

В. И. Павловский*, Е. А. Семенишина, С. А. Андронати,
И. Г. Филиппова^а, Ю. А. Симонов^а, М. Гданец^б, Я. Липковский^в

ОСОБЕННОСТИ АЛКИЛИРОВАНИЯ 7-БРОМ-3-ГИДРОКСИ-
5-(2'-ХЛОР)ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНА
АЛКИЛТОЗИЛАТАМИ

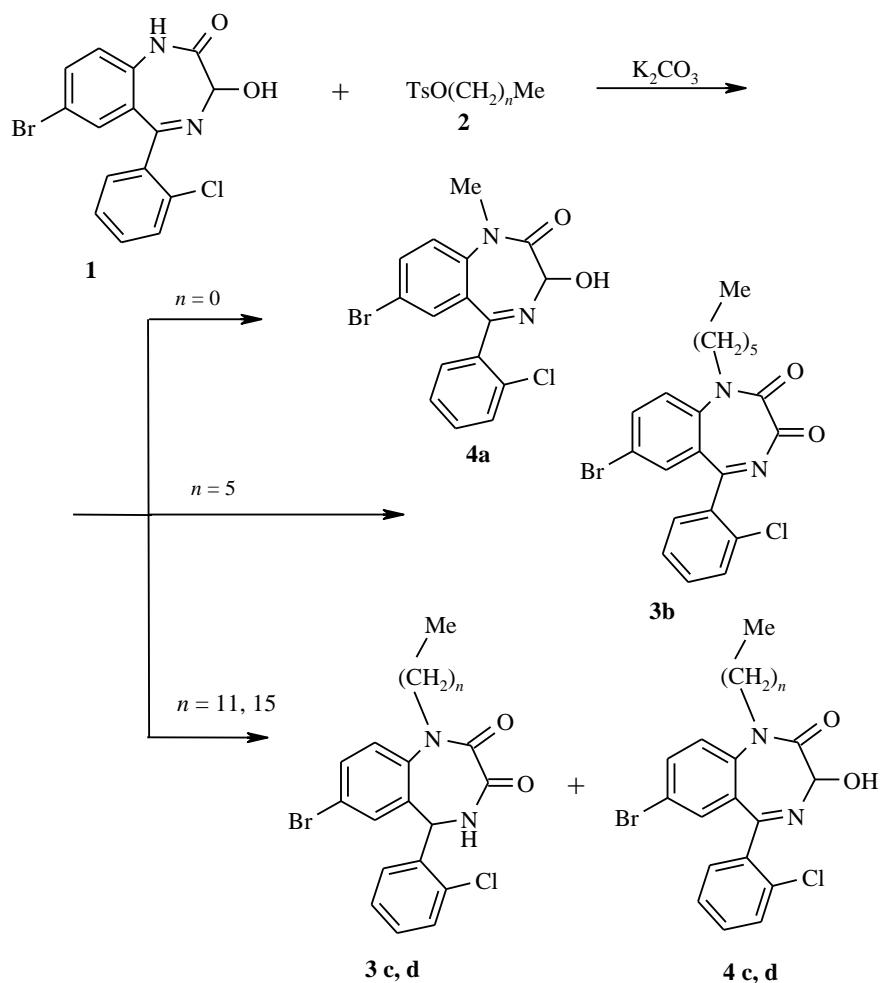
При взаимодействии 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гидрокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она с метил-, гексил-, додецил- и цетилтозилатами получены 1-алкил-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы и 1-алкил-7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны. В случае гексилтозилата образуется только дион. При алкилировании метилтозилатом образуется только 3-гидроксипроизводное. Показано, что при рН 14 1-цетил- и 1-додецил-3-гидроксипроизводные полностью превращаются в соответствующие дионы. Молекулярная и кристаллическая структура соединений установлена методом РСА.

Ключевые слова: 1,4-бенздиазепин, молекулярная и кристаллическая структура, прототропная миграция, синтез.

Производные 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина обладают ценными фармакологическими свойствами. Среди них широко известны такие препараты как диазепам, лоразепам, нитразепам, феназепам, гизазепам и др. [1–3]. Ранее нами было показано влияние заместителя в положении 1 на геометрические параметры и противосудорожные свойства 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов [4].

В развитие исследований связи структуры и свойств 1-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов в данной работе нами изучено алкилирование 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гидрокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (**1**) метил-, гексил-, додецил- и цетилтозилатами в безводном диоксане. При алкилировании соединения **1** метилтозилатом получен 7-бром-1-метил-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (**4a**), а в случае гексилтозилата – 7-бром-1-гексил-5-(2'-хлор)фенил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (**3b**). Алкилирование соединения **1** додецил- и цетилтозилатами приводит к образованию смеси 7-бром-1-додецил-5-(2'-хлор)фенил- и 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1-цетил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионов **3c,d** и 7-бром-3-гидрокси-1-додецил-5-(2'-хлор)фенил- и 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1-цетил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов **4c,d**.

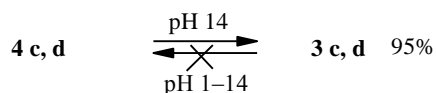
Известно, что 3-гидроксипроизводные 1,4-бенздиазепин-2-она претерпевают прототропную миграцию с превращением в соответствующие 1,2,4,5-тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы [5–7].



3,4 c n = 11, d n = 15

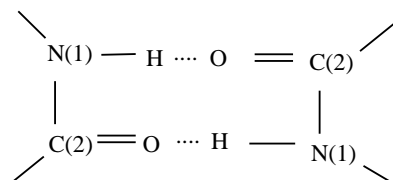
Нами была изучена возможность прототропной миграции в случае соединений **4c,d** в условиях проведения реакции. Однако даже при длительном нагревании не наблюдается образование продуктов **3c,d**.

В случае использования водно-спиртовых растворов основания (NaOH) наблюдается образование соединений **3c,d**. При этом, если pH раствора равно 10, то превращение **4c,d** в **3c,d** происходит на 10% за 7 сут при 20–25 °С, а при pH 14 прототропная миграция проходит на 100% за 2.5 ч. Превращение **3c,d** в **4c,d** не наблюдалось при варьировании значений pH в пределах 1–14.

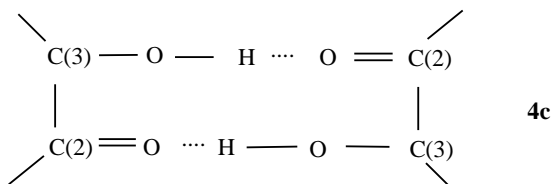
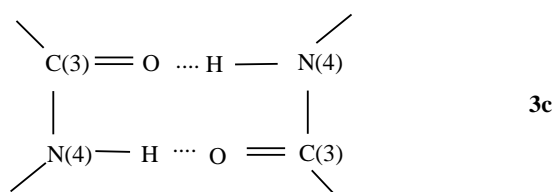


Для соединений **3c** и **4c** монокристаллы были выращены из гексана и установлена их молекулярная и кристаллическая структура методом РСА.

На рис. 1 приведены молекулярные структуры соединений **3c** и **4c**. Анализ молекулярной структуры показал, что эти соединения являются структурными изомерами. Перераспределение атомов водорода в остове молекулы приводит к различному характеру межмолекулярных водородных связей в кристаллах соединений **3c** и **4c**. В обоих случаях реализуются димерные ассоциаты (рис. 2). Известно, что при отсутствии заместителя в положении 1 (феназепам [8], нитразепам [9]) димеризация проходит за счет образования водородных связей между амидными группами. При этом образуется димерный ассоциат размерности – R^2_8 [10].



Заместитель в положении 1 делает невозможным подобную димеризацию. В кристаллах соединений **3c** и **4c** образуются димерные ассоциаты разной размерности – R^2_8 для **3c** и R^2_{10} для **4c**.



Параметры водородных связей приведены в табл. 1, перераспределение характера связей в соединениях **3c** и **4c** – в табл. 2.

Т а б л и ц а 1

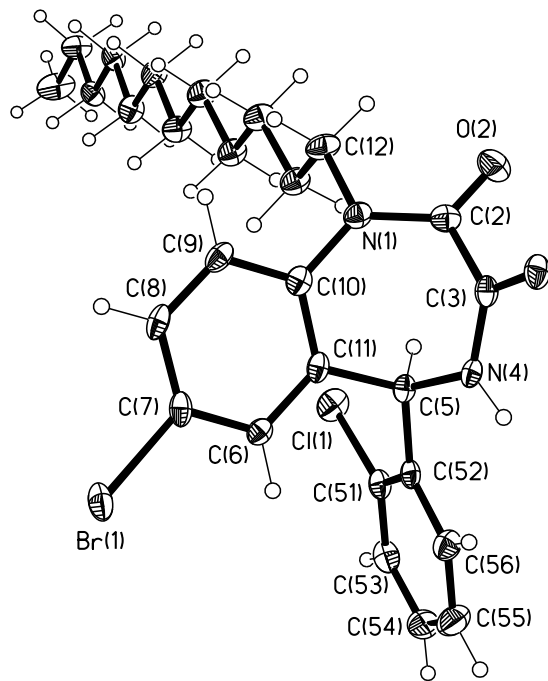
Водородные связи и угол DHA в соединениях **3c** и **4c**

Соединение	D–H...A*	d, Å			Угол DHA, град.
		D–H	H...A	D...A	
3c	N(4)–H(4)...O(3)**	0.88	2.32	2.956(3)	129
4c	O(3)–H(3A)...O(2)***	0.84	2.07	2.824(3)	148

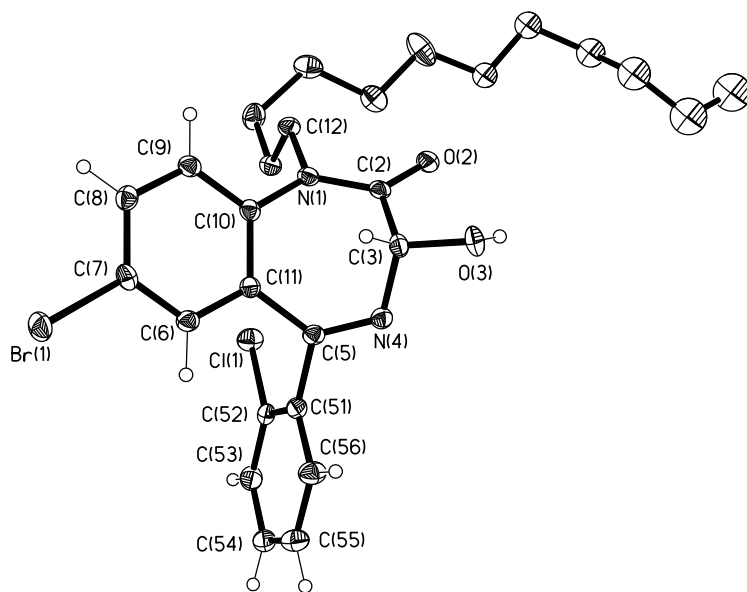
* Преобразования симметрии эквивалентных атомов.

** $-x + 1, -y + 2, -z + 2$.

*** $-x + 2, -y, -z + 1$.

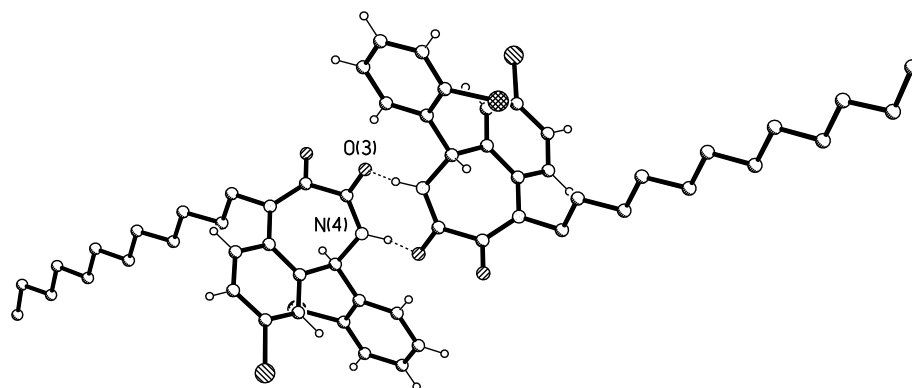


3c

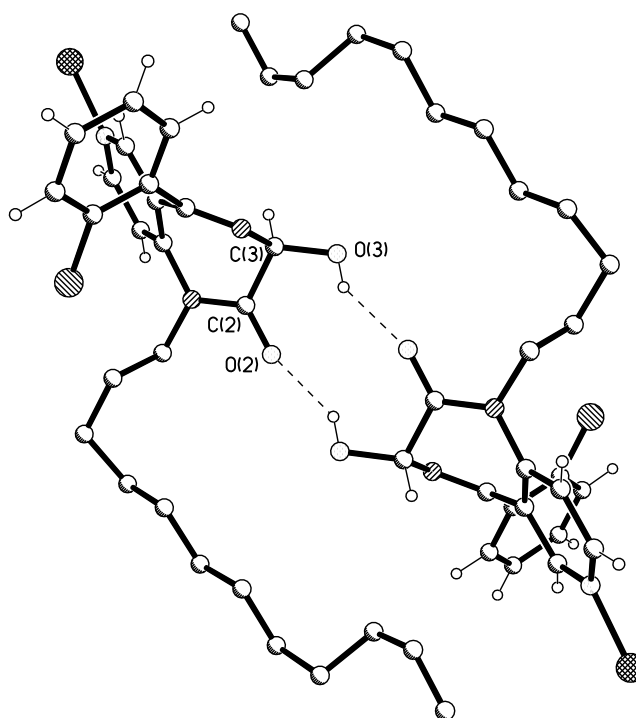


4c

Рис. 1. Молекулярная структура соединений **3c** и **4c**
(для **4c** не показана вторая позиция для разупорядоченного фрагмента)



3c



4c

Рис. 2. Димеризация молекул **3c** и **4c** в кристалле через водородные связи (атомы водорода в алифатических цепях опущены)

Геометрические параметры гетероциклов **3c** и **4c** различаются. Длины связей N(1)–C(2) и C(2)–C(3) близки к найденным в 5-фенил- и 5-(2'-хлор)-фенил-7-бром-3-гидрокси-1-метил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онах [11], где они равны в среднем 1.372 и 1.534 Å соответственно. Существенно различаются расстояния C(3)–N(4): 1.341(3) в соединении **3c** и 1.468(4) Å – в соединении **4c**. Эти значения соответствуют одинарной

связи и близки к найденным в [11] в интервале 1.454–1.460 Å. Связь N(4)–C(5) в соединении **3c** одинарная (1.469(3) Å), а в соединении **4c** – двойная (1.280(4) Å). Остальные расстояния в молекулах **3c** и **4c** аналогичны соответствующим расстояниям в других соединениях этого класса [8, 11, 12].

Т а б л и ц а 2

Избранные связи (*d*) в семичленных гетероциклах соединений **3c** и **4c**

Связь	<i>d</i> , Å		Связь	<i>d</i> , Å	
	3c	4c		3c	4c
N(1)–C(2)	1.370(3)	1.358(4)	N(4)–C(5)	1.469(3)	1.280(4)
C(2)–C(3)	1.538(3)	1.533(4)	C(5)–C(11)	1.520(3)	1.488(4)
C(2)–O(2)	1.218(3)	1.235(4)	C(11)–C(10)	1.394(3)	1.403(4)
C(3)–N(4)	1.341(3)	1.468(4)	N(1)–C(10)	1.430(3)	1.435(4)
C(3)–O(3)	1.224(3)	1.395(4)			

Т а б л и ц а 3

Избранные валентные углы (ω) в семичленных гетероциклах соединений **3c** и **4c**

Угол	ω , град.	
	3c	4c
C(2)–N(1)–C(10)	124.0(2)	122.6(3)
N(1)–C(2)–C(3)	119.0(2)	115.8(3)
O(2)–C(2)–N(1)	123.3(2)	123.3(3)
O(2)–C(2)–C(3)	117.7(2)	120.8(3)
N(4)–C(3)–C(2)	117.0(2)	106.5(2)
O(3)–C(3)–C(2)	119.1(2)	111.6(3)
O(3)–C(3)–N(4)	123.7(2)	110.9(3)
C(3)–N(4)–C(5)	120.0(2)	117.2(3)
N(4)–C(5)–C(11)	106.7(2)	124.3(3)
C(10)–C(11)–C(5)	118.0(2)	123.1(3)
C(11)–C(10)–N(1)	120.8(2)	121.1(3)

Т а б л и ц а 4

Торсионные углы (θ) в гетероциклах соединений **3c** и **4c**

Угол	θ , град.	
	3c	4c
N(4)C(3)C(2)N(1)	61.1(3)	75.5(3)
C(3)C(2)N(1)C(10)	–8.1(3)	0.9(4)
C(2)N(1)C(10)C(11)	–44.4(3)	–47.5(4)
N(1)C(10)C(11)C(5)	4.5(3)	7.4(5)
C(10)C(11)C(5)N(4)	70.4(3)	41.2(5)
C(11)C(5)N(4)C(3)	–65.3(3)	–1.7(5)
C(5)N(4)C(3)C(2)	–14.4(3)	–72.5(3)

Т а б л и ц а 5

Некоторые геометрические характеристики 7-членных гетероциклов

Соединение	θ, град.		
	θ ₁	θ ₂	θ ₃
3c	86.1	52.9	149.8
4c	85.3	36.6	118.3
Феназепам	75.4	33.8	59.8

Т а б л и ц а 6

Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов

	3c	4c
Брутто-формула	C ₂₇ H ₃₄ BrClN ₂ O ₂	C ₂₇ H ₃₄ BrClN ₂ O ₂
Молекулярная масса	533.92	533.92
T, K	100(2)	100(2)
Длина волны, Å	0.71073	0.71073
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	8.5262(5)	8.4950(2)
<i>b</i> , Å	10.7145(7)	10.8270(4)
<i>c</i> , Å	14.2342(9)	14.2250(5)
α, град.	85.567(5)	96.187(1)
β, град.	84.041(5)	102.417(2)
γ, град.	89.785(5)	92.140(2)
<i>V</i> , Å ³	1289.44(14)	1267.83(7)
<i>Z</i>	2	2
ρ _{выч} г/см ³	1.375	1.399
μ, мм ⁻¹	1.724	1.753
<i>F</i> (000)	556	556
Размеры кристалла, мм	0.4 × 0.4 × 0.05	0.3 × 0.3 × 0.1
Диапазон θ для собранных данных, град.	4.14 – 26.37	2.46 – 27.53
Диапазон индексов	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -13 ≤ <i>k</i> ≤ 11 -17 ≤ <i>l</i> ≤ 17	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18
Число рефлексов измеренных независимых	17 686 5255 [<i>R</i> _{int} = 0.0363]	10 023 5552 [<i>R</i> _{int} = 0.0310]
Число уточняемых параметров	298	293
Goof	1.054	1.005
<i>R</i> -Фактор (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	<i>R</i> ₁ = 0.0401 <i>wR</i> ₂ = 0.1029	<i>R</i> ₁ = 0.0507 <i>wR</i> ₂ = 0.1286
<i>R</i> -Фактор (по всему массиву)	<i>R</i> ₁ = 0.0471 <i>wR</i> ₂ = 0.1086	<i>R</i> ₁ = 0.0610 <i>wR</i> ₂ = 0.1345
Δρ _{max}	0.827	1.208
Δρ _{min} , eÅ ⁻³	-0.713	-0.550

Валентные углы также претерпевают некоторые изменения. Сумма углов при атомах N(1) равна 359.6(2) (**3c**) и 360.1(3)° (**4c**), что свидетельствует о малой пирамидальности атома азота. Более сильному изменению (табл. 3 и 4) подвержены углы при атоме C(3) – 117.0(2)° (**3c**), 106.5(2)° (**4c**) и при атоме C(5) – 106.7(2)° (**3c**), 124.3(3)° (**4c**). Это еще раз свидетельствует об изменении характера гибридизации атомов C(3) и C(5).

Конформация 7-членного цикла – *псевдолодка* с углами θ_1 (угол между ароматическими циклами), θ_2 (угол между N(1)C(2)N(4)C(5) и N(1)C(10)N(11)C(5)) и θ_3 (N(1)C(2)N(4)C(5) и C(10)C(3)N(4)), приведенными в табл. 5. Соединение **4c** близко по своим конформационным параметрам (табл. 6) к феназепаму [8]. Параметры соединения **3c** существенно отличаются. В соединении **3c** в алифатической цепочке торсионные углы по связям C–C близки к 180° (*транс*-конформация). В соединении **4c** часть углов переходит в *гош*-конформацию. Анализ упаковки в соединении **3c** показал, что соседние димеры связаны в ленты посредством π – π -взаимодействия, реализующегося между бромзамещенными ароматическими циклами с расстояниями между центроидами 3.34 Å. Соседние ленты взаимодействуют через водородную связь C–H...O, в которой участвуют группа CH₂ алифатической цепи и карбонильный атом кислорода в положении 2 7-членного гетероцикла. В соединении **4c** соседние димеры связаны между собой, в основном, ван-дер-ваальсовыми силами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Specord IR-75 в растворе хлороформа, спектры ЯМР ¹H – на приборе Varian WXP-300 (299 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС, при температуре 25 °С. Масс-спектры зарегистрированы методом электронного удара на масс спектрометре МХ-1321 (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С). Чистота соединений контролировалась методом ВЭЖХ, хроматограф Shimadzu LC-8A, аналитическая колонка Zorbax C 18, подвижная фаза: метанол + 2% TFA : вода + 2% TFA, 9:1. Ход реакции контролировался методом ТСХ. Тонкослойная хроматография выполнена на пластинках Silufol UV-254, в системе ацетонитрил–хлороформ–гексан, 1:1:3, проявление УФ светом при λ 254 нм.

Рентгеноструктурное исследование. Основные параметры эксперимента и расшифровки структур приведены в табл. 6. Монокристаллы соединения **3c** – бесцветные пластинки. Экспериментальный материал получен в дифрактометре KUMA CCD-4 на монохроматизированном (графитовый монохроматор) MoK α -излучении при 100 К. Всего было зарегистрировано 17 686 отражений, из которых 5255 были использованы для определения и уточнения структуры. Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программ Kuma Diffraction (Wroclaw, Poland).

Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по комплексу программ SHELX-97 [13]. Координаты атомов H найдены объективно из разностных синтезов Фурье и уточнены в модели жесткого тела.

Кристаллы соединения **4c** близки по габитусу к кристаллам соединения **3c**. Экспериментальный материал получен в дифрактометре Nonius Карра CCD при 100 К на монохроматизированном MoK α -излучении методом ϕ - ω -сканирования. Параметры элементарной ячейки уточнены по всему массиву экспериментальных данных. Рамки были интегрированы, и в интенсивности был введен лоренцовский и поляризационный фактор по программе DENZO [14]. Шкалирование и уточнение параметров ячейки было выполнено по программе SCALEPACK [14]. Поправка на поглощение не учитывалась. Методы решения структуры и уточнения подобны приведенным для соединения **3c**. В процессе уточнения установлено, что алкильный радикал разупорядочен по двум позициям с вероятностью заселения 3:1. Атомы водорода в остове молекулы найдены объективно и уточнялись в модели жесткого тела, в разупорядоченной алифатической цепи не определялись. Координаты базисных атомов депонированы в CCDC-банке, № 630346 и 630347.

7-Бром-1-додecil-5-(2'-хлор)фенил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (3c) и 7-бром-3-гидрокси-1-додecil-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (4c). К суспензии 0.5 г (1.38 ммоль) соединения **1** и 0.58 г (1.8 ммоль) додецилтозилата **2c** в 10 мл безводного диоксана прибавляют 0.52 г (3.7 ммоль) карбоната калия и перемешивают при температуре 40–50 °С в течение 10 ч. К реакционной смеси прибавляют 30 мл хлороформа и промывают водой (4 × 20 мл). Растворитель упаривают в роторном испарителе при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывают из хлороформа и дробной кристаллизацией получают бесцветные кристаллы соединений **3c** и **4c**.

Соединение 3c. Выход 0.28 г (38%), т. пл. 135–140 °С, R_f 0.4. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360 (N–H св), 3180 (N–H асс), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.72 (1H, д, J = 7.8, H-4); 6.64–7.24 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 6.16 (1H, д, J = 7.8, H-5); 4.6 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 3.6 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 1.24 (20H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 0.88 (3H, т, J = 6.7, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 532 [M⁺] (20), 503 [M – CHO]⁺ (6), 489 [M – NH–C=O]⁺ (32), 364 [M – C₁₂H₂₄]⁺ (100). Найдено, %: С 60.82; Н 6.37; N 5.16. C₂₇H₃₄BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 60.74; Н 6.42; N 5.25.

Соединение 4c. Выход 0.095 г (11%), т. пл. 97–100 °С, R_f 0.54. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3440 (O–H), 1655 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.24–7.71 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 4.96 (1H, д, J = 9.3, H-3); 4.81 (1H, д, J = 9.3, OH); 4.32 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 3.75 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 1.24 (20H, м, CH₂(CH₂)₁₀CH₃); 0.88 (3H т, J = 6.8, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 532 [M⁺] (14), 503 [M – CHO]⁺ (100), 335 [M – CHO–C₁₂H₂₄]⁺ (49). Найдено, %: С 60.67; Н 6.33; N 5.43. C₂₇H₃₄BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 60.74; Н 6.42; N 5.25.

7-Бром-5-(2'-хлор)фенил-1-цетил-1,2,4,5-тетрагидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (3d) и 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1-цетил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (4d) получают аналогично соединениям **3c** и **4c** из 1 г (2.76 ммоль) соединения **1** в виде бесцветных кристаллов.

Соединение 3d. Выход 0.65 г (40%), т. пл. 97–99 °С, R_f 0.48. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3340 (N–H св), 3175 (N–H асс), 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.83 (1H, д, J = 7.8, H-4); 6.64–7.23 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 6.15 (1H, д, J = 7.8, H-5); 4.57 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 3.58 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 1.24 (28H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 0.86 (3H, т, J = 6.7, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 588 [M⁺] (35), 559 [M – CHO]⁺ (9), 545 [M – NH–C=O]⁺ (38), 364 [M – C₁₆H₃₂]⁺ (69). Найдено, %: С 62.93; Н 7.26; N 5.02. C₃₁H₄₂BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 63.10; Н 7.17; N 4.75.

Соединение 4d. Выход 0.25 г (14%), т. пл. 87–89 °С, R_f 0.63. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3465 (O–H), 1665 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.21–7.70 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 4.95 (1H, д, J = 9.4, H-3); 4.81 (1H, д, J = 9.3, OH); 4.31 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 3.73 (1H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 1.23 (28H, м, CH₂(CH₂)₁₄CH₃); 0.86

(3H, т, $J = 6.7$, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 588 [M⁺] (23), 559 [M – CHO]⁺ (100), 545 [M – NH–C=O]⁺ (8), 364 [M – C₁₆H₃₂]⁺ (28), 335 [M – CHO–C₁₆H₃₂]⁺ (80). Найдено, %: С 63.16; Н 7.25; N 4.83. C₃₁H₄₂BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 63.10; Н 7.17; N 4.75.

7-Бром-1-гексил-5-(2'-хлор)фенил-1,2,4,5-тетрагидро-3H-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (3b) получают аналогично соединению **3c** из 1 г (2.76 ммоль) соединения **1**. После перекристаллизации из бензола выделяют 0.47 г продукта в виде бесцветных кристаллов. Выход 38%, т. пл. 196–199 °С, R_f 0.3. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360 (N–H св), 3186 (N–H асс), 1673 уширенная полоса (C=O). Спектр ЯМР ¹H, (ДМСO-d₆), м. д. (J , Гц): 7.32–7.68 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 6.45 (1H, с, H-5); 5.95 (1H, с, H-4); 4.37–4.47 (1H, м, CH₂(CH₂)₄CH₃); 4.69–4.75 (1H, м, CH₂(CH₂)₄CH₃); 1.23–1.50 (8H, м, CH₂(CH₂)₄CH₃); 0.83 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 448 [M⁺] (34), 405 [M – NH–C=O]⁺ (28), 377 [M – C₅H₁₁]⁺ (8), 364 [M – C₆H₁₂]⁺ (52). Найдено, %: С 55.32; Н 4.56; N 6.51. C₂₀H₁₉BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 55.26; Н 4.41; N 6.44.

7-Бром-1-метил-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он (4a) получают аналогично соединению **4c** из 1 г (2.76 ммоль) соединения **1**. После перекристаллизации из бензола выделяют 0.53 г продукта в виде бесцветных кристаллов. Выход соединения **4a** 51%, т. пл. 120–127 °С, R_f 0.4. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443 (O–H), 1700 уширенная полоса (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.21–7.45 (7H, м, H-6,8,9, H-3',4',5',6'); 5.02 (1H, д, $J = 9.34$, OH); 4.47 (1H, д, $J = 9.33$, H-3); 3.52 (3H с, CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 [M⁺] (10), 349 [M – CHO]⁺ (100), 334 [M – CO₂]⁺ (7). Найдено, %: С 50.56; Н 3.24; N 7.25. C₁₆H₁₂BrClN₂O₂. Вычислено, %: С 50.62; Н 3.19; N 7.38.

7-Бром-1-додецил-5-(2'-хлор)фенил-1,2,4,5-тетрагидро-3H-1,4-бенздиазепин-2,3-дион (3c) из **7-бром-3-гидрокси-1-додецил-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (4c)**. Смесь 0.1 г (0.18 ммоль) соединения **4c**, 6 мл этанола и 4 мл 30% раствора KOH перемешивают 2.5 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляют 10 мл хлороформа и промывают водой (3 × 10 мл). Хлороформ упаривают в ротормном испарителе при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из хлороформа и получают бесцветные кристаллы соединения **3c**, выход 0.095 г (95%), т. пл. 97–100 °С, R_f 0.54.

Соединение 3d получают аналогично соединению **3c** из 0.1 г (0.18 ммоль) соединения **4d** в виде бесцветных кристаллов. Выход 0.095 г (95%), т. пл. 87–89 °С, R_f 0.63.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко, *Транквилизаторы. 1,4-Бенздиазепины и родственные структуры*, В. П. Кухарь (Отв. ред.). Наукова думка, Киев, 1980, 280 с.
2. *Феназепам*, А. В. Богатский (Отв. ред.), Наукова думка, Киев, 1980, 288 с.
3. *Гидазепам*, С. А. Андронати (Отв. ред.), Наукова думка, Киев, 1992, 200 с.
4. S. A. Andronati, I. A. Prokopenko, A. S. Yavorsky, Yu. A. Simonov, A. A. Dvorkin, T. Sh. Gifeisman, V. M. Chepelev, *Pharmazie*, **43**, 730 (1988).
5. R. Ian Fryer, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 744 (1972).
6. S. C. Bell, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 1691 (1962).
7. A. Stempel, I. Douvan, E. Reeder, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **32**, 2417 (1967).
8. А. А. Карапетян, В. Г. Андрианов, Ю. Т. Стручков, А. В. Богатский, С. А. Андронати, Т. И. Коротенко, *Биоорганическая химия*, **5**, 1684 (1979).
9. G. Gilli, V. Bertolasi, M. Sacerdoti, P. A. Borea, *Acta Crystallogr.*, **B33**, 2664 (1977).

10. M. C. Etter, *Israel J. Chem.*, **25**, 312 (1985).
11. J. Lipkovskiy, K. S. Andronati, Yu. A. Simonov, V. Ch. Kravtsov, *J. Struct. Chem.*, **46**, 116 (2005).
12. J. Rambaud, A. Dubourg, J.-L. Delarbre, J. Roger, L. Maury, J.-P. Declercq, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **100**, 521 (1991).
13. G. M. Sheldrick, *SHELX-97 Release 97-2*, Univ. of Göttingen, Germany, 1998.
14. Z. Otwinowski, W. Minor, in: *Methods in Enzymology*, C. W. Carter, R. M. Swert (Eds.), Acad. Press, London, 1996, vol. 276, p. 307.

Физико-химический институт
А. В. Богатского НАН Украины,
Одесса 65080, Украина
e-mail: medchem_department@ukr.net
e-mail: victor_pavlovsky@ukr.net

Поступило 19.09.2008
После доработки 21.04.2009

^aИнститут прикладной физики АН Молдовы,
Кишинев MD-2028, Республика Молдова
e-mail: simonov@phys.asm.md

^bХимический факультет университета
им. А. Мицкевича, 60-780 Познань, Польша

^вИнститут физической химии ПАН,
Варшава, Польша
