы как селективные экстрагенты на ртуть и медь. *Докл АН СССР* 274(3):611-615.
17. Золотов ЮА, Ионов ВП, Низьева НВ, Формановский АА (1984) Использование макроциклических оснований Шиффа для селективной экстракции и спектрофотометрического определения меди. *Докл АН СССР* 277(5):1145-1148.
18. Золотов ЮА, Ионов ВП, Бодня ВА и др (1982) Макроциклические экстрагенты. *Журн аналит химии* 37(9):1543-1548.

19. Беклемишев МК, Городилова ЛИ, Шевцов НИ и др (1989) Экстракция и экстракционнорентгенофлуоресцентное определение таллия в монокристаллах NaI(Tl) с использованием азааналогов дибензо-18-краун-6. Журн аналит химии 44(6):1058-1062.
20. Назаренко ЮА, Пинаева СГ, Кривонос ЛВ (1985) Разнолигандные комплексы цинка, кадмия и кобальта с макроциклическими тетрааминами и тиоцианат-ионом. Укр хим журн 51(1):6-9.
21. Fujiwara M, Matsushita T, Yamashoji Y et al (1991) Application of the tetraaza macrocyclic schiff base ligands bearing a chromophore to FIA for copper(II) ion. Bunseki Kagaku 40(7):325-330.
22. Nezbedova L, Hesse M, Drandarov K, Werner C (2001) New reagent for oxidative phenol coupling. The transformation of the monocyclic spermine base (S)-dihydroxyverbacine to the bicyclic alkaloid (S,S,S)-aphelandrine by cell free extract of barley seedlings. Tetrahedron Lett 42(25):4139-4141.
23. Shinoda S, Nishimura T, Tadokoro M, Tsukube H (2001) Ester-armed cyclens having quadruplicated helical geometry: remarkably stable and selective encapsulation of Na⁺ ion. J Org Chem 66(18):6104-6108.
24. Padilla-Tosta ME, Lloris JM, Martinez-Manez R et al (2000) Bis(terpyridyl)-ruthenium(II) units attached to polyazacycloalkanes as sensing fluorescent receptors for transition metal ions. Eur J Inorg Chem 4:741-748.
25. Голубев ВН, Гуцол АД, Богатский АВ и др (1983) О взаимосвязи структурных особенностей макроциклических полиэфиров и ионной проницаемости жидких мембран. Докл АН СССР 271(3):642-644.
26. Голубев ВН, Гуцол АД (1983) Влияние природы макроциклических полиэфиров на электродные и транспортные характеристики жидких мембран. Электрохимия 19(11):1588-1592.
27. Hu K, Bradshaw JS, Dalley NK et al (1999) Synthesis of a chiral macrocyclic dibenzodicyclohexanotetraamide-containing stationary phase for liquid

- chromatography. *J Het Chem* 36:381-387.
28. Izatt RM, Pawlak K, Bradshaw JS (1995) Thermodynamic and kinetic data for macrocycle interaction with cations, anions, and neutral molecules. *Chem Rev* 95(7):2529-2586.
 29. Denat F, Brandes S, Guillard R (2000) Strategies for the regioselective N-functionalization of tetraazacycloalkanes. From cyclam and cyclen towards more sophisticated molecules. *Synlett* 5:561-574.
 30. Alexander V (1995) Design and synthesis of macrocyclic ligands and their complexes of lanthanides and actinides. *Chem Rev* 95(2):273-342.
 31. Krakowiak KE, Bradshaw JS, Zamecka-Krakowiak DJ (1989) Synthesis of aza-crown ethers. *Chem Rev* 89(4):929-972.
 32. Busch DH (1993) The complete coordination chemistry – one practitioner's perspective. *Chem Rev* 93(3):847-860.
 33. Лукьяненко НГ (1999) Новые методы и подходы к эффективному синтезу краун-эфиров и криптанов. *Укр хим журн* 65(9):17-34.
 34. Михайлов ОВ (1997) Комплексы d-элементов с хелатными и макроциклическими лигандами как перспективные компоненты несеребряных фотографических систем. *Успехи химии* 66(8):735-749.
 35. Busch DH, Alcock NW (1994) Iron and cobalt “lacunar” complexes as dioxygen carriers. *Chem Rev* 94(3):585-623.
 36. Burrell AK, Officer DL, Plieger PG, Reid DCW (2001) Synthetic routes to multiporphyrin arrays. *Chem Rev* 101(9):2751-2796.
 37. Botta M (2000) Second coordination sphere water molecules and relaxivity of gadolinium(III) complexes: implication for MRI contrast agents. *Eur J Inorg Chem* 3:399-407.
 38. Hancock RD, Martell AE (1989) Ligand design for selective complexation of metal ions in aqueous solution. *Chem Rev* 89(8):1875-1914.
 39. Bianchi A, Micheloni M, Paoletti P (1991) Thermodynamic aspects of the

- polyazacycloalkane complexes with cations and anions. *Coord Chem Rev* 110(1):17-113.
40. Bernhardt PV, Lawrance GA (1990) Complexes of polyazamacrocycles bearing pendent coordinating groups. *Coord Chem Rev* 104(2):297-343.
 41. Дзиомко ВМ (1982) Нетрадиционные азотистые макрогетероциклические системы с высокой степенью сопряжения. *ХГС* 1:3-18.
 42. Яцимирский КБ (1985) Полиазамакроциклические лиганды и их металло-комплексы. *Журн Всесоюз хим о-ва им ДИ Менделеева* 30(5):519-527.
 43. Золотов ЮА (1985) Использование макрогетероциклических соединений в аналитической химии. *Журн Всесоюз хим о-ва им ДИ Менделеева* 30(5):584-592.
 44. Овчинников ЮА, Иванов ВТ, Шкроб АМ (1974) Мембраноактивные комплексоны. Наука, Москва.
 45. Яцимирский КБ, Кольчинский АГ, Павлищук ВВ, Таланова ГГ, Тихонова ЛП (ред) (1987) Синтез макроциклических соединений. Наукова думка, Киев.
 46. Яцимирский КБ, Лампека ЯД (1985) Физикохимия комплексов металлов с макроциклическими лигандами. Наукова думка, Киев.
 47. Грагеров ИП (1994) Краун-соединения в органическом синтезе. Наукова думка, Киев.
 48. Хираока М (1986) Краун-соединения. Свойства и применения. Пер. с англ. Мир, Москва.
 49. Яцимирский КБ, Богатский АВ, Лампека ЯД, Комогорцева ЛК (1979) Синтез и спектры комплексов никеля с новыми тетраазамакроциклическими лигандами. *Докл АН СССР* 245(1):128-131.
 50. Комогорцева ЛК (1982) Синтез, строение и свойства новых азотистых гетероциклов, полученных на основе 2-(ε-аминокапроил)-амидобензофенонов. Диссертация, Одесса.
 51. Андронати СА, Макан СЮ (1999) Структурно-конформационные

факторы распознавания бенздиазепиновыми рецепторами их лигандов. Укр хим журн 65(9):5-17.

52. Abid KK, Fenton DE (1984) The synthesis of macrocyclic complexes derived from 2,5-furandialdehyde and α,ω -alkanediamines. *Inorg Chim Acta* 82:223-226.
53. Nelson SM, Esho F, Lavery A (1983) Dicopper complexes of a macrocyclic ligand as models for type 3 copper proteins. *J Am Chem Soc* 105(17):5693-5695.
54. Christodoulou D, Kanatzidis MG, Coucouvanis D (1990) Binucleating macrocyclic [14]N₄ ligands and their complexes. Synthesis of the free ligand 2,3-dioxo-5,6,13,14-dibenzo-9,10-(4',5'-dimethylbenzo)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-7,11-diene (L) and of the 7,12-Me₂-L metal complexes and derivatives. Crystal structures and properties of the [M']₂[M(7,12-Me₂-L)] complexes (M = Ni(II); M = Co(II); M' = ZnCl₂, M = Ni(II); M' = [Na(5-crown-15)]⁺, M = Ni(II); M' = [(C₂H₅)₄N]⁺, M = Ni (II)). *Inorg Chem* 29(2):191-201.
55. Udugala-Ganehenegge MY, Heeg MJ, Hryhorczuk LM et al (2001) Electron/atom transfer in halo-bridged homobimetallic complexes. Structure and donor-acceptor properties of face-to-face dicopper complexes with tetraazamacrocyclic ligands. *Inorg Chem* 40(7):1614-1625.
56. Atkins AJ, Black D, Blake AJ et al (1996) Schiff-base compartmental macrocyclic complexes. *J Chem Soc, Chem Commun* 4:457-464.
57. Li ZT, Lin YD, Chi CS (1992) The synthesis of fluorine-containing azamacrocyclic compounds. *Heterocycles* 34(9):1729-1736.
58. Owston PG, Peters R, Ransammy E et al (1980) Non template synthesis of "N₄" macrocyclic imine ligands with variable ring sizes: the importance of intramolecular hydrogen-bonding, X-ray crystal structures of three macrocyclic and two open-chain ligands. *J Chem Soc, Chem Commun* 2:1218-

1220.

59. Іванов ЮЕ, Яволовський АО (2000) Про взаємодію 4,9-добензо-їлдіїмідазо[1,5-А;1',5'-D]-4,9-(5Н,10Н)-діону з 1,2-діамінами. Труды Международной конференции “Хімія азотовмісних гетероциклів”, ИОХ НАН Украины, ХНУ им. В.Н. Каразина, НФА Украины, Харьков, 2000.
60. Gugger PA, Hockless DC, Swiegers GF, Wild BS (1994) Acid-catalyzed rearrangements between cyclic oligomers of 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodiazocine. Crystal and molecular structures of mono- and dinuclear copper(II) complexes of tetraaza (16-membered), hexaaza (24-membered), and octaaza (32-membered) macrocycles. *Inorg Chem* 33(25):5671-5677.
61. Кузьмина АВ (1988) Синтез, строение и свойства производных дибензо-[b,j][1,5,9,13]тетрааза-9,19-циклогексадекадиен-6,16-диона. Диссертация, Одесса.
62. Богатский АВ, Комогорцева ЛК, Андронати СА (1982) Синтез новых 11- и 22-членных азотистых гетероциклов. Докл АН СССР 262(6):1387-1389.
63. Stempel A, Douvan I, Sternbach LH (1968) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLI. 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 4-oxide previously described as 1,3-dihydro-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-one. *J Org Chem* 33(7):2963-2966.
64. Gnichtel H, Grabhoff C (1983) 1,8-Dioxa-2,5,9,12-tetraazacyclotetradeca-2,9-dien-6,13-dione aus (E)- α -aminoacetophenon-oxim-derivaten. *Ann* 11:2038-2041.
65. Stempel A, Douvan I, Reeder E, Sternbach LH (1967) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXIV. 4,1,5-Benzoxadiazocin-2-ones, a novel ring system. *J Org Chem* 32(8):2417-2424.
66. Sternbach LH (1979) The benzodiazepine story. *J Med Chem* 22(1):1-7.
67. Богатский АВ, Андронати СА, Головенко НА (1980) Транквилизаторы (1,4-Бенздиазепины и родственные структуры). Наукова думка, Киев.

68. Sternbach LH (1972) The discovery of librium. *Agents Actions* 2(4):193–196.
69. Sternbach LH, Reeder E (1961) Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. II.1 The Rearrangement of 6-Chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3-Oxide into 2-Amino Derivatives of 7-Chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-Oxide. *J Org Chem* 26(4):1111-1118.
70. Андронати СА, Авруцкий ГЯ, Богатский АВ и др (1982) Феназепам. Наукова думка, Киев.
71. Андронати СА, Воронина ТА, Головенко НЯ и др (1992) Гидазепам. Наукова думка, Киев.
72. Mozayani A, Raymon LP (eds) (2004) Handbook of drug interactions. A clinical and forensic guide. New Jersey Humana Press, Totowa.
73. Lam PCH, Carlier PR (2005) Experimental and Computational Studies of Ring Inversion of 1,4-Benzodiazepin-2-ones: Implications for Memory of Chirality Transformations. *J Org Chem* 70(5):1530-1538.
74. Kim K, Volkman SK, Ellman JA (1998) Synthesis of 3-Substituted 1,4-Benzodiazepin-2-ones. *J Braz Chem Soc* 9(4):375-379.
75. Головенко НЯ, Кравченко ИА (2007) Биохимическая фармакология пролекарств. Екологія, Одесса.
76. Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M et al (1981) Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmac* 11:11S-16S.
77. Sternbach LH (1978) The benzodiazepine story. *Prog Drug Res* 22:229-266.
78. Богатский АВ, Андронати СА (1970) Современное состояние химии 1,4-бенздиазепинов. *Усп хим* 39(12):2217-2255.
79. Fryer RI, Schmidt RA, Sternbach LH (1964) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XVII. Synthesis of 1,3-dihydro-5-pyridyl-2H-1,4-benzodiazepine derivatives. *J Pharm Sci* 53:264-268.
80. Sternbach LH, Fryer RI, Keller O et al (1963) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. X. nitro-substituted 5-phenyl-1,4-benzodiazepine

derivatives. J Med Chem 6:261-265.

81. Fryer RI, Sternbach LH (1965) Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. XXII. 1 A Rearrangement of 5-Phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. J Org Chem 30(2):524–525.
82. Bell SC, Childress SJ (1962) A rearrangement of 5-aryl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one 4-oxides. J Org Chem 27:1691-1695.
83. Stempel A, Douvan I, Reeder E et al (1967) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXIV. 4,1,5-Benzosadiazocin-2-ones, a novel ring system. J Org Chem 32:2417-2425.
84. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Андронати СА и др (1976) 7-Бром-3-окси-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он. Реактивы и особо чистые вещества. Методы получения химических реактивов и особо чистых веществ 30(3):9-12.
85. Cepanec I, Litvic M, Pogorelic I (2006) Efficient synthesis of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepines oxazepam and lorazepam by new acetoxylation reaction of 3-position of 1,4-benzodiazepine ring. Org Process Res Dev 10:1192-1198.
86. Ning RY, Hen WY, Sternbach L (1975) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. LXII. Reaction of oxaziridines with water or alcohols catalyzed by iron salts. J Org Chem 58(24):4206-4208.
87. Ogata M, Matsumoto H, Hirose K (1977) 5-Aryl-1,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one derivatives as antianxiety agents. J Med Chem 20(6): 776–781.
88. Schlager LH (1970) Nitron isomerization in the 1,4-benzodiazepine series. Tetrahedron Lett 51:4519-4520.
89. Bell SC, McCauly RJ, Childress SJ (1968) 5-Aryl-1,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. J Org Chem 11:172-174.
90. Mccauly RJ (1969) Process for the preparation of the 1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. US Patent 533,777, 27 May 1969.

91. Kovac T, Oklobdjia M, Sunjic V et al (1979) Comparative study on the preparation of C(3)-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ones. J Heterocycl Chem 16:1449-1454.
92. Андронаті КС, Редер АС, Стельмах ІБ (2003) Спосіб одержання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону. Україна Патент 60362, 15 Жовтня 2003.
93. Андронаті КС, Павловський ВІ, Редер АС та інші (2003) Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-оную Україна Патент 60361, 15 Жовтня 2003.
94. Мазуров АА, Дворкин АА, Симонов ЮА, Андронати СА (1990) 3-Ацетокси-7-бром-5-(о-хлорфеніл)-1-етоксикарбонилметил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепин-2-она. ХГС 5:685-690.
95. Wan ShB, Guo ZR (2002) Synthesis of 3,7-disubstituted 1,4-benzodiazepin-2-one. Chin J Chem 13(5):412 - 415.
96. Middleton WJ, Bingham EM, Smith DH (1983) 3-Fluorobenzodiazepines. Journal of fluorine chemistry 23:557-572.
97. Tabuchi S, Nakanishi I, Satoh Y (1998) Relationship between dihedral angles of N1 and C9 substituents in 1,4-benzodiazepines and dual cholecystokinin-A and -B antagonistic activities. Bioorg Med Chem Lett 8(12):1449-1454.
98. Lattmann E, Offel M, Shing H (2005) Novel 3-substituted-1,4-benzodiazepines. WO Patent 106310, 25 December 2005.
99. Earley JV, Fryer RI, Winter D et al (1968) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XL. The synthesis of metabolites of 7-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one. J Med Chem 11(4):774-777.
100. Ангеловская ВН, Андронати СА, Яворский АС (1994) Способ получения замещенных 1-алкоксикарбонилэтил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздіазепин-2-онов. РФ Патент 2009137, 15 Марта 1994.

101. McCaully RJ (1972) 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylic acid esters and related compounds. US Patent 3,678,043, 18 July 1972.
102. Bell SC, McCaully RD, Gochman C et al (1968) 3-Substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones. J Med Chem 11(3):457-461.
103. Sternbach LH, Reeder E (1961) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. IV. Transformations of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide. J Org Chem 26:4936–4941.
104. Андронати СА, Якубовская ЛН, Андронати КС и др (1994) Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепама. Укр Хим Журн 60(10): 713-718.
105. Богатский АВ, Андронати СА, Вихляев ЮИ и др (1974) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XVI. Синтез, свойства и фармакологическая активность 3-замещенных 1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. Хим-фарм жур VIII(5):1-64.
106. Schlager LH (1981) 3-Di-N-propyl-acetoxy-benzodiazepine-2-one and pharmaceutical compositions thereof. US Patent 4,261,987, 14 April 1981.
107. Nudelman A, McCaully RJ, Bell SC (1975) Preparation of 1,4-benzodiazepines. US Patent 3,860,581, 14 January 1975.
108. Carter MC, Alber DG, Baxter RC et al (2006) 1,4-Benzodiazepines as inhibitors of respiratory syncytial virus. J Med Chem 49:2311-2319.
109. McCaully RD, Nudelman A, Bell SC (1975), 3-Dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, substituted diamino acetate esters and their acid salts in compositions and methods for inducing a calming effect. US Patent 3,886,276, 27 May 1975.
110. Ziggiotti A, Mauri F, Riva G (1974) Process for the preparation of 7-chloro-benzodiazepine derivatives. US Patent 3,852,271, 03 December 1974.
111. Андронати СА, Сава ВМ, Мокан СЮ и др (1994) Аффинитет эфиров к

бенздиазепиновым рецепторам эфиров 3-оксифеназепама. Нейрофизиология 26(4):262-265.

112. Beyer K-H, Sadée W (1969) Synthese und Analytik möglicher Nitrazepam-Metaboliten. 4. Mitt. zur Chemie und Analytik von Benzodiazepin-Derivaten. Arch Pharm 302(2):152-157.
113. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Андронати СА и др (1976) 7-Бром-3-окси-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он. В: Реферативный сборник «Реактивы и особо чистые вещества. Методы получения химических реактивов и особо чистых веществ». НИИТЭХИМ, Москва, с 9-12.
114. Cheng P, Zhang Q, Maa Y-B et al (2008) Synthesis and in vitro anti-hepatitis B virus activities of 4-aryl-6-chloroquinolin-2-one and 5-aryl-7-chloro-1,4-benzodiazepine derivatives. Bioorg Med Chem Lett 18:3787–3789.
115. Богатский АВ, Вихляев ЮИ, Андронати СА и др (1972) 1,4-Бенздиазепины и их производные. VI. Синтез и психофармакологические свойства производных 1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Физиологически-активные вещества 4:96-100.
116. Evans BE, Bock MG, Freidinger RM (1991) Methods of antagonizing CCK or gastrin with benzodiazepine analogs. US Patent 5,004,741, 02 April 1991.
117. Nudelman A, McCauly RD (1975) N-carboxymethyl-N-substituted glycinate esters of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-ones for inducing a calming effect. US Patent 3,903,276, 02 Sept 1975.
118. Baglioni A (1984) Substituted 1,4-benzodiazepines and pharmaceutical utilization thereof. US Patent 4,487,771, 11 December 1984.
119. Kovac T, Belin B, Fajdiga T et al (1981) New synthesis of 7-bromo-1, 3-dihydro-3-hydroxy-5-(2-pyridyl)-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one. J Heterocycl Chem 18(1):59-62.
120. Stempel A, Reeder E, Sternbach L (1965) Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. XXVII.1 Mechanism of Ring Enlargement of Quinazoline 3-

Oxides with Alkali² to 1,4-Benzodiazepin-2-one 4-Oxides. J Org Chem 30: 4267–4271.

121. Kovac T, Kajfez F, Sunjic V et al (1979) Synthesis of some carbon-3 substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones and their central effects. J Med Chem 22(9):1093-1096.
122. Sternbach LH, Stempel A (1969) Benzodiazepine compounds and methods for their production. US Patent 3,450,695, 17 June 1969.
123. Yang ShK, Bao Z, Shou M (1996) Stereoselective nucleophilic substitution of oxazepam and racemization in acidic methanol and ethanol. Chirality 8(2): 214-223.
124. Yang ShK (1995) Substitution and racemization of 3-hydroxy- and 3-alkoxy-1,4-benzodiazepines in acidic aqueous solutions. Chirality 7(5):365-375.
125. Yang ShK, Lu X-L (1993) Acid-Catalyzed nucleophilic substitution and racemization of 3-methoxy-N-desmethyldiazepam enantiomers in methanol. Chirality 5(2):91-96.
126. Yang ShK (1995) Stereoselectivity in acid-catalyzed heteronucleophilic substitution of enantiomeric 3-O-methyloxazepam and 3-O-ethyloxazepam. Chirality 7(1):34-39.
127. Yang ShK (1994) Acid-catalyzed ethanolysis of temazepam in anhydrous and aqueous ethanol solutions. J Pharm Sci 83(6):898-902.
128. McCaully RD (1972) 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylic acid esters and related compounds. US Patent 3,678,043, 18 July 1972.
129. Earley JV, Gilman N (1988) Benzodiazepine derivatives. US Patent 4,777,169, 11 October 1988.
130. Troschiitz R, Heinemann O, Waibel R et al (1995) Zum Fluoreszenznachweis von Oxazepam und Lorazepam mit Phthalaldehyd und Analoga. Arch Pharm 328:557-563.
131. Sellstedt JH (1975) 5-Aryl-1H-1,4-benzodiazepine-2(3H)-one-3-phosphonic

acids, derivatives and processes for their use. US Patent 3,915,961, 28 October 1975.

132. Sellstedt JH (1975) Use of (2,3-dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)phosphonic acid esters as novel Wittig reagents. *J Org Chem* 40(10):1508-1510.
133. Sternbach LH, Ning RY, Chen WY (1971) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLIX. Reactions of oxaziridines with amines. *J Org Chem* 36(8):1064-1068.
134. Walser A, Silverman G, Fryer RI (1973) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. LIX. Preparation of pyrrolo[2,1-c]-1,4-benzodiazepines *J Org Chem* 38(20):3502-3507.
135. Felix AM, Earley JV, Fryer RI et al (1968) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLIII. Oxidations with ruthenium tetroxide. *J Heterocycl Chem* 5(5):731-734.
136. Bunin BA, Ellman JA (1992) A general and expedient method for the solid-phase synthesis of 1,4-benzodiazepine derivatives. *J Am Chem Soc* 114(27):10997-10998.
137. Bunin BA, Plunkett MJ, Ellman JA (1994) The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of a 1,4-benzodiazepine library. *PNAS* 91(11):4708-4712.
138. Zhang SJ, Goodloe WP, Lou B et al (2000) Solid-phase synthesis of tetrahydro-1,4-benzodiazepin-2-one derivatives. *Mol Diversity* 5(3):127-130.
139. Wu SZ, Ercole F, Fitzgerald M et al (2003) Synthesis of tetrahydro-1,4-benzodiazepine-2-ones on hydrophilic polyamide synphase lanterns. *J Comb Chem* 5(2):166-171.
140. Im I, Webb TR, Gong Y-D et al (2004) Solid-phase synthesis of tetrahydro-1,4-benzodiazepine-2-one derivatives as a β -turn peptidomimetic library. *J Comb Chem* 6(2):207-213.

141. Kamal A, Reddy KL, Devaiah V et al (2006) Recent advances in the solid-phase combinatorial synthetic strategies for the benzodiazepine based privileged structures. *Mini Rev Med Chem* 6(1):53-69.
142. Nefzi A, Ong NA, Houghten RA (2001) Parallel synthesis of 4,5-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-2,3-diones. *Tetrahedron Lett* 42(31):5141-5143.
143. Zhang J, Lou B, Saneii H (2003) Application of polymer-bound 4-(bromomethyl)-3-nitrobenzoic acid for synthesis of trisubstituted 1,4-benzodiazepine-2,3-diones. *Mol Diversity* 6:13-17.
144. Yang ShK, Lu X-L (1992) Resolution and stability of oxazepam enantiomers. *Chirality* 4:443-446.
145. Yang ShK (1995) Substitution and racemization of 3-hydroxy- and 3-alkoxy-1,4-benzodiazepines in acidic aqueous solutions. *Chirality* 7:365-375.
146. Yang ShK, Bao Z (1994) Base-catalyzed racemization of 3-O-acyloxazepam. *Chirality* 6:321-328.
147. Yang TY, Pu QL, Yang ShK (1994) Hydrolysis of temazepam in simulated gastric fluid and Its pharmacological consequence. *J Pharm Sci* 83(11):1543-1547.
148. Schlager LH (1983) Novel 3-hydroxy-1,4-benzodiazepine-2-ones and process for the preparation thereof. US Patent 4,388,313, 14 June 1983.
149. Nudelman A, McCauly RJ, Bell SC (1974) Water-soluble derivatives of 3-oxy-substituted 1,4-benzodiazepines. *J Pharm Sci* 63(12):1880-1885.
150. Middleton WJ (1982) Fluoroalkoxysulfur fluorides. US Patent 4,311,651, 19 January 1982.
151. Bell SC (1965) Certain 3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4benzodiazepine-2-one compounds. US Patent 3,198,789, 3 Sept 1965.
152. Sellstedt JH (1975) 2-Halo-5-aryl-3H-1,4-benzodiazepines. US Patent 3,882,101, 06 May 1975.
153. Beyer K-H, Sadée W (1968) Synthese und Analytik möglicher Nitrazepam-

Metaboliten. 4. Mitt. zur Chemie und Analytik von Benzodiazepin-Derivaten. Arch Pharm 302(2):152-157.

154. Короткова ЕИ, Мамаева ЕА, Башкатова НВ и др (2004) Электрохимическое определение антиоксидантных свойств 1,4-бенздиазепинов. Хим-фарм жур 38(3):52-53.
155. Santos CM, Famila V, Gonçalves SM (2002) Square-wave voltammetric techniques for determination of psychoactive 1,4-benzodiazepine drugs. Anal Bioanal Chem 374(6):1074-1081.
156. Андронати КС, Телятников ВВ, Крысько АА и др (1999) Кинетика и механизм кислотного гидролиза сложных эфиров 3-оксифеназепама в присутствии трифторуксусной кислоты. Доповіді НАН України 7:134-138.
157. Мазуров АА, Дворкин АА, Симонов ЮА и др (1990) Щелочной гидролиз 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлорфенил)-1-этоксикарбонилметил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она. ХГС 5:685-690.
158. Fryer RI (1972) Rearrangements of 1,4-benzodiazepine derivatives. J Heterocycl Chem 9(4):747-575.
159. Aso Y, Yoshioka S, Shibazaki T et al (1988) The kinetics of the racemization of oxazepam in aqueous solution. Chem Pharm Bull 36(5):1834-1840.
160. Куликов ОВ, Павловский ВИ, Мазепа АВ и др (2003) Химические превращения 8,18-дизамещенных 6,16-дифенил-1,2,3,11,12,13-гексагидродибензо[*g,o*]-4,14-диокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-диононов. ХГС 430(4):566-573.
161. Yang ShK (1994) Base-catalysed rearrangement of temazepam. J Pharm Biomed Anal 12(2):209-219.
162. Yang ShK (1994) Acid-catalyzed stereoselective heteronucleophilic substitution and racemization of 3-O-methyloxazepam and 3-O-ethyloxazepam. Chirality 6:175-184.

163. Sunjic V, Dejanovic R, Palkovic A et al (1976) Configurational stability of the chiral centre C(3) in some 1,4-benzodiazepin-2-ones. *Tetrahedron Lett* 17(49): 4493-4496.
164. Андронати СА (1973) Вопросы стереохимии производных 1,4-бенздиазепинов (обзор). В: Межведомственный научный сборник "Вопросы стереохимии", т. 3. Изд. Киевск. университета, Киев, сс.3-10.
165. Богатский АВ, Андронати СА, Коротенко ТИ и др (1977) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXXI. Структура и внутримолекулярная подвижность 7-бром-5-арил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. Вища школа, Киев-Одесса, сс 74-80.
166. Андронати СА, Яворский АС, Хвостенко ОГ и др (1988) Пространственное строение 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. Доклады АН УССР 1:33-35.
167. Simonyi M, Maksay G, Kovács I et al (1990) Conformational recognition by central benzodiazepine receptors. *Bioorg Chem* 18(1):1-12.
168. Piazs B, Simonyi M (1999) Ring inversion barrier of diazepam and derivatives: an ab initio study. *Chirality* 11:651-658.
169. Lehn J-M, Linscheid P (1967) Etudes cinetiques et conformationnelles par resonance magnetique nuclkaire. VII. Inversion de cycle dans des benzo-diazepinones. *Bull Soc Chim Fr* 3:992-997.
170. Mannschreck A, Rissmann G, Vögtle F et al (1967) Protonenresonanz-Untersuchungen an siebengliedrigen Ringverbindungen, I. Intramolekulare Beweglichkeit von Azepinen und Diazepinen. *Chem Ber* 100(1):335-346.
171. Андронати СА, Богатский АВ, Вихляев ЮИ и др (1970) 1,4-Бенздиазепины и их производные. II. Синтез и свойства некоторых 1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. *ЖОХ* 40(8):1881-1890.
172. Прокопенко ИА (1989) Строение, геометрия и аффинитет к бенздиазепиновым рецепторам 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов.

Диссертация, Одесса.

173. Богатский АВ, Андронати СА, Самитов ЮЮ и др (1974) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XIV. ИК и ПМР спектры некоторых 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепинов. ХГС 6:838-842.
174. Коротенко ТИ (1982) Исследование тонкой структуры и стереохимии производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Диссертация, Одесса.
175. Gilli G, Bertolasi V, Sacerdoti M (1977) 7-Nitro-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (Nitrazepam). Acta Cryst B33:2664-2667.
176. Gilli G, Bertolasi V, Sacerdoti M (1978) 7-Chloro-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine (Medazepam). Acta Cryst B34:3793-3795.
177. Карапетян АА, Андрианов ВГ, Стручков ЮТ и др (1979) Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-(о-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Биоорг хим 5(11):1684-1690.
178. Galoecki Z, Glowka ML (1980) The Structure of a Psychoactive Agent: 7-Chloro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (Temazepam). Acta Cryst 36(B36):3044-3048.
179. Андронати СА, Дворкин АА, Коротенко ТИ и др (1982) Молекулярно-кристаллическая структура 5-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она. ХГС 7:985-988.
180. Butcher H, Hamor TA (1983) Structures of 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (bromazepam, C₁₄H₁₀BrN₃O) and 5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (flunitrazepam, C₁₆H₁₂FN₃O₃). Acta Cryst 39(10):1469-1472.
181. Дворкин АА, Андронати СА, Симонов ЮА и др (1984) Кристаллическая и молекулярная структура 3-(сигма-бензоиламино)бутил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Доклады АН УССР, сер Б 12:38-41.

182. Дворкин АА, Гифейсман ТШ, Андронати СА и др (1986) Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-3-гидрокси-1-карбоэтоксиметил-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Известия АН Молдавской ССР. Серия физико-технических и математических наук, 1: 60-62.
183. Maksay G, Tegyei Z, Simonyi M (1991) Central benzodiazepine receptors: in vitro efficacies and potencies of 3-substituted 1,4-benzodiazepine stereoisomers. *Mol Pharmacol* 39(6):725-732.
184. Avdagif A, Sunjic V (1998) Biocatalytic deracemization of 1,4-benzodiazepines in the synthesis of enantiomerically pure serine. *Helv Chim Acta* 81:85-92.
185. Decorte E, Toso R, Fajdiga T et al (1983) Chiral 1,4-benzodiazepines. XII. Conformation in solution of 7-chloro-5-phenyl-3(S)-methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine. *J Heterocycl Chem* 20:1321-1327.
186. Decorte E, Toso R, Segal A et al (1981) Chiral 1,4-benzodiazepin-2-one, template for enantioselective synthesis of alpha-amino acids and their alpha-deuterio congeners. *Helv Chim Acta* 64(4):1145-1149.
187. Avdagie A, Lesac A, Sunjic V (1999) First example of the solvent effect on absolute conformation of chiral 3,3-disubstituted 1,4-benzodiazepin-2-ones. *Tetrahedron* 55:1407-1416.
188. Messinger J, Buss V, Zeugner H (1990) Solvent-induced ring inversion in protonated 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepines. *J Am Chem Soc* 112(5): 2019-2021.
189. Jommi G, Mauri F, Riva G (1972) Benzodiazepines derivatives. WO Patent 30851/70, 11 November 1972.
190. Sunjic V (1988) Unusual mechanisms of inversion of configuration and other stereochemical studies on chiral 1,4-benzodiazepines. *J Serb Chem Soc* 53(1): 3-29.
191. Fitos I, Visy J, Simonyi M et al (1995) Separation of enantiomers of benzodiazepines on the Chiral-AGP column. *J Chromatogr A* 709:265-273.

192. Fitos I, Simonyi M, Tegye Z et al (1983) Resolution by affinity chromatography: stereoselective binding of racemic oxazepam esters to human serum albumin. *J Chromatogr* 259:494-498.
193. Sunjic V, Oklobdzua M, Lisini A et al (1979) Chiral 1,4-benzodiazepines - XI kinetics of degenerate nucleophilic exchange of C(3)-hydroxy group. *Tetrahedron* 35(21):2531-2537.
194. Oswald P, Desmet K, Sandra P et al (2002) Determination of the enantiomerization energy barrier of some 3-hydroxy-1,4-benzodiazepine drugs by supercritical fluid chromatography. *J Chromatogr B* 779:283-295.
195. Salvadori P, Bertucci C, Ascoli G et al (1997) Direct resolution, characterization, and stereospecific binding properties of an atropisomeric 1,4-benzodiazepine. *Chirality* 9:495-505.
196. Blount JF, Fryer RI, Gilman NW et al (1983) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 92. Conformational recognition of the receptor by 1,4-benzodiazepines. *Mol Pharmacol* 24:425-428.
197. Gilman NW, Rosen P, Earley JV et al (1990) Atropisomers of 1,4-benzodiazepines. Synthesis and resolution of a diazepam-related 1,4-benzodiazepine. *J Am Chem Soc* 112(10):3969-3978.
198. Gilman NW, Rosen P, Earley JV et al (1993) Atropisomers of 1,4-benzodiazepines. 2. Synthesis and resolution of imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines. *J Org Chem* 58(12):3285-3298.
199. Noctor TAG, Pham CD, Kaliszan R et al (1992) Stereochemical Aspects of Benzodiazepine Binding to Human Serum Albumin. I. Enantioselective High performance Liquid Affinity Chromatographic Examination of Chiral and Achiral Binding Interactions between 1,4-Benzodiazepines and Human Serum Albumin. *Mol Pharmacol* 42:506-511.
200. Андронати СА, Макан СЮ (1999) Структурно-конформационные факторы распознавания бенздиазепиновыми рецепторами их лигандов. *Укр*

хим журн 65(9):5-17.

201. Adam K, Oswald I (1984) Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep. *Br J clin Pharmac* 17:531-538.
202. Cock HRA, Schapira AHV (2002) Comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus. *Q J Med* 95:225-231.
203. Gilbert SS, Burgess HJ, Kennaway DJ et al (2000) Attenuation of sleep propensity, core hypothermia, and peripheral heat loss after temazepam tolerance. *Am J Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 279:R1980-R1987.
204. Ansseau M, Papart P, Gérard M-A et al (1990/1991) Controlled Comparison of Buspirone and Oxazepam in Generalized Anxiety. *Neuropsychobiology* 24:74-78.
205. Bailey HR, Davies E, Morrison IJ (1981) Oxazepam in the treatment of anxiety associated with depression: results of treatment in 1600 cases (Studies in depression, VI). *Curr Med Res Opin* 7:156-163.
206. Pompéia S, Manzano GM, Tufik S et al (2005) What makes lorazepam different from other benzodiazepines? *J Physiol* 569:709.
207. Martin PK, Rapoport H, Smith HW and Wong JL (1969) The Synthesis of Cyclophenin and Isocyclophenin. *J Org Chem* 34(5):1359-1363.
208. Corelli F, Massa S, Stefanich G et al (1986) Benzodiazepines with both sedative and analgesic activities. *Eur J Med Chem–Chim Ther* 21(5):445-449.
209. Walser A, Silverman G, Fryer RI (1973) Quinasolines and 1,4-Benzodiazepines. Preparation of Pyrrolo [2,1-c]-1,4-benzodiazepines. *J Org Chem* 38:3502-3507.
210. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Сыч ЕД и др (1971) 1,4-Бенздиазепины и их производные. VII. Об активности метиленовой группы 1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и -2-тионов. *Химия гетероциклических соединений* 7:992-994.

211. Богатский АВ, Чумаченко ТК, Жилина ЗИ, Андронати СА (1974) 7-Хлор-5-фенил-3-бензилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он. В: Сборник "Методы получения химически чистых реактивов и препаратов», вып 26, сс 303–304.
212. Богатский АВ, Андронати СА, Жилина ЗИ и др (1975) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XVII. Синтез и свойства 3-арилиден- и 3-гетерилиден-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. Журнал общей химии 45(2):396-401.
213. Богатский АВ, Жилина ЗИ, Андронати СА и др (1979) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXIX. Адамантановые производные 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов. В: Республиканский межведомственный сборник научных трудов "Физиологически активные вещества", вып 11, сс 55-59.
214. Шарбатьян ПА, Тереньева ПБ, Андронати СА и др (1976) Масс-спектры 3-арилиден-1Н-2,3-дигидро-1,4-бенздиазепин-2-онов. Химия гетероциклических соединений 12:1690-1696.
215. Богатский АВ, Андронати СА, Клыгуль ТА и др (1977) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXVIII. 1,4-Бенздиазепиноны-2 с гетероциклическими заместителями в положении 3. Химико-фармацевтический журнал 11(2):37-40.
216. Reitter BE, Sachdeva YP, Wolfe JF (1981) Metalation of diazepam and use of the resulting carbanion intermediate in a new synthesis of 3-substituted diazepam derivatives. J Org Chem EN 46(20):3945-3949.
217. Evans BE, Rittle KE, Bock MG et al (1987) Design of Nonpeptidas Ligands for a Peptide Receptor: Cholecystokinin Antagonists. J Med Chem 30:1229-1239.
218. Berghot MA (1992) Heterocyclic Groups [b]-Annulated to the 1,4-Benzodiazepine System. Arch Pharm 325(5):285-289.

219. Rashid M, Husain A, Mishra R and Ahmad B (2010) Synthesis and anti-anxiety activity of some 7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-1H, 3H-1,4-benzodiazepine-2-one derivatives in mice. *Der Pharmacia Lettre* 2(1):253-260.
220. Sellstedt JH (1975) 5-Aryl-1H-1,4-benzodiazepine-2-(3H)-one-3-phosphonic acids, derivatives and processes for their use. US Patent 3,915,961, 28 October 1975.
221. Sellstedt JH (1975) Use of (2,3-Dihydro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-3-yl)-phosponic Acid-Esters as Novel "Wittig Reagents". *J Org Chem* 40(10):1508-1510.
222. Decorte E, Toso R, Fajdiga T et al (1983) Chiral 1,4-Benzodiazepines. Conformation in a Solution of 7-Chloro-5-phenyl-3(S)methyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine. *J Heterocyclic Chem* 20:1321-1327.
223. Avdagic A, Sunjic V (1998) Biocatalytic Derecemization of 1,4-Benzodiazepines in the Synthesis of Enantiomerically Pure Serine. *Helvetica Chemica Acta* 81(1):85-92.
224. Avdagic A, Sunjic V (2000) On the Way to α -Methyl- α -amino Acids; Unusual Elimination-addition in 3,3-Disubstituted 1,4-Benzodiazepin-2-ones and Inversion of Enantioselectivity in the Lipase Catalyzed Acetylation. *Croat Chem Acta* 73(3):743-753.
225. Pinto JC, Fryer RI (1993) Methylation of 5-Phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one. Derivatives with N,N-Dimethylformamide-Dimethyl Acetal. *J Heterocyclic Chem* 30(4):939-944.
226. Helmut Pieper, Gerd Krüger, Johannes Keck, Klaus-Reinhold Noll, Kähling Joachim (1974) Neue 1,4-Benzodiazepine. Bundesrepublik Deutschland Patent 2234150, 31 Januar 1974.
227. Helmut Pieper, Gerd Krüger, Johannes Keck, Klaus-Reinhold Noll, Kähling Joachim (1974) Neue 1,4-Benzodiazepine. Bundesrepublik Deutschland Patent 2324962, 12 Dezember 1974.

228. Helmut Pieper, Gerd Krüger, Johannes Keck, Klaus-Reinhold Noll (1974) Neue Verfahren zur Herstellung von 1,4-Benzodiazepinen Bundesrepublik Deutschland Patent 2326657, 12 Dezember 1974.
229. Pieper Helmut, Krüger Gerd, Keck Johannes, Noll Klaus-Reinhold, Kähling Joachim (1976) 5-Aryl-1H-1,4-benzodiazepine-2-one and method of use. US Patent 3,956,492, 11 May 1976.
230. Carter MC, Alber DG, Baxter RC (2006) 1,4-Benzodiazepines as Inhibitors of Respiratory Syncytial Virus. *J Med Chem* 49:2311-2319.
231. Semple G., Ryder H, Rooker DP et al (1997) (3*R*)-*N*-(1-(*tert*-Butyl-carbonylmethyl)-2,3-dihydro-2-oxo-5-(2-pyridyl)-1*H*-1,4-benzodiazepin-(3-yl)-*N*-(3-(methylamino)phenyl)urea (YF476): A Potent and Orally Active Gastrin/CCK-B Antagonist. *J Med Chem* 40:331-341.
232. Bunin BA, Plunkett MJ (1994) The combinatorial synthesis and chemical and biological evaluation of a 1,4-benzodiazepine library. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4708-4712.
233. Kumar A, Sharma P (2006) Studies on synthesis and evaluation of quantitative structure–activity relationship of 10-methyl-6-oxo-5-arylo-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]azaphospholo[1,5-*d*][1,4]benzodiazepin-2-phospho-3-ethoxy-carbonyl-1-phosphorus dichlorides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 16:2484-2491.
234. Micale N, Vairagoundar R (2004) Design and Synthesis of a Potent and Selective Peptidomimetic Inhibitor of Caspase-3. *J Med Chem* 47:6455- 6458.
235. Sherrill RG, Berman JM (2001) 1,4-Benzodiazepine Peripheral Cholecystokinin (CCK-F) receptor agonist. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 11:1145-1148.
236. Henderson EA, Alber DG, Baxter RC et al (2007) 1,4-benzodiazepines as inhibitors of respiratory syncytial virus. The identification of a clinical candidate. *J Med Chem* 50(7):1685-1692.

237. Aquino CJ, Armour DR, Berman M (1996) Discovery of 1,5-Benzodiazepines with Peripheral Cholecystokinin (CCK-A) Receptor Agonist Activity. 1. Optimization of the Agonist "Trigger". J Med Chem 39:562-569.
238. Wood MR, Kim JJ (2003) Benzodiazepines as potent and selective Bradykinin B1 antagonists. J Med Chem 46:1803-1806.
239. Castro JL, Ball RG (1996) Controlled modification of acidity in Cholecystokinin B receptor antagonists: N-(1,4-benzodiazepin-3-yl)-N'-[3-(tetrazol-5-ylamino)phenyl]ureas. J Med Chem 39:842-849.
240. Offel M, Lattmann P (2006) Synthesis of substituted 3-anilino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their evaluation as cholecystokinin-ligands. Arch Pharm Chem Life Sci 339:163-173.
241. Sato Y, Matuo T, Ogahara T (1992) Tricyclic compounds. US Patent 5,155,101, 13 October 1992.
242. Bell SC, McCaully RJ, Gochman Cet all (1968) 3-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones. J Med Chem 11(3):457-461.

РОЗДІЛ 2

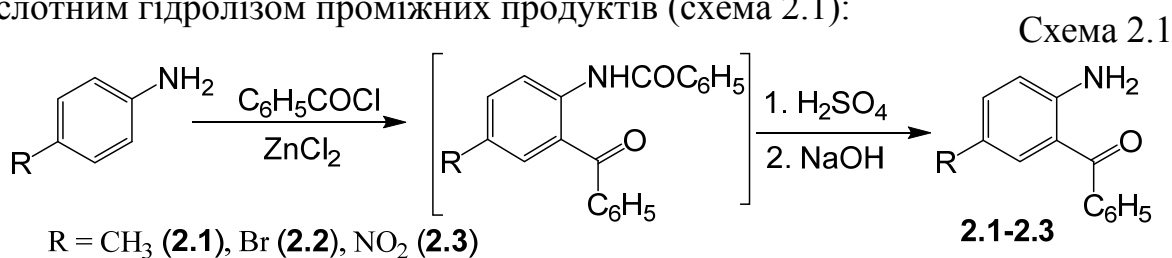
2 Оксими 2-амінобензофенонів, хіназоліни, дибензодіоксатетрааза-макрогетероцикли

2.1 Оксими 2-амінобензофенонів та їх циклізація, ацилювання

Питання синтезу, структурних особливостей, хімічних і біологічних властивостей оксимів різних класів висвітлені в ряді оглядових робіт за останні роки [1-4]. Широке поширення отримали дослідження різних видів біологічної активності оксимів діарилкетонів (протівірусної [5], антитромботичної [6], антиалергенної [7], антибактеріальної [8]).

Оксими 2-аміно-5-заміщених бензофенонів привертають увагу дослідників як зручних блоків для отримання хіназолінів, бенздіазепінів [9-12] і азотистих макрогетероциклів [13, 14]. Відомо, що арилгідразони, семікарбазони 2-аміно-5-заміщених бензофенонів і гетероцикли, синтезовані на їх основі, поряд з психотропними властивостями володіють також вираженою антитромботичною дією і пригнічують агрегацію тромбоцитів у плазмі крові щурів [15, 16].

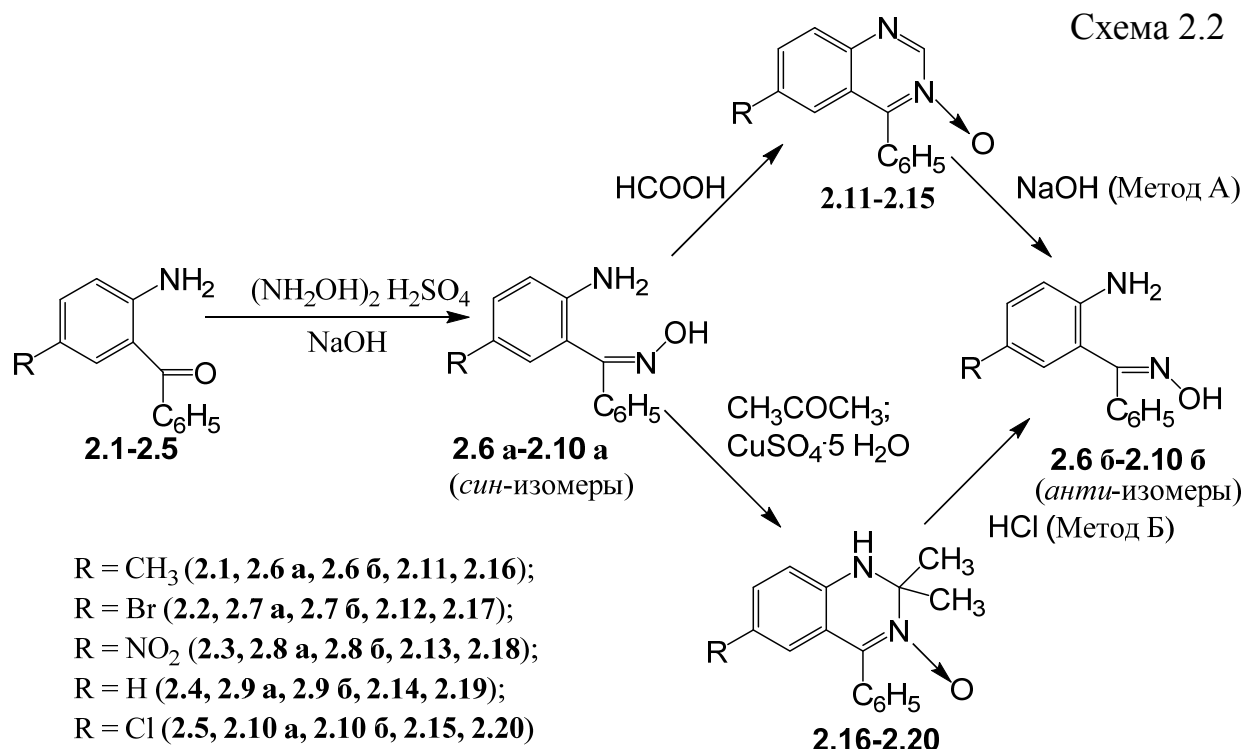
Вихідні 2-аміно-5-заміщені бензофенони **2.1-2.3** були синтезовані за описаними методиками [17] ацилюванням *n*-броманіліну, *n*-толуїдину і *n*-нітроаніліну хлористим бензоїлом в присутності хлориду цинку, з подальшим кислотним гідролізом проміжних продуктів (схема 2.1):



Синтез 2-амінобензофенону (**2.4**) і 2-аміно-5-хлорбензофенону (**2.5**) також описаний в роботі [17].

З метою пошуку нових потенційних серцево-судинних засобів був синтезований ряд *син*- і *анти*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.6 а, б-2.10 а, б** (табл. 2.1) і хіназолін-3-оксидів **2.11-2.20** (табл. 2.2) на основі *син*-ізомерів оксимів **2.6 а, б-2.10 а, б** відповідно із методами, описаними в роботах [10, 18-20] (схема 2.2):

Схема 2.2



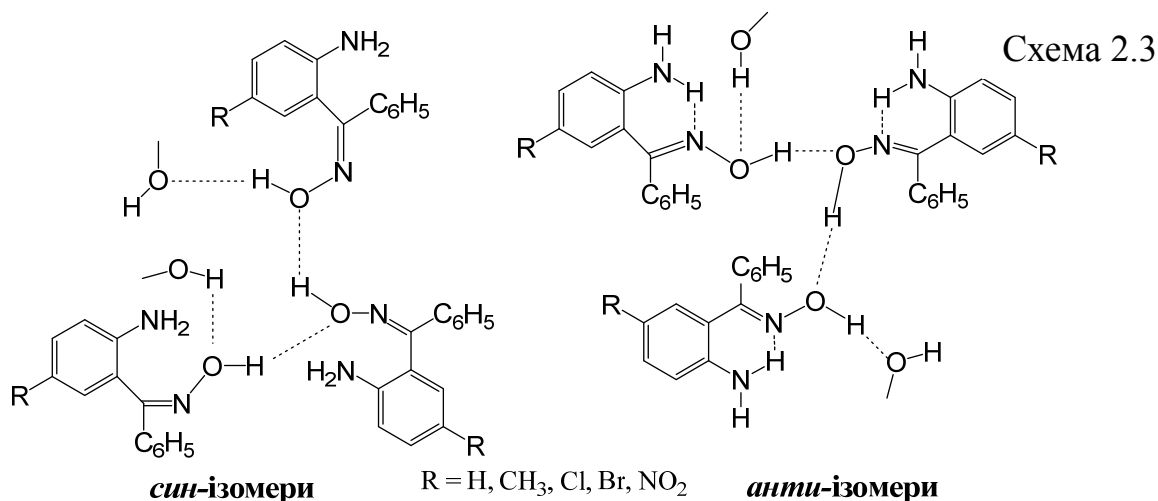
Слід зазначити, що отримання *анти*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів через хіназолін-3-оксиди **2.16 -2.20** (за методом Б) є менш привабливим у порівнянні з методом А, внаслідок більш низьких виходів цільових продуктів.

Будову сполук **2.6 а, б - 2.10 а, б, 2.11-2.20** підтверджено методами ІЧ-, УФ-спектроскопії (табл. 2.3, 2.4) і мас-спектрометрії. Наявні відмінності експериментальних і літературних даних по температурах топлення можуть бути пояснені використанням інших розчинників при кристалізації.

Результати вивчення ІЧ-спектрів *син*- і *анти*-ізомерів оксимів при різних концентраціях вказують на наявність асоційованих форм цих речовин. При зниженні концентрації ізомерів оксиму від $2 \cdot 10^{-2}$ до $6,25 \cdot 10^{-4}$ моль/л інтенсивність смуги поглинання гідроксильної групи в області $3550\text{-}3560\text{ см}^{-1}$ зменшується і з'являється ще одна смуга при $3585\text{-}3590\text{ см}^{-1}$. Інтегральна інтенсивність цієї смуги зростає в міру зменшення концентрації. Спостережувані зміни, мабуть, пов'язані з тим, що при високих концентраціях молекули як *син*-, так і *анти*-ізомерів оксимів асоційовані за рахунок водневих зв'язків між гідроксильними групами. Смуга поглинання при $3550\text{-}3560\text{ см}^{-1}$ відповідає валентним коливанням зв'язаних гідроксильних груп. При зменшенні концентрації розчину частка асоційованих молекул знижується в резу-

льтаті розриву водневих зв'язків і в спектрах з'являється додаткова смуга при $3585\text{--}3590\text{ см}^{-1}$, що відповідає валентним коливанням вільних гідроксильних груп. В ІЧ-спектрах (CHCl_3) *син*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.6 а - 2.10 а** також присутні смуги поглинання валентних коливань: NH -зв'язку первинної аміногрупи в області 3440 см^{-1} (антисиметричні валентні коливання) і 3360 см^{-1} (симетричні валентні коливання); азометинового зв'язку при 1630 см^{-1} . В ІЧ-спектрах (CHCl_3) *анти*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.6 б-2.10 б** присутні смуги поглинання валентних коливань: NH -зв'язку первинної аміногрупи в області 3475 см^{-1} (антисиметричні валентні коливання) і 3335 см^{-1} (симетричні валентні коливання); азометинового зв'язку при 1609 см^{-1} (табл. 2.3).

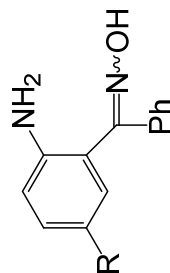
Як було показано раніше [22], в молекулах *анти*-ізомерів існує внутрішньомолекулярний водневий зв'язок між атомом водню аміногрупи і імінним атомом азоту. З урахуванням цих даних асоціати *син*- і *анти*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів можуть бути представлені таким чином (Схема 2.3):



В ІЧ-спектрах 6-заміщених 4-фенілхіназолін-3-оксидів **2.11-2.15** присутні смуги поглинання, відповідні коливанням C-H зв'язків ароматичних кілець в області $3100\text{--}3140\text{ см}^{-1}$, азометинового зв'язку в області $1590\text{--}1605\text{ см}^{-1}$ і зв'язку $\text{N}\rightarrow\text{O}$ в області $1265\text{--}1305\text{ см}^{-1}$ (табл. 2.4).

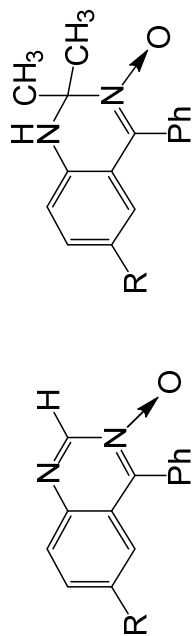
В УФ-спектрах сполук **2.11, 2.12, 2.14, 2.15** є чотири максимуми поглинання в області 226-234 нм, 264-267 нм, 301-307 нм, і 350-361 нм, а для сполуки **2.13** є три максимуми 228, 260 і 315 нм (табл. 2.4).

Таблиця 2.1

Син і анти-ізомери оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.6 а, б-2.10 а, б**

Сполука	Ізомер	R	T _{топл.} , °C		експ.	Вихід, %		Брутто-формула	M ⁺ , m/z
			літ.	літ.		літ.	експ.		
2.6 а	<i>син</i> -	CH ₃	189-191 [18] (ефір)		192-193 (ефір)	76 [18]	97	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	226
2.6 б	<i>анти</i> -	CH ₃	-		113-114 (метанол)	-	72[A], 62[B]	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	226
2.7а	<i>син</i> -	Br	192-193 [18] (ефір)		192-194 (бензол)	57 [18]	50	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O	290
2.7 б	<i>анти</i> -	Br	138,5-139,5 [184](діет. ефір - петр. ефір)		140-142 (метанол)	-	85 [A], 54 [B]	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₂ O	290
2.8 а	<i>син</i> -	NO ₂	-		204-206 (бензол)	-	35	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	257
2.8 б	<i>анти</i> -	NO ₂	197-205 [184] (етанол), 197-203 [19] (етанол)		198-202 (етанол)	53 [19]	51[B]	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	257
2.9а	<i>син</i> -	H	156 [21] (етанол)		170-172 (бензол)	55-60 [21]	47	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	212
2.9б	<i>анти</i> -	H	127 [21]		127-130 (етанол-гексан)	53 [19]	55[B]	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O	212
2.10а	<i>син</i> -	Cl	164-167 [10] (діет. ефір - петр. ефір)		169-171 (ефір)	65 [10]	75	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O	246
2.10б	<i>анти</i> -	Cl	129-132 [10] (діет. ефір-петр. ефір), 129-132,5 [19] (бензол), 129-132[20] (ефір)		129-132 (ефір - гексан)	4 [10], 80[19]	85[A], 80[B]	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O	246

Таблиця 2.2

Хіназолін-3-оксиди **2.11-2.15** та 2,2-диметилхіназолін-3-оксиди **2.16-2.20**

Сполука	R	T _{топл.} , °C		Вихід, %		Брутто-формула	M ⁺ , m/z
		літ.	експ.	літ.	експ.		
2.11	CH ₃	-	195-200 (бензол)	-	89	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	236
2.12	Br	-	245-250 (бензол)	-	93	C ₁₄ H ₉ BrN ₂ O	300
2.13	NO ₂	-	240-245 (бензол)	-	52	C ₁₄ H ₉ N ₃ O ₃	267
2.14	H	-	167-168 (бензол)	-	75	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O	222
2.15	Cl	221-222,5 [20] (хлористий метилен-ефір)	223-224 (бензол)	-	86	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O	256
2.16	CH ₃	-	225-227 (ацетон)	-	70	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	266
2.17	Br	-	230-232 (ацетон – гексан)	-	85	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₂ O	330
2.18	NO ₂	200-205 [19] (ацетон)	235-237 (ацетон - гексан)	73 [19]	63	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	297
2.19	H	206-208 [19] (ацетон)	198-200 (ацетон-гексан)	37 [19]	86	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O	252
2.20	Cl	221-222 [19] (хлористий метилен – ацетон)	208-210 (ацетон - гексан)	63 [182]	83	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O	286

ІЧ-, УФ-спектри *син*- і *анти*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.6 а, б–2.10 а, б**

Сполука	Ізомер	R	О-Н ν , cm^{-1}	N-H антисім. ν , cm^{-1}	N-H сімм. ν , cm^{-1}	C=N ν , cm^{-1}	λ_{max} , нм, lg ϵ
2.6а	<i>син</i> -	CH ₃	3550	3440	3360	1630	240 (4,58); 301 (3,65)
2.6б	<i>анти</i> -	CH ₃	3560	3475	3335	1609	220 (4,49); 334 (3,59)
2.7а	<i>син</i> -	Br	3540	3460, 3430	3375	1620	243 (4,24); 309 (3,37)
2.7б	<i>анти</i> -	Br	3560	3470	3330	1607	222 (4,56); 342 (3,69)
2.8а	<i>син</i> -	NO ₂	3540	3475	3390, 3290	1620	250 (4,22); 366 (4,19)
2.8б	<i>анти</i> -	NO ₂	3565	3480	3305	1605	229 (4,4); 378 (4,29)
2.9а	<i>син</i> -	H	3555	3460	3375	1630	232 (4,28); 302 (3,48)
2.9б	<i>анти</i> -	H	3560	3470	3330	1605	219 (4,22); 328 (3,68)
2.10а	<i>син</i> -	Cl	3540	3455	3375	1620	242 (4,31); 310 (3,36)
2.10б	<i>анти</i> -	Cl	3555	3475	3325	1605	222 (4,4); 340 (3,53)

ІЧ-, УФ-спектри хіназолін-3-оксидів **2.11-2.15** і 2,2-диметилхіназолін-3-оксидів **2.16-2.20**

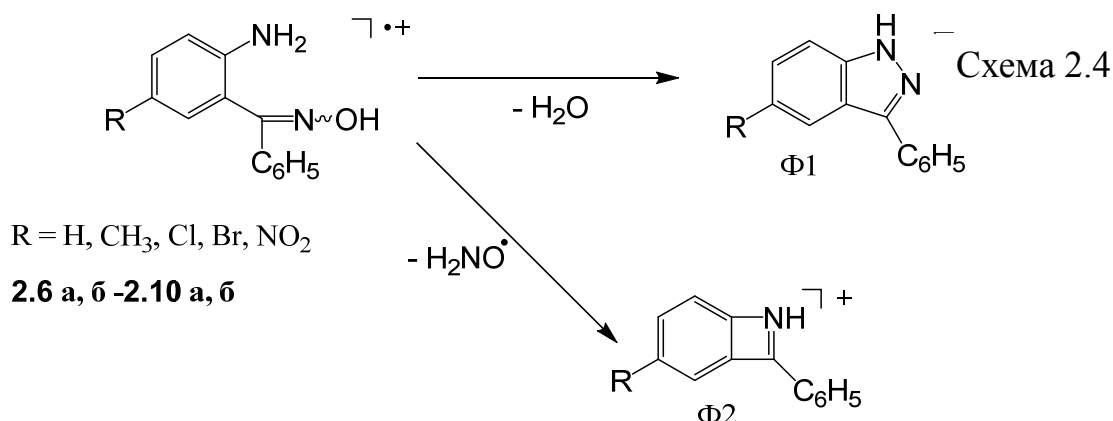
Сполука	R	N-H ν, cm^{-1}	C-H аром. ν, cm^{-1}	C-H аліф. ν, cm^{-1}	C=N ν, cm^{-1}	N=O ν, cm^{-1}	$\lambda_{\text{max}}, \text{nm}, \lg \epsilon$
2.11	CH ₃	-	3120	2910, 2925	1595	1265	224 (4,19); 264 (4,34); 307 (3,78); 350 (3,46)
2.12	Br	-	3100	2935	1590	1295	233 (4,14); 267 (4,34); 306 (3,63); 361 (3,48)
2.13	NO ₂	-	3125	2970	1593	1298	228 (4,59); 260 (4,53); 315 (4,34)
2.14	H	-	3115	2910	1595	1305	234 (4,19); 264 (4,28); 301 (4,33); 354 (3,23)
2.15	Cl	-	3140	2950	1605	1299	226 (4,16); 266 (4,30); 306 (3,63); 360 (3,41)
2.16	CH ₃	3395	3110	2969	1607	1297	230 (4,41); 250пл. (4,29); 302 (3,99); 385 (3,65)
2.17	Br	3400	3100	2974	1602	1235	233 (4,09); 255пл. (4,04); 302 (3,60); 389 (3,30)
2.18	NO ₂	3397	3120	2975	1605	1325	245 (4,26); 298 (4,33); 380 (4,07)
2.19	H	3395	3120	2975	1600	1300	228 (4,24); 248пл. (4,11); 302 (3,81); 378 (3,54)
2.20	Cl	3395	3080	2975	1603	1260	235 (4,39); 257пл. (4,33); 318 (3,75); 385 (3,63)

В ІЧ-спектрах сполук **2.16-2.20** є смуги поглинання, відповідні коливанням NH зв'язку в області 3395-3400 см^{-1} , C-H зв'язків ароматичних кілець в області 3080-3120 см^{-1} , C-H зв'язків метильних груп в області 2969-2975 см^{-1} , азометинового зв'язку в області 1600-1607 см^{-1} і зв'язку N→O в області 1235-1325 см^{-1} (табл. 2.4).

В УФ-спектрах сполук **2.16, 2.17, 2.19, 2.20** є чотири максимуми поглинання в наступних областях 228-235 нм, 248-257 нм, 302-318 нм, і 378-389 нм, а в спектрі сполуки **2.18** максимуми в області 245, 298 і 380 нм (табл. 2.4).

В УФ-спектрах *син*- і *анти*-ізомерів оксимів **2.6 а, б-2.10 а, б** спостерігається характерний батахромний зсув довгохвильового максимуму *анти*-ізомерів в довгохвильову область на 7-33 нм щодо аналогічного максимуму *син*-ізомерів оксимів. Це свідчить про більшу планарність молекули в разі *анти*-ізомеру в порівнянні з *син*-ізомером (табл. 2.3).

У мас-спектрах сполук **2.6 а, б-2.10 а, б** присутній інтенсивний пік молекулярного іону, фрагментація сполук під електронним ударом узгоджується зі структурою отриманих сполук. Передбачувану фрагментацію *син*- і *анти*-ізомерів оксимів **2.6 а, б-2.10 а, б**, можна представити таким чином: відщеплення молекули води від іону M^{++} з утворенням іону індазола (Φ_1), а також характерного для ароматичних оксимів відщеплення від молекулярного іону M^{++} радикала $\text{H}_2\text{NO}^\bullet$ [185] з утворенням іону бензазета (Φ_2) (схема 2.4).

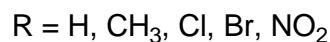
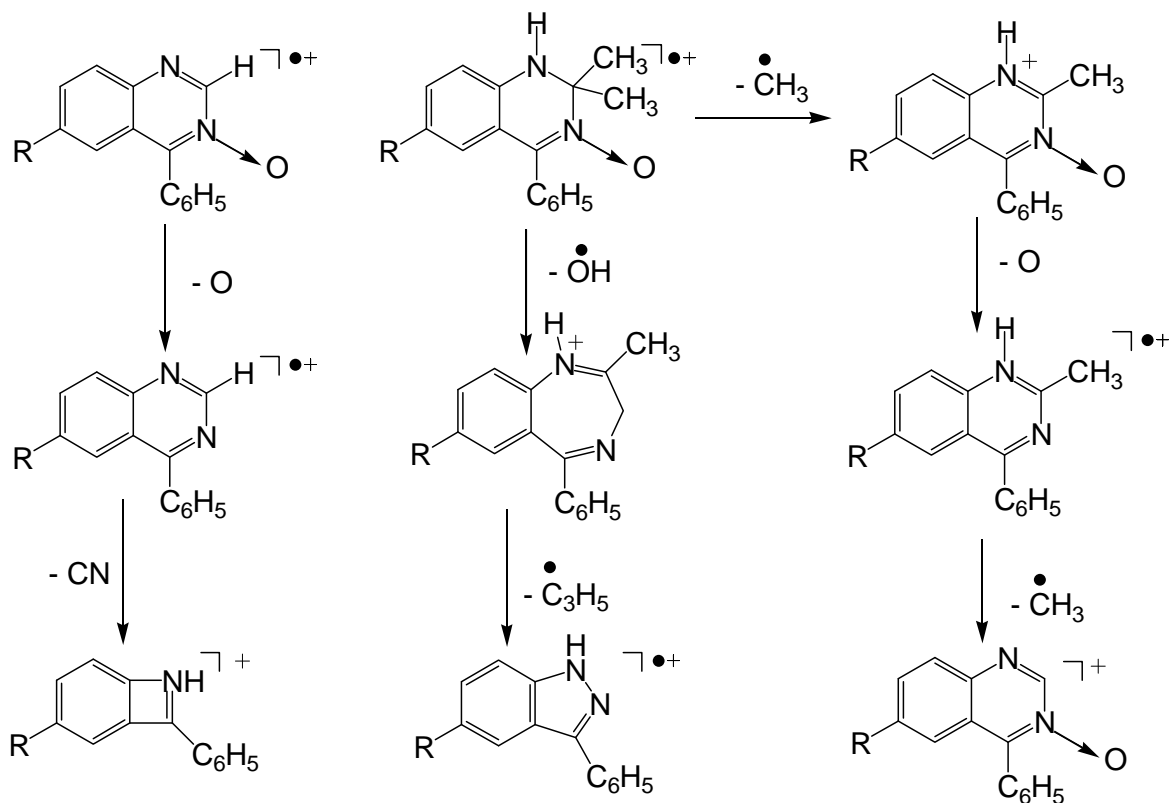


Слід також зазначити, що фрагментація *син*- і *анти*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.6 а, б-2.10 а, б** не має відмінностей.

Фрагментація 6-заміщених 4-фенілхіназолін-3-оксидів **2.11-2.15** під електронним ударом, ймовірно, проходить з елемінуванням атому кисню і CN

групи, а 2,2-диметілхіназолін 3-оксидів **2.16-2.20** протікає по двох паралельних напрямках, представленим нижче на схемі 2.5.

Схема 2.5



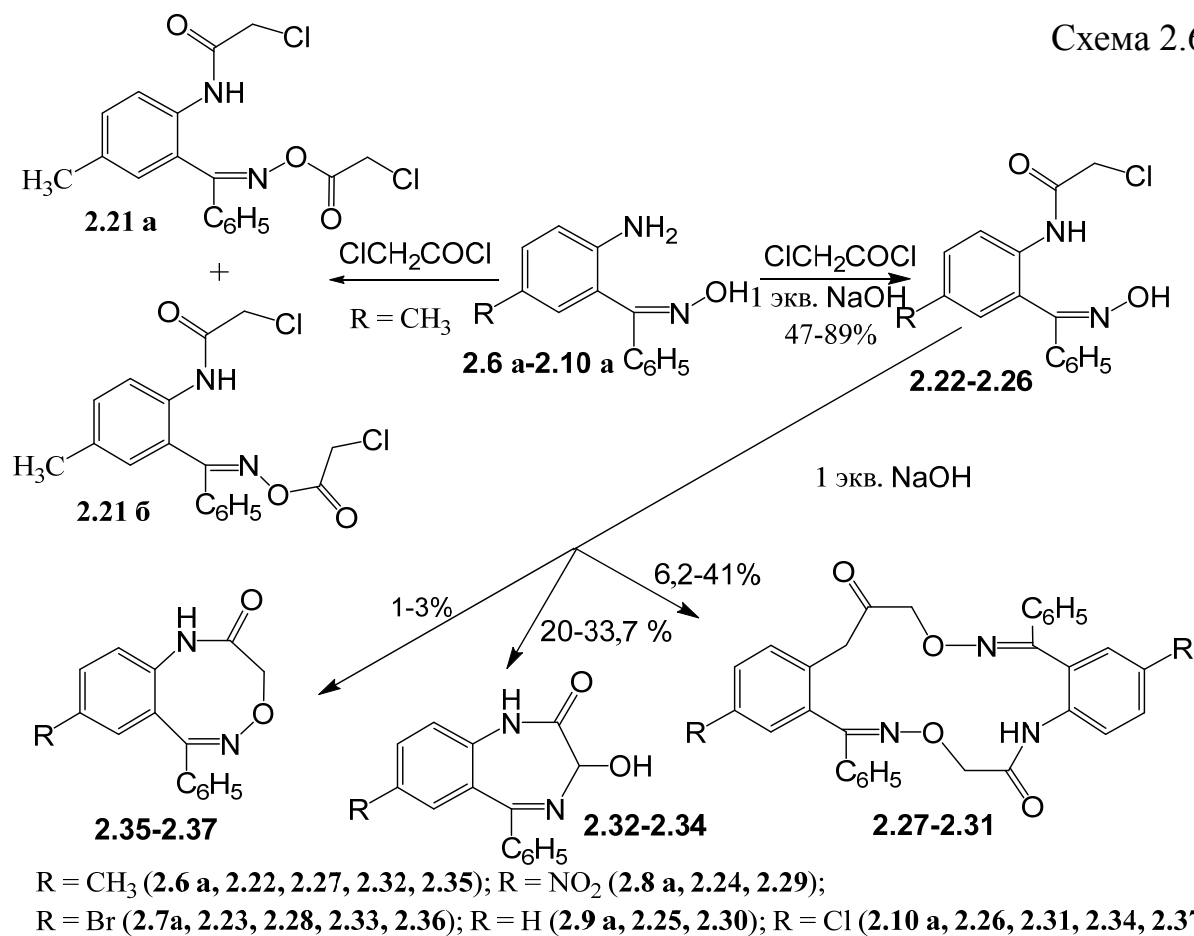
2.2 Синтез дибензомакрогетероциклів на основі оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів і вивчення їх структури та властивостей

В даному підрозділі описані методи отримання, структура і властивості 8,18-дизаміщених-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецин-2,12-діонів, а також синтез 9,20-диметил-7,18-дифеніл-1,2,3,4,12,13,14,15-октагідродібензо-[h,q]-5,16-діокса[1,6,12,17]тетраазаціклооктадецин-2,13-діону.

2.2.1 Синтез 8,18-дизаміщених-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[g,o]-[4,14,1,5,11,15]-діоксатетраазаціклогексадецин-2,12-діонів

Синтез сполук здійснювали ацилуванням *син*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.6 а - 2.10 а** хлорацетилхлоридом в умовах реакції Шоттен-Баумана [176], в результаті чого з середніми виходами були отримані відповідні 2-хлорацетамідопохідні **2.22-2.26** (табл. 2.6). Циклізація останніх в

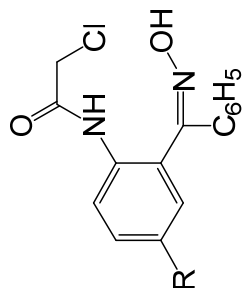
присутності гідроксиду натрію призводить до утворення дибензотмакрогетероциклів **2.27-2.31** (табл. 2.5) (схема 2.6):



Як видно з вищенаведеної схеми, як побічні продукти при синтезі дибензотмакрогетероциклів **2.27-2.31** утворюються 5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **2.32-2.34** (табл. 2.7). При цьому в невеликій кількості отримані також 1,2,3-тригідро-4,1,5-бензоксадіазоцин-2-они **2.35-2.37** (табл. 2.8). Нами було встановлено, що циклізація 2-хлорацетамідопохідних *син*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.22**, **2.23**, **2.26** в присутності поташу також призводить до утворення бензоксадіазоцинів **2.32-2.34** з виходами 33-35% (табл. 2.8). При цьому в якості домішок відбувається утворення дибензотмакрогетероциклів **2.27**, **2.28**, **2.31**.

Таблиця 2.5

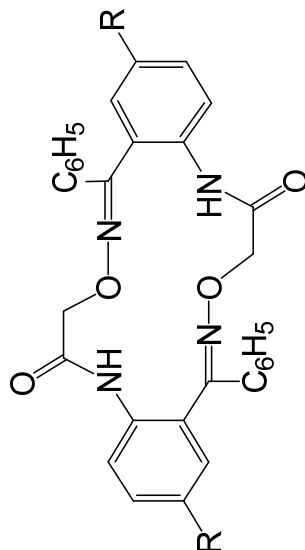
Син-ізомери оксимів 2-хлорацетамідо-5-заміщених бензофенонів 2.22-2.26



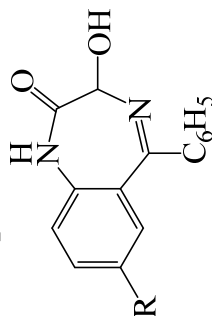
Сполука	R	T _{топл.} , °C		Вихід, %		Брутто-формула	M ⁺ , m/z
		літ.	експ.	літ.	експ.		
2.22	CH ₃	-	165-167 (бензол-гексан)	-	89	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	302
2.23	Br	-	190-192 (бензол-гексан)	-	88	C ₁₅ H ₁₂ BrClN ₂ O ₂	366
2.24	NO ₂	199-200 [14] (ТГФ – гексан)	197-199 (ТГФ-гексан)	53 [14]	47	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₃ O ₄	333
2.25	H	136-137 [14](хлористий метилен – гексан)	139-141 (хлороформ – гексан)	83 [14]	85	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	288
2.26	Cl	171-172 [10] (ефір)	171-173 (ефір)	76 [10]	75,8	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	322

Таблиця 2.6

8,18-Дизаміщені-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо [g, o] [1,5,11,15] тетрааза-4,14-діоксаціклогексадецін-2,12-діони **2.27-2.31**

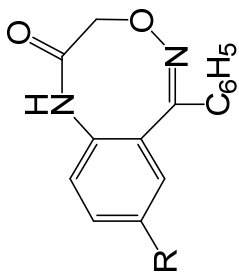


Сполука	R	Т _{пл.} , °C		Вихід, %		Брутто-формула	M ⁺ , m/z
		літ.	експ.	літ.	експ.		
2.27	CH ₃	-	332-334 (діоксан)	-	37	C ₃₂ H ₂₈ N ₄ O ₄	532
2.28	Br	-	320-322 (діоксан)	-	41	C ₃₀ H ₂₂ Br ₂ N ₄ O ₄	660
2.29	NO ₂	-	278-281 (діоксан)	-	6,2	C ₃₀ H ₂₂ N ₆ O ₈	594
2.30	H	-	319-321 (діоксан)	-	21	C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₄	504
2.31	Cl	318-319 [14] (діоксан)	316-317 (діоксан)	60 [14]	39,7	C ₃₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄	572

3-Гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **2.32-2.34**

Сполука	R	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	M ⁺ , m/z
2.32	CH ₃	212-213	3	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	266
2.33	Br	217-221	2	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	330
2.34	Cl	196-198	1	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	286

Таблиця 2.8

1,2,3-Тригідро-4,1,5-бензоксадіазоцин-2-они **2.35-2.37**

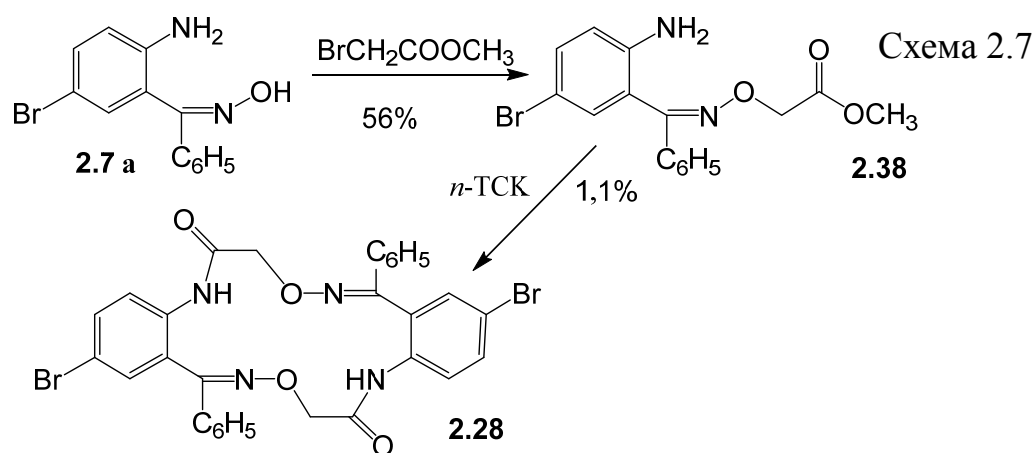
Сполука	R	Т _{топл.} , °C		Вихід, %		Брутто-формула	M ⁺ , m/z
		літ.	експ.	літ.	експ.		
2.35	CH ₃	-	195-196 (гексан)	-	34	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	266
2.36	Br	-	223-226 (бензол-гексан)	-	33	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O ₂	330
2.37	Cl	197-199 [14] (бензол)	196-198 (бензол-гексан)	7 [14]	32	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	286

ІЧ-, УФ-спектри сполук 2.22-2.31, 2.35-2.37

	Соединение	R		O-H ν , cm^{-1}	N-H ν , cm^{-1}	C=O ν , cm^{-1}	C=N ν , cm^{-1}	NO ₂ ν , cm^{-1}	λ_{max} , нм, (lg ϵ)
	2.22	CH ₃		3535	3360	1675	1590	-	203 (4,57); 244 (4,34)
	2.23	Br		3540	3365	1680	1595	-	201 (4,54); 245 (4,37)
	2.24	NO ₂		3525	3350	1690	1590	1340, 1575	199 (4,48); 290 (4,02)
	2.25	H		3535	3355	1680	1595	-	200 (4,48); 243 (4,35)
	2.26	Cl		3540	3360	1680	1595	-	202 (4,57); 244 (4,38)
	2.27	CH ₃		-	3405	1675	1595	-	201 (4,57); 240 пл.(4,2)
	2.28	Br		-	3395	1680	1600	-	198 (4,64); 254 пл.(4,31)
	2.29	NO ₂		-	3395	1690	1610	1335, 1570	198 (4,62); 250 пл.(4,17)
	2.30	H		-	3400	1675	1590	-	199 (4,62); 242 пл. (4,21)
	2.31	Cl		-	3400	1680	1600	-	200 (4,64); 237 пл.(4,28)
	2.35	CH ₃		-	3365	1675	1600	-	223 (4,19); 292 пл.(3,24)
	2.36	Br		-	3375	1670	1600	-	227 (4,22); 291 пл.(3,34)
	2.37	Cl		-	3360	1675	1595	-	224 (4,2); 294 пл.(3,3)

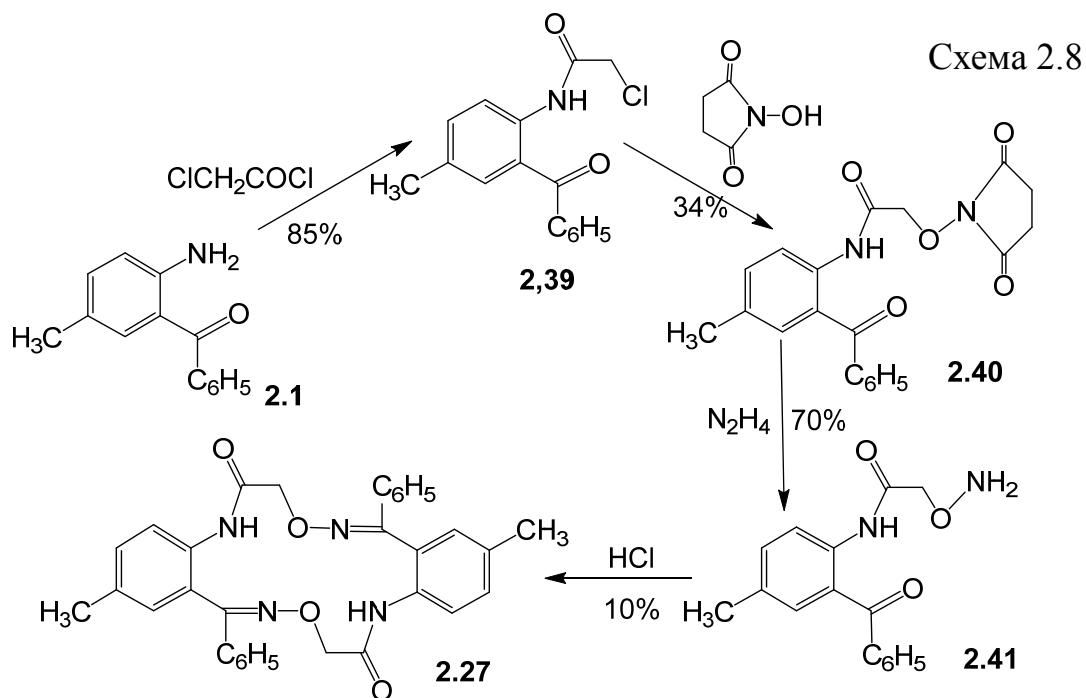
Слід зазначити, що виходи сполук **2.27-2.31**, а також **2.32-2.34** можуть бути незначно збільшені (на 5-15%) при використанні більш сильних основ, наприклад, метилату натрію або гідриду натрію.

З метою підтвердження структури отриманих дибензотетрагетероциклів нами були використані два зустрічних шляхи синтезу. Перший метод полягає у взаємодії *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.7 а**) з метиловим ефіром монобромцтової кислоти в присутності метилату натрію з подальшою циклізацією отриманого продукту О-алкілювання **2.38** в дибензотетрагетероцикл **2.28** під дією *n*-толуолсульфоїкислоти (схема 2.7):



Другий зустрічний шлях синтезу дибензотетрагетероциклів **2.27-2.31** заснований на конденсації 2-аміно-5-метилбензофенону (**2.1**) з хлорацетилхлоридом в присутності луку з подальшою взаємодією отриманого 2-хлорацетамідопохідного **2.39** з *N*-гідроксисукцинімідом. Утворений при цьому продукт **2.40** в ході гідразінолізу перетворюється з високим виходом в відповідне аміноксипохідне **2.41**, яке циклізується під дією соляної кислоти в дибензотетрагетероцикл **2.27** (схема 2.8).

Фізико-хімічні властивості отриманих 5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **2.32-2.34** ідентичні властивостям цих сполук, синтезованих раніше іншими методами [23-25]. Будову сполук **2.22-2.41** підтверджено методами ІЧ-, УФ-спектроскопії та мас-спектрометрії.



В ІЧ-спектрах *син*-ізомерів оксимів 2-хлорацетамідобензофенонів **2.22-2.26** присутні смуги поглинання валентних коливань: NH-зв'язку амідної групи в області 3350-3365 см^{-1} , О-Н групи при 3525-3540 см^{-1} , карбонільної групи в області 1675-1690 см^{-1} , азометинового зв'язку при 1590-1595 см^{-1} . В УФ-спектрах сполук **2.22-2.26** присутні два максимуми поглинання різної інтенсивності в області 199-203 нм і 243-290 нм (табл. 2.9).

В ІЧ-спектрах дибензотмакрогетероциклів **2.27-2.31** присутні смуги поглинання валентних коливань: карбонільної групи в області 1675-1690 см^{-1} , NH-зв'язку амідної групи в області 3395-3405 см^{-1} і азометинового зв'язку при 1590-1610 см^{-1} (табл. 2.9). Дані ІЧ-спектрів дибензотмакрогетероциклів **2.27-2.31** дозволяють припустити їх лактамну будову. В ІЧ-спектрах сполук **2.35-2.37** присутні смуги поглинання валентних коливань: NH-зв'язку амідної групи в області 3360-3375 см^{-1} , карбонільної групи в області 1675-1690 см^{-1} , азометинового зв'язку при 1595-1600 см^{-1} .

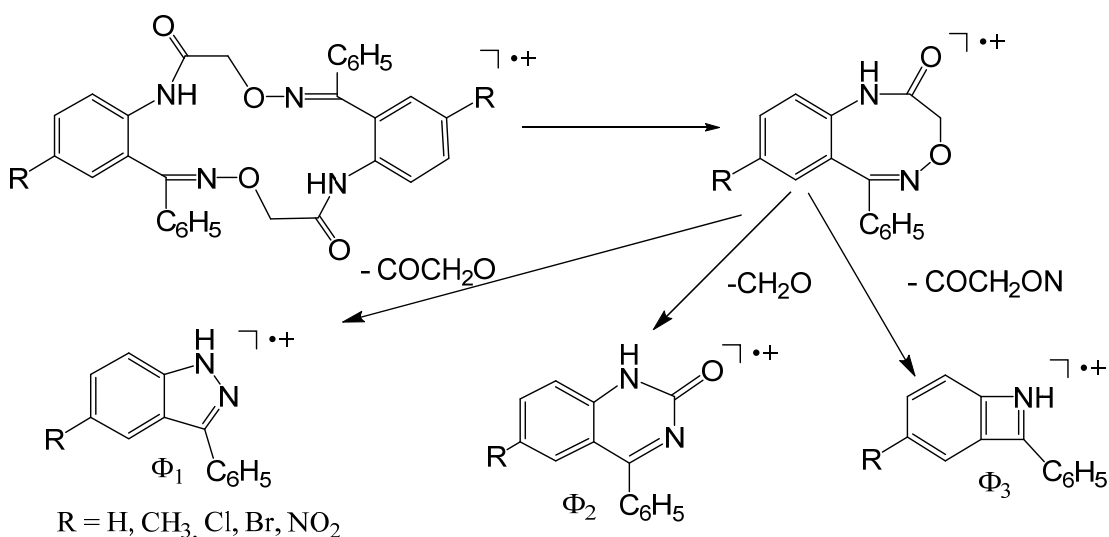
В УФ-спектрах сполук **2.35-2.37** є максимум в області 223,6-227,8 нм і плече при 291-294 нм. В УФ-спектрах макроциклів **2.27-2.31**, записаних в етанолі, присутні: максимум поглинання в області 198-201 нм і плече при 237-254 нм. Замісники в положеннях 8 і 18 не роблять істотного впливу на стан максимумів поглинання (табл. 2.9).

У спектрах ПМР дибензотетрагетероциклів спостерігаються сигнали всіх типів протонів, наявних в молекулі, при відповідних значеннях хімічного зсуву і з відповідними інтенсивностями.

У спектрі ПМР макроциклу **2.28** спостерігаються сигнали метиленових груп (4,43-4,49; 4,69-4,74 м.д.), мультиплетні сигнали протонів ароматичних кілець (7,72-7,09 м.д.) і амідних протонів 9,90 м.д.

У мас-спектрах сполук **2.22-2.26** присутні: пік молекулярного іона M^{+} , пік відповідний віщепленню молекули HCl $[M-HCl]^{+}$. В іншому характер фрагментації близький до фрагментації під електронним ударом молекул бензоксидіазонієв **2.35-2.37** [14]. Для мас-спектрів сполук **2.27-2.31** характерна наявність малоінтенсивного піку молекулярного іону і піку, відповідного розщепленню молекули дибензотетрагетероциклу навпіл під електронним ударом, а також піків, відповідних іонів індазолу (Φ_1), хіназоліну (Φ_2), бензазету (Φ_3). Фрагментація сполук **2.27-2.31** під електронним ударом, ймовірно, йде за трьома паралельними напрямками, представленими нижче (схема 2.9):

Схема 2.9



Фрагментація під електронним ударом сполук **2.27-2.31** відповідає структурі, яка приписується їм.

2.2.2 Кристалічна і молекулярна структура сполуки включення 8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецин-2,12-діону з бензолом

Остаточне підтвердження тетраазамакрогетероциклічної структури сполук **2.27-2.31** було отримано методом рентгеноструктурного аналізу 8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецин-2,12-діону (**2.28**). На рис. 2.1 представлено молекулярну структуру сполуки **2.28**.

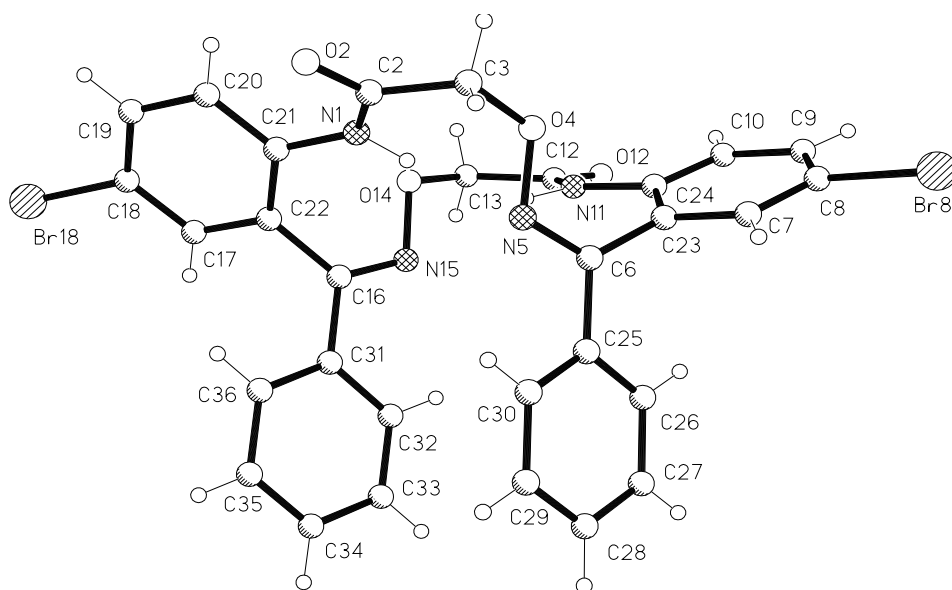


Рис. 2.1 Структура макрогетероциклу **2.28** з нумерацією неводневих атомів

Було встановлено, що макроцикл **2.28** утворює сполуку включення з бензолом в співвідношенні 1: 1. Обидва фенільних замісника знаходяться по одну сторону від площини молекули. Таке їх розташування в сукупності з даними про торсійних кутах по циклу дозволяє розглядати його ідеалізовану симетрію як C_2 . Симетрія порушується в кристалі молекулою бензолу, яка взаємодіє по $C-H \cdots \pi$ типу [26] з одним з фенільних замісників в макроциклі. Макрогетероцикл **2.28** зберігає *син*-конфігурацію по зв'язку $C = N$, як і у вихідного оксиму **2.7 а**. Значення торсійних кутів за подвійними $C = N$ зв'язків в циклі рівні $1,7$ і $2,8^\circ$, відповідно. Амідна група має *Е*-конфігурацію, це забезпечує спрямованість атомів водню NH -груп всередину порожнини

циклу. При цьому контакти $N(1) \cdots O(14) = 2,951 \text{ \AA}$ с відстанню $H \cdots O(14)$ рівним $2,50 \text{ \AA}$ і $N(11) \cdots O(4)$ рівним $2,992 \text{ \AA}$ ($H \cdots O(4)$ рівним $2,20 \text{ \AA}$) можна вважати трансанулярними водневими зв'язками. Атоми $N(5)$ і $N(15)$ не беруть участі в утворенні внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, так як їх неподілені електронні пари спрямовані назовні порожнини.

Макрогетероцикл **2.28** істотно неплоский. Відхилення донорних атомів $N(1)$, $N(5)$, $N(11)$ і $N(15)$ від середньої площини, проведеної через них досягає $\pm 0,70 \text{ \AA}$. Дві бензогрупи утворюють між собою дієдральний кут $84,9(2)^\circ$ і розташовані пропеллерообразно. Фенільні замісники при атомах $C(6)$ і $C(16)$ практично паралельні між собою і складали дієдральний кут $8,8(3)^\circ$. Дієдральні кути між бензогрупою і фенілом близькі до 90° . Це робить кожен з половинок макрогетероцикли **2.28** подібною по геометрії 1,4-бенздіазепінами і бенздіазоцінами [27-30] і їх ациклічним попередникам - бензофенонам і гідразонам [31, 32]. У конформації остову молекул є істотні відмінності з 1,4-бенздіазепінами і їх аналогами. В останніх торсійні кути за фрагментами, відповідними $C(21) - N(1) - C(2) - C(3)$ і $C(23) - N(11) - C(12) - C(13)$ близькі до 0° , в той час як для **2.28** їх значення становить - $178,5$ і $175,2^\circ$, відповідно. Міжатомні відстані в макрогетероциклі **2.28** близькі до знайдених в інших "малих" гетероциклічних системах – 1,4-бенздіазепінах і бенздіазоцінах [27-30]. Відстані $N(1) - C(2)$ і $N(11) - C(12)$ рівні $1,362(5)$ і $1,345(5) \text{ \AA}$, відповідно. Для $C(2) - O(2)$ і $C(12) - O(12)$ - $1,216(3)$ і $1,204(5) \text{ \AA}$; для $O(4) - N(5)$ і $O(14) - N(15)$ - $1,429(4)$ і $1,429(4) \text{ \AA}$; для $N(5) - C(6)$ і $N(15) - C(16)$ – $1,300(5)$ і $1,281(5) \text{ \AA}$, відповідно. Вони вказують на π -спряження в двох фрагментах гетероциклу, що переривається на $C(3) - O(4) - N(5)$ і $C(13) - O(14) - N(15)$ фрагментах.

На рис. 2.2 представлений фрагмент упаковки молекул **2.28** в кристалі:

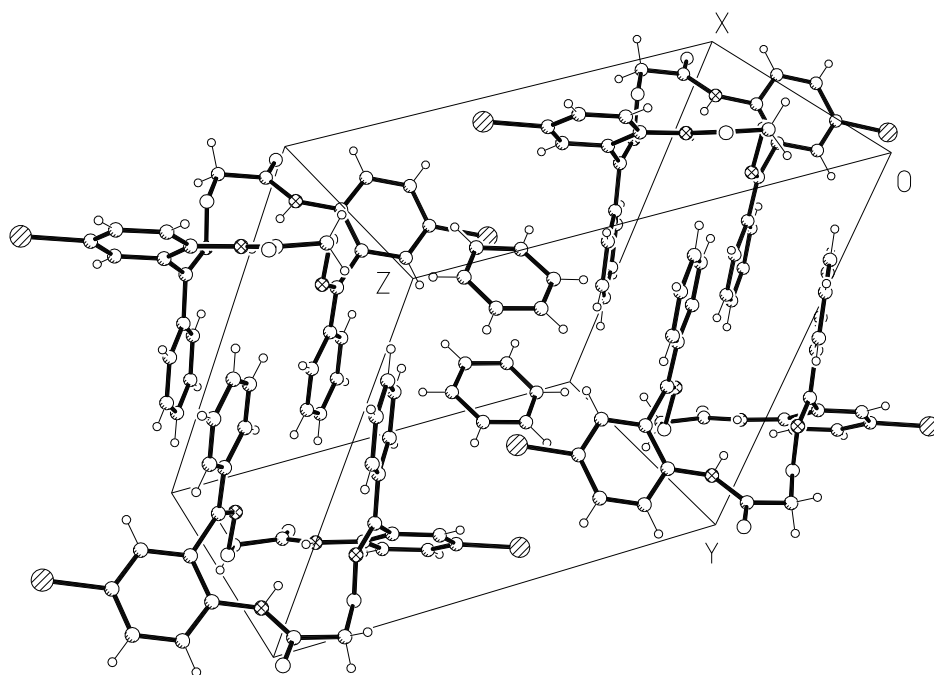


Рис. 2.2 Фрагмент упаковки молекул макрогетероциклу 2.28 в кристалі.

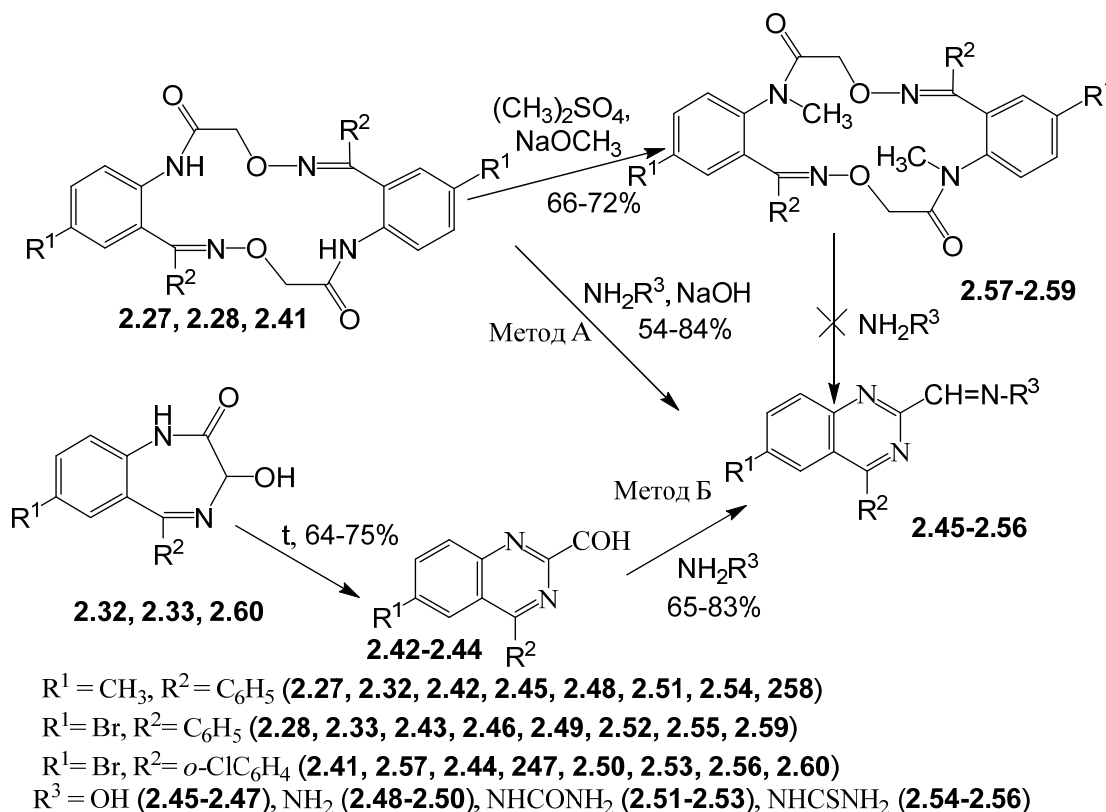
Дві пов'язані центром інверсії молекули об'єднуються в димер за рахунок π - π взаємодії двох ароматичних систем. Ароматичні ядра двох молекул, що визначаються атомами вуглецю C(31)-C(36) і C(25)-C(30) розташовані антипаралельно з отстоянням атомів вуглецю одного радикалу від іншого на 3,40-3,80 Å. Відповідно до огляду [33] це може свідчити про стекінг-взаємодії. При цьому контакти C(30)···C(32)* та C(29)···C(33)* відповідно рівні 3,826 і 3,701 Å.

З димерами за рахунок C-H··· π взаємодії асоційована сольватна молекула бензолу. Параметри взаємодії: відстань C(5Bz) - центр ваги циклу C(25) -C(30) дорівнює 3,855 Å, H (C(5Bz)) ... той же центр ваги - 3,00 Å, дієдральний кут між площинами C(25)-C(30) і сольватними молекулами бензолу дорівнює 76,6°. Ці параметри близькі до знайдених нами в роботі [29] і відповідають даним огляду [26].

2.2.3 Хімічні перетворення 8,18-дизаміщених 6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діонів

Нами були вивчені деякі хімічні перетворення сполук **2.27**, **2.28**, **2.41** (Схема 2.10).

Схема 2.10



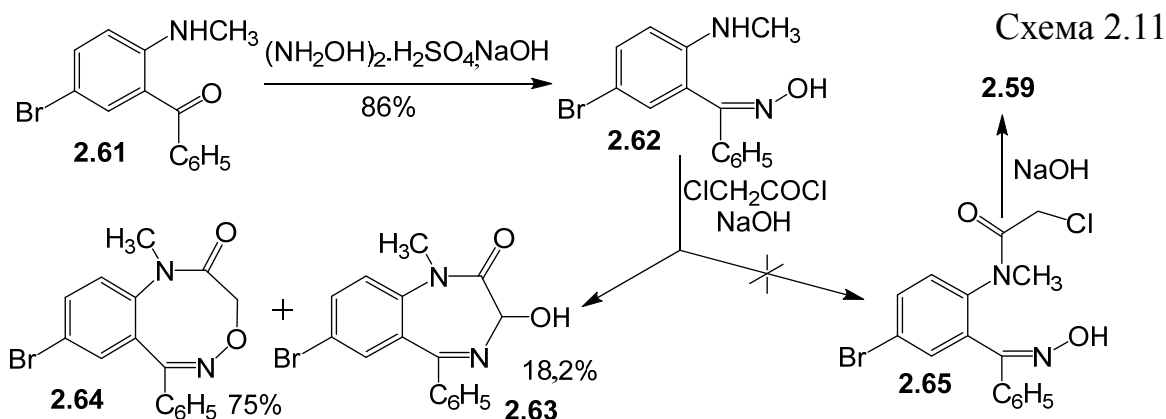
Встановлено, що взаємодією макроциклів **2.27**, **2.28**, **2.41** з різними N-вмісними нуклеофілами (гідроксиламіном, гіdraзином, семікарбазидом і тіосемікарбазидом) в присутності NaOH можуть бути отримані відповідні похідні 6-заміщених 4-фенілхіназолін-2-карбальдегідів **2.42-2.44** (оксими **2.45-2.47**, гідразони **2.48-2.50**, семікарбазони **2.51-2.53** і тіосемікарбазони **2.54-2.56**) (Метод А) (табл. 2.10).

Сполуки **2.45-2.56** також були отримані зустрічним синтезом виходячи з відповідних 6-заміщених 4-фенілхіназолін-2-карбальдегідів **2.42-2.44** (Метод Б). Останні отримували термолізом 7-заміщених 5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів **2.42-2.44** [24] за методикою [34].

Суттєвим обмеженням у вивченні можливостей використання дибензотетраазамакрогетероциклів є їх вельми незначна розчинність в переважній більшості органічних розчинників. Більш високу розчинність в

органічних розчинниках мають 1,11-диметилпохідні **2.57-2.59** (табл. 2.10). Останні були отримані в ході N-метилування макроциклів **2.27**, **2.28**, **2.41** диметилсульфатом в присутності NaOCH₃. Було встановлено, що сполуки **2.57-2.59** не реагують з N-нуклеофілами в вищеописаних умовах.

Спроба синтезувати дибензوماкрогетероцикл **2.58** методом зустрічного синтезу виходячи з 2-метиламіно-5-бромбензофенону (**2.61**) не увінчалася успіхом. При ацилуванні *син*-ізомеру оксиму 2-метиламіно-5-бромбензофенону (**2.62**) хлорацетілхлоридом в умовах реакції Шоттен-Баумана спостерігалось утворення суміші описаного в літературі 1-метил-7-бром-5-феніл-1,3-дигідро-2*H*-3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону (**2.63**) [2] і сполука, якої на підставі даних ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та елементного аналізу була приписана структура 1-метил-8-бром-1,3-дигідро-6-феніл-2*H*-4,1,5-бензоксадіазоцін-2-ону (**2.64**). Відповідне 2-хлорацетамідо-похідне оксиму **2.65**, циклізацією якого в присутності NaOH сподівалися отримати макроцикл **2.59**, по аналогії з описаним вище, з реакційної суміші виділено не було (Схема 2.11):

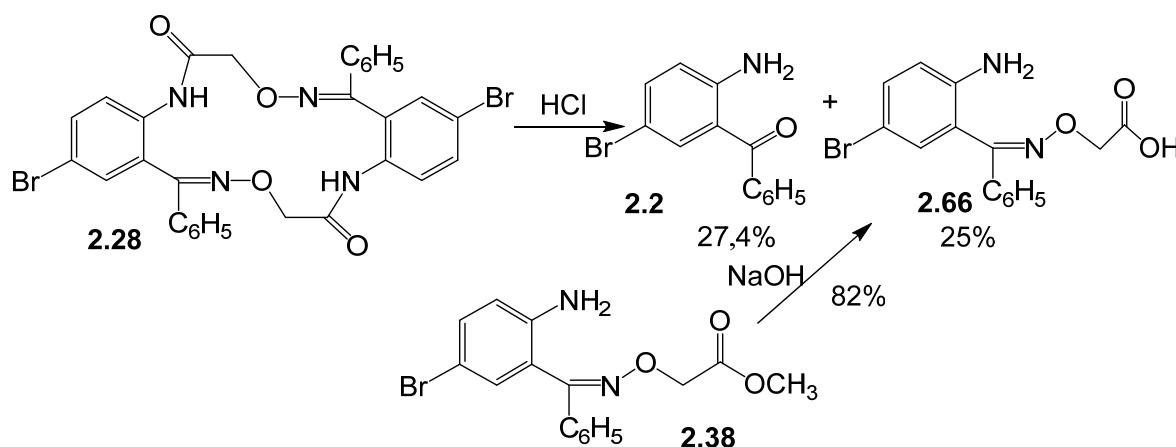


Механізм процесу перетворення дибензوماкрогетероциклів **2.27**, **2.28**, **2.41** в **2.45-2.56** під дією N-нуклеофілів в рамках даної роботи спеціально не вивчалось. Він, можливо, включає наступні стадії: 1) перехід дибензогетероциклу в 3-гідроксibenздіазепін в лужному середовищі, за аналогією з описаним для перегрупування бензоксадіазоцину у 3-гідроксibenздіазепін [14]; 2) взаємодія останнього з N-вмісними нуклеофілами, аналогічно описаному в [35], що приводить до утворення похідних хіназолін-2-карбальдегідів.

На прикладі 8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродібензо[*g,o*]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діону (**2.28**) нами було встановлено, що лужний гідроліз дибензوماкрогетероциклів призводить

до утворення 2-аміно-5-заміщених бензофенонів і ряду смолообразних продуктів. Вивчення кислотного гідролізу дибензомакроциклу **2.28** показало, що поряд з 2-аміно-5-бромбензофеноном (**2.2**) також відбувається утворення *син*-ізомеру N-(2-аміно-5-бромдифенілметілен)амінооцтової кислоти (**2.66**). Очевидно, при гідролізі сполуки **2.28** спочатку відбувається розщеплення амідного зв'язку, що аналогічно описаному для лужного гідролізу бенздіазепін-2-онів [20], що приводить до утворення **2.66**, а потім гідролітичний розрив азометинового зв'язку, в результаті чого отримують амінобензофенон **2.2**. З метою підтвердження структури сполуки **2.66** останнє було нами отримано омиленням сполуки **2.38** (Схема 2.12):

Схема 2.12



Будову отриманих сполук підтверджено методами ІЧ-, УФ- спектроскопії, мас-спектрометрії (табл. 2.11).

В ІЧ-спектрах хіназолін-2-карбальдегідів **2.42-2.44** присутні смуги поглинання валентних коливань: карбонільної групи в області $1725-1730\text{ см}^{-1}$ і азометинового зв'язку при $1595-1605\text{ см}^{-1}$ (табл. 2.11).

В УФ-спектрах сполук **2.42-2.44**, записаних в етанолі, є максимуми в області 229-233 нм, 271-274 нм і 320-326 нм.

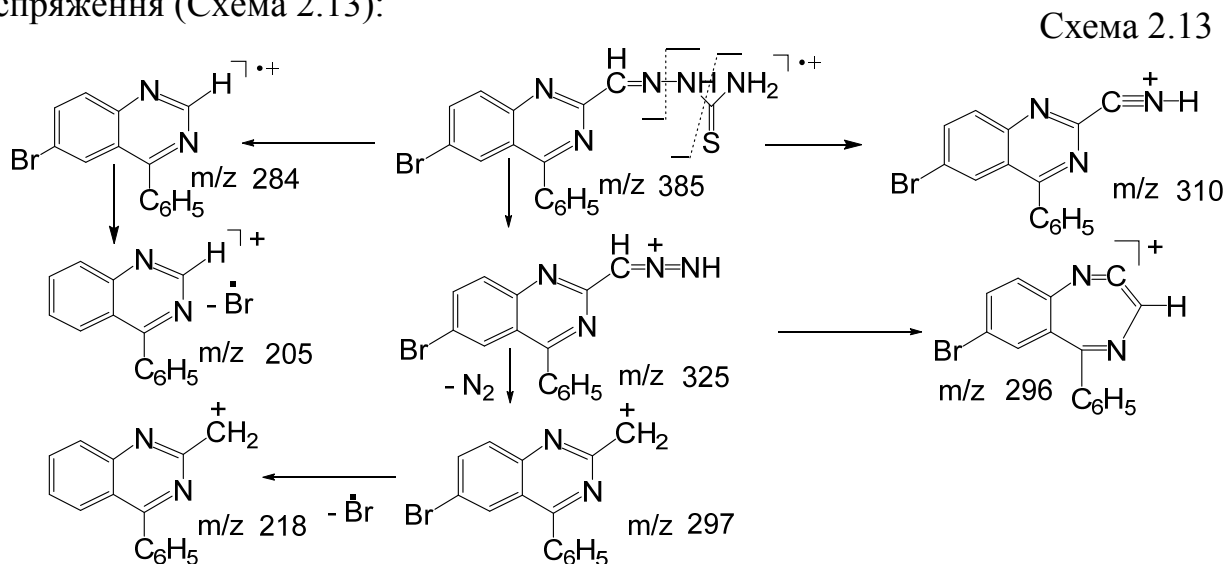
У мас-спектрах сполук **2.42-2.44** присутні: пік молекулярного іону M^{+} , пік відповідний відщепленню монооксиду вуглецю $[M - CO]^{+}$.

В ІЧ-спектрах оксимів 2-карбальдегідів **2.45-2.47** присутні смуги поглинання валентних коливань гідроксильної групи в області $3545-3565\text{ см}^{-1}$ і азометинового зв'язку при $1595-1600\text{ см}^{-1}$; гіdraзонів 2-карбальдегідів **2.48-2.50** - N-H-зв'язку в області 3280-3295, 3425-3440 і азометинових зв'язку при $1595-1600\text{ см}^{-1}$; семікарбазонів 2-карбальдегідів **2.51-2.53** - NH-зв'язку в області

3315-3335, 3380-3400, 3440-3485 і 3495-3520 cm^{-1} , карбонільної групи в області 1690-1700 cm^{-1} , азометинового зв'язку при 1575-1600 cm^{-1} ; тіосемікарбазонів 2-карбальдегідів **2.54-256** - NH-зв'язку в області 3310-3325, 3350-3365 і 3485-3500 cm^{-1} , азометинового зв'язку при 1575-1595 cm^{-1} , C=S-зв'язку в області 1090-1095 cm^{-1} .

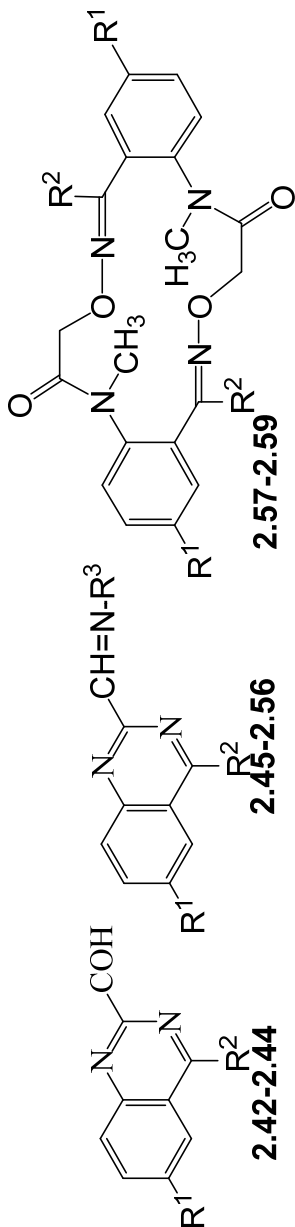
В УФ-спектрах сполук **2.45-2.47**, записаних в етанолі, є максимуми в області 255-257 нм, 295-299 нм і 332-335 нм; для сполук **2.48-2.50** - 263-265 нм, 297-309 нм і 358-360 нм; для сполук **2.51-2.53** - 255-267 нм, 292-306 нм і 359-362 нм; для сполук **2.54-2.56** - 231-252 нм, 274-281 нм і 330-335 нм.

Нижче як приклад наводиться схема передбачуваної фрагментації тіосемікарбазону 6-бром-4-фенілхіназолін-2-карбальдегіду (**2.55**). Наявність в мас-спектрі осколкових іонів з m/z 325 і 310, які відповідають фрагментам Φ_4 і Φ_2 , і відсутність фрагментних іонів, характерних для циклічних таутомерних форм, дозволяє припустити, що тіосемікарбазон **2.55** в газовій фазі перебуває в лінійній формі. Стійкість останньої, згідно з даними [36], може бути пояснена ефективною реалізацією в ній продовженої ланцюга π , p , π -спряження (Схема 2.13):



Таблиця 2.10

6-Заміщені 4-фенілхіназолін-2-карбальдегіди **2.42-2.44**, їх оксими **2.45-2.47**, гідразони **2.48-2.50**, семікарбазони **2.51-2.53**, тіосемікарбазони **2.54-2.56** і 1,11-диметил-8,18-дизамещені 6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діони **2.57-2.59**



Сполука	R ¹	R ²	R ³	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %				M ⁺ , m/z
							C	H	N	S	
2.42	CH ₃	Ph	-	164-165	64	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O	<u>77,36</u> 77,40	<u>4,90</u> 4,87	<u>11,32</u> 11,28	-	248
2.43	Br	Ph	-	163-165	72	C ₁₅ H ₉ BrN ₂ O	<u>57,48</u> 57,53	<u>2,27</u> 2,90	<u>8,97</u> 8,95	-	312
2.44	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	-	168-170	75	C ₁₅ H ₈ BrClN ₂ O	<u>51,79</u> 51,83	<u>2,28</u> 2,32	<u>8,02</u> 8,06	-	346
2.45	CH ₃	Ph	OH	228-230	67 (A), 65 (Б)	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O	<u>73,02</u> 72,99	<u>4,95</u> 4,98	<u>15,99</u> 15,96	-	263
2.46	Br	Ph	OH	251-253	73 (A), 70 (Б)	C ₁₅ H ₁₀ BrN ₃ O	<u>54,87</u> 54,90	<u>3,04</u> 3,07	<u>12,77</u> 12,80	-	327
2.47	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	OH	290-295	84 (A), 82 (Б)	C ₁₅ H ₉ BrClN ₃ O	<u>49,72</u> 49,68	<u>2,46</u> 2,50	<u>11,56</u> 11,59	-	361
2.48	CH ₃	Ph	NH ₂	174-175	63 (A), 72 (Б)	C ₁₆ H ₁₄ N ₄	<u>73,22</u> 73,26	<u>5,41</u> 5,38	<u>21,33</u> 21,36	-	262

Таблиця 2.10 (продовження)

Сполука	R ¹	R ²	R ³	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %				M ⁺ , m/z
							C	H	N	S	
2.49	Br	Ph	NH ₂	173-175	65 (A), 75 (Б)	C ₁₃ H ₁₁ BrN ₄	<u>55,02</u> 55,06	<u>3,42</u> 3,39	<u>17,17</u> 17,12	-	326
2.50	Br	<i>o</i> -Cl- C ₆ H ₄	NH ₂	163-168	70 (A), 83 (Б)	C ₁₃ H ₁₀ BrClN ₄	<u>49,86</u> 49,82	<u>2,76</u> 2,79	<u>15,53</u> 15,49	-	360
2.51	CH ₃	Ph	NHCONH ₂	221-224	58 (A), 73 (Б)	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O	<u>66,89</u> 66,87	<u>4,89</u> 4,95	<u>22,97</u> 22,94	-	305
2.52	Br	Ph	NHCONH ₂	212-215	56 (A), 68 (Б)	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₅ O	<u>51,89</u> 51,91	<u>3,29</u> 3,27	<u>18,89</u> 18,92	-	369
2.53	Br	<i>o</i> -Cl- C ₆ H ₄	NHCONH ₂	220-223	62 (A), 70(Б)	C ₁₆ H ₁₁ BrClN ₅ O	<u>47,52</u> 47,49	<u>2,78</u> 2,74	<u>17,35</u> 17,31	-	403
2.54	CH ₃	Ph	NHCSNH ₂	182-185	60 (A), 72 (Б)	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ S	<u>63,56</u> 63,53	<u>4,73</u> 4,70	<u>21,82</u> 21,79	<u>9,95</u> 9,98	321
2.55	Br	Ph	NHCSNH ₂	222-224	54 (A), 69(Б)	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₅ S	<u>49,72</u> 49,75	<u>3,18</u> 3,13	<u>18,15</u> 18,13	<u>8,27</u> 8,30	385
2.56	Br	<i>o</i> -Cl- C ₆ H ₄	NHCSNH ₂	223-225	58 (A), 74 (Б)	C ₁₆ H ₁₁ BrClN ₅ S	<u>45,65</u> 45,68	<u>2,59</u> 2,64	<u>16,70</u> 16,65	<u>7,63</u> 7,62	419
2.57	CH ₃	Ph	-	383-385	70	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₄	<u>72,82</u> 72,84	<u>5,72</u> 5,75	<u>9,97</u> 9,99	-	560
2.58	Br	Ph	-	385-390	66	C ₃₂ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₄	<u>55,65</u> 55,67	<u>3,77</u> 3,80	<u>8,13</u> 8,12	-	688
2.59	Br	<i>o</i> -Cl- C ₆ H ₄	-	387-391	72	C ₃₂ H ₂₄ Br ₂ Cl ₂ N ₄ O ₄	<u>50,59</u> 50,62	<u>3,21</u> 3,19	<u>7,40</u> 7,38	-	756

Таблица 2.11

ІЧ-, УФ-спектри сполук **2.42-2.59**

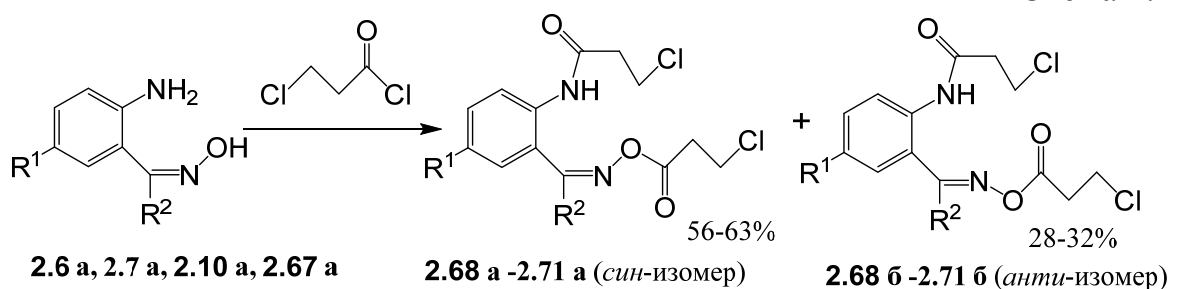
Сполука	R ¹	R ²	R ³	O-H ν , см ⁻¹	N-H ν , см ⁻¹	C=O ν , см ⁻¹	C=N ν , см ⁻¹	C=S ν , см ⁻¹	λ_{\max} , нм, (lg ϵ)
2.42	CH ₃	Ph	-	-	-	1730	1605	-	229 (4,37); 274 (3,59); 325 (3,56)
2.43	Br	Ph	-	-	-	1725	1600	-	232 (4,44); 274 (3,71); 326 (3,54)
2.44	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	1725	1595	-	233 (4,53); 271 (3,62); 320 (3,50)
2.45	CH ₃	Ph	OH	3565	-	-	1600	-	256 (4,51); 299 (3,80); 332 (3,65)
2.46	Br	Ph	OH	3545	-	-	1595	-	257 (4,50); 297 (4,03); 335 (3,70)
2.47	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	OH	3560	-	-	1595	-	255 (4,59); 295 (4,10); 332 (3,66)
2.48	CH ₃	Ph	NH ₂	-	3280, 3425	-	1595	-	263 (4,16); 297 (4,25); 358 (3,57)
2.49	Br	Ph	NH ₂	-	3285, 3435	-	1600	-	264 (4,25); 306 (4,41); 360 (3,69)
2.50	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	NH ₂	-	3295, 3440	-	1595	-	265 (4,28); 309 (4,48); 359 (3,80)
2.51	CH ₃	Ph	NHCONH ₂	-	3335, 3400, 3455, 3520	1695	1575	-	255 (4,25); 292 (4,46); 359 (3,66)
2.52	Br	Ph	NHCONH ₂	-	3315, 3380, 3440, 3495	1690	1600	-	265 (4,37); 302 (4,57); 361 (3,82)
2.53	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	NHCONH ₂	-	3330, 3395, 3485, 3515	1700	1595	-	267 (4,34); 306 (4,57); 362 (3,78)
2.54	CH ₃	Ph	NHCSNH ₂	-	3325, 3365, 3500	-	1580	1095	252 (4,24); 274 (4,25); 330 (4,50)
2.55	Br	Ph	NHCSNH ₂	-	3310, 3350, 3485	-	1595	1095	249 (4,24); 281 (4,26); 333 (4,53)
2.56	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	NHCSNH ₂	-	3315, 3355, 3490	-	1575	1090	231 (4,43); 277 (4,23); 335 (4,55)
2.57	CH ₃	Ph	-	-	-	1655	1585	-	203 (4,67); 262 (4,24)
2.58	Br	Ph	-	-	-	1660	1590	-	201 (4,65); 262 (4,21)
2.59	Br	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	1655	1580	-	205 (4,68); 262 (4,25)

Фрагментація тіосемікарбазонів **2.54** і **2.56** аналогічна наведеної вище.

В ІЧ-спектрах макроциклів **2.57-2.59** присутні смуги поглинання валентних коливань: карбонільної групи в області $1655-1660\text{ см}^{-1}$ і азометинового зв'язку при $1580-1590\text{ см}^{-1}$ (табл. 2.11). В УФ-спектрах сполук **2.57-2.59**, записаних в етанолі, є максимуми в області 201-205 нм, 262 нм. Для мас-спектрів сполук **2.57-2.59** характерна наявність малоінтенсивного піку молекулярного іону і піку, відповідного розщепленню молекули дибензотетрагетероциклу навпіл під електронним ударом. В іншому характер фрагментації аналогічний описаному вище для молекул макроциклів **2.27**, **2.28**, **2.41**.

2.3 Синтез 18-члених 2,13-дизаміщених-11,22-дифенілдибензо[h,q][5,14,1,6,10,15]диоксатетрааза-6,15-циклооктадієн-6,17-діонів

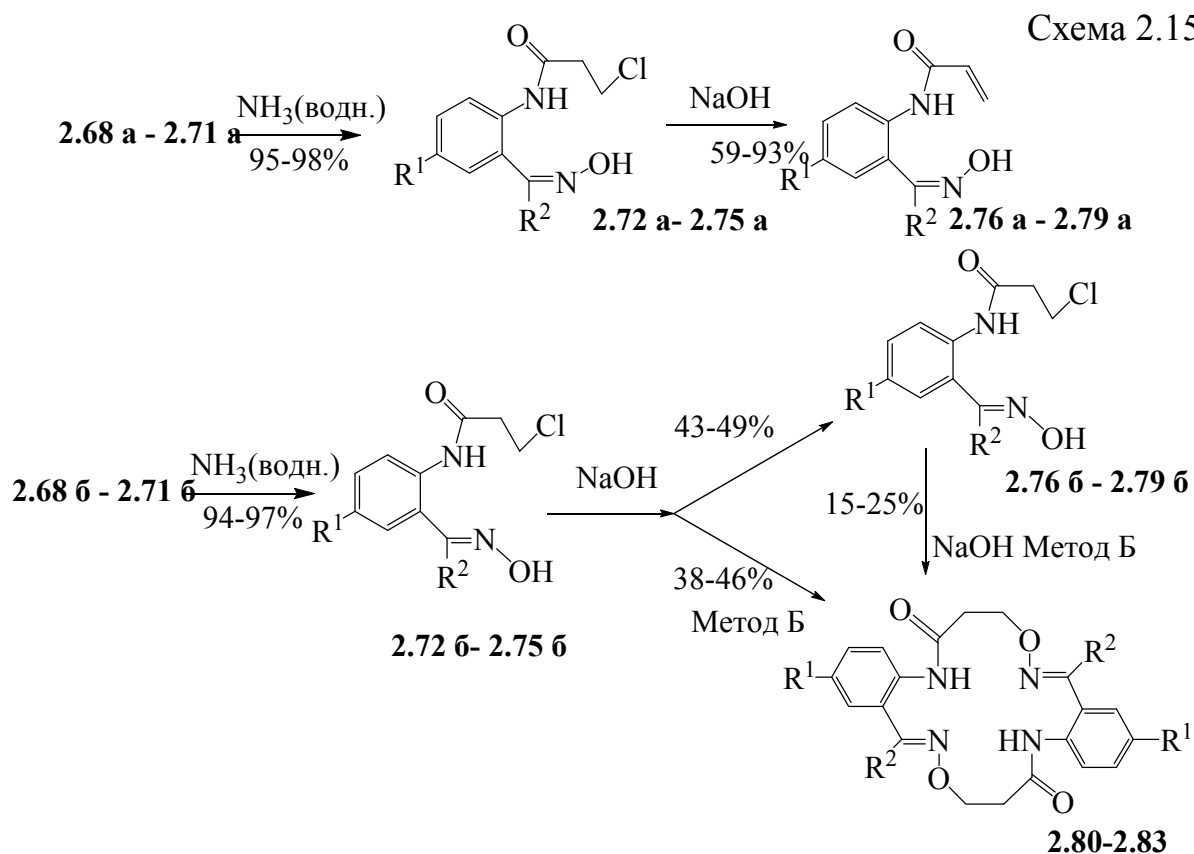
З метою отримання проміжних речовин для синтезу 18-члених циклогомологів 8,18-дизаміщених 6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазадициклогексадецин-2,12-діонів, нами було вивчено ацилювання *син*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів **2.6 а**, **2.7 а**, **2.10 а**, **2.67 а** - β -хлорпропіонілхлоридом. При ацилюванні зазначеним реагентом сполук **2.6 а**, **2.7 а**, **2.10 а**, **2.67 а** в середовищі 1,4-діоксану утворюється суміш *син*- (**2.68 а** - **2.71 б**) і *анти*- (**2.68 б** - **2.71 б**) ізомерів 3-хлорпропіонілоксиіміну-5-заміщених-2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенонів, як при надлишку ацилюючого агента, так і при еквімолярному співвідношенні субстрату і реагенту (табл. 2.12) (схема 2.14):



На прикладі **2.6 б** вивчено ацилювання *анти*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів. Встановлено, що в даному випадку також йде утворення суміші ізомерів **2.68 а** і **2.68 б**.

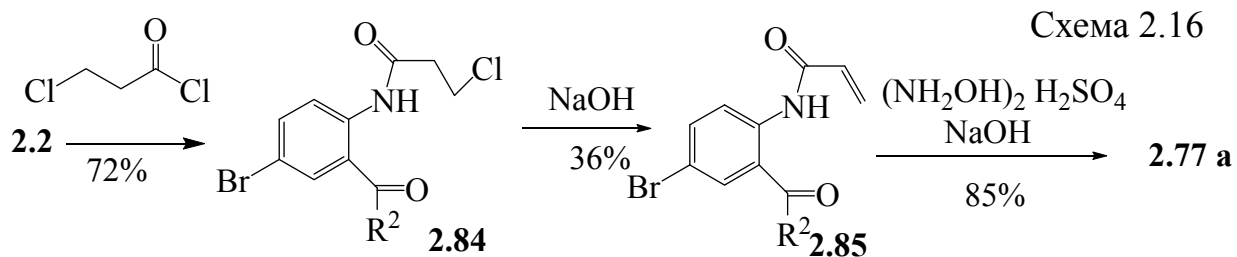
Амінолізом сполук **2.68 а,б-2.71а,б** були отриманні відповідні *син*- і *анти*-ізомери оксимів 5-заміщених 2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенонів (**2.72 а,б-2.75а,б**). У тих умовах, в яких з *син*-ізомерів оксимів 5-замещених-

2-((3-хлорпропіоніл)аміно)бензофенонів **3.13a-3.15a** з майже кількісними виходами *син*-ізомери оксимов 5-заміщених 2-акрилоїламінобензофенонів **3.17a-3.19 a** (1 екв. NaOH), відповідні *анти*- ізомери **3.136-3.156**, **3.16** утворюють суміш продуктів конкуруючих реакцій α,β -дегідрогалогенування і міжмолекулярного О-алкілювання (*анти*-ізомери оксимів 5-заміщених 2-акрилоїламінобензофенонів **3.176-3.196**, **3.20** та 18-членні 2,13-дизаміщені 11,22-дифенілдибензо[*h,q*][5,14,1,6,10,15]діоксатетрааза-6,15-ціклооктадекадієн-6,17-діони **3.21-3.24**, відповідно (Схема 2.15) (табл. 3.2):



Показано, що альтернативним шляхом синтезу макроциклів **2.80-2.83** може бути циклізація **2.76 б-2.79** під дією NaOH.

З метою підтвердження структури сполуки **2.78 a** нами був запропонований незалежний шлях синтезу, що полягає у взаємодії 5-бром-2-амінобензофенону (**2.2**) з (3-хлорпропіоніл)хлорідом, в результаті чого з середнім виходом було отримано 5-бром-2-((3-хлорпропіоніл)аміно)бензофенон (**2.84**). Дегідрогалогенування останнього дією NaOH призводило до утворення 5-бром-2-акрилоїламінобензофенону (**2.85**), на основі якого був отриманий відповідний *син*-ізомер оксиму **2.77 a** (схема 2.16):

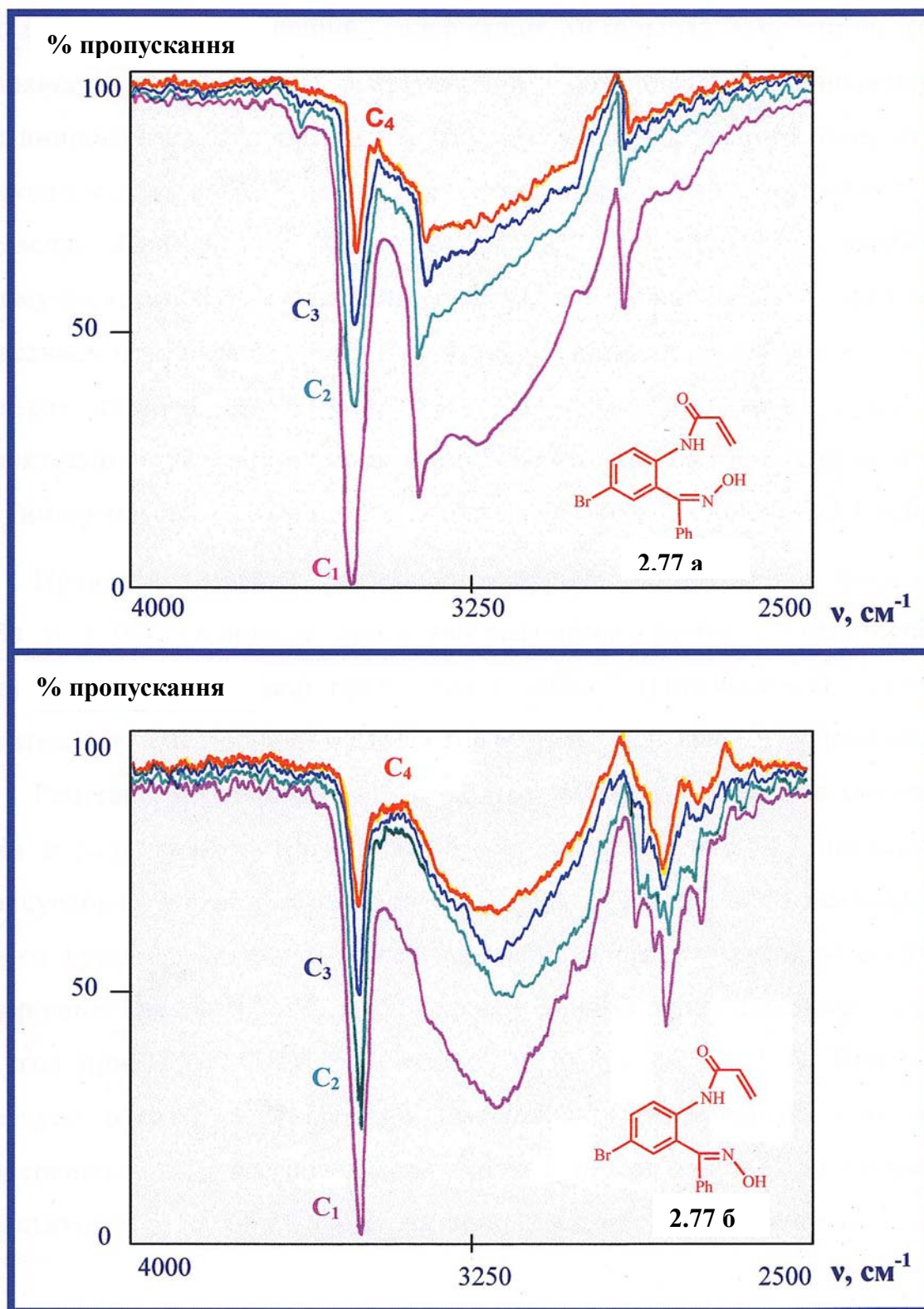


3.3.1 Структура 18-членних дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів і побічних продуктів їх синтезу

Будову сполук **2.68a**, **6-2.79 a**, **б**, **2.80-2.83** підтверджено методами ІЧ-, УФ-спектроскопії і мас-спектрометрії (табл. 2.12-2.19), а також даними РСА (для сполук **2.77 a**, **б**, **2.83**).

Результати вивчення ІЧ-спектрів *син*- (**2.77 a**) і *анти*- (**2.77 б**) ізомерів оксиму 5-бром-2-акрілоїламінобензофенону в CHCl_3 при різних концентраціях вказують на наявність асоційованих форм цих речовин. Можна припустити, що для *анти*-ізомерів **2.77 б** - **2.79 б** характерна наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між атомом водню амідної групи і атомом азоту $\text{C}=\text{N}$ - зв'язку. На користь цього припущення свідчить той факт, що інтегральна інтенсивність смуги поглинання NH -зв'язку амідного фрагменту (3240 см^{-1} в разі **2.77 б**) не змінюється при зменшенні концентрації розчину від $2,9 \times 10^{-2}$ моль/л до $3,63 \times 10^{-3}$ моль/л. У випадку *син*-ізомеру **2.77 a** спостерігається зниження інтенсивності смуги при 3275 см^{-1} , в порівнянні зі смугою 3395 см^{-1} відповідної поглинанню неасоційованої NH -групи. Останнє дозволяє припустити наявність для молекул *син*-ізомерів **2.76 a-2.79 a** міжмолекулярного водневого зв'язку, що руйнується при розбавленні розчину. На рис. 2.3 представлені ІЧ спектри сполук **2.77 a**, **б** при різних концентраціях ($C_1 = 2,9 \times 10^{-2}$ моль/л, $C_2 = 1,45 \times 10^{-2}$ моль/л, $C_3 = 7,25 \times 10^{-3}$ моль/л, $C_4 = 3,63 \times 10^{-3}$ моль/л):

Структура отриманих речовин вивчена методами ІЧ-, УФ-спектроскопії, мас-спектрометрії, а також методом рентгеноструктурного аналізу в разі сполуки **2.68 б**.

Рис. 2.3 ІЧ-спектри сполук **2.77 а,б**

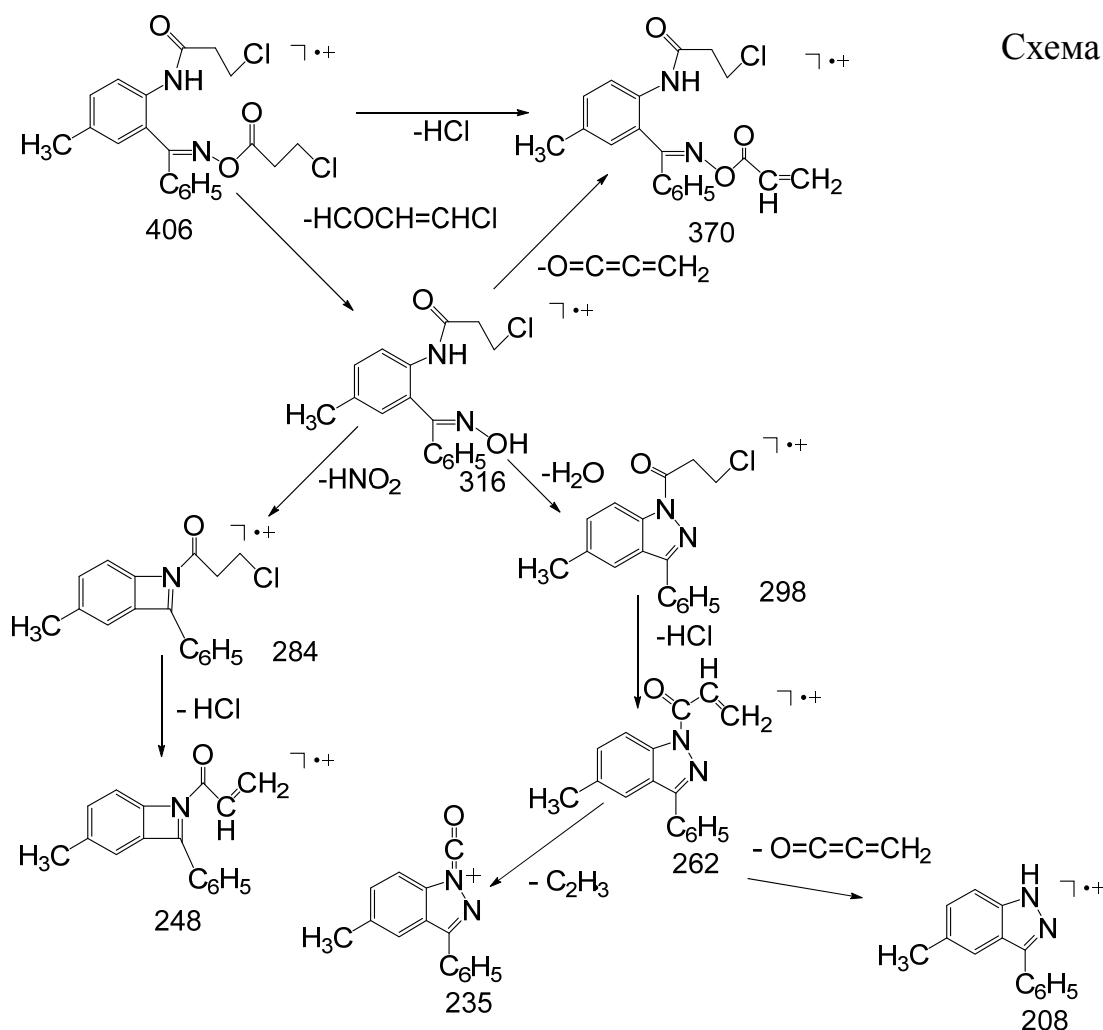
В ІЧ-спектрі (CCl_4) *син*-ізомерів 3-хлорпропіонілоктімінів-2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенонів (**2.68 а-2.71а**) присутні полоси поглинання валентних коливань: NH -зв'язку вільної амідної групи при 3390-3395 cm^{-1} і асоційованої при 3330-3350 cm^{-1} , амідної карбонільної групи при 1688-1685 cm^{-1} ,

ефірної карбонільної групи при $1740\text{--}1765\text{ см}^{-1}$ і азометинового зв'язку при $1575\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ (табл. 2.13). В ІЧ-спектрах анти-ізомерів 3-хлорпропінілоксиімінів-2-(3-хлорпропініл)амінобензофенонів (**2.68 б-2.71 б**) присутні смуги поглинання валентних коливань: NH- зв'язку амідної групи при $3225\text{--}3235$ і $3265\text{--}3270\text{ см}^{-1}$, амідної карбонільної групи при $1680\text{--}1685\text{ см}^{-1}$, ефірної карбонільної групи при 1755 і 1760 см^{-1} і азометинового зв'язку при $1580\text{--}1600\text{ см}^{-1}$ (табл. 2.13). Для анти-ізомерів **2.68 б - 2.71 б** характерна наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між атомом водню амідної групи і атомом азоту азометинового зв'язку, за аналогією з описаним вище для *анти*-ізомерів оксимів 2-аміно-5-заміщених бензофенонів. Це проявляється в зміщенні смуги поглинання N-H- групи в довгохвильову область відносно положення смуги поглинання вільної NH-групи *син*-ізомеру **2.68 а**. Інтегральна інтенсивність смуги поглинання при 3245 см^{-1} не змінюється при зменшенні концентрації розчину від $3,7 \times 10^{-2}$ моль/л до $1,15 \times 10^{-3}$ моль/л. У разі *син*-ізомеру **2.68 а** при розведенні спостерігалось поступове зменшення інтенсивності смуги поглинання при 3330 см^{-1} в порівнянні з смугою при 3390 см^{-1} , що відповідає поглинанню вільної, неасоційованої NH-групи, а потім її повне зникнення. Це може бути пояснено утворенням міжмолекулярних асоціатів *син*-ізомеру **2.68 а** за рахунок водневих зв'язків між NH- і CO-групами.

В УФ-спектрах сполук **2.68 а, б**, записаних в етанолі, є максимуми поглинання в області: для *син*-ізомеру **2.68 а** - $240 (4,29)$ нм; для анти-ізомеру **2.68 б** - $237 (4,52)$, $275 (4,02)$ і $322 (3,57)$ нм.

Схема передбачуваної фрагментації сполуки **2.68 б** під електронним ударом приведена нижче (Схема 2.17):

Фрагментація *син*- (**2.68 а**) і *анти*- (**2.68 б**) ізомерів 3-хлорпропінілоксиіміну-5-метил-2-(3-хлорпропініл)амінобензофенону не має відмінностей.



Відповідно до даних рентгеноструктурного аналізу молекула *анти*-ізомеру **2.68 б** має клешневидну форму, стабілізовану внутрішньомолекулярним N(2)-H...N(1) водневим зв'язком і амідна група має Е - конфігурацію (рис. 2.5)

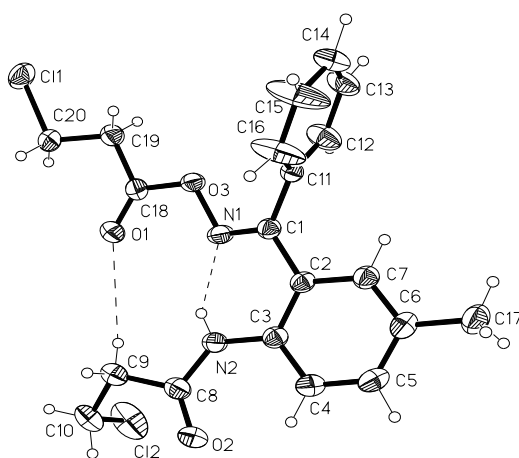


Рис. 2.5 Структура сполуки **2.68 б** з нумерацією неводневих атомів.

Внутрішньомолекулярні водневі зв'язки з утворенням сполученого з бензогрупою шестичленного циклу раніше фіксувалися (NH...O-тип) в 2-

аміно-5-нітробензофеноні [31], *анти*-ізомерів 2,4-дінітрофенілгідразону 2-бромацетамідо-5-бромбензофенону (NH...N-тип) [37], *p*-нітрофенілгідразоні 2-аміно-5-нітробензофенону [32]. Характер N-H...N водневого зв'язку у всіх вищенаведених сполуках подібний. У досліджуваній сполуці **2.68 б** він характеризується параметрами $N(2) \cdots N(1) = 2,630$, $H \cdots N(1) = 1,95$ Å, кутом при H = 141° . Така взаємодія забезпечує копланарність *n*-толуїдинового фрагменту і азометинового зв'язку. Додатково ця копланарність фіксована C(9) -H...O(1) взаємодією з параметрами $C(9) \cdots O(1) = 3,735(3)$ Å, $H \cdots O(1) = 2,75(2)$ Å, кут при H дорівнює 149° . Дієдральний кут між *n*-толуїдиновим фрагментом і фенілом при атомі C(1) дорівнює $85,1^\circ$. Це значення близьке до знайденим в 1,4-бенздіазепінах [29]. Воно зазвичай коливається в межах 73 - 85° . Геометричні параметри молекули подібні до знайдених у інших структурах цього типу [32]. Відзначимо, що в сполученні з *n*-толуїдиновим фрагментом беруть участь заступники при атомах C(2) і C(3). Відповідні відстані коротші, ніж стандартні. Так відстань C(3) -N(3) дорівнює 1,408 Å, N(2) -C(8) дорівнює 1,365 Å, а C(8) -O(2) дорівнює 1,222 Å. У другому заступнику в сполученні з *n*-толуїдиновим фрагментом бере участь лінійний ланцюжок C(2) -C(1) -N(1) -O(3)-C(18)-O(1). На рис. 2.6 представлена упаковка молекул в кристалі:

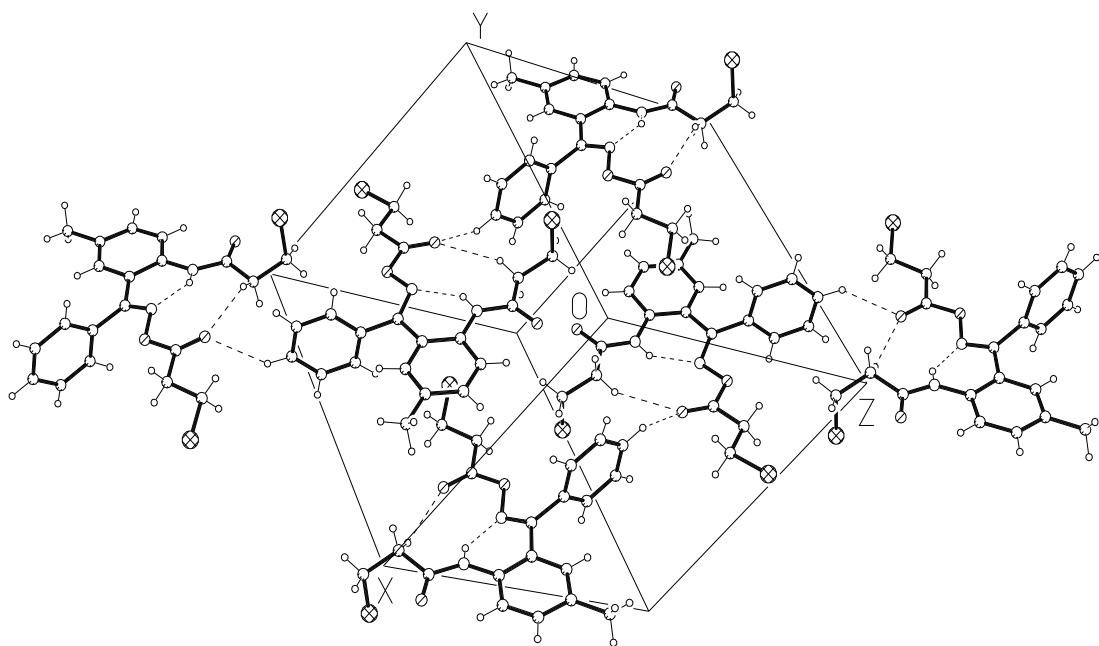
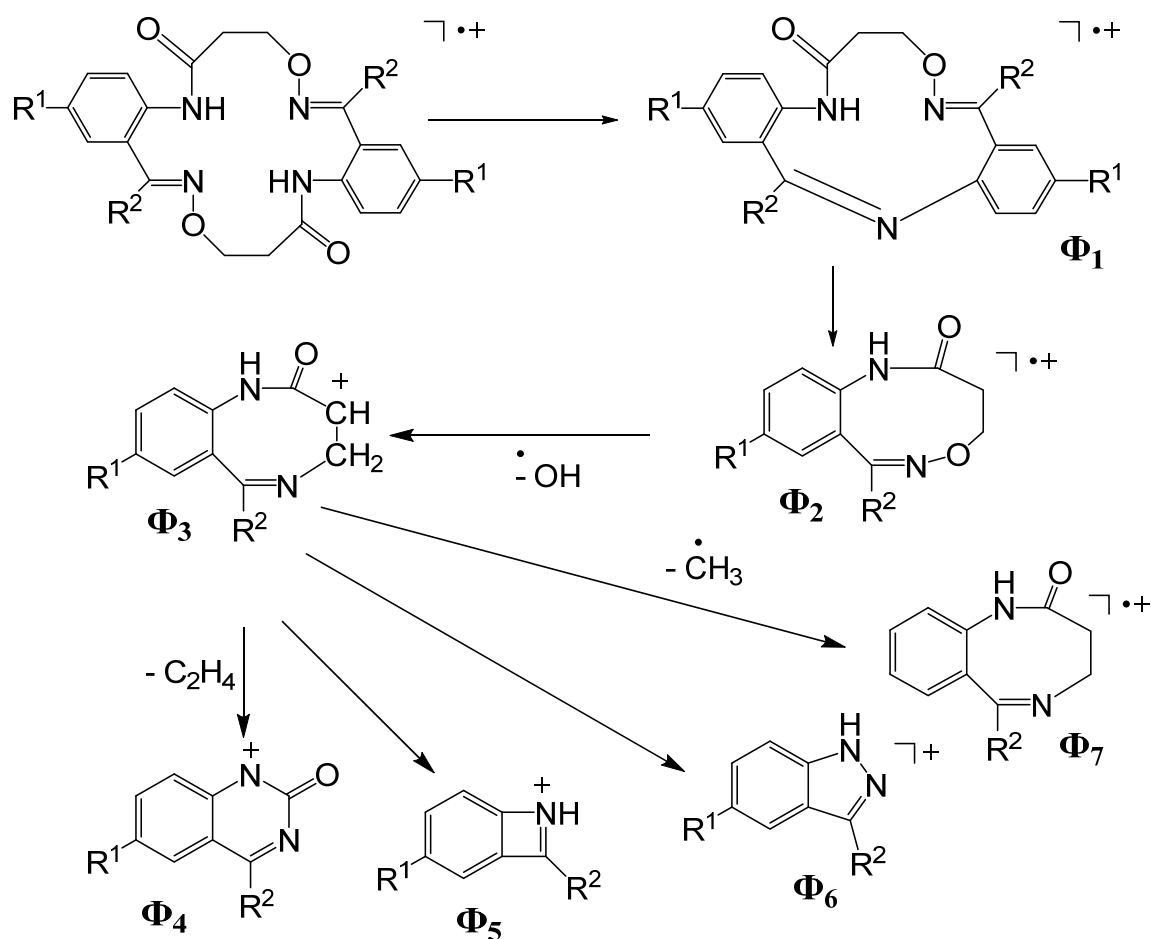


Рис. 2.6 Фрагмент упаковки молекул сполуки **2.68 б** в кристалі

У мас-спектрах макроциклічних сполук **2.80-2.83** присутні піки

молекулярних іонів, інтенсивність яких знижується при переході від 2,13-диметилпохідних до 2,13-дибромпохідних. Первинний процес фрагментації обумовлений розкриттям макроциклу і елімінуванням фрагменту $C_3H_4NO_2$, яке супроводжується, ймовірно, розривом амідного і азометинових зв'язків і призводить до утворення молекулярного іона дибензооксатриазамacroциклу Φ_1 . Подальша фрагментація супроводжується утворенням серії осколкових іонів: бензокасадіазоніну Φ_2 , бензодіазоцину Φ_3 , хіназолінону Φ_4 , бензазету Φ_5 та індазолу Φ_6 . Основний процес фрагментації сполук може бути представлений наступною схемою:

Схема 2.18



Отримано модель структури сполуки **2.83**. На рис. 2.7 представлено молекулярну структуру сполуки **2.83**. Висловлене вище припущення щодо *анти*-конфігурації $C=N-O$ фрагменту у макроциклі, підтверджується даними РСА, фіксована двома внутрішньомолекулярними $N-H \cdots N$ водневими зв'язка-

ми. Слід також зазначити, що амідна група має *E*-конфігурацію, що обумовлює спрямованість атомів водню] N-H-груп всередину порожнини циклу

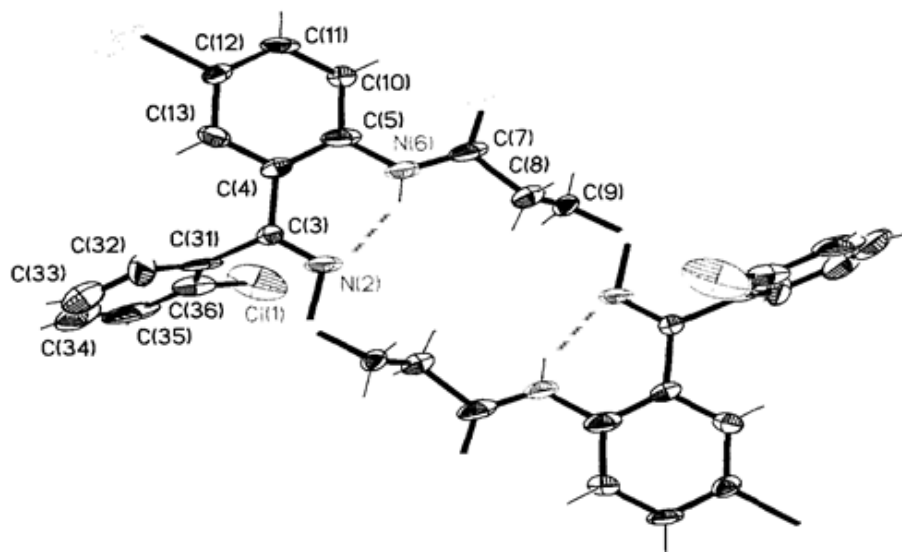


Рис. 2.7 Молекулярна структура сполуки **2.83**

Відповідно до даних PCA, відстань CO-NH...NH-CO становить 5,623 Å, C=N-O...O-N=C – 6,726 Å, C=N...N=C – 5,847 Å. Таким чином, розмір макроциклічної порожнини ($d_{\text{пол. експ.}}$) коливається в діапазоні 5,623 – 6,726 Å. На рис. 2.8 представлений фрагмент упаковки молекул сполуки **2.83** в кристалі.

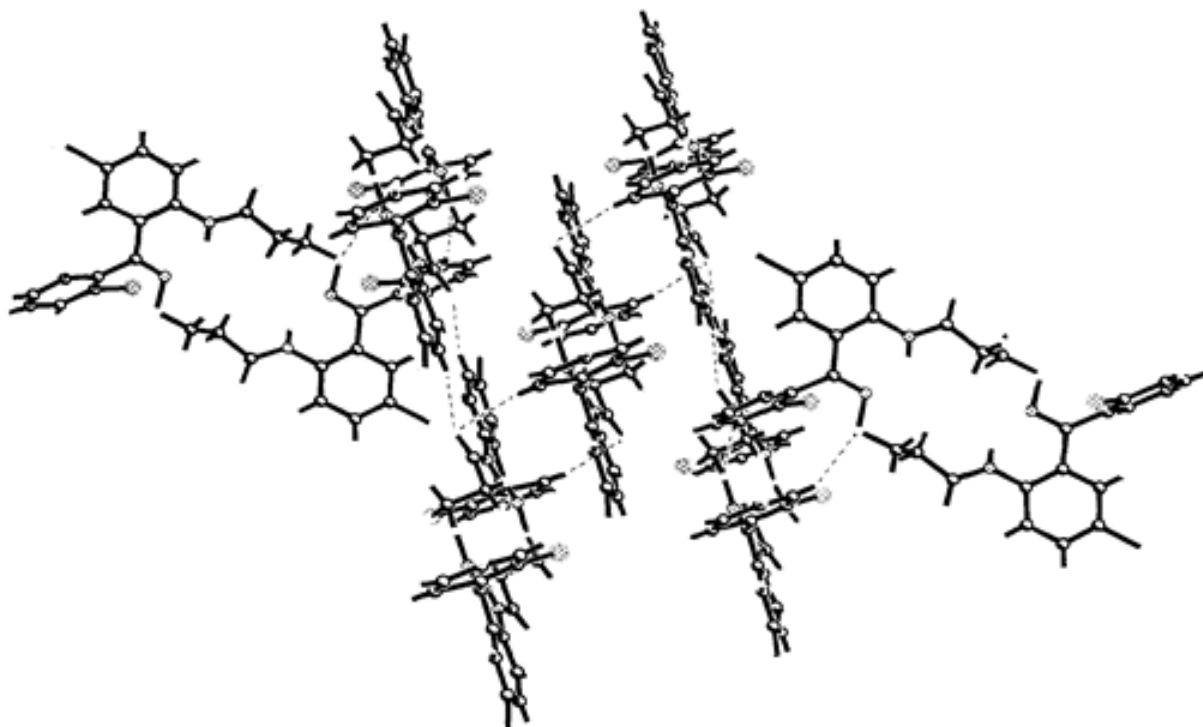
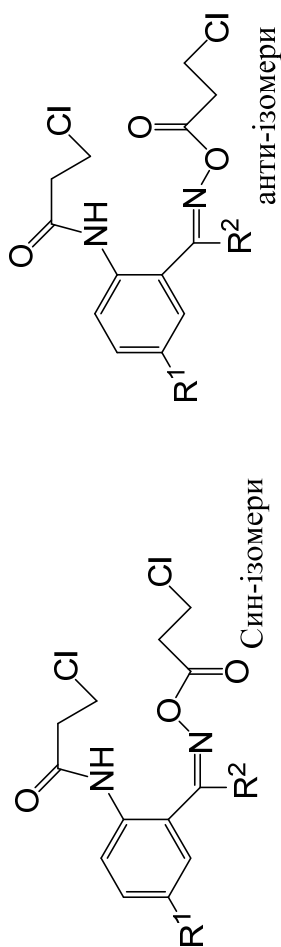


Рис. 2.8 Фрагмент упаковки молекул сполуки **2.83** в кристалі

Таблиця 2.12

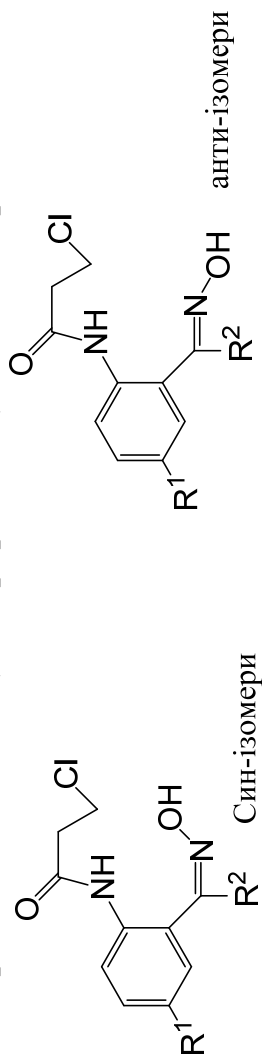
Син-, анти-ізомери 3-хлорпропілноксисмінів 5-заміщених 2(3-хлорпропіоніл)амінобензофенонів 2.68 а,б-2.71 а,б



Сполука	R ¹	R ²	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %			M ⁺ , m/z
						C	H	N	
2.68 а (<i>син-</i>)	Me	Ph	113-115	60	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>58,4</u> 58,9	<u>4,8</u> 4,9	<u>6,6</u> 6,9	406
2.68 б (<i>анти-</i>)	Me	Ph	82-87	30	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	<u>58,3</u> 58,9	<u>4,4</u> 4,9	<u>6,5</u> 6,9	406
2.69 а (<i>син-</i>)	Br	Ph	126-128	56	C ₁₉ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	<u>48,0</u> 48,3	<u>3,4</u> 3,6	<u>5,7</u> 5,9	470
2.69 б (<i>анти-</i>)	Br	Ph	95-97	28	C ₁₉ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	<u>48,0</u> 48,3	<u>3,3</u> 3,6	<u>5,3</u> 5,9	470
2.70 а (<i>син-</i>)	Cl	Ph	120-122	63	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₃	<u>53,0</u> 53,4	<u>4,3</u> 4,0	<u>6,1</u> 6,6	426
2.70 б (<i>инти-</i>)	Cl	Ph	70-73	32	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₃	<u>53,1</u> 53,4	<u>4,1</u> 4,0	<u>6,3</u> 6,6	426
2.71 а (<i>син-</i>)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	130-132	41	C ₁₉ H ₁₆ BrCl ₂ N ₂ O ₃	<u>45,3</u> 45,1	<u>3,5</u> 3,2	<u>5,2</u> 5,5	504
2.71 б (<i>анти-</i>)	·Br	o-Cl-C ₆ H ₄	115-117	31	C ₁₉ H ₁₆ BrCl ₂ N ₂ O ₃	<u>45,4</u> 45,1	<u>3,4</u> 3,2	<u>5,1</u> 5,5	504

Таблиця 2.13

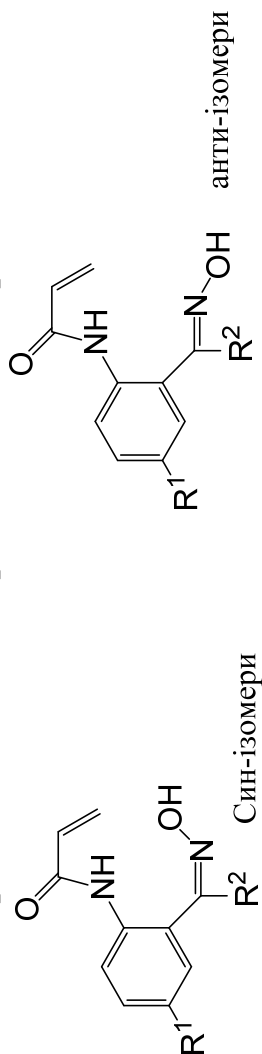
Син-, анти-ізомери 5-заміснених 2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенонів 2.72 а,б-2.75 а,б



Сполука	R ¹	R ²	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %			M ⁺ , m/z
						C	H	N	
2.72 а (син-)	Me	Ph	146-148	98	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	$\frac{64.3}{64.5}$	$\frac{5.5}{5.4}$	$\frac{8.5}{8.8}$	316
2.72 б (анти-)	Me	Ph	96-98	97	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	$\frac{64.1}{64.5}$	$\frac{5.2}{5.4}$	$\frac{8.3}{8.8}$	316
2.73 а (син-)	Br	Ph	133-136	96	C ₁₆ H ₁₄ BrClN ₂ O ₂	$\frac{50.1}{50.4}$	$\frac{3.3}{3.7}$	$\frac{7.0}{7.3}$	380
2.73 б (анти-)	Br	Ph	102-104	96	C ₁₆ H ₁₄ BrClN ₂ O ₂	$\frac{50.0}{50.4}$	$\frac{3.5}{3.7}$	$\frac{7.1}{7.3}$	380
2.74 а (син-)	Cl	Ph	120-122	95	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	$\frac{56.6}{56.9}$	$\frac{4.1}{4.2}$	$\frac{8.0}{8.3}$	336
2.74 б (анти-)	Cl	Ph	132-135	94	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	$\frac{56.7}{56.9}$	$\frac{4.5}{4.2}$	$\frac{8.1}{8.3}$	336
2.75 а (син-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	183-185	94	C ₁₆ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O ₂	$\frac{46.1}{46.2}$	$\frac{3.0}{3.2}$	$\frac{6.5}{6.7}$	414
2.75 б (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	183-185	94	C ₁₆ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O ₂	$\frac{46.1}{46.2}$	$\frac{3.0}{3.2}$	$\frac{6.5}{6.7}$	414

Таблиця 2.14

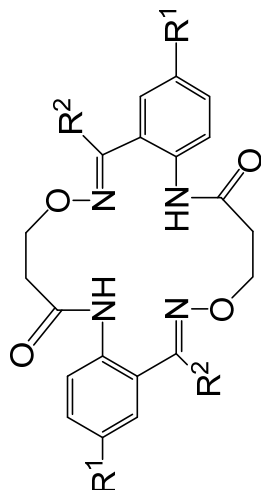
Син-, анти-ізомери 5-заміщених 2-акрилоїламінобензофенонів 2.76 а,б-2.79 а,б



Сполука	R ¹	R ²	T _{топл.} , °C	Виход, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %			M ⁺ , m/z
						C	H	N	
2.76 а (син-)	Me	Ph	157-160	59	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.3</u> 72.8	<u>5.3</u> 5.8	<u>9.3</u> 9.9	280
2.76 б (анти-)	Me	Ph	164-165	45	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.4</u> 72.8	<u>5.5</u> 5.8	<u>9.5</u> 9.9	280
2.77 а (син-)	Br	Ph	143-146	93	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>55.3</u> 55.7	<u>3.5</u> 3.8	<u>8.0</u> 8.1	344
2.77 б (анти-)	Br	Ph	173-175	43	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	<u>55.4</u> 55.7	<u>3.9</u> 3.8	<u>8.3</u> 8.1	344
2.78 а (син-)	Cl	Ph	144-149	75	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>63.4</u> 63.9	<u>4.0</u> 4.4	<u>9.1</u> 9.3	300
2.78 б (анти-)	Cl	Ph	151-154	44	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>63.5</u> 63.9	<u>4.5</u> 4.4	<u>9.0</u> 9.3	300
2.79 а (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	204-209	49	C ₁₆ H ₁₃ BrClN ₂ O ₂	<u>50.3</u> 50.6	<u>3.1</u> 3.2	<u>7.2</u> 7.4	378
2.79 б (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	210-215	49	C ₁₆ H ₁₃ BrClN ₂ O ₂	<u>50.4</u> 50.6	<u>3.1</u> 3.2	<u>7.1</u> 7.4	378

Таблиця 2.15

2,13-Дизаміщені-11,22-дифенілдибензо[h,q][5,14,1,6,10,15]діоксатетрааза-6,17-діони **2.80-2.83**



Сполука	R ¹	R ²	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, % Обчислено, %			M ⁺ , m/z
						C	H	N	
2.80	Me	Ph	348-350	$\frac{39(A)}{23(B)}$	C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₄	$\frac{72.3}{72.8}$	$\frac{5.3}{5.8}$	$\frac{9.4}{9.9}$	560
2.81	Br	Ph	330-335	$\frac{38(A)}{15(B)}$	C ₃₂ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₄	$\frac{55.6}{55.7}$	$\frac{3.3}{3.8}$	$\frac{8.4}{8.1}$	688
2.82	Cl	Ph	340-345	$\frac{39(A)}{20(B)}$	C ₃₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₄	$\frac{63.5}{63.9}$	$\frac{4.1}{4.4}$	$\frac{9.0}{9.3}$	600
2.83	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	327-330	$\frac{46(A)}{25(B)}$	C ₃₂ H ₂₄ Br ₂ Cl ₂ N ₄ O ₄	$\frac{50.3}{50.6}$	$\frac{3.4}{3.2}$	$\frac{7.7}{7.4}$	756

ІЧ, УФ-спектри сполук 2.68 а,б-2.71 а,б

Сполука	R ¹	R ²	ИК				УФ	
			N-H ν , см ⁻¹	C=O (эфирн.) ν , см ⁻¹	C=O (амидн.) ν , см ⁻¹	C≡N ν , см ⁻¹	λ_{max} , НМ, (lg ϵ)	
2.68 а (син-)	Me	Ph	3390,3330	1745	1685	1575	240(4,29)	
2.68 б (анти-)	Me	Ph	3265,3225	1755	1680	1580	237 (4,52),275 (4,02),322 (3,57)	
2.69 а (син-)	Br	Ph	3395,3355	1760	1685	1585	243(4,43)	
2.69 б (анти-)	Br	Ph	3270,3235	1765	1685	1595	238 (4,41),271(3,91),324 (3,41)	
2.70 а (син-)	Cl	Ph	3395,3355	1760	1680	1595	242(4,34)	
2.70 б (инти-)	Cl	Ph	3270,3240	1760	1685	1600	236(4,60),272 (3,91),325 (3 60)	
2.71 а (син-)	Br	Ph	3395,3355	1760	1685	1585	243(4,43)	
2.71 б (анти-)	·Br	o-Cl-C ₆ H ₄	3270,3235	1760	1685	1600	240(4,64),265 (4,18),329 (3,75)	

ІЧ, УФ-спектри сполук 2.72 а,б-2.75 а,б

Сполука	R ¹	R ²	ИК				УФ λ_{\max} , НМ, (lg ϵ)
			N-H ν , см ⁻¹		C=O (амидн.) ν , см ⁻¹	C=N ν , см ⁻¹	
2.72 а (син-)	Me	Ph	3545	3395	1680	1585	232 (4,38)
2.72 б (анти-)	Me	Ph	3555	3270	1680	1600	234 (4,47), 305 (3,65)
2.73 а (син-)	Br	Ph	3545	3400	1685	1590	247 (4,25)
2.73 б (анти-)	Br	Ph	3545	3245	1675	1595	238 (4,39), 311 (3,48)
2.74 а (син-)	Cl	Ph	3530	3390	1675	1590	240 (4,31)
2.74 б (анти-)	Cl	Ph	3530	3235	1675	1600	235 (4,39), 309 (3,37)
2.75 а (син-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	3530	3390	1675	1590	240 (4,31)
2.75 б (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	3545	3245	1680	1605	242 (4,36), 315 (3,69)

ІЧ, УФ-спектри сполук 2.76 а,б-2.79 а,б

Сполука	R ¹	R ²	ІЧ				УФ λ_{\max} , НМ, (lg ϵ)
			N-H ν , см ⁻¹	C=O(ефірн.) ν , см ⁻¹	C=O (амідн.) ν , см ⁻¹	C=N ν , см ⁻¹	
2.76 а (син-)	Me	Ph	3545	3395, 3275	1680	1605	250 (4,23)
2.76 б (анти-)	Me	Ph	3545	3245	1675	1605	252 (4,32), 312 (3,9)
2.77 а (син-)	Br	Ph	3545	3395, 3275	1685	1605	252 (4,45)
2.77 б (анти-)	Br	Ph	3545	3240	1685	1600	251 (4,34), 318 (3,8)
2.78 а (син-)	Cl	Ph	3530	3390, 3285	1680	1600	252 (4,52)
2.78 б (анти-)	Cl	Ph	3540	3257	1675	1610	249 (4,48), 310 (4,00)
2.79 а (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	3530	3390, 3285	1680	1600	252 (4,52)
2.79 б (анти-)	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	545	3255	1 680	1600	249 (4,39), 318 (3,82)

ІЧ-спектри сполук 2.80-2.83

Сполука	R ¹	R ²	ІЧ		
			N-H ν , cm^{-1}	C=O (амідн.) ν , cm^{-1}	C \equiv N ν , cm^{-1}
2.80	Me	Ph	3275	1655	1580
2.81	Br	Ph	3270	1660	1585
2.82	Cl	Ph	3300	1690	1590
2.83	Br	o-Cl-C ₆ H ₄	3255	1680	1595

2.3.2 Вивчення комплексоутворюючої здатності

дибензотетраазамакрогетероциклів з іонами лантаноїдів

Зростаючий в останні роки інтерес до люмінесцентних властивостей іонів лантанідів обумовлений їх високим потенціалом при використанні в якості міток і зондів біохімічного та біомедичного призначення [38-42]. Особлива увага при цьому приділяється комплексним сполукам лантанідів з органічними лігандами, які проявляють ту чи іншу біологічну активність. До останніх, зокрема, відносяться деякі дибензотетраазамакрогетероцикли, що мають певну антиагрегаційну і психотропну активність. У даній роботі вивчені спектрально-люмінесцентні властивості іонів європію і ітербію в комплексних сполуках з трьома 8,18-дизаміщеними-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[*g,o*]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецін-2,12-діонами **2.27**, **2.28**, **2.31** синтез яких описаний вище. Вибір двох зазначених іонів лантанідів обумовлений тим, що, з одного боку, люмінесценція саме європія зазвичай використовується в біомедичній практиці, з іншого боку, хоча іони лантанідів (особливо, Yb (III)), що випромінюють в ближньому ІЧ-спектральному діапазоні, до сих пір не використовувалися в імуофлюоресцентному аналізі, вони представляються перспективними через відсутність заважає випромінювання біоб'єктів в цій області. Комплекси Ln-L **2.86-2.91** були отримані взаємодією еквімолярних кількостей відповідних нітратів лантанидів і лігандів в безводному ацетонітрилі при 60 °C протягом 24 годин за модифікованою методикою [43]. Виділені в твердому вигляді комплекси є малорастворимі в воді, але добре розчиняються в більшості органічних розчинників, які змішуються з водою.

Було встановлено, що для комплексів європію з макроциклічними лігандами **2.86-2.88** в області переходу $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ спостерігається збільшення інтенсивності люмінесценції в порівнянні з вихідною сіллю європія (гексагідрату тринітрату європія) (рис. 2.9).

І люм. відн. од.

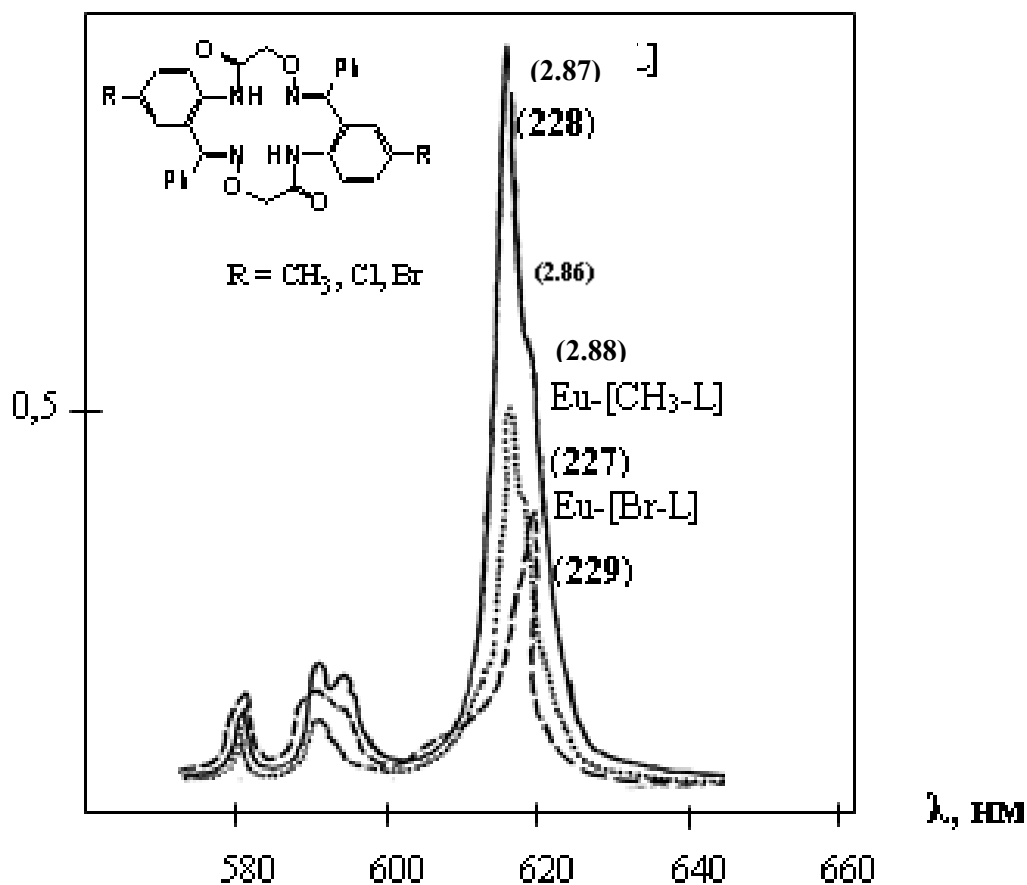


Рис. 2.9 Спектри люмінесценції комплексів 16-членних макроциклів (2.27, 2.28, 2.31) з $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - Eu- [CH₃-L] (2.86), Eu- [Cl-L] (2.87), Eu- [Br-L] (2.88)

Загальний характер спектрів люмінесценції (співвідношення інтенсивностей смуг і їх розщеплення) з максимумами при 580, 595, 619, 645, 694 нм для європія і 980 нм для ітербію в ряду вивчених комплексів зберігається (рис. 2.10)

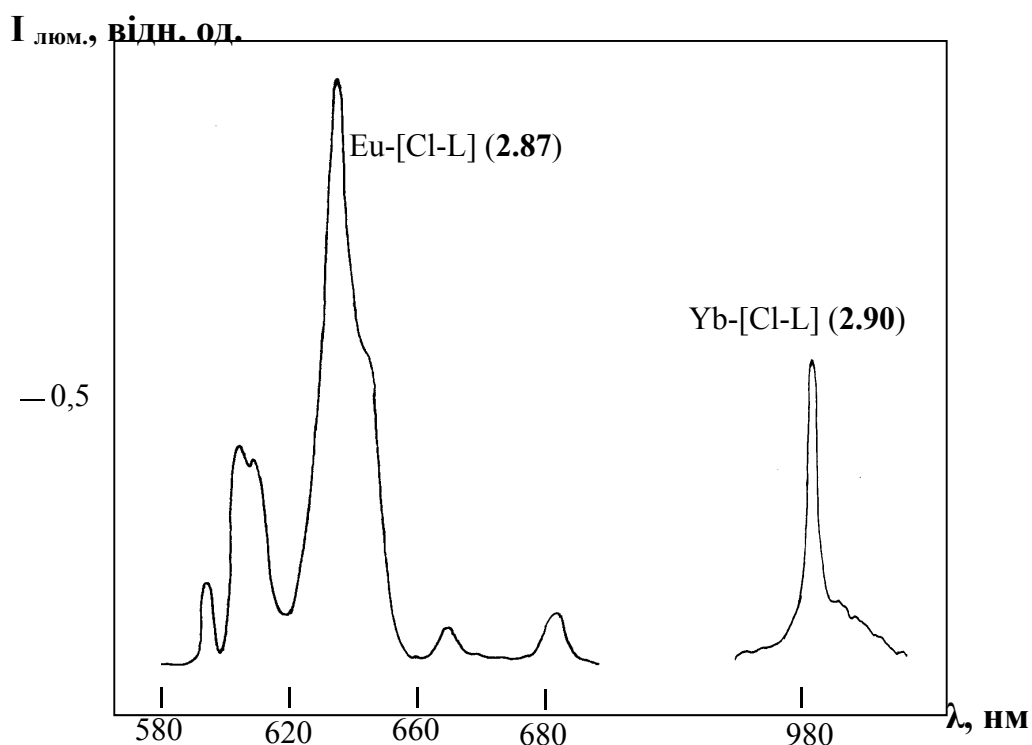


Рис. 2.10 Спектри люмінесценції комплексів Eu-[Cl-L] (**2.87**) и Yb-[Cl-L] (**2.90**) в ДМФА при 29 К ($\lambda_{\text{возб}} = 290$ нм)

Спектрально-люмінесцентні характеристики (квантовий вихід $\Phi \times 10^3$ і час життя τ (мкс)) комплексів європію і ітербію з вивченими дібензотетраазамакроциклічними лігандами **2.86-2.91** наведені в табл. 2.30.

Таблиця 2.30

Значення Φ и τ (мкс) для сполук **2.86-2.91**

Комплекс	$\Phi \times 10^3$	τ (мкс)
Eu-[CH ₃ -L] (2.86)	1,4	175
Eu-[Cl-L] (2.87)	3,7	490
Eu-[Br-L] (2.88)	1,8	232
Yb-[CH ₃ -L] (2.89)	0,07	0,2
Yb-[Cl-L] (2.90)	0,41	1,1
Yb-[Br-L] (2.91)	0,09	0,4

Слід зазначити, що в цілому значення Φ і τ для синтезованих комплексів **2.86-2.91** відносно невеликі. Причину низьких люмінесцентних характеристик в комплексах Eu (Yb) - [CH₃-L] (**2.86, 2.89**) пояснити досить складно (табл. 14).

Що стосується комплексів Eu (Yb) - [Cl-L] (**2.87, 2.90**) і Eu (Yb) - [Br-L] (**2.88, 2.91**), то більш низькі значення Φ і τ для останніх пов'язані, очевидно, з проявом т.зв. ефекту "внутрішнього важкого атому", що викликає зміну ймовірності інтерконверсії енергії збудження в триплетний стан комплексу [44] і спостерігається для ряду інших комплексів лантанідів [45, 46]. Можна припустити, що невисокі значення Φ і τ свідчать про те, що процес перенесення енергії збудження з триплетних рівнів лігандів, розташованих в області 21250 - 21800 cm^{-1} , на резонансні рівні іонів Eu (III) і Yb (III) недостатньо ефективний. Такий висновок підтверджується істотними відмінностями спектрів поглинання комплексів, в яких домінує широка дифузна смуга з максимумом в області 283 - 291 нм, з спектрами збудження люмінесценції, де переважають вузькі дискретні смуги, відповідні внутрішньоконфігураційним f-f-переходам. Флуоресцентним методом [47] було визначено співвідношення Ln-L (**2.86-2.91**), що дорівнює 1: 1. Таке співвідношення цілком узгоджується з тим, що за наявними даними структура макроциклічних лігандів неплоска, а іонні радіуси європія і ітербію (0,98 Å і 0,86 Å, відповідно), з урахуванням такої геометрії, перевищують розміри їх порожнин.

Експериментальна частина

Індивідуальність і чистота отриманих речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії на пластинках "Silufol UV-254" в системах ацетон: хлороформ: гексан = 1: 2: 1; ацетон: хлороформ: гексан = 1: 8: 1; хлороформ: етиловий спирт = 50: 1. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord 75 IR в таблетках KBr і в розчині CCl_4 і CHCl_3 . УФ-спектри зняті на спектрофотометрі Specord M40 UV-VIS в етиловому спирті при концентраціях $3 \cdot 10^{-5}$ моль/л при товщині шару 10 мм. Мас-спектри реєструвалися на мас-спектрометрі MX-1321 з використанням прямого введення зразка в джерело іонів, при енергії іонізуючих електронів 70 еВ, температура камери іонізації 150 °С.

2-Аміно-5-метилбензофенон (2.1).

Суміш з 140 мл (1,2 моль) хлористого бензоїлу, 54 г (0,5 моль) *n*-толуїдину і 85 г (0,63 моль) безводного хлористого цинку нагрівали до 195 °С і перемішували при цій температурі протягом двох годин. Після закінчення реакції (припинення виділення хлористого водню) суміш охолоджували до 120 °С і спочатку по краплях, а потім швидко доливали 0,5 л води. Отриману масу кілька разів промивали водою (порціями по 0,5 л), після чого заливали 600 мл 74% сірчаної кислоти і кип'ятили 1,5 години при 145-150 °С. Гарячий розчин виливали на лід, відокремлювали водний шар, який потім нейтралізували аміаком. Осад, який випав фільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з гексану. Вихід **2.1** становить 56 г (53%), $T_{\text{топл.}}$ 62-63 °С. Кристали жовтого кольору.

2-Аміно-5-бромбензофенон (2.2)

Суміш з 140 мл (1,2 моль) хлористого бензоїлу, 86 г (0,5 моль) *n*-броманіліну і 85 г (0,63 моль) безводного хлористого цинку нагрівали до 195 °С і перемішували при цій температурі протягом двох годин. Після закінчення реакції (припинення виділення хлористого водню) суміш охолоджували до

120 °C і спочатку по краплях, а потім швидко доливали 0,5 л води. Отриману масу кілька разів промивали водою (порціями по 0,5 л), після чого заливали 600 мл 74% сірчаної кислоти і кип'ятили 1,5 години при 145-150 °C. Гарячий розчин виливали на лід, потім отриману реакційну масу нейтралізували аміаком. Осад, який випав фільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з метанолу. Вихід **2.2** становить 51 г (37%), $T_{\text{топл.}}$ 110-111 °C. Кристали жовтого кольору.

2-Аміно-5-нітробензофенон (2.3)

Суміш з 125 мл (1,08 моль) хлористого бензоїлу, 69 г (0,5 моль) *n*-нітроаніліну і 68 г (0,5 моль) безводного хлористого цинку нагрівали до 180-185 °C і перемішували при цій температурі протягом двох годин. Після закінчення реакції (припинення виділення хлористого водню) суміш охолоджували до 120 °C і спочатку по краплях, а потім швидко доливали 0,5 л води. Отриману масу кілька разів промивали водою (порціями по 0,5 л), після чого заливали 600 мл 74% сірчаної кислоти і кип'ятили 1,5 години при 145-150 °C. Гарячий розчин виливали на лід, потім отриману реакційну масу нейтралізували аміаком. Осад, який випав фільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з метанолу. Вихід **2.3** становить 44 г (36%), $T_{\text{топл.}}$ 160-161 °C. Кристали жовтого кольору.

***Син-, анти-*ізомери оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (2.7 а, б)**

До суміші 40 г (0,145 моль) 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.2**), 26 г (0,159 моль) сірчаноокислого гідроксиламіну і 400 мл етилового спирту при 35 °C додавали при перемішуванні розчин гідроксиду натрію (26 г в 50 мл води). Суміш кип'ятили протягом 4-4,5 год., Охолоджували, виливали у воду. До реакційної маси додавали розчин соляної кислоти до рН ~ 7-7,5. Осад, який випав білого кольору відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з бензолу. Вихід *син*-ізомеру 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.7 а**) становить 21 г (50%), $T_{\text{топл.}}$ 192-194 °C. Матковий розчин після кристалізації

упарювали в ротаційному випарнику насухо і кристалізували залишок з метанолу отримували 2,5 г (6%) *анти*-ізомер оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.7 б**), $T_{\text{топл.}}$ 140-142 °С.

Аналогічно одержували сполуки **2.6**, **2.7-2.10 а, б**; (Табл. 2.1).

***Анти*-ізомер оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (2.7 б) (Метод Б)**

Суспензію 10 г (0,03 моль) 6-бром-1,2-дигідро-2,2-диметил-хіназолін-3-оксиду (**2.17**) в 100 мл 3Н соляної кислоти перемішували при 45 °С протягом 5 годин. Випали білі кристали фільтрують, ресуспендували в 100 мл води, нейтралізували карбонатом натрію і фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою, сушили. Кристалізували з метанолу отримували 4,7 г (54%) *анти*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.7 б**).

Аналогічно одержували сполуки **2.6 б**, **2.8 б-2.10 б** (табл. 2.1).

***Анти*-ізомер оксиму 2-аміно-5-метилбензофенону (2.6 б)**

(Метод А)

Суміш 15 г (0,064 моль) 6-метил-4-фенілхіназолін-3-оксиду (**2.11**), розчину гідроксиду натрію (2,56 г в 25 мл води) і 70 мл етилового спирту кип'ятили протягом 20 хв. Розчин упарювали в ротаційному випарнику, розбавляли водою, нейтралізували розчином соляної кислоти. Продукт екстрагували ефіром, кристалізували з метилового спирту. Отримували 10,4 г (72%) *анти*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-метилбензофенону (**2.6 б**).

Аналогічно одержували сполуки **2.7 б**, **2.10 б** (табл. 2.1).

6-метил-4-фенілхіназолін-3-оксид (2.11)

Розчин 16 г (0,071 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-метилбензофенону (**2.6 а**) в 50 мл мурашиної кислоти кип'ятили протягом 3 годин, потім виливали у воду. Отриману реакційну масу нейтралізували при охолодженні 3Н гідроксидом натрію. Випавший осад фільтрують, промивають водою, сушили, кристалізували з бензолу. Отримували 15 г (89%) 6-метил-4-фенілхіназолін-3-оксиду (**2.11**), $T_{\text{топл.}}$ 195-200 °С.

Аналогічно одержували сполуки 2.12-2.15 (табл. 2.2).

6-метил-4-фенілхіназолін-3-оксид (2.11)

Розчин 16 г (0,071 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-метилбензофенону (**2.6 а**) в 50 мл мурашиної кислоти кип'ятили протягом 3 годин, потім виливали у воду. Отриману масу нейтралізували при охолодженні 3Н гідроксидом натрію. Осад фільтрують, промивають водою, сушили, кристалізували з бензолу. Отримували 15 г (89%) 6-метил-4-фенілхіназолін-3-оксиду (**2.11**), $T_{\text{топл.}}$ 195-200 °С.

Аналогічно одержували сполуки **2.12-2.15** (табл. 2.2).

1,2-Дигідро-2,2-диметил-4-фенілхіназолін-3-оксид (2.19)

Суміш 7 г (0,033 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-амінобензофенону (**2.9а**) і 0,5 г пентагідрату сульфату міді в 50 мл ацетону кип'ятили протягом 3,5-4 год. Реакційну суміш охолоджували, випали жовті кристали фільтрують, відмивають водою на фільтрі від сульфату міді, сушили, кристалізували з ацетону. Отримували 7,1 г (86%) 2,2-діметілхіназолін-3-оксиду (**2.19**), $T_{\text{топл.}}$ 198-200 °С.

Аналогічно одержували сполуки **2.16-2.18, 2.20** (табл. 22).

Син-ізомер оксиму 2-хлорацетамідо-5-хлорбензофенону (2.25)

До суспензії 1г (0,0041 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-хлорбензофенону (**2.10**) в 20 мл діоксану при перемішуванні поперемінно додавали 0,4 мл хлорацетілхлоріда і розчин гідроксиду натрію (0,2 г в 10 мл води) так, щоб середовище залишалася нейтральним або слаболужним, а температура не піднімалася вище 5 °С. Після перемішування протягом 2-2,5 годин реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші толуол-гексан. Вихід *син*-ізомеру оксиму 2-хлорацетамідо-5-хлорбензофенону (**2.25**) становить 1 г (75,8%).

Аналогічно одержували сполуки **2.21-2.24**. (Таблиця 2.5).

8,18-Дихлор-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецін-2,12-діон (2.30) і 5-феніл-3-гідрокси-7-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (2.31)

До розчину 1 г (0,0031 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-хлорацетамідо-5-хлорбензофенону (2.25) в 5 мл діоксану додавали розчин гідроксиду натрію (0,12 г в 1 мл води). Після перемішування протягом 3 годин фільтрували білий осад, промивали водою, сушили, кристалізували з діоксану. Вихід сполуки **2.30** становить 0,235 г (39,7%).

Діоксановий фільтрат упарюють в ротаційному випарнику, додавали воду, відділяли осад, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші бензол-гексан Вихід сполуки **2.31** становить 0,1 г (33,7%).

Аналогічно одержували сполуки **2.26-2.29**, а також сполуки **2.32-2.33**.

До розчину 1 г (0,0031 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-хлорацетамідо-5-хлорбензофенону (2.25) в 5 мл діоксану додавали 0,074 г (0,0031 моль) гідриду натрію. Після перемішування протягом 2-2,5 год. фільтрували осад, промивали водою, сушили, кристалізували з діоксану. Вихід макроциклу **2.30** становить 0,296 г (50%).

Діоксановий фільтрат упарюють в ротаційному випарнику, додавали воду, відділяли осад, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші бензол-гексан Вихід сполуки **2.33** становить 0,133 г (45%).

8-Бром-1,2,3-тригідро-4,1,5-бензоксадіазоцин-2-он (2.35)

До розчину 1,5 г (0,0041 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-хлорацетамідо-5-бромбензофенону (2.22) в 20 мл діоксану додавали розчин карбонату калію (0,8 г в 7 мл води). Суміш кип'ятили протягом 25 хвилин, розчинник частково упаривали в ротаційному випарнику, додавали воду, відділяли осад, промивали водою, сушили, кристалізували з гексану. Вихід сполуки **2.35** становить 0,448 г (33%).

Аналогічно одержували сполуки **2.34, 2.36** (табл. 2.8).

Метиловий ефір N-(2-аміно-5-бромдифенілметілен)аміноксиоцтової кислоти (*син*-ізомер) (2.37)

До розчину 0,5 г (0,0017 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (2.7 а) і 0,092 г (0,0017 моль) метилату натрію в 10 мл метанолу додавали 0,16 мл (0,0017 моль) метилового ефіру монобромцтової кислоти. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з гексану. Вихід сполуки **2.37** становить 0,346 г (56%), $T_{\text{топл.}}$ 98-103 °C; M^+ , m/z 362.

Метиловий ефір N-(2-аміно-5-бромдифенілметілен)амінооксиоцтової кислоти (*син*-ізомер) (2.37).

До розчину 0,5 г (0,0017 моль) *син*-ізомери оксиму 2-аміно-5-бромбензофенону (2.7 а) і 0,092 г (0,0017 моль) Метилат натрію в 10 мл метанолу додавали 0,16 мл (0,0017 моль) метилового ефіру монобромцтової кислоти. Після кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з гексану. Вихід сполуки **2.37** становить 0,346 г (56%), $T_{\text{топл.}}$ 98-103 °C; M^+ , m/z 362.

8,18-Дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідрибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діон (187) з 194

Розчин 1 г (0,0028 моль) метилового ефіру N-(2-аміно-5-бромдифенілметілен)аміноксиоцтової кислоти (2.37) і 0,936 г (0,0056 моль) *n*-толуолсульфокислоти в 10 мл *n*-ксилолу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Розчинник випаровували в ротаційному випарнику, додавали воду, відділяли смолянистий осад, промивали водою, сушили, кристалізували з бензолу. Вихід **2.27** становить 0,01 г (1,1%).

2-Хлорацетамідо-5-метилбензофенон (2.38)

До розчину 1 г (0,0047 моль) 2-аміно-5-метилбензофенону (2.1) в 20 мл

діоксану при перемішуванні поперемінно додають розчин 0,5 мл хлорацетилхлориду у 5 мл діоксану і розчин 0,2 г гідроксиду натрію в 5 мл води так, щоб середовище залишалось нейтральним, а температура не піднімалася вище 15 °С. Після перемішування протягом 30 хвилин реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші бензол-гексан. Вихід **2.38** становить 1,148 г (85%), $T_{\text{топл.}}$ 94-95 °С; M^+ , m/z 287.

2-(N-Оксисукцинімідо)ацетамідо-5-метилбензофенон (2.39)

Розчин 0,5 г (0,0017 моль) 2-хлорацетамідо-5-метилбензофенону (**2.38**), 0,196 г (0,0017 моль) N-гідроксисукциніміду, 0,5 мл триетиламіну в 15 мл діоксану кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Після охолодження фільтрували осад гідрохлориду триетиламіну. До фільтрату додавали гексан, осад відокремлювали, промивали гексаном, сушили, кристалізували з суміші бензол-гексан.

Вихід **2.39** становить 0,211 г (34%), M^+ , m/z 366.

2-Аміноксиацетамідо-5-метилбензофенон (2.40)

Розчин 1 г (0,0027 моль) 2-(N-оксисукцинімідо)ацетамідо-5-метилбензофенону (**2.39**), 0,5 мл гідразингідрату в 15 мл діоксану перемішували протягом 16 годин, потім виливали на воду. Осад фільтрували, промивали водою на фільтрі, сушили. Після кристалізації із суміші бензол-гексан отримували 0,537 г (70%) сполуки **2.39**. M^+ , m/z 284.

8,18-Диметил-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діон (2.26) з 2.40

Розчин 1 г (0,0035 моль) 2-аміноксиацетамідо-5-метилбензофенону (**2.40**), 0,11 мл 37% соляної кислоти в 15 мл діоксану перемішували протягом 16 годин. Білий осад фільтрували, промивали діоксином, потім водою на фільтрі, сушили. Після кристалізації з діоксану отримували 0,096 г (10%) сполуки **2.26**.

6-Бром-4-фенілхіназолін-2-карбальдегід (2.42)

0,1 г (0,302 ммоль) сполуки **2.32**, в колбі на 25 мл, нагрівали на піщаній бані при 194-196 °С до припинення виділення газу. Розплав охолоджували до кімнатної температури. Отримане масло розтирали з гексаном. Утворений при цьому білий осад відокремлювали фільтруванням, сушили, кристалізували з гексану. Вихід **2.42** становить 0,068 г (72%) (табл. 2.10). Аналогічно, виходячи зі сполук **2.31**, **2.56** були отримані сполуки **2.41**, **2.43**.

Оксим 6-бром-4-фенілхіназолін-2-карбальдегід (2.45)

Метод А. З 8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо [g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазаціклогексадецін-2,12-діону (2.27)

До суспензії 0,1 г (0,151 ммоль) сполуки **2.27** і 0,05 г (0,302 ммоль) сульфату гідроксиламіну в 11 мл етанолу додавали розчин 0,024 г гідроксиду натрію в 3 мл води. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 0,5 години. Потім реакційну суміш виливали у воду, аморфний білий осад відокремлювали фільтруванням, кристалізували з етанолу. Вихід **2.45** становить 0,072 г (73%).

Сполуки **2.44**, **2.46-2.55** були синтезовані взаємодією **2.26**, **2.27**, **2.40** з відповідними азотистими основами за методиками, аналогічним наведеної (Метод А). (Бралися: сульфат гідроксиламіну, гідразингідрат, гідрохлорид семікарбазида і тіосемікарбазид) (табл. 2.10).

Метод Б. З 6-бром-4-фенілхіназолін-2-карбальдегіду (2.42)

До розчину 0,1 г (0,319 ммоль) сполуки **2.42** в 20 мл етанолу додавали 0,052 г (0,319 ммоль) сульфату гідроксиламіну і перемішували протягом 15 хв. Білий осад фільтрували, промивали водою, сушили, кристалізували з етанолу. Вихід **2.45** становить 0,074 г (70%).

Сполуки **2.43**, **2.46-2.55** були синтезовані взаємодією **2.41-2.43** з відповідними азотистими основами за методиками, аналогічним наведеної (Метод Б). (Бралися: сульфат гідроксиламіну, гідразингідрат, гідрохлорид

семікарбазиду і тіосемікарбазид) (табл. 2.10).

1,11-Диметил-8,18-дибром-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[g,o]-4,14-діокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-діон (2.57)

До суспензії 0,2 г (0,302 ммоль) макроциклу **2.27** і 0,033 г (0,604 ммоль) метилату натрію в 30 мл 1,4-діоксану при перемішуванні додавали 0,03 мл (0,302 ммоль) диметилсульфату. Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі реакційну суміш виливали у воду, білий аморфний осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою, сушили і кристалізували з діоксану. Вихід **2.57** становить 0,137 г (66%).

Аналогічно синтезовані **2.56**, **2.58** (табл. 2.10).

Син-ізомер оксиму 2-метиламіно-5-бромбензофенону (2.61)

До суміші 10 г (0,034 моль) 2-метиламіно-5-бромбензофенону (**2.60**) і 5,6 г (0,034 моль) сірчаноокислого гідроксиламіну у 50 мл етанолу додавали водний розчин гідроксиду натрію (1,38 г в 5 мл води). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин, після чого виливали у воду і підкислювали до рН ~ 7. Білий осад фільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з суміші бензол-гексан. Отримували 8,9 г (86%) *син*-ізомеру оксиму 2-метиламіно-5-бромбензофенону **2.61**, $T_{\text{топл.}}$ 155-157 °С. ІЧ-спектр (CHCl_3), γ , см^{-1} : 3555 (O-H), 3430 (N-H), 1590 (C = N). УФ спектр (EtOH), λ_{max} (lg ϵ): 250 нм (4,29), 319 нм (3,27). Мас-спектр, m/z : 304 $[\text{M}]^+$, 286 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 272 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NO}]^+$, 271 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 207 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-\text{Br}]^+$, 193 $[\text{M}-\text{H}_2\text{NO}-\text{Br}]^+$.

1-Метил-7-бром-5-феніл-1,3-дигідро-2H-3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-он (2.62) і 1-метил-8-бром-1,3-дигідро-6-феніл-2H-4,1,5-бензоксадіазоцин-2-он (2.63)

До розчину 10 г (0,033 моль) *син*-ізомеру оксиму 2-метиламіно-5-бромбензофенону (**2.60**) в 10 мл 1,4-діоксану при перемішуванні поперемінно додавали 2,7 мл (0,033 моль) хлорацетилхлориду і розчин гідроксиду натрію (2,64 г в 10 мл води) так, щоб середовище залишалася нейтральним або

слаболужним, а температура не піднімалася вище 5°C. Після перемішування протягом 2-2,5 годин реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили. Дробною кристалізацією з суміші бензол-гексан отримували 1,036 г (18,2%) сполуки **2.62** і 4,27 г (75%) сполуки **2.63**. Властивості **2.62** описані в [29]. Для сполуки **2.63**: $T_{\text{топл.}}$ 140-142 °C. ІЧ-спектр (CHCl_3), γ , cm^{-1} 1650 (C = O), 1585 (C = N). УФ-спектр (EtOH), λ_{max} (lg ϵ): 224 нм (4,45), 285 нм (3,52). Мас-спектр, m/z : 344 $[\text{M}]^+$, 314 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}]^+$, 299 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$, 286 $[\text{M}-\text{COCH}_2\text{O}]^+$, 272 $[\text{M}-\text{COCH}_2\text{ON}]^+$, 207 $[\text{M}-\text{COCH}_2\text{O}-\text{Br}]^+$, 193 $[\text{M}-\text{COCH}_2\text{ON}-\text{Br}]^+$.

Син-ізомер N-(2-аміно-5-бромдифенілметилєн)аміноксиоцтової кислоти (2.65)

До розчину 5 г (0,014 моль) метилового ефіру N-(2-аміно-5-бромдифенілметилєн)аміноксиоцтової кислоти (*син*-ізомер) (**2.37**) в 15 мл 1,4-діоксану додавали водний розчин NaOH (0,84 г в 2 мл води). Отриману суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 0,5 години. Реакційну суміш виливали у воду рН доводили ~ 7 , білий осад фільтрували, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші бензол-гексан. Отримували 4 г (82%) сполуки **2.65**, $T_{\text{топл.}}$ 170-172 °C. ІЧ спектр (CHCl_3), γ , cm^{-1} : 3445 (NH_2 антисім.), 3340 (NH_2 сім.), 1725 (C = O), 1620 (C = N). УФ-спектр (EtOH), λ_{max} (lg ϵ): 246 нм (4,11), 318 нм (3,12). Мас-спектр, m/z : 348 $[\text{M}]^+$, 272 $[\text{M}-\text{OHCH}_2\text{COOH}]^+$, 257 $[\text{M}-\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}]^+$, 193 $[\text{M}-\text{OHCH}_2\text{COOH}-\text{Br}]^+$, 178 $[\text{M}-\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}-\text{Br}]^+$.

Кислотний гідроліз макроциклу 2.27

До розчину 1 г (0,0015 моль) сполуки **2.27** в 7 мл 1,4-діоксану додавали 2 мл 37% соляної кислоти. Отриману суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш виливали у воду, осад фільтрували, промивали водою, сушили, розчиняли у 10 мл суміші бензол-гексан (1: 1). Осад, який не розчиняється відокремлювали фільтруванням і

крісталізували з бензолу. Отримували 0,131 г (25%) сполуки **2.65**. Матковий розчин випаровували, осад фільтрували і кристалізували з гексану. Отримували 0,113 г (27,4%) 2-аміно-5-бромбензофенону (**2.2**).

Лужний гідроліз макроциклу 2.27

До розчину 1 г (0,0015 моль) сполуки **2.27** в 5 мл 1,4-діоксану додавали водний розчин гідроксиду натрію (0,4 г в 2 мл води). Отриману суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 год. Реакційну суміш виливали у воду, осад фільтрували, промивали водою, сушили, кристалізували з гексану. Отримували 0,613 г (74%) сполуки **2.2**.

Макроцикл **2.40** був синтезований виходячи з 2-аміно-5-бром-2'-хлорбензофенону, аналогічно описаному вище для **2.26-2.30**, однак без виділення проміжних продуктів (оксиму і його 2-хлорацетамідопохідного).

***Син-* (2.68 а) і *анти-* (2.68 б) ізомери 3-хлорпропіонілоксиіміну-5-метил-2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенону**

1. 3 син-ізомеру оксиму 2-аміно-5-метилбензофенону (2.6 а)

До суспензії 1 г (0,0044 моль) 2-аміно-5-метилбензофенону (**2.6 а**) в 20 мл діоксану при перемішуванні додавали 1,5 мл (0,0157 моль) β -хлорпропіонілхлориду так, щоб температура не піднімалася вище 5 °С. Після перемішування протягом 2 - 2,5 год. реакційну суміш виливали у воду. Осад відокремлювали, промивали водою, сушили, хроматографували на силікагелі, використовуючи бензол як елюент. Після кристалізації з гексану вихід *син*-ізомеру оксііміну **2.68 а** - 0,537 г (60%), $T_{\text{топл.}}$ 113-115 °С. Вихід *анти*-ізомеру оксііміну **2.68 б** - 0,269 г (30%), $T_{\text{топл.}}$ 82-87 °С.

***Анти*-ізомер оксиму 2-(3-хлорпропіоніламіно)-5-метилбензофенону (2.76 б).**

До розчину 1,34 г (0,0033 моль) *анти*-ізомеру 3-хлорпропіонілоксиіміну 5-метил-2-(3-хлорпропіоніл)амінобензофенону (**2.68 б**) в 15 мл діоксану додавали 5 мл водного аміаку. Утворену суспензію перемішували протягом

півгодини, потім реакційну суміш виливали на воду, фільтрували білий осад, промивали водою, сушили, кристалізували з суміші бензол-гептан. Вихід *анти*-ізомеру оксиму 2-(3-хлорпропіоніламіно)-5-метилбензофенону (**2.76 б**) становить 0,9 г (87%), $T_{\text{топл.}}$ 96-98 °С.

9,20-Диметил-7,18-дифеніл-1,2,3,4,12,13,14,15-октагідродибензо[h,q]-5,16-діокса-[1,6,12,17]тетраазациклооктадецин-2,13-діон (2.80).

До розчину 0,754 г (0,0024 моль) *анти*-ізомеру оксиму 2-(3-хлорпропіоніламіно)-5-метилбензофенону (**2.76 б**) в 10 мл діоксану додавали розчин гідроксиду натрію (0,24 г в 5 мл води) (2,5-кратний надлишок). Після перемішування протягом 12 годин утворилася суспензія, фільтрували білий осад, промивали водою, сушили, кристалізували з діоксану. Вихід сполуки **2.80** становить 0,174 г (39%), $T_{\text{топл.}}$ 348-350 °С.

Синтез Yb-[Cl-L] (2.90)

До суспензії 0,03 г (0,0523 ммоль) макроциклу **2.31** в 25 мл ацетонітрилу додавали 0,027 г (0,058 ммоль) гексагідрату тринітрату ітербію. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин, потім упарювали, використовуючи ротаційний випарник. Сухий залишок кристалізували з ацетонітрилу. Вихід комплексу Yb-[Cl-L] (**2.90**) становить 0,045 г (83%).

Аналогічно одержували сполуки **2.81-2.89, 2.92**.

Список використаних джерел

1. Абеле Э, Лукевиц Э (2001) Фурановые и тиюфеновые оксимы: синтез, реакции и биологическая активность. Химия гетероциклических соединений 2:156-186.
2. Андрианов ВГ, Еремеев АВ (1990) Синтез фуразанов путём перегруппировки оксимов 3-ацил-1-окса-2-азолов. Химия гетероциклических соединений 11:1443-1459.
3. Trofimov BA, Mikhaleva AI (1994) Further development of the ketoxime-based pyrrole synthesis. Hetrocycles 37(2):1193-1232.
4. Korbonits D, Horvath K (1994) Synthesis of heterocycles from aminoamide oximes. Heterocycles 37(3):2051-2068.
5. Ogata M, Matsumoto H, Shimizu S et al (1986) Synthesis and antiviral activity of sulfonamidobenzophenone oximes and sulfonamidobenzamides. J Med Chem 29(3):417-423.
6. Heinisch G, Holzer W, Langer T, Lukavsky P (1996) Aryl diazinyll ketoximes: synthesis and configurational assignment. Heterocycles 43(1):151-172.
7. Evans D, Cracknell ME, Saunders JC et al (1987) Antianaphylactic benzophenones and related compounds. J Med Chem 30(8):1321-1327.
8. Cheung KS, Boisvert W, Lerner SA, Johnston M (1986) Chloroalanyl antibiotic peptides: antagonism of their antimicrobial effects by L-alanine and L-alanyl peptides in gram-negative bacteria. J Med Chem 29(10):2060-2068.
9. Sternbach LH, Reeder E (1961) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines.II. The reaarangement of 6-chloro-2-chloromethyl-4-phenylquinazoline 3-oxide into 2-amino derivatives of 7-chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide. J Org Chem 26(4):1111-1118.
10. Sternbach LH, Kaiser S, Reeder E (1960) Qunazoline 3-oxide structure of compounds previously described in the literature as 3,1,4-benzoxadiazepines.

- J Am Chem Soc 82(2):475-480.
11. Archer GA, Sternbach LH (1968) The chemistry of benzodiazepines. Chem Rev 68(6):747-784.
 12. Богатский АВ, Андронати СА (1970) Современное состояние химии 1,4-бенздиазепинов. Успехи химии 39(12):2217-2255.
 13. Stempel A, Douvan I, Sternbach LH (1968) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XLI. 1,3-Dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one 4-oxide previously described as 1,3-dihydro-2H-4,1,5-benzoxadiazocin-2-one. J Org Chem 33(7):2963-2966.
 14. Stempel A, Douvan I, Reeder E, Sternbach LH (1967) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXIV. 4,1,5-Benzoxadiazocin-2-ones, a novel ring system. J Org Chem 32(8):2417-2424.
 15. Андронати СА, Карасева ТЛ (1997) Успехи и перспективы в создании антиагрегационных средств (обзор). Хим-фарм журн 31(3):3-9.
 16. Andronati SA, Karaseva TL, Kabanova TA et al (1995) Arylhydrazones and phenylsemicarbazones of 2-aminobenzophenones as antithrombotic agents. Die Pharmazie 50(9):632-633.
 17. Кузьмина АВ (1988) Синтез, строение и свойства производных дибензо-[b,j][1,5,9,13]тетрааза-9,19-циклогексадекадиен-6,16-диона. Диссертация, Одесса.
 18. Sternbach LH, Reeder E, Keller O, Metlesics W (1961) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. III. Substituted 2-amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxides. J Org Chem 26(11):4488-4497.
 19. Field GF, Zally WJ, Sternbach LH (1965) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXVI. 1,2-Dihydroquinazoline 3-oxides. J Org Chem 30(11):3957-3959.
 20. Sternbach LH, Reeder E (1961) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. IV.

- Transformations of 7-chloro-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide. J Org Chem 26(12):4936-4941.
21. Auwers K, Jordan O (1924) Uber die Oxime des o-Aminobenzophenons und die Beckmann-sche Umlagerung. Ber. 57:800-808.
 22. Pritchard JG, Field GF, Raymond G et al (1966) Spectrometric investigation of complexes of copper(II) and anti-2-aminobenzophenone oximes, and characterization of the syn and anti forms. Appl Spectroscopy 20(6):363-371.
 23. Богатский АВ, Вихляев ЮИ, Андронати СА и др (1970) 1,4-Бенздиазепины и их производные. III. Синтез и корреляция между строением и фармакологической активностью производных 1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепин-2-она. Хим-фарм журн 4(1):5-9.
 24. Андронати КС (2000) Синтез, структура и свойства 3-гидрокси-, и 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. Диссертация, Физико-химический институт им.А.В. Богатского НАН Украины, Одесса.
 25. Bell SC, Childress SJ (1962) A rearrangement of 5-aryl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one 4-oxides. J Org Chem 27(5):1691-1695.
 26. Nishio M, Umezawa Y, Hirota M et al (1995) The CH/ π interaction: significance in molecular recognition. Tetrahedron 51(32):8665-8701.
 27. Gilli G, Borea PA, Bartolasi V, Sacerdoti M (1982) Qualitative and quantitative aspects in structure-activity relationships in benzodiazepines. Biochem Pharmacol 31:889.
 28. Dvorkin AA, Simonov YuA, Malinowsky TI et al (1982) 8-Chloro-1-methyl-6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-benzodiazocin-2-one. Acta Cryst 38:638-640.
 29. Андронати СА, Андронати КС, Нещадин ДП и др (1999) 5-Фенил-, 5-(o-хлор)фенил-1-метил-7-бром-3-окси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны и их инклюзивные комплексы с бензолом. Докл. НАН Украины 6: 149-155.
 30. Дворкин АА, Симонов ЮА, Богатский АВ и др (1982) Кристаллическая

и молекулярная структура 7-хлор-5-фенил-3-изопропил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Докл АН УССР 4:28-31.

31. Дворкин АА, Андронати СА, Гифейсман ТШ и др (1985) Строение 5-нитро-2-аминобензофенона. Докл АН УССР, Сер. Б 9:35-39.
32. Яворский АС, Дворкин АА, Павловский ВИ и др (1988) Строение *n*-нитрофенилгидразонов 2-аминобензофенонов. Теорет и эксперимент химия 24(5):553-562.
33. Buegg CE, Thomas JM, Sundraralingam M, Rao ST (1971) Stereochemistry of nucleic acids and their constituents. X* Solid-state base-stacking patterns in nucleic acid constituents and polynucleotides. Biopolymers 10(1):175-219.
34. Kovac T, Belin B, Fajdiga T, Sunjic V (1981) New synthesis of 7-bromo-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-(2'-pyridyl)-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one. J Het Chem 18:59-62.
35. Bell SC, Childress SJ (1964) Additional rearrangements of 5-phenyl-1,4-benzodiazepines. J Org Chem 29(2):506-507.
36. Зеленин КН, Кузнецова ОБ, Терентьев ПБ и др (1992) Кольчато-цепная таутомерия тиосемикарбазонов замещенных бензальдегидов и ацетофенонов в кислой среде. Химия гетероциклических соединений 12:1689-1697.
37. Яворский АС, Павловский ВИ, Андронати СА и др (1990) Синтез и структура изомерных *син*- и *анти*-2,4-динитрофенилгидразонов 2-ацетамидо-5-замещенных бензофенонов. Журн общ химии 60(2):354 - 360.
38. Choppin GR, Bünzli J-CG (1989) Luminescent probes, lanthanide probes in life, chemical and earth sciences. Theory and practice. Elsevier, Amsterdam.
39. Tsukube H, Shinoda S, Tamiaki H (2002) Recognition and sensing of chiral biological substrates via lanthanide coordination chemistry. Coord Chem Rev 226:227-234.
40. Tsukube H, Shinoda S (2002) Lanthanide complexes in molecular recognition

- and chirality sensing of biological substrates. *Chem Rev* 102(6):2389-2403.
41. Liu Sh, Edvards DS (2001) Bifunctional chelators for therapeutic lanthanide radiopharmaceuticals. *Bioconjugate Chem* 12(1):7-34.
 42. Lukes I, Kotek J, Vojtisek P, Hermann P (2001) Complexes of tetraazacycles bearing methylphosphinic/phosphonic acid pendant arms with copper(II), zinc(II), and lanthanides(III). A comparison with their acetic acid analogues. *Coord Chem Rev* 216-217:287-312.
 43. Jin L, Plancherel D, Bünzli J-CG (1988) Complexes of lanthanoid salts with macrocyclic ligands. Part 32. Synthesis and characterization of the complexes between lanthanoid nitrates and a tetraoxadiazia macrocycle. *Inorg Chim Acta* 144:269-273.
 44. McGlynn SP, Azumi T, Kinoshita M (1969) Molecular spectroscopy of the triplet state. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
 45. Shevchuk SV, Rusakova NV, Turianskaya AM et al (1998) Infrared luminescence of ytterbium ion in complexes with calix[4]resorcinarenes. *J Fluorescence* 8(3):225-228.
 46. Lamture JB, Zhou ZH, Kumar AS, Wensel TG (1995) Luminescence properties of terbium(III) complexes with 4-substituted dipicolinic acid analogues. *Inorg Chem* 34(4):864-869.
 47. Meshkova SB (2000) The dependence of the luminescence intensity of lanthanide complexes with β -diketones on the ligand form. *J. Fluorescence* 10(4):333-337.

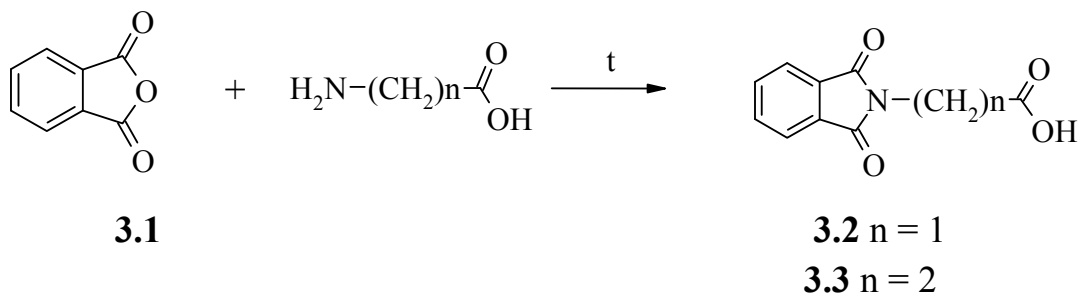
Розділ 3

3 Похідні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

3.1 Синтез вихідних сполук

(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)алкілкарбонові кислоти (**3.2** - **3.3**) отримували сплавленням при 180-220 °С фталевого ангідриду **3.1** з відповідними амінокислотами [1] (схема 3.1) (табл. 3.1).

Схема 3.1



Будову сполук **3.2-3.3** підтверджено методами ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії і спектроскопії ^1H -ЯМР.

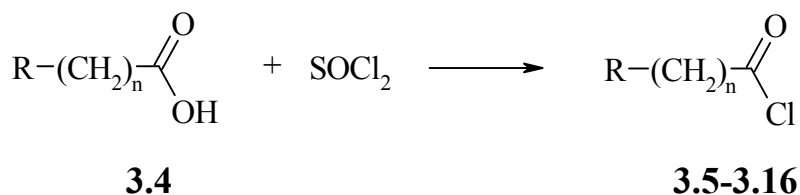
Таблиця 3.1

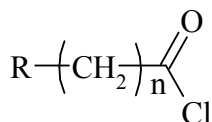
(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)алкілкарбонові кислоти (**3.2**, **3.3**)

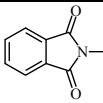
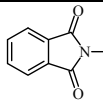


№	n	Ттопл, °С.	Вихід %	m/z	^1H -ЯМР, мд (DMSO-d ₆)
3.2	1	199-201	80	205	4,45; с 2H (CH ₂) 7,87-7,90; м 2H (ароматич.) 7,73-7,77; м 2H (ароматич.)
3.3	2	148-150	88	219	2,66-2,71; т 2H (NCH ₂) 3,94-3,99; т 2H (CH ₂ COOH) 7,74-7,86; м 4H (ароматич.)

Хлорангідриди карбонових кислот, отримували взаємодією відповідних кислот з хлористим тіонілом. Видаляючи надлишок тіонілхлориду, отримані хлорангідриди використовували в подальших синтезах без очищення і виділення (Схема 3.2) (табл. 3.2) [2]:

Схема 3.2

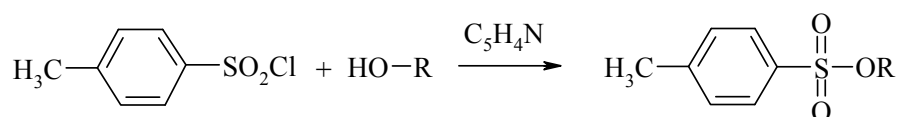




№	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10	3.11	3.12	3.13	3.14	3.15	3.16
n	1	4	5	6	10	12	14	16	1	2	0	2
R	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃				

Алкілтозилати отримували взаємодією тозилхлориду з відповідними спиртами при охолодженні в присутності піридину (Схема 3.3).

Схема 3.3



3.17-3.19

3.17 R = (CH₂)₅CH₃; **3.18** R = (CH₂)₁₁CH₃; **3.19** R = (CH₂)₁₅CH₃

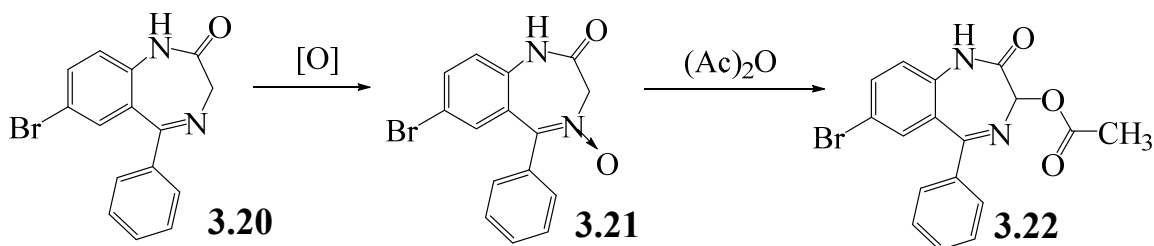
3.2 Синтез 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

Відомо кілька методів синтезу 3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів. Найбільш популярні засновані на отриманні 3-ацетоксипохідного і його лужному гідролізі [3-7].

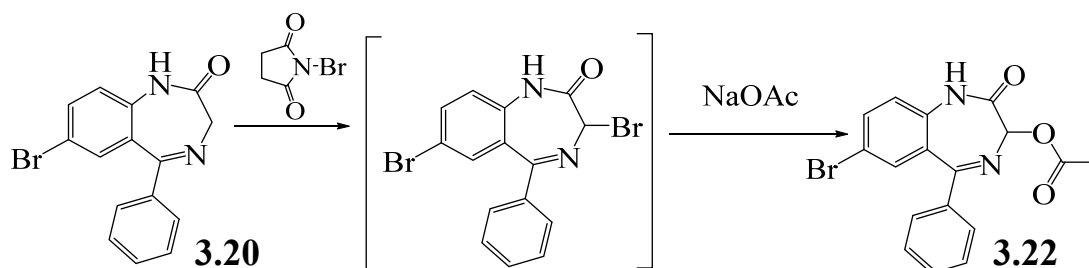
3-Ацетоксипохідне **3.22** отримують двома методами:

Метод 1 піддаючи перегрупуванню Полоновського 4-оксид-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.21** (Схема 3.4) [3, 5, 6, 8-20]:

Схема 3.4

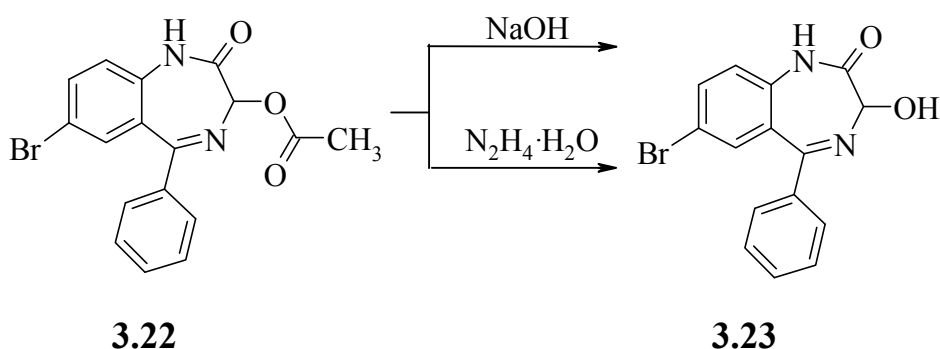


Метод 2 взаємодією незаміщених в третьому положенні 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіну **3.20** з N-бром- або N-хлорсукцинімідом, відповідно, в присутності ацетату натрію в оцтовій кислоті (Схема 3.5) [21].



7-Бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.23) отримують гідролізом 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.22). В якості основи може бути використаний гідроксид натрію або гідазингідрат (Схема 3.6).

Схема 3.6



Метод І.1: лужний гідроліз проводили в етиловому спирті при кімнатній температурі, використовуючи водний 4N розчин гідроксиду натрію. Утворену натрієву сіль 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону обробляли розчином оцтової кислоти і отримували 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.23).

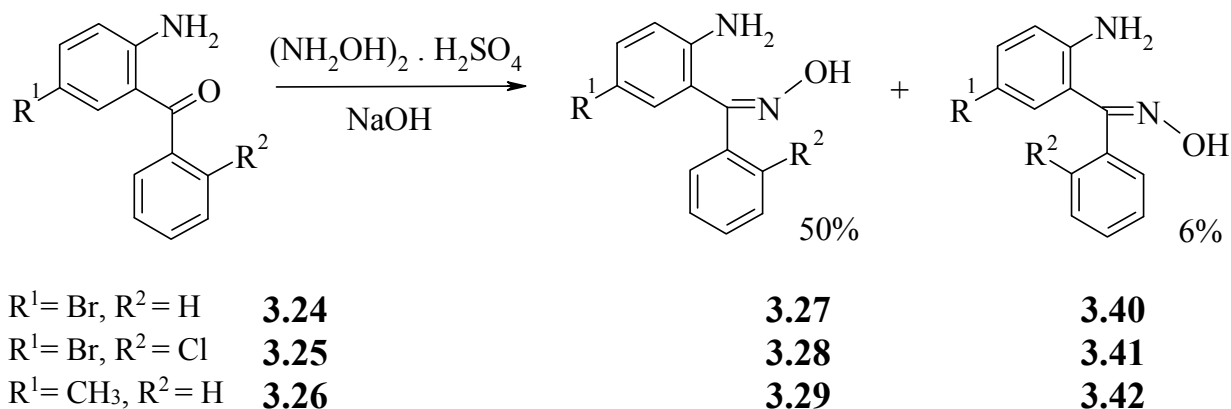
Метод І.2: гідазиноліз проводили в хлороформі при кімнатній температурі.

Гідазиноліз є більш зручним методом отримання 3-гідроксипохідного в порівнянні з лужним гідролізом. Перевага гідазинолізу полягає в одностадійності процесу, більш м'яких умовах проведення реакції і більш високому виході продукту. При гідазинолізі 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону вихід 3-гідрокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону 3.23 становить 97%, а в разі лужного гідролізу - 90% (табл. 3.3).

Метод II.

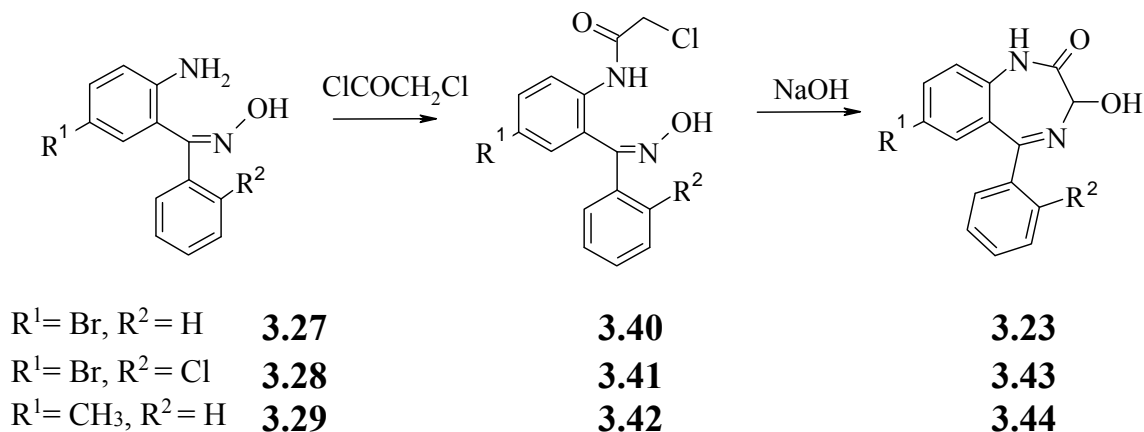
3-Гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **3.23**, **3.43**, **3.44** також отримували, виходячи з α -оксиму відповідних 2-амінобензофенонів **3.32-3.34**, які отримували конденсацією 2-амінобензофенонів з гідроксиламіном. Побічним продуктом реакції є β -оксим **3.40-3.42** (Схема 3.7).

Схема 3.7



Ацилуванням α -оксимів **3.24-3.26** по Шоттен-Бауману отримували α -оксими 2-хлорацетамідобензофенонів **3.27-3.29**, які циклізуються в 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **3.23**, **3.43**, **3.44** при дії дворазового надлишку гідроксиду натрію (табл. 3.3) (Схема 3.8).

Схема 3.8



Структуру отриманих α -, β -оксимів, α -оксимів 2-хлорацетамідобензофенонів, 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів підтверджено даними мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії і спектроскопії ¹H- ЯМР, одержані показники збігаються з літературними даними [8, 9, 22, 23].

Контроль за ходом реакції і чистоту синтезованих сполук здійснювали методом тонкошарової хроматографії.

Таблиця 3.3

3-Гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (3.23, 3.43, 3.44)

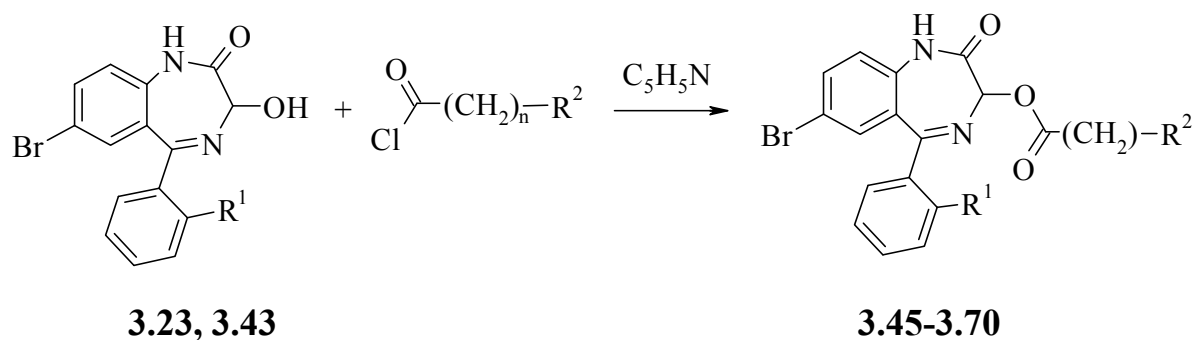
№	R ¹	R ²	T _{топл} , °C	Вихід, %		
				Метод I.1	Метод I.2	Метод II
3.23	Br	H	217-221	97	90	65
3.43	Br	Cl	150-153	-	-	70
3.44	CH ₃	H	212-213	-	-	62

3.3 Синтез 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

3-Ацилоксипохідні можуть бути отримані ацилуванням 4-оксиду-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону або 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону хлорангідрідами або ангідридами карбонових кислот [3, 5, 8-20, 24].

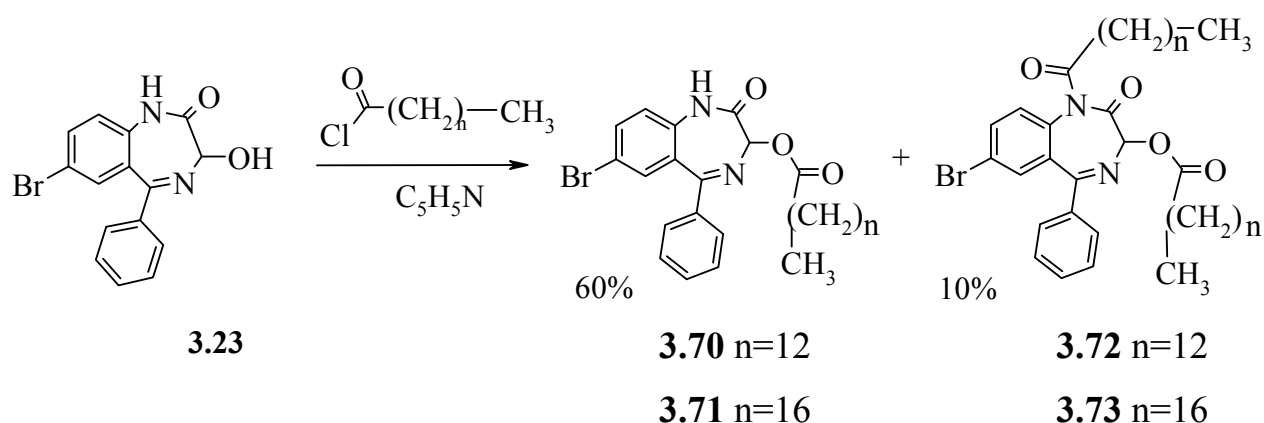
На прикладі отримання 3-додецилкарбонілокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону були підібрані умови ацилування 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону хлорангідридом лаурилової кислоти. Використання більш ніж 1,1-кратного надлишку хлорангідриду призводить до різкого зниження виходу цільового продукту. Ймовірно, це пов'язане з утворенням суміші, яка важко розділяється: 3-ацилокси- і 1-ацил-3-ацилоксипохідних у вигляді маслоподібних продуктів, які не піддаються кристалізації. Проведення реакції ацилування при кімнатній або більш високій температурі, також призводило до осмолення реакційної суміші і значного зниження виходу цільового продукту. Використання в якості основи, триетиламіну, різко знижувало вихід 3-ацилоксипохідного.

Синтез 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.45-3.70** здійснювали ацилуванням 3-гідроксипохідних **3.22** і **3.43** хлорангідрідами відповідних карбонових кислот в присутності піридину в безводному хлороформі при 0-5 °C (табл. 3.4-3.6) (Схема 3.9).



Утворення моно- і діацильних похідних підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР. Виділити моно- (**3.71**, **3.72**) і діацильні- (**3.73**, **3.74**) похідні вдалося тільки в разі ацилювання 7-бром-5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.23**) хлорангідрідами міристинової і стеаринової кислот (Схема 3.10).

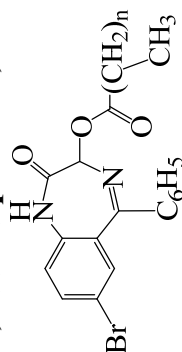
Схема 3.10



Будову одержаних 3-ацилокси- **3.27**, **3.43-3.71** та 1-ацил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.72**, **3.73** підтверджено методами ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР (табл. 3.7).

Таблиця 3.4

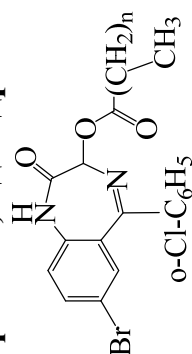
3-Ацилокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.22, 3.45-3.52)



№	n	Т _{топл.} , °C	Вихід, %	Мас, M/Z	¹H-ЯМР, м.д. (CDCl₃)			
					CH аліфат	C(3)-H	NH	CH аром
3.22	0	242-245 Т топл. літ. = 237-239 [25]	80	373	(DMSO-d6) 2,21 с 3H (CH₃)	5,76 с 1H	11,1 с 1H	7,26-7,82 м 8H
3.45	1	242-248	33	386	(DMSO-d6) 2,55-2,61 м 2H (CH₂) 1,18-1,22 т 3H (CH₃)	5,82 с 1H	11,02 с 1H	7,27-7,68 м 8H
3.46	2	155-157	35	403	2,53-2,65 м 2H (OCO-CH₂-CH₂-CH₃) 1,76-1,81 секстет 2H (OCO-CH₂-CH₂-CH₃) 1,02-1,05 т 3H (CH₃)	5,97 с 1H	8,92 с 1H	7,08-7,65 м 8H
3.47	3	150-152	36	417	2,49-2,60 м 2H (OCO-CH₂-CH₂-CH₃) 1,65-1,71 пентет 2H (OCO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,34-1,42 пентет 2H (OCO-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,87-0,90 т 3H (CH₃)	5,90 с 1H	9,42 с 1H	7,11-7,63 м 8H
3.48	4	159-164	31	429	2,57-2,62 м 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₃) 1,73-1,79 пентет 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,35-1,36, м 4H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,88-0,92 т 3H (CH₃)	5,95 с 1H	9,53 с 1H	7,10-7,64 м 8H
3.49	5	134-138	15	443	2,57-2,62 м 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₃) 1,73-1,79 пентет 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,30-1,42 м 6H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,86-0,91 т 3H (CH₃)	5,95 с 1H	9,55 с 1H	7,10-7,64 м 8H
3.50	6	136-138	30	457	2,58-2,64 м 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₃) 1,71-1,80 пентет 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,30-1,41 м 8H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,87-0,91 т 3H (CH₃)	5,97 с 1H	9,51 с 1H	7,11-7,66 м 8H
3.51	10	118-121	20	513	2,57-2,62, м 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₃) 1,69-1,77 пентет 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,25, м 16H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,84-0,89 т 3H (CH₃)	5,95 с 1H	9,45 с 1H	7,10-7,64 м 8H
3.52	14	165-169	25	569	2,57-2,62 м 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₃) 1,70-1,78 пентет 2H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 1,24 м 24H (OCOCH₂-CH₂-CH₂-CH₃) 0,84-0,89 т 3H (CH₃)	5,95 с 1H	9,45 с 1H	7,10-7,64 м 8H

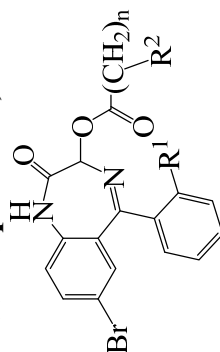
Таблиця 3.5

3-Ацилокси-7-бром-5-(2-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.53-3.62)



№	n	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Мас, M/Z	¹ H-ЯМР, м.д. (CDCl ₃)			
					CH аніфат	C(3)-H	NH	CH аром
3.53	0	279-281Т пл. лит. = 288-290 [8]	70	407	(DMSO-d6) 2,19 c 3H (CH ₃)	5,82 c 1H	11,23 c 1H	7,09-7,78 м 7H
3.54	1	267-269Т пл. лит. = 263-264 [8]	55	421	2,59-2,67 м 2H (CH ₂)? 1,22-1,27 т (CH ₃)	6,03 c 1H	9,37 c 1H	7,10-7,63 м 7H
3.55	2	155-157	35	435	2,53-2,65 м 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,76-1,81 секстет 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,02-1,05 т 3H (CH ₃)	5,97 c 1H	8,92 c 1H	7,08-7,65 м 8H
3.56	3	186-188	45	451	2,56-2,68 м 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,73-1,78 пентет 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,42-1,49 пентет 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,94-0,97 т 3H (CH ₃)	6,04 c 1H	9,19 c 1H	7,33-7,58 м 7H
3.57	4	204-206	50	463	2,51-2,68 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,70-1,80 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,37 м 4H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,87-0,92 т 3H (CH ₃)	6,02 c 1H	9,48 c 1H	7,09-7,62 м 7H
3.58	5	158-160	48	477	2,56-2,63 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,72-1,77 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,32 м 6H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,86-0,91 т 3H (CH ₃)	6,03 c 1H	8,71 c 1H	7,06-7,64 м 7H
3.59	6	131-133	25	491	2,56-2,63 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,70-1,78 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,25 м 8H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	6,02 c 1H	9,31 c 1H	7,09-7,63 м 7H
3.60	10	98-101	32	547	2,54-2,62 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,70-1,77 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,25 м 18H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,83-0,89 т 3H (CH ₃)	6,01 c 1H	9,21; c 1H	7,07-7,62 м 7H
3.61	12	127-130	41	575	2,53-2,63 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,71-1,78 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,25 м 20H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	6,02 c 1H	9,24 c 1H	7,09-7,62 м 7H
3.62	14	114-117	37	603	2,56-2,63 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 1,71-1,78 пентет 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 1,25 м 24H (OCOCH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	6,02 c 1H	9,11 c 1H	7,08-7,63 м 7H

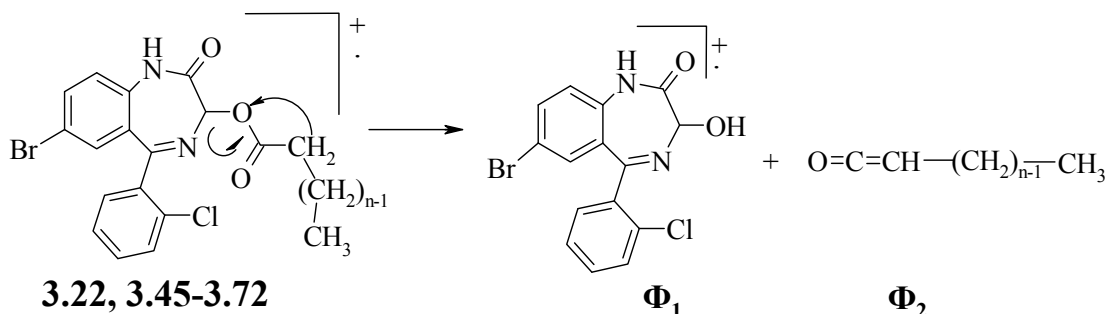
3-Ацилокси-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.63-3.70)



№	R ¹	R ₂	n	Т топл., °C	Вихід, %	Мас, M/Z	¹ H-ЯМР, м.д. (CDCl ₃)			
							CH аліфат	C(3)-H	NH	CH аром
3.63	H		1	249-256	82,6	518	4,71-4,87 кв 2H (CH ₂)	6,01 с 1H	9,97 с 1H	7,19-7,91 м 8H
3.64	H		2	258-259	72,7	532	4,07-4,12 т 2H (CH ₂ COO) 3,04-3,08 т 2H (NCH ₂)	5,95 с 1H	9,08 с 1H	7,08-7,86 м 8H
3.65	Cl		1	258-260	76,8	552	4,70-4,85 кв 2H (CH ₂)	6,06 с 1H	9,59 с 1H	7,15-7,90 м 7H
3.66	Cl		2	252-256	61,5	566	3,88-3,91 т 2H (CH ₂ COO) 2,92-2,96 т 2H (NCH ₂)	5,81 с 1H	11,26 с 1H	7,09-7,86 м 7H
3.67	H		0	126-134	33	441	2,60-2,69 м 1H (CO-CH) 1,25-2,16 м 10H	5,95 с 1H	9,67 с 1H	7,10-7,65 м 8H
3.68	H		2	219-224	42	469	2,58-2,64 м 2H (CO-CH ₂) 0,84-1,76 м 13H	5,95 с 1H	9,39 с 1H	7,10-7,65 м 8H
3.69	Cl		0	178-185	24	477	2,60-2,67 м 1H (CO-CH) 1,28-2,16 м 10H	6,01 с 1H	9,36 с 1H	7,08-7,61 м 7H
3.70	Cl		2	143-150	50	503	2,65-2,51 м 2H (CO-CH ₂) 0,88-2,65 м 13H	6,01 с 1H	9,26 с 1H	7,08-7,62 м 8H

У мас-спектрах 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.22**, **3.45-3.72** і 1-ацил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.73**, **3.73**, які зареєстровані методом FAB, присутній інтенсивний пік протонowanego іону $[M+H]^+$. У мас-спектрах 3-ацилоксипохідних **3.22**, **3.45-3.72**, зареєстрованих методом електронного удару, пік молекулярного іону відсутній, так як відбувається фрагментація по ефірному зв'язку, яка супроводжується міграцією протону. В результаті цього утворюється відповідний кетен (Φ_2) і молекулярний іон 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (Φ_1) (Схема 3.11).

Схема 3.11



В УФ спектрах 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.22**, **3.45-3.72**) присутні два максимуми поглинання. Перший максимум в області 230-232 нм відповідає π - π^* переходам електронів ароматичних кілець, а довгохвильовий максимум в області 316-318 нм - π - π^* і n - π^* переходам електронів азометинового зв'язку, спряженого з ароматичними групами і амідним фрагментом, що узгоджується з уже відомими даними [8, 18, 26].

У спектрах ^1H -ЯМР 1-ацил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.73**, **3.74** відсутній сигнал амідного протону, характерний для моноацильного похідного (9,42 м.д.) (рис. 3.1, 3.2). Для діацильних похідних характерна наявність двох мультиплетів в області 2,84-3,31 і 2,64-3,10 м.д., відповідно. Ці сигнали відповідають двом протонам α - CH_2 групи в першому положенні. Протон біля атому вуглецю в третьому положенні бенздіазепінового циклу в спектрах ^1H -ЯМР фіксується як синглет (6,04 м.д.). Ймовірно, причиною такої нееквівалентності протонів першої CH_2 -групи є вплив інверсії 7-членного гетероциклу.

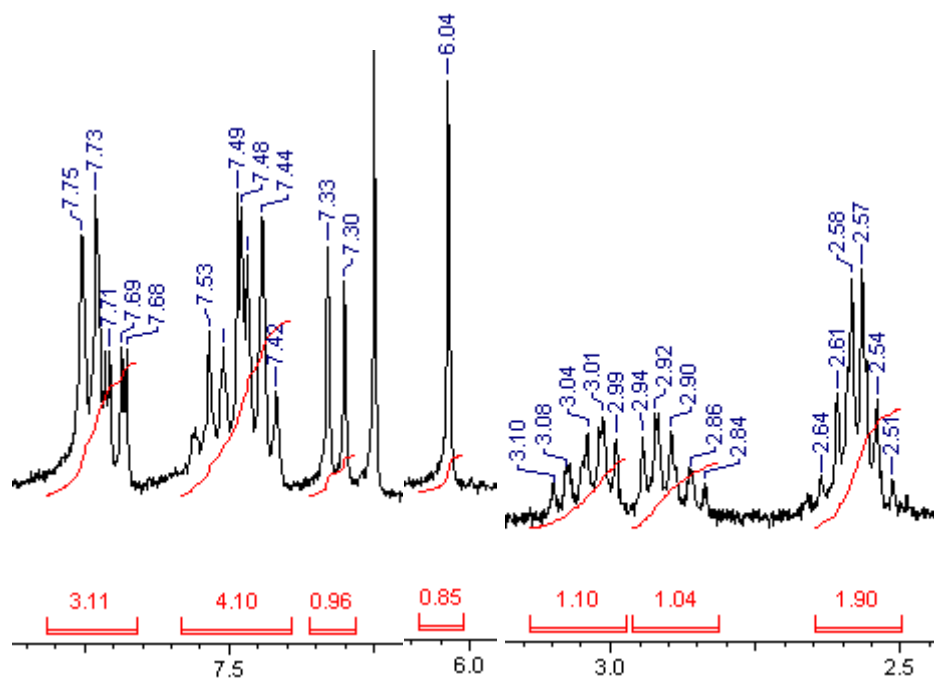


Рис. 3.1 Фрагмент спектру ^1H -ЯМР 7-бром-1-тридеканкарбоніл-3-тридеканоїлкарбонілокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.73)

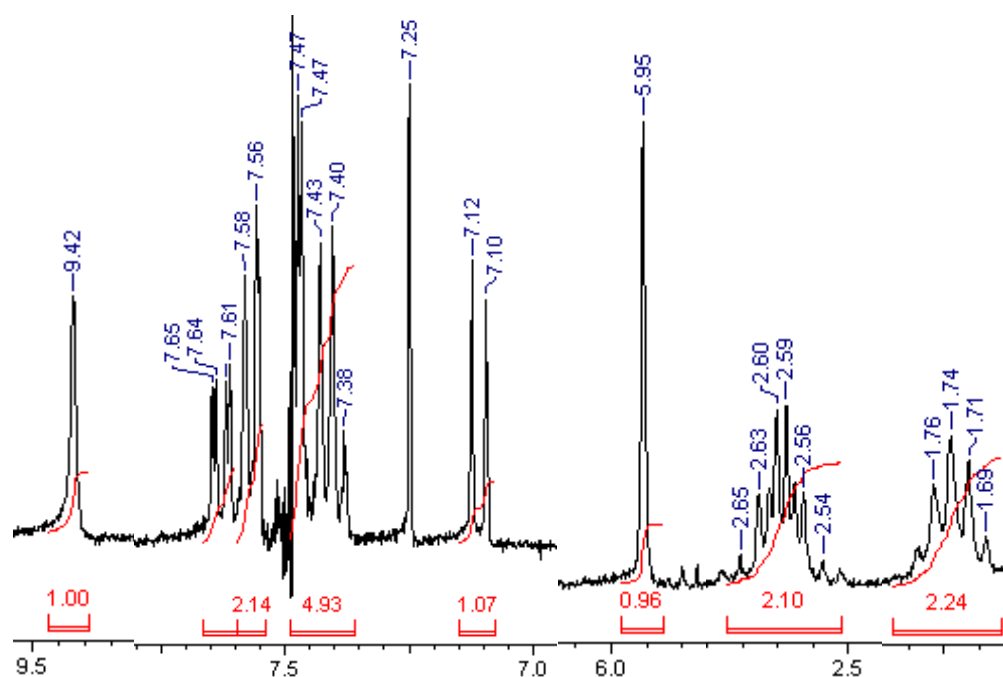


Рис. 3.2 Фрагмент спектру ^1H -ЯМР 7-бром-3-тридеканоїлкарбонілокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.71)

В ІЧ-спектрах 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.22, 3.45-3.72) присутні смуги поглинання, відповідні коливанням $\text{C}=\text{O}$ зв'язку амідної ($1680\text{--}1690\text{ см}^{-1}$) і ефірної ($1715\text{--}1725\text{ см}^{-1}$) груп, N-H зв'язку асоційованого ($3180\text{--}3190\text{ см}^{-1}$) і неасоційованого ($3370\text{--}3385\text{ см}^{-1}$) амідної

групи і C=N зв'язку азометинової групи ($1595\text{--}1610\text{ см}^{-1}$).

Відомо, що в розчинах 1,4-бенздіазепін-2-онів, незаміщених в першому положенні, утворюються міжмолекулярні водневі зв'язки між амідними фрагментами (рис. 3.3) [27].

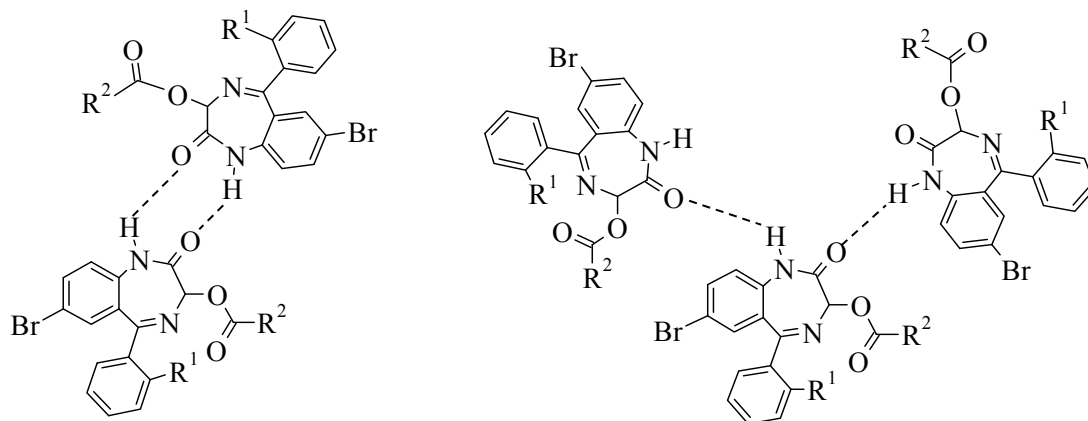


Рис. 3.3 Утворення циклічних або лінійних асоціатів за рахунок водневих зв'язків між амідними фрагментами 7-бром-3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів в розчині CCl_4 .

При вивченні ІЧ-спектрів ефіру каприлової кислоти **3.59** при 3-ьох концентраціях в розчині CCl_4 : 1×10^{-2} , 2×10^{-3} , 4×10^{-4} моль/л і товщині кювети 4, 10, 40 мм, відповідно, було встановлено, що при зниженні концентрації розчину відносна інтенсивність смуги при 3180 см^{-1} , що відповідає коливанням NH зв'язку асоційованої амідної групи зменшується, а відносна інтенсивність NH зв'язку вільної амідної групи при 3370 см^{-1} збільшується. Це свідчить про те, що сполука **3.59** утворює циклічні або лінійні асоціати за рахунок водневих зв'язків між амідними фрагментами. При розведенні такі асоціати руйнуються, що призводить до збільшення кількості вільних молекул і, як наслідок, збільшення відносної інтенсивності смуги, відповідної коливанням вільного N-H зв'язку і, відповідно, зменшення відносної інтенсивності смуги, відповідної коливанням асоційованого N-H зв'язку (рис. 3.4).

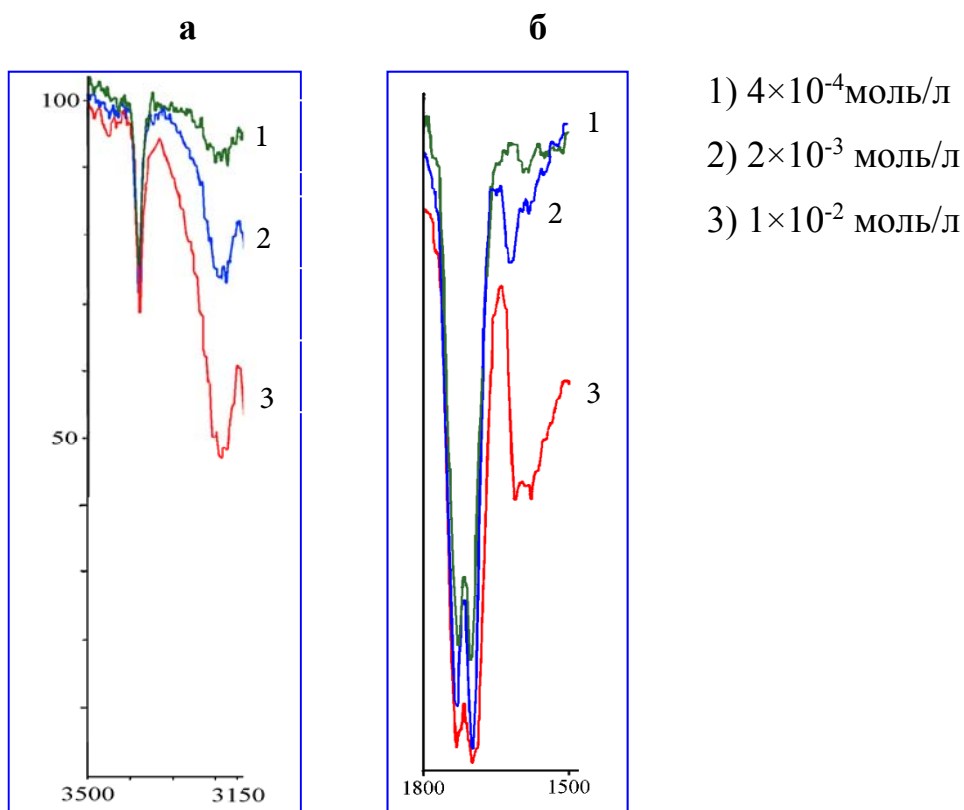


Рис. 3.4 ІЧ-спектри 7-бром-3-гексилкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.59**) при різних концентраціях в CCl_4 (**а** - область NH-зв'язку амідної групи; **б** – область C=O зв'язків амідної і ефірної карбонільної групи).

Методом рентгеноструктурного аналізу була встановлена молекулярна та кристалічна структура 7-бром-3-додecilкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.60**) (рис. 3.5). Остов молекули **3.60** подібний до остову феназепаму [28], його гідроксипохідних [39], лоразепаму [30], клоназепаму [31], 7-хлор-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону [32], бромазепаму [33].

Довжина подвійного зв'язку між атомами N(4)-C(5)=1,283 Å подібна до знайденої в цитованих роботах. У 7-членному гетероциклі делокалізація π -електронної щільності захоплює ділянку O(2)=C(2)-N(1)-C(1)-C(11)-C(5)-N(4). Зв'язки C(1)-C(3)=1,528(4) Å і C(3)-N(4)=1.427(4) Å в делокалізації участі не приймають. Конформація 7-членного циклу - ванна з двограними кутами між площиною, основою атомами N(1)C(2)N(4)C(5) і фрагментами

C(2)C(3)N(4) і N(1)C(10)C(11)C(5), рівними $58,2^\circ$ і $31,5^\circ$. Відстань C(3)-O(3) дорівнює $1,432 \text{ \AA}$, і цей зв'язок розташований екваторіально щодо циклу. Відстань C(31)-O(1) = $1,201 \text{ \AA}$, типове для подвійних зв'язків. У залишку лаурилової кислоти ($n=10$) відстані між атомами вуглецю знаходяться в межах $1,486 - 1,547 \text{ \AA}$, кути при атомах вуглецю в середньому дорівнюють $113,9^\circ$. Конформація по C-C зв'язкам у алкільному радикалі визначається послідовністю кутів (починаючи з C(31)-C(32) зв'язку): *-t, g, t, g, t, -t, -t, -g, -t*. Двогранний кут між конденсованими ароматичним фрагментом і фенільним замісником в п'ятому положенні дорівнює $85,6^\circ$, що близько до показника знайденого для феназепаму, $75,4^\circ$ і інших подібних структурах [28].

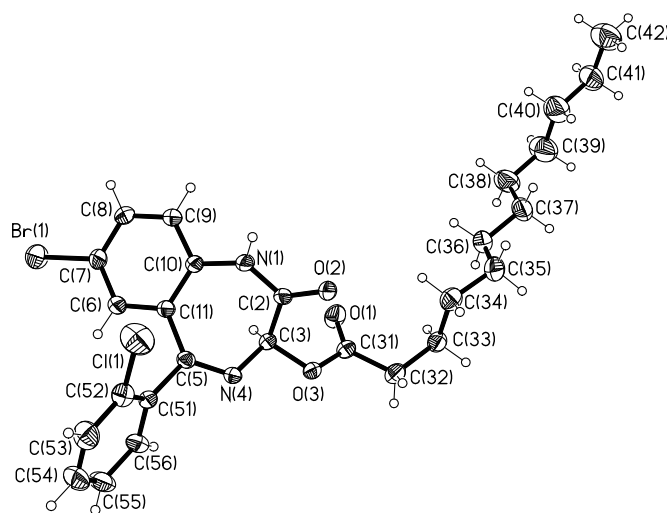


Рис. 3.5 Молекулярна структура 7-бром-3-додецилкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.60**).

У кристалі сполуки **3.60** аміногрупи двох молекул, пов'язаних центром симетрії, об'єднуються в димер (рис. 3.6) за рахунок водневих зв'язків з параметрами $N(1) \cdots O(2^*) = 2,837 \text{ \AA}$, $H \cdots O(2) = 2,02 \text{ \AA}$, кут при атомі водню дорівнює 159° . При цьому утворюється 8-членний цикл, описуваний як $R^2_2(8)$ в термінах роботи [34]. Інші контакти носять характер C-H \cdots O і C-H \cdots π взаємодій. Вони об'єднують димери в двомірну сітку.

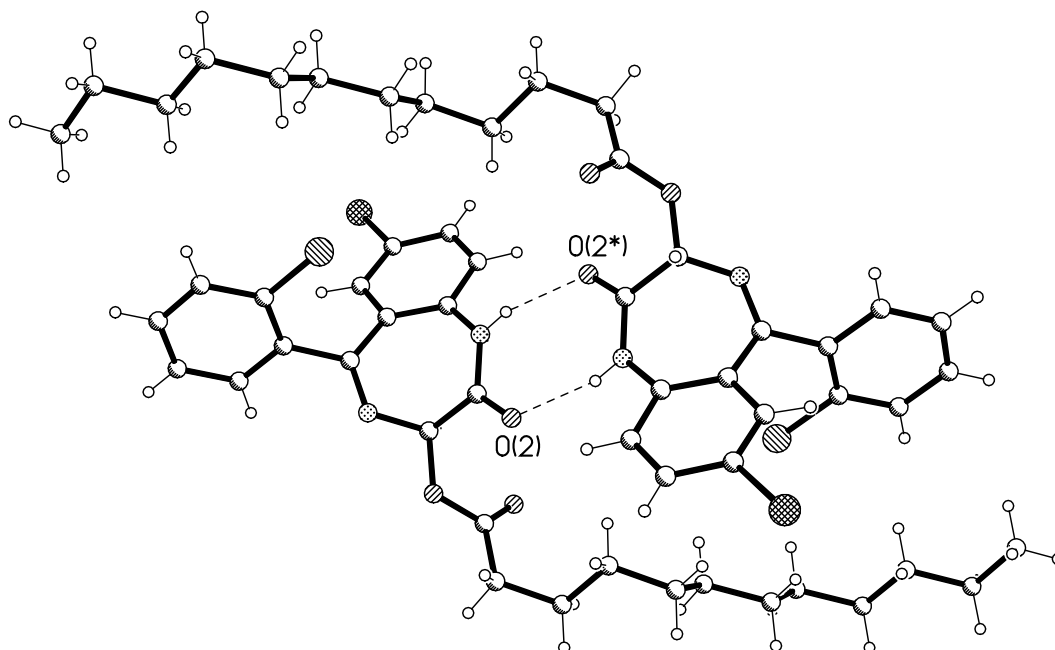


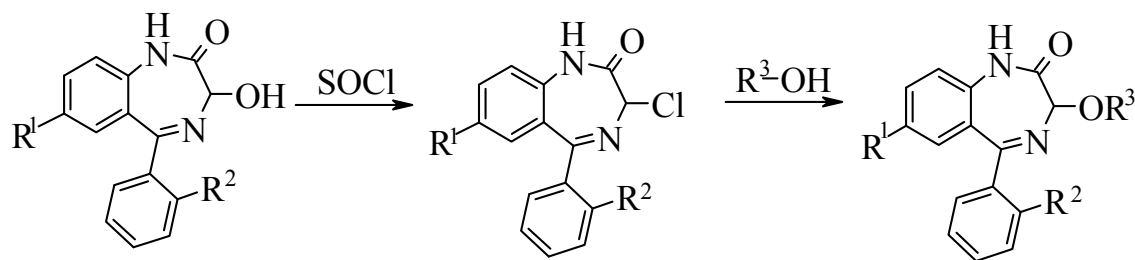
Рис. 3.6 Формування димерів в кристалі 7-бром-3-додecilкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.60**)

3.4 Синтез 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

З літературних даних встановлено, що синтезовано і вивчено досить невеликий ряд 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. З метою вивчення впливу характеру заступників у третьому і п'ятому положенні бенздіазепінового циклу на фармакологічні властивості і зв'язування з центральними бенздіазепіновими рецепторами (ЦБДР) нами синтезовані 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они.

3-Алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**3.78-3.95**) отримано взаємодією 3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.75-3.77**) з відповідними спиртами. 3-Хлорпохідні (**3.74-3.76**) отримували обробкою 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.23, 3.43, 3.44**) тіонілхлоридом (Схема 3.12):

Схема 3.12



$R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}$ **3.23**

3.75

3.78-3.94

$R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{Cl}$ **3.43**

3.76

(табл.3.5)

$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$ **3.44**

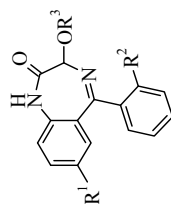
3.77

Отримані 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они були ідентифіковані методами ІЧ спектроскопії, мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР (табл. 3.8).



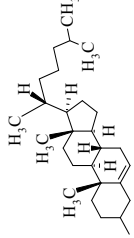
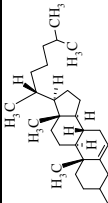
В ІЧ-спектрах отриманих 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.78-3.94**, записаних в таблетках KBr, спостерігаються смуги, відповідні коливанням NH зв'язку асоційованої амідної групи в області 3175-3210 cm^{-1} і C=O зв'язку в області 1683-1718 cm^{-1} . У разі сполук **3.85**, **3.86**, в спектрах присутня смуга, відповідна коливанням асоційованого OH зв'язку в області 3340 і 3411 cm^{-1} .

У спектрах ^1H -ЯМР 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.78-3.94** при 3.39 - 4.11 м.д. спостерігаються сигнали двох нееквівалентних протонів $\alpha\text{-CH}_2$ -групи в третьому положенні бенздіазепінового циклу. Ймовірна причина нееквівалентності даних протонів полягає у впливі інверсії бенздіазепінового циклу і хірального центру на ці протони.

3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.78 - 3.94)

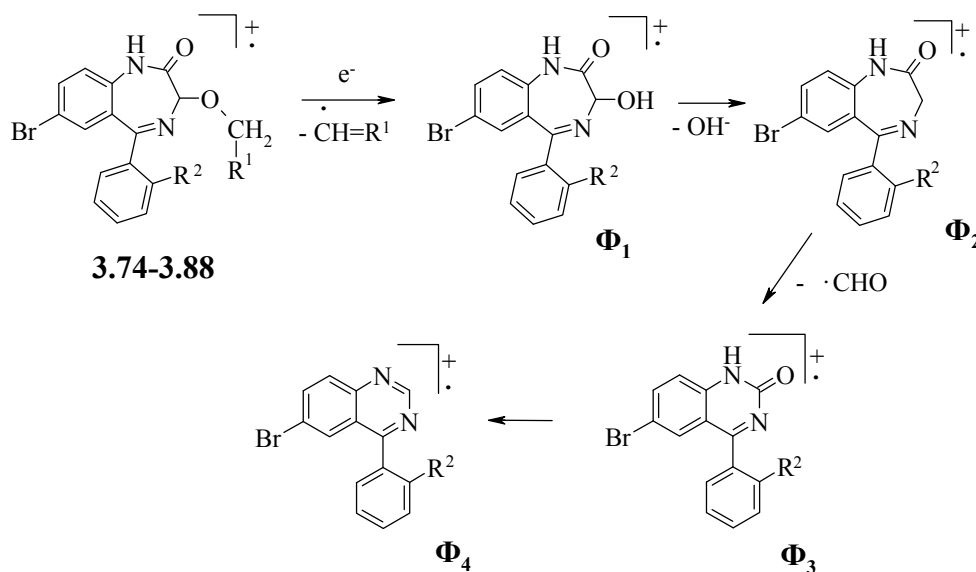


№	R¹	R²	R³	T _{топл} , °C	Вихід, %	Мас-спектр	¹H-ЯМР, м.д.			
							CH аліфат	CH аром	C(3)H	NH
3.78	Br	H	CH₃	290-292	40	344	DMSO, 3,46 c 3H (CH₃)	7,21-7,79 м 8H	4,66 c	10,82 c
3.79	Br	Cl	CH₃	196-198	60	378	DMSO, 4,63 c 3H (CH₃)	8,32-8,76 м 7H	5,90 c	5,90 c
3.80	Br	H	C₂H₅	218-222	52	358	CDCl₃, 3,66-4,08 2д 2H (CH₂) 1,37-1,41 т 3H (CH₃)	7,18-7,60 м 8H	4,77 c	9,78 c
3.81	Br	Cl	C₂H₅	205-208	60	392	CDCl₃, 3,65-4,11 2д 2H (CH₂) 1,35-1,40 т 3H (CH₃)	7,15-7,59 м 7H	4,82 c	10,04 c
3.82	CH₃	H	C₂H₅	215-216	40	294	CDCl₃, 3,63-4,08 2д 2H (CH₂) 2,21 c 3H (CH₃), 1,31-1,36 т 3H (CH₃)	7,17-7,62 м 7H	4,69 c	9,81 c
3.83	Br	Cl	C₃H₇	162-168	12	408	DMSO, 3,49-3,70 3,58-3,93 2м 2H (CH₂-CH₂-CH₃), 1,74-1,86 м 2H (CH₂-CH₂-CH₃), 1,00 т 3H (CH₃)	7,06-7,73 м 7H	4,76 c	10,91 c
3.84	Br	H	C₃H₇	224-226	66	374	CDCl₃, 3,58-3,93 2м 2H (CH₂-CH₂-CH₃), 1,61 м 2H (CH₂-CH₂-CH₃) 0,90 т 3H (CH₃)	7,16-7,61 м 8H	4,76 c	9,85 c
3.85	Br	H	(CH₂)₂OH	224-229	81	374	DMSO, 8,31 c 1H (OH) 3,58-3,84 м 4H (CH₂-CH₂)	7,21-7,80 м 8H	4,86 c	10,82 c
3.86	Br	Cl	(CH₂)₂OH	120-124	76	408	CDCl₃, 4,65 c 1H (OH) 3,61-3,83 м 4H (CH₂-CH₂)	7,07-7,75 м 7H	4,81 c	10,93 c
3.87	Br	H	(CH₂)₂OCH₃	208-212	66	388	CDCl₃, 3,92-4,17 2м 2H (O-CH₂-CH₂-OCH₃) 3,67-3,80 м 2H (O-CH₂-CH₂-OCH₃) 3,37 c 3H (CH₃)	7,15-7,61 м 8H	4,89 c	9,81 c
3.88	Br	Cl	(CH₂)₂OCH₃	179-188	30	422	CDCl₃, 3,90-4,18 2м 2H (O-CH₂-CH₂-OCH₃) 3,64-3,79 м 2H (O-CH₂-CH₂-OCH₃) 3,36 c 3H (CH₃)	7,13-7,59 м 7H	4,94 c	9,62 c

№	R ¹	R ²	R ³	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Мас-спектр	¹ H-ЯМР, м.д.		
							CH аліфат	CH аром	C(3)H
3.89	Br	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	193-197	65	386	DMSO, 3,52-3,78 кв 2H (O-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃), 1,57-1,64 пент 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1,34-1,43 секст 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0,90-0,94 т 3H (CH ₃)	7,20-7,79 м 8H	4,71 с
3.90	Br	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	182-184	70	421	DMSO 3,52-3,80 кв 2H (O-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃) 1,55-1,62 пент 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 1,38-1,43 секст 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,88-0,92 т 3H (CH ₃)	7,06-7,75 м 7H	4,77 с
3.91	Br	H		242-246	45	384	DMSO, 3,57-3,85 кв 2H (O-CH ₂ -C ₃ H ₅) 1,18-1,24 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,54-0,56 д 2H; 0,24-0,27 т 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)	7,18-7,60 м 8H	4,89 с
3.92	Br	Cl		220-223	40	418	DMSO, 3,39-3,64 кв 2H (O-CH ₂ -C ₃ H ₅) 1,05-1,11 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0,47-0,49 д 2H; 0,20 ум. с 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)	7,07-7,74 м 7H	4,81 с
3.93	Br	H		249-251	15	698	CDCl ₃ 5,40 м 1H (-O-CH-Hol) 0,67-2,61 м 46H	7,14-7,62 м 8H	4,92 с
3.94	Br	Cl		158-168	20	732	CDCl ₃ 5,36 м 1H (-O-CH-Hol) 0,68-2,59 м 46H	7,09-7,60 м 7H	4,98 с

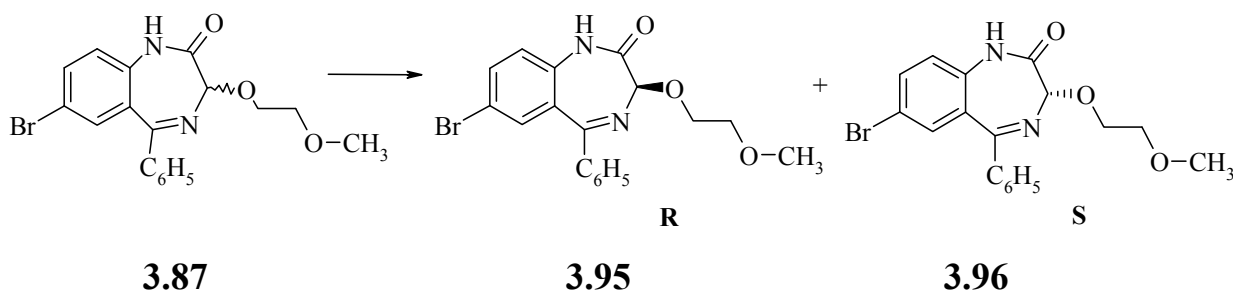
У мас-спектрах 3-алкоксипохідних, отриманих методом електронного удару, присутні малоінтенсивні піки молекулярних іонів відповідних простих ефірів. Ймовірна схема фрагментації сполук **3.78-3.94** включає в себе стадії послідовного відщеплення алкільного радикалу Φ_1 з міграцією протону на атом кисню, відщеплення гідроксильної групи Φ_2 , руйнування бенздіазепінового циклу, викликане відщепленням СНО-радикалу Φ_3 , і утворення молекулярного іону хіназоліну Φ_4 (Схема 3.13).

Схема 3.13



Методом напівпрепаративної ВЕРХ на хіральній колонці проф. Ж-Ф. Буйоном, П. Кардінаелем (Дослідницький інститут органічної хімії Університету Руана, Франція) було проведено поділ 7-бром-3(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.87**) на енантіомери **3.95** і **3.96**.

Схема 3.14



Абсолютна конфігурація R-енантіомеру (**3.95**) була встановлена методом рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.7).

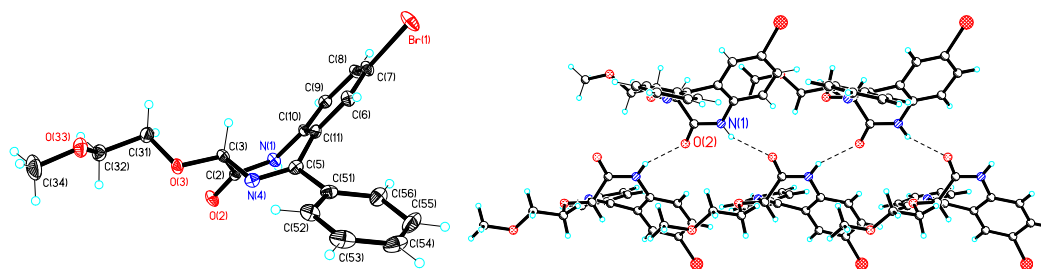


Рис. 3.7 Молекулярна структура та упаковка в кристалі R-7-бром-3(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.95**)

Остов молекули **3.95** є подібним до остову феназепаму [28], його гідроксипохідного [29], лоразепаму [30], клоназепаму [31], 7-хлор-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону [32], бромазепаму [33].

Подвійний зв'язок між атомами N(4)-C(5)=1.293 Å є подібним до знайденої в цитованих вище роботах [28, 29-33]. У 7-членному гетероциклі делокалізація π -електронної щільності захоплює ділянку O(2)=C(2)-N(1)-C(10)-C(11)-C(5)-N(4). Зв'язки C(2)-C(3)=1.530 Å і C(3)-N(4)=1.446 Å в делокалізації участі не приймають. Конформація 7-членного циклу - ванна з двогранными кутами між практично плоскою оновою гетероциклу N(1)C(2)N(4)C(5) і фрагментами C(2)C(3)N(4) і N(1)C(10)C(11)C(5), рівними 117.2° і 33.7°. Відстань C(3)-O(3) дорівнює 1.403 Å, і цей зв'язок розташований екваторіально щодо циклу. У метоксиетоксильному заміснику відстані між атомами O(3)-C(31)=1.434 Å, C(31)-C(32)=1.496 Å, C(32)-O(33)=1.425 Å, O(33)-C(34)=1.406 Å. Двогранний кут між конденсованим ароматичним фрагментом і фенільним замісником в п'ятому положенні дорівнює 58.6°, що близько до знайденого для феназепаму кута 75.4° [28], а також до кутів в інших подібних структурах.

Молекула **3.95** має R-конфігурацію зі значенням Flack-параметру - 0.0033 (56).

Завдяки міжмолекулярним водневим зв'язкам між групами N(1)-H \cdots O(2) = 2,958(2) Å (N-H = 0,82 Å, O \cdots H = 2,21(2) Å, кут при H = 153(2) °) молекули R-ізомеру **3.95** утворюють нескінченну стрічку. Слід зазначити, що не спостерігається утворення димеризованих асоціатів, що типово для

похідних 1,4-бенздіазепін-2-онів, незаміщених в першому положенні (рис. 3.7).

У кристалі молекули рацемату R,S-7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.87**) утворюють нескінченні ланцюги за рахунок утворення водневих зв'язків між амідною групою молекули з амідними групами двох сусідніх молекул з параметрами $\text{NH}\cdots\text{O} = 3,958 \text{ \AA}$ ($\text{NH} = 0,817 \text{ \AA}$, $\text{O}\cdots\text{H} = 2,205 \text{ \AA}$), аналогічно до R-енантіомеру **3.95**. Слід зазначити, що в кристалі рацемату **3.87** утворюються ланцюги, які складаються з молекул тільки R- або S-енантіомерів, які формують протилежно спрямовані спіралі (рис. 3.8).

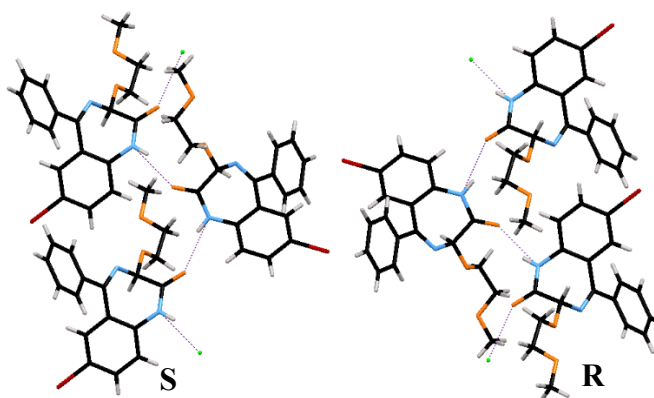


Рис. 3.8 Упаковка в кристалі рацемату R,S-7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.87**)

Були вирощені монокристали сполук **3.82**, **3.85** і **3.91** і встановлена їх молекулярна та кристалічна структура методом рентгеноструктурного аналізу.

Залежно від природи замісника в третьому положенні 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів змінюється характер водневих зв'язків в кристалах досліджуваних сполук і, як наслідок, змінюється характер упаковки молекул в кристалі. У разі R-енантіомеру **3.95** в утворенні водневих зв'язків між аміногрупою та амідною карбонільною групою беруть участь три молекули, за рахунок такого характеру водневих зв'язків молекули упаковуються в ланцюги (рис. 3.7). У разі 3-циклопропіл- **3.91** і 3-етокси-похідного **3.82** спостерігається типова картина для 1,4-бенздіазепінів, незаміщених по першому положенню. За рахунок утворення водневих зв'язків

між амідними фрагментами сусідніх молекул формуються димерні асоціати з утворенням 8-членного циклу (рис. 3.9, 3.10). У кристалі 3-(2-гідрокси)етоксипохідного **3.85** також спостерігається утворення димеризованих асоціатів, але за рахунок утворення водневих зв'язків між С-О-С і ОН-групами в етиленгіколевому фрагменті, в результаті чого утворюються 5- і 10-членні цикли (рис. 3.10). У кристалі 3-етоксипохідного **3.82** спостерігається неоднозначне положення метильної групи в сьомому положенні бенздіазепінового циклу, внаслідок цього дана група визначається як так звана «зірка Давида» (рис. 3.10).

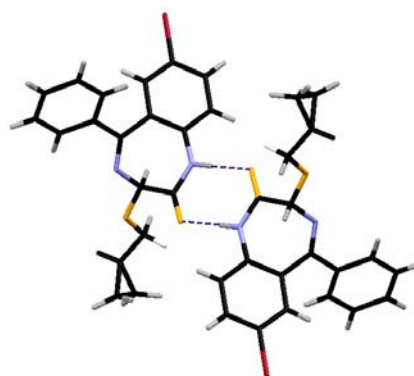


Рис. 3.9 Формування димерів в кристалі 7-бром-3-циклопропілокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.91**)

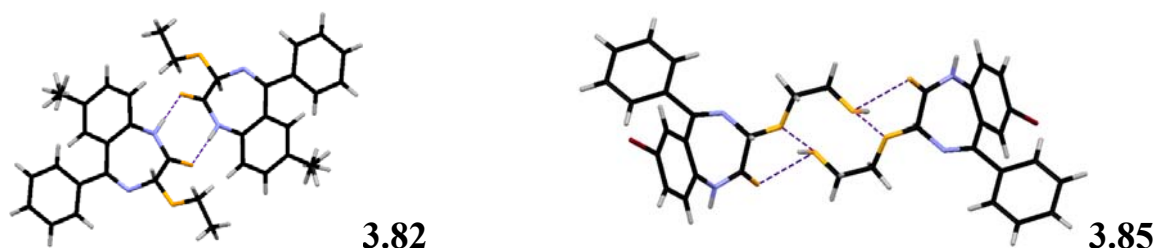


Рис. 3.10 Формування димерів в кристалі 7-метил-3-етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.82**) і 7-бром-3-(2-гідрокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.85**)

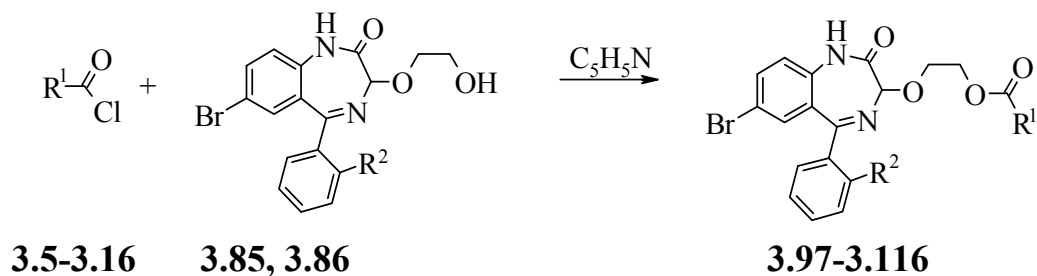
3.5 Синтез 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

З огляду на значну відмінність у швидкості гідролізу простого і складноефірного зв'язків, становить інтерес синтез похідних 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону містять просту і складноефірну групу в третьому положенні. Ймовірно, біодеградація цих похідних буде призводити

до утворення 3-(2-гідрокси)етокси- і 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів з різними швидкостями.

У зв'язку з цим нами синтезовані 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **3.96-3.116** взаємодією хлорангідридів карбонових кислот **3.5-3.16** з 3-(2-окси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онами **3.84, 3.85** на холоді в присутності піридину (Табл. 3.9) (Схема 3.15).

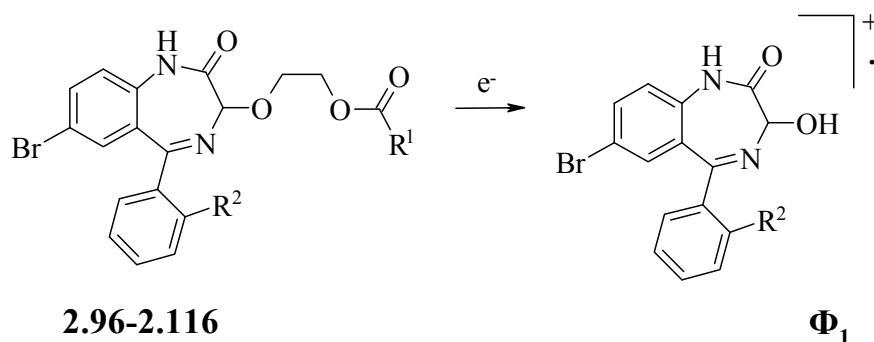
Схема 3.15



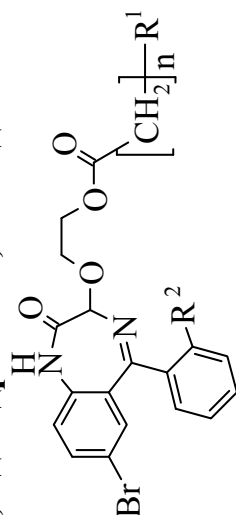
Будову отриманих сполук підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР (табл. 3.9).

У мас-спектрах 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.96-3.116**, знятих методом електронного удару молекулярний іон не фіксується, присутній інтенсивний сигнал осколкового іону Φ_1 відповідного 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону ($M_r = 349$ ($R^2=Cl$), 315 ($R^2=H$)) (схема 3.16). Ймовірно, відсутність сигналу молекулярного іону пояснюється його низькою стабільністю і швидким руйнуванням на осколкові іони. Подальша фрагментація є аналогічною фрагментації 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (Схема 3.16) [35].

Схема 3.16



3-(2-Ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они (3.96- 3.116)

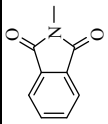


№	R ²	R ¹	n	Т _{топл.} , °C	Вихід, %	Масс	¹ H-ЯМР			
							CH аліфатич	NH	CH аром	C(3)-H
3.97	H	CH ₃	1	170-174	48	431	4,39-4,47 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,19-4,25 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,10 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,30-2,36 квар 2H (OCOCH ₂ -CH ₃) 1,01-1,12 т 3H (CH ₃)	9,87 с	7,18-7,64 м 8H	4,90 с
							4,40-4,46 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,23 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,10 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,56-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃) 1,24 м 4H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃) 0,86-0,89 т 3H (CH ₃)			
3.98	H	CH ₃	4	162-164	35	473	4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,19-4,24 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,55-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,26-1,31 м 6H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 0,83-0,87 т 3H (CH ₃)	9,47 с	7,14-7,64 м 8H	4,91 с
							4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,19-4,24 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,55-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,26-1,31 м 6H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 0,83-0,87 т 3H (CH ₃)			
3.99	H	CH ₃	5	124-126	35	487	4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,19-4,24 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,55-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,26-1,31 м 6H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 0,83-0,87 т 3H (CH ₃)	9,68 с	7,14-7,64 м 8H	4,91 с
							4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,25 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,26-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃) 1,56-1,61 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,25 с 8H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 0,84-0,88 т 3H (CH ₃)			
3.100	H	CH ₃	6	98-100	44	501	4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,25 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,26-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃) 1,56-1,61 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,25 с 8H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 0,84-0,88 т 3H (CH ₃)	9,77 с	7,16-7,65 м 8H	4,91 с
							4,37-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,25 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,26-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃) 1,56-1,61 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 1,25 с 8H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₄ CH ₃) 0,84-0,88 т 3H (CH ₃)			

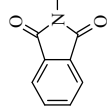
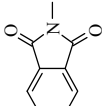




Продовж. табл. 3.9

№	R ²	R ¹	n	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Масс	¹ H-ЯМР			
							CH аліфатич	NH	CH аром	C(3)-H
3.101	H	CH ₃	10	98-100	80	557	4,40-4,46 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,25 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,03-4,11 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,26-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₉ CH ₃) 1,24 с 18H(OCO-CH ₂ -(CH ₂) ₉ CH ₃) 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	9,65 с	7,15-7,65 м 8H	4,91 с
							DMSO-d ₆ 4,22-4,25 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 3,95-3,99 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 3,85-3,90 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,23-2,27 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₁₁ CH ₃) 1,46-1,49 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃) 1,19 с 20H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₈ CH ₃) 0,81-0,84 т 3H (CH ₃)			
3.102	H	CH ₃	12	92-94	83	585	4,35-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,19-4,24 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,03-4,08 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,26-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₁₃ CH ₃) 1,56-1,59 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ CH ₃) 1,24 с 24H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ CH ₃) 0,86-0,89 т 3H (CH ₃)	9,34 с	7,11-7,62 м 8H	4,95 с
							4,38-4,47 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,18-4,23 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,10 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₁₅ CH ₃) 1,57-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃) 1,24 с 28H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃) 0,86-0,89 т 3H (CH ₃)			
3.104	H	CH ₃	16	88-90	67	697	4,32-4,46 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,17-4,24 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,08 м 1H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,23-2,29 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,51-1,61 п 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃) 1,23-127 м 4H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₂ CH ₃) 0,83-0,87 т 3H (CH ₃)	9,73 с	7,14-7,60 м 8H	4,94 с
3.105	Cl	CH ₃	4	126-128	75	507				

Продовж. табл. 3.9

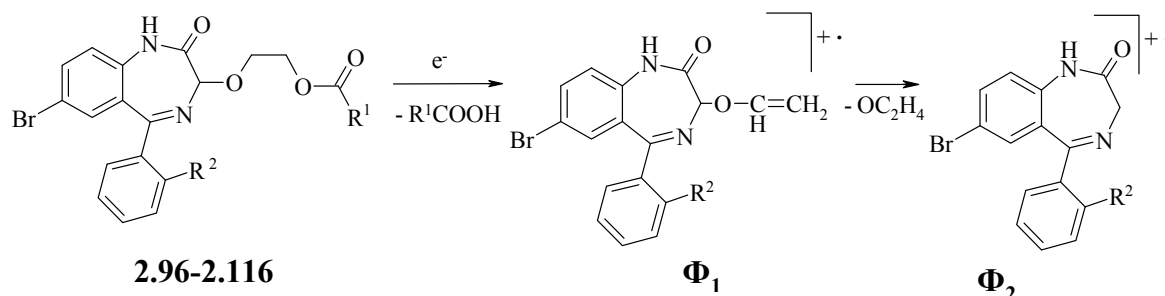
№	R ²	R ¹	n	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Масс	¹ H-ЯМР			
							CH аліфатич	NH	CH аром	C(3)-H
3.106	Cl	CH ₃	5	112- 114	70	521	4,36-4,40 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,17-4,23 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,02-4,08 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 2,24-2,29 т 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,53-1,58 т 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 1,24 с 6H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₃ CH ₃) 0,82-0,87 т 3H (CH ₃)	9,50 с	7,12-7,61 м 7H	4,94 с
							DMSO-d ₆ 4,18-4,24 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,95-4,00 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,81-3,96 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 2,22-2,26 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₉ CH ₃) 1,48-1,44 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₈ CH ₃) 1,19 с 16H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₈ CH ₃) 0,81-0,85 т 3H (CH ₃)			
3.107	Cl	CH ₃	10	62-70	60	591	4,40-4,46 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,18-4,23 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,05-4,10 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 2,27-2,31 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₁₃ CH ₃) 1,57-1,60 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ CH ₃) 1,24 с 24H(OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₂ CH ₃) 0,86-0,89 т 3H (CH ₃)	9,47 с	7,14-7,64 м 7H	4,90 с
							DMSO-d ₆ 4,19-4,23 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,95-3,99 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,82-3,86 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 2,22-2,25 т 2H (OCOCH ₂ -(CH ₂) ₁₅ CH ₃) 1,44-1,47 м 2H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃) 1,22 с 28H (OCOCH ₂ -CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃) 0,82-0,85 т 3H (CH ₃)			
3.109	Cl	CH ₃	16	64-70	75	676	4,49 с 2H (N-CH ₂ -COO) 4,53-4,57 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,23-4,30 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,03-4,10 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO)	10,97 с	7,05-7,74 м 7H	4,87 с
3.110	H		1	208- 209	50	562	4,49 с 2H (N-CH ₂ -COO) 4,53-4,57 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,23-4,30 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 4,03-4,10 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO)	9,78 с	7,17-7,86 м 12H	4,88 с

Продовж. табл. 3.9

№	R ²	R ¹	n	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Масс	¹ H-ЯМР		NH	CH аром		C(3)-H			
							CH аліфатич								
3.111	H		2	204-206	43	576	4,20-4,29 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,96-3,99 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ OCO) 3,85-3,88 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ OCO) 3,79-3,82 т 2H (N-CH ₂ -CH ₂ -COO) 2,86-2,81 т 2H (N-CH ₂ -CH ₂ -COO)						10,84 с	7,20-7,84 м 12H	4,79 с
							4,18-4,27 м 2H (O-CH ₂ -CH ₂ -OCO) 3,95-3,99 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ OCO) 3,83-3,86 м 1H (O-CH ₂ -CH ₂ OCO) 3,77-3,81 т 2H (N-CH ₂ -CH ₂ -COO) 2,66-2,70 т 2H (N-CH ₂ -CH ₂ -COO)								
							4,34-4,47 октет 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,21-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,13-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,06-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,20-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,16-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅								
							4,36-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,25 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,32 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,45-1,52 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,12-1,67 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
3.112	Cl		2	209-211	40	610	4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)						10,96 с	7,07-7,86 м 11H	4,85 с
							4,34-4,47 октет 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,21-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,13-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,06-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,20-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,16-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅								
							4,36-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,25 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,32 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,45-1,52 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,12-1,67 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
3.113	H		0	96-98	33	485	4,34-4,47 октет 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,05-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,21-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,13-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅						9,85 с	7,17-7,65 м 8H	4,93 с 1H
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,06-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,20-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,16-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅								
							4,36-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,25 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,32 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,45-1,52 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,12-1,67 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
3.114	Cl		0	90-92	25	519	4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,06-4,23 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,20-2,30 м 1H (OCO-CH) 1,16-1,85 м 10H (-CH ₂ -) ₅						9,69 с	7,15-7,62 м 7H	4,98 с 1H
							4,36-4,49 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,04-4,25 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,27-2,32 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,45-1,52 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,12-1,67 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
3.115	H		2	137-140	40	513	4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)						9,65 с	7,15-7,65 м 8H	4,91 с 1H
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
3.116	Cl		2	126-130	50	547	4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)						9,57 с	7,13-7,61 м 7H	4,94 с 1H
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								
							4,32-4,45 м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 4,00-4,24 2м 2H (O-CH ₂ CH ₂ -OCO) 2,35-2,30 т 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,43-1,50 кв 2H (OCO-CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₁₁) 1,07-1,65 м 11H (C ₆ H ₁₁)								

У мас-спектрах 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.96-3.116**, знятих методом FAB, присутній інтенсивний сигнал молекулярного іону. Подальша послідовна фрагментація відбувається з утворенням осколкового іону 3-вінілоксипохідного Φ_1 і осколкового іону незаміщеного в третьому положенні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону Φ_2 (Схема 3.17).

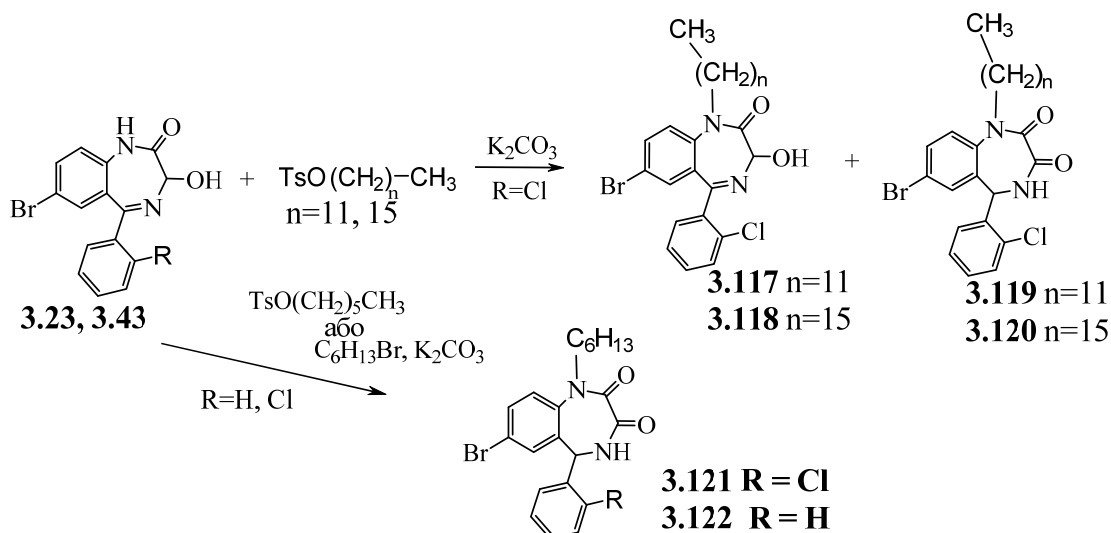
Схема 3.17



У спектрах ^1H -ЯМР 3-(2-ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.96-3.116**) спостерігаються сигнали двох нееквівалентних протонів $\alpha\text{-CH}_2$ групи в третьому положенні бенздіазепінового циклу у вигляді двох мультиплетів при 4,17-4,25 м.д. і 4,00-4,11 м.д. Нееквівалентність протонів першої CH_2 групи (2-ацилокси)етоксигрупи ймовірно, пояснюється впливом інверсії бенздіазепінового циклу.

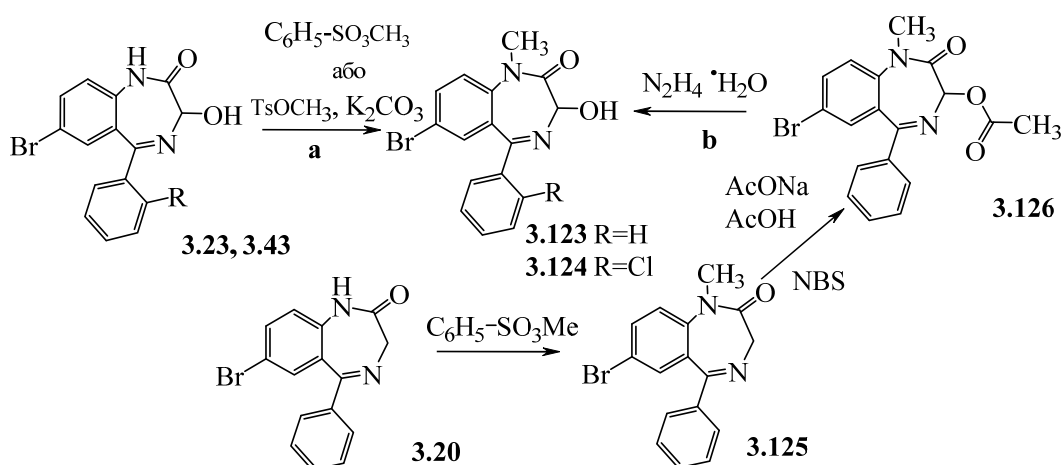
3.6 Алкілювання 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

При алкілюванні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.23**, **3.43** додецил- і цетилтозилатами **3.18**, **3.19** отримано суміш двох продуктів - 1-алкіл-7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**3.117**, **3.118**) і 1-алкіл-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діони (**3.119**, **3.120**). У разі алкілювання 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.23**, **3.43** гексилбромідом або гексилтозилатом (**3.18**) утворюються тільки 1-гексил-2,3-діони **3.121**, **3.122** (табл. 3.10) (Схема 3.18).



При алкілюванні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.23**, **3.43** метиловим ефіром фенілсульфоїкислоти або метилтозилатом отримано тільки 7-бром-3-гідрокси-1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **3.123**, **3.124** (табл. 3.10) (Схема 3.19).

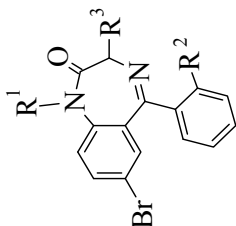
Схема 3.19



Сполуку **3.123** було отримано методом зустрічного синтезу: послідовним алкілюванням 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.20**, ацилюванням 1-метилпохідного **3.125** і гідразинолізом 3-ацилокси-1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.126**. Вихід цільового продукту **3.123** виявився в 1,5 рази вище при проведенні синтезу шляхом **а**.

Таблиця 3.10

1-Алкіл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.117, 3.118, 3.123, 3.124) і 1-алкіл-3-алкокси-1,2,3,4-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-дионів (3.119 - 3.122)

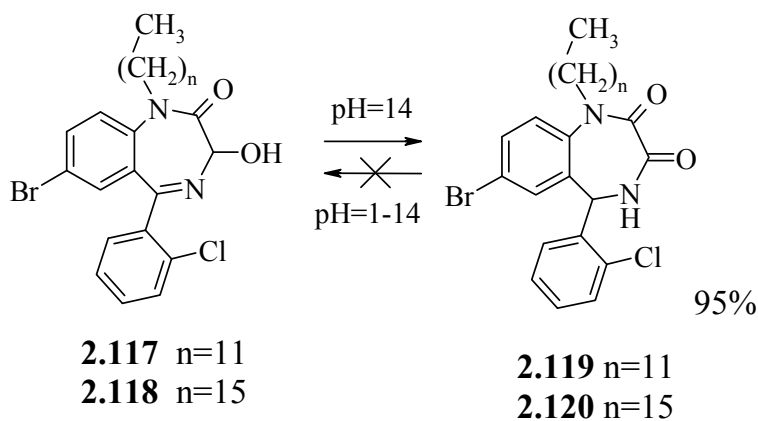


№	R ¹	R ²	R ³	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Мас	¹ H-ЯМР (CDCl ₃)				
							CH аліфатич	OH	CH	NH	CH аром
3.117	C ₁₂ H ₂₅	Cl	-OH	97-100	11	534	1,24 м 20H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 4,27-4,37 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 3,70-3,80 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	4,94-4,97 д 1H	4,79-4,82 д 1H	-	7,22-7,44 м 7H
3.118	C ₁₆ H ₃₃	Cl	-OH	87-89	14	590	1,24 м 28H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 4,26-4,36 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 3,69-3,78 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 0,84-0,89 т 3H (CH ₃)	4,93-4,96 д 1H	4,79-4,82 д 1H	-	7,21-7,43 м 7H
3.119	C ₁₂ H ₂₅	Cl	=O	135-140	38	534	1,24 м 20H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 4,54-4,64 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 3,55-3,65 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₀ CH ₃), 0,85-0,90 т 3H (CH ₃)	-	6,15-6,18 д 1H	7,68-7,71 д 1H	6,64-7,55 м 7H
2.120	C ₁₆ H ₃₃	Cl	=O	97-99	40	590	1,25 м 28H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 4,57-4,63 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 3,57-3,62 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₁₄ CH ₃), 0,86-0,90 т 3H (CH ₃)	-	6,13-6,16 д 1H	7,86-7,89 д 1H	6,64-7,57 м 7H
2.121	C ₆ H ₁₃	Cl	=O	201-203	25	450	0,89-1,50 м 10H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 4,37-4,47 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 3,70-3,75 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 0,82 т 3H (CH ₃)	-	5,95 с 1H	6,45 с 1H	7,17-7,59 м 7H
2.122	C ₆ H ₁₃	H	=O	196-199	40	415	0,88-1,31 м 10H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 4,26-4,36 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 3,69-3,78 м 1H (N-CH ₂ -(CH ₂) ₅ CH ₃), 0,81 т 3H (CH ₃)	-	5,38-5,40 д 1H	6,83-6,82 д 1H	7,32-7,68 м 8H
2.123	CH ₃	H	-OH	134-138	64	344	3,49 с 3H (CH ₃)	4,96-4,99 д 1H	4,73-4,76 д 1H	-	7,29-7,73 м 8H
2.124	CH ₃	Cl	-OH	120-127	51	379	3,52 с 3H (CH ₃)	5,00-5,03 д 1H	4,76-4,79 д 1H	-	7,21-7,44 м 7H

Відомо, що 3-гідроксипохідні 1,4-бенздіазепін-2-ону зазнають перетворення у відповідні 1,2,4,5-тетрагідро-1,4-бенздіазепін-2,3-діони [3, 4, 5, 36, 37].

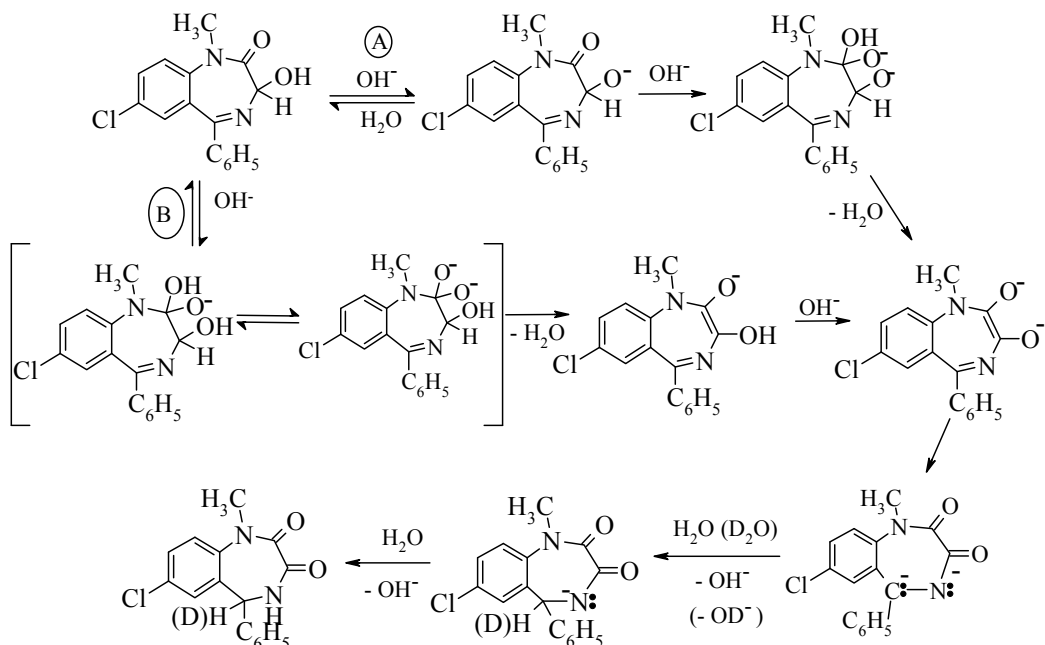
Нами була вивчена можливість взаємоперетворення у випадку сполук **3.117**, **3.118** в умовах проведення реакції. У разі використання водно-спиртових розчинів лугу (NaOH) спостерігається утворення сполук **3.119**, **3.120**. При pH = 14 (T = 20-25 °C) перетворення проходить на 100% за 2.5 години. Перетворення **3.119**, **3.120** в **3.117**, **3.118** не спостерігалось при варіюванні значень pH в межах 1-14 (Схема 3.20).

Схема 3.20



Ймовірно, це перегрупування відбувається згідно зі схемою запропонованою S. Yang (Схема 3.21) [38]:

Схема 3.21



Знайдено спектральні ознаки в ІЧ-спектрах і спектрах ^1H -ЯМР 1-алкіл-3-гідрокси **3.117**, **3.118** і 1-алкіл-2,3-дикето похідних **3.119**, **3.120**.

Так, в ІЧ-спектрах 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.117**, **3.118** і **3.123** присутня розширена смуга, яка відповідає коливанням ОН зв'язку при 3280 см^{-1} (таблетки KBr), $3440\text{--}3465\text{ см}^{-1}$ (розчин CCl_4). В ІЧ-спектрах 1-алкіл-2,3-діонів **3.119**–**3.122** присутні смуги, які відповідають коливанням NH зв'язку вільної ($3200\text{--}3360\text{ см}^{-1}$) і асоційованої (3185 см^{-1} в розчині CCl_4 , 3217 см^{-1} в таблетках KBr) амідної групи.

Вид мас-спектрів 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.117**, **3.118** і 1-алкіл-2,3-діонів **3.119**, **3.120**, знятих методом електронного удару, значно відрізняється (рис 3.11, 3.12). Мале число піків в спектрі 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.117**, **3.118**, не типове для класу 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, ймовірно пояснюється тим, що осколок з молекулярною масою 337 володіє недостатньою енергією для подальшої фрагментації.

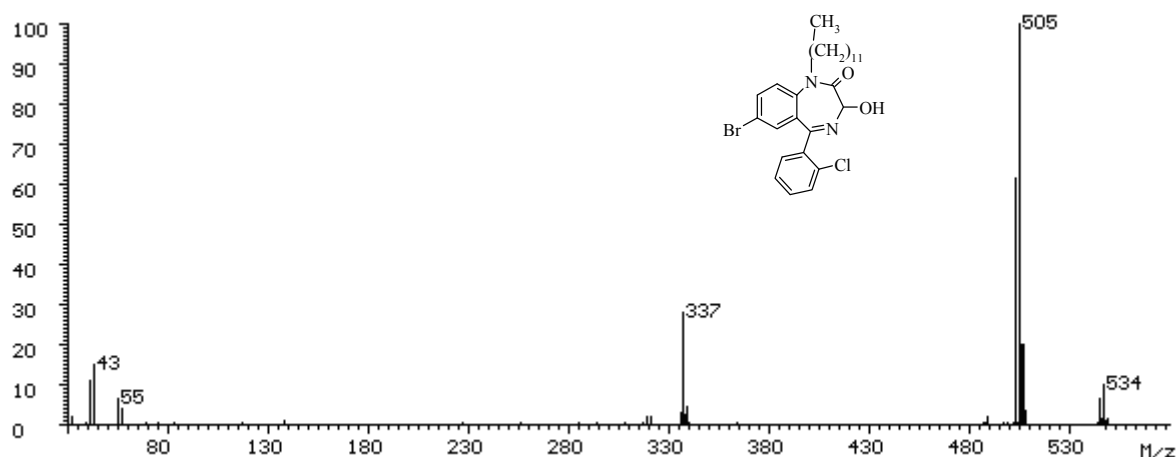


Рис. 3.11 Мас-спектр 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1-додецил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.117**), знятий методом електронного удару.

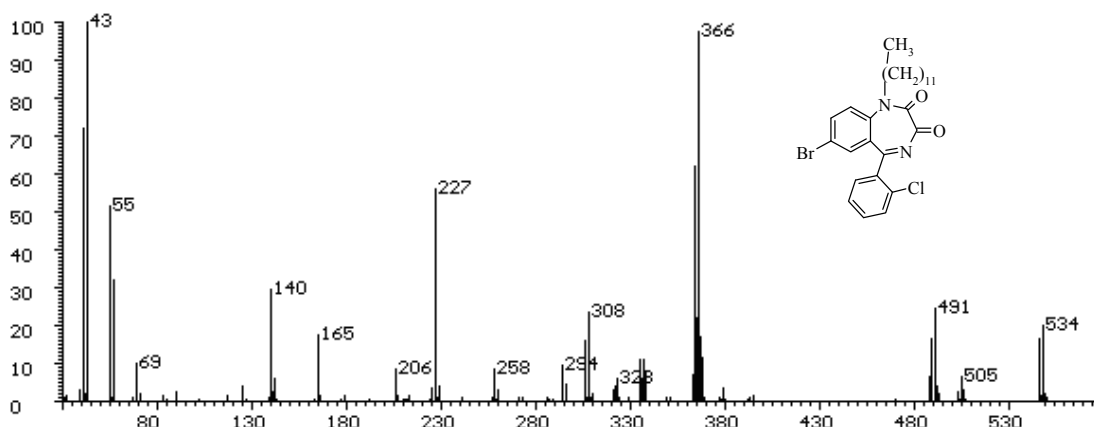
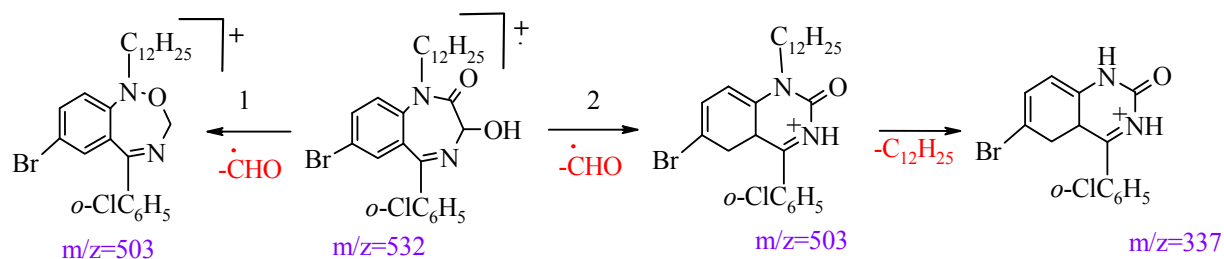
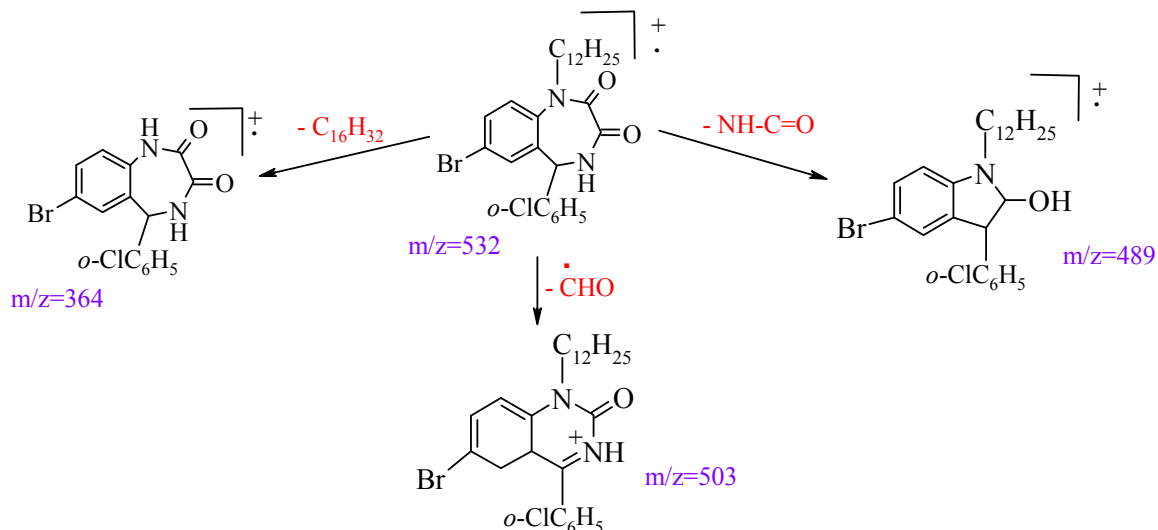


Рис. 3.12 Мас-спектр 7-бром-1-додecil-5-(2'-хлор)феніл-1,2,3,4-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діону (**3.119**), знятий методом електронного удару.

Для 3-гідроксипохідного **3.117** можливі два напрямки первинної фрагментації з відщепленням радикалу $\cdot\text{CHO}$. Більш вірогідним є напрямок 2 (Схема 3.22).



Під дією електронного удару дикетопохідне **3.119** зазнає фрагментацію за трьома напрямками з відщепленням від вихідної молекули низькомолекулярних осколків (Схема 3.23).



У спектрах ^1H -ЯМР 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.117**, **3.118**, знятих в дейтерованому хлороформі, характерними є сигнали протонів C(3)H групи

при 4,93-4,96 м.д. (**3.117**), 4,94-4,97 м.д. (**3.118**), 5,00-5,03 м.д. (**3.124**) у вигляді дублета і протону ОН групи при 4,76-4,79 м.д. (**3.124**), 4,79-4,82 м.д. (**3.117**, **3.118**) у вигляді дублета (рис. 3.13). У випадку 1-алкіл-2,3-діонів такими характерними сигналами є сигнали протонів С(5)Н: синглет при 5,95 м.д. (**3.121**), дублет при 6,13-6,16 м.д. (**3.120**), дублет при 6,18-6,15 м.д. (**3.119**), і сигнали протонів N(4)Н груп при 6,45 м.д. синглет (**3.121**), 6,82-6,83 м.д. дублет (**3.122**), 7,86-7,89 м.д. дублет (**3.120**) (рис. 3.14), 7,68-7,71 м.д. дублет (**3.119**).

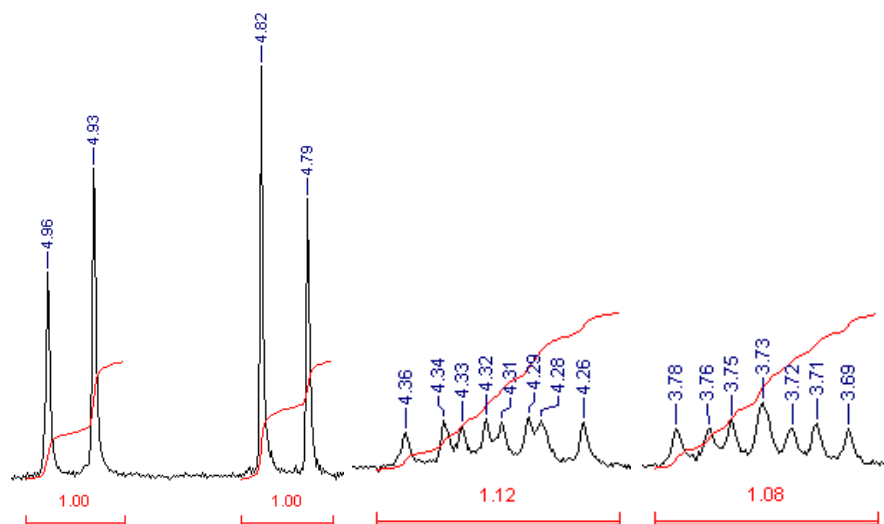


Рис. 3.13 Фрагмент спектру ^1H -ЯМР 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1-цетил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.118**) в розчині CDCl_3

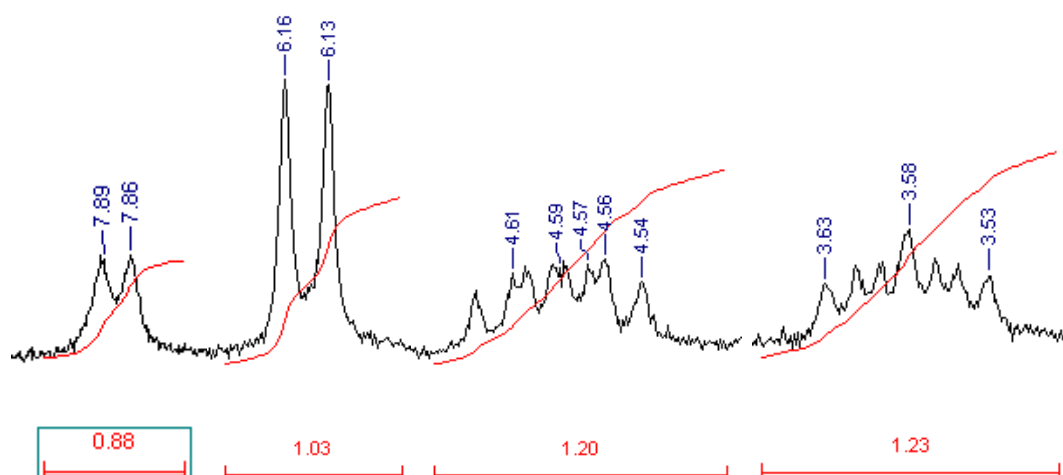
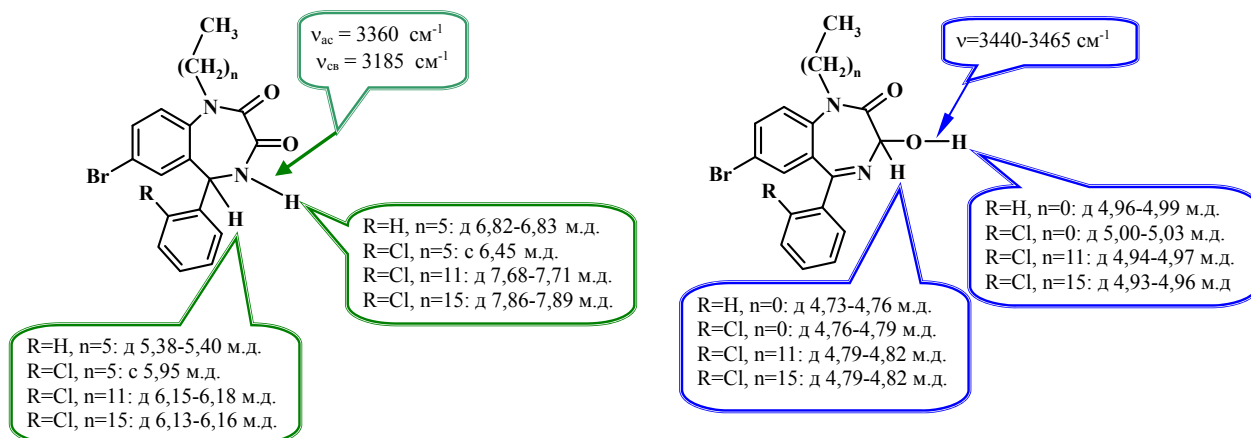


Рис. 3.14 Фрагмент спектру ^1H -ЯМР 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1-цетил-1,2,3,4-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діону (**3.120**) в розчині CDCl_3



Нееквівалентність протонів $\alpha\text{-CH}_2$ групи в алкільному заміснику в першому положенні бенздіазепінового циклу ймовірно пояснюється впливом інверсії семичленного гетероциклу.

Для сполук **3.117**, **3.119**, **3.121** і **3.124** були вирощені монокристали і встановлена їх молекулярна та кристалічна структура методом рентгеноструктурного аналізу.

На рис. 3.15 наведені молекулярні структури сполук **3.117**, **3.119**. Аналіз молекулярної структури показав, що ці сполуки є структурними ізомерами. Перерозподіл атомів водню в остові молекули призводить до різного характеру водневих зв'язків в кристалах сполук **3.117**, **3.119**. В обох випадках реалізувалися димерні асоціати (рис. 3.16).

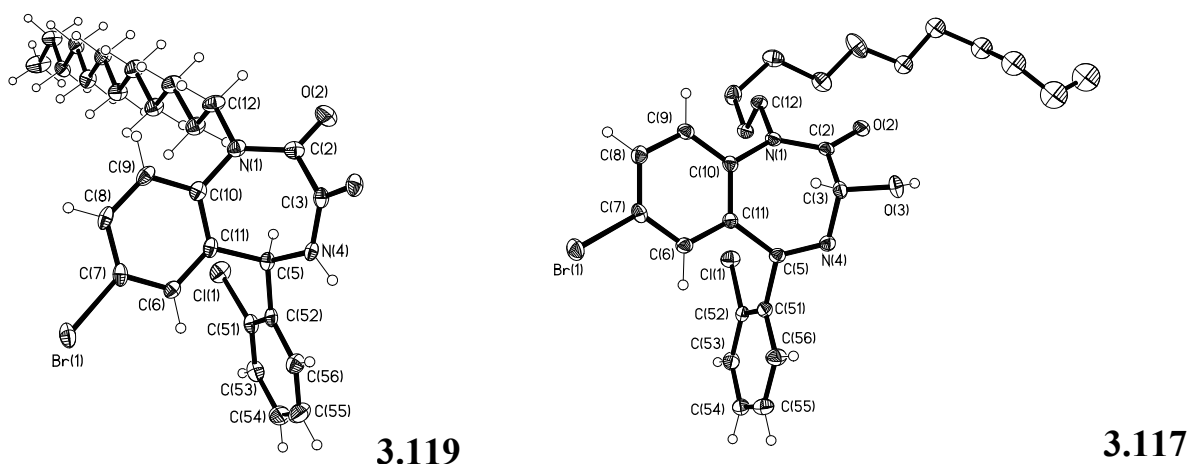


Рис. 3.15 Молекулярна структура 1-додecil-7-бром-3-гiдрокси-5-(2'-хлор)фенiл-1,2-дигiдро-3H-1,4-бенздіазепiн-2-ону (**3.117**) i 1-додecil-7-бром-5-(2'-хлор)фенiл-1,2,4,5-тетрагiдро-3H-1,4-бенздіазепiн-2,3-дiону (**3.119**) (для **3.117** не вiдображено другу позицiю для разупорядкованого фрагменту).

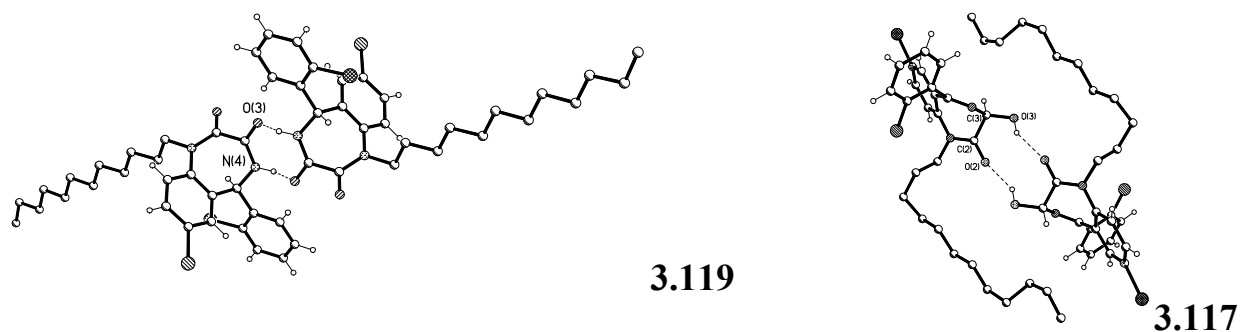
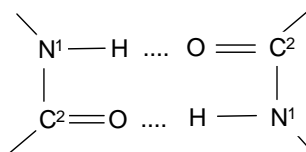
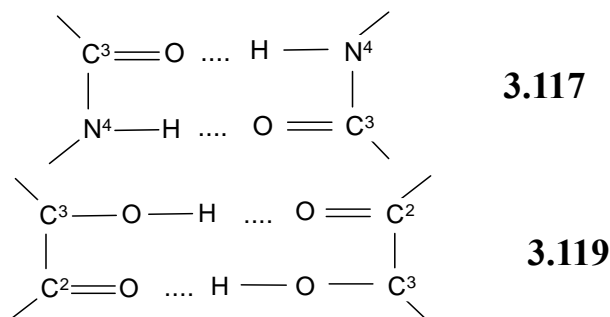


Рис. 3.16 Формування димерами асоціатів в кристалі 1-додецил-7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.117**) і 1-додецил-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діону (**3.119**).

Відомо, що при відсутності замісника в першому положенні (феназепам [28], нітразепам [39]) димеризація проходить за рахунок утворення водневих зв'язків між амідними групами. При цьому утворюється димерний асоціат розмірності - R^2_8 [40].



Замісник в першому положенні унеможлиблює подібну димеризацію. У кристалах сполук **3.117** і **3.119** утворюються димерні асоціати різної розмірності - R^2_8 для **3.117** і R^2_{10} для **3.119**.



Геометричні параметри гетероциклів **3.117** і **3.119** відрізняються. Довжини зв'язків N(1)-C(2) и C(2)-C(3) близькі до знайдених в 5-феніл- і 5-(2'-хлор)феніл-1-метил-7-бром-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онах [41], де вони дорівнюють в середньому 1.372 і 1.534 Å, відповідно. Істотно розрізнялися відстані C(3)-N(4): 1.341(3) Å в сполуці **3.117** і 1.468 (4) Å - в **3.119**. Ці значення відповідають одинарному зв'язку та близькі до знайдених в [41] в інтервалі 1.454-1.460 Å. N(4)-C(5) зв'язок в **3.119** одинарний

(1.469 (3) Å), а в **3.117** - подвійним (1.280 (4) Å). Решта відстаней в молекулах **3.117** і **3.119** аналогічні відповідним відстаням в інших сполуках цього класу [28, 41, 42].

Валентні кути також зазнають деяких змін. Сума кутів при атомах N(1) дорівнює 359.6(2) в **3.119** і 360.1(3)° в **3.117**, що свідчить про малу пірамідальність атома азоту. До сильніших змін схильні кути при атомі C(3) – 117.0(2)° для **3.119**, 106.5(2)° для **3.117**, і при C(5) – 106.7(2)° для **3.119**, 124.3(3)° для **3.117**. Це ще раз свідчить про зміну характеру гібридизації атомів вуглецю C(3) і C(5).

Сполука **3.119** істотно відрізняється за параметрами. У сполуки **3.117** в аліфатичному ланцюжку торсіонні кути по C-C зв'язкам близькі до 180° (транс конформація). У **3.117** частина кутів переходить в гош конформацію. Аналіз упаковки сполуки **3.117** показав, що сусідні димери пов'язані в стрічки за допомогою π - π взаємодії, яка реалізується між бромзаміщеними ароматичними циклами з відстанями між центроїдами 3.34 Å. Сусідні стрічки взаємодіють через C-H...O водневий зв'язок, в якому беруть участь CH₂ група аліфатичного ланцюга і карбонільний атом кисню у другій позиції 7-членного гетероциклу. У сполуки **3.117** сусідні димери пов'язані між собою, в основному, ван-дер-ваальсовими силами.

У кристалі 7-бром-3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.124**) спостерігається два основних типи взаємодій, в результаті чого молекули формують нескінченні ланцюги за рахунок Br...O=C взаємодій (2.883 Å) і димерні асоціати за рахунок водневих зв'язків між OH групою і C=O групою (2.832 Å) сусідніх молекул. Кожен ланцюжок сформований з R- або S-енантіомерів. Між парою паралельних ланцюжків R- і S-енантіомерів упаковуються в стопки димерні асоціати, сформовані з R- і S-енантіомерів. В результаті димеризації утворюються 10-членні псевдоцикли (рис. 3.17).

Гетероцикл сполуки **3.124** знаходиться в конформації ванна, з параметрами, аналогічними описаним для структури 7-бром-3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону в роботі [155]. В роботі [155] описано структуру інклюзивного комплексу 3-гідрокси-1-

метилпохідного **3.124** з бензолом, при цьому утворюються 8-членні цикли за рахунок водневих зв'язків між ОН групами чотирьох сусідніх молекул.

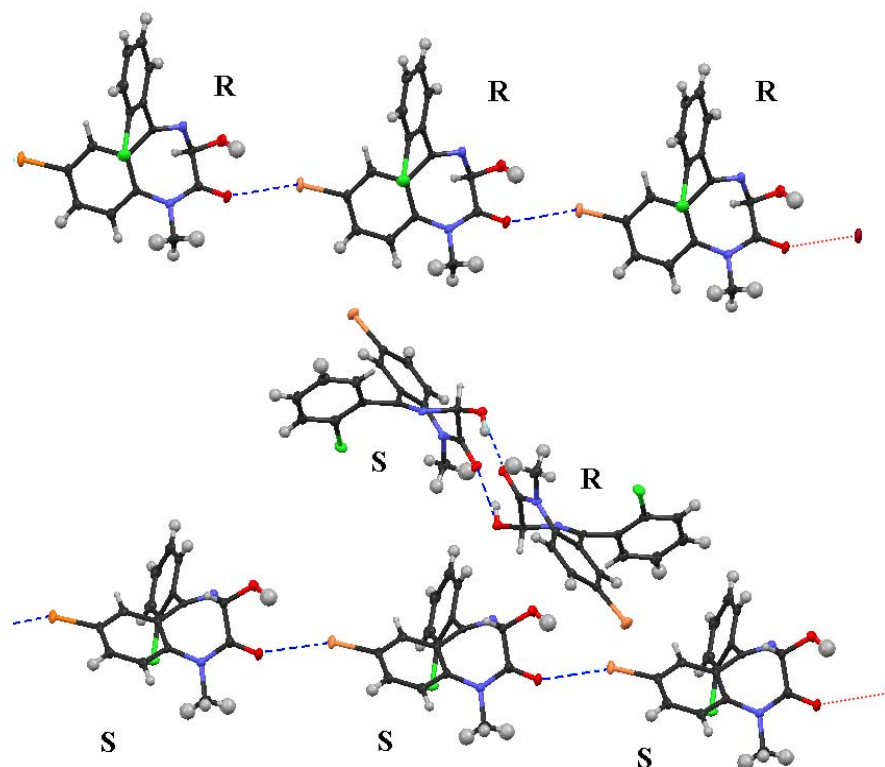


Рис. 3.17 Упаковка в кристалі 7-бром-3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.124**).

Параметри кристалічної решітки і структури молекули 1-гексил-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діону (**3.121**) аналогічні до параметрів сполуки **3.119**. У кристалі сполуки **3.121** формуються димерні асоціати аналогічно до сполуки **3.119** (рис. 3.18).

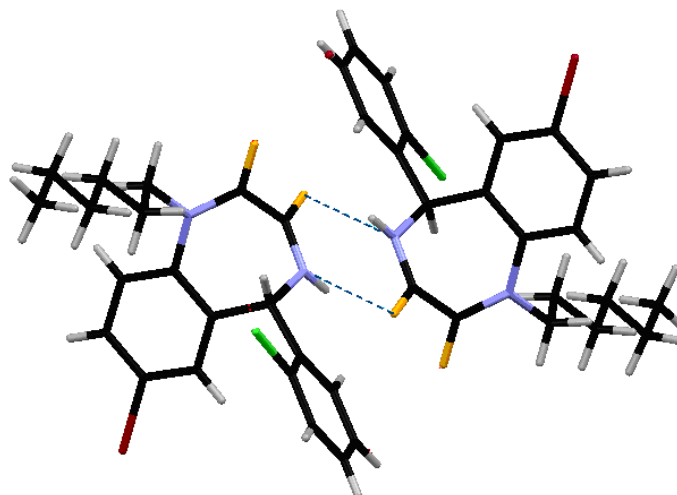
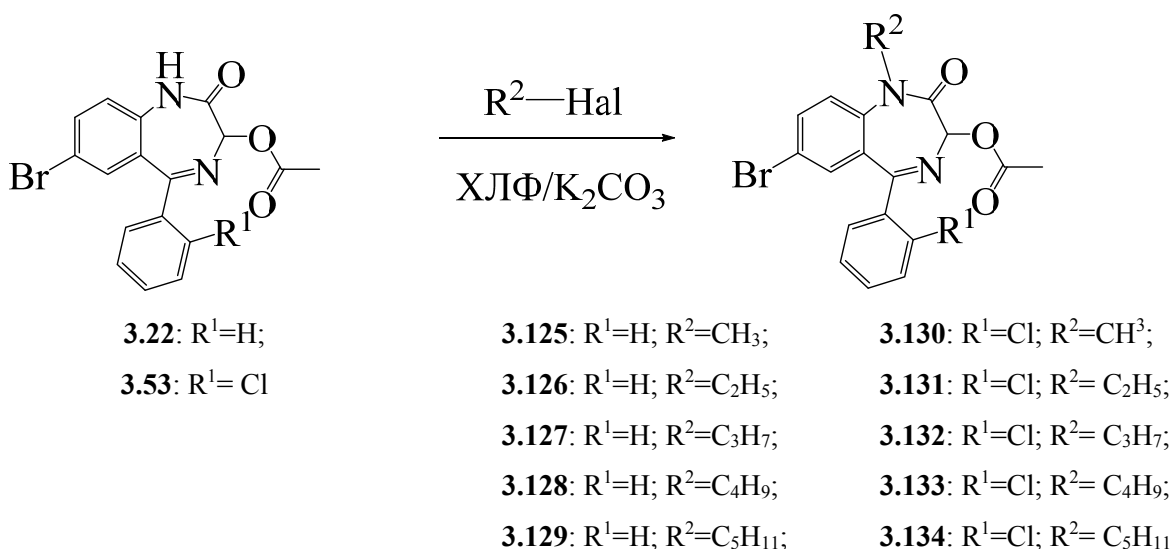


Рис. 3.18 Формування димерних асоціатів у кристалі 1-гексил-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2,3-діону (**3.121**)

3.7 Синтез 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

1-Алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **3.125-3.134** отримують алкілуванням відповідних 3-ацетокси-1,4-бенздіазепінів **3.22** та **3.53** у присутності міжфазного каталізатору тетрабутиламоній іодиду (ТБАІ) у системі хлороформ/насичений розчин K_2CO_3 (Схема 3.23).

Схема 3.23



У ІЧ-спектрах 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.125-3.134**, записані у таблетках KBr, спостерігаються дві характерні полоси, які відповідають коливанням карбонільних груп у області 1746-1737 cm^{-1} складноефірного та $C=O$ зв'язку у області 1696-1691 cm^{-1} гетероциклу. В спектрах 1H -ЯМР 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.125-3.134** присутні сигнали всіх відповідних протонів, для сполук **3.126-3.129** та **3.131-3.134** характерно розщеплення сигналів протонів α -метиленової групи у алкільному заміснику. У мас-спектрах 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.125-3.134**, отриманих методом FAB, присутні інтенсивні піки молекулярних іонів.

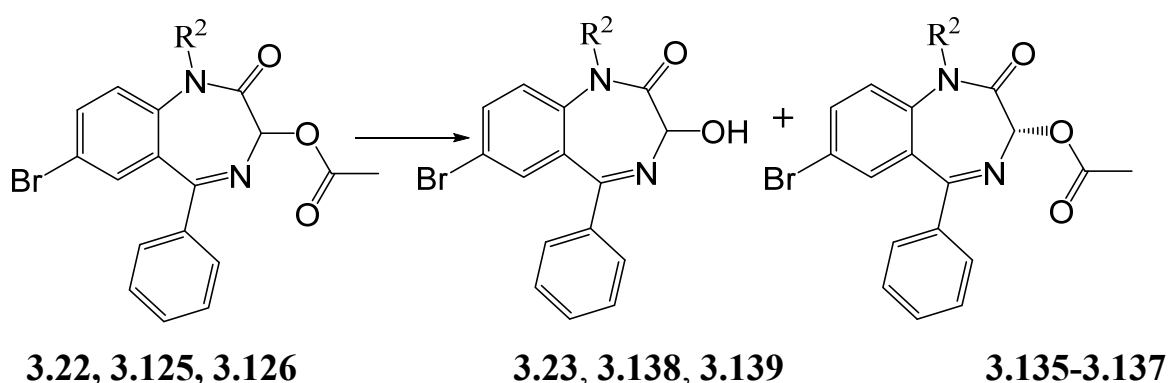
3.8 Стереоселективний гідроліз 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів мікросомальною фракцією печінки свині

Вивчення даних літератури у відношенні стереоселективного гідролізу складних ефірів 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону, який каталізується

мікросомальною фракцією, показало, що кількість публікацій за даною темою досить невелике [46-51]. Тому було досліджено стереоселективний гідроліз 3-ацетокси-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.22**, **3.125**, **3.126** за допомогою мікросомальної фракції (МФ) печінки свині та встановлено молекулярну і кристалічну структуру отриманих енантіомерів.

За допомогою виділеної МФ у розроблених умовах здійснений стереоселективний гідроліз субстратів **3.22**, **3.125**, **3.126** з 50 % ступенем трансформації (Схема 3.24).

Схема 3.24



Було показано, що отримані у результаті гідролізу сполуки **3.23**, **3.138**, **3.139** піддаються рацемізації у процесі гідролізу і наступного виділення, що співпадає з даними літератури [49].

Однак були отримані енантіомери **3.135-3.137**, встановлені їх кристалічні та молекулярні структури. Показано, що всі виділені сполуки **3.135-3.137** є S-енантіомерами, що свідчить про більшу специфічність карбоксилестерази МФ печінки свині до R-енантіомерів вивчаємих сполук.

Сполука **3.135** кристалізується у моноклінній хіральній просторовій групі P2₁. На рисунку 3.19 показана абсолютна конфігурація (а) та конформація (б) S-енантіомеру **3.135**. Семічленний цикл у молекулі **3.135** приймає конформацію псевдованни.

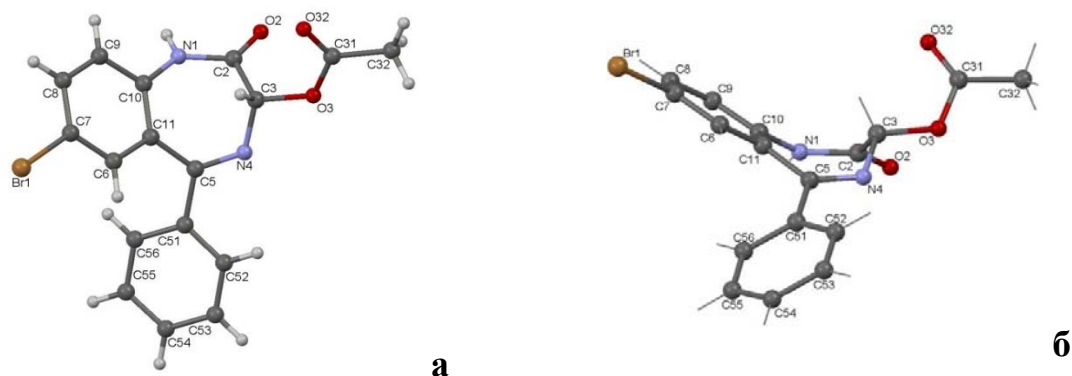


Рис. 3.19 Молекулярна структура S-енантіомеру субстрату **3.135** а - вид молекули у проекції на її середню площину; б – вид молекули, який ілюструє її конформацію.

Кут обертання поляризованого світла = $+116,9^\circ$, $c=1$ у хлороформі. У кристалі **3.135** молекули, зв'язані кристалографічною подвійною гвинтовою віссю, асоційовані у праву спіраль впродовж осі b за рахунок N1-H1...O32 (2.940 Å) водневого зв'язку (рис. 3.20).

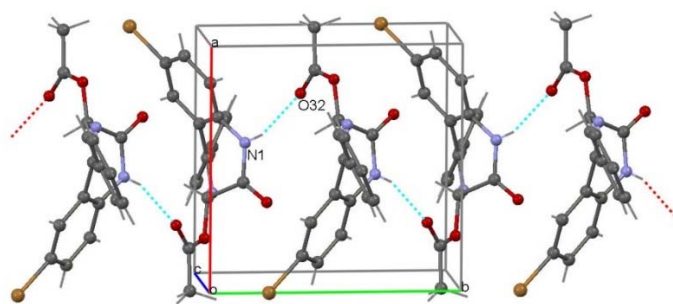


Рис. 3.20 Кристалічна структура S-енантіомеру **3.135**.

У кристалі S-енантіомеру **3.135** упаковуються стопками (рис. 3.21)

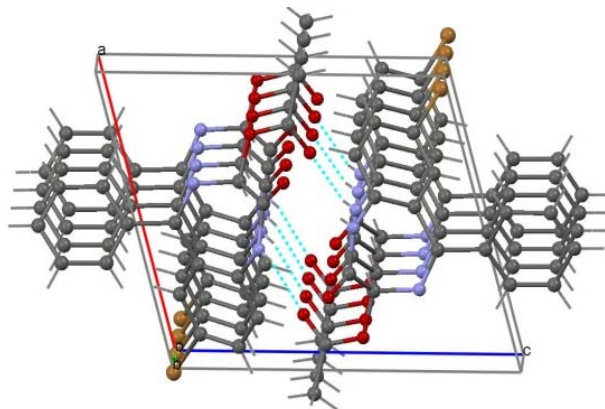


Рис. 3.21 Утворення стопок у кристалі S-енантіомеру **3.135**.

Сполука **3.136** утворює кристали у моноклінній хіральній просторовій

групі P21. Абсолютна конфігурація (а) та конформація (б) приведені на рисунку 3.22.

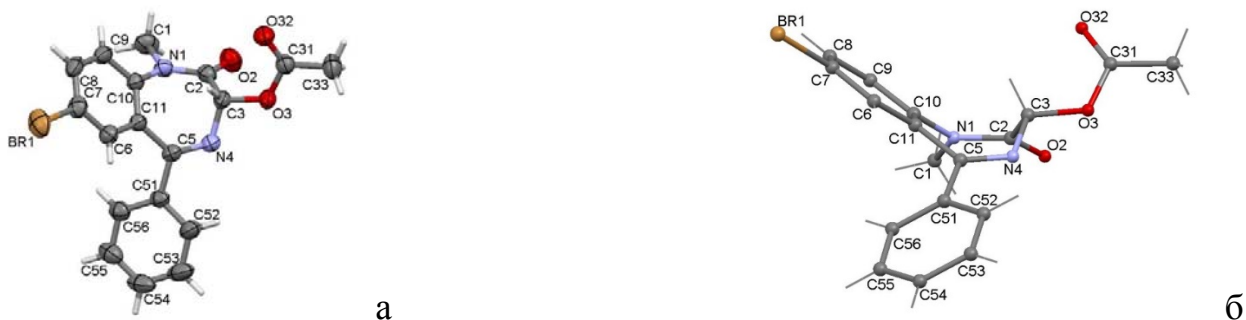


Рис. 3.22 Молекулярна структура субстрату **3.136**, а - вид молекули у проекції на її середню площину; б – вид молекули, який ілюструє її конформацію. Діазепіновий цикл у молекуле **3.136** також має конформацію псевдованни. Кут обертання поляризованого світла = $+195,3^\circ$, $c=1$ у хлороформі. В кристалі молекули, зв'язані подвійною гвинтовою віссю, утворюють ланцюги, паралельні кристалографічній осі b за рахунок C8-N \cdots O32 (3,439(2) Å) водневого зв'язку (рис.3.23).

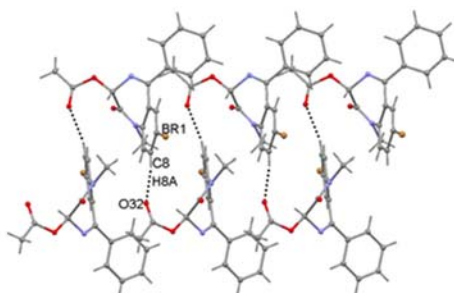


Рис. 3.23 Ланцюги у кристалі S-енантіомеру субстрату **3.136**.

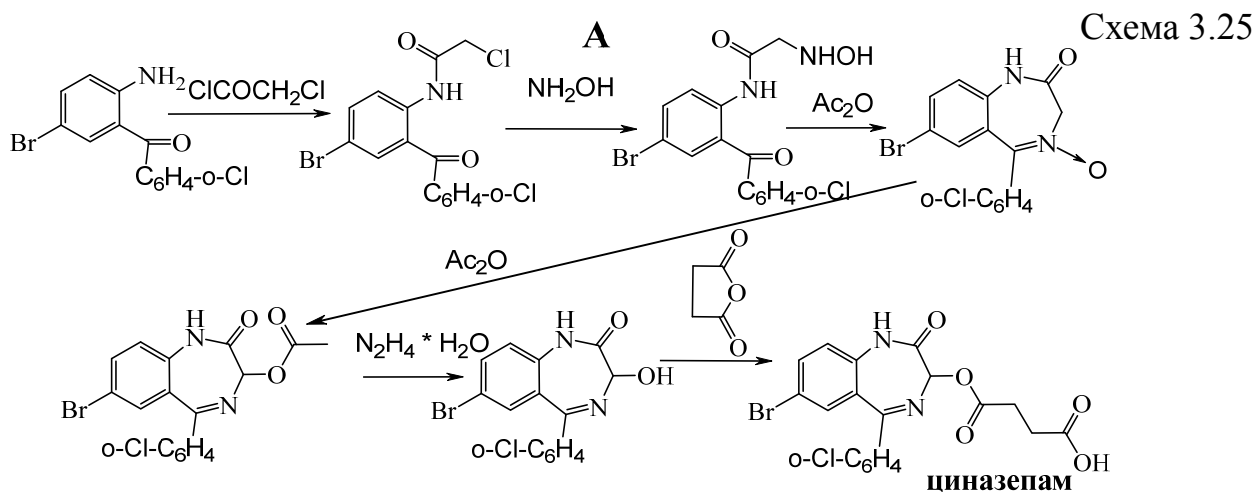
В незалежній частині елементарної комірки кристалу сполуки **3.137** містяться дві молекули А і В з однаковою S-конфігурацією C3 хірального атому.

Симетрично незалежні молекули мають близьку конформацію, що відрізняється лише орієнтацією етильного замісника у атома N1. Діазепіновий цикл в складі обох молекул має конформацію «псевдованна» (рис. 3.24). Кут обертання поляризованого світла $=+193,8^\circ$, $c=1$ у хлороформі.

3.9 Схеми синтезу субстанції циназепаму (левана® ІС)

З метою розробки оптимального способу отримання субстанції оригінального гіпноседативного препарату – циназепаму (левана® ІС), який не змінює структури сну та має високі протисудорожні та анксіолітичні властивості, розроблено та випробувано три способи отримання субстанції на основі яких створені лабораторні регламенти. Найбільш оптимальний спосіб **В** впроваджено на промисловому виробництві ТДВ "ІНТЕРХІМ", і за цим способом здійснюється випуск субстанції циназепаму (схема 3.27).

Метод А: ацилуванням 2-аміно-5-бром-2'-хлорбензофенону хлорацетилхлоридом і обробкою отриманого хлорацетамідопохідного гідроксиламіном, яке циклізують у присутності оцтового ангідриду, отримують 4-оксид феназепаму, кип'ятінням якого у оцтовому ангідриді утворюється 3-ацетокси-феназепам, з якого гідразинолізом получають 3-гідроксифеназепам, конденсацією якого з янтарним ангідридом отримано циназепам (схема 3.25):

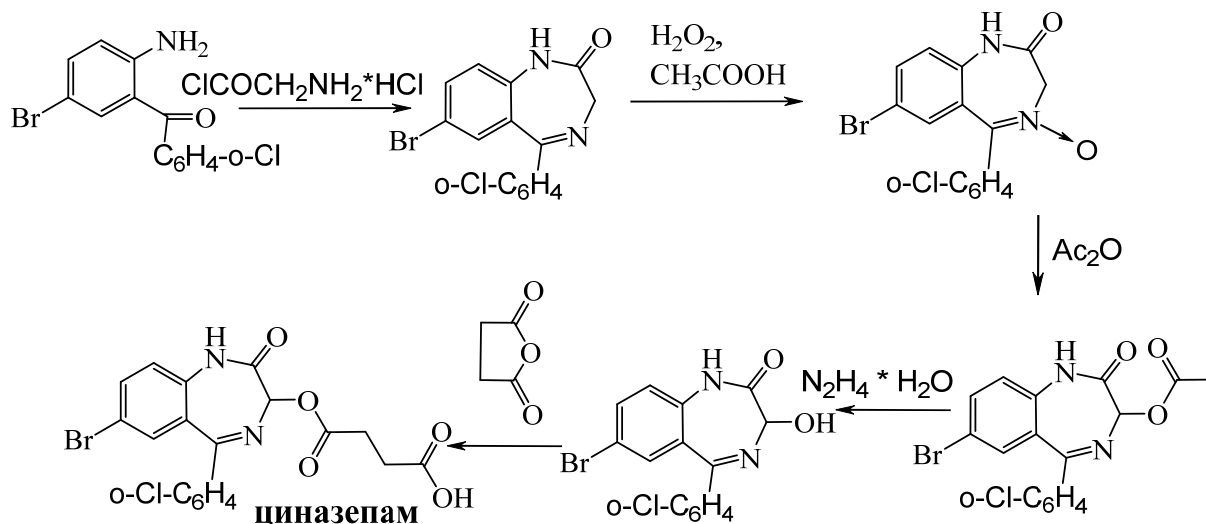


Загальний вихід методом **А** = **13%**

Метод Б: ацилуванням 2-аміно-5-бром-2'-хлорбензофенону хлорангідридом гідрохлориду гліцину і циклізацією отримують феназепам, окисленням якого отримують 4-оксид феназепаму, кип'ятінням якого у оцтовому ангідриді утворюється 3-ацетокси-феназепам, з якого гідразинолізом получають 3-гідроксифеназепам, конденсацією якого з янтарним ангідридом отримано циназепам (схема 3.26):

Б

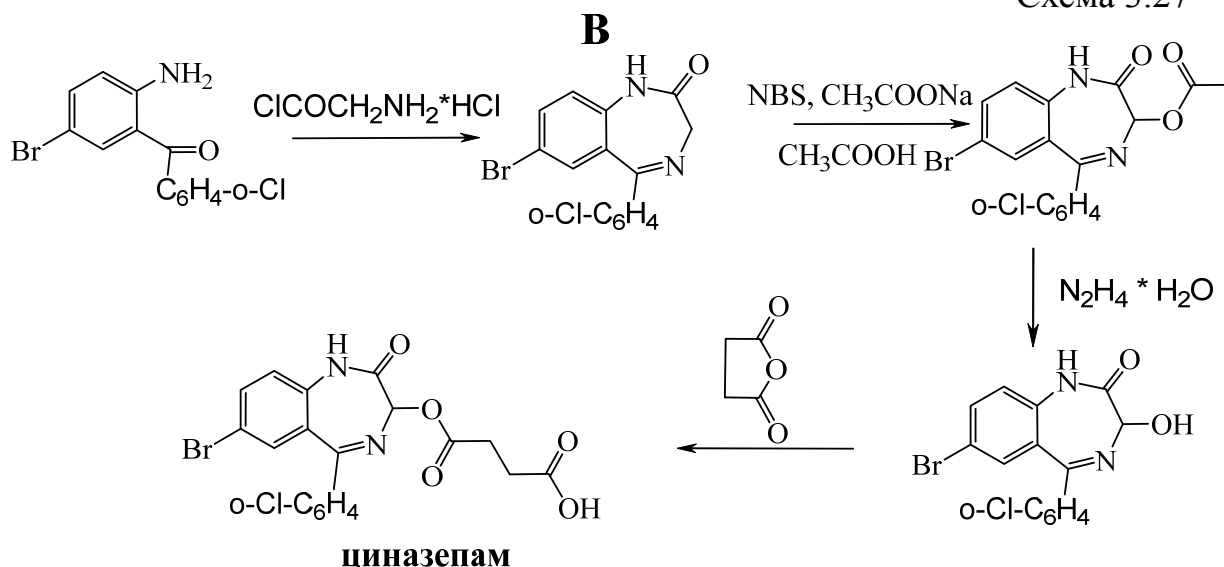
Схема 3.26



Загальний вихід методом **Б** = **35%**

Метод В: ацилуванням 2-аміно-5-бром-2'-хлорбензофенону хлорангідридом гідрохлориду гліцину і циклізацією отримують феназепам, реакцією якого N-бромсукцинімідом у оцтовій кислоті у присутності ацетату натрію отримано 3-ацетокси-феназепам, з якого гідразинолізом получаять 3-гідроксифеназепам, конденсацією якого з янтарним ангідридом отримано циназепам (схема 3.27):

Схема 3.27



Загальний вихід методом **В** = **66%**

Експериментальна частина

Спектри ^1H -ЯМР записані на приладі «Bruker» з робочою частотою 300 МГц, в CDCl_3 і в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт TMS, при температурі 25 °С. ІЧ спектри записані на SPECORD IR-75 в розчині чотирьохлористого вуглецю та в таблетках KBr і на ІЧ-спектрофотометрі Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR System з використанням сильної аподизації Біра-Нортон. Мас-спектри зареєстровані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321 (іонізуюча напруга 70 еВ, температура камери іонізації 200°C) і методом FAB на мас-спектрометрі «7070 EQ VG Analytical» (енергія пучка атомів ксенону 6 еВ). Тонкошарова хроматографія виконана на пластинках Silufol UV 254, в системі ацетонітрил-хлороформ-гексан (1: 1: 3) і в системі бензол-ацетонітрил-гексан-метанол (25: 15: 5: 1), проявлення здійснювали УФ світлом при $\lambda = 254$ нм. УФ спектри зареєстровані на спектрофотометрі СФ-56 в розчині етанолу, товщина кювети 1.0 см, розчин порівняння - етанол. Чистоту сполук контролювали методом ВЕРХ, хроматограф Shimadzu LC-8A, аналітична колонка Zorbax C 18, рухлива фаза: метанол + 2% TFA: вода + 2% TFA = 9: 1.

Напівпрепаратівне розділення здійснювали за допомогою ВЕРХ на колонці Varian 9010 з УФ детектором Varian 9050. Аналітичне хіральне ВЕРХ розділення: стаціонарна фаза: CHIROBIOTIC T (150 мм \times 4.6 мм; 5 μm), рухома фаза: 100% EtOH (1 мл/хв.), УФ детектор: $\lambda = 254$ нм, сполука **3.95** $t_r = 2.56$ хв, сполука **3.94** $t_r = 5.14$ хв. Напівпрепаратівне очищення: стаціонарна фаза: CHIROBIOTIC T (250 мм \times 10 мм; 5 μm), рухома фаза: 100% EtOH в 4 мл/хв, УФ детектор: $\lambda = 254$ нм. Отримані фракції упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску насухо.

Рентгеноструктурне дослідження

Експериментальний матеріал отримано на дифрактометрі KUMA CCD-4 і на дифрактометрі Nonius Каппа CCD. Отримані дані оброблялися з допомогою пакету програм Kuma Diffraction (Wroclaw, Poland) і DENZO [43]. Струк-

тури розшифровані прямими методами і уточнені повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів по комплексу програм SHELX-97 [44]. Координати атомів водню знайдені об'єктивно з різницевих синтезів Фур'є і уточнені в моделі жорсткого тіла.

(1,3-Діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)метанкарбонова кислота (3.2).

У круглодонну колбу на 250 мл поміщали 40 г (0,27 моль) фталевого ангідриду (3.1) і 20,25 г (0,27 моль) гліцину. Суміш нагрівали на силіконовій бані. Реакційну суміш витримують протягом двох годин при 190-200 °С. Після охолодження отриману масу кристалізували з ацетонітрилу, потім зі спирту.

Вихід (3.2) 44,4 г (80%); $T_{\text{топл}}=199-201\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно отримано (1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)етилкарбонову кислоту (3.3): вихід (3.3) 26 г (88%); $T_{\text{топл}}=148-150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Хлорангідриди карбонових кислот (3.5-3.16).

У круглодонну колбу, забезпечену зворотним холодильником, поміщали карбонову кислоту і доливають 5-кратний надлишок тіонілхлориду. Суміш кип'ятили до припинення виділення хлороводню. Надлишок тіонілхлориду випарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Доливають безводний хлороформ і випарюють. Процедура повторюють три рази.

Додециловий ефір *n*-толуолсульфокислоти (3.18).

До суміші 3 г (16 ммоль) додецилового спирту в 15 мл діоксану додавали 2,5 мл триетиламіну та 3,6 г (19 ммоль) тозилхлориду. Синтез проводили при перемішуванні і охолодженні на льодяній бані протягом 20 годин. З реакційної суміші відфільтровували осад, упарювали матковий розчин до 7 мл в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отриманий розчин виливали в крижану воду. Осад, який випав фільтрували і кристалізували з гептану. Отримували 2 г (40%) додецилового ефіру *n*-толуолсульфокислоти у вигляді білого осаду. $T_{\text{топл}}=27-29\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно отримують цетиловий ефір *n*-толуолсульфокислоти (3.19):

вихід 6 г (38%); $T_{\text{топл}} = 25-27\text{ }^{\circ}\text{C}$

гексиловий ефір *n*-толуолсульфокислоти (3.17):

вихід 5 г (47%); $T_{\text{топл}} = 60-62\text{ }^{\circ}\text{C}$

3-Ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он
(3.27)

У трьохгорлу колбу на 1 л, забезпечену механічною мішалкою, зворотним холодильником і термометром, поміщали 100 г (0,32 моль) 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.25), додавали 256 мл крижаної оцтової кислоти та 113 г (0,64 моль) *N*-бромсукциніміду і 52 г (0,64 моль) ацетату натрію. Суміш нагрівали на водяній бані до 85°C при постійному перемішуванні. Через 20 хв після розчинення вихідних реагентів випадає білий осад. Розчин залишали на 12 год для повного випадання осаду. Осад фільтрували, промивали оцтовою кислотою (20 мл \times 3), потім водою (50 мл \times 3).

Вихід (3.27) 87,5 г (74%); $T_{\text{топл}} = 242-245\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 237-239\text{ }^{\circ}\text{C}$ [34].

7-Бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он
(3.28).

Метод І.1 До суспензії 20 г (0,054 моль) 7-бром-5-феніл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.27) в 120 мл хлороформу при перемішуванні додавали 20 мл (0,41 моль) гідразингідрату. Через 15 хв після повного розчинення осаду додавали 100 мл води. Осад, який випав, фільтрували і промивали водою до нейтральної реакції.

Вихід (3.28) 17,8 г (97%); $T_{\text{топл}} = 217-221\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 197-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ [8].

Метод І.2 5 г (0,01 моль) 7-Бром-5-феніл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.27) суспендують в 50 мл етилового спирту при інтенсивному перемішуванні. Повільно додавали 0,6 г (0,015 моль) гідроксиду натрію в 10 мл води. Нейтралізували 13 мл 1*N* оцтової кислоти до $\text{pH} = 7$. Додавали 110 мл дистильованої води для повного випадання осаду.

Фільтрували осад, промивали дистильованою водою.

Вихід **(3.28)** 3 г (90%); $T_{\text{топл}} = 215-218\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 197-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ [9].

Метод II.

1) α -Оксим 5-бром-2-амінобензофенону **(3.32)**.

До суміші 40 г (0,14 моль) 5-бром-2-амінобензофенону **(3.29)**, 22,5 г (0,14 моль) сірчанокислового гідроксиламіну і 400 мл етилового спирту при 35°C додавали при перемішуванні розчин гідроксиду натрію (26 г в 40 мл води). Суміш кип'ятили протягом 4 - 4,5 год. Охолоджували. Розчинник упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску, до залишку додавали розчин оцтової кислоти до $\text{pH} = 7 - 7,5$. Осад, який випав, відокремлювали, промивали водою, сушили, кристалізували з бензолу і отримували 20,3 г (50%) α -оксиму **(3.32)** ($T_{\text{топл}} = 205-207\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 191-193\text{ }^{\circ}\text{C}$ [45]).

Бензол упарюють в ротаційному випарнику. Залишок кристалізують з метанолу та отримують 3 г (7%) β -оксим 5-бром-2-амінобензофенону **(3.35)**. ($T_{\text{топл}} = 140-142\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 138,5-139,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ [46]).

Аналогічно отримують α -оксим 5-бром-2'-хлор-2-амінобензофенону **(3.33)**: вихід 17 г (48%); $T_{\text{топл}} = 205-207\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 191-193\text{ }^{\circ}\text{C}$ [47].

α -Оксим 5-метил-2-амінобензофенону **(3.34)**: вихід 5 г (52%); $T_{\text{топл}} = 192-193\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 189-191\text{ }^{\circ}\text{C}$ [45].

2) 7-Бром-5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **(3.28)**.

До суспензії 10 г (0,034 моль) α -оксиму **3.32** в 150 мл діоксану при перемішуванні поперемінно додавали 4 мл хлорацетилхлориду і розчин гідроксиду натрію (2 г в 70 мл води) так, щоб середовище залишалося нейтральним або слаболужним, а температура не піднімалася вище $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Перемішували протягом 2 - 2,5 год. Потім додавали 60 мл 2*N* гідроксиду натрію (0,06 моль) і перемішували 2 год. при кімнатній температурі. Відфільтровували осад натрієвої солі. Осад розчиняли в 150 мл метанолу

(рН 11,8) і підкислювали до рН = 1,8 за допомогою оцтової кислоти. Відфільтровували 7-бром-5-феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**3.28**). З розчину виділяли додаткову кількість **3.28**.

Вихід **3.28** 7,11 г (65%); $T_{\text{топл}} = 217-220\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 197-198\text{ }^{\circ}\text{C}$ [9].

Аналогічно отримували 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**3.41**): вихід 12,3 г (70%); $T_{\text{топл}} = 150-153\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 159-161\text{ }^{\circ}\text{C}$ [9].

Аналогічно отримували 3-гідрокси-7-метил-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**3.42**): вихід 2,6 г (62%), $T_{\text{топл}} = 212-213\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{\text{топл}} (\text{літ}) = 200\text{ }^{\circ}\text{C}$ [9].

7-Бром-3-додecilкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.58).

До суспензії 2 г (5,5 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.41**) в 30 мл безводного хлороформу додавали 0,4 мл (5,5 ммоль) піридину. Охолоджували до 0 °С при перемішуванні. Потім додавали 1,19 мл (5,5 ммоль) хлорангідриду лаурилової кислоти. Перемішують 2 ч. Реакційну суміш промивають дистильованою водою до нейтральної реакції. Упарюють розчинник в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Масло, кристалізують з гептану. Ефір лаурилової кислоти, який випав, кристалізують з метилового спирту.

Вихід (**3.58**) 1,24 г (40%); $T_{\text{топл}} = 88-90\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аналогічно отримані **3.43-3.57, 3.59-3.69**.

7-Бром-1-тридеканкарбоніл-3-тридеканкарбонілокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.72) і 7-бром-3-тетрадеканкарбонілокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.70).

До суспензії 3 г (9 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.28**) в 30 мл безводного хлороформу додавали 0,8 мл (10 моль) піридину. Охолоджували до 0 °С при перемішуванні. Потім

додавали 2,49 мл (10 ммоль) хлорангідриду міристинової кислоти. Перемішували 2 год. Реакційну суміш промивали дистильованою водою до нейтральної реакції. Упарювали розчинник в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отримане масло кристалізували з етилового спирту. Випадає 7-бром-1-трідеканкарбоніл-3-тридеканоїлокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**3.72**), його кристалізували з етилового спирту. З маточного розчину від **3.72** випадають білі кристали 7-бром-3-тетрадеканоїлокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.70**)

Вихід (**3.70**) 1,75 г (35%); $T_{\text{топл}} = 120-125\text{ }^{\circ}\text{C}$

Вихід (**3.72**) 0,45 г (9%); $T_{\text{топл}} = 74-76\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аналогічно отримані **3.71**, **3.73**.

7-Бром-3-хлор-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.74)

У круглодонну колбу на 25 мл, забезпечену хлоркальцієвою трубкою, поміщали 0,5 г (1,5 ммоль) добре подрібненого 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-бенздіазепін-2-ону (**3.28**) і 10 мл тіонілхлориду. Після припинення бурхливого виділення газоподібних продуктів, реакційну суміш кілька разів нагрівали до кипіння і залишали на 12 год. Надлишок тіонілхлориду упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. До залишку доливали 10 мл сухого хлороформу і упарювали. Операцію повторювали двічі.

Аналогічно отримані сполуки **3.75**, **3.76**.

7-Бром-3-(2-гідрокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.84)

До суспензії 2 г (5,6 ммоль) 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.74**) в 30 мл безводного хлороформу додавали 1,7 мл (28 ммоль) етиленгліколю. Розчин доводили до кипіння і залишали, періодично перемішуючи, на 24 год. Реакційну суміш промивали водою до нейтральної реакції. Розчинник упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отримане масло кристалізували з ацетонітрилу, виділяючи білі кристали.

Вихід (**3.84**) 1,7 г (81%); $T_{\text{топл}} = 224-229\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аналогічно отримані сполуки **3.77-3.81, 3.85-3.93**.

7-Бром-5-феніл-3-(2-циклогесанкарбонілокси)етокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.113).

У плоскодонну колбу на 50 мл засипали 3,75 г (10 ммоль) 7-бром-3 (2-гідроксиетокси)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.84**), доливали 25 мл безводного хлороформу і 0,9 мл (10 ммоль) піридину. Суміш перемішували 10 хв. на крижаній бані, потім додавали 1,6 мл (1,2 ммоль) хлорангідриду циклогексанкарбонової кислоти. Реакційну суміш перемішували 1 год і залишали на ніч. Реакційну суміш промивали водою (20 мл \times 3), хлороформ упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску, залишок кристалізували зі спирту, виділяли білі кристали.

Вихід (**3.113**) 1,7 г (33%); $T_{\text{топл}} = 100-105\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аналогічно отримані сполуки **3.96-3.112, 3.114-3.116**.

7-Бром-1-додecil-5-(2'-хлор)феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.117) і 7-бром-1-додecil-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діон (3.119).

До суспензії 0,5 г (1,38 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.41** і 0,58 г (1,8 ммоль) додецилового ефіру *n*-толуолсульфокислоти в 10 мл безводного діоксану додавали 0,52 г (3,7 ммоль) карбонату калію і перемішували при 40-50 $^{\circ}\text{C}$ протягом 10 год. Відфільтровували осад. До маточного розчину додавали 30 мл хлороформу і промивали водою (4 \times 20 мл) до нейтральної реакції. Розчинник упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отриманий залишок кристалізували з хлороформу і дробною кристалізацією отримували безбарвні кристали **3.117** і безбарвні кристали **3.119**.

Вихід (**3.117**) 0,095 г (11%); $T_{\text{топл}} = 97-100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Вихід (**3.119**) 0,28 г (38%); $T_{\text{топл}} = 135-140\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно отримані сполуки **3.118**, **3.120**.

Вихід (**3.119**) 0.25 г (14%), $T_{\text{топл}} = 87-89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Вихід (**3.120**), 0.65 г (40%), $T_{\text{топл}} = 97-99\text{ }^{\circ}\text{C}$.

7-Бром-1-гексил-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діон (3.121)

До суспензії 1 г (2,7 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.41** і 0,42 мл (3 ммоль) 1-бромгексану в 20 мл безводного діоксану додавали 4 г (30 ммоль) карбонату калію і кип'ятили протягом 7 год. відфільтровували осад. До маточного розчину додавали 30 мл хлороформу і промивали водою (4×20 мл) до нейтральної реакції. Розчинник упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отриманий залишок кристалізували з етанолу і отримували безбарвні кристали **3.121**.

Вихід (**3.121**) 0,3 г (25%); $T_{\text{топл}} = 201-203\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно отримано 7-бром-1-гексил-5-феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діон (**3.122**): вихід 0,7 г (40%); $T_{\text{топл}} = 196-199\text{ }^{\circ}\text{C}$.

7-Бром-3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.124).

До суспензії 1 г (2,7 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **3.41** і 0,72 мл (5,4 ммоль) метилового ефіру бензолсульфо кислоти в 20 мл безводного діоксану додавали 2 г (15 ммоль) карбонату калію і перемішували при кімнатній температурі 12 ч. відфільтровували осад. До маточного розчину додавали 30 мл хлороформу і промивали водою (4×20 мл) до нейтральної реакції. Розчинник упарювали в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Отриманий залишок кристалізували з бензолу і отримували безбарвні кристали **3.124**.

Вихід (**3.124**) 0,53 г (51%); $T_{\text{топл}} = 120-127\text{ }^{\circ}\text{C}$

Аналогічно отримано 7-бром-3-гідрокси-1-метил-5-феніл-3H-1,4-бенз-

діазепін-2-он (**3.123**): вихід 0,84 г (64%); $T_{\text{топл}} = 134-138\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Перетворення 7-бром-1-додецил-5-(2'-хлор)феніл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (3.117) у 7-бром-1-додецил-5-(2'-хлор)феніл-1,2,4,5-тетрагідро-3H-1,4-бенздіазепін-2,3-діон (3.119).

Суміш 0,1 г (0,18 ммоль) **3.117** і 4 мл 30% розчину гідроксиду калію в 6 мл етанолу перемішували 2,5 год. при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають 10 мл хлороформу і промивають водою (3×10 мл). Хлороформ упарюють в ротаційному випарнику при зниженому тиску. Залишок кристалізують з хлороформу і отримують безбарвні кристали **3.119**.

Вихід (**3.119**) 0,095 г (95%); $T_{\text{топл}} = 97-100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Аналогічно отримують **3.120** у вигляді безбарвних кристалів.

Вихід (**3.120**) 0,095 г (95%); $T_{\text{топл.}} = 87-89\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3-Ацетокси-7-бром-1-метил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.125)

До 1 г (0,0034 моль) 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.22**), додають 20 мл ацетону та 5 мл насиченого розчину гідроксиду натрію. При перемішуванні осад спочатку розчиняється, потім випадає у вигляді натрієвої солі. Додають 4 мл (0,042 моль, 3,276 г) диметилсульфату (ДМС) до повного розчинення осаду. Через 50 хв. перемішування припиняють. Осад, який випав фільтрують, тричі промивають ацетоном і тричі водою, потім гарячою водою. Фільтрат випарюють до суха у ротаторному випарнику і розчиняють у бензолі. Промивають водою. Кристалізують із *ізо*-пропанолу.

Вихід 0,28 г (27 %)+0,2 г_{техн}; $T_{\text{топл}} = 134 - 138\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 2,19 (с., 3H, N-CH₃); 3,35 (с., 3H, C(O)CH₃); 5,8 (с., 1H, C*-H); ароматичні 7,39 - 7,40 (д., 2,45 Гц, 1H, HAr); 7,46 - 7,5 (т., 7,1 Гц, 2H, HAr); 7,54 - 7,57 (т., 6,73 Гц, 3H, HAr); 7,64 - 7,66 (д., 8,8 Гц, 1H, HAr); 7,89 - 7,92 (к., 3,75 Гц, 1H, HAr).

Мас-спектр (е-удар; m/z , I , %): 386 (18)[M]⁺, 344 (51)[M-CH₃CO]⁺, 317 (100)[M-CH₃COO, -CH₃, +H]⁺.

ІЧ спектр(ν , см⁻¹): 2993, 2926, 2889, 2853 (ν_{C-H} аліфатичні); 1746 ($\nu_{C=O}$ складноефірна); 1666 ($\nu_{C=O}$ амідна); 1611 ($\nu_{C=C}$ бензольних кілець, C=N азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.130)

Синтезували аналогічно. Вихід 50 %. $T_{\text{топл}} = 216 - 220^\circ\text{C}$

Спектр ПМР (CDCl₃) δ , м.д.: аліфатичні 2,18 (с., 3H, N-CH₃), 3,38 (с., 3H, C(O)CH₃), 5,85 (с., 1H, C*-H), ароматичні 7,12 (д., 2,21 Гц, 1H, HAr), 7,50 - 7,54 (м., 3H, HAr), 7,62 - 7,66 (т., 8,44 Гц, 2H, HAr), 7,86 - 7,88 (м., 3,66 Гц, 1H, HAr).

3-Ацетокси-7-бром-5-феніл-1-етил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.126)

До 6 г (0,0204 моль) 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.53**), 1 г (0,0027 моль) тетрабутиламоній йодиду (ТБАЙ), 100 мл хлороформу, 4,6 мл (0,062 моль, 6,758 г) бромистого етилу та 50 мл насиченого розчину карбонату калію. Суміш інтенсивно перемішують. Повноту протікання реакції контролюють методом ТШХ. Реакційну суміш промивають водою, хлороформ відділяють, промивають водою до нейтральної реакції водної фази. Хлороформ у упарюють до суха у ротаційному випарювачі і кристалізують з етанолу. Вихід 5,65 г (69%). $T_{\text{топл}} = 202 - 205^\circ\text{C}$. Спектр ПМР (CDCl₃) δ , м.д.: аліфатичні 1,11 – 1,13 (т., 7,22 Гц, 3H, CH₂-(CH₃)), 2,31 (с., 3H, C(O)CH₃), 3,71 - 3,78 (м., 1H, N-C(H)H-CH₃), 4,24 - 4,31 (м., 1H, N-C(H)H-CH₃), 5,89 (с., 1H, C*-H); ароматичні: 7,33 - 7,35 (д., 8,80 Гц, 1H, HAr), 7,41 – 7,46 (м., 3H, HAr), 7,49 - 7,51 (т., 7,34 Гц, 1H, HAr), 7,61 - 7,62 (д., 8,31 Гц, 2H, HAr), 7,68 – 7,7 (к., 3,75 Гц, 1H, HAr).

Мас-спектр (ББА; m/z , I , %): 401 (85) $[M+1]^+$, 341 $[M - CH_3C(O)O]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2969, 2966, 2919, 2898, 2850 (ν_{C-H} аліфатичні); 1746 ($\nu_{C=O}$ складноефірна); 1691 ($\nu_{C=O}$ амідна); 1616 ($\nu_{C=C}$ бензольних кілець, $C=N$ азометинова).

3-Ацетокси-1-пропіл-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.127)

Синтезували аналогічно. Вихід 5,24 г (79%). $T_{\text{топл.}} = 162 - 164^\circ C$.

Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: аліфатичні 0,74 - 0,77 (т., 7,27 Гц, 3H, $CH_2-C(H_3)$), 1,44 - 1,50 (м., 1H, $CH_2-C(H)H-CH_3$), 1,57 - 1,62 (м., 1H, $CH_2-C(H)H-CH_3$), 2,33 (с., 3H, $C(O)CH_3$), 3,60 - 3,65 (м., 1H, $N-C(H)H-CH_2-CH_3$), 4,33 - 4,38 (м., 1H, $N-C(H)H-CH_2-CH_3$), 5,93 (с., 1H, C^*-H); ароматичні: 7,36 - 7,38 (д., 8,82 Гц, 1H, HAr), 7,44 - 7,48 (м., 3H, HAr), 7,52 - 7,54 (т., 6,75 Гц, 1H, HAr), 7,64 - 7,66 (д., 7,79 Гц, 2H, HAr), 7,71 - 7,73 (д., 10,38 Гц, 1H, HAr).

Масс-спектр (е-удар; m/z , I , %): 415 (24) $[M]^+$, 355 (11) $[M - CH_3C(O)]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2961, 2932, 2875 (ν_{C-H} аліфатичні); 1742 ($\nu_{C=O}$ складноефірна); 1669 ($\nu_{C=O}$ амідна); 1616 ($\nu_{C=C}$ бензольних кілець, $C=N$ азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-1-бутил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.128)

Синтезували аналогічно. Вихід 4,1 г (60,2 %). $T_{\text{топл.}} = 128 - 132^\circ C$.

Спектр ПМР ($CDCl_3$) δ , м.д.: аліфатичні 0,72 - 0,75 (т., 7,27 Гц, 3H, $CH_2-(CH_3)$), 1,05 - 1,23 (м., 2H, $CH_2-(CH_2)-CH_3$), 1,32 - 1,41 (м., 1H, $N-CH_2-C(H)H$), 1,43 - 1,54 (м., 1H, $N-CH_2-C(H)H$); 2,29 (с., 3H, $C(O)CH_3$), 3,57 - 3,64 (м., 1H, $N-C(H)H$), 4,35 - 4,40 (м., 1H, $N-C(H)H$), 5,88 (с., 1H, C^*-H); ароматичні: 7,32 - 7,51 (м., 5H, HAr), 7,59 - 7,61 (д., 7,06 Гц, 2H, HAr), 7,66 - 7,69 (к., 3,60 Гц, 1H, HAr).

Мас-спектр (е-удар; m/z , I , %): 428 (10) $[M]^+$, 385 (25) $[M - CH_3C(O)]^+$, 359 (100) $[M - CH_3 - CH_3-CH_2-CH_2-CH_2]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2960, 2926, 2873, 2660 (ν_{C-H} аліфатичні); 1741 ($\nu_{C=O}$ складно ефірна);

1691 ($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1616 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-1-пентіл-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.129)

Синтезували аналогічно. Вихід 0,324 г (3,3 %). $T_{\text{топл}}=122 - 124\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 0,64 – 0,68 (т., 6,87 Гц 3H, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H}_3)$), 1,03 – 1,16 (м, 4H, $(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{CH}_3$), 1,36 – 1,44 (м., 1H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})\text{H}-$), 1,49 – 1,54 (м., 1H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})\text{H}-$), 2,30 (с., 3H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), 3,57 – 3,63 (м., 1H, $-\text{N}-\text{C}(\text{H})\text{H}-\text{CH}_2-$), 4,33 – 4,40 (м., 1H, $-\text{N}-\text{C}(\text{H})\text{H}-\text{CH}_2-$), 5,89 (с., 1H, C^*-H); ароматичні 7,32 – 7,34 (д., 8,86 Гц, 1H, HAr), 7,39 – 7,51 (м, 4H, HAr), 7,61 – 7,62 (д., 7,53 Гц, 2H, HAr), 7,67 – 7,69 (м., 1H, HAr).

Мас-спектр (БША; m/z , I , %): 445 (80) $[\text{M}+1]^+$, 401 (18) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})]^+$, 385 (100) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}]^+$, 371 (28) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2]^+$, 355 (95) $[\text{M}+1 - \text{C}_6\text{H}_6 - \text{CH}_3]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2957, 2932, 2859 ($\nu_{\text{C-H}}$ аліфатичні); 1743 ($\nu_{\text{C=O}}$ складноефірна); 1694 ($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1612 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1-етил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.131)

Синтезували аналогічно. Вихід 2,87 г (41,2 %). $T_{\text{топл}}=174 - 178\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 1.22-1.24 (т. 7,21Гц, 3H, $\text{CH}_2-\text{C}(\text{H}_3)$), 2,32 (с., 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,79-3,87 (м., 1H, $\text{N}-\text{C}(\text{H})\text{H}-\text{CH}_3$), 4,34 - 4,41 (м., 1H, $\text{N}-\text{C}(\text{H})\text{H}-\text{CH}_3$), 5,92 (с. 1H, C^*-H), ароматичні 7,23 (д. 2.60 Гц, 1H, HAr), 7,35 - 7,37 (д. 8,82 Гц, 1H, HAr), 7,39 - 7,47 (м., 3H, HAr), 7,64 - 7,69 (м., 2H, HAr). Мас-спектр (БША; m/z , I , %): 437 (51) $[\text{M}+1]^+$, 393 (16) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})]^+$, 375 (27) $[\text{M} - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}]^+$, 365 (24) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}]^+$, 347 (69) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3-\text{CH}_2 - \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2977, 2934, 2900 ($\nu_{\text{C-H}}$ аліфатичні); 1737 ($\nu_{\text{C=O}}$ складноефірна); 1692

($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1614 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-1-пропіл-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.132)

Синтезували аналогічно. Вихід 2,578 г (35,9 %). $T_{\text{топл}} = 134 - 138$ °C.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 0,87-0,89 (т., 7,13 Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{-C(H}_3\text{)}$), 1,54 - 1,59 (м., 2H, $\text{C(H}_2\text{)-CH}_3$), 2,29 (с, 3H, C(O)CH_3), 3,66 - 3,72 (м., 1H, $\text{N-C(H)H-CH}_2\text{-CH}_3$), 4,22 - 4,27 (м., 1H, $\text{N-C(H)H-CH}_2\text{-CH}_3$), 5,9 (с., 1H, $\text{C}^*\text{-H}$); ароматичні 7,20 (с., 1H, HAr), 7,33 - 7,43 (м., 4H, HAr), 7,62 - 7,66 (м., 2H, HAr).

Масс-спектр (БША; m/z , I , %): 449 (61) $[\text{M}]^+$, 407 (31) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)}]^+$, 389 (29) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)O}]^+$, 377 (28) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3 - \text{CH}_3\text{C(O)O}]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2971, 2935, 2676 ($\nu_{\text{C-H}}$ аліфатичні); 1741 ($\nu_{\text{C=O}}$ складноефірна); 1693 ($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1613 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинова).

3-Ацетокси-7-бром-1-бутил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (3.133)

Синтезували аналогічно. Вихід 0,702 г (9,5 %) $T_{\text{топл}} = 138 - 146$ °C.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 0,84 - 0,88 (т., 7,31 Гц, 3H, $\text{-CH}_2\text{-C(H}_3\text{)}$), 1,20 - 1,34 (м, 2H, $\text{-CH}_2\text{-C(H}_2\text{)-CH}_3$), 1,49 - 1,57 (м, 2H, $\text{-C(H}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$), 2,28 (с., 3H, $\text{C(O)-C(H}_3\text{)}$), 3,67 - 3,74 (м., 1H, N-C(H)H-CH_2), 4,26 - 4,34 (м., 1H, N-C(H)H-CH_2), 5,89 (с., 1H, $\text{C}^*\text{-H}$), ароматична 7,19 - 7,20 (д., 2,22 Гц, 1H, HAr), 7,32 - 7,44 (м., 4H, HAr), 7,61 - 7,66 (м., 2H,).

Мас-спектр (БША; m/z , I , %): 465 (35) $[\text{M}+1]^+$, 422 (28) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)}]^+$, 404 (40) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)O}]^+$, 392 (32) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)O} - \text{CH}_3]^+$, 376 (100) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)O} - \text{CH}_3\text{-CH}_2]^+$, 320 (5) $[\text{M}+1 - \text{CH}_3\text{C(O)O} - \text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2]^+$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2961, 2933, 2673 ($\nu_{\text{C-H}}$ аліфатичні); 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$ складноефірна); 1704

($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1615 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинава).

3-Ацетокси-7-бром-1-пентіл-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (3.134)

Синтезували аналогічно. Вихід 0,328 г (4,6 %). $T_{\text{топл}} = 144 - 146^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м.д.: аліфатичні 0,82 - 0,85 (т., 6,36 Гц, 3H, $\text{CH}_2\text{-C}(\text{H}_3)$), 1,26 (с., 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}$), 1,55 - 1,56 (м., 2H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,29 (с., 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3,69 - 3,73 (м., 1H, $\text{N-C}(\text{H})\text{H-CH}_2$), 4,27 - 4,31 (м., 1H, $\text{N-C}(\text{H})\text{H-CH}_2$), 5,90 (с., 1H, $\text{C}^*\text{-H}$); ароматичні 7,20 (д., 2,34 Гц, 1H, HAr), 7,33 - 7,45 (м., 4H, HAr), 7,61 - 7,67 (м., 2H, HAr).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2953, 2931, 2668 ($\nu_{\text{C-H}}$ аліфатичні); 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$ складноефірна); 1696 ($\nu_{\text{C=O}}$ амідна); 1610 ($\nu_{\text{C=C}}$ бензольних кілець, C=N азометинава).

Список використаних джерел

1. Гринштейн Дж, Виноц М (1965) Химия аминокислот и пептидов. Мир, Москва.
2. Беккер Х, Беккерт Р, Бергер В и др (1979) Органикум. Практикум по органической химии. Мир, Москва.
3. Bell SC, Childress SJ (1962) A rearrangement of 5-aryl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepine-2-one 4-oxides. J Org Chem 27:1691-1695.
4. Stempel A, Douvan I, Reeder E et al (1967) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XXXIV. 4,1,5-Benzosadiazocin-2-ones, a novel ring system. J Org Chem 32:2417-2425.
5. Cepanec I, Litvic M, Pogorelic I (2006) Efficient synthesis of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepines oxazepam and lorazepam by new acetoxylation reaction of 3-position of 1,4-benzodiazepine ring. Org Process Res Dev 10:1192-1198.
6. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Андронати СА и др. (1976) 7-Бром-3-окси-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-он. Рефератив. сб. "Реактивы и особо чистые вещества. Методы получения химических реактивов и особо чистых веществ". М НИИТЭХИМ, с 9-12.
7. Bell SC, Childress SJ (1964) Additional rearrangements of 5-phenyl-1,4-benzodiazepines. J Org Chem 29:506-507.
8. Андронати СА, Якубовская ЛН, Андронати КС и др (1994) Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепама. Укр Хим Журн 60(10):713-718.
9. Богатский АВ, Андронати СА, Вихляев ЮИ и др (1974) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XVI. Синтез, свойства и фармакологическая активность 3-замещенных 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Хим-фарм жур VIII(5):1-64.

10. Sternbach LH (1979) The benzodiazepine story. *J Med Chem* 22(1):1-7.
11. Tabuchi S, Nakanishi I, Satoh Y (1998) Relationship between dihedral angles of N1 and C9 substituents in 1,4-benzodiazepines and dual cholecystokinin-A and -B antagonistic activities. *Bioorg Med Chem Lett* 8(12):1449-1454.
12. Earley JV, Fryer RI, Winter D et al (1968) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XL. The synthesis of metabolites of 7-chloro-1-(2-diethylaminoethyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one. *J Med Chem* 11(4):774-777.
13. Schlager LH (1981) 3-Di-N-propyl-acetoxy-benzodiazepine-2-one and pharmaceutical compositions thereof. US Patent 4,261,987, 14 April 1981.
14. Nudelman A, Mccaully RJ, Bell SC (1975) Preparation of 1,4-benzodiazepines. US Patent 3,860,581, 14 Jan 1975.
15. Carter MC, Alber DG, Baxter RC et al (2006) 1,4-Benzodiazepines as inhibitors of respiratory syncytial virus. *J Med Chem* 49:2311-2319.
16. Mccaully RD, Nudelman A, Bell SC (1975) 1,3-Dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one, substituted diamino acetate esters and their acid salts in compositions and methods for inducing a calming effect. US Patent 3,886,276, 27 May 1975.
17. Ziggitti A, Mauri F, Riva G (1974) Process for the preparation of 7-chloro-benzodiazepine derivatives. US Patent 3,852,271, 03 Dec 1974.
18. Андронати СА, Сава ВМ, Макан СЮ и др (1994) Аффинитет эфиров к бенздиазепиновым рецепторам эфиров 3-оксифеназепама. *Нейрофизиология* 26(4):262-265.
19. Beyer K-H, Sadée W (1969) Synthese und Analytik möglicher Nitrazepam-Metaboliten. 4. Mitt. zur Chemie und Analytik von Benzodiazepin-Derivaten. *Arch Pharm* 302(2):152-157.
20. Bell SC (1965) Certain 3-amino-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepine-2-one compounds. US Patent 3,198,789, 3 Sept 1965.

21. Андронаті КС, Павловський ВІ, Редер АС и др (2003) Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(орто-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Україна Патент 60361, 15 Жовтня 2003.
22. Павловский ВИ, Куликов ОВ, Карасева ТА и др (1998) Синтез и анти-агрегационные свойства 5-замещенных 2-аминобензофеноноксимов и 1,2-дигидрохиназолин 3-оксидов. Укр хим журн 64(12):123-128.
23. Куликов ОВ (2005) Синтез, структура и свойства оксимов 2-амино-бензофенонов и продуктов их превращений. Диссертация, Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины, Одесса.
24. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Андронати СА и др (1976) 7-Бром-3-окси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он. Реактивы и особочистые вещества. Методы получения химических реактивов и особочистых веществ 30(3):9-12.
25. Андронаті КС, Редер АС, Стельмах ІБ (2003) Спосіб одержання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. Україна Патент 60362, 15 Жовтня 2003.
26. Симонов ЮА, Андронати СА, Яворский АС и др (1991) Синтез и структура 1-ацетил-3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-она. Доклады АН УССР, сер Б, 8:157-160.
27. Коротенко ТИ (1982) Исследование тонкой структуры и стереохимии производных 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-она. Диссертация, Физико-химический институт АН УССР, Одесса.
28. Карапетян АА, Андрианов ВГ, Стручков ЮТ и др (1979) Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-(о-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2*H*-1,4-бенздіазепін-2-она. Биоорг хим 5(11):1684-1690.
29. Lipkowski J, Andronati KS, Simonov YuA et al (2005) Peculiarities of inclusion complex formation in the 1,4-benzodiazepine–benzene system. J Struct Chem 46:116-S120.

30. Bandoli G, Clemente DA (1976) Crystal, molecular, and electronic structure of an antianxiety agent: 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one. *J Chem Soc, Perkin Trans. 2*, 4:413-418.
31. Chananont P, Hamor A, Martin IL (1979) 5-(2-Chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Clonazepam), $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$. *Acta Cryst C* 8:393-400.
32. Chananont P, Hamor TA, Martin IL (1981) The Structures of 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one. *Acta Cryst B* 37:1371-1375.
33. Butcher H, Hamor TA, Martin IL (1983) Structures of 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Bromazepam, $C_{14}H_{10}BrN_3O$) and 5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Flunitrazepam, $C_{16}H_{12}FN_3O_3$). *Acta Cryst C* 39:1469-1472.
34. Etter MC (1985) Aggregate structures of carboxylic acids and amides. *Isr J Chem* 25:312 - 319.
35. Андронати СА, Воронина ТА, Головенко НЯ и др (1992) Гидазепам. Наукова думка, Киев.
36. Troschiitz R, Heinemann O, Waibel R et al (1995) Zum Fluoreszenznachweis von Oxazepam und Lorazepam mit Phthalaldehyd und Analoga. *Arch Pharm* 328:557-563.
37. Fryer RI (1972) Rearrangements of 1,4-benzodiazepine derivatives. *J Heterocycl Chem* 9(4):747-575.
38. Yang Sh K (1994) Base-catalysed rearrangement of temazepam. *J Pharm Biomed Anal* 12(2):209-219.
39. Gilli G, Bertolasi V, Sacerdoti M (1977) 7-Nitro-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Nitrazepam). *Acta Cryst B* 33:2664-2667.
40. Bailey HR, Davies E, Morrison IJ (1981) Oxazepam in the treatment of

- anxiety associated with depression: results of treatment in 1600 cases (Studies in depression, VI). *Curr Med Res Opin* 7:156-163.
41. Андронати СА, Андронати КС, Нещадин ДП и др (1999) 5-Фенил-, 5-(о-хлор)фенил-1-метил-7-бром-3-окси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны и их инклюзивные комплексы с бензолом. *Доповіді НАН України* 6:149-155.
 42. Rambaud J, Dubourg A, Delarbre J-L et al (1991) Crystal Structures of Lorazepam Acetone Solvate [I] and N-butyl Alcohol Solvate [II]. *Bull Soc Chim Belg* 100:521.
 43. Otwinowski Z, Minor W, Carter CW et al (1996) *Methods in Enzymology*. London Academic Press.
 44. Sheldrick GM (1982) SHELX-97 Release 97-2, University of Göttingen, Germany.
 45. Sternbach LH, Reeder E, Keller O et al (1961) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. 111. Substituted 2-amino-5-phenyl-3Н-1,4-benzodiazepine 4-Oxides. *J Org Chem* 26:4488-4497.
 46. Павловский ВИ, Куликов ОВ, Карасева ТА и др. (1998) Синтез и антиагрегационные свойства 5-замещенных 2-аминобензофеноноксимов и 1,2-дигидрохиназолин 3-оксидов. *Укр хим журн* 64(12):123-128.
 47. Жилина ЗИ (1972) Синтез и изучение свойства некоторых производных 1,2-дигидро-3Н-1,2-бенздиазепина. Диссертация, Одесский государственный университет им. И.И. Мечникова, Одесса.
 48. 45. Salmons M, Saronio C, Bianchi R et al (1974) In vitro hydrolysis of oxazepam succinate half-ester by a stereospecific soluble esterase from different animal species. *J. Pharm. Sci.* 63(2):222 - 225.
 49. 47. Macsay G, Tegye Z, Otvos L (1978) Stereospecificity of esterases hydrolyzing oxazepam acetate. *J. Pharm. Sci.* 67(9):1208 – 1210.
 50. 48. Yang S, Liu K, Guengerich P (1990) Enantioselective hydrolysis of

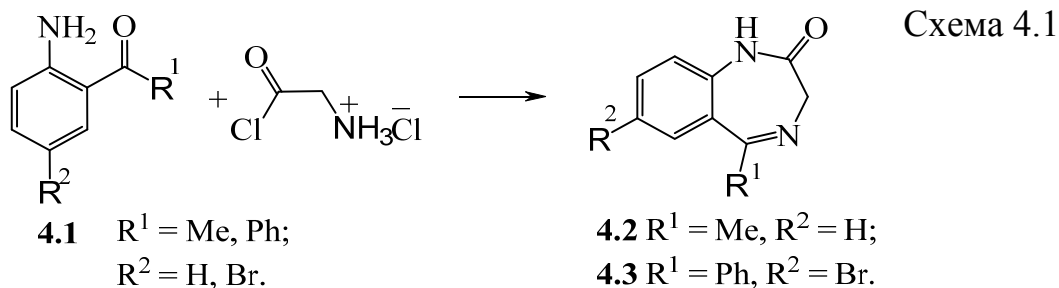
oxazepam 3-acetate by esterases in human and rat liver microsomes and rat brain S9 fraction. Chyrality. 2(3):150-155.

51. 49. Liu K, Guengerich FP, Yang SK (1991) Enantioselective hydrolysis of lorazepam 3-acetate by esterases in human and rat liver microsomes and rat brain S9 fraction. Drug. Metab. Disposit. 19(3): 609 - 613.

РОЗДІЛ 4

4 3-Ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та їх похідні4.1 Синтез 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

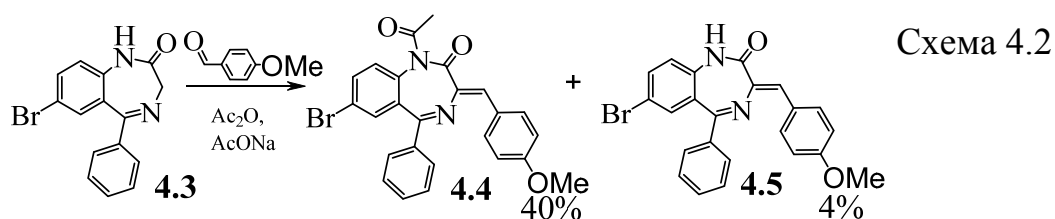
Вихідні 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **4.2** і 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **4.3** були отримані конденсацією 2-аміноацетофенона (2-амінобензофенона) з хлоргідратом хлорангідриду гліцину в киплячому безводному хлороформі з подальшою циклізацією проміжних продуктів в безводному толуолі. Вихід цільових продуктів склав 60-70% (Схема 4.1). Константи сполук відповідають літературним даним [1-4].



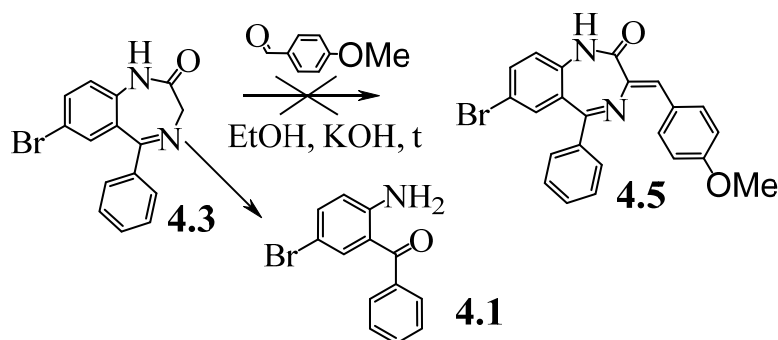
З метою розробки оптимальних умов отримання 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів було досліджено кілька методів синтезу.

Метод 1. У ряді робіт синтез 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів проводився в умовах реакції Перкіна [5, 6, 7-10].

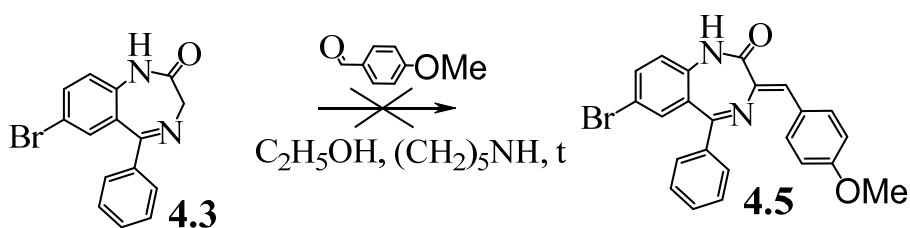
При відтворенні цього методу синтезу в результаті реакції 1,4-бенздіазепін-2-ону **4.3** з 4-метоксибензальдегідом отримані 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1-ацетил-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **4.4** з виходом 40% і 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **4.5** з виходом 4% . При цьому спостерігалось сильне осмолення реакційної суміші, що ускладнювало обробку і виділення продуктів реакції (Схема 4.2).



Метод 2. В роботі [11] описано отримання 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів з виходами до 80%. Синтез проводився шляхом кип'ятіння 7-хлор-1-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з різними ароматичними альдегідами в етанолі в присутності гідроксиду калію. Однак при відтворенні цього методу синтезу основним продуктом реакції був бензофенон **4.1**, який утворився в результаті гідролізу вихідного 1,4-бенздіазепін-2-ону **4.3**. Очікуваний 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он **4.5** був присутній в незначних кількостях. Варіювання умов проведення реакції (температури, pH і підбору розчинників) також не привело до збільшення виходу цільового продукту (Схема 4.3).



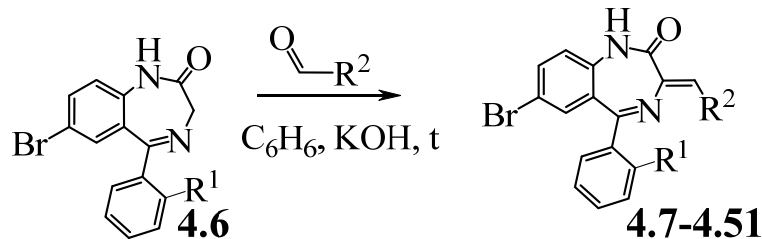
Метод 3. У роботах [12, 13] описано отримання 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів взаємодією 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з різними ароматичними альдегідами при кип'ятінні в абсолютному етанолі в присутності піперидину з виходами продуктів 55-74%. Однак всі спроби відтворити цей метод синтезу виявилися безуспішними (Схема 4.4).



Метод 4. Нами був удосконалений спосіб синтезу 3-ариліден (гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.5**, **4.7-4.51**). Конденсація проводилася при кип'ятінні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.6** з різними ароматичними альдегідами в безводному бензолі в присутності сухого КОН, з азеотропною відгонкою води (насадка Діна-Старка) (Схема 4.5). Всі продукти реакції мали інтенсивну окраску від жовтого до червоного кольору.

Виходи продуктів реакції склали 60 - 90% (табл. 4.1, 4.2).

Схема 4.5



$R^1 = \text{H, Cl}; R^2 = \text{ароматичні і гетероароматичні замісники.}$

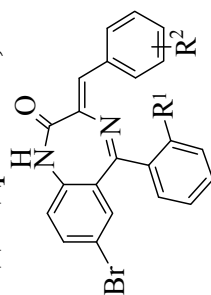
Будову синтезованих сполук підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ-, УФ-спектроскопії та спектроскопії ^1H -ЯМР (табл. 4.3, 4.4) а для двох з синтезованих сполук також методом рентгеноструктурного аналізу (РСА).

За даними ^1H -ЯМР і високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) всі синтезовані сполуки виділено у вигляді одного ізомеру.

В роботі [14] було описано отримання суміш *Z* і *E* ізомерів 1,3-дигідро-1-метил-5-феніл(3-тієнілметил)-2*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону, для яких помітно відрізнялися спектри ^1H -ЯМР. Зокрема, для групи $\text{C}=\text{CH}$ в третьому положенні діазепінового циклу сигнал протону *Z* - ізомеру розташований в області 6.56 м.д., а для *E* - ізомеру в області 6.23 м.д., розрізняючись на 0.33 м.д. Для всіх синтезованих нами сполук спостерігається тільки один сигнал протону $\text{C}=\text{CH}$ в області 6.32-7.03 м.д., що свідчить про наявність лише одного ізомеру.

Сполуки **4.5** і **4.49** були отримані у вигляді монокристалів. Рентгеноструктурний аналіз кристалів показав наявність тільки *Z* - ізомеру.

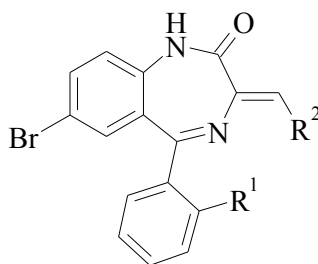
ІЧ-спектри синтезованих сполук записані в безводному хлороформі, містять вузькі смуги поглинання, які відповідають коливанням неасоційованого ($3370\text{-}3340\text{ см}^{-1}$) і асоційованого ($3190\text{-}3160\text{ см}^{-1}$) зв'язку N-H групи, а ІЧ-спектри, записані в таблетках KBr , містять вузькі смуги поглинання, які відповідають коливанням тільки асоційованого ($3190\text{-}3160\text{ см}^{-1}$) зв'язку N-H групи. ІЧ-спектри містять вузькі смуги поглинання, які відповідають коливанням карбонільної групи при $1670\text{-}1640\text{ см}^{-1}$, і смуги в області $1600\text{-}1580\text{ см}^{-1}$, які відповідають коливанням азометинового зв'язку і $\text{C}=\text{C}$ зв'язків бензольних кілець.

3-Ариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (4.7 – 4.45)

№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % / Обчислено, %		
							C	H	N
4.7	H	H	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ O	60	250-252	жовтий	65.74 / 65.63	3.69 / 3.74	6.87 / 6.98
				Літ. 40 [15]	Літ. 234-235 [15]				
4.8	Cl	H	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	46	242-245	жовтий	60.32 / 60.41	2.65 / 2.72	6.58 / 6.64
				Літ. 46 [15]	Літ. 234-236 [15]				
4.9	H	4-CH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O	63	216-219	жовтий	66.38 / 66.20	4.21 / 4.11	6.39 / 6.46
4.10	Cl	4-CH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O	60	234-236	помаран.	61.30 / 61.15	3.37 / 3.57	6.31 / 6.20
4.11	H	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₃ O	65	247-250	червон.	64.91 / 64.58	4.38 / 4.52	9.29 / 9.41
4.12	Cl	4-N(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₁₉ BrClN ₃ O	70	205-212	червон.	59.65 / 59.75	3.87 / 3.94	8.78 / 8.71
				Літ. 56 [15]	Літ. 259-260 [15]				
4.12	H	4-SCH ₃	C ₂₂ H ₁₆ BrN ₂ OS	60	243-245	жовтий	61.18 / 61.58	3.88 / 3.81	6.04 / 6.23
4.13	Cl	4-SCH ₃	C ₂₂ H ₁₆ BrClN ₂ OS	58	242-245	жовтий	57.83 / 57.10	3.12 / 3.33	5.56 / 5.79
4.14	H	2-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	80	246-250	жовтий	63.70 / 63.74	3.81 / 3.92	6.50 / 6.47
4.15	H	3-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	65	192-196	жовтий	63.75 / 63.74	3.88 / 3.92	6.49 / 6.47
4.5	H	4-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	Метод 1 (4)	234-236	помаран.	63.85 / 63.74	3.89 / 3.92	6.56 / 6.47
				Метод 4 (75)					
4.16	Cl	2-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	77	280-282	жовтий	59.47 / 59.06	3.60 / 3.48	5.77 / 5.99
4.17	Cl	3-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	71	234-235	помаран.	59.59 / 59.06	3.46 / 3.48	5.81 / 5.99
4.19	Cl	3,4,5-(OCH ₃) ₃	C ₂₅ H ₂₀ BrClN ₂ O ₄	73	165-170	помаран.	56.73 / 56.81	3.61 / 3.78	8.78 / 8.71
4.18	Cl	4-OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂	69	245-247	жовтий	59.53 / 59.06	3.59 / 3.48	5.85 / 5.99
				Літ. 51 [15]	Літ. 239-240 [15]				
4.20	H	4-CO ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₃	83	261-264	помаран.	62.90 / 62.49	3.50 / 3.71	6.18 / 6.07

№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % / Обчислено, %		
							C	H	N
4.21	H	2-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	71	260-263	жовтий	<u>54.76</u> / 54.88	<u>2.98</u> / 2.91	<u>5.89</u> / 5.82
4.22	H	3-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	70	191-194	жовтий	<u>54.76</u> / 54.88	<u>2.97</u> / 2.91	<u>5.75</u> / 5.82
4.23	H	4-Br	C ₂₂ H ₁₄ Br ₂ N ₂ O	67	256-260	жовтий	<u>54.94</u> / 54.88	<u>2.87</u> / 2.91	<u>5.79</u> / 5.82
4.24	Cl	2-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	74	249-252	жовтий	<u>51.34</u> / 51.26	<u>2.43</u> / 2.52	<u>5.39</u> / 5.44
4.25	Cl	3-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	75	218-220	жовтий	<u>51.32</u> / 51.26	<u>2.49</u> / 2.52	<u>5.51</u> / 5.44
4.26	Cl	4-Br	C ₂₂ H ₁₃ Br ₂ ClN ₂ O	72	274-276,	жовтий	<u>51.39</u> / 51.26	<u>2.47</u> / 2.52	<u>5.48</u> / 5.44
				Літ. 58 [15]	Літ. 268-269 [15]				
4.27	H	2-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	81	260-264	жовтий	<u>60.37</u> / 60.46	<u>3.22</u> / 3.30	<u>6.40</u> / 6.51
4.28	H	3-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	10	186-190	жовтий	<u>60.37</u> / 60.40	<u>3.22</u> / 3.32	<u>6.40</u> / 6.32
4.29	H	4-Cl	C ₂₂ H ₁₄ BrClN ₂ O	76	239-241	жовтий	<u>60.37</u> / 60.30	<u>3.22</u> / 3.20	<u>6.40</u> / 6.31
4.30	Cl	2-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	84	243-246	жовтий	<u>56.12</u> / 56.20	<u>2.68</u> / 2.55	<u>5.85</u> / 5.74
4.31	Cl	3-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	65	213-214	жовтий	<u>56.12</u> / 56.11	<u>2.68</u> / 2.59	<u>5.85</u> / 5.76
4.32	Cl	4-Cl	C ₂₂ H ₁₃ BrCl ₂ N ₂ O	73	265-267	жовтий	<u>56.12</u> / 56.05	<u>2.68</u> / 2.76	<u>5.85</u> / 5.94
4.33	Cl	3,4-(Cl) ₂	C ₂₂ H ₁₂ BrCl ₃ N ₂ O	73	266-269	бежев.	<u>52.16</u> / 52.11	<u>2.39</u> / 2.46	<u>5.53</u> / 5.66
4.34	Cl	2,6-(Cl) ₂	C ₂₂ H ₁₂ BrCl ₃ N ₂ O	67	270-272	бежев.	<u>52.16</u> / 52.11	<u>2.39</u> / 2.46	<u>5.53</u> / 5.66
4.35	H	2-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	80	270-272	жовтий	<u>62.73</u> / 62.80	<u>3.35</u> / 3.40	<u>6.65</u> / 6.74
4.36	H	3-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	85	201-202	жовтий	<u>62.73</u> / 62.71	<u>3.35</u> / 3.31	<u>6.65</u> / 6.74
4.37	H	4-F	C ₂₂ H ₁₄ BrFN ₂ O	82	237-238	жовтий	<u>62.73</u> / 62.80	<u>3.35</u> / 3.44	<u>6.65</u> / 6.70
4.38	Cl	4-F	C ₂₂ H ₁₃ BrClFN ₂ O	71	268-270	жовтий	<u>58.16</u> / 58.02	<u>2.77</u> / 2.86	<u>6.19</u> / 6.15
4.39	H	2-NO ₂	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	60	260-262	жовтий	<u>58.88</u> / 58.95	<u>3.20</u> / 3.15	<u>9.24</u> / 9.37
4.40	H	3-NO ₂	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	88	268-270	помаран.	<u>58.72</u> / 58.95	<u>3.04</u> / 3.15	<u>9.30</u> / 9.37
4.41	H	4-NO ₂	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₃ O ₃	75	290-292	помаран.	<u>58.81</u> / 58.95	<u>3.30</u> / 3.15	<u>9.19</u> / 9.37
4.42	Cl	4-NO ₂	C ₂₂ H ₁₃ BrClN ₃ O ₃	70	310-314	помаран.	<u>54.55</u> / 54.74	<u>2.79</u> / 2.71	<u>8.52</u> / 8.70
				Літ. 74 [15]	Літ. 304-305 [15]				
4.43	H	димер	C ₃₈ H ₂₄ Br ₂ N ₄ O ₂	65	364-366	помаран.	<u>62.50</u> / 62.66	<u>3.45</u> / 3.32	<u>7.52</u> / 7.69
4.44	H	3-OCH ₃ , 4-OCHF ₂	C ₂₄ H ₁₇ BrF ₂ N ₂ O ₃	68	193-196	жовтий	<u>57.65</u> / 57.71	<u>2.75</u> / 2.80	<u>5.56</u> / 5.61
4.45	H	2-CO ₂ H	C ₂₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	60	340-с розлож.	жовтий	<u>61.64</u> / 61.76	<u>3.55</u> / 3.38	<u>6.42</u> / 6.26

3-Гетариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**4.46** – **4.51**)



№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено,% / Обчислено,%		
							C	H	N
4.46	H	2-C ₄ H ₃ S	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₂ OS	75	268-270	помаран.	<u>65.74</u> 65.63	<u>3.69</u> 3.74	<u>6.87</u> 6.98
4.47	H	2-C ₄ H ₃ O	C ₂₀ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	70	283-285	помаран.	<u>61.25</u> 61.09	<u>3.12</u> 3.33	<u>7.31</u> 7.12
4.48	H	3-CH ₃ -2-C ₄ H ₂ O	C ₂₁ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	62	130-132	коричн.	<u>61.84</u> 61.93	<u>3.56</u> 3.71	<u>6.53</u> 6.88
4.49	Cl	2-C ₅ H ₄ N	C ₂₁ H ₁₃ BrClN ₃ O	60	230-233	жовтий	<u>57.48</u> 57.53	<u>2.85</u> 2.91	<u>9.51</u> 9.59
4.50	Cl	3-C ₅ H ₄ N	C ₂₁ H ₁₃ BrClN ₃ O	65	254-258	жовтий	<u>57.48</u> 57.53	<u>2.85</u> 2.91	<u>9.51</u> 9.59
4.51	Cl	4-C ₅ H ₄ N	C ₂₁ H ₁₃ BrClN ₃ O	70	240-242	жовтий	<u>57.48</u> 57.53	<u>2.85</u> 2.91	<u>9.51</u> 9.59

Положення в ІЧ-спектрі синтезованих сполук смуг поглинання N-H, C=O, C=N груп і C=C зв'язків бензольних кілець відповідає смугам характерним для 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів [9, 10, 16, 17].

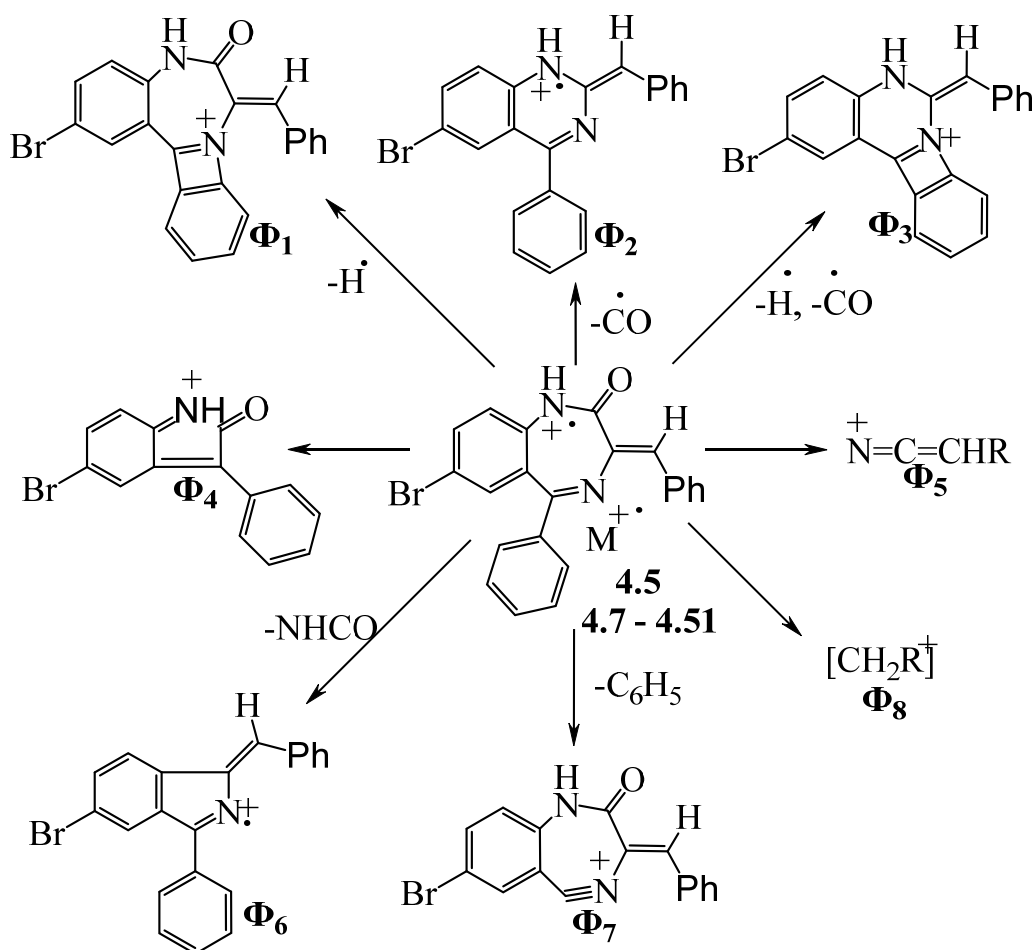
В УФ-спектрах синтезованих сполук спостерігаються характерні для 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів максимуми поглинання, які відповідають $\pi \rightarrow \pi^*$ переходам електронів бензольних кілець і $\pi \rightarrow \pi^*$ і $n \rightarrow \pi^*$ переходам азометинового зв'язку, сполученого з ароматичними замісниками або гетариліденовим фрагментом [9, 16].

У мас-спектрах більшості сполук, за винятком сполук **4.21** і **4.24**, присутній пік молекулярного іону з інтенсивністю 100%. Для сполук **4.21** і **4.24**, що містять о-бромбензиліденовий замісник, пік молекулярного іону мало інтенсивний (~ 8%), основним піком є пік катіону $[M-Br]^+$. Подальша фрагментація подібна до фрагментації, характерній для 1,2-дигідро-3*H*-1,4-

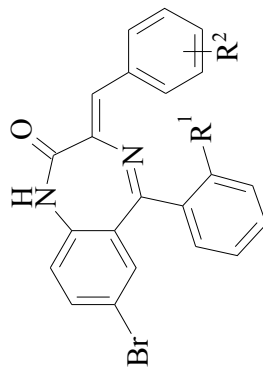
бенздіазепін-2-онів [18].

Аналіз мас-спектрів електронної іонізації ряду 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів дозволяє зробити висновок про те, що характер замісників і їх положення в ароматичному циклі ариліденового фрагменту має визначальний вплив на напрямок фрагментації. Мас-спектри сполук, що містять замісники в *мета*- або *пара*- положеннях циклу, так само як і мас-спектри незаміщених похідних, характеризуються піками молекулярних іонів максимальної інтенсивності. Основні напрямки їх фрагментації подібні, аналогічні описаним раніше [18] і можуть бути представлені загальною схемою 4.6:

Схема 4.6



3-Ариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (4.7 – 4.45)



№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %)	ІЧ-спектри (CHCl ₃ , KBr) ν , см ⁻¹			УФ-спектри (етанол, метанол) нм, (lg ϵ)				Спектри ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , DMSO d ₆) δ , м.д., (J, Гц)		
		N-H ас., N-H неас.	C=O	C=C, C=N	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	NH (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
4.7	402 (100), 373 (23), 325 (32), 286 (40), 207 (21)	3180, 3360	1660	1600	208 (4.45)	233 (4.47)	289 (4.26)	366 (3.72)	9.18	6.67	7.09- 7.84
4.8	436 (100), 407 (28), 401 (15), 325 (33), 293 (13), 285 (10)	3170, 3350	1640	1600	209 (4.53)	-	282 (4.08)	355 (3.66)	9.15	6.81	7.06- 7.77
4.9	418 (100), 389 (18), 341 (15), 286 (20)	3190	1660	1600	237 (4.54)	-	290 (4.39)	373 (3.88)	8.98	6.66	7.06- 7.82
4.10*	451 (100)	3190	1670	1610	-	-	-	-	10.84	6.58	7.08- 7.87
4.11	447 (100)	3170	1660	1590	204 (4.60)	-	327 (4.21)	419 (4.03)	8.86	6.72	7.02- 7.84
4.12	481 (100)	3170, 3360	1650	1600	203 (4.71)	-	334 (4.24)	415 (4.20)	8.01	6.70	7.42- 7.50
4.13	450 (100), 405 (17), 373 (22)	3170	1660	1610	-	-	-	-	9.22	6.65	7.07- 7.82
4.14	484 (100), 438 (12), 407 (5)	3180	1670	1590	-	-	-	-	9.19	6.79	7.02- 7.73
4.15	434 (100), 403 (10), 373 (14)	3180	1660	1590	-	-	-	-	10.72	6.87	7.02- 7.78

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %)	ІЧ-спектри (CHCl_3 , KBr) ν, cm^{-1}			УФ-спектри (етанол, метанол) λ_{max} , нм, (lg ϵ)				Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3 , $\text{DMSO } d_6$) δ , м.д., (J, Гц)		
		N-H ас., N-H неас.	C=O	C=C, C=N	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	$\overline{\text{NH}}$ (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
4.5	434 (100), 419 (5), 405 (18)	3180	1690	1600	206 (4.44)	230 (4.39)	297 (4.17)	383 (3.76)	10.83	6.54	6.90-7.85
4.16	434 (100), 403 (5), 389 (11), 355 (8), 286 (7), 207 (12)	3170, 3360	1650	1590	-	-	-	-	9.17	6.67	7.47-7.60
4.17	468 (100), 437 (10), 425 (72), 409 (10)	3170, 3340	1650	1580	211 (4.63)	-	289 (4.26)	356 (3.77)	9.13	6.62	7.06-7.70
4.18*	467 (100)	3180	1670	1620	-	-	-	-	10.84	6.54	6.90-7.85
4.19	468 (100), 425 (10)	3200	1660	1610	234 (4.50)	-	301 (4.23)	370 (3.91)	8.96	6.82	6.91-7.73
4.20	526 (100), 511 (32)	3180, 3350	1650	1600	-	233 (4.47)	301 (4.25)	372 (3.94)	8.84	6.74	7.00-7.76
4.21	462 (100), 401 (100), 373 (5)	3240	1680	1600	-	-	-	-	10.81	6.49	7.25-8.29
4.22	480 (18), 401 (100), 373 (37), 293 (35)	3170, 3350	1650	1600	211 (4.67)	229 (4.66)	290 (4.40)	364 (3.92)	9.06	6.99	7.07-7.85
4.23	480 (100), 451 (7), 401 (26), 373 (11), 293 (12), 286 (20), 207 (21)	3170, 3350	1650	1600	214 (4.80)	233 (4.84)	291 (4.60)	371 (4.12)	9.18	6.58	7.09-7.94
4.24	480 (100), 453 (6), 401 (15), 373 (8), 293 (11), 286 (19), 207 (18)	3170, 3360	1660	1600	-	234 (4.77)	292 (4.43)	369 (3.93)	9.2	6.59	7.08-7.81
4.25	514 (8), 435 (100), 292 (11)	3170, 3340	1650	1600	209 (4.60)	-	282 (4.15)	355 (3.73)	8.98	6.72	7.06-7.62
4.26	514 (100), 435 (9), 405 (10), 322 (8), 292 (7), 285 (12)	3180, 3350	1650	1600	209 (4.72)	-	284 (4.31)	357 (3.88)	8.12	6.72	7.12-7.85
4.27	514 (100), 489 (4), 435 (12), 405 (12), 322 (11), 292 (12), 287 (9)	3170, 3350	1650	1600	208 (4.69)	-	290 (4.42)	360 (3.00)	8.87	6.72	7.02-7.68
4.28*	437 (14)	3190	1670	1620	227	-	291	365	9.05	7.03	7.03-

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %)	ІЧ-спектри (CHCl_3 , KBr) ν, cm^{-1}			УФ-спектри (етанол, метанол) λ_{max} , нм, (lg ϵ)				Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3 , $\text{DMSO } d_6$) δ , м.д., (J, Гц)		
		N-H ас., N-H неас.	C=O	C=C, C=N	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	NH (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
					(4.55)	(4.25)	(3.76)				7.89
4.29*	437 (73), 415 (25)	3200	1670	1610	227 (4.61)	-	291 (4.31)	365 (3.83)	10.79	6.60	7.24-7.75
4.30*	437 (27)	3200	1670	1620	228 (4.50)	-	293 (4.27)	366 (3.79)	9.41	6.61	7.11-7.80
4.31	470 (7), 435 (70), 401 (4), 290 (9)	3250	1680	1610	-	-	-	-	9.61	7.16	7.11-7.63
4.32	470 (60), 435 (20), 408 (23)	3200	1670	1620	-	-	-	-	9.39	6.72	7.05-7.92
4.33	470 (100), 441 (8), 435 (20), 407 (5), 359 (12), 322 (6), 285 (12)	3180, 3350	1650	1600	208 (4.74)	-	288 (4.42)	359 (3.98)	9.08	6.75	7.04-7.70
4.34	502 (50), 473 (5), 319 (5), 284 (10)	3200	1680	1620	-	-	-	-	9.35	6.68	7.10-8.04
4.35	504 (5), 479 (55), 290 (3)	3190	1670	1620	-	-	-	-	8.97	6.84	7.05-7.59
4.36	420 (100), 391 (25), 341 (33), 311 (25), 286 (30)	3190	1670	1620	-	-	-	-	10.81	6.54	7.25-7.76
4.37	420 (100), 391 (23), 341 (15), 311 (7), 286 (18)	3190	1660	1600	-	-	-	-	10.83	6.45	7.14-7.75
4.38*	420 (100), 391 (10)	3190	1660	1610	-	-	-	-	10.76	6.47	7.23-7.75
4.39	454 (100), 425 (20), 419 (6), 343 (13), 322 (14), 285 (11)	3170, 3350	1650	1590	208 (4.70)	-	283 (4.36)	359 (3.98)	8.92	6.78	7.03-7.76
4.40	449 (5), 432 (10), 374 (27), 301 (27), 288 (15)	3200	1670	1620	-	-	-	-	8.83	7.06	7.09-8.00
4.41	449 (100), 402 (6), 373 (25), 286 (17)	3220	1670	1620	-	-	-	-	10.95	6.61	7.27-8.16

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %)	ІЧ-спектри (CHCl_3 , KBr) ν, cm^{-1}			УФ-спектри (етанол, метанол) λ_{max} , нм, (lg ϵ)				Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3 , $\text{DMSO } d_6$) δ , м.д., (J, Гц)		
		N-H ас., N-H неас.	C=O	C=C, C=N	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	λ_{max} , (lg ϵ)	$\overline{\text{NH}}$ (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
4.42	447 (100), 373 (18), 368 (15), 293 (18), 286 (13), 207 (19)	3180, 3370	1670	1600	203 (4.66)	-	329 (4.16)	372 (4.15)	9.02	6.65	7.50-7.83
4.43	481 (100), 407 (5), 372 (16), 322 (8), 292 (15), 285 (14)	3160, 3360	1670	1580	205 (4.52)	-	329 (4.06)	368 (4.06)	11.07	6.71	7.12-8.34
4.44*	726 (5)	3190	1670	1600	-	-	-	-	10.78	6.49	7.27-7.77
4.45	448 (5), 315 (100), 287 (35)	3190, 3370	1670	1600	204 (4.67)	-	291 (4.28)	369 (3.84)	8.33	в обл. аром.	7.27-7.73

Положення сигналів протонів наступних функціональних груп в спектрі ^1H -ЯМР, δ , м.д.: CH_3 , OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO_2CH_3 або OCH_2F_2 в спектрах ^1H -ЯМР для сполук: **4.9** $p\text{-CH}_3$, с (3H) 2.37 м. д.; **4.11** $p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ с (6H) 3.01 м.д.; **4.12** $p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ с (6H) 3.02 м. д.; **7** $p\text{-SCH}_3$, с (3H) 2.52 м.д.; **4.13** $p\text{-SCH}_3$, с (3H) 2.52 м.д.; **4.14** $o\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.82 м.д.; **4.15** $m\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.78 м.д.; **4.5** $p\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.85 м.д.; **4.16** $o\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.85 м.д.; **4.17** $m\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.85 м. д.; **4.18** $p\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.85 м.д.; **4.19** 3,4,5-(OCH_3)₃, с (9H) 3.87-3.88 м.д.; **4.20** $p\text{-CO}_2\text{CH}_3$, с (3H) 3.85 м.д.; **4.44** $m\text{-OCH}_3$, с (3H) 3.90 м.д., $p\text{-OCH}_2\text{F}_2$ тр (1H) 6.31-6.85 м.д.; **4.45** $o\text{-CO}_2\text{H}$ с (H) 10.72 м.д.

$\underline{\text{X}}$ - спектри ^1H -ЯМР записані в $\text{DMSO } d_6$;

X^* - сполуки, будову яких підтверджено методом FAB спектроскопії.

3-Гетариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (4.46 – 4.51)

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %)	ІЧ-спектри (CHCl_3 , KBr) ν, cm^{-1}			УФ-спектри (етанол) нм ($\lg \epsilon$)			Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., (J , Гц)		
		N-H ас., N-H неас.	C=O	C=C, C=N	λ_{max} , ($\lg \epsilon$)	λ_{max} , ($\lg \epsilon$)	λ_{max} , ($\lg \epsilon$)	NH (1H, с)	C=CH (1H, с)	H аром.
4.46	408 (100), 379 (8), 335 (10)	3180	1670	1600	235 (4.44)	-	285 (4.44)	9.03	7.04	7.07-8.00
4.47	392 (100), 335 (25), 284 (6)	3190	1670	1610	227 (4.47)	-	308 (4.20)	9.99	6.61	6.52-7.84
4.48*	406 (100), 335 (22)	3190	1680	1610	229 (4.48)	-	318 (4.20)	9.25	6.67	6.14-7.86
4.49	437 (40), 409 (100)	3190	1670	1620	-	-	-	9.64	6.79	7.10-7.88
4.50	437 (97), 408 (30), 374 (18), 326 (100)	3190	1670	1610	-	-	-	9.52	6.76	7.09-8.90
4.51	437 (100), 408 (15), 373 (5), 326 (28)	3170, 3340	1650	1580	211 (4.63)	-	289 (4.26)	9.13	6.62	7.06-7.70

* Положення сигналу протону функціональної групи CH_3 в спектрі ^1H -ЯМР, δ , м. д. в сполуці 4.48 в гетариліденовому заміснику: с (3H) 2.40 м.д.

Мас-спектри ариліденових похідних, що містять замісники в *орто*-положенні ариліденового фрагменту істотно відрізняються від описаних вище. *Орто*-похідні, що містять атом хлору або бром (сполуки **4.21-4.32**), характеризуються низькою стійкістю до електронного удару, що проявляється в невисоких інтенсивностях піків молекулярних іонів (5-20%). При цьому основний напрямок фрагментації, що приводить до утворення фрагментів з максимальною інтенсивністю піків в спектрі, обумовлено елімінуванням атома галогену (Схема 4.7):

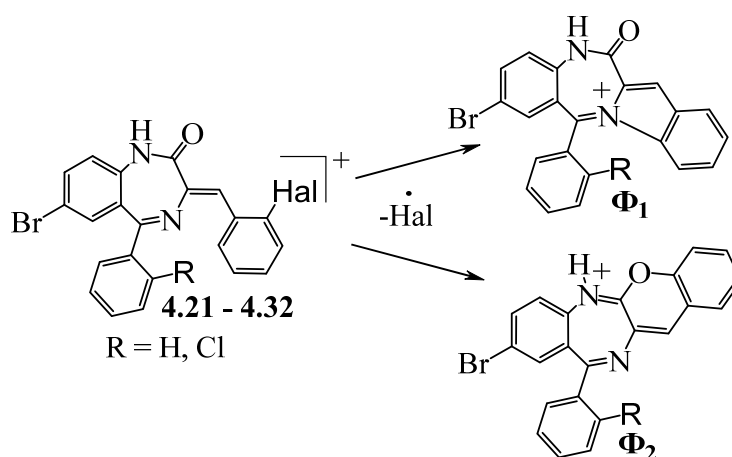
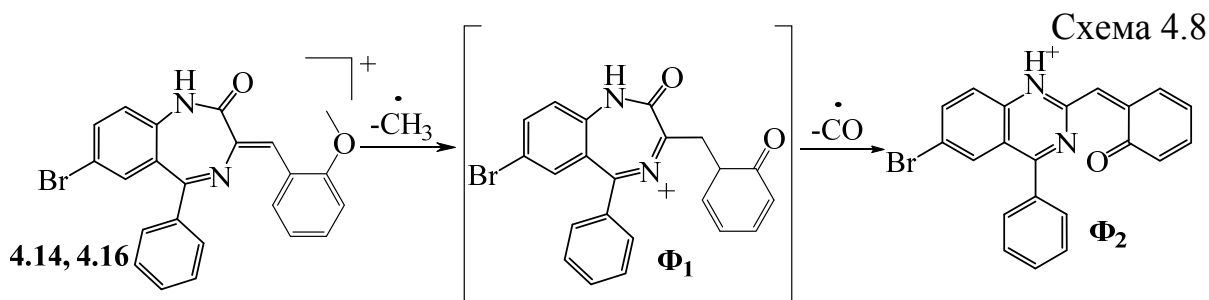


Схема 4.7

Навпаки, для фторпохідних елімінування атома фтору не характерне. У мас-спектрі сполуки **4.35** спостерігається пік молекулярних іонів максимальної інтенсивності. Напрямки фрагментації, аналогічні спостережуваним для *мета*- і *пара*-похідних приводили до утворення фрагментів Φ_1 , Φ_2 , Φ_3 , Φ_4 , Φ_7 (Схема 4.6). Така відмінність у поведінці хлор і бромпохідних, з одного боку, і фторпохідних з іншого, ймовірно, обумовлено стеричною взаємодією щодо об'ємних атомів хлору і бром з діазепіновим циклом, що приводить до дестабілізації молекулярних іонів. У випадку атому фтору, що володіє найменшим радіусом, така взаємодія зводиться до мінімуму. Таким чином, стеричні чинники, а також зменшення енергії зв'язку С-Гал в ряду $F > Cl > Br$ (478,6, 358,2, 296,8 кДж/моль, відповідно) перешкоджають елімінуванню атома фтору молекулярними іонами сполуки **4.35**, що призводить до реалізації напрямків розпаду, традиційних для бенздіазепінів і їх *мета*- і *пара*-заміщених 3-ариліденових похідних.

Присутність в *орто*-положенні ариліденового фрагменту метоксигрупи

(сполуки **4.14** і **4.16**) підвищує стійкість молекул до електронного удару. При цьому процесом фрагментації, який протікає найбільш інтенсивно є елімінування 43 а.о.м. (Піки іонів m/z 389 (58%) і 423 (65%), відповідно). Раніше було показано [18], що такий розпад супроводжується розкриттям діазепінового циклу і відщепленням ізоціанової кислоти. Однак в спектрах всіх раніше вивчених сполук інтенсивність піків іонів, які відповідають вказаним напрямом розпаду, не перевищувала 5%. З огляду на такі істотні відмінності в інтенсивності утворення фрагментних іонів $[M-CH_3]^+$, можна припустити, що в разі сполук **4.14** і **4.16** реалізується інший механізм фрагментації. Ймовірно, він пов'язаний з послідовним елімінування метильного радикалу і карбонільної групи з діазепінового циклу (схема 4.8):



Інтенсивне протікання такого процесу обумовлене утворенням термодинамічно стійких фрагментів, що містять систему сполучених подвійних зв'язків.

У спектрах 1H -ЯМР сполук присутні сигнали всіх типів протонів: синглет протону NH-групи в інтервалі 8.01-11.07 м.д., мультиплет ароматичних протонів 7.02-7.94 м.д. і синглет C-H протону у C=CH зв'язку 6.32-7.03 м.д.

Методом РСА встановлено молекулярну та кристалічну структуру *цис*-7-бром-5-феніл-3-(4'-метокси)бензиліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** (рис. 4.1, 4.2, 4.3) і 7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-3-(піридин-2-ілметил)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.49** (рис. 4.4, 4.5). Загальний вигляд молекул і їх упаковка в кристалі показані на рис. 4.1 і 4.3 (для сполуки **4.5**) і (рис. 4.4 і 4.5) (для сполуки **4.49**). У кристалі молекули сполуки **4.5** утворюють циклічні димерні асоціати (рис. 4.2) за рахунок водневого зв'язку N(1)-H...O(2)

(з параметрами N(1)...O(2) 2.824 Å, Н...O(2) 2.044 Å, кут при Н 178.71°), утворюючи при цьому 8-членний цикл. За своїми параметрами цей зв'язок подібний до водневого зв'язку, характерного для незаміщених у першому положенні 1,4-бенздіазепін-2-онів [19-21].

У діазепіновому циклі основні відстані близькі до знайдених для інших бенздіазепінів, а діазепіновий цикл має характерну для 1,4-бенздіазепін-2-онів конформацію - "псевдованна" [22 -29]. У цій конформації двогранні кути між площиною, обмеженою атомами C(2)C(3)N(4) і площинами C(10)N(1)C(5)C(11), дорівнюють 135.6° і 98.2°, відповідно. Бензиліденовий замісник знаходиться в *цис*-положенні по відношенню до C=C зв'язку. Бромбензогрупа утворює з фенільним замісником кут 56.6°. У ланцюжку атомів C(5)-N(4)-C(3)-C(31)-C(32) спостерігається відхилення довжин зв'язків від стандартних, що свідчить про наявність сполучення в цьому фрагменті молекули.

На рис. 4.3 представлений фрагмент кристалічної упаковки сполуки **4.5**. Крім водневої зв'язку N(1)-Н...O(2) в кристалі можна виділити слабку С-Н...Br взаємодію з відстанями C...Br = 3.777 Å, Н...Br = 2.996 Å і диполь-дипольну взаємодію між фрагментами O(38)-C(39) з відстанню O...C = 3.216 Å. Решта контактів носять ван-дер-ваальсовий характер.

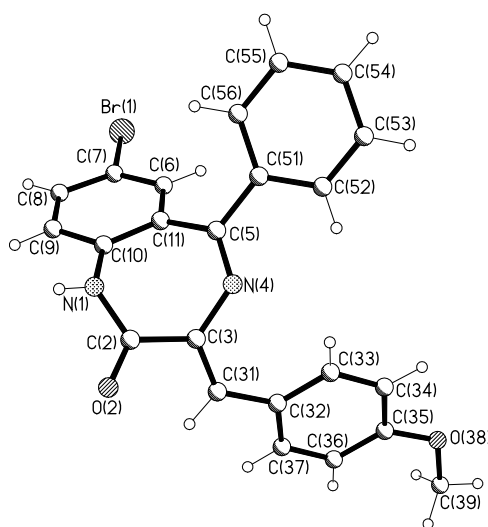


Рисунок 4.1 – Молекулярна структура *цис*-7-бром-5-феніл-3-(4'-метокси)бензиліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5**.

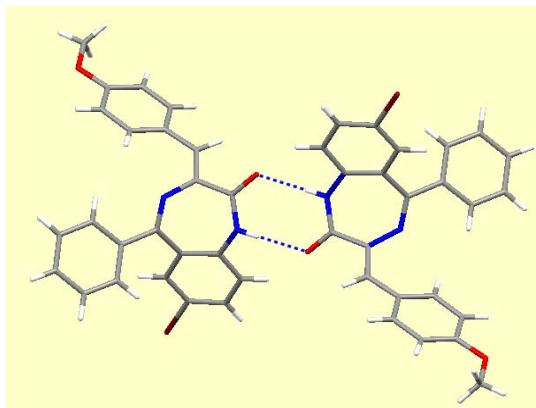


Рисунок 4.2 – Формування циклічних димерних асоціатів між молекулами *цис*-7-бром-5-феніл-3-(4'-метокси)бензиліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5**.

На відміну від більшості незаміщених в першому положенні 1,4-бенздіазепін-2-онів, молекули *цис*-7-бром-5-(2-хлорфеніл)-3-(піридин-2-ілметил)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.49** в кристалі не утворюють циклічних димеризованих асоціатів між амідними фрагментами.

У кристалі діазепіновий цикл знаходиться в конформації "псевдованна". Основні міжатомні відстані в циклі близькі до знайдених для інших бенздіазепінів. Гетариліденовий замісник знаходиться в *цис*-положенні по відношенню до C=C зв'язку. Бромбензогрупа становить з фенільним замісником кут 77.04°. У ланцюжку атомів C(5)-N(4)-C(3)-C(32)-C(33) (Рис 4.4) як і для сполуки **4.5**, також спостерігається відхилення довжин зв'язків від стандартних, що свідчить про наявність спряження в цьому фрагменті молекули. На рис. 4.5 представлений фрагмент кристалічної упаковки сполуки **4.49**. У кристалі можна виділити слабку взаємодію між C(1)-H...O(2) з відстанями C(1)H = 0.950 Å і H...O(2) = 2.675 Å. Решта контактів носять ван дер-ваальсовий характер. Ці взаємодії забезпечують взаємозв'язок між шарами молекул в кристалі.

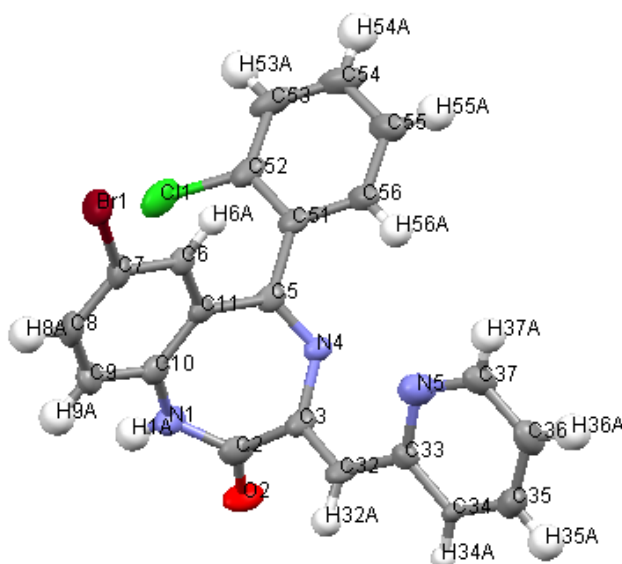


Рисунок 4.4 – Молекулярна структура *цис*-7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-3-(піридин-2-ілметил)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.49**.

4.2 Синтез (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

В умовах описаного вище способу синтезу 3-ариліден (гетариліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів була зроблена спроба отримання 3-ариліден(гетариліден)-5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.52**, в результаті конденсації 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.2** з рядом ароматичних альдегідів. Однак замість очікуваних 3-ариліден (гетариліден)-5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.52** був синтезований ряд (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.53 - 4.59**, з виходом продуктів 25-45% (Схема 4.9) (табл. 4.5).

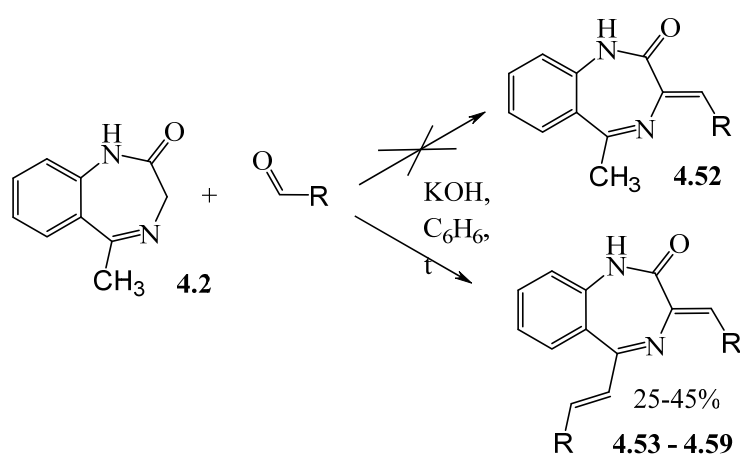


Схема 4.9

Отримані сполуки пофарбовано в різні відтінки помаранчевого кольору.

(3*Z*)-3-Ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**4.53** – **4.59**)

№	R	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
						C	H	N
4.53	C ₆ H ₅	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O	25	250-254	помаран.	<u>82.51</u> 82.26	<u>5.02</u> 5.18	<u>7.76</u> 7.99
4.54	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O	27	264-270	помаран.	<u>56.48</u> 56.72	<u>3.30</u> 3.17	<u>5.22</u> 5.51
4.55	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	45	250-252	помаран.	<u>67.38</u> 68.75	<u>3.37</u> 3.85	<u>6.95</u> 6.68
4.56	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	32	248-250	помаран.	<u>69.21</u> 68.75	<u>3.11</u> 3.85	<u>6.06</u> 6.68
4.57	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O	30	256-258	помаран.	<u>68.46</u> 68.75	<u>3.57</u> 3.85	<u>6.34</u> 6.68
4.58	<i>p</i> -SCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ OS ₂	35	218-222	червоний	<u>61.21</u> 61.48	<u>6.74</u> 6.23	<u>3.07</u> 3.81
4.59	<i>o</i> -SC ₄ H ₉	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ OS ₂	40	270-274	вишневий	<u>62.59</u> 62.21	<u>6.57</u> 6.05	<u>3.78</u> 4.13

Згідно з літературними даними, деякими авторами раніше були синтезовані 5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, в тому числі і з різними замісниками в 3-му положенні, які були отримані реакцією 3-аміно-5-форміл-1,4-бенздіазепін-2-онів з діетилфосфоацетатом в тетрагідрофурані в присутності гідриду натрію [98] і реакцією діетилового ефіру (1-метил-1,2,3,4-тетрагідробензо[*e*][1,4]діазепіну-5-іліденметил)фосфонової кислоти з ароматичними альдегідами в безводному тетрагідрофурані в присутності гідриду натрію [30]. Однак сполуки, що містять одночасно замісники 3-ариліден(гетариліден)- та 5-[(*E*)-2-арилгетарил)вініл] в літературі описані не були.

Хід реакції і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках "Silufol UV-254" в системі метанол-хлороформ 1:10 з проявленням в УФ-світлі ($\lambda = 254$ нм). Будову сполук підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ-спектроскопії, і спектроскопії ¹H-ЯМР (табл. 4.6), а для (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.53** методом РСА встановлено молекулярну та кристалічну структуру.

ІЧ-спектри сполук записані в таблетках KBr містять вузькі смуги поглинання, які відповідають коливанням асоційованого ($3197\text{--}3170\text{ см}^{-1}$) зв'язку N-H групи, інтенсивні смуги, які відповідають коливанням карбонільної групи при $1674\text{--}1651\text{ см}^{-1}$ і смуги в області $1639\text{--}1554\text{ см}^{-1}$, які відповідають коливанням азометинового зв'язку, C=C зв'язків бензольних кілець, C=C зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу і C=C зв'язку арил(гетарил)вінільного фрагменту в 5-му положенні діазепінового циклу.

Положення в ІЧ-спектрі синтезованих сполук смуг поглинання N-H, C=O, C=N груп і C=C зв'язків бензольних кілець відповідає смугам, характерним для 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів [9, 10, 16, 17].

У спектрах ^1H -ЯМР сполук присутні сигнали всіх типів протонів: синглет протону NH-групи в інтервалі 7.86–10.64 м.д., мультиплет ароматичних протонів в інтервалі 7.06–7.84 м.д., синглет C-H протону у C=CH зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в інтервалі 6.34–7.09 м.д. і два дублети C-H протонів групи -CH=CH- в 5-му положенні діазепінового циклу, сигнали одного з яких знаходяться в інтервалі 7.05–7.24 м.д. і, ймовірно, належать угрупованню C-H, найближчого до діазепінового циклу, а сигнали другого C-H, найближчого до фенільного замісника, знаходяться в області ароматичних протонів.

У мас-спектрах сполук, отриманих методом електронного удару, присутні піки молекулярних іонів очікуваної молекулярної маси. Заміна фенільного замісника в положенні 5 діазепінового циклу на арил(гетарил)вінільний фрагмент призводить до значного збільшення інтенсивності елімінування молекулярними іонами атома водню, що призводить до утворення фрагментів типу Φ_1 (Схема 4.10):

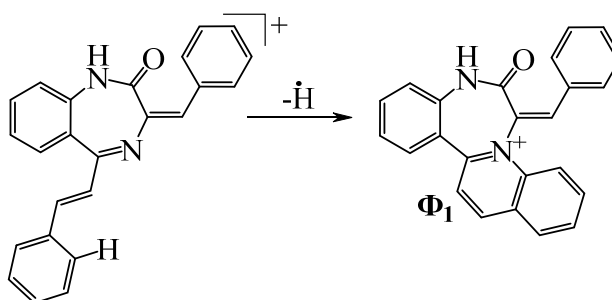
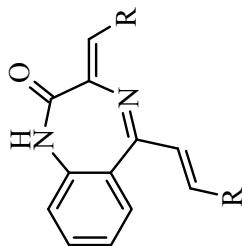


Схема 4.10

Спектральні характеристики (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(E)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3H-1,4-

бенздіазепін-2-онів (**4.53** – **4.59**)



№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)	ІЧ спектри (KBr) ν, cm^{-1}			Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3 , DMSO d_6), δ , м.д., (J , Гц)			
		N-H ас.	C=O	C=C, C=N	NH (1H, c)	C=CH (1H, c)	H аром.	-HC=CH- (1H, д)
4.53	350 (100), 322 (8), 273 (25)	3178	1659	1562, 1639	8.15	6.70	7.23-7.68	7.11-7.13
4.54*	509 (6)	3197	1670	1581, 1639	10.57	6.34	7.17-7.69	7.21-7.23
4.55*	418 (40), 383 (100), 347 (15)	3193	1670	1581, 1640	8.28	7.09	7.21-7.96	7.13-7.15
4.56*	418 (100), 389 (8), 307 (30)	3193	1674	1585, 1643	8.45	6.61	7.28-7.70	7.13-7.15
4.57*	419 (100), 391 (5), 307 (20)	3197	1674	1562, 1639	10.64	6.40	7.43-7.84	7.22-7.24
4.58	442 (100), 427 (9)	3174	1658	1562, 1639	7.86	6.65	7.21-7.65	7.05-7.06
4.59	362 (100), 335 (5)	3170	1651	1554, 1628	8.19	7.09	7.06-7.80	7.15-7.16

Положення сигналів протонів SCH_3 групи в спектрі ^1H -ЯМР, δ , м.д. для сполуки **4.58**: в p -положенні бензиліденового фрагменту с (3H) 2.51 м.д., і в n -положенні фенілвінільного фрагменту с (3H) 2.54 м.д.

X* - Спектри ^1H ЯМР записані в DMSO d_6 .

Будову сполуки **4.54** підтверджено методом FAB спектрометрії.

Так інтенсивність піку згаданих фрагментів в спектрі 3-ариліден-5-феніл-2,3-дигідро-1*H*-1,4-бензодіазепін-2-ону становить 16% [18], тоді як в спектрі сполуки **4.55** це значення зростає до 95 %. Як видно зі схеми 4.6, елімінування атому водню в разі 5-феніл-похідних супроводжується утворенням стерично напруженого чотиричленного циклу. У той же час, реалізація цього механізму в разі 5-арил(гетарил)вінільних похідних призводить до утворення стійкого шестичленного циклу, що, ймовірно, і робить цей напрямок фрагментації домінуючим.

Присутність атома хлору в *орто*-положенні ариліденового фрагменту знижує інтенсивність відщеплення атому водню. Домінуючим напрямом розпаду в цьому випадку є викид атому хлору. У розглянутому ряді сполук реалізувалися також напрямки розпаду, аналогічні спостережуваним для 5-фенілпохідних, однак інтенсивність піків відповідних фрагментів нижча.

Загальний вигляд молекул (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.53** і їх упаковка в кристалі показані на рис. 4.6-4.8. У кристалі молекули сполуки **4.53** утворюють характерні для незаміщених в першому положенні 1,4-бенздіазепін-2-онів циклічні димерні асоціати (рис. 4.8) за рахунок водневого зв'язку N(1)-H...O(2) (з параметрами N(1)...O(2) 2.874 Å, H(1)...O(2) 1,993 Å), утворюючи при цьому 8-членний цикл. За своїми параметрами цей зв'язок подібний до водневого зв'язку, характерного для незаміщених в першому положенні 1,4-бенздіазепін-2-онів [19-21].

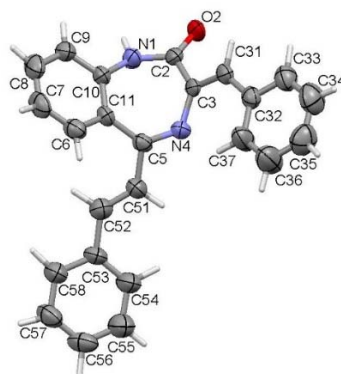


Рисунок 4.6 – Молекулярна структура (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.53**.

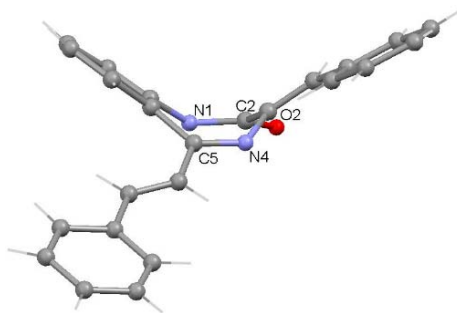


Рисунок 4.7 – Молекулярна структура (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.53**, показано, що діазепіновий цикл знаходиться в конформації “псевдованна”.

У діазепіновому циклі основні відстані близькі до знайдених для інших бенздіазепінів. Діазепіновий цикл в кристалі знаходиться в характерній для 1,4-бенздіазепін-2-онів конформації - "псевдованна" [22-28]. Відстань між атомами C(51)-C(52) = 1.309 Å є істотно меншою, ніж у одинарних зв'язків, що говорить про наявність подвійного зв'язку між цими атомами. Відстань між атомами C(3)-C(31) = 1.337 Å, що також підтверджує наявність подвійного зв'язку. Ариліденовий замісник в молекулі має *Z* конфігурацію, арилвінільний замісник має *E* конфігурацію. У ланцюгу атомів C(5)-N(4)-C(3)-C(31)-C(32) (рис. 4.6) спостерігається відхилення довжини зв'язків від стандартних, що свідчить про наявність сполучення в цьому фрагменті молекули. На рис. 4.8 представлений фрагмент кристалічної упаковки сполуки **4.53**. Молекули в кристалі пов'язані в шари за рахунок ван-дер-ваальсових взаємодій.

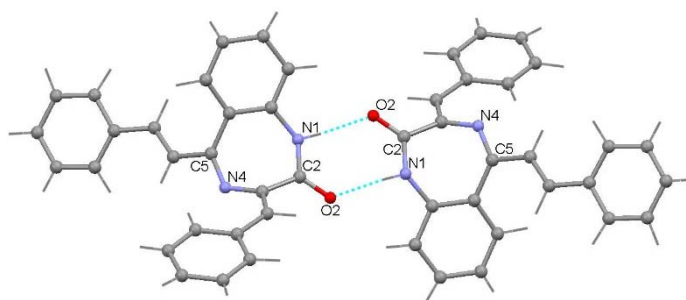
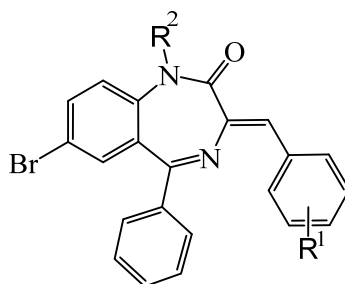


Рисунок 4.8 – Формування циклічних димерних асоціатів між молекулами (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.53**.

4.3 Синтез 1-алкіл-(3*Z*)-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Взаємодією 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.5**, **4.7** з диметилсульфатом і алкілгалогенідами було отримано ряд 1-алкіл-(3*Z*)-3-

Таблиця 4.7

1-Алкіл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**4.61** – **4.66**)

№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід %	Т _{топл.} , °С	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
							С	Н	N
4.61	H	CH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ O	88	190-191	жовт.	<u>66.54</u> 66.20	<u>4.37</u> 4.11	<u>6.62</u> 6.71
4.62	4-OCH ₃	CH ₃	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₂ O ₂	90	148-153	жовт.	<u>64.23</u> 64.44	<u>4.42</u> 4.28	<u>6.12</u> 6.26
4.63	H	C ₂ H ₅	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₂ O	75	130-134	жовт.	<u>66.76</u> 66.83	<u>4.25</u> 4.44	<u>6.57</u> 6.49
4.64	4-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	80	117-123	жовт.	<u>64.88</u> 65.09	<u>4.45</u> 4.59	<u>6.30</u> 6.07
4.65	H	C ₃ H ₇	C ₂₅ H ₂₁ BrN ₂ O	82	154-157	жовт.	<u>67.56</u> 67.42	<u>4.59</u> 4.75	<u>6.13</u> 6.29
4.66	4-OCH ₃	C ₃ H ₇	C ₂₆ H ₂₃ BrN ₂ O ₂	74	60-65	жовт.	<u>65.75</u> 65.69	<u>4.74</u> 4.88	<u>5.64</u> 5.89

Будову сполук підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР.

У спектрах ¹H-ЯМР сполук **4.61-4.66** (табл. 4.7) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.88-7.90 м.д., синглет С-Н протону у С=СН зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.41-6.48 м.д., для сполук **4.62**, **4.64**, **4.66**, які містять *n*-ОСН₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу, синглет в області 3.82-3.84 м.д.

У мас-спектрах сполук **4.61-4.66** (табл. 4.8) присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.8

Спектральні характеристики 1-алкіл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.61** – **4.66**)

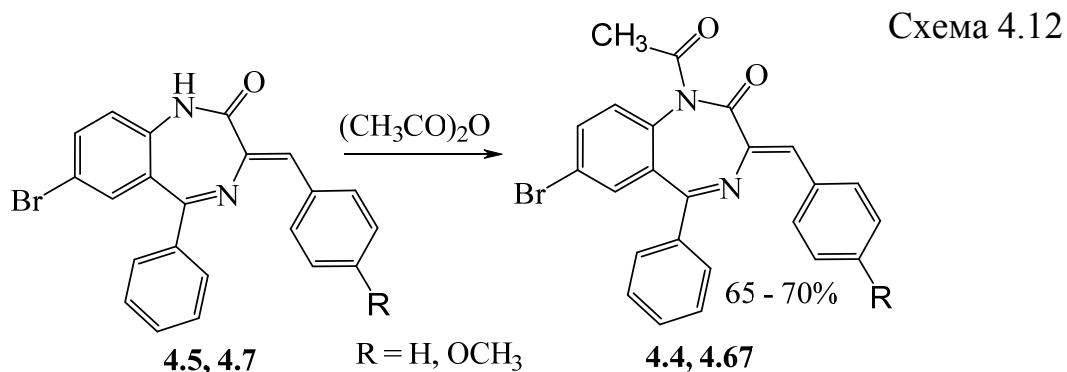
№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн}}$, %)	Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3 , $\text{DMSO } d_6$), δ , м.д., (J , Гц)		
		C=CH (1H, с)	H аром.	R ²
4.61	418 (70), 389 (20), 375 (5)	6.48	7.19-7.90	(CH ₃) с (3H) 3.43
4.62	446 (100), 403 (5), 371 (7)	6.47	6.88-7.89	(CH ₃) с (3H) 3.40
4.63	430 (100), 403 (22), 387 (5)	6.41	7.23-7.88	(CH ₂ -CH ₃) кв 3.68-3.74 і кв 4.36-4.42, (CH ₂ -CH ₃) тр 1.18-1.22
4.64	462 (100), 405 (5), 391 (12)	6.42	6.88-7.88	(CH ₂ -CH ₃) на кв 3.66-3.71 і кв 4.33-4.42, (CH ₂ -CH ₃) тр 1.17-1.20
4.65	446 (100), 404 (15), 391 (20)	6.43	7.24-7.90	(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) пент 3.57-3.62 и пент 4.40-4.46, (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) на кв 1.51-1.55 і кв 1.65-1.69, (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) тр 0.79-0.82
4.66	474 (100), 419 (5), 391 (17)	6.44	6.90-7.89	(CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) пент 3.55-3.61 і пент 4.39-4.44, (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) тр 1.50-1.57 і пент 1.64-1.67, (CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) тр 0.79-0.81

Положення сигналів протонів *n*-OCH₃ групи в спектрі ^1H -ЯМР, δ , м.д. для сполук: **4.62** (с (3H) 3.82 м.д., **4.64** с (3H) 3.82 м.д., **4.66** з 3.84 м.д.

4.4 Синтез 1-ацетил-(3*Z*)-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

У роботах [33-35] ацетилювання 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону в першому положенні проводилося оцтовим ангідридом при кип'ятінні в сухому толуолі.

Даний метод синтезу був модифікований без зниження виходів цільових продуктів. Ацетилювання 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.5**, **4.7** проводилося при кип'ятінні в оцтовому ангідриді. Виходи продуктів **4.4**, **4.67** склали 65 - 70% (табл. 4.9) (Схема 4.12).



Таблиця 4.9

1-Ацетил-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (4.4 – 4.67)

№	R	Брутто-формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
						C	H	N
4.4	4-OCH ₃	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	70	160-165	жовт.	<u>63.32</u> 63.17	<u>4.21</u> 4.03	<u>5.68</u> 5.89
4.67	H	C ₂₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	65	189-191	жовт.	<u>64.56</u> 64.73	<u>3.63</u> 3.85	<u>6.15</u> 6.29

Будову сполук підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР. Положення сигналів протонів *n*-OCH₃ групи в спектрі ¹H-ЯМР, δ, м.д. для сполуки 4.4: с 3.85 м.д. Спектр 4.4 записаний в DMSO d₆.

У спектрах ¹H-ЯМР сполук 4.4, 4.67 (табл. 4.10) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 7.34-8.00 м.д., синглет C-H протона у C=CH зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.84-6.86 м.д., для сполуки 4.4 містить *n*-OCH₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу синглет в області 3.85 м.д.

У мас-спектрах сполук 4.4, 4.67 (табл. 4.10) присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.10

Спектральні характеристики 1-ацетил-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (4.4 – 4.67)

№	Мас-спектри, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)	Спектри ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , DMSO d ₆), δ, м.д., (<i>J</i> , Гц)		
		C=CH (1H, с)	H аром.	COCH ₃
4.4	476 (60), 432 (100), 405 (11)	6.86	7.34-7.98	с (3H) 2.49
4.67	446 (65), 404 (100), 375 (30),	6.84	7.37-8.00	с (3H) 2.53

4.5 Синтез 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

З метою підбору оптимальних умов синтезу 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів було досліджено три різні способи. В якості вихідної сполуки застосовувався 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 4.5.

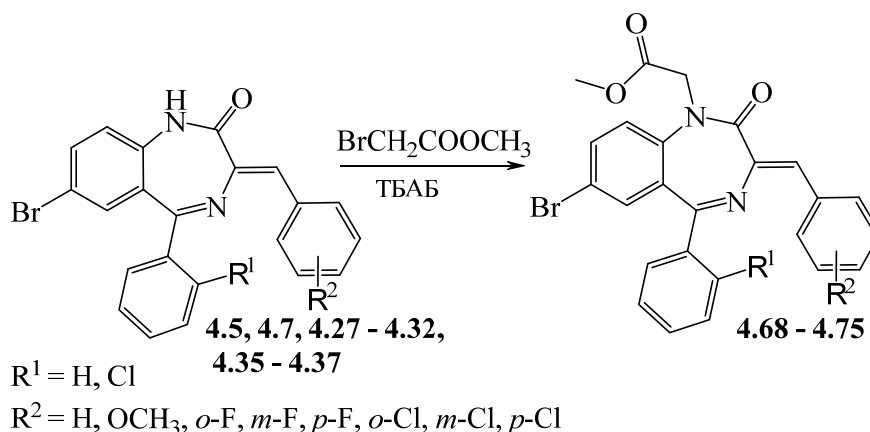
Метод 1. При взаємодії 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** з метиловим ефіром монобромоецтової кислоти в киплячому толуолі в присутності метилату натрію очікуваний продукт **4.65** був отриманий з виходом 50%, при цьому відбувається осмолення реакційної суміші, що ускладнює обробку і виділення цільового продукту. Метод синтезу описаний в роботах [4, 36, 37].

Метод 2. Взаємодією 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** з метиловим ефіром монобромоецтової кислоти при кип'ятінні компонентів в безводному толуолі в присутності карбонату калію було отримано очікуваний продукт **4.69** з виходом 87%. Однак, не дивлячись на високий вихід продукту, цей шлях синтезу був визнаний незадовільним через велику тривалість протікання реакції (20 діб).

Метод 3. Взаємодією 7-бром-5-феніл-3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** з метиловим ефіром монобромоецтової кислоти при перемішуванні компонентів в двофазній системі хлороформ - насичений водний розчин карбонату калію з використанням каталізатору міжфазного переносу тетрабутиламоній броміду (ТБАБ) був отриманий продукт **4.69** з виходом 80% [38, 39].

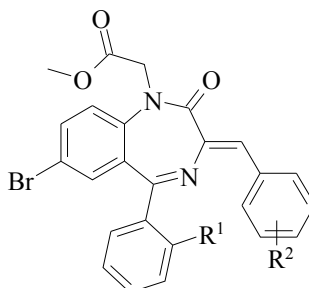
Кращим був визнаний метод 3, який в подальшому застосовувався для синтезу ряду 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.68 - 4.75** (табл. 4.11) (Схема 4.12).

Схема 4.12



Таблиця 4.11

(3*Z*)-1-Метоксикарбонілметил-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**4.68** – **4.75**)



№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Колір	Найдено, % Вычислено, %		
							С	Н	N
4.68	H	H	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	92	165-167	жовт.	<u>63.29</u> 63.17	<u>3.86</u> 4.03	<u>5.76</u> 5.89
4.69	H	4-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	80	158-160	жовт.	<u>61.43</u> 61.79	<u>4.47</u> 4.19	<u>5.62</u> 5.54
4.70	H	2-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	70	84-94	жовт.	<u>60.56</u> 60.87	<u>3.47</u> 3.68	<u>5.74</u> 5.68
4.71	H	3-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	76	158-162	жовт.	<u>60.49</u> 60.87	<u>3.55</u> 3.68	<u>5.53</u> 5.68
4.72	H	4-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	73	208-210	жовт.	<u>60.74</u> 60.87	<u>3.59</u> 3.68	<u>5.43</u> 5.68
4.73	Cl	2-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	88	157-160	жовт.	<u>55.42</u> 55.17	<u>3.34</u> 3.15	<u>5.29</u> 5.15
4.74	Cl	3-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	82	182-184	жовт.	<u>55.23</u> 55.17	<u>3.41</u> 3.15	<u>5.07</u> 5.15
4.75	Cl	4-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	80	173-175	жовт.	<u>55.36</u> 55.17	<u>3.30</u> 3.15	<u>5.01</u> 5.15

Будову синтезованих сполук підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР (табл. 4.12), а для (3*Z*)-1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлорфеніл)-3-(2'-хлорбензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.73** методом РСА встановлено молекулярну та кристалічну структуру.

У спектрах ¹H-ЯМР сполук **4.68-4.75** (табл. 4.12) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.95-7.91 м.д., синглет С-Н протону у С=СН зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.32-6.71 м.д., СО₂СН₃ групи синглет в області 3.65-3.78 м.д., для сполуки **4.70** містить *n*-ОСН₃ групи в 3-му положенні діазепінового циклу синглет в області 3.77 м.д., для сполук **4.68**, **4.69**, **4.71**, **4.72** містять СН₂ групи квадруплет в області 4.51-4.78 м.д., а для сполук **4.70**, **4.73** - **4.75** синглет в

області 4.59-4.70 м.д.

Таблиця 4.12

Спектральні характеристики (3Z)-1-метоксикарбонілметил-3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.68** – **4.75**)

№	Мас-спектри, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн} , %)	Спектри ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , DMSO d ₆), δ, м.д., (<i>J</i> , Гц)		
		C=CH (1H, с)	H аром.	CH ₂ COOCH ₃
4.68	474 (100), 445 (6), 397 (10), 387 (70), 371 (20), 359 (35)	6.48	7.22-7.91	(CH ₂) кв (2H) 4.52-4.63, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.78
4.70	504 (100), 417 (8), 358 (12)	6.32	6.96-7.78	(CH ₂) кв (2H) 4.59-4.78, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.65
4.71	494 (100), 406 (30), 360 (14)	6.71	7.01-7.86	(CH ₂) с (2H) 4.59, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.71
4.72	494 (100), 407 (35), 332 (12)	6.42	6.95-7.89	(CH ₂) кв (2H) 4.52-4.63, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.78
4.73	494 (100), 407 (30), 360 (5)	6.46	7.03-7.88	(CH ₂) кв (2H) 4.51-4.63, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.78
4.74*	545 (60), 509 (30), 457 (7)	6.65	7.19-7.80	(CH ₂) с (2H) 4.70, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.74
4.75*	545 (100), 457 (15)	6.47	7.18-7.82	(CH ₂) с (2H) 4.68, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.73
4.75*	543 (87), 457 (20)	6.48	7.15-7.88	(CH ₂) с (2H) 4.67, (CO ₂ CH ₃) с (3H) 3.73

Положення сигналів протонів *n*-OCH₃ групи в спектрі ¹H-ЯМР, δ, м.д. для сполуки **4.69**: з (3H) 3.77 м.д.

X* - сполуки, будову яких підтверджено методом FAB спектрометрії.

У мас-спектрах сполук **4.68-4.75** присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Молекулярна структура (3Z)-1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлорфеніл)-3-(2'-хлорбензиліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.73** показана на рис. 4.10. Упаковка молекул **4.73** в кристалі показана на рис. 4.11. У кристалі молекули сполуки **4.73** утворюють димерні асоціати за рахунок водневих зв'язків між атомами кисню карбонільної групи молекул 1,4-бенздіазепін-2-ону і молекулами розчинника (етанол) C(2)=O...H-O (розчинник).

Просторове положення молекул розчинника в кристалі не визначене, тому що можливий ряд варіантів положення молекули в кристалі.

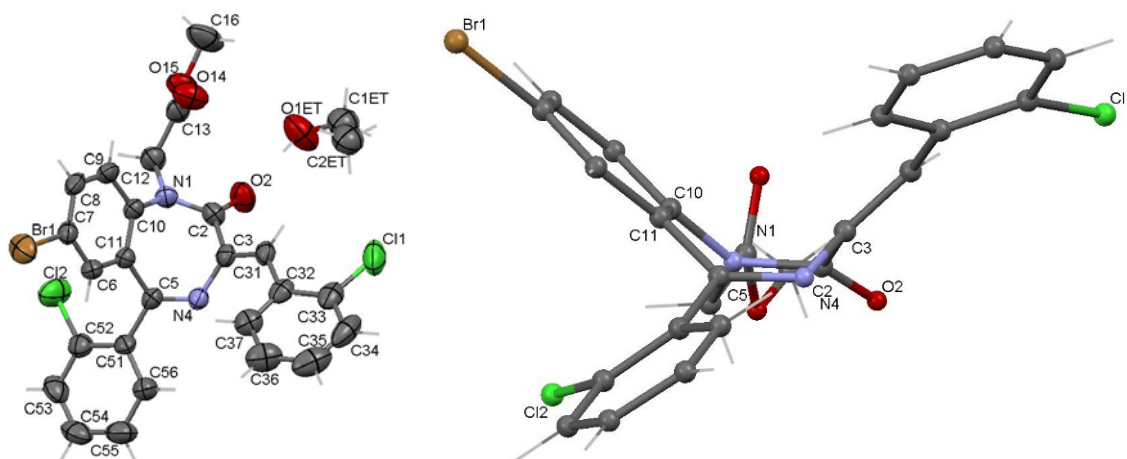


Рисунок 4.10 – Молекулярна структура (3*Z*)-1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлорфеніл)-3-(2'-хлорбензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.73**.

У діазепіновому циклі основні відстані близькі до знайдених для інших бенздіазепінів. Діазепіновий цикл знаходиться в характерній для 1,4-бенздіазепін-2-онів конформації - "псевдованна". 2-Хлорбензиліденовий замісник в 3-му положенні діазепінового циклу знаходиться в *цис*-положенні по відношенню до C=C зв'язку. Бромбензогрупа становить з 2-хлорфенільним замісником кут 76.18° . У ланцгу атомів C(5)-N(4)-C(3)-C(31)-C(32) (рис. 4.10) спостерігається відхилення довжини зв'язків від стандартних, що свідчить про наявність спряження в цьому фрагменті молекули. Зв'язок N(1)-C(12) 1-метоксикарбонілметильного замісника розташована екваторіально щодо діазепінового циклу і лежить практично в площині, обмеженою атомами N(1)-C(2)-C(3)-C(10). На рис. 4.11 представлений фрагмент кристалічної упаковки сполуки **4.73**. Молекули сполуки **4.73** в кристалі пов'язані в шари за рахунок ван-дер-ваальсових взаємодій.

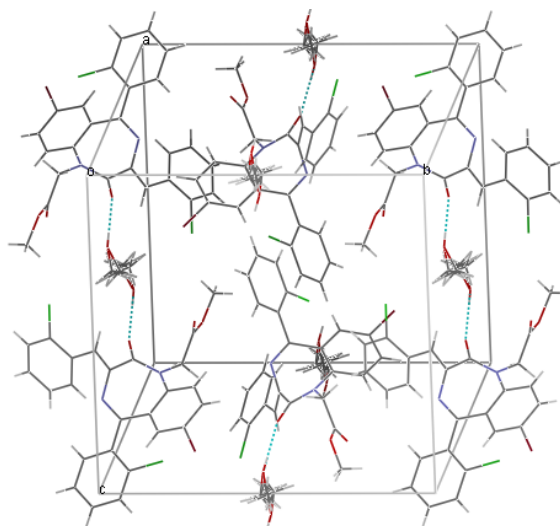
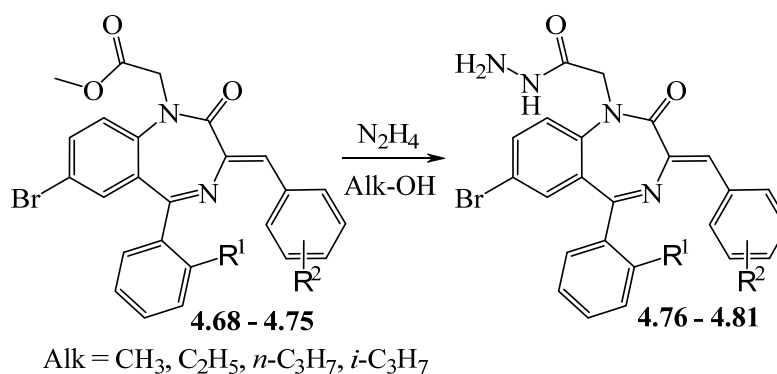


Рисунок 4.12 – Фрагмент кристалічної упаковки (3*Z*)-1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлорфеніл)-3-(2'-хлорбензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.73**.

4.6 Синтез 1-гідразинокарбонілметил-3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Синтез цього класу сполук здійснювався в умовах методики, описаної в роботах [36, 37, 40]. Сполуки були отримані взаємодією 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.68 - 4.75** з гідразингідратом при перемішуванні компонентів в нижчих аліфатичних спиртах при кімнатній температурі. При цьому відбувався гідразіноліз складноефірної групи з отриманням 1-гідразинокарбонілметил-3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.76 - 4.80** (табл. 4.13) (Схема 4.13). Виходи продуктів реакції склали 65 - 92%.

Схема 4.13



Всі спроби синтезу 1-гідразинокарбонілметил-3-ариліден-1,2-дигідро-

3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів де $R^1 = Cl$ не привели до бажаного результату, не зважаючи на варіювання умов реакції (температури, розчинників і концентрації реагентів). Реакція або не протікала, або відбувалося осмолення реакційної суміші.

Таблиця 4.13

1-Гідразинокарбонілметил-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они
(4.76 – 4.80)

№	R^1	R^2	Брутто-формула	Вихід, %	$T_{\text{топл.}}, ^\circ C$	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
							C	H	N
4.76	H	H	$C_{24}H_{19}BrN_4O_2$	77	219-220	жовт.	$\frac{60.51}{60.64}$	$\frac{4.32}{4.03}$	$\frac{11.54}{11.79}$
4.77	H	4- OCH ₃	$C_{25}H_{21}BrN_4O_3$	72	160-162	жовт.	$\frac{59.23}{59.42}$	$\frac{4.42}{4.19}$	$\frac{11.36}{11.09}$
4.78	H	2-F	$C_{24}H_{18}BrFN_4O_2$	65	165-170	жовт.	$\frac{58.11}{58.43}$	$\frac{3.94}{3.68}$	$\frac{11.60}{11.36}$
4.79	H	3-F	$C_{24}H_{18}BrFN_4O_2$	67	200-201	жовт.	$\frac{58.27}{58.43}$	$\frac{3.77}{3.68}$	$\frac{11.15}{11.36}$
4.80	H	4-F	$C_{24}H_{18}BrFN_4O_2$	70	152-156	жовт.	$\frac{58.22}{58.43}$	$\frac{3.94}{3.68}$	$\frac{11.63}{11.36}$

Будову сполук підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії 1H -ЯМР (табл. 4.14).

У спектрах 1H -ЯМР сполук **4.76-4.80** (табл. 4.14) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.89-7.92 м.д., синглет C-H протону у C=CH зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.42-6.71 м.д., дублет CH₂ групи в області 4.56-4.61 м.д., дублет NHNH₂ групи в області 4.16-4.21 м.д., для сполуки **4.77**, яка містить *n*-OCH₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу, синглет в області 3.82 м.д.

У мас-спектрах сполук **4.76-4.80** (табл. 4.14) присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.14

Спектральні характеристики 1-гідразинокарбонілметил-3-ариліден-1,2-
дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.76 – 4.81**)

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн}}$, %)	Спектри ^1H -ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., (J , Гц)		
		$\text{C}=\text{CH}$ (1H,c)	H аром.	$\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$
4.76	476 (45), 445 (12), 417 (15), 389 (100), 375 (15)	6.48	7.28-7.92	(CH_2) д (2H) 4.60-4.63, (NHNH_2) д 4.17-4.21
4.77*	505 (42), 417 (20)	6.48	6.89-7.87	(CH_2) д (2H) 4.56-4.60, (NHNH_2) д 4.17-4.21
4.78	494 (90), 463 (27), 435 (20), 421 (5), 407 (100), 387 (5)	6.71	7.02-7.92	(CH_2) д (2H) 4.61-4.65, (NHNH_2) д 4.18-4.21
4.79	494 (75), 463 (25), 435 (22), 407 (100)	6.42	6.96-7.87	(CH_2) д (2H) 4.59-4.63, (NHNH_2) д 4.17-4.20
4.80	494 (80), 463 (25), 435 (20), 407 (100)	6.46	7.04-7.86	(CH_2) д (2H) 4.59-4.63, (NHNH_2) д 4.16-4.20

Положення сигналів протонів $n\text{-OCH}_3$ групи в спектрі ^1H -ЯМР, δ , м.д.
для сполуки **4.77**: с (3H) 3.82 м.д.

X* - будову сполуки **4.77** підтверджено методом FAB спектрометрії.

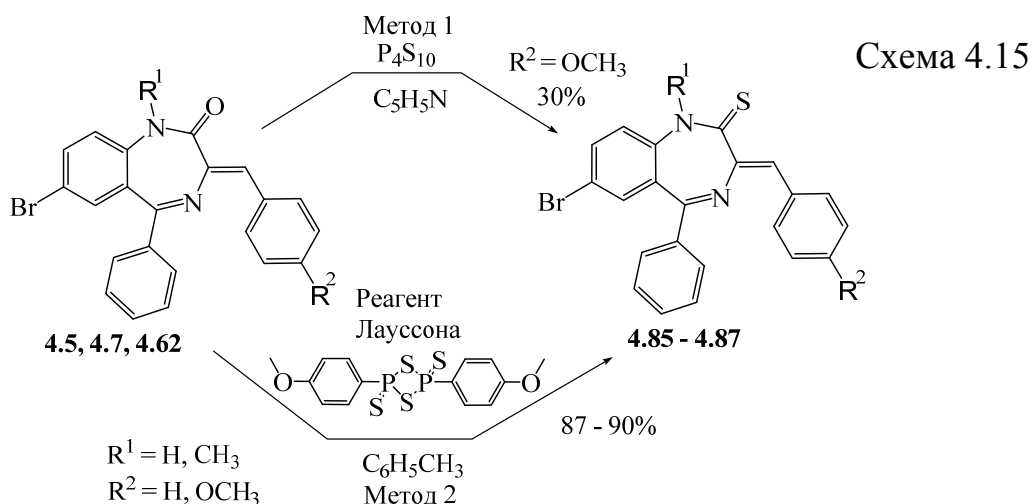
4.8 Синтез 7-бром-3-ариліден-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіонів

З метою отримання анельованих систем на основі 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів був обраний шлях заміни карбонільної групи в 2-му положенні діазепінового циклу на тіокарбонільну з подальшим формуванням гетероциклу в положенні 1 - 2. Для чого було досліджено два методи тіонування.

Метод 1. При кип'ятінні 3-(4'-метоксибензиліден)-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** з пентасульфідом фосфору P_4S_{10} в піридині протягом 4 год . був отриманий 3-(4'-метоксибензиліден)-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіон **4.86** з виходом 30%. При цьому відбувалося сильне осмолення реакційної суміші, що ускладнювало обробку і виділення цільового продукту [41-53].

Результати синтезу були оцінені як незадовільні.

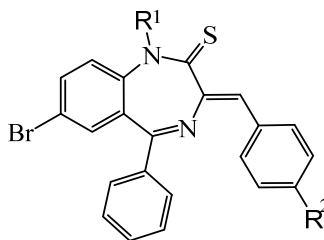
Метод 2. 3-(4'-Метоксибензиліден)-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіон **4.86** також був отриманий при кип'ятінні 3-(4'-метоксибензиліден)-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.5** з реагентом Лауссона в толуолі протягом 1,5 год. Вихід продукту реакції склав 90% при меншій тривалості протікання реакції і менших витратах реактивів і часу на обробку реакційної суміші (Схема 4.15) [14, 49, 52, 54].



Надалі тіонування 3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.5**, **4.7** і **4.62** проводилося за методом 2 (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

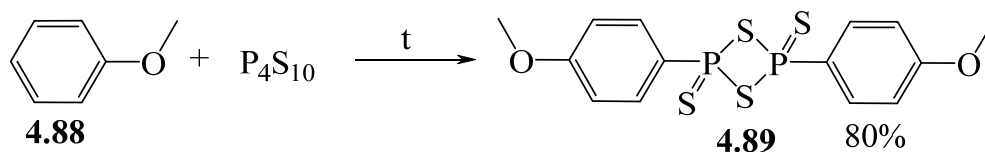
7-Бром-3-ариліден-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіони (**4.85-4.87**)



№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
							С	Н	N
4.85	H	H	C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ S	87	165-172	жовт.	<u>62.77</u>	<u>3.34</u>	<u>6.31</u>
							63.01	3.61	6.68
4.86	H	OCH ₃	C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ OS	90	140-143	жовт.	<u>61.13</u>	<u>3.56</u>	<u>6.48</u>
							61.48	3.81	6.23
4.87	CH ₃	OCH ₃	C ₂₄ H ₁₉ BrN ₂ OS	90	182-185	жовт.	<u>62.39</u>	<u>4.43</u>	<u>6.27</u>
							62.21	4.13	6.05

Реагент Лауссона **4.89** був синтезований кип'ятінням P_4S_{10} в анізолі **4.88**, з виходом продукту 80% (Схема 4.16) [55-57].

Схема 4.16



У спектрах 1H -ЯМР сполук **4.85-4.87** (табл. 4.16) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.85-7.93 м.д., синглет протону NH-групи для сполук **4.85-4.87** в області 9.75-9.89 м. д., синглет C-H протону C=CH зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.53-6.84 м.д.

Для сполук, які містять OCH_3 і CH_3 групи: **4.86** ($n-OCH_3$) група с (3H) 3.83 м.д.; **4.87** ($n-OCH_3$) група с (3H) 3.80 м.д. і (CH_3) група в 1-му положенні діазепінового циклу с (3H) 3.77 м.д.

У мас-спектрах сполук **4.85-4.87** (табл. 4.16) присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.16

Спектральні характеристики 7-бром-3-ариліден-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-тіонів (**4.85 – 4.87**)

№	Мас-спектри, m/z ($I_{\text{відн}}$, %)	Спектри 1H -ЯМР ($CDCl_3$), δ , м.д.		
		NH (1H, c)	C=CH (1H, c)	H аром.
4.85	420 (45), 387 (5), 343 (8), 307 (10)	9.89	6.80	7.05-7.82
4.86	450 (37), 417 (3), 373 (5)	9.75	6.84	7.47-7.60
4.87	464 (100), 448 (22), 416 (360)	-	6.53	6.85-7.93

4.9 Синтез 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4H[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]-бенздіазепінів

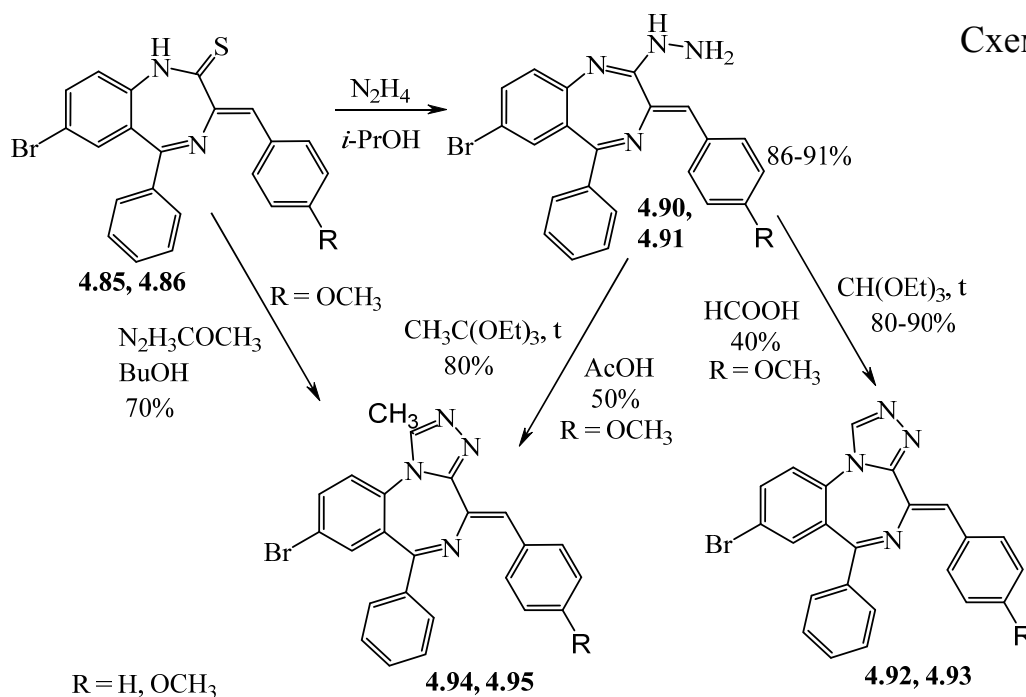
Для пошуку оптимального шляху отримання 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4H[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]-бенздіазепінів **4.92 - 4.95** було досліджено кілька методів синтезу.

Метод 1. Взаємодією 3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-тіонів **4.85**, **4.86** з гідразингідратом при перемішуванні компонентів в 2-

пропанолі при кімнатній температурі були отримані 7-бром-2-гідразино-3-ариліден-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіни **4.90**, **4.91**, вихід яких склав 86 - 91% [14, 54, 68-60]. Далі, для синтезу 8-бром-4-(4'-метоксибензиліден)-1-метил-5-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздіазепіну **4.95**, гідразин **4.91** кип'ятили в крижаної оцтової кислоті протягом 6 год. а для синтезу 8-бром-4-(4'-метоксибензиліден)-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздіазепіну **4.93** - гідразин **4.91** перемішували на холоді в мурашиній кислоті протягом 18 год. Виходи продуктів склали 40-50% [58].

Метод 2. Кип'ятіння 3-(4'-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіону **4.86** з гідразидом оцтової кислоти в н-бутанолі в інертній атмосфері протягом 24 год. призвело до 8-бром-4-(4'-метоксибензиліден)-1-метил-5-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздіазепіну **4.95**. Вихід, якого склав 70% [44, 46, 49, 50, 61].

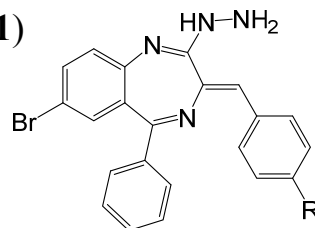
Метод 3. При кип'ятінні 3-ариліден-7-бром-2-гідразин-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів **4.90**, **4.91** в триетилортоформаті або в триетилортоацетаті були отримані 4-ариліден-8-бром-5-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздіазепіни **4.92**, **4.93**, **4.94**, **4.95** з виходами 80 - 90% (табл. 4.17) (Схема 4.17) [14, 54, 58, 59].



Таблиця 4.17

3-Ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіни

(4.90 – 4.91)



№	R	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
						C	H	N
4.90	H	C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄	91	177-181	жовтий	63.67	4.32	13.17
						63.32	4.11	13.43
4.91	OCH ₃	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₄ O	86	202-209	жовтий	61.29	4.45	12.23
						61.76	4.28	12.52

У спектрах ¹H-ЯМР сполук **4.90-4.91** (табл. 4.18) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.89-8.27 м.д., синглет С-Н протону біля С=СН зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.59-7.01 м.д., для сполуки **4.91**, яка містить *n*-ОСН₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу, синглет в області 3.83 м.д.

У мас-спектрах сполук **4.90-4.91** присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.18

Спектральні характеристики 3-ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів (4.90 – 4.91)

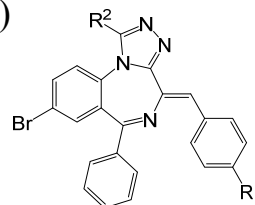
№	Мас-спектри, <i>m/z</i> (I _{отн} , %)	Спектри ¹ H-ЯМР (CDCl ₃), δ, м.д., (J, Гц)		
		NHNH ₂ (1H, c)	C=CH (1H, c)	H аром.
4.90	418 (23), 341 (5)	6.17	7.07	7.24-7.81
4.91	448 (55), 433 (8), 406 (5), 341 (10)	6.18	6.56	6.89-8.27

У спектрах ¹H-ЯМР сполук **4.92-4.95** (табл. 4.20) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 7.05-7.36 м.д., синглет С-Н протона біля С=СН зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.56-6.85 м.д., для сполук **4.92, 4.93**, які містять NCH=N групу, синглет в області 8.63-9.2 м.д., для сполук **4.94, 4.95**, які містять NCCN₃ групу, синглет в області 2.72-3.31 м.д., для сполук **4.93, 4.95**, які містять *n*-

ОСН₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу, синглет в області 3.79-3.83 м.д. У мас-спектрах сполук **4.92-4.95** присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Таблиця 4.19

8-Бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздіазепіни (**4.92** – **4.95**)



№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	колір	Знайдено, % Обчислено, %		
							C	H	N
4.92	H	H	C ₂₃ H ₁₅ BrN ₄	90	95-100	жовт.	64.31	3.12	13.64
							64.65	3.54	13.11
4.93	ОСН ₃	H	C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O	80	242-244	жовт.	62.78	3.49	12.61
							63.03	3.75	12.25
4.94	H	СН ₃	C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄	89	244-247	жовт.	65.08	3.25	12.34
							65.32	3.88	12.69
4.95	ОСН ₃	СН ₃	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O	80	155-158	корич.	63.52	4.28	11.57
							63.70	4.06	11.89

Таблиця 4.20

Спектральні характеристики 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздіазепінів (**4.92** – **4.95**)

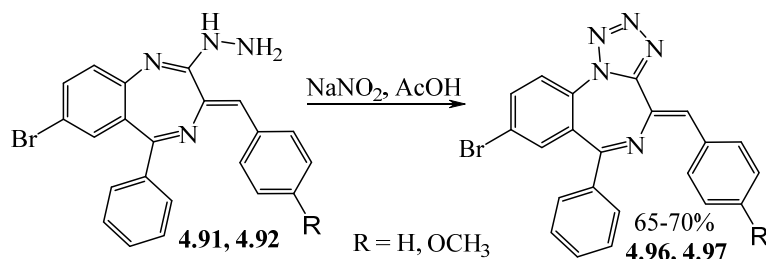
№	Мас-спектри, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)	Спектри ¹ H-ЯМР (CDCl ₃), δ, м.д., (<i>J</i> , Гц)			
		NCH=N (1H, c)	NCCH ₃ N (1H, c)	C=CH (1H, c)	H аром.
4.92	427 (100), 347 (5)	8.63	-	6.85	7.36-7.82
4.93	457 (100), 381 (7)	9.2	-	6.67	7.05-7.99
4.94	439 (100), 365 (8)	-	2.72	6.76	7.28-7.88
4.95	471 (100), 395 (10)	-	3.31	6.56	7.12-7.85

Положення сигналів протонів *n*-ОСН₃ групи в спектрі ¹H-ЯМР, δ, м.д. для сполук: **4.93** с (3H) 3.83 м.д., **4.95** с (3H) 3.79 м.д.

4.10 Синтез 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепінів

8-Бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепіни **4.96**, **4.97** були отримані реакцією 3-ариліден-7-бром-2-гідразин-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів **4.90**, **4.91** з нітритом натрію при перемішуванні компонентів на холоді в крижаній оцтовій кислоті [62-64]. Реакція триває протягом 5 год. Виходи продуктів 65 - 70% (табл. 4.21) (Схема 4.18).

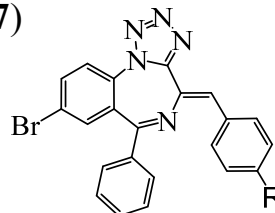
Схема 4.18



Будову сполук **4.96** – **4.97** підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР.

Таблиця 4.21

8-Бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепіни
(**4.96** – **4.97**)



№	R	Брутто-формула	Вихід %	T _{топл.} , °C	Колір	Знайдено, % Обчислено, %		
						C	H	N
4.96	H	C ₂₂ H ₁₄ BrN ₅	65	189-191	помаран.	<u>61.35</u> 61.70	<u>3.56</u> 3.29	<u>16.09</u> 16.35
4.97	OCH ₃	C ₂₃ H ₁₆ BrN ₅ O	70	225-227	помаран.	<u>60.54</u> 60.28	<u>3.73</u> 3.52	<u>15.59</u> 15.28

У спектрах ^1H -ЯМР сполук **4.96**, **4.97** (табл. 4.22) присутні сигнали всіх типів протонів: мультиплет ароматичних протонів в області 6.98-7.94 м.д., синглет C-H протону біля C = CH зв'язку в 3-му положенні діазепінового циклу в області 6.92-6.94 м.д., для сполуки **4.97**, яка містить *n*-OCH₃ групу в 3-му положенні діазепінового циклу, синглет в області 3.88 м.д.

Таблиця 4.22

Спектральні характеристики 8-бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепінів (**4.96** – **4.97**)

№	Мас-спектри, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)	Спектри ^1H -ЯМР (CDCl ₃), (DMSO <i>d</i> ₆) δ, м.д., (<i>J</i> , Гц)	
		C=CH(1H, c)	H аром.
4.96	429 (3), 399 (13), 374 (5), 285 (35)	6.94	7.29-7.98
4.97	458 (3), 431 (23), 416 (12), 285 (22)	6.92	6.98-7.94

Положення сигналів протонів *n*-OCH₃ групи в спектрі ^1H -ЯМР, δ, м.д. для сполуки **4.97**: c (3H) 3.88 м.д. У мас-спектрах сполук **4.96**, **4.97** присутні піки очікуваних молекулярних іонів.

Експериментальна частина

Спектри ^1H -ЯМР реєстрували для розчинів сполук в CDCl_3 і в DMSO-d_6 на приладі Bruker (400 МГц), внутрішній стандарт ТМС.

Мас-спектри сполук отримані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321, іонізуюча напруга 70 еВ, температура камери іонізації 220 °С, і методом FAB на мас-спектрометрі "7070- EQ, VG Analytical", енергія пучка аргону 8 кеВ, матриця - *m*-нітробензиловий спирт.

ІЧ-спектри записані на ІЧ-спектрометрі з перетворенням Фур'є, Shimadzu FTIR - 84009 в таблетках KBr, а також на приладі Specord IR-75 в розчинах в CHCl_3 .

УФ спектри зареєстровані на спектрофотометрі СФ-56 в розчині етанолу, товщина кювети 1.0 см, розчин порівняння - етанол.

Рентгеноструктурне дослідження проведено на дифрактометрі KUMA-4CCD ($\text{MoK}\alpha$ - випромінювання, ω -сканування при 123 К). Структура розшифрована прямим методом з використанням програми SHELXS-97.

Контроль за ходом реакції і чистотою отриманих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках "Silufol UV-254" в системі метанол-хлороформ 1:10 з проявленням в УФ-світлі ($\lambda = 254$ нм).

Також контроль за чистотою отриманих сполук здійснювали на хроматографі Shimadzu з колонкою Zorbax C 18, UV-детектор.

(3*Z*)-7-Бром-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (4.5).

Метод 1. У круглодонній колбі об'ємом 50 мл змішують 2 г (6.34 ммоль) 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.3**), 1.1 мл (9.52 ммоль) 4-метоксибензальдегіду, 10 мл оцтового ангідриду і 0.6 г (7.23 ммоль) ацетату натрію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 2 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного

бенздіазепіну. Після закінчення реакції реакційну суміш розбавляють толуолом, а потім толуол і, частково, оцтовий ангідрид випарюють в ротаційному випарнику. Цю операцію повторюють тричі. Маслоподібний залишок розчиняють в хлороформі і промивають 5% водним розчином соди і водою (3×40 мл) до нейтральної реакції. Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукти (4.4, 4.5) кристалізують з етанолу. Вихід продукту (4.4) 1.05 г (35%). $T_{\text{топл.}}$ 160-165 °C. Після часткового упарювання розчинника кристалізується продукт 4.5. Вихід продукту 4.5 0.11 г (4%). $T_{\text{топл.}}$ 234-236 °C.

Метод 2. У круглодонній колбі, об'ємом 50 мл, змішують 2 г (6.34 ммоль) 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.3), 1.1 мл (9.52 ммоль) 4-метоксибензальдегіду і 20 мл сухого бензолу. Потім додають каталізатор, подрібнений сухий КОН, 0.1 г (1.8 ммоль). Реакційну суміш кип'ятять з насадкою Діна-Старка протягом 24 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Гарячу реакційну суміш фільтрують і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Сухий залишок розчиняють в хлороформі і промивають водою (3×40 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію, випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 4.5 1.92 г (70%). $T_{\text{топл.}}$ 234-236 °C. Монокристал для РСА вирощений з етанольного розчину.

Сполуки (4.7-4.51) також були синтезовані за методом 1 (табл. 4.1).

(3*Z*)-7-Бром-3-(4-метоксибензиліден)-1-метил-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (4.62)

Синтезований за методом 2. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 2.17 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 148-153 °C.

5-Метил-1,3-дигідро-2*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (4.2)

У двогорлій колбі об'ємом 100 мл, забезпеченою зворотним холодильником і мішалкою, змішують 4.5 мл (0.03676 моль) 2-метиламінобензофенону (4.1), 7.17 г (0.0551 моль) хлоргідрату хлорангідриду гліцину і 40 мл безводного хлороформу. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують і промивають розведеним водним розчином аміаку до рН = 8, а потім водою (3 × 100 мл). Органічний шар відокремлюють, водний екстрагують хлороформом. Об'єднані хлороформні витяжки сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насуху. Циклізацію проводять при кип'ятінні в сухому толуолі, збираючи воду, яка виділяється, в насадці Діна-Старка. Толуол випарюють до суха. Продукт кристалізують спочатку з етанолу, а потім з бензолу. Вихід продукту 2.56 г (40%). $T_{\text{топл.}}$ 185-187 °С, (табл. 4.7).

(3Z)-3-ариліден-5-[(E)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.53).

У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл змішують 1 г (5.75 ммоль) 5-метил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.2), 1.52 мл (14.38 ммоль) бензальдегіду і 10 мл сухого бензолу. Потім додають каталізатор, подрібнений КОН, 0.08 г (1.4 ммоль). Реакцію проводять в інертній атмосфері. Реакційну суміш кип'ятять протягом 30 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. В процесі реакції відбувається осмолення реакційної суміші. Гарячу реакційну суміш фільтрують і випарюють в ротаційному випарнику насуху. Маслоподібний залишок розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насуху. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.5 г (25%). $T_{\text{топл.}}$ 250-254 °С.

Сполуки (4.54 - 4.59) були синтезовані в аналогічних умовах (табл. 4.5).

(3Z)-3-бензиліден-7-бром-1-метил-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-

бенздіазепін-2-он (4.61).

У плоскодонній колбі, об'ємом 100 мл, змішують 5.5 г (13.6 ммоль) (3Z)-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.7), 40 мл ацетону і при перемішуванні на магнітній мішалці повільно додають 16 мл 40% розчину NaOH. Після того, як осад повністю розчинився, до розчину повільно додають 1.8 мл (19.0 ммоль) диметилсульфату і перемішують протягом 2 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції органічний шар відокремлюють у ділительній лійці і випарюють в ротаційному випарнику. Маслоподібний залишок розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 100 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділительній воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насуху. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 5.0 г (88%).
 $T_{\text{топл.}}$ 190-191 °C.

Сполука 4.62 була синтезована в аналогічних умовах.

(3Z)-3-бензиліден-7-бром-1-етил-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (4.63).

У плоскодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1 г (2.48 ммоль) (3Z)-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.7), 8 мл ацетону і, при перемішуванні на магнітній мішалці, повільно додають 2.8 мл 40% розчину NaOH. Після того, як осад повністю розчиниться, до розчину повільно додають 0.21 мл (0.0028 моль) етилу йодистого і перемішують протягом 12 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції органічний шар відокремлюють у ділительній лійці і випарюють насуху в ротаційному випарнику. Маслоподібними залишок розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділительній воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному

випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.80 г (75%). $T_{\text{топл.}}$ 130-134 °C.

Сполука **4.64** була синтезована в аналогічних умовах.

(3Z)-3-Бензиліден-7-бром-1-пропіл-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.65).

У плоскодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1 г (2.48 ммоль) (3Z)-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону і 8 мл ацетону і, при перемішуванні на магнітній мішалці, повільно додають 2.8 мл 40% розчину NaOH. Після того, як осад повністю розчинився, до розчину повільно додають 0.27 мл (2.8 ммоль) пропили йодистого і продовжують перемішування протягом 20 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Органічний шар відокремлюють у ділильній лійці і випарюють насухо в ротаційному випарнику. Маслоподібний залишок розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з гептану. Вихід продукту 0.90 г (82%). $T_{\text{топл.}}$ 154-157 °C.

Сполука **4.66** була синтезована в аналогічних умовах.

(3Z)-1-Ацетил-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.67).

У круглодонній колбі об'ємом 15 мл змішують 0.25 г (0.61 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону і 2 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції суміш охолоджують і оцтовий ангідрид упарюють в ротаційному випарнику. Утворене масло розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл).

Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.18 г (65%). $T_{\text{топл.}}$ 189-191 °С.

Сполука **4.4** була синтезована в аналогічних умовах.

(3Z)-1-Метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-(4-метоксибензиліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.69).

Метод 1. У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1.0 г (2.30 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.5**), 10 мл сухого толуолу і 0.25 г (2.46 ммоль) метилату натрію. Реакційну суміш нагрівають до слабкого кипіння, після чого в киплячий розчин додають 0.33 мл (3.45 ммоль) метилового ефіру монобромової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 1 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Реакція зупиняється при залишку вихідного бенздіазепіну близько 40%. Збільшення кількості метилового ефіру монобромової кислоти не приводить до збільшення вмісту продукту. При збільшенні тривалості кип'ятіння відбувається осмолення реакційної суміші. Після охолодження реакційну суміш упарюють насухо в ротаційному випарнику. Утворене масло розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.7 г (50%). $T_{\text{топл.}}$ 165-170 °С.

Метод 2. У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1.0 г (2.30 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.5**), 15 мл сухого толуолу і 0.32 г (2.30 ммоль) прожареного карбонату калію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 20 діб. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після охолодження толуол упарюють

насухо в ротаційному випарнику. Утворене масло розчиняють в хлороформі і промивають водою (3×30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 1.01 г (87%). $T_{\text{топл.}}$ 165-170 °C.

Метод 3. У плоскодонній колбі об'ємом 25 мл змішують 1.0 г (2.30 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.5), 10 мл хлороформу, 1 мл насиченого водного розчину карбонату калію, 0.112г (0.34 ммоль) ТБАБ і 0.33мл (3.45 ммоль) метилового ефіру монобромової кислоти. Реакційну суміш перемішують на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Реакція закінчується через 7 діб. Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці. Промивають водою, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.93 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 158-160 °C.

Сполуки (4.68, 4.70 - 4.75) синтезовані за методом 3 (табл. 4.11).

(3Z)-1-Гідразинокарбонілметил-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.76).

У плоскодонній колбі, об'ємом 50 мл, змішують 1.0 г (2.1 ммоль) (3Z)-1-метоксикарбонілметил-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (4.68), 10 мл етанолу і 0.5 мл (10 ммоль) гідразингідрату. Реакційну суміш перемішують на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Реакція закінчується через 24 год. Етанольний розчин виливають в 200 мл крижаної води. Осад, який випав, фільтрують, промивають водою, сушать і кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.92 г (92%). $T_{\text{топл.}}$ 165-167 °C.

Сполуки **4.77 - 4.80** синтезовані в аналогічних умовах (табл. 4.13).

2-(Ацетилгідразино)-N-(2-бензоіл-4-бромфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-пропіонамід (4.83).

У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1 г (2.30 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.5**), 2 мл гідразингідрату, і 15 мл крижаної оцтової кислоти. Суміш кип'ятять протягом 6 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції, розчинник упарюють до насухи і отриманий сухий осад кристалізують з етанолу. Вихід продукту 1.04 г (90%). $T_{\text{топл.}}$ 160-164 °C.

(3Z)-7-Бром-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіон (4.86).

Метод 1. У круглодонній колбі об'ємом 25 мл змішують 2 г (4.62 ммоль) (3Z)-7-бром-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.5**), 10 мл сухого піридину і 1,23 г (5.54 ммоль) пентасульфиду фосфору. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Суміш кип'ятять протягом 4 год, при цьому відбувається сильне осмолення реакційної суміші, охолоджують, при перемішуванні виливають в крижану воду 300 мл і екстрагують хлороформом. Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насуху. Утворене масло кристалізують спочатку з етанолу, потім з бензолу. Вихід продукту 0.62 г (30%). $T_{\text{топл.}}$ 140-143 °C.

Метод 2. У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 2 г (4.62 ммоль) (3Z)-7-бром-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.5**), 10 мл толуолу і, після доведення реакційної суміші до легкого кипіння, додають 1 г (2.47 ммоль) реагенту Лауссона. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного

бенздіазепіну. Суміш кип'яють 1.5 год. охолоджують і при перемішуванні виливають в крижану воду (200 мл). Продукт при цьому починає кристалізуватися. Воду відокремлюють і продукт кристалізують з толуолу або бензолу. Вихід продукту (4.86) 1.87 г (90%). $T_{\text{топл.}}$ 140-143 °С.

Сполуки **4.85**, **4.87** були синтезовані в аналогічних умовах (табл. 4.15).

2,4-Біс(4-метоксифеніл)-1,2,3,4-дитіадіфосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лауссона) (4.89).

У трьохгорлій колбі, яка забезпечена зворотним холодильником, механічною мішалкою і притертою пробкою змішують 20 г (0.09 моль) пентасульфиду фосфору (4.88), 200 мл анізолу і кип'яють при перемішуванні протягом 2 год. Після припинення реакції і охолодженні випадає продукт, який фільтрують і промивають безводним бензолом, а потім безводним хлороформом. Вихід продукту 29.1 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 228 °С.

(3Z)-3-бензиліден-7-бром-2-гідразин-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін (4.90).

У плоскодонній колбі, об'ємом 50 мл, змішують 1.0 г (2.38 ммоль) (3Z)-3-бензиліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-тіону (**4.86**), 20 мл 2-пропанолу і 0.67 мл (13.32 ммоль) гідразингідрату. Реакційну суміш перемішують на магнітній мішалці при кімнатній температурі. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТІХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Реакція закінчується через 12 год. Реакційну суміш виливають в 200 мл крижаної води. Продукт, який випав, фільтрують, промивають водою, сушать і кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.90 г (91%). $T_{\text{топл.}}$ 177-181 °С.

Сполуку **4.91** синтезували в аналогічних умовах (табл. 4.17).

(4Z)-8-Бром-4-(4-метоксибензиліден)-6-феніл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздіазепін (4.93).

Метод 1. У круглодонній колбі, об'ємом 15 мл, змішують 0.5 г (1.11

ммоль) (3Z)-7-бром-2-гідразин-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіну (**4.91**) і 6 мл (0.17 моль) мурашиної кислоти. Реакція протікає на холоді протягом 18 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції, реакційну суміш виливають у воду (100 мл), нейтралізують 5% -ним водним розчином соди, екстрагують хлороформом і промивають водою (3 × 40 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильній воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з бензолу.

Вихід продукту 0.26 г (40%). $T_{\text{топл.}}$ 242-244 °C.

Метод 2. У круглодонній колбі об'ємом 15 мл змішують 0.5 г (1.11 ммоль) (3Z)-7-бром-2-гідразин-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепіну (**4.91**), 5 мл (30.0 ммоль) триетилортоформіату і кип'ятять протягом 2 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після охолодження реакційної суміші триетилортоформіат упарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з бензолу.

Вихід продукту 0.41 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 242-244 °C.

Сполуку **4.92** синтезували за методом 2.

(4Z)-8-Бром-4-(4-метоксибензиліден)-1-метил-5-феніл-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1,4]-бенздіазепін (4.95)

Метод 1. У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1 г (2.22 ммоль) (3Z)-7-бром-3(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-тіону (**4.86**), 0.28 г (6.0 ммоль) ацетилгідразину, 25 мл 1-бутанолу та кип'ятять в інертній атмосфері протягом 24 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після охолодження реакційну суміш виливають у воду (200 мл), і продукт екстрагують хлороформом. Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильній

воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з суміші хлороформ: гептан - 1: 2. Вихід продукту 0.73 г (70%). $T_{\text{топл.}}$ 155-158 °С.

Метод 2. У круглодонній колбі об'ємом 15 мл змішують 0.5 г (1.11 ммоль) (3*Z*)-7-бром-2-гідразин-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну (4.86), 5 мл (27.26 ммоль) триетилортоацетату і кип'ятять протягом 2 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після охолодження реакційної суміші триетилортоацетат упарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з суміші хлороформ: гептан - 1: 2. Вихід продукту 0.42 г (80%). $T_{\text{топл.}}$ 155-158 °С.

Метод 3. У круглодонній колбі, об'ємом 15 мл, змішують 0.5 г (1.11 ммоль) (3*Z*)-7-бром-2-гідразин-3-(4-метоксибензиліден)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну (4.86), 6 мл (0,1 моль) крижаної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 6 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після охолодження реакційної суміші оцтову кислоту упарюють в ротаційному випарнику. Утворене масло розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з суміші хлороформ: гептан - 1: 2. Вихід продукту 0.26 г (50%). $T_{\text{топл.}}$ 155-158 °С.

Сполуку (4.92) синтезували за методом 2 (табл. 4.19).

(4*Z*)-4-Бензиліден-8-бром-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепін (4.96).

У плоскодонній колбі, об'ємом 15 мл, змішують 0.5 г (1.20 ммоль) (3*Z*)-3-бензиліден-7-бром-2-гідразин-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну (4.90), 8 мл крижаної оцтової кислоти і, при інтенсивному перемішуванні,

нітрит натрію. Щільно закривають колбу і продовжують перемішування. Реакція проводиться на холоді протягом 5 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції, реакційну суміш виливають в крижану воду 100 мл, нейтралізують 5% -ним водним розчином соди, екстрагують хлороформом і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу. Вихід продукту 0.33 г (65%). $T_{\text{топл.}}$ 189-191 °C.

Сполуку **4.97** синтезували в аналогічних умовах (табл. 4.21).

7-Бром-3-(3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-іл)-5-феніл-1,2-дигідро-2H-1,4-бенздіазепін-2-он (4.98).

У круглодонній колбі об'ємом 25 мл змішують 1 г (2.23 моль) 2-[(Z)-(7-бром-2-оксо-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-3-іліден)метил]бензойної кислоти (**4.45**), 10 мл крижаної оцтової кислоти і кип'ятять протягом 2 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Оцтову кислоту упарюють в ротаційному випарнику. Утворене масло розчиняють в хлороформі і промивають водою (3 × 30 мл). Хлороформні витяжки відокремлюють в ділильної воронці, сушать над сульфатом натрію і випарюють в ротаційному випарнику насухо. Продукт кристалізують з етанолу.

Вихід продукту 0.7 г (70%). $T_{\text{топл.}}$ 270-274 °C, (табл. 4.23).

N-(2-бензоіл-4-бромфеніл)-2-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-іл)ацетамід (4.99).

У круглодонній колбі, об'ємом 25 мл, змішують 1 г (2.23 ммоль) 7-бром-3(3-оксо-1,3-дигідро-2-бензофуран-1-іл)-5-феніл-1,2-дигідро-2H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.98**), 10 мл крижаної оцтової кислоти і кип'ятять протягом

24 год. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ за зменшенням кількості вихідного бенздіазепіну. Після закінчення реакції гарячий розчин фільтрують і залишають кристалізуватися. Вихід продукту 0.65 г (65%). $T_{\text{топл.}}$ 250-252 °C, (табл. 4.25).

Будову сполуки **4.99** також підтверджено методом зустрічного синтезу.

У круглодонній колбі, об'ємом 10 мл, змішують 0,5 г (2.64 ммоль) 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбонової кислоти (4.100) з 2 мл тіоніл хлориду і залишають на годину. Тіоніл хлорид упарюють в ротаційному випарнику. До отриманого 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоніл хлориду **4.101**, додють 0.73 г (2.64 ммоль) 2-аміно-5-бромбензофенону **4.102** в 5 мл безводного хлороформу і залишають на 1 годину. Контроль за ходом реакції здійснюється методом ТШХ. Після закінчення реакції хлороформ упарюють в ротаційному випарнику і продукт кристалізують з крижаної оцтової кислоти. Вихід продукту **4.99** склав 0.59 м (50%). $T_{\text{топл.}}$ 250-252 °C.

Список використаних джерел

1. Богатский АВ, Андронати СА, Вихляев ЮИ и др. (1977) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXXII. Структура и фармакологические свойства 7-галоген-5-(замещённый фенил)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепинонов-2. Хим Фарм Журнал 11(11):85–91.
2. Якубовська ЛМ, Богатський ОВ, Андронаті СА та ін (1977) 7-Галоїдо-5-(заміщений феніл)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они. Доклади АН УССР 9:821–824.
3. Китова ИИ, Раевская ОА, Сапегин АМ и др (1990) Синтез двух психотропных соединений ряда 1,4-бенздиазепина. Хим Фарм Журнал 24:39–40.
4. Головенко НЯ, Зиньковский ВГ, Якубовская ЛН (1999) Синтез меченных радиоактивными изотопами производных 1,4-бенздиазепина и установление структуры их метаболитов. Укр Хим Журнал 65(9):34–44.
5. Богатский АВ, Андронати СА, Клыгуль ТА и др. (1977) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXVIII. 1,4-Бенздиазепиноны-2 с гетероциклическими заместителями в положении 3. Химико-фармацевтический журнал 11(2):37–40.
6. 56. Martin PK, Rapoport H, Smith HW, Wong JL (1969) The Synthesis of Cyclophenin and Isocyclophenin. J Org Chem 34(5): 359–1363.
7. 60. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Сыч ЕД и др (1971) 1,4-Бенздиазепины и их производные. VII. Об активности метиленовой группы 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов и -2-тионов. ХГС 7:992–994.
8. Богатский АВ, Чумаченко ТК, Жилина ЗИ, Андронати СА (1974) 7-Хлор-5-фенил-3-бензилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-он. Сб.

"Методы получения химически чистых реактивов и препаратов", вып. 26, с 303–304.

9. Богатский АВ, Андронати СА, Жилина ЗИ и др (1975) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XVII. Синтез и свойства 3-арилиден- и 3-гетерилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Журнал общей химии 45(2):396-401.
10. Богатский АВ, Жилина ЗИ, Андронати СА и др (1979) 1,4-Бенздиазепины, их циклические гомологи и аналоги. XXIX. Адамантановые производные 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Респ. межведомств. сб. научн. трудов "Физиологически активные вещества", вып. 11, с 55–59.
11. Berghot MA (1992) Heterocyclic Groups [b]-Annulated to the 1,4-Benzodiazepine System. Arch Pharm 325(5):285–289.
12. Rashid M, Husain A, Mishra R, Ahmad B (2010) Synthesis and anti-anxiety activity of some 7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-1*H*, 3*H*-1,4-benzodiazepine-2-one derivatives in mice. Der Pharmacia Lettre 2(1):253–260.
13. Ahmad B, Rashid M, Husain A, Mishra R (2012) Synthesis, characterization and potential anticonvulsants activity of various 3-(substituted)-benzylidene-7-chloro-5-phenyl-1,3-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-one. Indian Journal of Chemistry 51B:639–645.
14. Evans BE, Rittle KE, Bock MG et al (1987) Design of Nonpeptidas Ligands for a Peptide Receptor: Cholecystokinin Antagonists. J Med Chem 30:1229–1239.
15. Offel M, Lattmann P, Singh H et al (2006) Synthesis of Substituted 3-Anilino-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones and their Evaluation as Cholecystokinin-Ligands. Arch Pharm Chem 339:163–173.
16. Богатский АВ, Андронати СА, Головенко НЯ (1980) Транквилизаторы. 1,4-Бенздиазепины и родственные структуры. Наукова думка, Киев.

17. Богатский АВ, Вихляев ЮИ, Андронати СА и др (1972) 1,4-Бенздиазепины и их производные. Синтез и психо-фармакологические свойства производных 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Физиологически-активные вещества 4:96–100.
18. Шарбатян ПА, Тереньева ПБ, Андронати СА и др (1976) Масс-спектры 3-арилиден-1*H*-2,3-дигидро-1,4-бенздиазепин-2-онов. ХГС 12:1690–1696.
19. Gilli G, Bertolasi V, Sacerdoti M (1977) 7-Nitro-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Nitrazepam). Acta Cryst B33:2664–2667.
20. Rambaud J, Delarbre JL, Pauvert B, Maury L (1987) Structures of Lorazepam isopropyl alcohol solvate (I) and isoamyl alcohol solvate (II). Acta Cryst C43:2195–2198.
21. Карапетян АА, Андрианов ВГ, Стручков ЮТ (1979) Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-5-(*o*-хлорфенил)-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Биоорганическая химия 5(11): 1684–1690.
22. Bandoli G, Clemente DA (1976) Crystal, Molecular, and Electronic Structure of an Antianxiety Agent: 7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one. J Chem Soc, Perkin Trans. 2 413–418.
23. Chananont P, Hamor TA (1981) The structures of 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one. Acta Cryst B37:1371–1375.
24. Butcher H, Hamor TA (1983) Structures of 7-Bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Bromazepam, C₁₄H₁₀BrN₃O) and 5-(2-Fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one (Flunitrazepam, C₁₆H₁₂FN₃O₃). Acta Cryst C39:1469–1472.
25. Lipkowski J, Andronati KS, Simonov YuA, Kravtsov VCh (2005) Peculiarities of inclusion complex formation in the 1,4-benzodiazepine–benzene system. Journal of Structural Chemistry. Supplement 46:S116–S120.

26. Imanzadeh G, ArastehFard Z, Sadra Y (2012) Synthesis and conformational analysis of new derivatives of 7-chloro-1,3-dihydro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one. An Indian Journal, OCAIJ 8(8):293–298.
27. DeGuzman JC (2006) Memory of chirality in 1,4-benzodiazepin-2-ones. Dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University.
28. Андронати СА, Макан СЮ (1999) Структурно-конформационные факторы распознавания бенздиазепиновыми рецепторами их лигандов. Укр Хим Журн 65(9):5–17.
29. Андронати СА, Прокопенко ИА, Яворский АС, Хвостенко ОГ, Болдескул ИЕ (1988) Пространственное строение 1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Докл АН УССР, Сер Б, Геол. хим. и биол. науки 1:33–35.
30. Hurst DN, Jones PS, Parkes KEB, Parratt JM, Wilson FX (2004) Inhibitors of HPV E1 helicase enzyme. US Patent 6,703,387 B2, 9 March 2004.
31. Титце Л, Айхер Т (1999) Препаративная органическая химия. Мир, Москва.
32. Богатский АВ, Вихляев ЮИ, Андронати СА и др (1970) 1,4-Бенздиазепины и их производные. III. Синтез и корреляция между строением и фармакологической активностью производных 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Химико-фармацевтический журнал 4:42–46.
33. Вихляев ЮИ, Клыгуль ТА, Богатский АВ и др. (1971) 1,4-Бенздиазепины и их производные. О зависимости между химическим строением и фармакологической активностью в ряду замещённых производных 1,4-бенздиазепина. Физиологически активные вещества. Республиканский межведомственный сборник, вып. 3, с 265–279.
34. Жилина ЗИ, Богатский АВ, Андронати СА, Чумаченко ТК (1974) 7-Бром-1-ацетил-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-он. Сб. "Методы получения химически чистых реактивов и препаратов", вып. 26, с 66–67.

35. Андронати СА, Богатский АВ, Вихляев ЮИ и др (1970) Синтез и свойства некоторых 1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. ЖОХ 40(8):1881–1890.
36. Андронати СА, Воронина ТА, Головенко НЯ и др (1992) Гидазепам. Наукова думка, Киев.
37. Середенин СБ, Бледнов ЮА, Андронати СА, Павловский ВИ, Яворский АС (1999) Производные 1,4-бензодиазепина, обладающие селективной анксиолитической активностью. Патент 2133248 С1 Российская Федерация, 20 Июля 1999.
38. Мальцев ГВ, Карпенко ОС, Ляхов СА (2009) Спосіб аміноалкілювання діфенолів та біс-гідроксидифенілів. Патент 41726 Україна, 10 Червня 2009.
39. Шибінська МО, Карпенко АС, Ляхов СА, Андронати СА, Біла ТМ, Фернандес Де Рівес СО, Гріщук ЛВ, Доровских ІВ (2006) Спосіб аміноалкілювання сполук, що містять зв'язок гетеро атом-гідрогеніум. Патент 17744 Україна, 16 Жовтня 2006.
40. Богатский АВ, Андронати СА, Вальман АВ, Воронина ТА, Якубовская ЛН, Яворский АС, Жилина ЗИ, Гарибова ТЛ, Козловская ММ, Смольникова НМ, Меринова СВ и Кобзарёва ОВ (1991) Способ получения 1-(гидразинокாரбонил)-метил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов. Патент 1099575 А1 СССР, 7 Мая 1991.
41. Archer GA, Sternbach LH (1964) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. XVI. Synthesis and transformations of 5-phenyl-1,4-benzodiazepine-2-tiones. Journal of Organic Chemistry 29(1):231–233.
42. Szmuszkowicz J (1974) Triazino[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepin-2(1*H*)-ones. US Patent 3,818,003 A, 18 June 1974.
43. Fryer RJ, Coffen DL, Earley JV, and Walser A (1973) Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. LVII (1). 1*H*-1,4-benzodiazepines. Journal of Heterocyclic

- Chemistry 10(4):473–478.
44. Vejdelek Z, Metys J, Protiva M (1982) S-substituted derivatives of 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-mercaptomethyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepine; synthesis and pharmacology. Collect Czech Chem Commun 48:123–136.
 45. Matsuo M, Taniguchi K, Ueda J (1982) Neurotropic and psychotropic agents. IV. Synthesis and pharmacological properties of 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-2-(2-dimethylamino-ethylthio)-3*H*-1,4-benzodiazepine-and related compounds. Chem Pharm Bull 30(4):1141–1150.
 46. Vejdelek Z, Protiva M (1982) Synthesis of two 1-substituted 8-bromo-6-(2-chlorophenyl)-4*H*-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepines. Collect Czech Chem Commun 48:1477–1482.
 47. Vejdelek Z, Metys J, Protiva M (1983) S-Substituted derivatives of 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-mercaptomethyl-4*H*-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepine; Synthesis and pharmacology. Collect Czech Chem Commun 48:123–135.
 48. Vejdelek Z, Protiva M (1983) Synthesis of two 1-substituted 8-bromo-6-(2-chlorophenyl)-4*H*-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepines. Collect Czech Chem Commun 48:1477–1482.
 49. Bock MG, Evans BE, Freidinger RM. (1987) Triazolobenzodiazepines and pharmaceutical use. US Patent 4,663,321, 5 May 1987.
 50. Hester JB, Jr (1990) Triazolo-benzodiazepines. US Patent 4,902,794, 20 February 1990.
 51. Walser A, Flynn T, Mason C (1991) Pentacyclic Triazolodiazepines as PAF-antagonists. J Heterocyclic Chem 28:1121–1125.
 52. Lattman E, Offel M, Royner DR, Arayarat P (2002) Synthesis and affinity of 4*H*-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepines as selective cholecystokinin ligands. Khon Kaen University Science Journal 30(2):114–125.
 53. Narayana B, Vijaya Raj KK, Ashalatha BV, Suchetha Kumari N (2006)

- Synthesis of some new substituted triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants. *European Journal of Medicinal Chemistry* 41:417–422.
54. Bock MG, DiPardo RM, Evans BE et al (1988) Cholecystokinin Antagonists. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Substitued 4*H*-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines. *J Med Chem* 31:176–181.
 55. Cherkasov RA, Kuttyrev GA, Pudovik AN (1985) Organothiophosphorus reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* 41(13):2567 – 2624.
 56. Cava MP, Levinson MI (1985) Thionation reaction of Lawessons reagents. *Tetrahedron* 41(22):5061–5087.
 57. Clausen TK, Scheibye S, Lawesson S-O (1990) Thiation with 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide: *n*-methylthiopyrrolidone. *Organic Syntheses Coll* 7:372.
 58. Meguro K, Kuwada Y (1973) Syntheses and structures of 7-chloro-2-hydrazino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepines and some isomeric 1,4,5-benzotriazocines. *Chem Pharm Bull* 21(11): 2375–2381.
 59. Meguro K, Tawada H, Miyano H et al (1973) Syntheses of 4*H*-s-Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines, Novel Tricyklic Psychosedatives. *Chem Pharm Bull* 21(11):2382–2390.
 60. Walser A, Flynn T, Mason C (1991) Pentacyclic Triazolodiazepines as PAF-Antagonists. *J Heterocyclic Chem* 28: 1121–1125.
 61. Harreus A, Weber K-H, Stransky W, Walther G, Muacevic G, Stenzel CJ, Bechtel W-D (1992) Substituted-1,4-benzodiazepines. USA Patent 5,116,971, 26 May1992.
 62. Hester JB, Jr (1973) Triazolobenzodiazepines and their production. US Patent 3,717,653, 20 February1973.
 63. Madronero R, Vega S (1978) Synthesis of triazolo[4,3-d], tetrazolo[1,5-a]- and quinazolino[3,2-d] [1,4]benzodiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*

15(7):1127–1129.

64. Klaubert DH, Bell SC, Pattyson TW, Rees RW (1985) Antiinflammatory 5*H*-tetrazolo(5,1-*C*)(1,4)-benzodiazepine derivatives. US Patent 4,495,101, 22 January 1985.

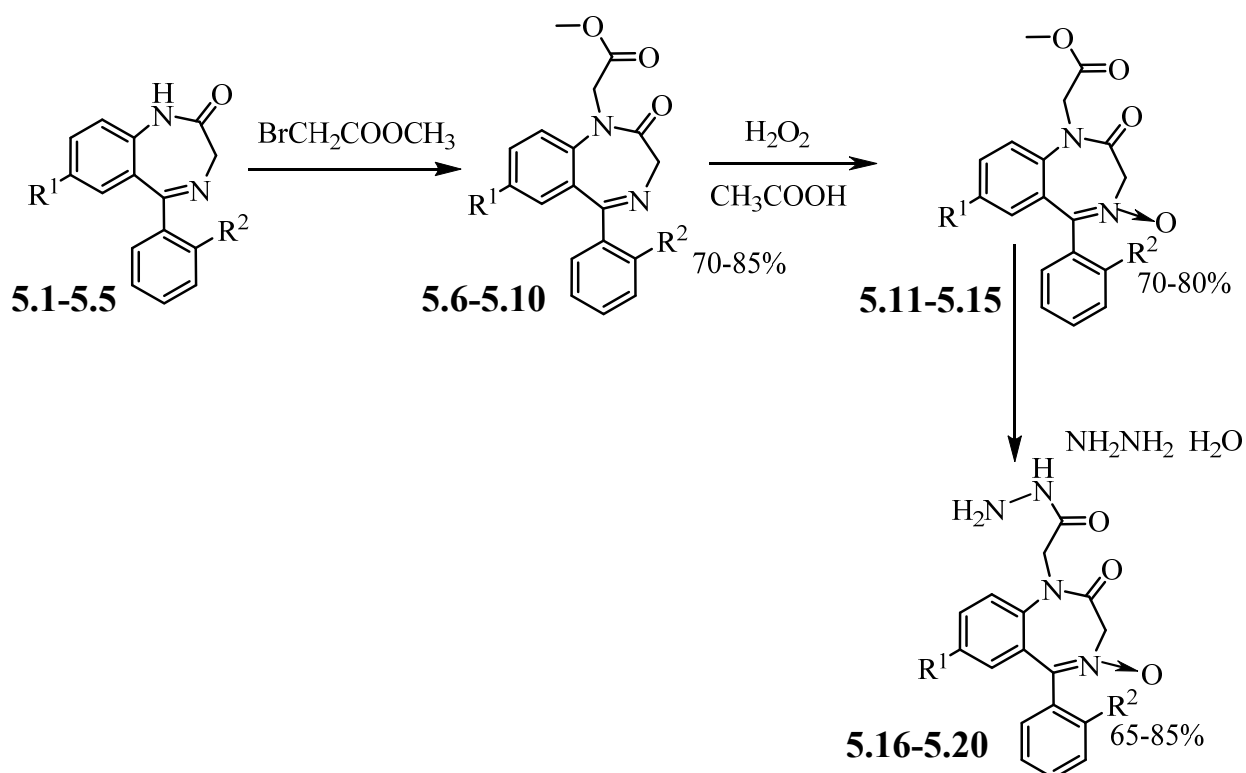
РОЗДІЛ 5

5 3-Ариламино-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они

5.1 Синтез вихідних сполук

З метою дослідження впливу замісників у положенні 7, 4, 5 на фармакалогічні властивості 1-метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **5.6-5.10** алкілуванням метиловим ефіром монобромцтової кислоти відповідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **5.1-5.5** синтезовані 1-метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.6-5.10**) (табл. 5.1), окисненням яких пероксидом водню у оцтовій кислоті отримані нові 1-метоксикарбонілметил-(**5.11-5.15**) та 1-гідразинокарбонілметил-4-оксид-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.16-5.20**) (табл. 5.2) (схема 5.1):

Схема 5.1



$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Cl}$

У ІЧ спектрах сполук **5.6-5.10** присутні дві полоси валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ групи у області $1740\text{-}1725\text{ см}^{-1}$ (складноефірної) та у області $1675\text{-}1660\text{ см}^{-1}$ (амідної), полоса азометинового зв'язку у області $1615\text{-}1600\text{ см}^{-1}$.

У ІЧ спектрах сполук **5.11-5.15** присутні дві полоси валентних коливань

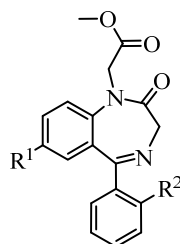
C=O групи у області 1743-1727 cm^{-1} (складноефірної) та у області 1675-1660 cm^{-1} (амідної), валентні коливання азометинового зв'язку C=N у області 1605-1590 cm^{-1} , N→O зв'язку 1220-1230 cm^{-1} .

У ІЧ спектрах сполук **5.16-5.20** присутні полоси валентних коливань NH 3400-3380 cm^{-1} , та 3240-3230 cm^{-1} , дві полоси валентних коливань C=O групи у області 1695-1685 cm^{-1} (гідразидної) та у області 1675-1660 cm^{-1} (амідної), валентні коливання азометинового зв'язку C=N у області 1600-1570 cm^{-1} , N→O зв'язку 1220-1230 cm^{-1} .

Серед синтезованих сполук за допомогою фармакологічних досліджень спільно з НДІ Фармакології РАМН (м. Москва) виявлено сполуку – 1-метоксикарбонілметил-4-окси-5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.18**), який має високу анксіолітичну активність при відсутності снотворної та міорелаксантиї дії.

Таблиця 5.1

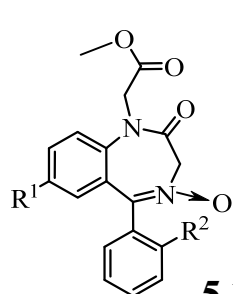
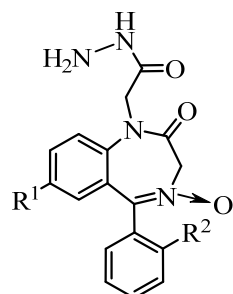
1-Метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **5.6-5.10**



№	R ¹	R ²	T _{топл.} , °C	Вихід, %.
5.6	CH ₃	H	111 - 112	75
5.7	Cl	H	137 - 138	69
5.8	Br	H	142-144	64
5.9	Br	Cl	191 - 193	79
5.10	NO ₂	H	148- 149	57

Таблиця 5.2

1-Метоксикарбонілметил-(**5.11-5.15**) та 1-гідразинокарбонілметил-4-оксид-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.16-5.20**)

**5.11-5.15****5.16-5.20**

№	R ¹	R ²	T топл., °C	Вихід, %.
5.11	CH ₃	H	114-116	73
5.12	Cl	H	147-149	78
5.13	Br	H	150 - 152	80
5.14	Br	Cl	235 - 236	70
5.15	NO ₂	H	210-212	77
5.16	CH ₃	H	200-203	57
5.17	Cl	H	246-247	60
5.18	Br	H	266 - 268	90
5.19	Br	Cl	255 - 258	90
5.20	NO ₂	H	230-233	67

5.2 Синтез 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

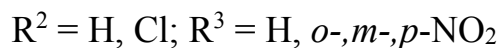
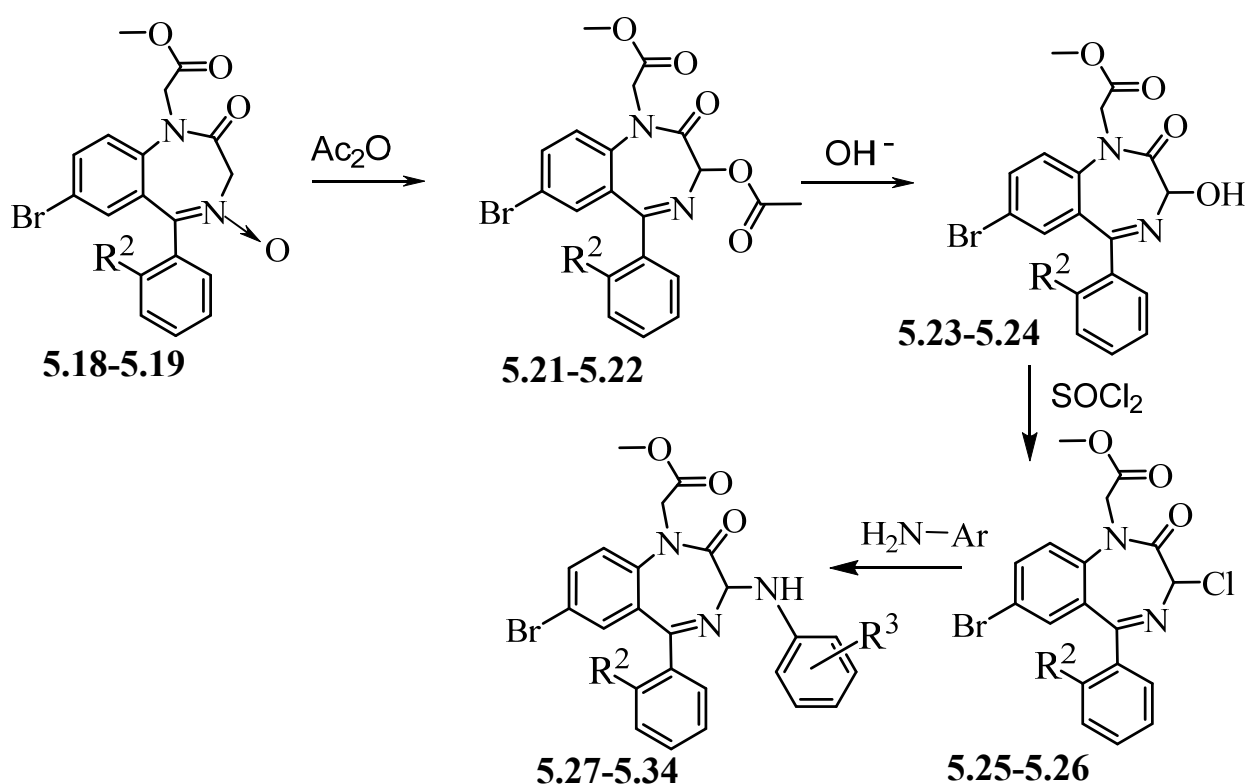
На основі QSAR аналізу раніш синтезованих у ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону встановлено фрагменти, які сприяють підвищенню афінитету до периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

Для сполук, які спрогнозовано, розроблено спосіб їх отримання і здійснено синтез (схема 5.2):

При ацетилюванні 1-метоксикарбонілметил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-

бенздіазепін-2-он-4-оксиду (**5.18-5.19**) відбувається перегрупування Полоновського з отриманням відповідного 3-ацетоксипохідного (**5.21-5.22**), при селективному гідролізі естерного зв'язку у третьому положенні отримують відповідне 3-гідроксипохідне (**5.23-5.24**), яке під дією тіонілхлориду перетворюється на відповідний 3-хлор-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.25-5.26**), піддаючи котрий взаємодії з відповідними анілінами, отримують цільові сполуки **5.27-5.34**, які є селективними лігандами до периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

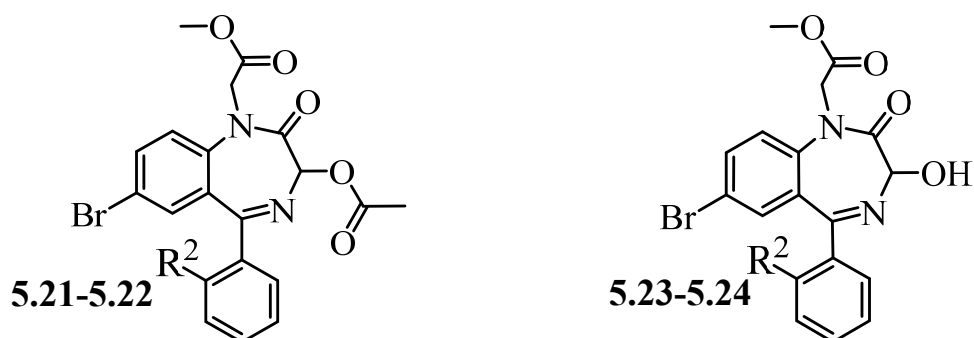
Схема 5.2



Для похідних **5.7** також було виявлено наявність високої анальгетичної активності, тому було запропоновано зустрічний метод синтезу (схема 5.3) (табл. 5.3):

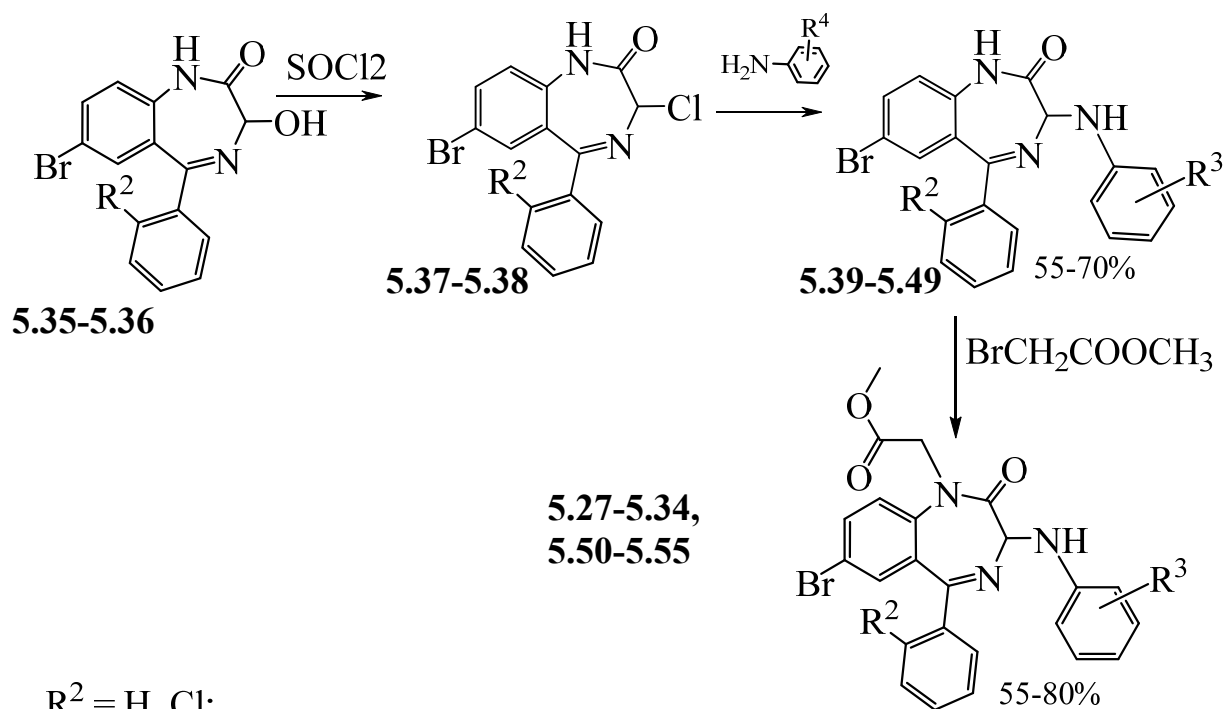
Таблиця 5.3

1-Метоксикарбонілметил 3-ацетокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (5.21-5.22) та 1-метоксикарбонілметил 3-гідрокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (5.23-5.24)



№	R ²	T _{топл.} , °C	Вихід, %.
5.21	H	188 - 192	78
5.22	Cl	154 - 156	74
5.23	H	138 - 142	78
5.24	Cl	145 - 148	72

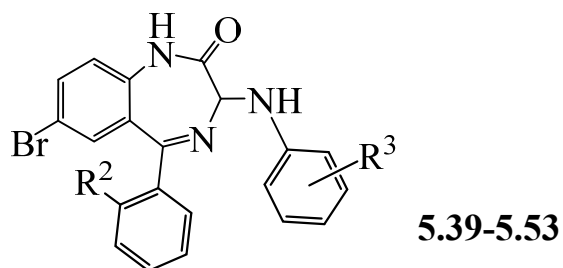
Схема 5.3



R² = H, Cl;

R³ = H, *o*-, *m*-, *p*-NO₂; *o*-, *m*-, *p*-COOH; *o*-, *m*-, *p*-COOCH₃; *p*-COOCH₂CH₃

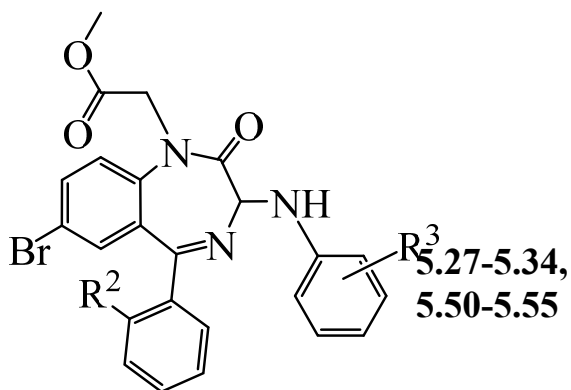
Таблиця 5.4

3-Ариламіно-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (5.39-5.53)

№	R ²	R ³	T _{топл.} , °C	Вихід, %.
5.39	H	H	214-216	76
5.40	Cl	H	141-145	61
5.41	H	<i>o</i> -NO ₂	244-246	57
5.42	H	<i>m</i> -NO ₂	230-233	72
5.43	H	<i>p</i> -NO ₂	228-230	67
5.44	Cl	<i>o</i> -NO ₂	222-224	44
5.45	Cl	<i>m</i> -NO ₂	225-227	65
5.46	Cl	<i>p</i> -NO ₂	222-225	67
5.47	H	<i>o</i> -COOH	211-213	65
5.48	H	<i>m</i> -COOH	228-230	47
5.49	H	<i>p</i> -COOH	246 - 248	18
5.50	H	<i>o</i> -COOCH ₃	227-229	74
5.51	H	<i>m</i> -COOCH ₃	215-219	66
5.52	H	<i>p</i> -COOCH ₃	244-249	65
5.53	H	<i>p</i> -COOCH ₂ CH ₃	232-236	41

Таблиця 5.5

1-Метоксикарбонілметил-3-ариламіно-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.27-5.34**, **5.50-5.55**)



№	R ²	R ³	T _{топл.} , °C	Вихід, %.
5.27	H	H	178 - 182	85
5.28	Cl	H	154 - 156	74
5.29	H	<i>o</i> -NO ₂	242 - 244	65
5.30	H	<i>m</i> -NO ₂	223-226	51
5.31	H	<i>p</i> -NO ₂	240 - 244	67
5.32	Cl	<i>o</i> -NO ₂	228 - 232	58
5.33	Cl	<i>m</i> -NO ₂	223 - 226	51
5.34	Cl	<i>p</i> -NO ₂	214 - 216	67
5.54	H	<i>o</i> -COOH	178-180	67
5.55	H	<i>m</i> -COOH	174-176	60
5.56	H	<i>p</i> -COOH	214-216	60
5.57	H	<i>o</i> -COOCH ₃	178-180	57
5.58	H	<i>m</i> -COOCH ₃	168-172	60
5.59	H	<i>p</i> -COOCH ₃	178-180	60
5.60	H	<i>p</i> -COOCH ₂ CH ₃	178-180	55

Молекулярна структура **5.59** представлена на рис. 2.2. семічленний бенздіазепіновий цикл в молекулі **5.59** приймає конформацію ванни, рис. 2.2

б. Атоми N1, C2, N4 і C5, що визначають дно ванни, розташовані практично в одній площині, відхиляючись від неї не більше ніж на 0.0006 Å. Діедральні кути між площиною дна ванни і двома площинами, обумовленими атомами N1, C10, C11, C5 і C2, C3, N4, дорівнюють 39.4 (1) ° і 61.1 (2) °, відповідно. Фенільне кільце утворює з бромбензогрупою діедральний кут 67.5 (1) °. Наведені діедральні кути близькі по величині до аналогічних кутках у родинних 7-бромзаміщених бенздіазепінах [1, 2], в яких вони беруть значення в інтервалі 34.9 ° - 39.5 °, 59.1 ° - 61.2 ° і 59.5 ° - 78.0 °, відповідно, що свідчить про стійкість конформації молекули. Ступінь відхилення симетрії бенздіазіпінового циклу від ідеальної Cs визначається критерієм Дьюкса [3, 4] $\Delta C_s = \{1/5[T_1^2 + T_4^2 + T_6^2 + (T_2 + T_3)^2 + (T_5 + T_7)^2]\}^{1/2}$, де T1-T7 – внутрішньоциклічні торсіонні кути починаючи зі зв'язку N (1) -C (2). Для молекули **5.59** $\Delta C_s = 8.5$ ° що свідчить про помітне відхилення від ідеальної Cs симетрії циклу і перевищує аналогічну величину для феназепаму (3.6°), лоразепаму (3.1 і 2.9° для двох незалежних молекул) і гідазепаму (4.66°).

Екваторіально розташована метоксикарбонілфеніламіно група утворює з дном ванни діедральний кут 41.4 (1) °, а торсіонні кути N4-C3-N31-C32 і C3-N31-C32-C37 рівні -70.1 (3) і -5.2 (4) °, відповідно. Відстані O2-C2 = 1.208 (3) Å, і N (4) -C (5) = 1.284 (3) Å підтверджують подвійний характер цих зв'язків. Координація атома азоту N1 площинна, сума валентних кутів при ньому дорівнює 359.9 °.

У кристалічній структурі сполуки **5.59** не спостерігається виражених специфічних міжмолекулярних взаємодій, таких як сильні водневі зв'язки і C-Br ... O = C контакти, характерні наприклад для 3-гідрокси похідних [5, 6], що вказує на відмінність можливих способів їх взаємодії з рецепторами. Єдиною міжмолекулярною взаємодією, яку слід було б, відзначити є слабкий N31-H ... N4 = 3.124 (3) Å водневий зв'язок (N31-H = 0.88 (3), H ... N4 = 2.37 (3) Å, кут N31 -H ... N4 = 144 (2) °. Два таких водневих зв'язків, які об'єднують пов'язані центром симетрії молекули у димер.

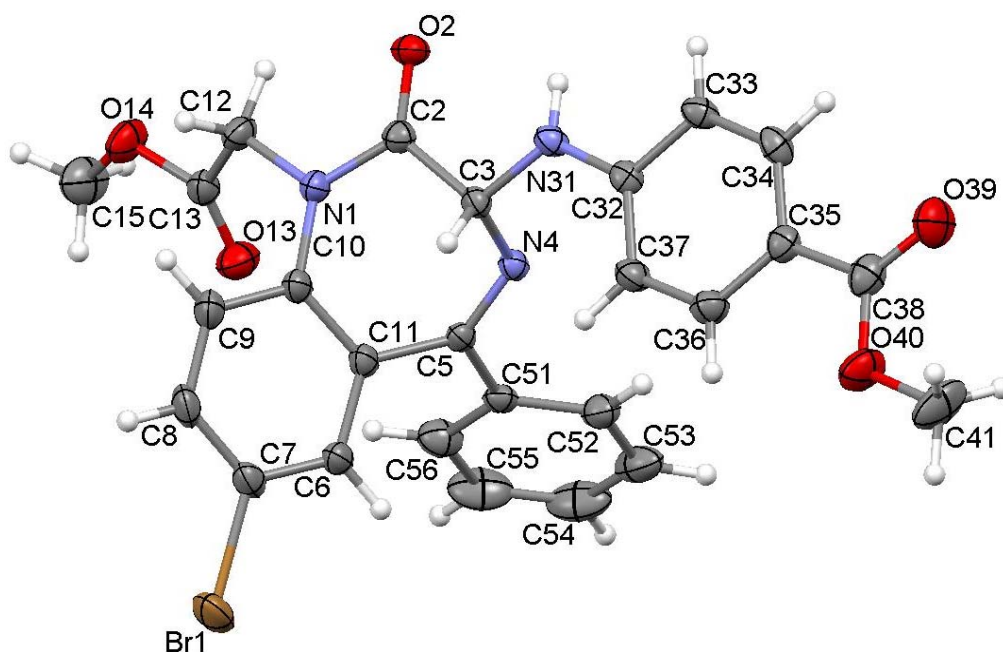


Рисунок 2.2 Молекулярна структура 3-(4'-метоксикарбоніл)феніламіно-7-бром-5-феніл-1-метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **5.59**, загальний вид молекули, еліпсоїди теплових коливань дані для 50% рівня ймовірності.; б – вид молекулы, иллюстрирующий ее конформацию.

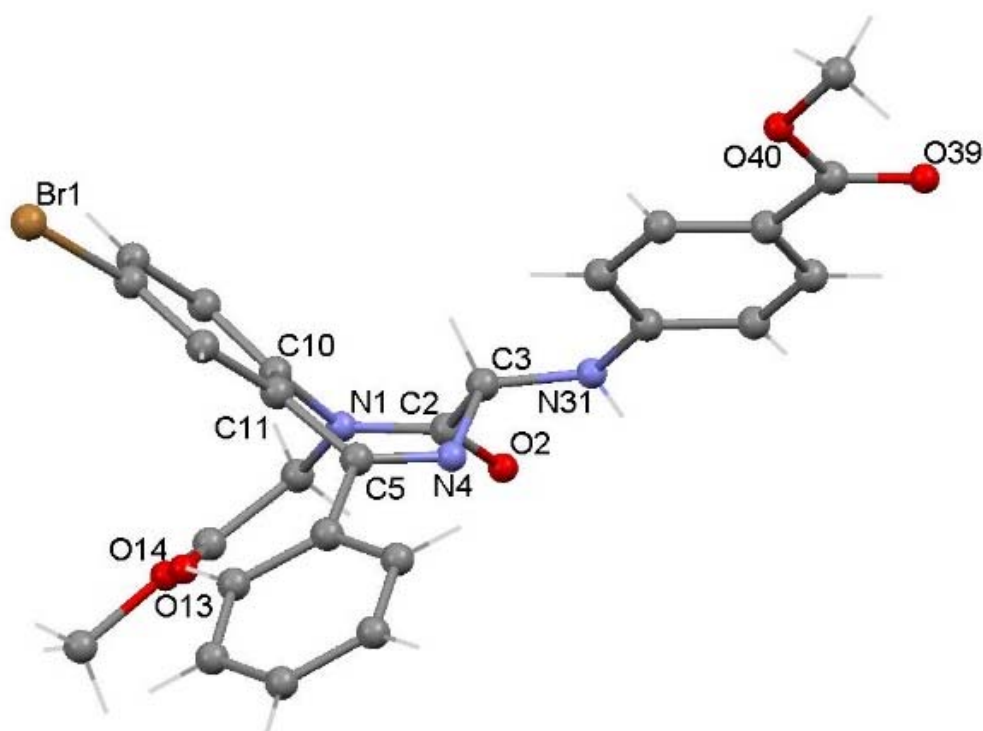


Рисунок 2.2 Вид молекули 3-(4'-метоксикарбоніл)феніламіно-7-бром-5-феніл-1-метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **5.59**, який ілюструє її конформацію.

Експериментальна частина

Спектри ^1H -ЯМР записані на приладі «Bruker» з робочою частотою 300 МГц, в CDCl_3 і в DMSO-d_6 , внутрішній стандарт TMS, при температурі 25 °С. ІЧ спектри записані на SPECORD IR-75 в розчині чотирьохлористого вуглецю та в таблетках KBr і на ІЧ-спектрофотометрі Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR System з використанням сильної аподизації Біра-Нортон. Мас-спектри зареєстровані методом електронного удару на мас-спектрометрі MX-1321 (іонізуюча напруга 70 eV, температура камери іонізації 200°C) і методом FAB на мас-спектрометрі «7070 EQ VG Analytical» (енергія пучка атомів ксенону 6 eV). Тонкошарова хроматографія виконана на пластинках Silufol UV 254, в системі ацетонітрил-хлороформ-гексан (1: 1: 3) і в системі бензол-ацетонітрил-гексан-метанол (25: 15: 5: 1), проявлення здійснювали УФ світлом при $\lambda = 254$ нм. УФ спектри зареєстровані на спектрофотометрі СФ-56 в розчині етанолу, товщина кювети 1.0 см, розчин порівняння - етанол. Чистоту сполук контролювали методом ВЕРХ, хроматограф Shimadzu LC-8A, аналітична колонка Zorbax C 18, рухлива фаза: метанол + 2% TFA: вода + 2% TFA = 9: 1.

Рентгеноструктурне дослідження

Експериментальний матеріал отримано на дифрактометрі KUMA CCD-4 і на дифрактометрі Nonius Каппа CCD. Отримані дані оброблялися з допомогою пакета програм Kuma Diffraction (Wroclaw, Poland) і DENZO [7].

Структури розшифровані прямими методами і уточнені повноматрічним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів по комплексу програм SHELX-97 [8]. Координати атомів водню знайдені об'єктивно з різницевих синтезів Фур'є і уточнені в моделі жорсткого тіла.

1-Метоксикарбонілметил-5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (5.8)

У колбу поміщають 350 мл бензолу, 90 г (0,286 моль) 5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.3**) та 16,2 г (0,3 моль) метилату натрію. Нагрівають до 70 °С при інтенсивному перемішуванні. Повільно додають 40 мл (0,43 моль) метилового ефіру монобромцтової кислоти зі швидкістю, щоб температура реакції не перевищувала 75°С, потім перемішують 1 годину при температурі 75°С. Декантирують розчин від осаду, що випав (NaBr), упарюють у ротаційному випарнику на 3/4 і залишають на 3 години. Осад Випав фільтрують і кристалізують з метанолу. вихід 70,8 г (64%). $T_{\text{топл.}} = 138 - 142^{\circ}\text{C}$.

Сполуки **5.6, 5.7, 5.9, 5.10** отримували аналогічно

1-Метоксикарбонілметил-5-фенил-7-бром-4-окис-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (5.13).

У колбу поміщають 71 г (0,183 моль) сполуки (**5.8**), 310 мл оцтової кислоти і 160 мл 37% пероксиду водню (1,8 моль) нагрівають до 80°С і перемішують при цій температурі протягом 3-х годин. Упарюють досуха у ротаційному випарнику. Залишок кристалізують з метилового спирту. Вихід 60 г (80%). $T_{\text{топл.}} = 144 - 148^{\circ}\text{C}$.

Сполуки **5.11, 5.12, 5.14, 5.15** отримували аналогічно

1-Гідразинокарбонілметил-5-фенил-7-бром-4-окис-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (5.18).

У колбу поміщають 3 г (0,0075 моль) сполуки (**5.13**), 20 мл етилового спирту і 3 мл гідразингідрату нагрівають до 75°С і перемішують при цій температурі протягом 20 хв. Нагрівання припиняють і залишають перемішуватися 20 год. Осад, який впав відфільтровують і промивають 2 мл етилового спирту. Вихід 2,6 г (90%). $T_{\text{топл.}} = 266-268^{\circ}\text{C}$.

Сполуки **5.16, 5.17, 5.19, 5.20** отримували аналогічно

3-Ацетокси-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (5.21)

У колбу поміщають 3,0 г (0.0075 моль) речовини (**5.18**), 30 мл бензолу і 0.015 моль оцтового ангідриду. Нагрівають до 70 °С при перемішуванні. Упарюють досуха у ротаційному випарнику. Залишок кристалізують з метилового спирту. Вихід 2,6 г (78%). $T_{\text{топл}} = 188-192^{\circ}\text{C}$.

Сполуку **5.22** отримували аналогічно

3-Гідрокси-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он (5.23)

До розчину 1,0 г (1,9 ммоль) речовини (**5.21**) у 20 мл метанолу додають розчин 75 мг (1.9 ммоль) NaOH у 6 мл води. Реакційну суміш перемішують протягом 3 хв, додають 30 мл хлороформу. Хлороформний шар відокремлюють, промивають водою, сушать над сульфатом магнію, упарюють у ротаційному випарнику. Залишок розтирають в 5 мл етилового спирту. Розчин фільтрують. З фільтрату отримують 0.66 г (78%) сполуки (**5.23**). $T_{\text{топл}} = 138-142^{\circ}\text{C}$.

Сполуку **5.24** отримували аналогічно

3-(2-Нітрофеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.41

Методика А: Суміш 15,7 г (47,6 ммоль) **3.35**, 7.9 г (57,2 ммоль) *o*-нітроаналіну та 150 мл абсолютного толуолу кип'ятили 8 годин. Реакційну суміш охолодили, промили водою (3×50 мл), осад **5.41**, що випав, відфільтрували, промили толуолом (3×20 мл). Осад висушили від толуолу на повітрі, прокип'ятили із 500 мл води, відфільтрували, висушили, прокип'ятили із 300 мл етанолу. Вихід 12.2 г (57%). $T_{\text{топл}} = 244 - 246^{\circ}\text{C}$.

Сполуки **5.39, 5.42, 5.43** отримували аналогічно

3-(2-Нітрофеніл)аміно-5-(2-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.44.

Отримали аналогічно.

Вихід 44 %. $C_{21}H_{14}BrClN_4O_3$; M.W. 485.73; $T_{\text{топл}} = 222 - 224$ °C.

Мас-спектр – m/z (I, %): 289 (13); 318 (12); 321 (13); 346 (7); 349 (6); 391 (35); 363 (13); 393 (44); 394 (16); 395 (16); 407 (25); 408 (8); 409 (33); 419 (16); 421 (16); 423 (7); 557 (32); 558 (17); 559 (40); 560 (13); 561 (13); Спектр ПМР (DMSO- d_6): аліфатичні СН: д. 5.46 м.д., 6.11 Гц (1H, C(3)H); ароматичні СН: т. 6.82 м.д., 7.83 Гц (1H); д. 7.00 м.д., 8.56 Гц (1H); с. 7.20 м.д. (1H); д. 7.27 м.д., 8.81 Гц (1H); м. 7.46-7.57 м.д. (5H); д. 7.80 м.д., 8.72 Гц (1H); д. 8.14 м.д., 8.56 Гц (1H); д. 9.45 м.д., 5.87 Гц (1H); N(1)H с. 11.45 м.д.

Сполуки **5.40, 5.45, 5.46** отримували аналогічно.

3-(2-Карбоксифеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.47.

Отримали аналогічно.

Вихід 65%. $C_{22}H_{16}BrN_3O_3$; M.W. 464.32; $T_{\text{топл}} = 211-213$ °C.

Мас-спектр – m/z 451

Сполуки **5.48, 5.49** отримували аналогічно.

3-(4-Метоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.52.

Отримали аналогічно (методика А).

Вихід 65%. $C_{23}H_{18}BrN_3O_3$; M.W. 464.32; $T_{\text{топл}} = 246 - 248$ °C.

Мас-спектр – m/z (I, %): 285 (20); 286 (7); 287 (20); 288 (6); 289 (14); 301 (15); 303 (16); 307 (18); 312 (6); 313 (37); 314 (13); 315 (35); 316 (7); 448 (5); 463 (25); 464 (37); 467 (9);

Спектр ПМР (DMSO-d6): аліфатичні СН: с. 3.76 м.д. (3Н, С(3)Н); ароматичні СН: д. 5.12 м.д., 7.06 Гц (1Н); д. 6.76 м.д., 8.72 Гц (1Н); д. 7.29 м.д., 8.72 Гц (1Н); м. 7.37 – 7.52 (6Н); д. 7.72 м.д., 8.72 Гц (2Н); д. 7.84 м.д., 8.52 Гц (1Н); N(3)Н с. 11.12 (1Н);

Сполуки **5.50**, **5.51** отримували аналогічно

3-(4-Етоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он 5.53.

Отримують аналогічно.

Вихід 41%. $C_{24}H_{20}BrN_3O_3$; М.В. 478.35; $T_{\text{топл}} = 232 - 236$ °С.

Мас-спектр – m/z (I, %): 165 (16); 166 (9); 176 (13); 177 (8); 178 (8); 179 (9); 205 (15); 207 (7); 260 (5); 273 (10); 275 (10); 285 (60); 286 (23); 287 (71); 288 (18); 289 (11); 301 (46); 302 (13); 303 (48); 304 (11); 312 (19); 313 (100); 315 (97); 316 (18); 432 (12); 434 (11); 460 (10); 462 (10); 476 (10); 477 (63); 478 (83); 479 (76); 480 (69); 481 (16); Спектр ПМР (DMSO-d6): аліфатичні СН: т. 1.26 м.д., 7.09 Гц (3Н, $COOCH_2CH_3$); кв. 4.21 м.д., 7.09 Гц (2Н, $COOCH_2CH_3$); с. 5.10 м.д. (1Н, С(3)Н); ароматичні СН: д. 6.75 м.д., 7.82 Гц (2Н); 7.28 м.д., 8.80 Гц (1Н); м. 7.43 – 7.44 м.д. (5Н); д. 7.51 м.д., 5,38 Гц (1Н); д. 7.69 м.д., 7.58 Гц (2Н); 7.82 м.д., 8.81 Гц (1Н); NH: с. 11.10 м.д. (1Н, N(3)Н);

1-Метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он 5.25

У колбу помістили 1.0 г (2.4 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.23**) додали 10 мл тіонілхлориду та залишили на 10 год. Далі випарили у

ротаційному випарнику, залишки тіонілу двічі дистилювали з абсолютним хлороформом (2×20 мл). Без виділення використали у подальших синтезах.

Аналогічним способом отримали 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.37**). та 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.38**).

1-Метоксикарбонілметил-3-амінофеніл-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.27

У колбу помістили 1,0 г (2.3 ммоль) 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.25**), додали 0,42 г (4.6 ммоль) аніліну. Залишили на 10 годин. Декантували, випарили, додали 10 мл бензолу. Із розчину викристалізувався осад **5.27**, відфільтрували, промили бензолом (3×3 мл).

Вихід: 0.8 г (73%); $C_{24}H_{20}BrN_3O_3$; M.W. 478.35; $T_{\text{топл.}} = 178 - 182^\circ\text{C}$.

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: с. 3.69 м.д., (3H, CH_2COOCH_3); с. 4.63 м.д., (2H, CH_2COOCH_3); д. 5.16 м.д., 5.29 Гц (1H); ароматичні СН: д. 6.59 м.д., 7.78 Гц, (2H); т. 6.77 м.д., 7.47 Гц (1H); т. 7.18 м.д., 7.47 Гц (2H); д. 7.27 м.д., 8.72 Гц (1H); т. 7.40 м.д., 7.78 Гц (2H); т. 7.49 м.д., 7.16 Гц (1H); м. 7.58-7.62 м.д. (3H); д. 7.61 м.д., 8,87 Гц (1H).

1-Метоксикарбонілметил-3-(2-нітрофеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.29

До 1,0 г (2.3 ммоль) 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.25**) додали 20 мл абсолютного хлороформу чин 0.63 г (4.6 ммоль) о-нітроаніліну. Кип'ятили 4 години. Розчин випарили на ротаційному випарнику. Додали 7 мл бензолу, відфільтрували. З фільтрату викристалізувався осад **5.29**, його відфільтрували, промили бензолом (3×3 мл).

Вихід: 0.7 г (58 %); $C_{24}H_{19}BrN_4O_5$; M.W. 523.35; $T_{\text{топл.}} = 242 - 244^\circ\text{C}$;

Мас-спектр – m/z (I, %): 523 (53); 524 (25); 525 (51); 526 (16) – M^+ ; 287 (18); 289 (20); 357 (45); 358 (24); 359 (51); 360 (24); 373 (33); 375 (30); 385 (48); 387 (48);

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: 3.71 м.д., (3H, CH_2COOCH_3); д. 4.60 м.д., 17.44 Гц (1H, $HCHCOOCH_3$); д. 4.69 м.д., 17.44 Гц (1H, $HCHCOOCH_3$); д. 5.30 м.д., 6.23 Гц (1H, C(3)H); ароматичні СН: д. 6.50 м.д., 8.41 Гц (1H); т. 6.74 м.д., 7.47 Гц (1H); д. 7.30 м.д., 9.03 Гц (1H); т. 7.41 м.д., 7.47 Гц (3H); д. 7.49 м.д., 7.16 Гц (1H); с. 7.59 м.д. (1H); д. 7.61 м.д., 6.84 Гц (2H); 7.73 м.д., 8.72 Гц (1H); д. 8.24 м.д., 8.72 Гц (1H); амідний NH: д. 9.56 м.д., 6.22 Гц;

1-Метоксикарбонілметил-3-(3-нітрофеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.30

До 1,0 г (2.3 ммоль) 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.25**) додали 20 мл абсолютного хлороформу та 0.63 г (4.6 ммоль) м-нітроаніліну. Кип'ятили 4 години. Розчин випарили на ротаційному випарнику. Додали 7 мл бензолу, відфільтрували. Фільтрат випарили. Перекристалізували з ацетонітрилу.

Вихід: 0.6 г (51%); $C_{24}H_{19}BrN_4O_5$; M.W. 523.35; $T_{\text{топл.}} = 223-226^\circ\text{C}$;

Мас-спектр – $m/z = 523$:

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: с. 3.72 м.д. (3H, CH_2COOCH_3); с. 4.65 м.д. (2H, CH_2COOCH_3); с. 5.22 (1H, C(3)H); ароматичні СН: д. 6.90 м.д., 8.25 Гц; т. 7.27 м.д., 2.96 Гц (1H); д. 7.31 м.д., 2.49 Гц (1H); м. 7.36-7.39 (2H); д. 7.43 м.д., 7.47 Гц (2H); д. 7.50 м.д., 7.47 Гц (1H); т. 7.60 м.д., 8.40 Гц (3H); д. 7.74 м.д., 8.72 Гц (1H);

1-Метоксикарбонілметил-3-(4-нітрофеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он 5.31

До 1.0 г (2.3 ммоль) 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.25**) додали 20 мл абсолютного хлороформу 0.63 г (4.6 ммоль) *p*-нітроаніліну. Кип'ятили 4 години. Розчин випарили на ротаційному випарнику. Додали 1 мл бензолу, відфільтрували. Фільтрат випарили. Перекристалізували із суміші бензол:етанол (1:10 об).

Вихід 0.68 г (67%). $C_{24}H_{19}BrN_4O_5$; M.W. 522.36; $T_{\text{топл.}} = 240 - 244^{\circ}\text{C}$.

Мас-спектр – $m/z = 523$:

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: с. 3.72 м.д. (3H, CH_2COOCH_3); д. 4.59 м.д., 17.43 Гц (1H, $HCHCOOCH_3$); д. 4.67 м.д., 17.43 Гц (1H, $HCHCOOCH_3$); д. 5.21 м.д., 7.16 Гц (1H, C(3)H); ароматичні СН: д. 4.49 м.д., 6.85 Гц (1H); д. 5.55 м.д., 9.03 Гц (2H); д. 7.28 м.д., 9.03 Гц (1H); т. 7.42 м.д., 7.47 Гц(2H); т. 7.51 м.д., 7.16 Гц(1H); м. 7.56 – 7.61 Гц(3H); д. 7.74 м.д., 8.86 Гц(1H); д. 8.10 м.д., 9.34 Гц(2H);

1-Метоксикарбонілметил-3-(2-карбоксифеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.54

Змішали 0.5 г (2.3 ммоль) 7-бром-1-метоксикарбонілметил-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.25**), 15 мл абсолютного хлороформу та 0.63 г (4.6 ммоль) *o*-амінобензойної кислоти. Кип'ятили 2 год. Розчин промили водою (3×5 мл), випарили у ротаційному випарнику, отриманий сухий залишок перекристалізували з метанолу.

Вихід: 0.33 г (67%). $C_{25}H_{20}BrN_3O_5$; M.W. 522.36; $T_{\text{топл.}} = 178-180^{\circ}\text{C}$.

1-Метоксикарбонілметил-3-(3-карбоксифеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.55

Отримували аналогічно.

Вихід 0.30 г (60 %). $C_{25}H_{20}BrN_3O_5$; M.W. 522.36; $T_{\text{топл.}} = 174-176^{\circ}\text{C}$.

1-Метоксикарбонілметил-3-(4-карбоксифеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.56

Отримали аналогічно.

Вихід 0.30 г (60 %). $C_{25}H_{20}BrN_3O_5$; M.W. 522.36; $T_{\text{топл.}} = 214-216^\circ\text{C}$.

Мас-спектр – $m/z = 484$:

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: с. 3,67 м.д.(3Н, CH_2COOCH_3); с. 4,63 м.д.(2Н, CH_2COOCH_3); д. 5,22 м.д., 7.16 Гц(1Н, C(3)Н); ароматичні СН: д. 6,24 м.д., 7.16 Гц(1Н); д. 6,57 м.д., 8.72 Гц(2Н); с. 7.28 м.д.(1Н); т. 7,42 м.д., 6.85 Гц(3Н); д. 7.46 м.д., 5.91 Гц(1Н); д. 7,50 м.д., 7.78 Гц(1Н); д. 7,58 м.д., 7.47 Гц(3Н); д. 7,73 м.д., 8.56 Гц(1Н); д. 7,93 м.д., 8.71 Гц(2Н).

1-Метоксикарбонілметил-3-(2-метоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.57

Змішали 0.5 г (2.3 ммоль) 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.25**) та 0.67 г (4.6 ммоль) метил-2-амінобензоатом у 15 мл абсолютного хлороформу, кип'ятили 2 години. Розчин промили водою, випарили у ротаційному випарнику, отриманий сухий залишок перекристалізували з метанолу.

Вихід 0.28 г (57%). $C_{26}H_{22}BrN_3O_5$; M.W. 536.39; $T_{\text{топл.}} = 178-180^\circ\text{C}$.

Мас-спектр – $m/z = 498$:

1-Метоксикарбонілметил-3-(3-метоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.58

Отримали аналогічно.

Вихід 0.30 г (60%). $C_{26}H_{22}BrN_3O_5$; M.W. 536.39; $T_{\text{топл.}} = 168-172^\circ\text{C}$.

1-Метоксикарбонілметил-3-(2-нітрофеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.29

Метод 2.

Змішали 5 г (11,1 ммоль) 3-(2-нітроаніліно)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**5.41**) 1.6 мл (2.56 г, 16.7 ммоль) метилбромацетату, 0.35 г (1.1 ммоль) тетрабутиламонійброміду, 70 мл, додали 50 мл насиченого розчину K_2CO_3 та 2 г K_2CO_3 . Суміш інтенсивно перемішували 16 год. Шар хлороформу відділили, промили водою (3×10 мл), зневоднили безводним $CaCl_2$, випарували у ротаційному випарнику. Сухий залишок перекристалізували з суміші хлороформ:етанол 5:6 (об.). Вихід 3.6 г (65%). $T_{\text{топл}}$ 242 - 244 °C.

1-Метоксикарбонілметил-3-(2-нітрофеніл)аміно-5-(2-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.32

Отримали аналогічно. Вихід 58 %. $C_{24}H_{18}BrClN_4O_5$; M.W. 557.79; $T_{\text{топл}}$ = 228 – 232 °C.

Мас-спектр – m/z (I, %): 289 (13); 307 (20); 308 (9); 318 (12); 321 (13); 323 (8); 346 (8); 391 (35); 392 (13); 393 (44); 394 (16); 395 (15); 407 (25); 408 (8); 409 (34); 410 (8); 411 (10); 556 (6); 557 (32); 558 (17); 559 (40); 560 (13); 561 (13); Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні CH: с. 3.71 м.д. (3H, CH_2COOCH_3); с. 4.79 м.д. (2H, CH_2COOCH_3); д. 5.68 м.д., 6.35 Гц (1H, C(3)H); ароматичні CH: т. 6.83 м.д., 7.34 Гц (1H); д. 6.93 м.д., 8.55 Гц (1H); с. 7.24 м.д. (1H); м. 7.47 – 7.55 м.д. (6H); д. 7.88 м.д., 8.56 Гц (1H); д. 8.14 м.д., 8.56 Гц (1H); NH: д. 9.38 м.д., 6.36 Гц (1H, C(3)NH);

1-Метоксикарбонілметил-3-(4-метоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.59

Отримали аналогічно.

Вихід 0.30 г (60%). $C_{26}H_{22}BrN_3O_5$; M.W. 536.39; $T_{\text{топл.}} = 178-180^\circ\text{C}$.

Мас-спектр – $m/z = 498$:

Спектр ПМР ($CDCl_3$): аліфатичні СН: с. 3.70 м.д. (3H, $C_6H_4COOCH_3$); с. 3.84 м.д. (1H, CH_2COOCH_3); с. 4.62 м.д. (1H, CH_2COOCH_3); д. 5.20 м.д., 7.16 Гц (1H, C(3)H); ароматичні СН: д. 6.15 м.д., 7.47 Гц (1H); д. 6.55 м.д., 8.71 Гц (2H); с. 7.28 м.д. (1H); т. 7.40 м.д., 7.16 Гц (2H); т. 7.49 м.д., 7.16 Гц (1H); д. 7.57 м.д., 7.47 Гц (3H); д. 7.71 м.д., 8.71 Гц (1H); д. 7.87 м.д., 8.71 Гц (2H);

1-Метоксикарбонілметил-3-(4-етоксикарбонілфеніл)аміно-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он 5.60

Отримали аналогічно.

Вихід 0.27 г (55%). $C_{27}H_{24}BrN_3O_5$; M.W. 550.41; $T_{\text{топл.}} = 178-180^\circ\text{C}$.

Список використаних джерел

1. Андронати СА, Андронати КС, Нещадин ДП и др (1999) 5-Фенил-, 5-(*o*-хлор)фенил-1-метил-7-бром-3-окси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны и их инклюзивные комплексы с бензолом. Доп. НАН України. (6): 149-155.
2. Карапетян А.А., Андрианов В.Г., Стручков Ю.Т. и др (1979) Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-5-(*o*-хлорфенил)-1,3-дигидро-2H-1,4-бенздиазепин-2-она. Биоорг. хим. 5 (11):1684-1690.
3. Duax WL, Weeks CM, Rohrer DC (1976) Topics in Stereochemistry, 9, 271 – 283.
4. Bandoli G, Clemente DA (1976) Crystal, molecular, and electronic structure of an antianxiety agent: 7-Chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one. J. Chem. Soc. Perkin II 413-418.
5. Павловский ВИ, Семенишина ЕА, Андронати СА и др (2009) Особенности алкилирования 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гидрокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она алкилтозилатами. ХГС 509(11):1704-1724.
6. Kravtsov VCh, Fonari MS, Gdaniec M (2012) Synthesis and crystal structures of 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-3-hydroxy-1-methyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1-hexyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzo-diazepin-2,3-dione. Journal of Molecular Structure 1017:32-37.
7. Otwinowski Z, Minor W, Carter CW et al (1996) Methods in Enzymology London Academic Press 307
8. Sheldrick GM (1982) SHELX-97 Release 97-2, University of Göttingen, Germany.

РОЗДІЛ 6

6 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та фармакологічні властивості похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

В даному розділі наведено данні про афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС методом радіолігандного аналізу та результати фармакологічних досліджень синтезованих сполук.

Синтезовані **2.2** та **2.5**, 4-фенілхіназолін-3-оксиди **2.3** та **2.4**, 16- та 18-членні дибензодіоксатетраазамакрогетероцикли **2.9** та **2.20**, не проявляють значної біологічної активності та афінітету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС і тому не розглянуті у цьому розділі.

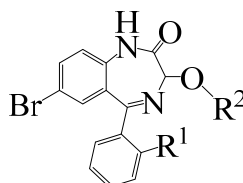
6.1 Афінітет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС та внутрішня активність 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Дослідженням афінітету до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС по витісненню ³H-флумазенілу (R_o 15-1788) з місць його зв'язування у ГАМК_A рецепторному комплексі, та афінітету до периферичних бенздіазепінових рецепторів (ПБДР) ЦНС по витісненню ³H РК-11195, встановлено, що 5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**3.22**, **3.45-3.59**) є селективними лігандами ЦБДР, афінітет яких залежить від довжини алкільного залишку ацильного фрагменту (рис. 6.1). Так для сполук **3.1** при збільшенні довжини алкільного залишку у ацильному заміснику спостерігається збільшення афінітету до ЦБДР сполук **2-5**, а подальше збільшення довжини для сполук **6-8** приводить до різкого зменшення афінітету (табл. 6.1, рис. 6.1). Вивчення внутрішньої активності GS (табл. 6.1) показало всі 5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они які у якості 5-арильного замісника мають *o*-хлофенільний є частковими агоністами, а 5-фенільній замісник сприяє проявленню властивостей агоністів (таб. 6.1). Встановити залежність афінітету від ліпофільності не вдалося, оскільки

ліпофільність монотонно зростає в залежності від збільшення довжини алкільного залишку у ацильному заміснику а афінитет спочатку зростає а потім різко зменшується.

Таблиця 6.1

Афінитет до ЦБДР 3-ацилокси-7-бром-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.22, 3.45-3.50, 3.53-3.59)



№ п/п	№	R ¹	R ²	K _i , nM (%)	GS	log P
3.43	1	Cl	H	4,41		3,91
3.23	1	H	H	3,63		3,35
3.53	2	Cl	COCH ₃	3,47	1,3	4,14
3.22	2	H	COCH ₃	27,5	2,0	3,58
3.54	3	Cl	COCH ₂ CH ₃	5,5	1,3	4,8
3.45	3	H	COCH ₂ CH ₃	71,6	1,6	4,24
3.55	4	Cl	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	1,05	1,3	5,21
3.46	4	H	CO(CH ₂) ₂ CH ₃	8,27	1,4	4,65
3.56	5	Cl	CO(CH ₂) ₃ CH ₃	2,6	1,3	5,63
3.47	5	H	CO(CH ₂) ₃ CH ₃	6,06	1,6	5,07
3.57	6	Cl	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	46,8	1,4	6,05
3.48	6	H	CO(CH ₂) ₄ CH ₃	(73)		5,49
3.58	7	Cl	CO(CH ₂) ₅ CH ₃	49,6	1,6	6,46
3.49	7	H	CO(CH ₂) ₅ CH ₃	(53)		5,91
3.59	8	Cl	CO(CH ₂) ₆ CH ₃	30,3	1,3	6,88
3.50	8	H	CO(CH ₂) ₆ CH ₃	(60)		6,32

достовірність відносно контролю при *p≤0,05

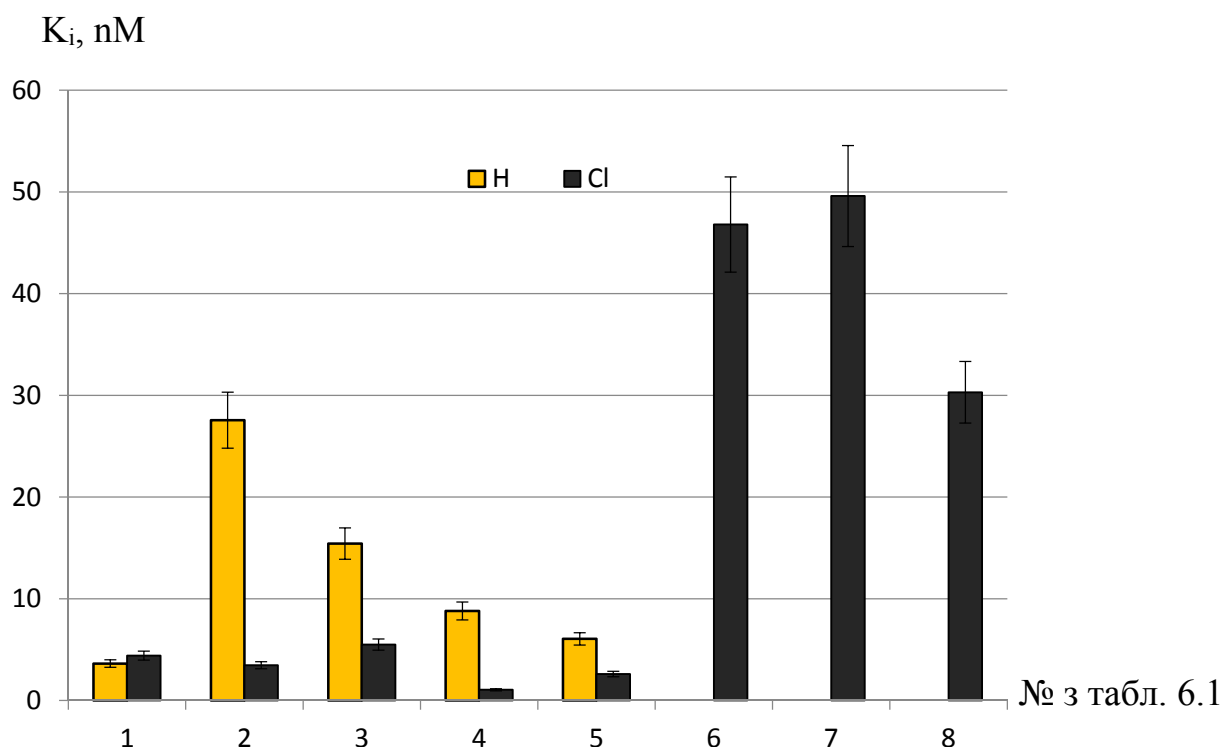


Рисунок 6.1 Афінітет 5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (2-8) до ЦБДР ЦНС.

6.2 Афінітет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС та внутрішня активність 1-алкіл-3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

1-Алкіл-3-ацетокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.125-3.127, 3.130-3.132) також є селективними лігандами ЦБДР, і при збільшенні довжини N-алкільного залишку (рис. 6.2) афінітет на відміну від 3-ацилокси-7-бром-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.22, 3.45-3.50, 3.53-3.59) зменшується. Також слід відмітити, що сполуки з 5-орто-хлорфенільним замісником є більш афінними, ніж з 5-фенільним.

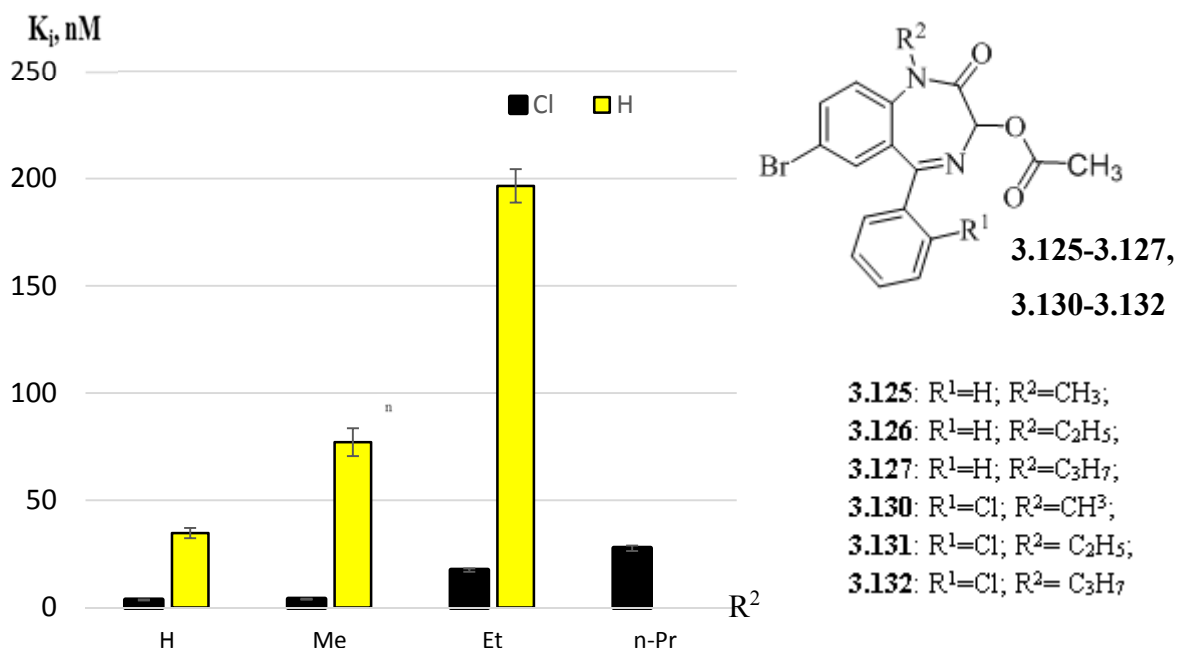


Рисунок 6.2 Афінітет 1-алкіл-3-ацетокси-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.125-3.127**, **3.130-3.132**) до ЦБДР ЦНС.

Методом стереоселективного гідролізу мікросомальною фракцією печінки свині 3-ацетокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.22**, **3.125**, **3.126**) отримані відповідні S-енантіомери. Оптична чистота S-енантіомерів була > 99%. Дослідженням афінітету до ЦБДР ЦНС показано, що отримані S-енантіомери мають більший афінітет, ніж відповідні рацемати (рис. 6.3), необхідно відзначити, що S-енантіомери є частковими агоністами, тоді як відповідні рацемати – агоністами ЦБДР.

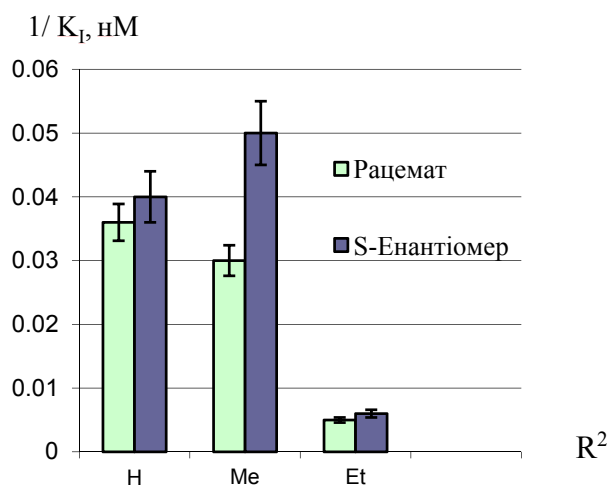


Рисунок 6.3 Афінітет рацематів та S-енантіомерів 3-ацетокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів до ЦБДР ЦНС.

6.3 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та внутрішня активність 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Вивченням афінітету 3-алкокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.78-3.94**) до БДР показало що вони є селективними лігандами ЦБДР, і при збільшенні довжини алкільного залишку від етильного до пропільного афінітет зростає, а потім різко зменшується. Також слід відмітити, що сполуки з 5-*орто*-хлорфенільним замісником є більш афінними, ніж з 5-фенільним (рис. 6.4).

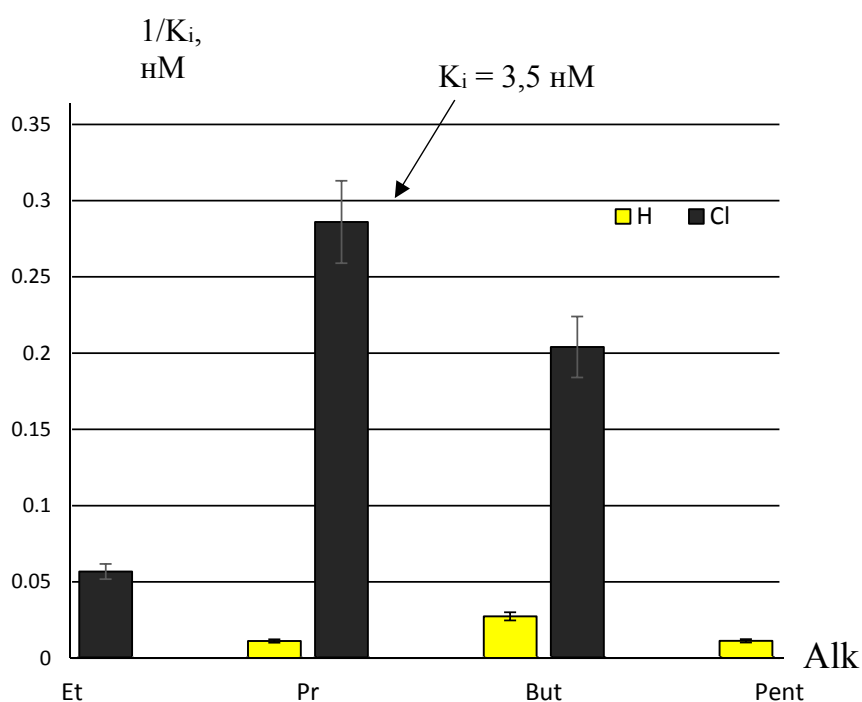


Рисунок 6.4 Афінітет 5-арил-3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.78-3.94**) до ЦБДР ЦНС.

Дослідження внутрішньої активності показало, що всі 3-алкокси похідні є агоністами, крім 3-бутоксипохідного ($R^1 = \text{Cl}$), який є частковим агоністом.

Дослідження афінітету до ЦБДР ЦНС енантіомерів та рацемату 7-бром-3-(2-метоксиетокси)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону показало, що S-енантіомер є у два рази більш афінним, ніж рацемат, та у 20 раз, ніж R-енантіомер.

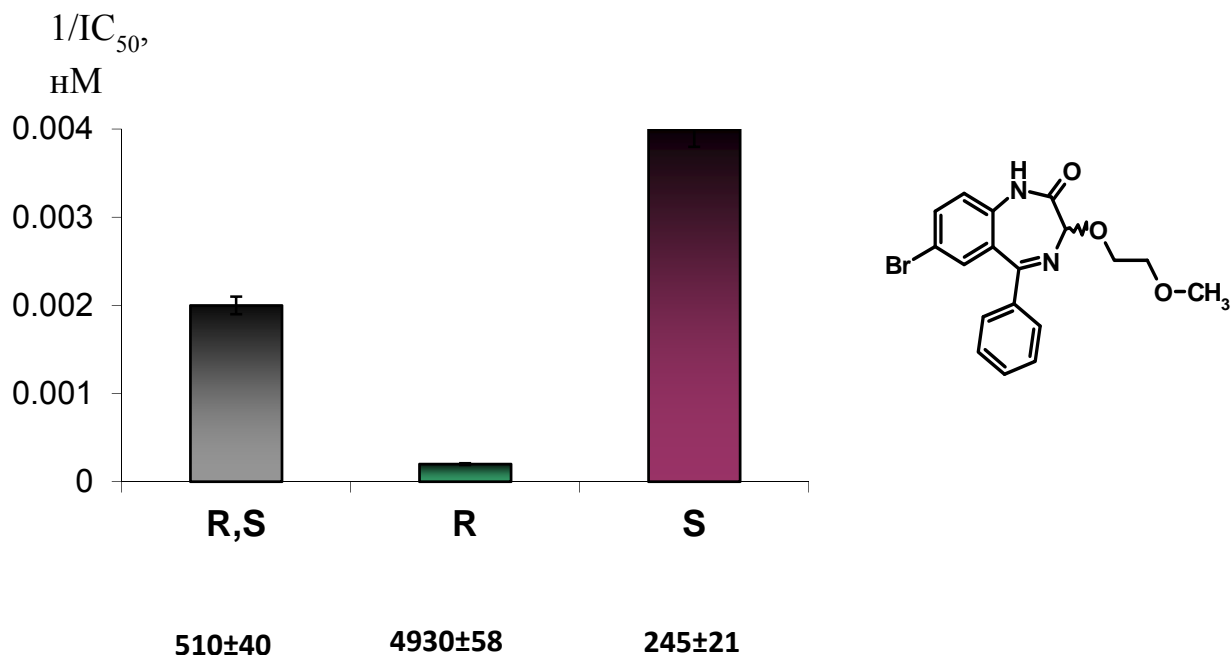


Рисунок 6.5 Афінітет 7-бром-3-(2-метоксиетокси)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів рацемату (**3.87**) та R- (**3.95**) і S- (**3.96**) енантіомерів до ЦБДР ЦНС.

6.4 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**5.7**)

Дослідженням афінітету до центральних та периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**5.275.34**) встановлено, що ці сполуки є селективними лігандами ПБДР (Рис. 6.6), найбільший афінітет має сполука із замісниками $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{NO}_2$ ($K_i = 19.1 \pm 3.0$ нМ). Афінітет до ЦБДР для цих речовин перевищує 10000 нМ.

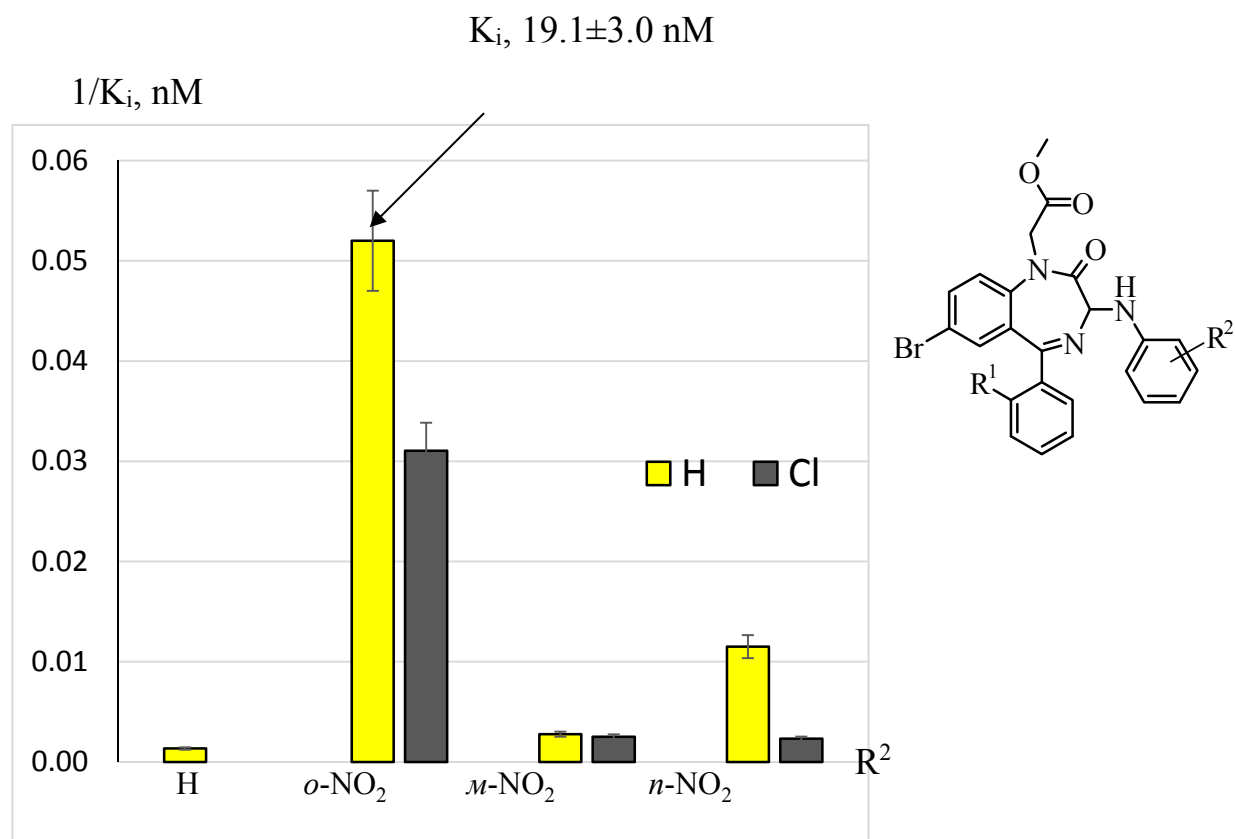


Рисунок 6.6 Афінітет 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (5.27-5.34) до ПБДР ЦНС.

6.5 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Вивченням афінітету (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів показано, що вони в концентрації $1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ конкурентно витісняють радіоліганди з місць їх специфічного зв'язування як у випадку ЦБДР ($[^3\text{H}]$ -флумазеніл), так і у випадку ПБДР ($[^3\text{H}]$ РК-11195) головного мозку щурів.

Встановлено, що сполуки, які містять у п'ятому положенні діазепінового циклу *o*-хлорфенільний замісник, виявляють більш високий афінітет як до ЦБДР, так і до ПБДР, ніж сполуки з 5-фенільним замісником.

На рис. 6.7 показано вплив положення атома бром у 3-бензиліденовому фрагменті на зв'язування з ПБДР або ЦБДР ЦНС.

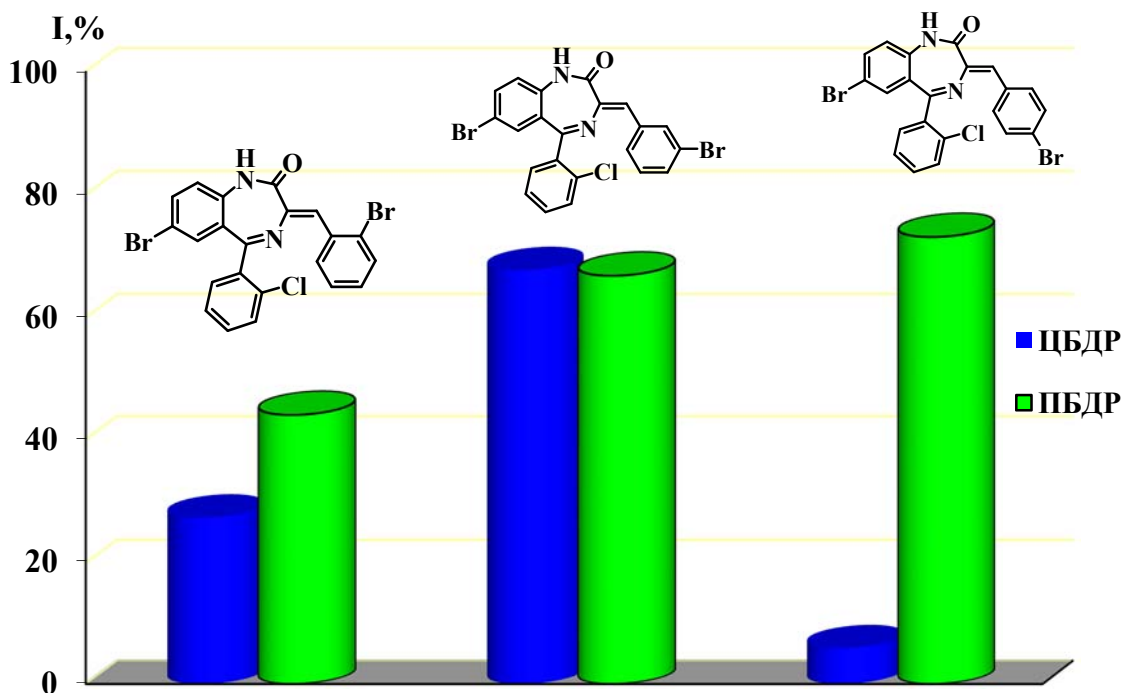


Рисунок 6.7 - Вплив положення атома бром у 3-ариліденовому фрагменті 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (4.24-4.26) на афінитет і селективність до ЦБДР та ПБДР ЦНС.

Введення піридиліденового замісника в третє положення діазепінового циклу привело до значного підвищення афінитету до ЦБДР у порівнянні з ариліденовим (рис. 6.8).

Виявлені закономірності впливу на афінитет до БДР положення та природи замісника в ариліденовому фрагменті і гетероатома в гетариліденовому фрагменті дозволяють цілеспрямовано вести пошук нових селективних лігандів БДР.

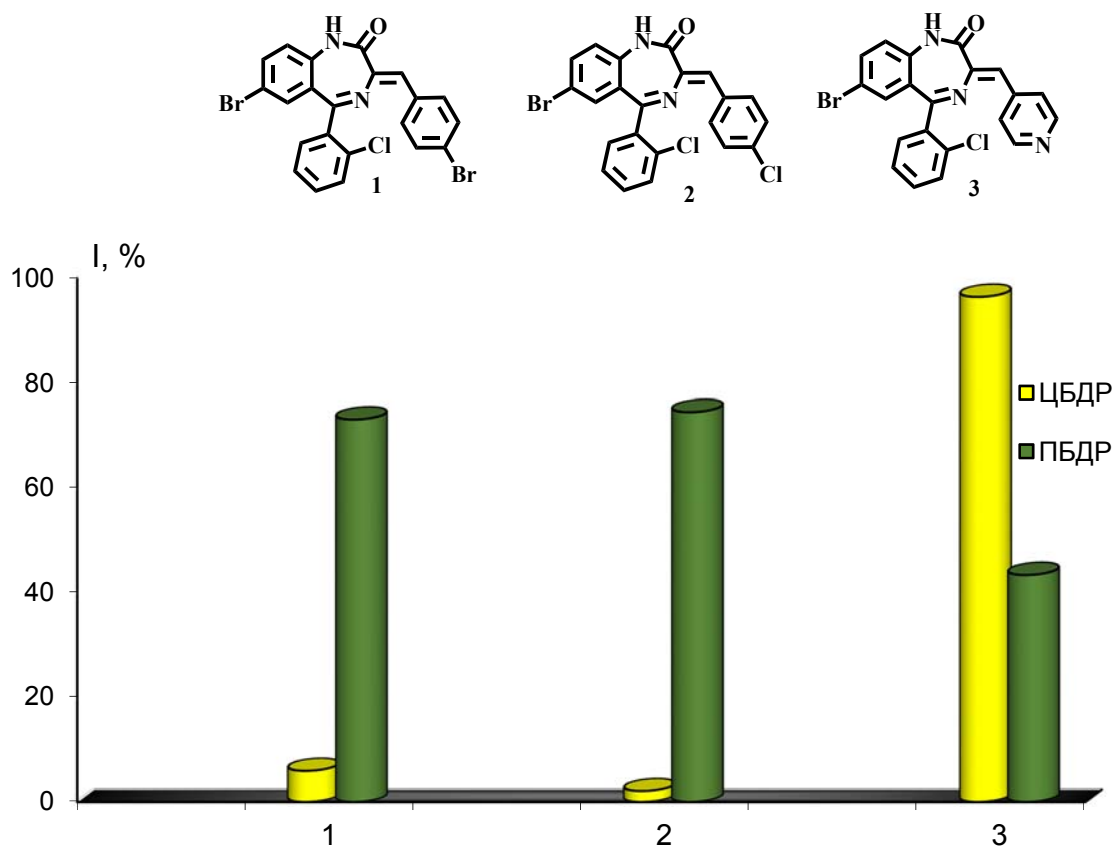
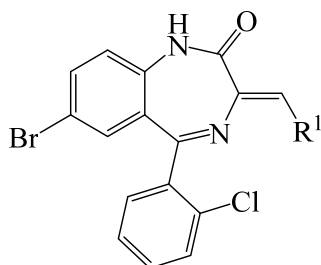


Рисунок 6.8 – Вплив структури на зв'язування з БДР (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-(2'-хлор)феніл-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.26**, **4.32**, **4.51**), в концентрації $1 \cdot 10^{-6} \text{M}$.

В ряду (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів знайдено високоафінні ліганди ЦБДР, для яких визначено значення величин IC_{50} , ГАМК-зсуву (GS) і тип функціональної активності (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Афінитет і функціональна активність найбільш афінних (3*Z*)-3-гетариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів до ЦБДР і ПБДР.

**4.49-4.51**

R ¹	Афінитет I, % (IC ₅₀ , нМ)		GS(тип функціональної активності)
	ЦБДР	ПБДР	
2-C ₅ H ₄ N	94.10 (20±2)	53.3±4.8 (>10000)	1.05 (антагоніст)
3-C ₅ H ₄ N	99.0 (9±1)	30.9±2.2 (>10000)	1.1 (антагоніст)
4-C ₅ H ₄ N	96.4 (45.7)	43.3±5.2 (>10000)	-

Представлені в табл. 6.2 (3*Z*)-3-гетариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **4.49-4.51** є селективними антагоністами ЦБДР.

Введення метоксикарбонілметильного замісника в перше положення (3*Z*)-3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.68-4.75**) сприяє більш високому афінитету до ПБДР, ніж до ЦБДР, ЦНС.

Положення атома хлору в 3-ариліденовом заміснику 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.73**) впливає на афінитет до ПБДР. Найбільший афінитет виявили *o*-хлорфенільні похідні.

Для ряду (4*Z*)-8-бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздіазепінів (**4.92-4.5**) спостерігається помітне збільшення афінитету до ЦБДР у порівнянні з 1,2 неанельованими 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онами.

(4*Z*)-8-Бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепіни

(4.96-4.97) мають низький афінитет до ЦБДР ЦНС.

6.6 Нейротропні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів 2-8, зв'язок "структура-властивості"

Дослідженням впливу будови 3-ацилокси-1,4-бенздіазепін-2-онів **2-8** на нейротропні властивості виявлено, що снодійна (потенціювання гексеналового сну) і рухова активність (кількість перетинань світлих та темних квадратів) сполук **2-7** наближені до активності відповідних 3-гідрокси похідних **1**, подальше збільшення довжини ацильного залишку (сполука **8**) приводить до різкого зниження активності. Анксіолитична активність (кількість караних взятъ води) у всіх сполук, крім 3-ацетокси похідних **2** практично відсутня. (рис. 6.9)

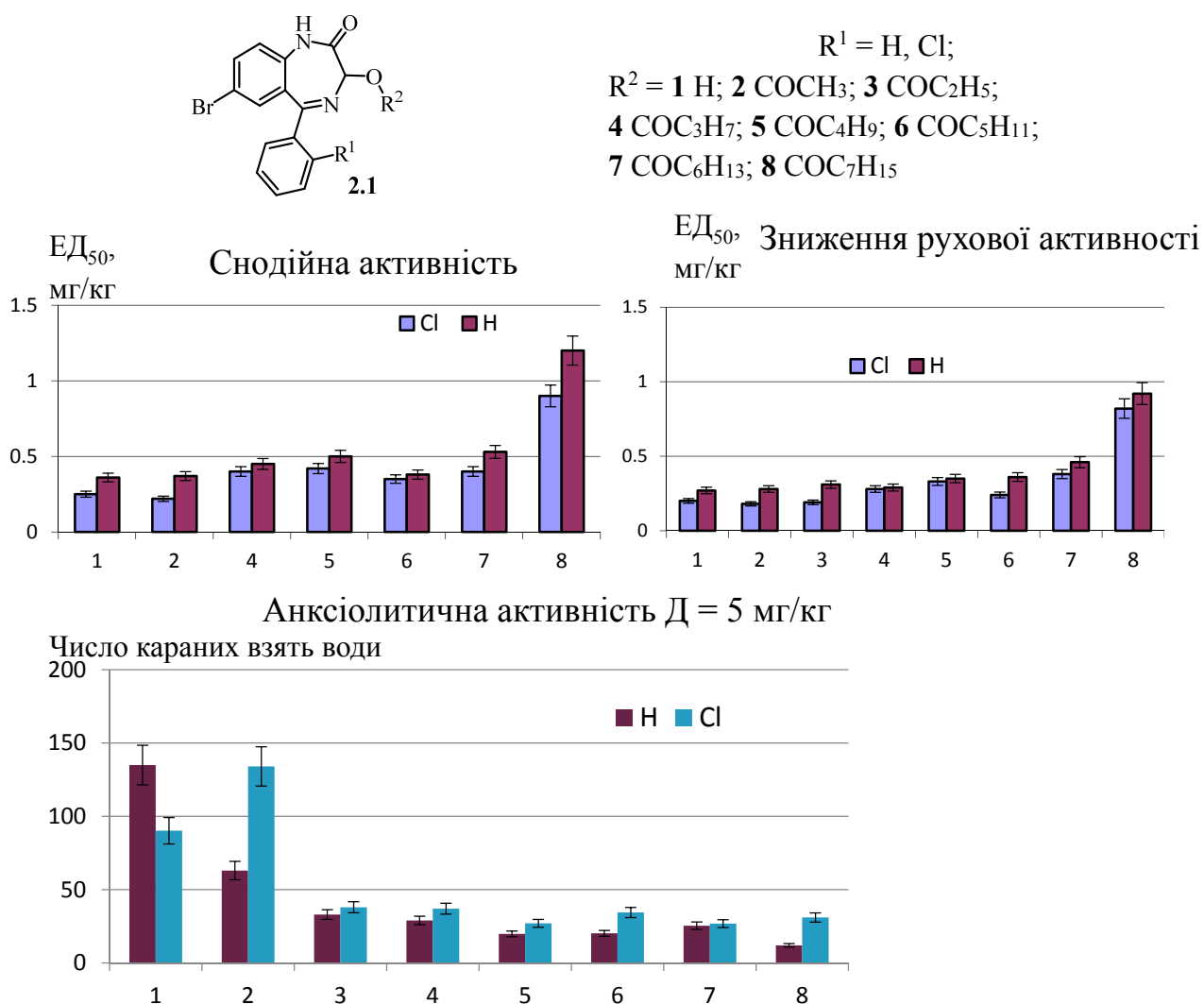


Рисунок 6.9 Нейротропні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів **2-8**

6.7 Анальгетичні та протизапальні властивості 3-заміщених-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, зв'язок "структура-властивості"

Раніше були опубліковані результати досліджень фірм Merck та Novartis про виявлення серед 3-заміщених-1,4-бенздіазепін-2-онів сполук, які є антагоністами брадикінінових рецепторів і проявляють протизапальну та анальгетичну дію.

У зв'язку з цим нами досліджено анальгетичні (за тестом "оцтовокислі корчі" та формаліновим тестом) і протизапальні властивості (інгібування розвитку карагінанового набряку) у рядах синтезованих сполук та встановлено зв'язок "структура-анальгетична активність".

6.7.1 Анальгетичні властивості 3-ацетокси- та 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (**3.80-3.92**) проявляють анальгетичну активність, яка залежить від природи алкоксильного замісника, найбільшу активність проявляють 3-пропокси похідні (рис. 6.10).

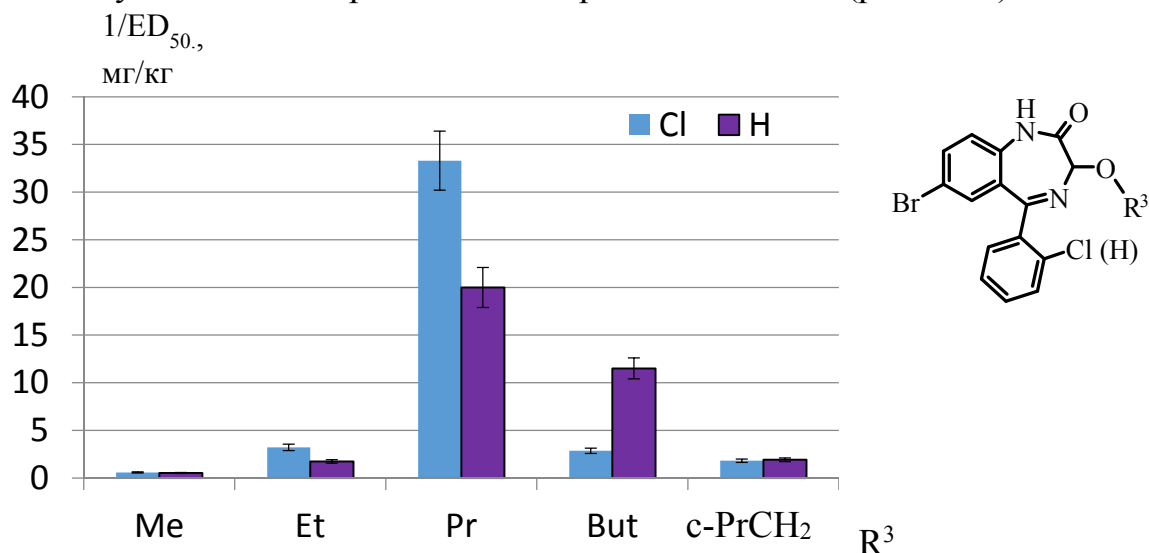


Рисунок 6.10 Залежність анальгетичної активності 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.80-3.92**) від природи алкоксильного фрагменту за тестом "оцтовокислі корчі"

Як видно з рисунка, за умов зміни довжини алкоксильного замісника від

метокси до бутокси анальгетична активність зростає, максимальну активність виявлено у 3-пропокси похідних 5-*o*-хлорфеніл та 5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-онів (ED_{50} дорівнює $0,03 \pm 0,007$ і $0,05 \pm 0,016$ мг/кг відповідно). Збільшення довжини алкоксильного замісника на одну метиленову групу приводить до різкого зменшення активності, заміна 3-бутокси замісника на циклопропілметоксильний викликає подальше зниження активності.

Незаміщені у положенні 1 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они не проявляють анальгетичних властивостей у низьких дозах. В випадку 1-алкіл-7-бром-5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.125-1.134**) виявлено анальгетичну активність, при цьому слід відзначити, що більш високу активність виявлено у 5-феніл похідних (рис. 6.11). Найбільшу активність мають 1-пропіл-7-бром-5-арил-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они.

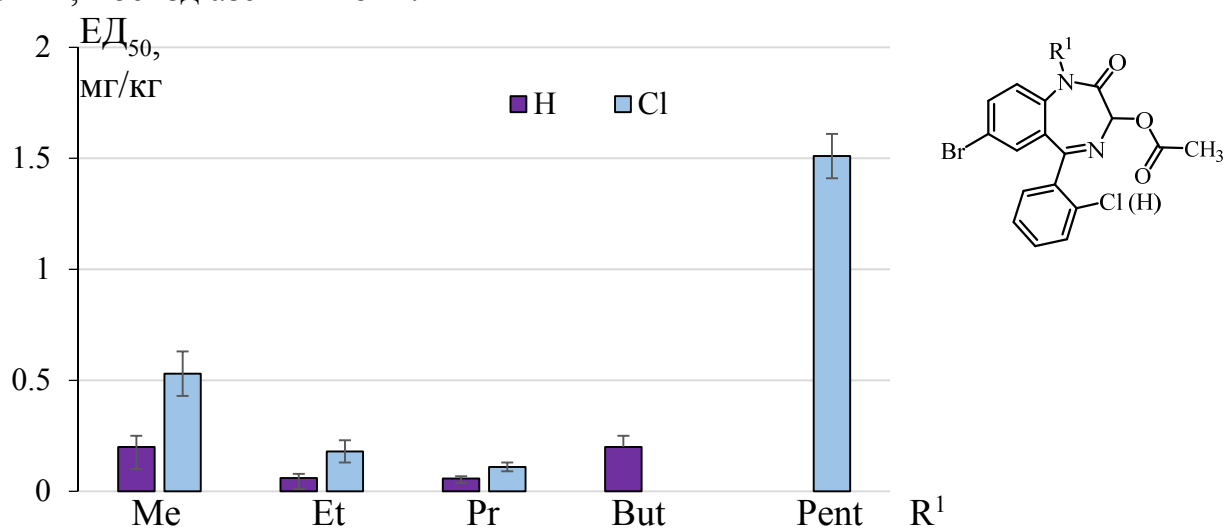


Рисунок 6.11 Залежність анальгетичної активності 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.125-1.134**) від довжини алкільного замісника за тестом "оцтовокислі корчі"

6.7.2 Анальгетичні властивості 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

В ряду 3-ариліден-1,4-бенздіазепін-2-онів анальгетична активність залежить від природи та положення замісника у ариліденовому фрагменті. У

разі наявності атома бром у цьому фрагменті найбільша активність знайдена у сполуки з бромом у *мета*-положенні. У випадку метокси-групи у ариліденовому заміснику суттєво впливає також замісник у положенні 5 (рис. 6.12).

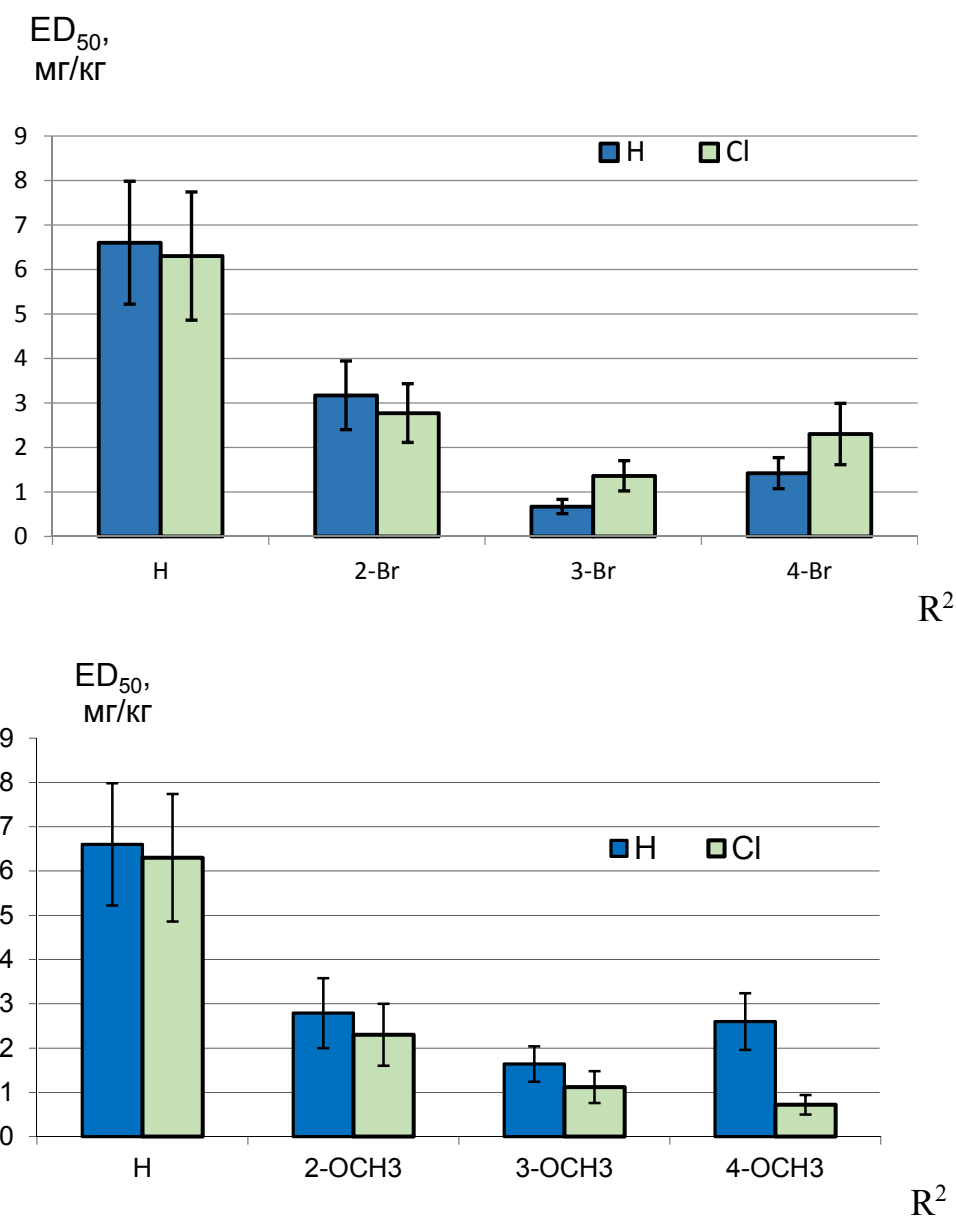
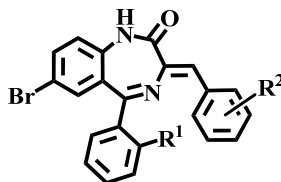
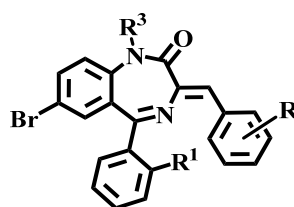


Рисунок 6.12 Залежність анальгетичної активності 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів від природи та положення замісника у бензиліденовому фрагменті за тестом "оцтовокислі корчі"

6.7.3 Анальгетичні властивості 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

У ряду 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів анальгетична активність залежить від положення та природи замісників R^1 , R^2 та R^3 (рис. 6.13). Встановлено, що 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (**1-3**), які не мають замісника у положенні 1 мають значно нижчу анальгетичну активність ніж аналогічні сполуки (**11-13**), які мають у положенні 1 залишок метилового ефіру оцтової кислоти.

Заміна метоксикарбонілметильного замісника у сполуках **4-7** на гідразінокарбонілметильний призводить до зростання анальгетичної активності сполуках **14-17**.



$R^1 = R^3 = H$, $R^2 = o\text{-COOCH}_3$ **1**, $m\text{-COOCH}_3$ **2**, $p\text{-COOCH}_3$ **3**;
 $R^3 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $R^1 = H$, $R^2 = H$ **4**, $o\text{-NO}_2$ **5**, $m\text{-NO}_2$ **6**, $p\text{-NO}_2$ **7**;
 $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = o\text{-NO}_2$ **8**, $m\text{-NO}_2$ **9**, $p\text{-NO}_2$ **10**;
 $R^1 = H$, $R^2 = o\text{-COOCH}_3$ **11**, $m\text{-COOCH}_3$ **12**, $p\text{-COOCH}_3$ **13**;
 $R^3 = \text{CH}_2\text{CONHNH}_2$, $R^1 = H$, $R^2 = H$ **14**, $o\text{-NO}_2$ **15**, $m\text{-NO}_2$ **16**, $p\text{-NO}_2$ **17**.

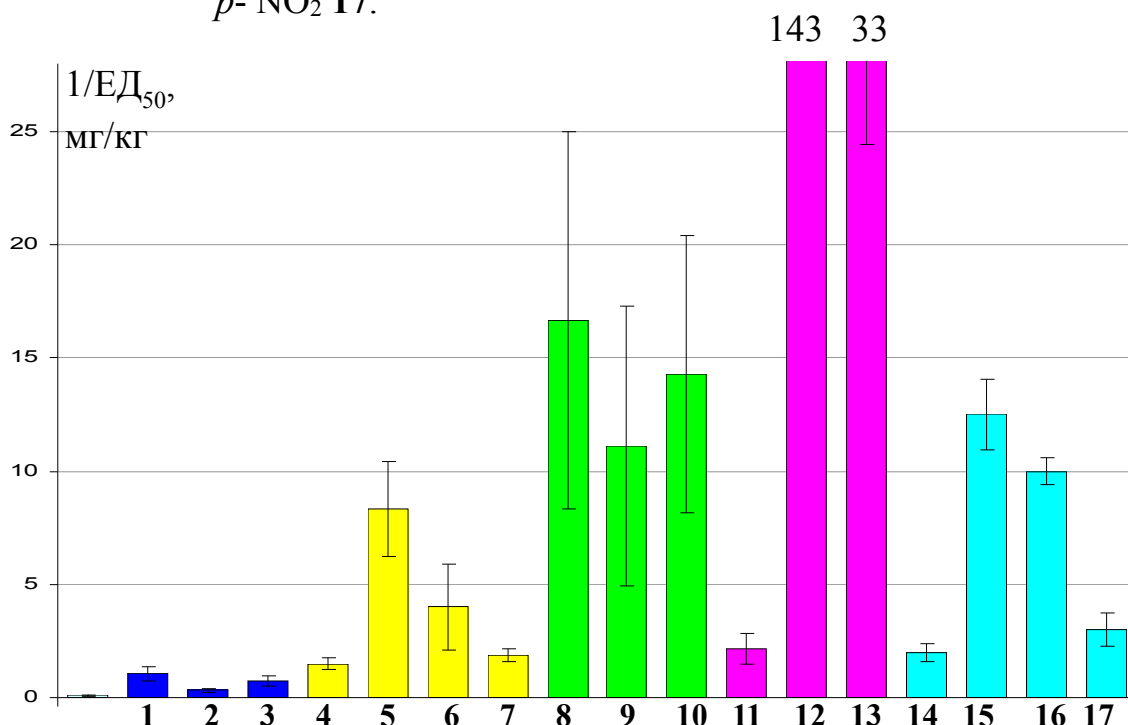


Рисунок 6.13 Залежність анальгетичної активності 3-арилміно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів від природи та положення замісників за тестом "оцтовокислі корчі"

Найбільш активною виявилася сполука **12**, яка у сотні разів перевищує відомі анальгетики ($ED_{50} = 0,007 \pm 0,0018$ мг/кг). Сполуки порівняння – диклофенак-натрію ($ED_{50} = 10,0 \pm 1,8$ мг/кг) та індометацин ($ED_{50} = 1,50 \pm 0,26$ мг/кг).

Встановлено вплив введення метоксикарбонілметильного замісника у 1 положення на зміну анальгетичної активності 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів - активність зростає на два порядки (рис. 6.14).

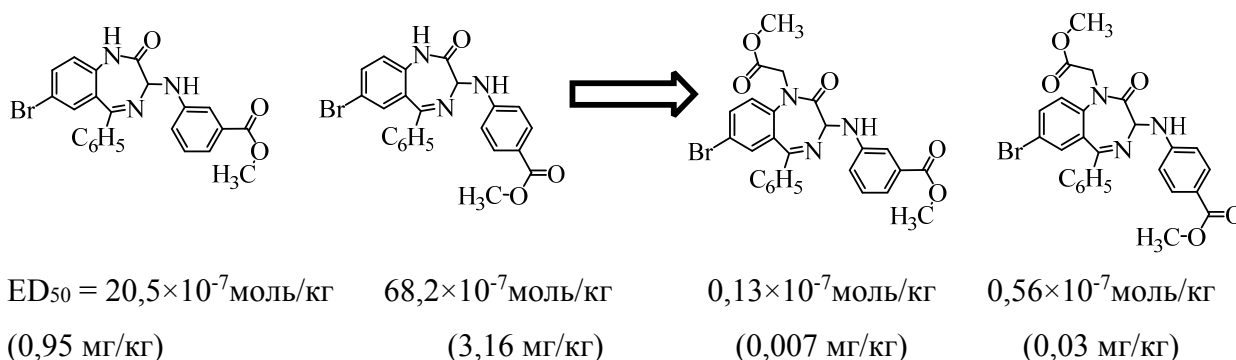


Рисунок 6.14 Вплив введення метоксикарбонілметильного замісника у 1 положення на зміну анальгетичної активності 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

6.7.4 Анальгетичні властивості сполук у формаліновому тесті

Досліджено анальгетичну активність у дослідах *in vivo* на машах у формаліновому тесті. Дві сполуки – лідери (**43** і **76**) у дозі 0,1 мг/кг чітко пригнічували, як першу больову, так і другу запальну, фазу тесту. На прикладі представника ряду 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполука **43**) видно, що анальгетична дія розвивається дозозалежно (рис. 6.15).

Вивчення гострої токсичності показало, що сполуки-лідери є малотоксичними, їх $LD_{50} > 1000$ мг/кг.

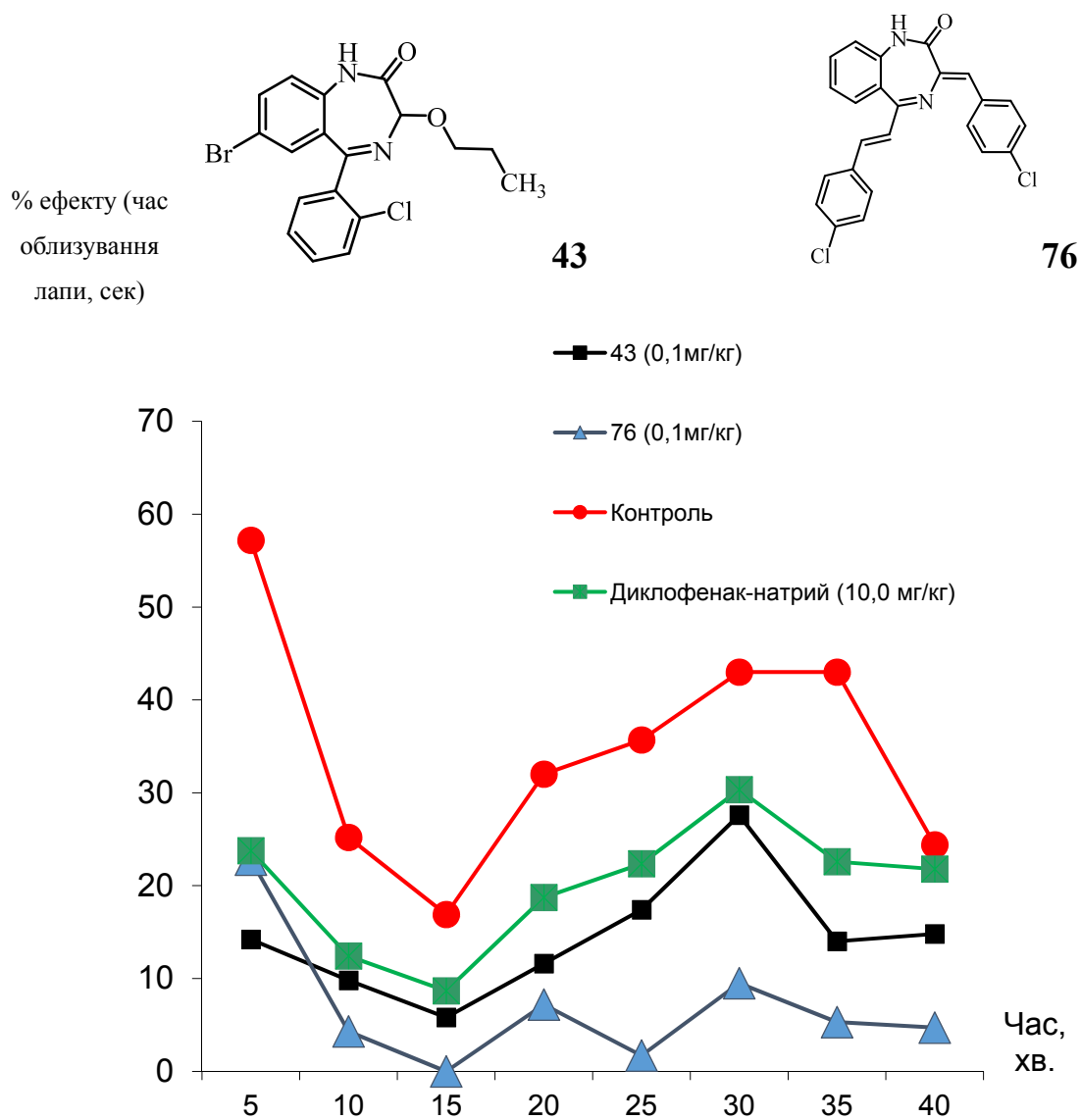


Рисунок 6.15 Залежність анальгетичної активності сполук **43** і **76** у дослідях *in vivo* на мишах у формаліновому тесті

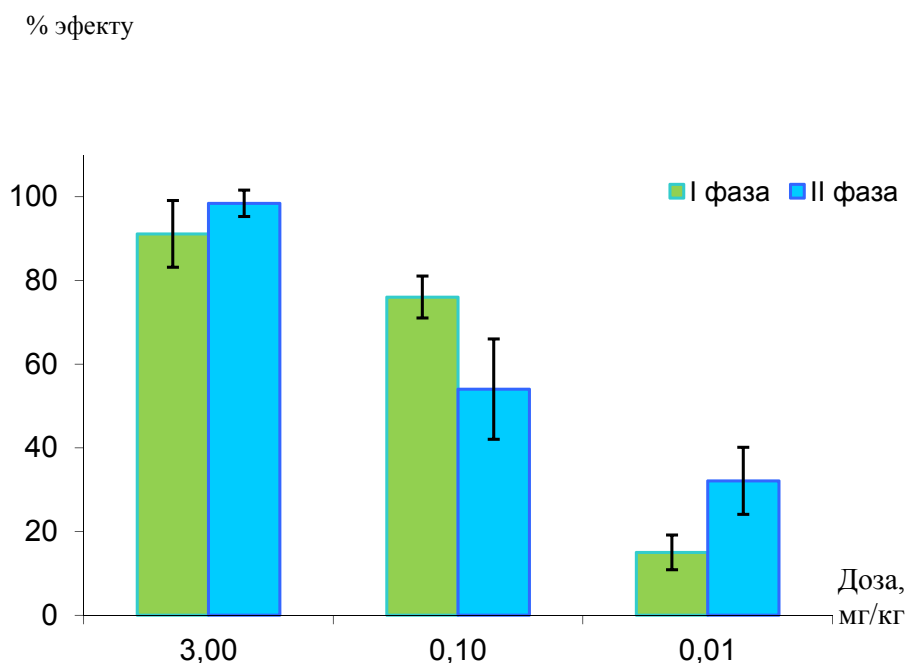
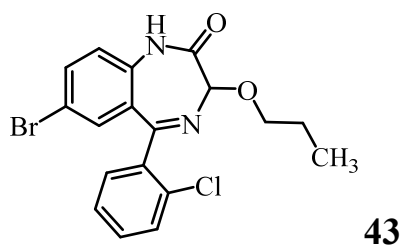


Рисунок 6.16 Залежність анальгетичної активності від дози сполуки **43** у дослідях *in vivo* на мишах у формаліновому тесті

6.7.5 Протизапальна активність найбільш активних сполук на моделі карагінанового набряку

Сполуки-лідери **43**, **61** і **76** проявили протизапальну активність на моделі карагінанового набряку. Їх дія через 2 години приводила до помітного зниження об'єму набряка лапки криси, на рівні диклофенак-натрію або вище, інгібування ексудативної реакції через 4 години було дещо нижчим (рис. 6.17).

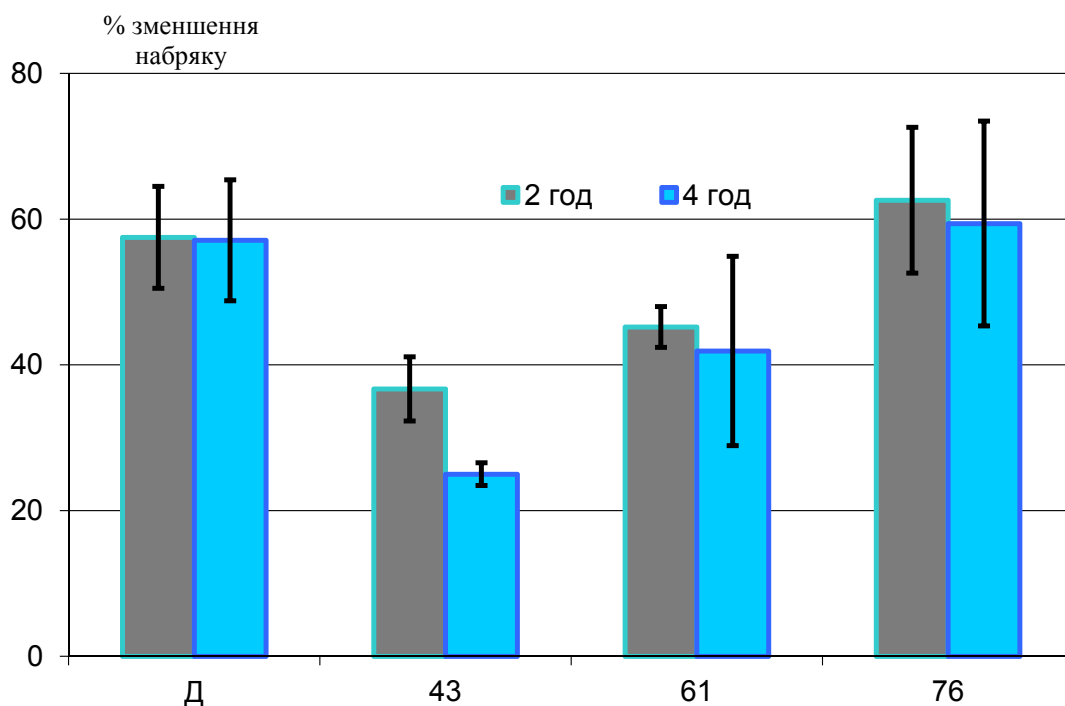
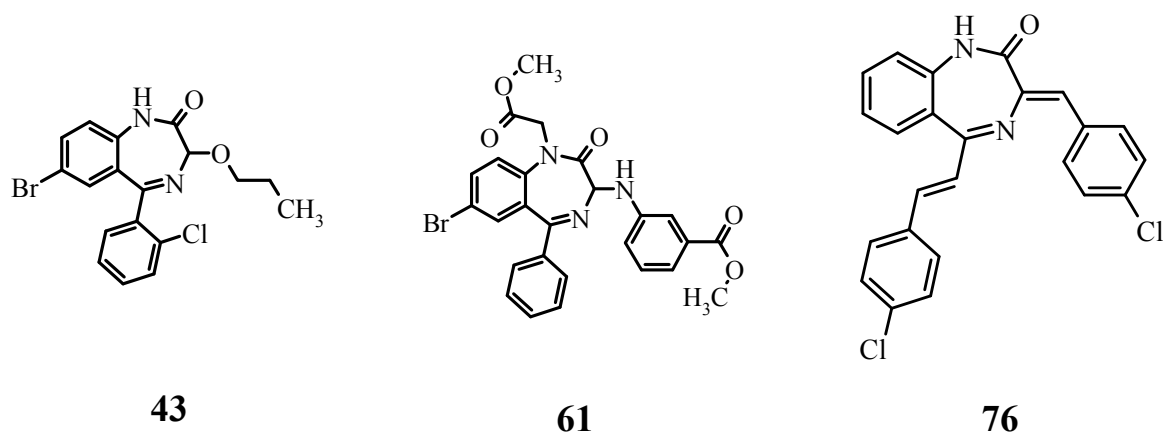


Рисунок 6.17 Протизапальний ефект найбільш активних сполук **43**, **61**, **76** на моделі караганового набряку

6.7.6 Виявлення можливих механізмів анальгетичної дії нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

З метою виявлення можливих механізмів анальгетичної дії нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів проведено дослід з попереднім введенням антагоніста бенздіазепінових рецепторів флумазеніла. Приведені дані для сполуки **43** свідчать про те, що введення флумазенілу не відмінює анальгетичної дії досліджуваної сполуки (рис. 6.18). Аналогічні дослід з попереднім введенням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону показали, що налоксон не знижує анальгетичної дії сполуки **43** у досліді *in*

in vivo на моделі «оцтовокислих корчей» у мишей (рис. 6.19).

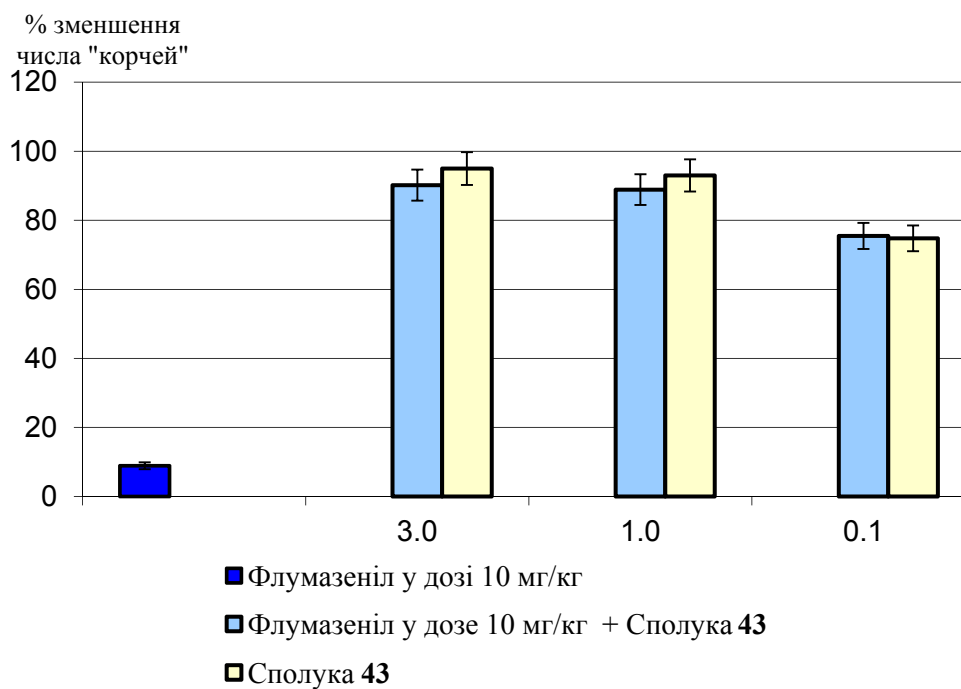


Рисунок 6.18 Анальгетича активність 3-пропокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**43**) на фоні флумазенилу.

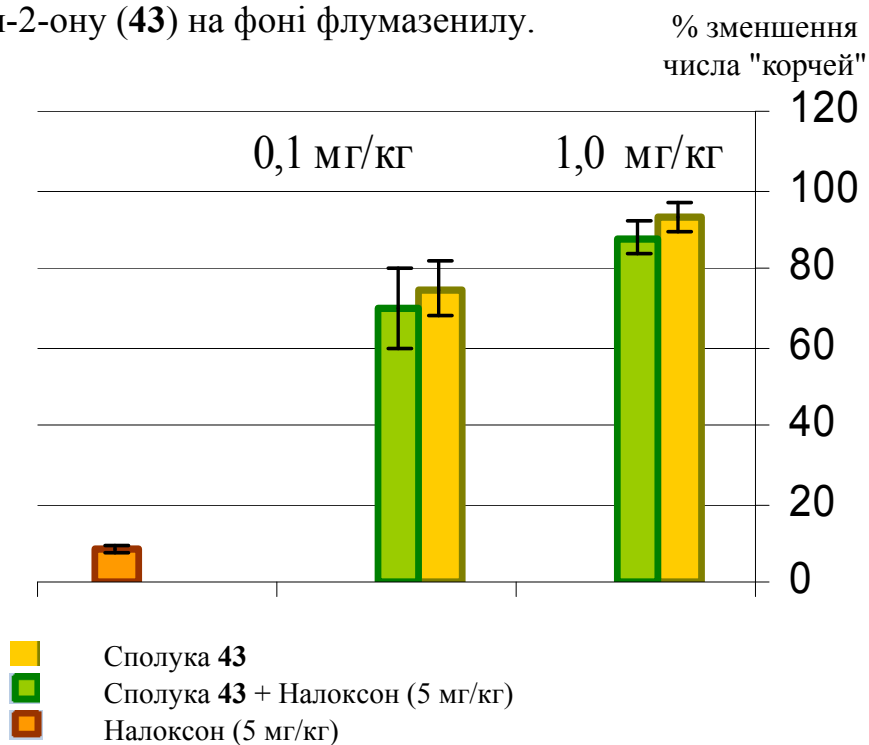


Рисунок 6.19 Анальгетича активність 3-пропокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**43**) на фоні налоксону.

проведено тензометричні дослідження на препаратах кільцевих м'язів фундального відділу шлунку щура. Досліджено дію 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**43**) (у концентраціях 1, 10 і 50 мкМ) на гладенкі м'язи фундального відділу шлунку щура. Встановлено, що ця сполука впливає на скорочення м'язів, викликаних брадикініном. З графіка Шила - $pK_B = 6,41$. Отримані дані дозволяють припустити, що брадикінінові рецептори беруть участь у опосередкуванні знеболення (рис. 6.20).

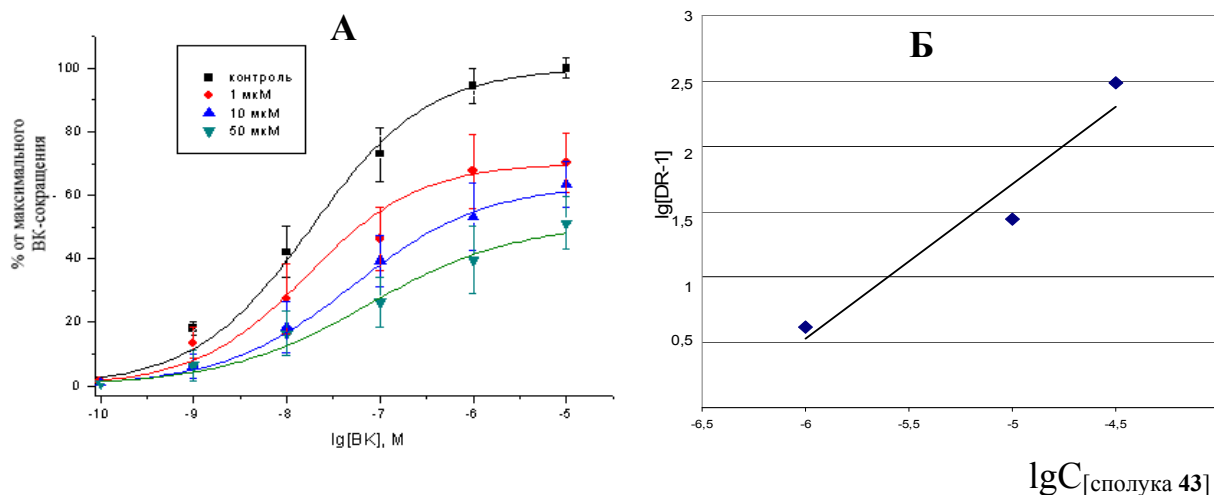


Рисунок 6.20 **А** Кумулятивні криві «концентрація-ефект» брадикінінових скорочень (0,1 нМ - 10 мкМ) у контролі і в присутності 3-пропокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону. **Б** графік Шілда

Експериментальна частина

Методика визначення характеристик специфічного зв'язування досліджуваної сполуки з центральними бенздіазепіновими рецепторами головного мозку щурів

Для вивчення зв'язування досліджуваних сполук із ЦБДР використовували радіорецепторний метод конкурентного витиснення радіоліганду з місць його специфічного зв'язування з рецептором. Зв'язування радіоліганду [^3H]-флумазенілу (R_o 15-1788) [1]. В роботі використовували білих безпородних крис самців масою 180-220 г, які утримувалися у стаціонарних умовах віварію. Щурів декапітували, на холоду вилучали головний мозок і гомогенізували у 30 cm^3 холодного трис- HCl буферу, $\text{pH}=7,4$ (0°C) в ручному гомогенизатору типу Даунса (стекло-тефлон). Отриману суспензію центрифугували при 20000 г в протягом 20 хв. при 4°C . Надосадковий розчин видаляли, а осадок ресуспендували в первинному об'ємі того же буферу і повторно центрифугували в тих же умовах. Надосадковий розчин видаляли, а осадок ресуспендували в холодному $50 \cdot 10^{-6}$ моль/ дм^3 трис- HCl буфері, $\text{pH}=7,4$ (0°C) безпосередньо перед експериментом. Суспензія синаптичних мембран, утримувала 0,05 г мембран у одному cm^3 .

Зв'язування з ^3H -флумазенілом проводили у кінцевому інкубаційному об'ємі 0,5 cm^3 , який вміщував 0,1 cm^3 радіоліганду ^3H -флумазенілу у концентрації $1 \cdot 10^{-9}$ моль/ дм^3 , 0,1 cm^3 сполуки, яку тестують, 0,1 cm^3 $50 \cdot 10^{-6}$ моль/ дм^3 трис- HCl буферу, $\text{pH}=7,4$ (0°C) и 0,2 cm^3 суспензії мембранної фракції.

Реакцію зв'язування проводили в трис- HCl буфері при 4°C на протязі 45 хв. Зупинення зв'язування здійснювали шляхом додавання до проби 6 cm^3 крижаного трис- HCl буферу. Проби швидко фільтрували через скловолокнисті фільтри типу GF/B („Whatman”, Англія) на 12-позиційному харвестері. Фільтри промивали 6 cm^3 холодного (4°C) $50 \cdot 10^{-6}$ моль/ дм^3 трис- HCl буферу

(pH=7,4). Висушені фільтри поміщали у флакони для вимірювання радіоактивності. У флакони наливали 7 см³ стандартного розчину сцинтилятора Optifase у ксилолі, витримували їх в протягом доби при 20°C, а потім вимірювали радіоактивність на сцинтиляційному лічильнику RackBeta 1219 Spectral.

Для виявлення неспецифічного зв'язування радіоліганду, проби інкубували у присутності 1·10⁻⁶ моль/дм³ неміченого діазепаму, а специфічне зв'язування визначали як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням. Для визначення інгібуючої концентрації IC₅₀ використовували 8 концентрацій тестуємої сполуки в діапазоні 0,1·10⁻⁹ моль/дм³ – 1·10⁻⁶ моль/дм³.

Визначення IC₅₀ і побудову кривих інгібування проводили методом нелінійного регресійного аналізу за допомогою програми GraphPad PRISM 3.02 (trial version). Константу інгібування визначали за формулою Ченга-Пруссофа [2]:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

Методика визначення характеристик специфічного зв'язування досліджуваної сполуки з периферичними бенздіазепіновими рецепторами головного мозку щурів

Для вивчення зв'язування досліджуваних сполук із ПБДР використовували радіорецепторний метод конкурентного витиснення радіоліганду з місць його специфічного зв'язування з рецептором. Зв'язування радіоліганду [³H] РК11195 (3171 ТБк) [3] проводили в кінцевому інкубаційному об'ємі 500 мкл, що містив 100 мкл радіоліганду [³H] РК11195 у концентрації 1 нМ, 100 мкл тестованої сполуки, 100 мкл 50 мМ Трис-НСІ буфера (pH 7.4, 0 °C) і 200 мкл суспензії мембран мозку. Інкубацію проводили

протягом 90 хвилин при 4°C. Зупинку зв'язування здійснювали шляхом додавання до проби 6 мл крижаного Трис-НСІ буфера. Потім проби швидко фільтрували через фільтри типу GF/C (Whatman, Англія) на 12-позиційному харвестрі. Фільтри промивали 6 мл холодного 50 мМ Трис-НСІ буфера (рН 7,4) 0,4°C. Підсушені фільтри поміщали у флакони для виміру радіоактивності. У флакони наливали 10 мл стандартного сцинтилятора, витримували протягом доби при 20 °С и вимірювали радіоактивність на лічильнику Rackbeta 1219 Spectral.

Для визначення неспецифічного зв'язування радіоліганду проби інкубували в присутності 1 мкМ неміченого РК 11195, а специфічне зв'язування визначали, як різницю між загальним і неспецифічним зв'язуванням. Спорідненість досліджених сполук оцінювали по величині % інгібування специфічного зв'язування радіоліганду із ПБДР у концентрації 1 мкМ. Для визначення концентрації досліджуваної сполуки, в якій досліджувана сполука інгібує специфічне зв'язування радіоліганду IC_{50} , використали 8 зростаючих концентрацій сполуки (РК11195) (від 0.1 нМ до 10 мкМ) у триплетах. Визначення IC_{50} і побудову кривих інгібування проводили методом нелінійного регресійного аналізу за допомогою програми GraphPad PRISM 3.02 (trial version). Константу інгібування визначали за формулою Ченга-Пруссофа[2]:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}}$$

Вивчення орієнтовно-дослідницької поведінки за методом "відкритого поля" у дослідях на мишах і щурах

Методику "відкритого поля" застосовують для оцінки орієнтовно-дослідницької поведінки щурів і мишей. Установка представляє собою камеру

розміром 60×60 см для мишей і 80×80 см для щурів з прозорою кришкою. Підлога камери рівномірно розділена на 9 квадратів з 9 отворами діаметром 2 см для мишей і 3 см для щурів. Кількість тварин у групі повинна складати від 8 до 10. Під час перебування тварин у "відкритому полі" (2 хв для мишей і 3 хв для щурів) реєстрували показники рухової активності: ВА (вертикальна рухова активність), число вставань на задні лапи; ГА (горизонтальна рухова активність), кількість переходів з квадрату у квадрат; ДП (дослідницька поведінка), число зазирань в отвори; ЗРА (загальна рухова активність) – це сума усіх видів активності: ВА+ГА+ДП (схема 2.2.1). Кількість тварин у кожній групі складала 10 [4].

Вивчення протисудомної активності за методом "антагонізму з коразолом" у дослідях на мишах

Антагонізм з коразолом оцінювали у дослідях на мишах за здатністю сполук попереджувати тоніко-клонічний компонент судорожного нападу і смерть тварин. Коразол у дозі 120 мг/кг (ED₉₅ – доза, що здатна викликати клонічні судоми і смерть 95 % тварин) вводили підшкірно за 10 хв до прояву максимального ефекту досліджуваних речовин. Наявність судом і кількість загиблих тварин реєстрували протягом 40 хв після введення коразолу. Кількість тварин у кожній групі складала 10 [5].

Вивчення снодійних властивостей за методом "потенціювання снотворної дії барбітуратів" у дослідях на мишах

Оцінюють здатність бенздіазепінів збільшувати кількість мишей, які втратили рефлекс перевертання. Критерієм ефекту речовини є втрата рефлексу перевертання не менше ніж на 30 с при розміщенні тварини на спині. Барбаміл у дозі, яка викликає сон у 10 % мишей ED₁₀ (≈50 мг/кг), вводять внутрішньоочеревинно через 40 хвилин після внутрішньоочеревинної ін'єкції транквілізаторів (бенздіазепінів). Реєструють кількість мишей, що заснули, за

критерієм втрати рефлексу перевертання більше, ніж на 30 с. Спотереження проводять протягом години після введення барбамілу. Визначають кількість тварин, які втрачають рефлекс перевертання і розраховують ефективну дозу (ED). Якщо тривалість втрати рефлексу менше 30 с – інгібування дії барбамілу. Встановлювали дозу ED₅₀ при якій у 50 % тварин пригнічувався рефлекс перевертання [5, 6]. Кількість тварин у кожній групі складала 10.

Вивчення снодійних властивостей за методом "продовження снодійної дії барбітуратів" у дослідях на мишах

Оцінюють здатність бенздіазепінів збільшувати тривалість сну під впливом барбітуратів у мишей. Барбаміл у дозі, яка викликає сон у 10 % мишей ED₁₀ (≈ 50 мг/кг), вводять внутрішньоочеревинно одразу після внутрішньоочеревинної ін'єкції транквілізаторів (бенздіазепінів). Реєструють тривалість бічного положення мишей (втрату рефлексу перевертання), а також латентний період засинання після введення барбамілу. У кожній групі використовували 10 тварин [5, 6].

Методика "конфліктна ситуація" Вогеля (модифікація Вороніної) в дослідях на щурах при внутрішньоочеревинному введенні

Поведінкові моделі створення у тварин стану неспокою і страху з використанням караючого подразника, переважного прояву умовної або безумовної поведінки, є найбільш широко використовуваними методиками при оцінці транквілізаторів з моменту їх появи і обов'язково використовуються при оцінці анксиолітичних, антистресорних речовин нового покоління. Серед цих моделей методики конфліктних ситуацій є основними, базовими методами при оцінці дії анксиолітичних засобів. Принцип використовуваних методик полягає в тому, що караючий фактор (наприклад, больове подразнення), пригнічує звичайну для тварини безумовну поведінку (наприклад, питну,

харчову) в результаті чого створюється ситуація неможливості здійснення необхідної мотивації і неузгодженість бажаного і дійсного, що підкріплюється страхом отримання больового подразнення. Таким чином, конфліктна ситуація створюється за рахунок зіткнення стресорного караючого подразника і мотиваційних потреб тварини. Саме конфліктні ситуації найбільш часто призводять до стресу і невротичних станів людини. Ефект анксіолітиків в тесті "конфліктної ситуації" полягає в подоланні страху перед караючим фактором і відновленні значимої для тварин поведінки, що виражається в збільшенні числа караючих відповідей, наприклад, взяття води, незважаючи на отримання при цьому больових подразнень. Методики конфліктних ситуацій мають добру відтворюваність, чіткі контролі і високу ступінь кореляції з клінічними ефектами. Згідно з процедурою методики тварин попередньо позбавляють води на 48 годин, не обмежуючи їжу, і потім виробляють навик взяття води з поїлки, поміщаючи щурів в камеру, де вони знаходять поїлку з водою і починають пити. На третій день щурів, у яких вже виробився стабільний питний навик взяття води з поїлки, поміщають в камеру на 20 хв, і через 10 с після початку пиття кожне взяття води супроводжується електробольовим подразненням (0,5 мА). В результаті, щоб збільшити питну мотивацію, щури мають подолати почуття страху перед покаранням. Критерієм оцінки анксіолітичного ефекту було зростання числа актів вживання води тваринами, не дивлячись на "караючу" стимуляцію – ноцицептивне (електробольове) подразнення. Ноцицептивне подразнення здійснювалось через електроди, вмонтовані у підлогу експериментальної камери (змінний струм 50 Гц, 40 В). Кількість тварин у кожній групі складала 8 [7].

Вплив на больову реакцію, що викликається хімічним подразненням. Метод «оцтовокислих корчів»

Тест спрямований на дослідження гострого вісцерального і соматично

глибокого болю. Специфічну больову реакцію «корчі» викликають методом хімічного подразнення очеревини.

На відміну від термічного подразнення в тесті «гаряча пластина», за умов подразнення черевної порожнини кислотою в моделі «оцтовокислих корчів» на перший план виходять гуморальні механізми больової чутливості.

Цей класичний скринінговий тест є більш чутливим, ніж визначення анальгетичної активності з використанням «гарячої пластини». Він використовується як модель периферичного болю.

Моделю «оцтовокислих корчів» дозволяє опосередковано оцінити вплив речовин на синтез та виділення медіаторів болю: брадикініну, серотоніну, гістаміну, простагландинів. Внутрішньоочеревинне введення розчину оцтової кислоти сприяє загальній активації ноцицептивної системи та місцевому вивільненню брадикініну, гістаміну, серотоніну, простагландинів і лейкотрієнів в результаті короткочасного і помірного запалення очеревини, що призводить до розвитку мимовільних скорочень черевних м'язів живота – «корчів».

«Корчі» у мишей викликали 0,75%-ним водним розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тіла тварини, який вводили внутрішньоочеревинно через 40 хв після внутрішньоочеревинного введення досліджуваних сполук. Внутрішньоочеревинне введення оцтової кислоти викликало синдром «корчіння». Після введення оцтової кислоти у тварин виникали судомні скорочення черевних м'язів, які супроводжувалися витяганням задніх кінцівок і вигинанням спини («корчі»).

За реакцією мишей на введення оцтової кислоти спостерігали протягом 20 хв після введення подразника. Кожну мишу було розміщено в окремому прозору ємність. Під час спостереження підраховувалося загальне число нападів екстензорних судом («корчів») [8].

Анальгетичну активність досліджуваних сполук оцінювали за їх здатністю зменшувати кількість «корчів» за обраний відрізок часу (20 хв) у дослідній групі тварин у порівнянні з групою контрольних тварин і виражали у відсотках. Розрахунок проводили за нижченаведеною формулою:

$$AA = (C_k - C_d / C_k) \times 100\% ,$$

де: AA – анальгетична активність у %;

C_k – середня кількість «корчів» в контрольній групі;

C_d - середня кількість «корчів» в дослідній групі.

Досліджувані речовини вивчали у кількох дозах, підібраних емпірично, що дозволяло розраховувати показник ED_{50} (напівефективна доза) та довірчі інтервали цього показника.

Вивчення протизапальних властивостей. Модель карагінанового набряку лапки щурів

Порушення мікроциркуляції і формування набряку відносяться до основних «класичних» ознак запалення як реакції живої тканини на локальне пошкодження, що виникло у ході еволюції.

Найбільш поширеною в плані скринінгу протизапальних речовин є модель запального набряку лапки щура, індукованого субплантарним введенням різних флогогенних агентів. Метод є простим, легко відтворюється і дає змогу отримати кількісну характеристику результатів для наступної статистичної обробки. У ряді випадків зафіксовано співпадіння між силою антиексудативної дії в експерименті та протизапальним ефектом у клініці.

За умов введення карагінану спостерігається достатньо виразна набрякова реакція, набряк повільно розвивається і тривало зберігається, максимум розвитку набряку спостерігається через 2-4 години.

У механізмі протизапального ефекту карагінану в перші 30-90 хвилин у патогенезі запалення беруть участь гістамін і серотонін, в інтервалі між 1,5 та 2,5 годинами важливу роль відіграють кініни, протягом пізнішого періоду між 2,5 та 5,5 годинами основну функцію беруть на себе протеолітичні ензими і простагландини. Утворення та стадійне виділення факторів запалення відображує не тільки характер та інтенсивність протизапального фактора, але і тривалість його дії. Сполуки, які виявляють протизапальні та антиексудативні властивості інгібують розвиток запальних реакцій і знижують розмір набряку та гіперемії тканини.

Протизапальні властивості досліджуваних сполук вивчали на моделі карагінанового набряку стопи щурів. В дослідях використовували самців білих щурів вагою 150-180 г. Перед введенням експериментальних речовин проводили вимірювання об'єму лапок щурів, в які у подальшому робили ін'єкції флогогену. Досліджувані сполуки та препарат порівняння диклофенак-натрій вводили внутрішньоочеревинно за 40 хвилин перед індукцією запалення. Контрольна група щурів одержувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину в емульсії з Твін-80. Гостре асептичне запалення викликали введенням 1% водного розчину λ -карагінану об'ємом 0,1 мл під плантарний апоневроз задньої кінцівки тварин дослідних та контрольних груп [8, 9]. Виразність запальної реакції оцінювали через дві та чотири години після введення флогогену. Реєстрацію величини набряку здійснювали за допомогою механічного вимірювання об'єму стоп у динаміці за А.С. Захаревським [10]. Про ступінь набряку судили за різницею в об'ємі між розміром набряклої стопи та розміром стопи перед індукцією запалення. Протизапальну ефективність досліджуваних сполук визначали за здатністю досліджуваних сполук пригнічувати запальну реакцію у дослідних тварин у порівнянні з контрольними і виражали у відсотках. Розрахунок проводили за наступною формулою:

$$\text{Відсоток пригнічення запалення} = (\Delta V_k - \Delta V_d / \Delta V_k) \cdot 100\%,$$

де: ΔV_k - середнє збільшення об'єму набряклої лапки у контролі;

ΔV_d - середнє збільшення об'єму набряклої лапки у тварин, яким було введено експериментальні речовини.

Формаліновий тест

Адекватною хемогенною моделлю гострої запальної реакції є формаліновий тест (модель неспецифічного запалення).

Відомо, що больова реакція на підшкірне введення формаліну складається з двох фаз. Перша фаза формалінового тесту характеризується гострим болем, який виникає у відповідь на ін'єкцію хімічного подразника (триває близько 5 хв) і пов'язана головним чином з прямою активацією тонких немієлінових С-волокон, більшість з яких передає імпульсацію від больових рецепторів. Друга фаза дозволяє оцінити тонічний біль, починається вона за 10 - 15 хв після ін'єкції формаліну і триває 40-60 хв. Вона є результатом розвитку запального процесу у периферичних тканинах і змін функції нейронів задніх рогів сірої речовини спинного мозку, де лежать нейрони больових висхідних шляхів. Інтенсивність больової відповіді у першу (больову) і другу (запальну) фази тесту оцінюють за тривалістю патернів вилизування (в секундах), типовій для даного тесту поведінковій реакції мишей. Зменшення тривалості патернів вилизування доводить наявність знеболювальної дії у об'єктів, які тестуються.

Анальгетичну активність за формаліновим тестом вивчали на мишах. Досліджені сполуки та препарат порівняння диклофенак-натрій вводили внутрішньоочеревинно за 40 хв перед індукцією запалення. Контрольна група мишей одержувала еквівалентну кількість фізіологічного розчину в емульсії з Твін-80.

Утворення набряку провокували інплантарною ін'єкцією 3 %-вого водного розчину формаліну об'ємом 0,01 мл за допомогою мікро шприца (20 мкл) з голкою 0,3 g в праву задню кінцівку тварин дослідних та контрольних груп. Відразу після ін'єкції розчину формаліну кожен тварину розміщували у прозорий бокс розміром 8×8×8 см із дзеркалом, орієнтованим під кутом 45°, щоб реєструвати положення лапок.

За піддослідною твариною спостерігали протягом 40 хв, фіксуючи час, витрачений твариною на лизання набряклої кінцівки. Інтенсивність больової відповіді у першу і другу фази тесту оцінювали за кількістю і тривалістю патернів облизування (в секундах) ін'єктованої лапи. Час облизування підсумовували для кожної тварини. Здатність досліджуваних сполук впливати на больову поведінку піддослідних тварин у першій (больовій) фазі (0-5 хв) і другій (запальній) фазі (15-40 хв) визначали за зменшенням часу облизування набряклої кінцівки [9].

Досліди з попереднім введенням налоксону для перевірки наявності його впливу на анальгетичну активність досліджуваних сполук

З метою виявлення можливого залучення опіїдних рецепторів до механізму анальгетичної активності 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепінів проводилися дослід з попереднім введенням антагоністу бенздіазепінових рецепторів налоксону. Експерименти здійснювали з використанням моделі «оцтовокислих корчів».

Досліди проводились на самцях білих мишей вагою 18-22 г. Налоксон вводився внутрішньоочеревинно за 20 хвилин до введення досліджуваних сполук в дозі 5 мг/кг.

«Корчі» викликали 0,75 % водним розчином оцтової кислоти, який вводили внутрішньоочеревинно через 40 хв після введення досліджуваних сполук. За тваринами спостерігали на протязі 20 хв.

Анальгетичну активність оцінювали за здатністю речовин зменшувати кількість «корчів» у дослідній групі тварин у порівнянні з контрольною і виражали у відсотках.

Отримані результати порівнювали з даними, зареєстрованими для цієї ж сполуки без попереднього введення антагоністу опіоїдних рецепторів налоксону.

Три групи мишей, а саме контрольна група, група тварин, яким вводили досліджувану сполуку, і група тварин, котрим вводили досліджувану сполуку після ін'єкції антагоністу опіоїдних рецепторів налоксону, складалися з 12 особин. Досліди з участю всіх трьох вищеназваних груп проводилися в один і той же день.

Досліди з виявлення впливу флумазенілу на анальгетичну дію досліджуваних сполук

Для того, щоб з'ясувати, чи бере участь ГАМК_A рецепторний комплекс у механізмі розвитку анальгетичної дії 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепінів, було перевірено можливість блокування анальгетичного ефекту цих сполук за умов попереднього введення антагоністу бенздіазепінових рецепторів флумазенілу. Для проведення експериментів використовували моделі «оцтовокислих корчів».

Досліди проводились на самцях білих мишей вагою 18-22 г. За 20 хв до введення досліджуваних сполук внутрішньоочеревинно вводився флумазеніл в дозі 10 мг/кг.

Корчі індукували через 40 хв після введення досліджуваних сполук внутрішньоочеревинним введенням 0,75 %-вого водного розчину оцтової кислоти. Час спостереження за тваринами з підрахунком «корчів» складав 20 хв.

Здатність зменшувати кількість «корчів» у дослідній групі тварин порівняно до контрольної, виражена у відсотках, являла собою показник анальгетичної активності досліджуваної сполуки.

Отримані результати порівнювали з даними, зареєстрованими для цієї ж сполуки без попереднього введення антагоністу бенздіазепінових рецепторів флумазенілу.

Одним днем проводилися експерименти для трьох груп, а саме контрольна група, група тварин, яким вводили досліджувану сполуку, і група тварин, котрим вводили досліджувану сполуку після ін'єкції антагоністу бенздіазепінових рецепторів флумазенілу. Кожна дослідна група містила 12 мишей.

Тензометричні дослід на багатоклітинних препаратах кільцевих вільних від слизової оболонки гладеньких м'язів фундального відділу шлунку щурів

Експерименти проводили на вільних від слизової оболонки препаратах кільцевих м'язів фундального відділу шлунку. Кільцеві смужки гладеньких м'язів, середній розмір котрих складав 1.5 x 10 мм, розміщували в робочій камері об'ємом 2 мл, термостатованій при 37°C. Камера промивалася проточним розчином Кребса. Швидкість протікання розчину Кребса складала 5 мл за хвилину.

Препарату надавали пасивний натяг на рівні 10 мН і залишали на 1 годину до появи спонтанних скорочень постійної амплітуди і частоти, а також скорочень, викликаних брадикініном і гіперкалієвим розчином. Скорочення мали постійні механокінетичні параметри [11, 12].

Скоротливу активність досліджували в ізометричному режимі за допомогою датчика сили. Сигнали реєстрували, використовуючи електричний потенціометр Н339.

В досліджах використовували розчин Кребса наступного складу: NaCl - 20,4 мМ; KCl - 5,9 мМ; NaHCO₃ - 15,5 мМ; NaH₂PO₄ - 1,2 мМ; MgCl₂ - 1,2 мМ; CaCl₂ - 2,5 мМ; глюкоза - 11,5 мМ; рН розчину становив 7,4. Гіперкалієвий розчин, який містив іони K⁺ у концентрації 80 мМ, готували шляхом ізотонічної заміни у вихідному розчині Кребса необхідної частини іонів Na⁺ на еквімолярну кількість іонів K⁺.

При використанні брадикініну спочатку готували його концентрований водний розчин (з розрахунку додавання 1% розчину речовини до кінцевого об'єму), аліквоту якого вносили в розчин Кребса до одержання максимальної концентрації 10 мкМ.

Реєстрували кумулятивні криві «концентрація-ефект» для концентрацій брадикініну 1 нМ-10 мкМ. Після реєстрації контрольної кривої «концентрація-ефект» препарати відмивали розчином Кребса (у середньому 20 хв), після чого здійснювали їх попередню інкубацію протягом 60 хвилин у розчині Кребса із додаванням досліджуваної сполуки. Використовувалися концентрації сполуки 1, 10 та 50 мкМ.

Оскільки досліджувана речовина була гідрофобна, її попередньо розчиняли в диметилсульфоксиді (маточний розчин) і додавали 1% маточного розчину до кінцевого об'єму. Контрольні розчини також аналогічно містили 1% диметилсульфоксиду (ДМСО).

Для встановлення характеру взаємодії досліджуваної речовини з брадикініновими рецепторами використовували рівняння регресії Шілда. Р. [12]. Антагоніст-індукований паралельний зсув кривих «концентрація-ефект» визначали як співвідношення еквіефективних концентрацій (CR, концентрації, які спричиняють зниження величини максимального скорочення на 50%) агоністу в контролі та за умов присутності антагоністу.

Афінність антагоністу (pK_B) визначали за наступним рівнянням:

$$pK_B = \lg [CR-1] - \lg [C_A],$$

де: CR - концентрація, яка спричиняє зниження величини максимального скорочення на 50%;

C_A - концентрація антагоніста.

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики із використанням програми OriginPro 8. Перевірку вибірок на їх приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами двох вибірок використовували парний t-тест Стюдента. У всіх випадках достовірними вважали результати за умови значення ймовірності P , менше 5 % ($P \leq 0,05$). Аналіз достовірності апроксимації даних лінійною функцією здійснювали із використанням F-критерію Фішера; коефіцієнти детермінації (R^2) були не нижчими за 0,9. Результати представлені як середнє арифметичне \pm стандартна похибка середнього, n – кількість дослідів.

Вивчення гострої токсичності у дослідях на мишах

Гостру токсичність речовин вивчали на самцях безпородних білих мишей. Досліджувані сполуки вводилися внутрішньоочеревинно в різних дозах. Вводилися дози речовин, що дорівнювали 250 мг/кг, 500 мг/кг, 750 мг/кг і 1000 мг/кг. Експерименти проводили при постійній температурі навколишнього середовища (20-21°C).

Дослідження проводили на п'ятих групах тварин. Перша група – контрольна, тварини якої одержували ін'єкції фізіологічного розчину в емульсії з Твін-80, з другої до п'ятої - дослідні групи, в яких тваринам вводилися досліджувані сполуки у різних дозах, другій групі вводились сполуки у дозі 250 мг/кг, третій - у дозі 500 мг/кг, четвертій - 750 мг/кг та п'ята група тварини одержувала дозу досліджуваної речовини 1000 мг/кг. Кожна група складалася з 10 мишей.

Кожну з піддослідних тварин розміщували у окрему клітку-комірку розміром $8 \times 8 \times 8$ см. Після ін'єкції досліджуваної сполуки проводили спостереження за станом і поведінкою експериментальних тварин.

Оцінку результатів проводили через 24 години після введення речовин за такими критеріями: загальний стан, кількість тварин, що загинуло.

Розраховували відсотки померлих тварин із 10 у кожній групі [5].

Статистична обробка результатів

Результати, отримані в експериментах, обробляли за методами варіаційної статистики. Вираховували середнє арифметичне та його стандартну помилку. У всіх випадках достовірними вважали результати за умови значення ймовірності P , менше 5 % ($P \leq 0,05$). Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами двох вибірок використовували t -тест Стьюдента. Також були використані загальноприйняті в медико-біологічних дослідженнях методи статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм [13, 14].

Показники ED_{50} розраховували за методом В.Б. Прозоровського [15] та були побудовані криві залежності доза - ефект.

ВИСНОВКИ

У дисертації викладено методи синтезу нових 3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів; 16- і 18-членних діокса-тетраазагетероциклів. Розроблено способи утворення 16- і 18-членних диоксатетраза-гетероциклів, 1,4-бенздіазепін-2,3-діонів,. У ході встановлення зв'язку "структура-фармакологічні властивості-афінитет" досліджено: афінитет синтезованих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС, нейротропна та анальгетична активність. Розроблено оптимальний спосіб отримання субстанції препарату циназепам (левана[®] ІС). Запропоновано високоактивні анальгетики з протизапальною активністю для доклінічного дослідження.

1. Розроблено способи отримання 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних діоксотетраазагетероциклів.
2. Вперше взаємодією 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з ароматич-ними альдегідами синтезовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-феніл(гет-арил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, які проявляють високу аналь-гетичну та протизапальну активність, при повній відсутності афінитету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС.
3. Виявлено структурні параметри, які обумовлюють афінитет та селективність до ЦБДР або ПБДР центральної нервової системи. Синтезовано нові селективні ліганди ПБДР, а також синтезовано ряд високоафінних лігандів ЦБДР, вивчено їх внутрішню активність.
4. Серед синтезованих похідних (3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-арилі-ден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів) виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну активність (ЕД₅₀ від 0,1 до 0,008 мг/кг, при ЛД₅₀ > 1000 мг/кг). Деякі з цих сполук наряду з анальгетичною активністю мають протизапальну активність.
5. На основі результатів тензометричних дослідів отримано можливість опосередкування анальгетичної дії синтезованих сполук через взаємодію з брадикініном.

6. Розроблено спосіб синтезу анельованих систем у положенні 1,2-бенздіазепінового циклу - на основі 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, які містять триазольний або тетразольний гетероцикл.
7. Показано, що *S*-енантіомери 3-(2-метокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону та 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів проявляють в 1,5-2 рази більший афінітет до центральних бенздіазепінових рецепторів, ніж відповідні рацемати.
8. Розроблено оптимальний спосіб синтезу субстанції препарату циназепам (левана[®] ІС). Спільно із співробітниками ТДВ "ІНТЕРХІМ" створено та впроваджено спосіб отримання субстанції.

Список використаних джерел

1. Dekermendjian K, Kahnberg P, Witt M-R et al (1999) Structure-Activity Relationships and Molecular Modeling Analysis of Flavonoids Binding to the Benzodiazepine Site of the Rat Brain GABA_A Receptor Complex. *J. Med. Chem.* 42 (21):4343-4350.
2. Cheng YC, Prusoff WH (1973) Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 2:3099-3108.
3. Trapani G, Franco M, Latrofa A et al (1999) Novel 2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives as potent and selective ligands for peripheral benzodiazepine receptors: synthesis, binding affinity, and in vivo studies. *J Med Chem* 42(19):3934–3941.
4. Angelis L (1979) Animal Techniques for Evaluating Benzodiazepine Drugs Methods and findings exp. and clin. pharmacol 1(3): 129-155.
5. Гацура ВВ (1974) Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина.
6. Monti JM (2010) The role of dorsal raphe nucleus serotonergic and non-serotonergic neurons, and of their receptors, in regulating waking and rapid eye movement (REM) sleep. *Sleep Medicine Reviews* 14:319–327.
7. Андронати СА, Авруцкий ГЯ, Богатский АВ и др (1982) Феназепам. Наукова думка, Киев.
8. Winter CA, Risley EA, Nuss GV (1962) Carrageenin - induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 111:544-547.
9. Tjolsen A, Berge O-G, Hunskaar S et al (1992) The formalin test: an evaluation of the method. *Pain* 51:5-17.
10. Захаревский АС (1969) Влияние некоторых производных индола на нервную систему. Диссертация, Минск.
11. Cucchi P, Meini S, Bressan A et al (2005) MEN16132, a novel potent and

selective nonpeptide antagonist for the human bradykinin B₂ receptor. *In vitro* pharmacology and molecular characterization. Eur J Pharmacol 528:P. 7-16.

12. Burdyga TV, Kosterin A (1991) Kinetic analysis of smooth muscle relaxation. Gen Physiol Biophys (10):589-598.
13. Лакин ГФ (1990) Биометрия, Москва.
14. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН (2001) Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel Морион, Киев.
15. Прозоровский ВБ (2007) Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология 7(3-4): 2090-2120.