

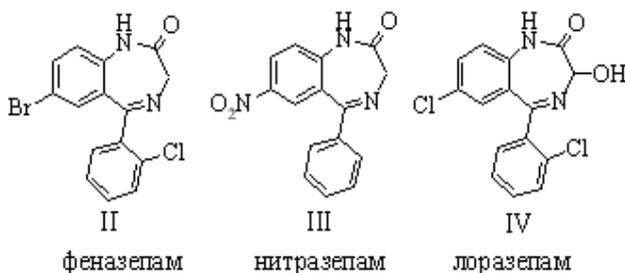
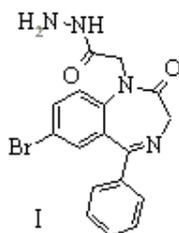
УДК 547.89:548.737

Ю.А. Симонов, В.И. Павловский, М. Гданец, Ю.М. Чумаков, С.А. Андронати
КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ГИДАЗЕПАМА

Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая и молекулярная структура селективного анксиолитика — 1-гидразинокарбонилметил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (гидазепам). Показано, что для молекулы гидазепам в кристалле реализуются только межмолекулярные водородные связи с образованием 10-членного псевдоцикла $-O(1)-C(13)-N(14)-N(15)-H...O(1)-C(13)-N(14)-N(15)-H-$. Дополнительно в кристалле реализованы $C(8)-H...Br$ невалентные взаимодействия.

1-Гидразинокарбонилметил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он — гидазепам I — селективный анксиолитик, применяющийся в медицинской практике в качестве дневного транквилизатора [1, 2].

Гидазепам I, в отличие от многих препаратов 1,4-бенздиазепиновой природы, используемых в медицинской практике, имеет невысокий аффинитет к центральному бенздиазепиновым рецепторам и сравнительно высокий аффинитет к митохондриальным бенздиазепиновым рецепторам. В связи с этим представляет интерес изучение структурных отличий гидазепам от других транквилизаторов (II—IV) [3—5], широко применяющихся в медицинской практике. Ранее [1, 2] строение молекулы гидазепам было изучено методами ИК-, УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР (1H и ^{13}C). С целью более детального изучения конформационных особенностей гидазепам был выращен его монокристалл и выполнено рентгеноструктурное исследование.



Для эксперимента отобран бесцветный кристалл

призматического габитуса с линейными размерами 0.5×0.5×0.3 мм. Определение параметров элементарной ячейки и сбор дифракционных данных проведен в дифрактометре KUMA CCD-4 на MoK_{α} -излучении при температуре 130 К. Кристалл находился на расстоянии 60 мм от CCD детектора. Всего в 4 сериях измерений были зарегистрированы интенсивности с 488 рамок (frames) с интервалом сканирования по углу внутри рамки 0.75° , время регистрации одной рамки — 5 с.

Экспериментальные данные обработаны с помощью программ фирмы KUMA Diffraction (Вроцлав, Польша), при этом вводилась поправка на поглощение в кристалле.

Структура решена в рамках комплекса программ SHELXS97 [6] и уточнена в анизотропном варианте для неводородных атомов. Атомы водорода найдены объективно и уточнялись в изотропном приближении с фиксированным $U_{изотр}$ равным $1.2 U_{экви}$ связанного с ними неводородного атома. Уточнение проведено в рамках комплекса программ SHELXL-93 [7]. Основные характеристики эксперимента и уточнения структуры приведены в табл. 1, координаты базисных атомов депонированы в Кембриджском банке структурных данных, CCDC № 616630.

В кристалле отдельные молекулы гидазепам I связаны в каркасную структуру посредством системы водородных связей (рис. 1). Наиболее короткой из них является $N(14)-H...O(2)$, равная $2.882(3) \text{ \AA}$, которая объединяет за счет оси 2_1 отдельные молекулы в цепи, направленные вдоль оси b кристалла. Терминальный атом азота $N(15)$ гидразидной группы участвует в двух Н-связях. Через водородную связь $N(15)-H...N(4) — 3.292(3) \text{ \AA}$ молекулы объединены в цепи, направленные вдоль

Т а б л и ц а 1

Кристаллографические характеристики и детали эксперимента для гизазепама

Эмпирическая формула	$C_{17}H_{15}BrN_4O_2$
Молекулярный вес	387.24
Температура, К	130(2)
Длина волны, Å	0.71073
Сингония, пр.гр.	Моноклинная, $C2/c$
Параметры элементарной ячейки	$a = 23.625(5)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.907(2)$ Å, $\beta = 92.60(3)^\circ$ $c = 13.358(3)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
V , Å ³	3123.3(12)
Z	8
Плотность (вычисленная), мг/мм ³	1.647
Коэффициент поглощения, мм ⁻¹	2.651
$F(000)$	1568
Размеры кристалла, мм	0.5×0.5×0.3
Диапазон θ для сбора данных, град	3.45–29.14
Диапазон индексов собранных данных	$-16 \leq h \leq 16$, $-13 \leq k \leq 8$, $-17 \leq l \leq 18$
Собрано рефлексов/независимых рефлексов	6276/2717
Комплектность по углу θ	$[R_{int} = 0.0543]$ 64.5 %
$GOOF$	1.023
R -фактор $[I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0405$, $wR_2 = 0.1117$
R -фактор по всем отражениям	$R_1 = 0.0465$, $wR_2 = 0.1164$
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$, eÅ ⁻³	0.467, 0.990

оси c кристалла. В целом образуются водородно-связанные сетки, объединенные за счет центра симметрии (связь N(15)–H...O(1)) в трехмерный каркас. При образовании centrosymmetric фрагмента в кристалле образуется 10-членный псевдоцикл — O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H...O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H—. Дополнительно в кристалле реализованы C(8)–H...Br невалентные взаимодействия (рис. 2). Расстояния C...Br = 3.657, H...Br = 3.032 Å.

Молекулярная структура соединения I подобна другим соединениям класса 1,4-бензодиазепинов. Семичленный гетероцикл соединен с бромбензогруппой. Фенильный радикал в 5-м положении составляет с бромбензогруппой диэдральный угол 66.7°. В феназепаме II соответствующий угол равен 75.4° [3], в соединениях III и IV — 62.6°, 59.5° и 78° [4, 5]. Семичленный цикл имеет конформацию ванны с диэдральными углами между фрагментом N(1)C(2)N(4)C(15) и N(4)C(3)C(2) —

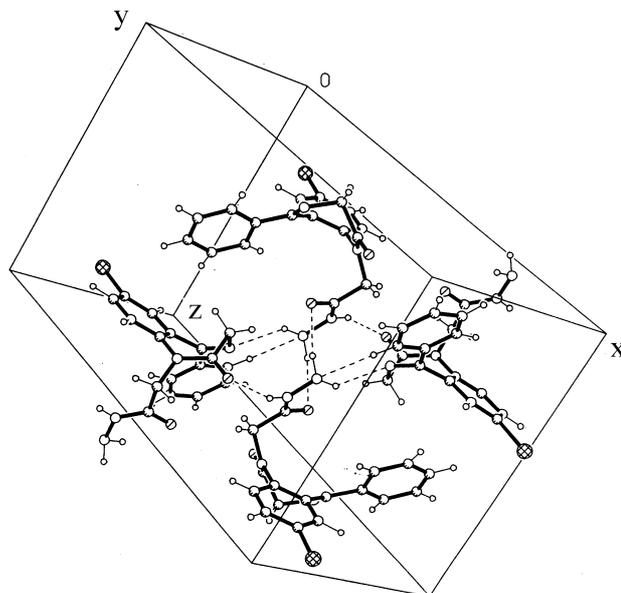


Рис. 1. Фрагмент упаковки молекул гизазепама I в кристалле.

Т а б л и ц а 2

Основные длины связей (d) и углы (ω) для гизазепама

Связь	d , Å	Угол	ω , град
N(1)–C(2)	1.377(4)	C(2)–N(1)–C(10)	122.4(3)
N(1)–C(10)	1.418(5)	C(2)–N(1)–C(12)	118.9(3)
N(1)–C(12)	1.472(4)	C(10)–N(1)–C(12)	117.7(3)
C(2)–O(2)	1.223(5)	O(2)–C(2)–N(1)	122.3(3)
C(2)–C(3)	1.517(5)	O(2)–C(2)–C(3)	123.5(3)
C(3)–N(4)	1.476(4)	N(1)–C(2)–C(3)	114.2(4)
N(4)–C(5)	1.281(4)	N(4)–C(3)–C(2)	106.3(2)
C(5)–C(51)	1.488(4)	C(5)–N(4)–C(3)	116.7(2)
C(5)–C(11)	1.496(4)	N(4)–C(5)–C(51)	118.6(2)
C(7)–Br(1)	1.880(4)	N(4)–C(5)–C(11)	123.7(3)
C(10)–C(11)	1.409(5)	N(1)–C(12)–C(13)	107.6(2)
C(12)–C(13)	1.531(4)	O(1)–C(13)–N(14)	123.3(3)
C(13)–O(1)	1.235(3)	O(1)–C(13)–C(12)	120.6(3)
C(13)–N(14)	1.332(4)	N(14)–C(13)–C(12)	116.1(2)
N(14)–N(15)	1.423(3)	C(13)–N(14)–N(15)	121.7(2)

62.8° и N(1)C(5)C(10)C(11) — 38.0°. Значения этих углов указывают на меньшую “глубину” ванны, чем в нитразепаме [4], в молекуле которого эти углы составляют 60.3° и 32.3° соответственно. Отметим малую твистованность ванны. Выход атомов, определяющих ее среднюю плоскость, не превыша-

ет 0.027 Å. Характеристикой семичленных циклов является величина ΔC_s — степень отклонения симметрии от C_s . Для ее расчета был использован критерий Дьюэкса [8]: $\Delta C_s = [1/5(T_1^2 + T_4^2 + T_6^2 + (T_2+T_3)^2 + (T_5+T_7)^2)]^{1/2}$, где T_1-T_7 — внутрициклические торсионные углы, начиная со связи N(1)–C(2). Эта величина равна 4.66°, что больше, чем в феназепаме (3.6°) и лоразепаме (3.1° и 2.9° для двух независимых молекул). Все параметры конформации молекулы гизазепама соответствуют критериям, предложенным [8, 9] для биологически активных молекул 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов.

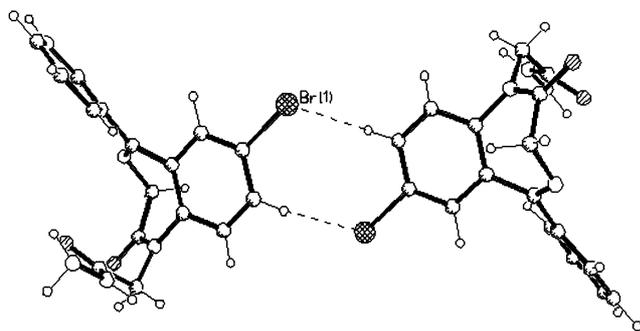
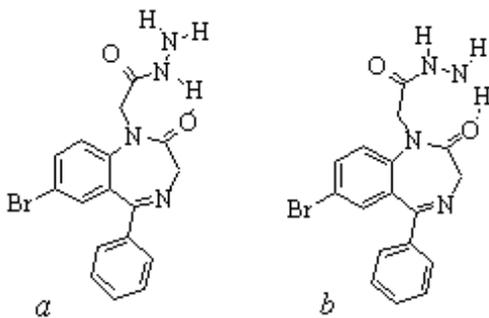


Рис. 2. Невалентные взаимодействия C–H–Br между молекулами I.

Межатомные расстояния и валентные углы близки к найденным в других молекулах 1,4-бензодиазепинового ряда [3–5] (табл. 2).

Методом молекулярной механики проведены расчеты подвижности заместителя при атоме азота N(1) в предположении реализации внутримолекулярных N(15)–H...O(2) или N(14)–H...O(2) водородных связей с образованием следующих дополнительных псевдоциклов *a* и *b*:



Поиск предполагаемых конформаций выполнен по программе HyperChem методом Монте-Карло варьированием торсионных углов по связям N(1)–C(12) и C(12)–C(13) (рис. 3). Для найден-

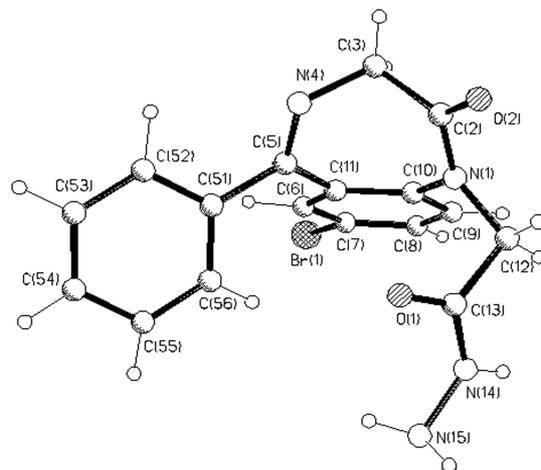


Рис. 3. Конформация молекулы гизазепама, рассчитанная по программе HyperChem методом Монте-Карло.

ного конформера значения соответствующих торсионных углов составляют 102.47° и –68.72°, а наименьший H...O(2) контакт (3.25 Å) наблюдается для водорода при атоме азота N(14). Таким образом, согласно проведенным расчетам, псевдоцикл с H-связью между гидразидной группой и карбонильным атомом кислорода не образуется. Расчетные данные близки к данным, полученным методом рентгеноструктурного анализа.

Результаты работы можно рассматривать как подтверждение ранее высказанного предположения [1], что фармакологический спектр гизазепама в значительной степени определяется активностью его метаболитов.

РЕЗЮМЕ. Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено кристалічну і молекулярну структуру селективного анксиолітика — 1-гідразинокарбонілметил-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-она (гізазепам). Показано, що для молекули гизазепама в кристалі реалізуються тільки міжмолекулярні водневі зв'язки з утворенням 10-членного псевдоциклу –O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H...O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H–. Додатково у кристалі реалізовані C(8)–H...Br невалентні взаємодії.

SUMMARY. Crystal and molecular structure of selective anxiolytic 1-hydrazinocarbonilmethyl-7-brom-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (gidazepam) was established by the X-ray analysis. It has been shown that only intermolecular hydrogen bonds with formation of 10-membered pseudocycle –O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H...O(1)–C(13)–N(14)–N(15)–H– are realized in crystal for gidazepam molecule. C(8)–H...Br nonvalent interactions were realized in crystal additionally.

1. Андронаті С.А., Воронина Т.А., Головенко Н.Я. и др. Гидазепам. - Киев: Наук. думка, 1992.
2. Горбатюк В.Я., Шапиро Ю.Е., Якубовская Л.Н., Андронаті С.А. // Хим.-фарм. журн. -1996. -30, № 9. -С. 51—53.
3. Караетян А.А., Андрианов В.Г., Стручков Ю.Т. и др. // Биоорганическая химия. -1979. -5, № 11. -С. 1684—1690.
4. Gilli G., Bertolasi V., Sacerdoti M., Borea P.A. // Acta Cryst. -1977. -B33. -P. 2664—2667.
5. Rambaud J., Delarbre J.L., Pauvert B. et al. // Ibid. -1987. -B43. -P. 2195—2199.
6. Sheldrick G.M. SHELX97. Program for the solution of crystal structure. -University of Gottingen, Germany, 1997.
7. Sheldrick G.M. SHELXL93. Program for the refinement of crystal structure. -University of Gottingen, Germany, 1993.
8. Gilli G., Borea P.A., Bertolasi V., Secerdoti M. Molecular Structure and Biological activity / Ed. J.F. Griffin, W.L. Duax. -Els. Scend Publ. Co. In.,1982. -P. 259—276.
9. Hamor T.A., Martin L.L. X-ray crystallography and drug action. -Oxford: Clarendon Press, 1984.

Институт прикладной физики АН Республики Молдова, Кишинев
 Физико-химический институт им. А.В. Богатского
 НАН Украины, Одесса
 Университет им. А. Мицкевича, Познань, Польша

Поступила 16.12.2005,
 вторично — 08.02.2009

УДК 542.952.1:547.379.53:541.127

В.В. Кравченко, А.Ф. Попов, А.Ф. Луцюк, А.А. Котенко

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ АРИЛСУЛЬФОНИЛАММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ С ТРЕТИЧНЫМИ АМИНАМИ И N-ОКСИДАМИ АМИНОВ

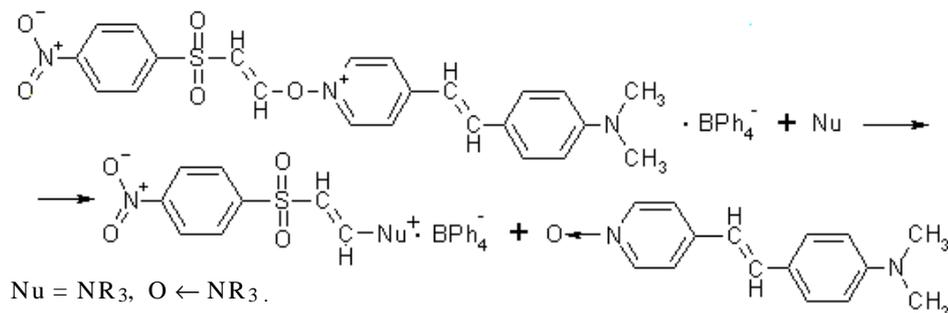
Изучена кинетика замещения оксипиридиниевой группы в арилсульфонилвинилоксипиридиниевых солях третичными аминами и N-оксидами аминов. На основе полученных данных о характере влияния эффектов структуры в третичных аминах и их N-оксидах и температуры на скорость указанных обменных процессов и сопоставления их с данными для реакций аминолитиза активированных винилгалогенидов установлен двустадийный механизм S_NVin -замещения для обменных процессов с участием винилониевых солей.

В продолжение работ по изучению кинетики и механизма реакций несимметричного фрагментарного обмена в винилониевых солях [1, 2] представляло интерес количественно оценить влияние структурных факторов в молекуле нуклеофила и температуры на скорость их протекания. С этой целью была изучена кинетика реакций *транс*- β -(4-нитрофенилсульфонил)винил-4-[(4-N,N-диметил)стирил]пиридиний-N-оксида тетрафенилбо-

рата с третичными аминами и N-оксидами в ацетонитриле при 25—45 °С (схема).

Константы скорости второго порядка (первого по каждому из реагентов) для всех исследованных реакций с участием третичных аминов и N-оксидов аминов приведены в таблице. Кроме того, в таблице для сравнения представлены аналогичные данные для взаимодействия *транс*- β -(4-нитрофенилсульфонил)винил-4-[(4-N,N-диметил)стирил]пиридиний N-оксида тетрафенилбората с рядом первичных и вторичных аминов.

Сопоставление полученных результатов показывает, что структура нуклеофила (Nu) существенно влияет на его реакционную способность в рас-



© В.В. Кравченко, А.Ф. Попов, А.Ф. Луцюк, А.А. Котенко, 2009