

Ю. М. Чумаков, Ю. А. Симонов, Г. Бочелли<sup>а</sup>, М. Гданец<sup>б</sup>,  
С. В. Власюк<sup>в</sup>, В. И. Павловский<sup>в</sup>

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА  
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-3Н-1,3,4-БЕНЗОТРИАЗЕПИНА

Синтезированы три новых производных 1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепина: 7-бром-5-фенил-3-фенилкарбамоил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-он, 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-тион и 7-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-он, кристаллические структуры которых определены методом РСА.

**Ключевые слова:** бензотриазепин, водородные связи, кристаллическая структура, РСА.

Современный подход к поиску биологически активных соединений основывается на знании геометрических и конформационных параметров молекул в кристалле. Последние в дальнейшем используются в расчетных работах и при исследовании связи структура – биологическая активность.

1,4-Бензодиазепины [1] являются классом соединений, давшим медицинской практике такие известные нейротропные препараты как диазепам, нитразепам, оксазепам, лоразепам, феназепам и др. Их гетероаналогами являются 1,3,4-бензотриазепины, по данным работ [2, 3], также обладающие ценными фармакологическими свойствами. Ограниченные литературные данные о структуре 1,3,4-бензотриазепинов в кристаллах затрудняют изучение связи структура–активность для этого класса гетероциклических соединений.

В работе [4, 5] мы отмечали, что 1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепины находятся в твердом состоянии в конформации *псевдолодка*. Сходную конформацию имеет 7,9-диметил-5-диметиламино-2-фенил-3Н-1,3,4-бензотриазепин [6].

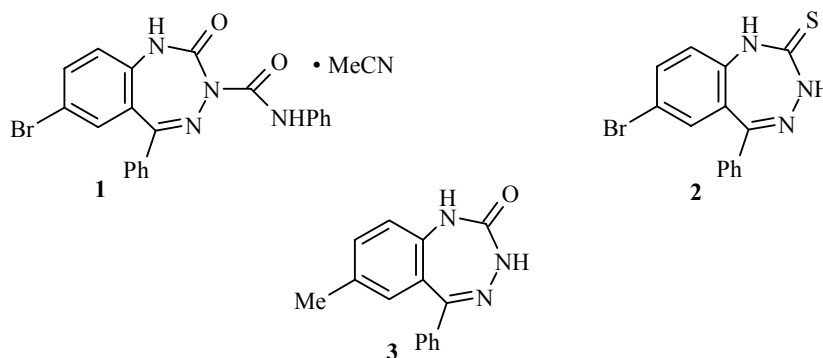
Интересны и важны также данные о кристаллической структуре этих соединений, поскольку системы связей Н и слабых межмолекулярных взаимодействий (галоген–галоген, С–Н...Х, π–π и С–Н...π) в них определяют их растворимость и, как следствие, биодоступность этих соединений.

В работе [7] проанализированы особенности взаимодействия молекулы 1,4-бензодиазепинов в кристалле и показано, что преимущественной является димеризация через амидную группу молекулы. В молекулах 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов, незамещенных в положении 1, имеются одна донорная (в положении 1) и две акцепторные группы (атом

кислорода в положении 2 и атом азота в положении 4). Молекулы

1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-онов, незамещенных в положениях 1 и 3, как правило, имеют в своем составе две донорные (положения 1 и 3) и две акцепторные группы. Последние существенно расширяют комбина-торику при организации системы водородных связей в кристалле.

Настоящая работа посвящена изучению молекулярной и кристаллической структуры производных 1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепина **1–3** методом РСА.



На рис. 1 представлены молекулярные структуры соединений **1–3** и нумерация атомов в них. Они имеют обычное для этого класса соединений строение: неплоский семичленный цикл сопряжен с замещенным бензольным фрагментом и имеет фенильный заместитель в положении 5 гетероцикла. Как и в других 1,3,4-бензотриазепинах семичленные циклы имеют конформацию *лодки* с отклонением плоскостей  $N_{(1)}C_{(10)}C_{(11)}C_{(5)}$  (А) и  $C_{(2)}N_{(3)}N_{(4)}$  (В) от плоскости "дна" –  $C_{(2)}N_{(1)}C_{(5)}N_{(4)}$  (С). Степень твистованности последнего фрагмента для соединения **1** составляет 0.034–0.041, для соединения **2** – 0.071–0.077, для соединения **3** – 0.052–0.054 Å.

Диэдральные углы между фрагментами АВ и АС для соединений **1** равны, соответственно, 36.0(3) и 60.4(3)°, для **2** – 33.7(3) и 44.9(3)°, для **3** – 31.7 и 45.4°. Между ароматическими фрагментами в соединениях **1, 2 и 3** диэдральные углы, соответственно, 58.4, 59.6 и 72.9°. Они близки к найденным в работе [4] для 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-она (**4**), где углы АВ и ВС равны 35.6 и 42.8°, угол между ароматическими циклами – 63.5°.

Отклонение от идеальной симметрии для семичленного цикла описывается параметром  $\Delta C_s$  [7], который для соединения **4** равен 20.7. Для соединения **1**  $\Delta C_s = 11.41$ , для соединения **2** – 15.29, для соединения **3** – 15.07. Ранее мы отмечали [2], что переход от 1,2-бензодиазепинов к 1,3,4-бензотриазепинам приводит к большим искажениям в семичленном цикле от  $C_s$ -симметрии. Замена во втором положении атома кислорода на атом серы практически не влияет на степень отклонения семичленного цикла от симметрии  $C_s$ .

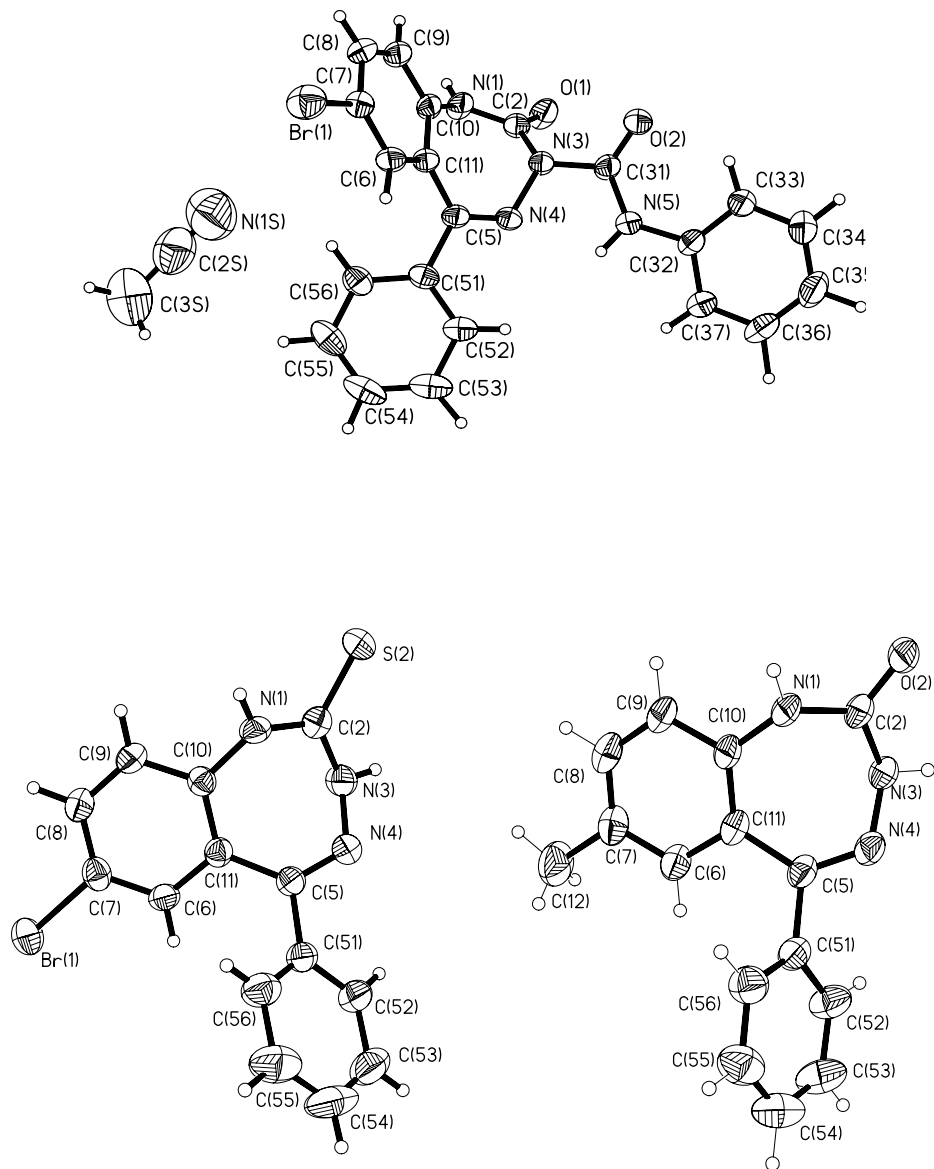


Рис. 1. Строение соединений 1, 2 и 3

**Кристаллографические данные, характеристики эксперимента и параметры  
уточнения для структур 1–3**

	1	2	3
Брутто-формула	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> S	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O
Молекулярная масса	476.33	332.22	251.28
Температура, К	293(2)	293(2)	293(2)
Длина волны, Å	0.71073	0.71073	0.71073
Сингония	Моноклиная	Ромбическая	Ромбическая
Простр. группа	<i>P2<sub>1</sub>/c</i>	<i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i>	<i>Pca2<sub>1</sub></i>
Параметры элемент. ячейки			
<i>a</i> , Å	6.8540(14)	4.7390(9)	16.392(2)
<i>b</i> , Å	25.404(5)	16.525(3)	11.896(1)
<i>c</i> , Å	12.398(3)	16.982(3)	6.918(1)
β, град	90.33(3)		
<i>V</i> , Å <sup>3</sup>	2158.7(8)	1329.9(5)	1349.1(2)
<i>Z</i>	4	4	4
Плотность (расч.), г/м <sup>3</sup>	1.466	1.659	1.237
Коеф. поглощения, мм <sup>-1</sup>	1.934	3.236	0.081
<i>F</i> (000)	968	664	528
Размеры кристалла, мм	0.2 × 0.3 × 0.4	0.25 × 0.35 × 0.4	0.25 × 0.35 × 0.3
Диапазон для собранных данных (θ°)	1.60–30.72	1.72–30.48	3.43– 25.03
Диапазон индексов собранных данных	–9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, –36 ≤ <i>k</i> ≤ 35, –17 ≤ <i>l</i> ≤ 17	–6 ≤ <i>h</i> ≤ 6, –23 ≤ <i>k</i> ≤ 22, –14 ≤ <i>l</i> ≤ 23	–15 ≤ <i>h</i> ≤ 19, –13 ≤ <i>k</i> ≤ 14, –7 ≤ <i>l</i> ≤ 8
Число измеренных рефлексов	30891	10764	6728
Число независимых рефлексов	6176 [ <i>R</i> (int) = 0.043]	10341 / 3670 [ <i>R</i> (int) = 0.046]	2082 [ <i>R</i> (int) = 0.066]
Отношение числа рефлексов к числу параметров	6176/341	3670/2	2082 / 181
Добротность уточнения по <i>F</i> <sup>2</sup>	1.037	0.899	0.997
Заключительный <i>R</i> -фактор [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0476, w <i>R</i> 2 = 0.1175	<i>R</i> 1 = 0.0397, w <i>R</i> 2 = 0.0847	<i>R</i> 1 = 0.0570, w <i>R</i> 2 = 0.1385
<i>R</i> -фактор (по всему массиву)	<i>R</i> 1 = 0.086, w <i>R</i> 2 = 0.126	<i>R</i> 1 = 0.0823, w <i>R</i> 2 = 0.0938	<i>R</i> 1 = 0.0825, w <i>R</i> 2 = 0.1567
Остаточные пики на разностном синтезе, e•Å <sup>-3</sup>	0.408 и –0.500	0.332 и –0.241	0.141 и –0.168

Межатомные расстояния (*d*) структурах 1–3

Связь	<i>d</i> , Å		
	1	2	3
N <sub>(1)</sub> –C <sub>(2)</sub>	1.355(4)	1.348(5)	1.335(5)
N <sub>(1)</sub> –C <sub>(10)</sub>	1.407(4)	1.415(5)	1.407(5)
N <sub>(3)</sub> –C <sub>(2)</sub>	1.423(3)	1.357(5)	1.378(5)
N <sub>(3)</sub> –N <sub>(4)</sub>	1.440(3)	1.416(5)	1.417(4)
N <sub>(4)</sub> –C <sub>(5)</sub>	1.292(3)	1.271(5)	1.282(4)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(11)</sub>	1.472(4)	1.479(5)	1.476(5)
C <sub>(5)</sub> –C <sub>(51)</sub>	1.496(4)	1.494(5)	1.485(5)
C <sub>(6)</sub> –C <sub>(7)</sub>	1.383(4)	1.375(5)	1.388(6)
C <sub>(6)</sub> –C <sub>(11)</sub>	1.403(4)	1.401(5)	1.413(5)
C <sub>(7)</sub> –C <sub>(8)</sub>	1.390(4)	1.376(6)	1.379(6)
C <sub>(8)</sub> –C <sub>(9)</sub>	1.372(5)	1.374(6)	1.368(5)
C <sub>(9)</sub> –C <sub>(10)</sub>	1.394(4)	1.395(6)	1.394(5)
C <sub>(10)</sub> –C <sub>(11)</sub>	1.404(3)	1.394(5)	1.392(5)
C <sub>(51)</sub> –C <sub>(52)</sub>	1.392(4)	1.400(6)	1.394(6)
C <sub>(51)</sub> –C <sub>(56)</sub>	1.393(4)	1.376(6)	1.378(6)
C <sub>(52)</sub> –C <sub>(53)</sub>	1.401(4)	1.382(7)	1.364(6)
C <sub>(53)</sub> –C <sub>(54)</sub>	1.379(6)	1.371(9)	1.376(8)
C <sub>(54)</sub> –C <sub>(55)</sub>	1.368(6)	1.369(9)	1.376(8)
C <sub>(55)</sub> –C <sub>(56)</sub>	1.397(4)	1.380(7)	1.376(6)

Межатомные расстояния, представленные в табл. 2, характерны для других соединений этого класса. В то же время характер межмолекулярных взаимодействий в соединениях 1–3 существенно различается. В формировании кристаллической структуры всех трех соединений значительную роль играют водородные связи и ван-дер-ваальсовские взаимодействия. Блокирование группы N–H в положении 3 в соединении 1 делает его по донорно-акцепторным свойствам близким к 1,4-бензодиазепинам.

В кристалле молекулы 1 объединяются в димеры двумя N<sub>(10)</sub>–H...O<sub>(1)</sub> межмолекулярными связями (рис. 2). Положение заместителя при атоме N<sub>(3)</sub> стабилизировано водородными связями N<sub>(5)</sub>–H...N<sub>(4)</sub> = 2.574(3) и C<sub>(8)</sub>–H...O<sub>(2)</sub> = 3.174(4) Å. Параметры водородных связей приведены в табл. 4. Сольватные молекулы ацетонитрила находятся в пустотах упаковки основных молекул и связаны ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями.

Молекулы соединения **2** объединены в спираль симметрии  $2_1$  водородной связью  $N_{(1)}-H$ , а группа  $N_{(3)}-H$  в формировании водородных связей участие не принимает. Таким образом, атом серы в молекуле **2** участвует в образовании одной водородной связи (рис. 3). В целом, в соединении **2**, молекулы образуют цепочки вдоль двойной винтовой оси.

Т а б л и ц а 3

Валентные углы ( $\omega$ ) в структурах 1–3

Угол	$\omega$ , град		
	1	2	3
$C_{(2)}-N_{(1)}-C_{(10)}$	125.7(2)	126.1(4)	127.0(3)
$C_{(2)}-N_{(3)}-N_{(4)}$	115.2(2)	125.7(3)	123.2(3)
$C_{(5)}-N_{(4)}-N_{(3)}$	115.6(2)	118.7(3)	119.3(3)
$N_{(1)}-C_{(2)}-N_{(3)}$	113.2(2)	117.1(4)	118.5(3)
$N_{(4)}-C_{(5)}-C_{(11)}$	124.8(2)	120.7(3)	127.6(3)
$N_{(4)}-C_{(5)}-C_{(51)}$	115.0(2)	126.5(3)	114.3(3)
$C_{(11)}-C_{(5)}-C_{(51)}$	120.2(2)	119.2(3)	118.1(3)
$C_{(7)}-C_{(6)}-C_{(11)}$	120.6(2)	121.0(4)	121.4(4)
$C_{(6)}-C_{(7)}-C_{(8)}$	120.7(3)	120.8(4)	118.3(4)
$C_{(9)}-C_{(8)}-C_{(7)}$	119.2(3)	119.4(4)	121.9(4)
$C_{(8)}-C_{(9)}-C_{(10)}$	121.2(3)	120.6(4)	120.0(4)
$C_{(9)}-C_{(10)}-C_{(11)}$	120.0(3)	120.4(4)	120.2(3)
$C_{(9)}-C_{(10)}-N_{(1)}$	118.6(2)	121.3(4)	121.4(3)
$C_{(11)}-C_{(10)}-N_{(1)}$	121.4(2)	118.3(4)	118.3(3)
$C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(6)}$	123.2(3)	122.2(3)	118.2(3)
$C_{(10)}-C_{(11)}-C_{(5)}$	121.7(2)	117.8(3)	123.2(3)
$C_{(6)}-C_{(11)}-C_{(10)}$	118.3(2)	123.0(4)	118.7(3)
$C_{(52)}-C_{(51)}-C_{(56)}$	119.4(3)	119.1(4)	117.8(4)
$C_{(52)}-C_{(51)}-C_{(5)}$	119.7(3)	119.1(4)	121.7(4)
$C_{(56)}-C_{(51)}-C_{(5)}$	120.9(3)	121.9(4)	120.5(4)
$C_{(51)}-C_{(52)}-C_{(53)}$	120.1(3)	119.0(4)	120.8(5)
$C_{(54)}-C_{(53)}-C_{(52)}$	119.5(3)	119.5(6)	120.8(5)
$C_{(55)}-C_{(54)}-C_{(53)}$	121.0(3)	120.5(6)	119.3(5)
$C_{(54)}-C_{(55)}-C_{(56)}$	120.1(3)	120.1(6)	119.9(5)
$C_{(51)}-C_{(56)}-C_{(55)}$	119.9(3)	120.1(6)	121.4(5)

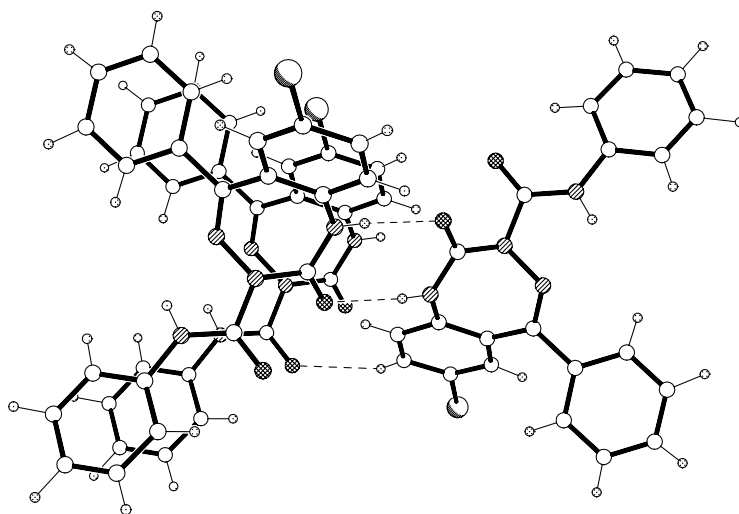


Рис. 2. Фрагмент упаковки соединения 1

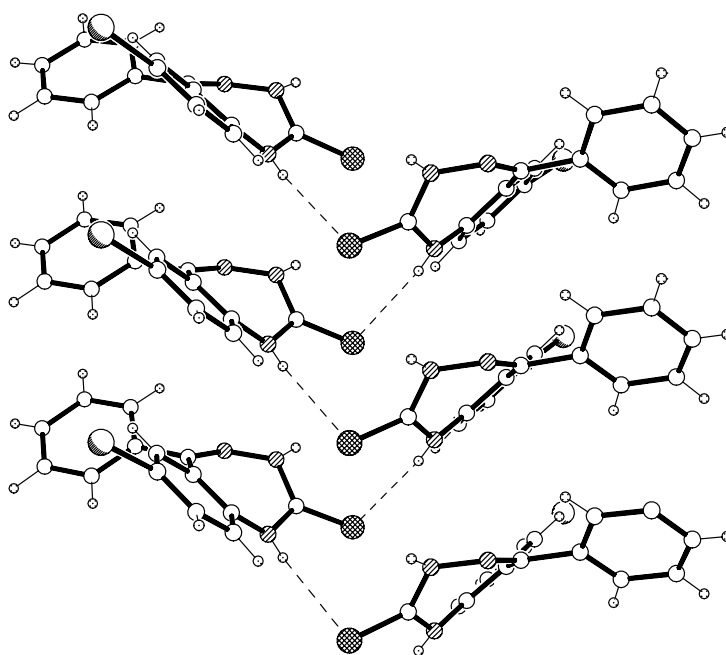


Рис. 3. Фрагмент упаковки соединения 2

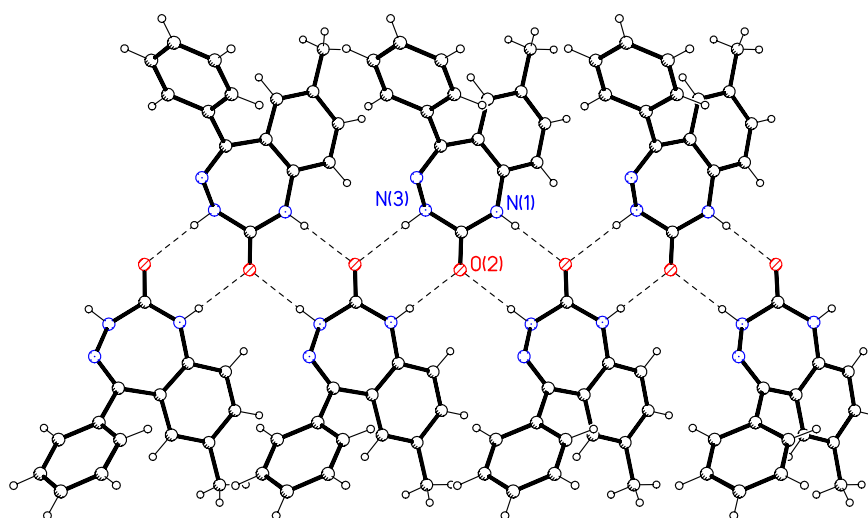


Рис. 4. Фрагмент упаковки соединения **3**

Соединение **3** за счет водородных связей N–H...O образует ленту (рис. 4). В формировании ее принимают участие обе группы N–H. В качестве акцептора выступает атом кислорода. Параметры водородных связей представлены в табл. 4. Остальные контакты носят ван-дер-ваальсов характер.

Суммируя данные по межмолекулярным взаимодействиям в соединениях **1–3**, можем утверждать, что малые изменения в молекулярной структуре ведут к существенным изменениям кристаллической структуры, что может определять биодоступность соединения.

Таблица 4

Водородные связи для структур **1, 2, 3**

Соединение	D	$d(\text{H}\dots\text{A})$	$\angle \text{DHA}$	$d(\text{D}\dots\text{A})$	A	Элемент симметрии для A
<b>1</b>	N <sub>(5)</sub>	2.12(3)	112(3)	2.574(3)	N <sub>(4)</sub>	$x, y, z$
	N <sub>(1)</sub>	2.13(4)	175(3)	2.918(3)	O <sub>(1)</sub>	$-x+1, -y+1, -z+1$
	C <sub>(8)</sub>	2.46(4)	135(3)	3.174(4)	O <sub>(2)</sub>	$-x+2, -y+1, -z+1$
<b>2</b>	N <sub>(1)</sub>	2.89(3)	171(3)	3.618(4)	S <sub>(2)</sub>	$x-1/2, -y+3/2, -z$
<b>3</b>	N <sub>(3)</sub>	2.113	175.32	2.933	O <sub>(2)</sub>	$-x+1/2, y, z-1/2$
	N <sub>(1)</sub>	2.088	176.08	2.853	O <sub>(2)</sub>	$-x+1/2, y, z+1/2$



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения **1–3** синтезировали описанными ранее методами [8–10]. Перекристаллизацию и рост кристалла проводили из раствора ацетонитрила (соединение **1**) и раствора хлороформа (соединения **2** и **3**). Это объясняет сокристаллизацию соединения **1** с молекулой растворителя.

Для рентгенодифракционного эксперимента для соединений **1** и **2** использовали Bruker AXS дифрактометр Smart с CCD детектором (MoK $\alpha$ -излучение, комнатная температура). Поправку на поглощение в интенсивности вводили по программам SHELXTL-NT V5 [11]. Структуры соединений решены прямыми методами и уточнение МНК по программам SHELX-97 [12] в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Позиции последних локализованы из разностных синтезов Фурье.

Экспериментальные данные для соединения **3** получены на дифрактометре KUMA CCD с бесформенного обломка кристалла размером 0.25×0.35×0.3 мм. При пересчете от интенсивности к  $F^2$  поглощение не учитывалось.

Основные параметры экспериментов приведены в табл. 1, межатомные расстояния и валентные углы – в табл. 2 и 3, координаты базисных атомов депонированы в CCDC (№№ 255324–255326).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Н. Я. Головенко, *Транквилизаторы. 1,4-Бенздиазепины и родственные структуры*, Наукова думка, Киев, 1980.
2. Л. В. Попова, С. В. Власюк, В. И. Павловский, Т. Л. Карасева, *Фармац. журн.*, **2**, 89 (2002).
3. Т. Л. Карасева, Л. В. Попова, С. В. Власюк, В. И. Павловский, С. А. Андронати, *Фармац. журн.*, **2**, 61 (2003).
4. С. В. Власюк, В. И. Павловский, С. А. Андронати, М. Гданец, Ю. А. Симонов, *XTC*, 1235 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1077 (2000)].
5. С. А. Андронати, Ю. А. Симонов, А. А. Дворкин, Т. Ш. Гифейсман, В. И. Павловский, А. С. Яворский, *Изв. АН Молдовы*, № 3, 16 (1990).
6. P. F. Lindley, G. V. Boyd, G. A. Nicolaou, *Acta Crystallogr.*, **C46**, 1693 (1990).
7. G. Gilli, B. A. Borea, V. Bertolasi, M. Secerdoti, *Molecular Structure and Biological Activity*, J. F. Griffin, W. L. Duax (Eds.), Elsevier Sci. Publ. Co., Inc., 1982, p. 259.
8. T. Ishiywaka, M. Sano, K. Isagawa, Y. Fushizaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 135 (1970).
9. S. Toyoshima, T. Morishita, T. Nakamura, Jpn. Pat. 7011147; *Chem. Abstr.*, **73**, 25545 (1970).
10. S. Toyoshima, T. Morishita, T. Nakamura, Jpn. Pat. 7011148; *Chem. Abstr.*, **73**, 25544 (1970).
11. Bruker Axs Inc., 6300 Enterprise Lane, Madison, WI 53717-1173, USA.
12. G. M. Sheldrick, *SHELX-97*. Program for the Refinement of Crystal Structure, Univ. of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

Институт прикладной физики  
Республики Молдова, Кишинев 277028  
e-mail: simonov.xray@phys.asm.md  
<sup>a</sup>IMEM-CNR, Parma, Italy  
e-mail: bocelli@unipr.it

Поступило 13.01.2005

<sup>b</sup>Химический факультет Университета  
им. А. Мицкевича, Познань, Польша  
e-mail: mg31@krystal.amu.edu.pl

<sup>в</sup>Физико-химический институт  
им. А. В. Богатского НАН Украины,  
Одесса 270080  
e-mail: physchem@paco.net