

УДК 547.89 : 616.89—072.8

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ХИМИИ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

A. B. Богатский и С. А. Андронати

Производные 1,4-бенздиазепина нашли широкое применение в качестве лекарственных препаратов типа малых транквилизаторов. Кроме того, соединения этого класса являются интересными объектами для изучения проблем стереохимии, таутомерии, взаимного влияния атомов в гетероциклических системах, а также для нахождения связи между фармакологической активностью и строением. В приводимом обзоре рассмотрены способы получения, химические свойства 1,4-бенздиазепинов, а также их дигидро- и тетрагидропроизводных, стереохимия и область применения этих веществ.

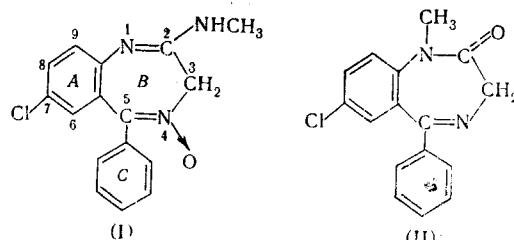
Библиография — 195 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	2217
II. Методы синтеза 1,4-бенздиазепиновых систем	2218
III. Стереохимия 1,4-бенздиазепинов	2234
IV. Свойства 1,4-бенздиазепинов	2236
V. Применение 1,4-бенздиазепинов	2251

I. ВВЕДЕНИЕ

Химия 1,4-бенздиазепинов вызывает с каждым годом все больший интерес исследователей. Дело в том, что 7-хлор-5-фенил-2-метиламино-3Н-1,4-бенздиазепин-4-оксид [хлордиазепоксид, либриум, элениум, тимозин (I)]^{1, 2}, 7-хлор-5-фенил-1-метил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-он [диазепам, валиум, седуксен (II)]³ и их производные оказались исключительно эффективными транквилизаторами нового типа⁴:



С другой стороны, выявилось своеобразие химических превращений этих систем, их стереохимии и таутомерии. Круг исследований, проведенных к настоящему времени, охватывает системы, подобные (I) и (II) с различными заместителями в кольцах A, B и C, системы с небензольными заместителями в положении 5, тетрагидропроизводные, а также различные функциональные производные 1,4-бенздиазепинов. Опубликован один обзор по химии 1,4-бенздиазепинов, охватывающий литературу по 1963 г.⁴ В общих обзорах по диазепинам⁵ и по бенздиазепинам⁶ совер-

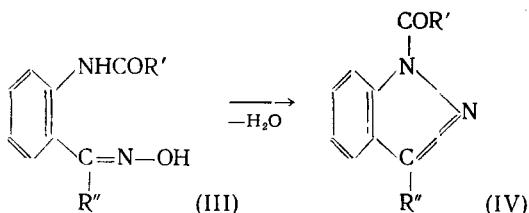
шенно не затронут ряд вопросов, например, проблема стереохимии 1,4-бенздиазепинов и их таутомерии. К тому же к настоящему времени накопился значительный новый материал, который не вошел в предыдущие обзоры. Более того, хотя первое производное 1,4-бенздиазепина, а именно, 4-(N-фенилацетамидо)-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3,5-дион, синтезировано еще в 1904 г. Гертнером⁷, но по-существу, химия этих структур развилась только за последние 10 лет. Настоящий обзор включает библиографию до 1969 г. включительно.

III. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

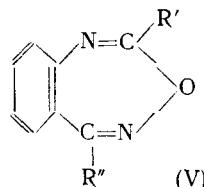
1. 3Н-1,4-Бенздиазепины

Полностью ненасыщенные 1,4-бенздиазепины впервые синтезированы в 1959 г. Штернбахом с сотрудниками. Этому предшествовала довольно длинная предыстория.

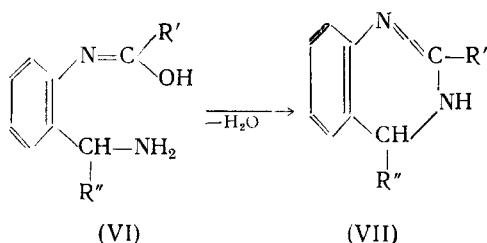
В 1891 г. Ауверс и Мейенбург⁸ сообщили, что при взаимодействии оксимов *o*-амидацето- и -бензофенононов (III) с бекмановской смесью происходит отщепление воды с образованием ацилиндазолов (IV). Однако эти «ацилиндазолы» не омылялись, как этого нужно было ожидать, до индазолов, а превращались при гидролизе обратно в ацетамидооксимы, что ставило под сомнение предложенную структуру (IV):



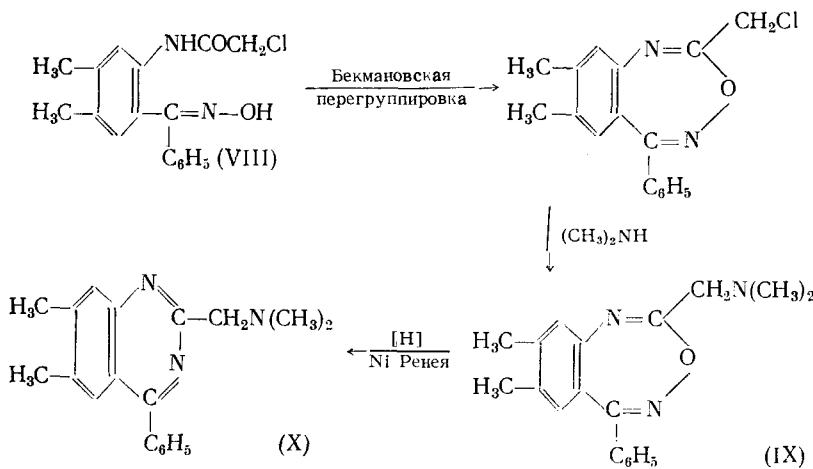
Спустя три года Бишлер⁹ предложил для этих веществ формулу (V), относящую их к классу бензоксадиазепинов. Эта формула была принята всеми исследователями, в том числе и самим Ауверсом, хотя последний считал, что структура (V) доказана недостаточно строго¹⁰.



В 1954 г. Рид и Штальгофен¹¹ обнаружили, что бензоксадиазепины над никелем Ренея присоединяют две молекулы водорода, превращаясь в дигидрохиназолины. Эти авторы предположили, что соединение (V) гидрируется до продукта (VI), который, отщепляя воду, превращается в дигидрохиназолин (VII):

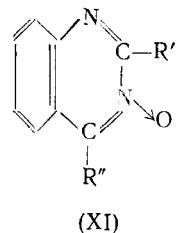


Почти одновременно Штернбах с целью получения структур типа (IX), т. е. бензоксациазепинов с основными заместителями, провел синтез по схеме:



Но продукт (IX) при восстановлении по Риду и Штальгофену, вместо ожидаемого 3,4-дигидрохиназолина типа (VII) дал с хорошим выходом хиназолин (X).

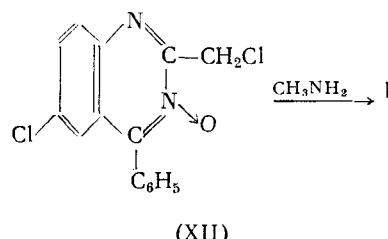
Опираясь на работы Шмитца¹², Катрицкого¹³ и других в области химии гетероциклических N-окисей, Штернбах установил, что соединения Ауверса имеют строение N-окисей хиназолинов (XI):



(XI)

Об этом говорило наличие интенсивной полосы поглощения в области 1318—1290 cm^{-1} , которую обычно приписывают связи $\text{N}\rightarrow\text{O}$ ¹⁴. Вскоре структура (XI) была окончательно доказана и химическим путем¹⁵.

При действии метиламина на 2-хлорметил-6-хлор-3-окись хиназолина (XII) Штернбах получил соединение, изомерное ожидавшемуся 2-метиламино-6-хлор-3-оксидохиназолину, но отличающееся УФ- и ИК-спектрами. Более детальное исследование показало, что это 4-окись-7-хлор-5-фенил-2-метиламино-3Н-1,4-бенздиазепин (I, тривиальное название — хлордиазепоксид *).



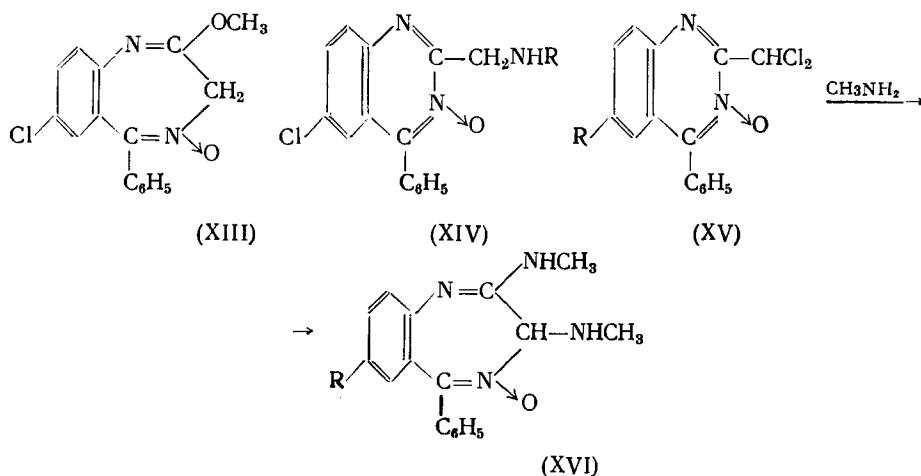
(XII)

* Под названиями либрин (или либриум), элениум применяется солянокислая соль хлордиазепоксида.

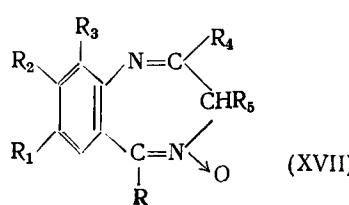
По мнению Штернбаха⁴, перегруппировка, осуществляющаяся в ходе взаимодействия **XII** с метиламином, протекает в три стадии. Атом углерода в положении 2 хиназолина (**XII**) имеет частичный положительный заряд благодаря индукционному влиянию $N\rightarrow O$ -группы. Первой стадией является нуклеофильная атака метиламина на этот атом углерода. Вторая стадия включает разрыв связи C—N между 2-С атомом и N-оксидным азотом. Третья стадия — образование новой C—N-связи между амино-оксидным азотом и метиленовым углеродом с элиминированием иона хлора. Именно на этой, третьей стадии, образуется семичленный цикл.

Такая же перегруппировка с расширением цикла имеет место при взаимодействии **XII** с аммиаком, первичными алифатическими аминами^{2, 16}, гидразином¹⁷ и метилатом натрия¹⁸. В последнем случае образуется 7-хлор-2-метокси-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин-4-оксид (**XIII**), который получается также при действии диазометана на соединение (**XXVIII**)^{18, 19}.

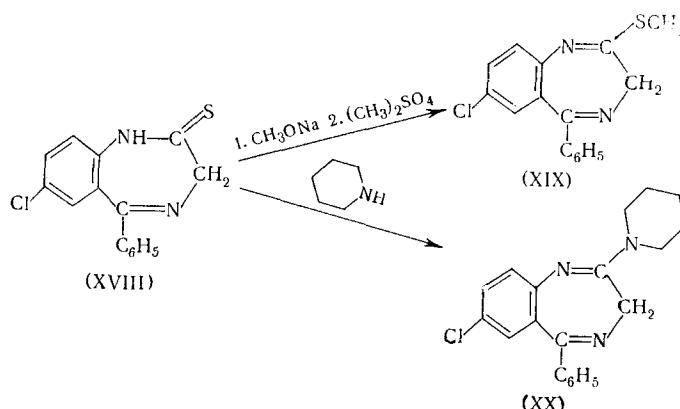
В некоторых случаях реакция **XII** с первичными аминами дает также в качестве побочных продуктов 2-аминометилхиназолины (**XIV**)²⁰. Подобная реакция с вторичными аминами приводит к аминохиназолинам. В случае диэтиламина и пиридина образуется только нормальный продукт замещения. Реакция 2-дихлорметилхиназолинов (**XV**) с метиламином приводит к *бис*-метиламинопроизводным 1,4-бенздиазепина (**XVI**)²¹:



Необходимым условием перегруппировки является наличие N-оксидной группы. Хиназолины без этой группы реагируют с аминами, образуя продукты замещения. Не претерпевают также перегруппировки хиназолины с электронодонорными заместителями в положениях 6 и 8. Описанный метод позволил синтезировать N-окси-3Н-1,4-бенздиазепинов (XVII) с большим числом разнообразных заместителей^{1, 2, 15-37}.



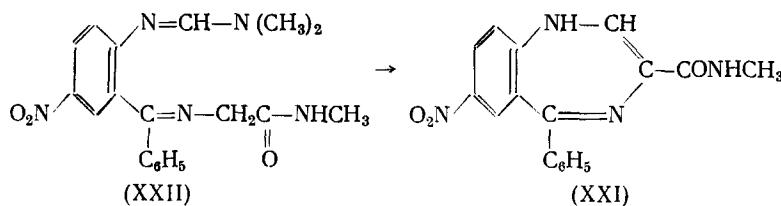
3Н-1,4-Бенздиазепины без N-оксидной группы могут быть получены восстановлением соответствующих N-окисей либо реакцией 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-тионов с аминами или алкилирующими средствами³⁸.



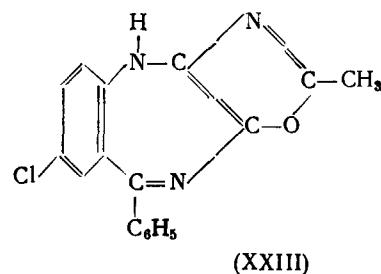
Как уже сказано, производные 1,4-бенздиазепинов отличаются от изомерных им хиназолинов ИК- и УФ-спектрами. В ИК-спектрах 1,4-бенздиазепинов имеется сильная полоса поглощения в области 1620—1605 cm^{-1} и вторая интенсивная полоса в области 1590—1580 cm^{-1} , в то время как хиназолины дают в этой области лишь две слабых полосы² при 1605 и 1550 cm^{-1} .

2. 1Н-1,4-Бенздиазепины

Известны всего лишь два соединения этого ряда. Одно из них — (XXI) получено циклизацией соответствующего дииамина (XXII)³⁹:

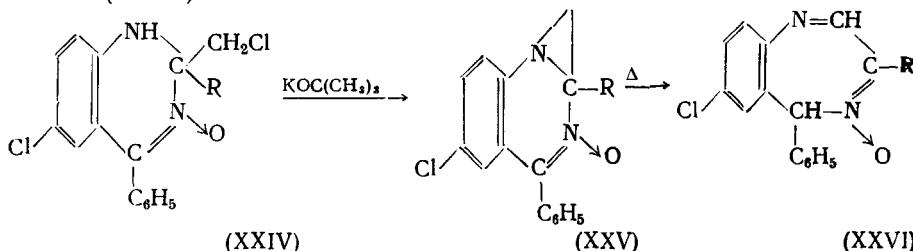


Другое производное (XXIII) образуется в качестве побочного продукта при ацетилировании 4-окиси 2-амино-7-хлор-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепина:



3. 5Н-1,4-Бенздиазепины

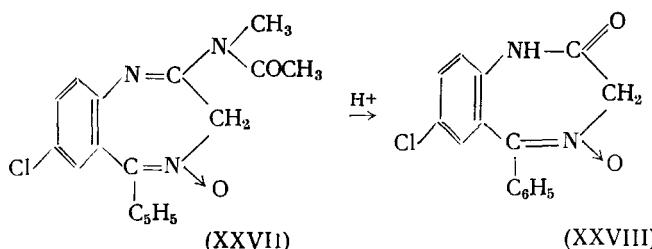
3-Окиси дигидрохиназолинов типа (XXIV) при действии *трет*-бутилата калия образуют N-окиси азиридохиназолинов^{40, 41} (XXV); последние легко изомеризуются при нагревании в соединения типа 5Н-1,4-бенздиазепинов (XXVI):



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

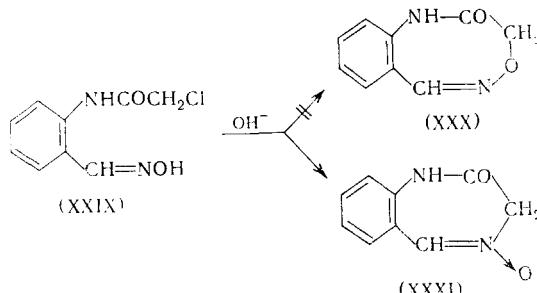
4. 1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины

При действии на ацетильное производное хлордиазепоксида (XXVII) минеральной кислотой в мягких условиях образуется продукт гидролиза (XXVIII)²², идентичный веществу, которое получается при длительном стоянии на холду раствора солянокислой соли соединения (I) *. Щелочного гидролиза ацетильного производного приводит к исходному 1,4-бенздиазепину (I):



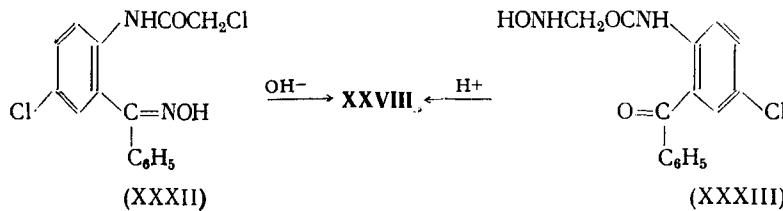
Подобные соединения легко получаются при взаимодействии 3-окиси 6-хлор-2-хлорметил-4-фенил-хиназолина со щелочью^{44, 45}. Этот процесс подобен вышеописанной перегруппировке, имеющей место в ходе получения соединений типа (I) из соответствующих хиназолинов. В этом случае нуклеофильным атакующим реагентом является ион гидроксила⁴⁵.

Действуя щелочью на 2-хлорацетамидобензаль- β -оксим (XXIX) Аувэрс⁴² получил вещество, которому приписал строение бензоксадиазина (XXX); однако позже было показано, что это вещество является 4-окисью 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (XXXI)⁴⁷:

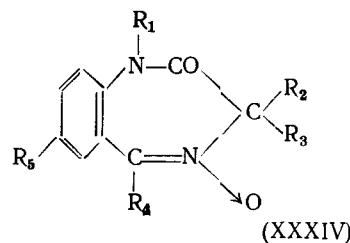


* Это соединение, как и 4-окись 7-хлор-2-амино-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепина, являются продуктами метаболизма либринума в организме человека и собаки⁴³.

В этих условиях 2-хлорацетамидо-5-хлор-бензофенон- β -оксим (XXXII) циклизуется в N-окись (XXVIII)⁴², которая образуется также из гидроксиламинопроизводного (XXXIII) в кислой среде⁴⁸⁻⁵¹:



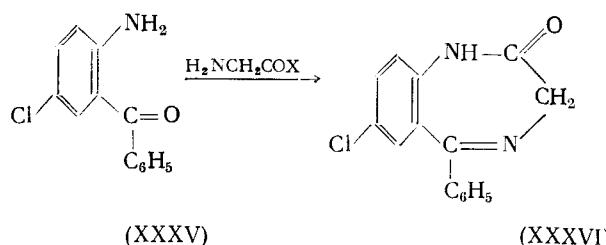
Этими методами синтезирован ряд гомологов и аналогов соединения (XXVIII) общей формулы (XXXIV)^{22, 44-53}:



При дезоксидировании 4-окиси 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-1-метил-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она получено соединение (II), которое также оказалось транквилизатором, и получило тривиальное название диазепам. Высокая активность такого рода веществ дала толчок к синтезу аналогов и гомологов соединения (II).

Известно несколько способов получения 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, исходя из ароматических и жирноароматических *o*-амино-кетонов.

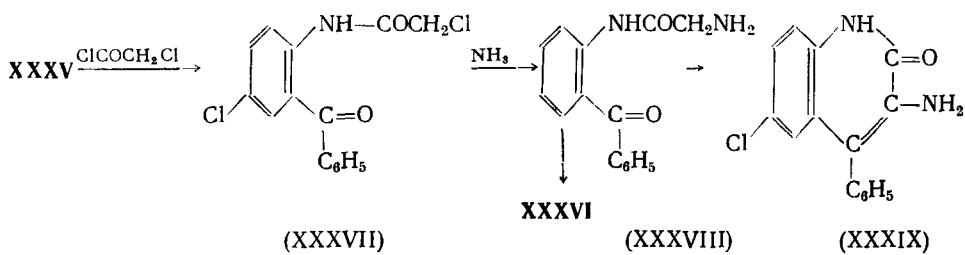
Наиболее простым путем синтеза является конденсация *o*-амино-бензофенонов с глицином или его хлорангидридом либо хлоргидратом его этилового эфира^{3, 54-56}:



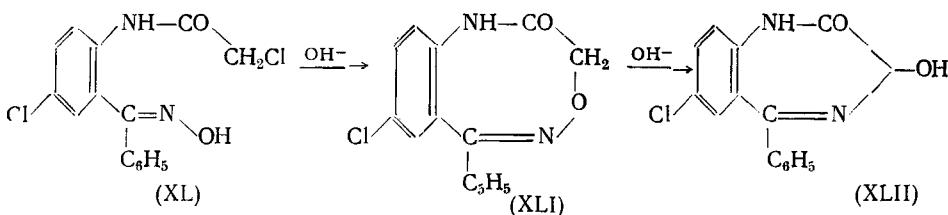
Иногда аминогруппу в глицине защищают карбобензокси- или фталильной группировкой^{44, 57-60}.

Описаны случаи, когда получают сначала галоидациетамидобензофенон (XXXVII), который затем превращают в аминопроизводное (XXXVIII) и циклизуют в (XXXVI)^{3, 23, 44, 61}. Иногда при этом в качестве побочного продукта образуется дигидрохинолон (XXXIX).

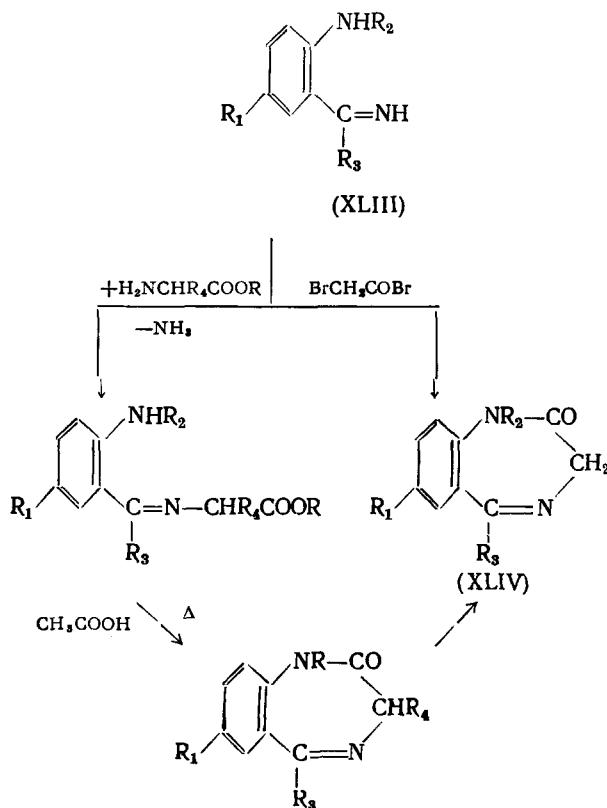
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинолы-3-оны-2 могут быть получены действием щелочи на 2-хлорацетамидобензофенон- α -оксими (XL), причем промежуточно образующийся бензоксадиазоцин (XLI) легко превра-



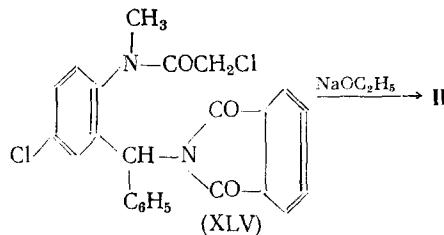
щается в бенздиазепин. Так синтезирован, например, 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинол-3-он-2 (XLII) (действующее начало лекарственного препарата — оксазепама, адумбрана) ⁶²:



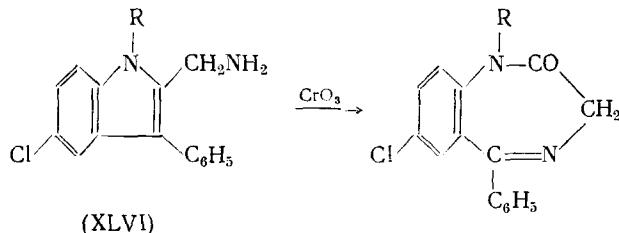
В качестве исходных веществ для синтеза 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов наряду с *o*-аминофенонами могут быть использованы *o*-аминокетимины (XLIII) ⁶³. Другой путь — взаимодействие кетиминов с бромацетилбромидом, непосредственно приводящее к соединениям типа (XLIV):



Действие щелочных агентов на фталимидо-производные типа (XLV) также приводит к 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онам⁶⁵:



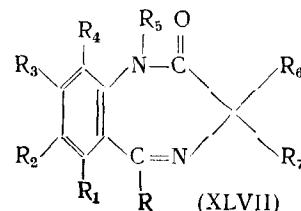
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепиновая система образуется при окислении аминоиндололов (XLVI) хромовым ангидридом ⁶⁶:



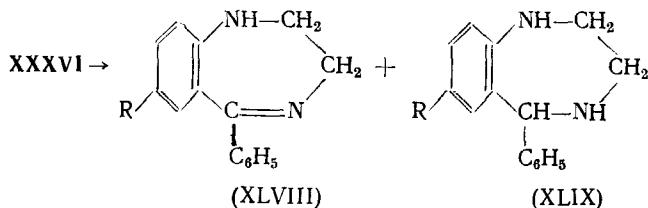
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны могут быть также получены восстановлением N-окисей типа (XXVIII) либо окислением тетрагидро-1,4-бенздиазелинов или 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов.

Заместители в положении 1 чаще вводятся алкилированием молекулы бенздиазепинаона.

В последние годы синтезировано большое число аналогов и гомологов соединения (II) общей формулы (XLVII) 3, 23-25, 44, 57-94.

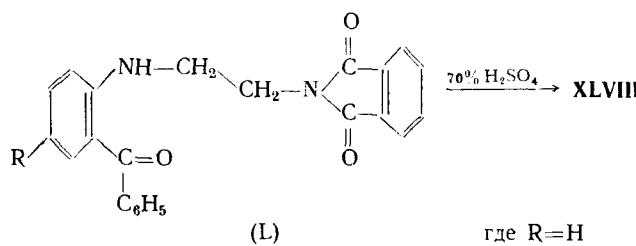


Превращение карбонильной группы в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах в метиленовую приводит к 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинам^{82, 95-98}. Но при восстановлении исходных лактамов алюмогидридом лития или водородом в присутствии никеля Ренея кроме дигидро-производных типа (XLVIII) образуются тетрагидро-1,4-бенздиазепины (XLIX):



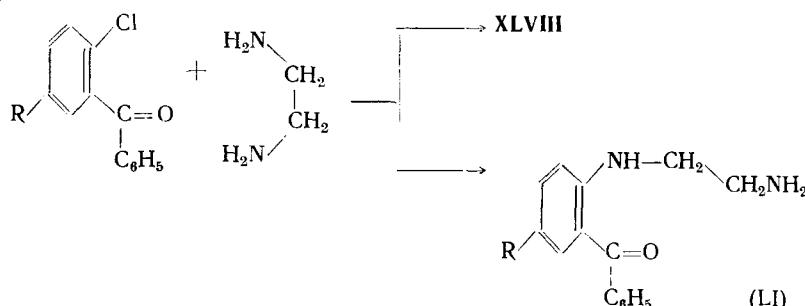
Более удобным методом является восстановление над никелем Ренея тионов (XVIII)^{99, 100}, которые легко получаются из соответствующих карбонильных соединений.

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бендиазепин (XLVIII, R=H) может быть получен циклизацией фталимидоэтиламинобензофенона (L) ⁹⁵.

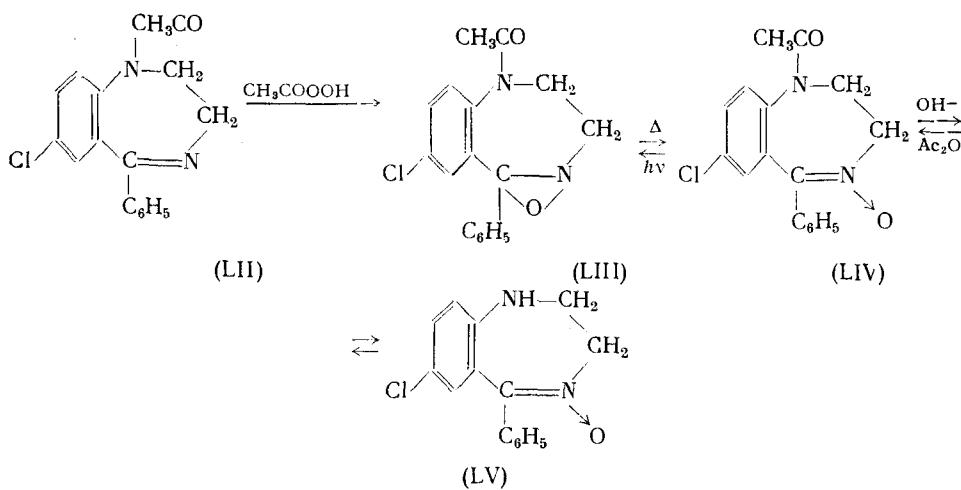


Вариантом рассмотренной реакции является конденсация *o*-амино-бензофенонов с этиленимином в присутствии $AlCl_3$. Эта реакция протекает с весьма малым выходом⁹⁵.

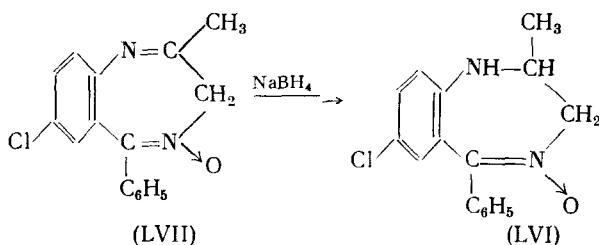
Наконец, еще одним способом, позволяющим получать соединения с метиленовой группой во втором положении, является взаимодействие *o*-хлорбензофенонов с диаминами¹⁰¹. Выходы дигидропроизводных при этом выше в том случае, когда в пара-положении по отношению к атому хлора находятся нитро- или CF_3 -группы. В случае 2,5-дихлорбензофенона выход составляет лишь 10%, Наряду с 1,4-бенздиазепинами (XLVIII) в этой реакции могут образовываться соединения с открытой цепью (LI):



4-Окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов были синтезированы из 1-ацетильных производных (XLVIII). Так, при действии на 7-хлор-5-фенил-1-ацетил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин- (LII) надуксусной кислотой получается оксазиридиновое производное (LIII), превращающееся при нагревании в изомерную N-оксидную форму (LIV). Ацетильная группа может быть удалена в щелочной среде¹⁰²:



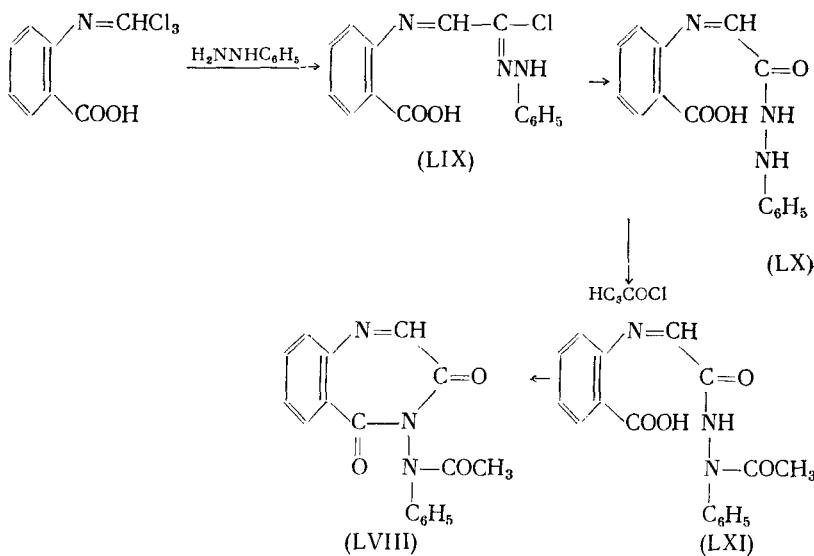
Описано образование соединения (LVII) при восстановлении боргидриодом натрия 7-хлор-2-метил-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин-4-оксида (LVII) ⁴¹:



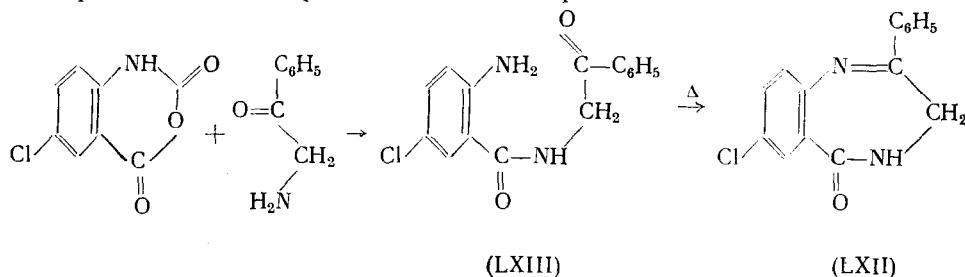
5. 3,4-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины

Как указывалось выше, первым соединением класса 1,4-бенздиазепинов был 4-(N-фенилацетамидо)-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3,5-дион (LVIII).

Трихлорэтилиденантрениловая кислота конденсацией с фенилгидразином превращалась в фенилгидразид (LIX) и далее при действии воды в (LX), который с ацетилхлоридом давал ацетильное производное (LXI). Перегонка его в вакууме приводила к (LVIII)⁷.



7-Хлор-5-фенил-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-он (LXII) образуется циклизацией соединения (LXIII), полученного взаимодействием 5-хлоризатового ангидрида с аминоацетофеноном^{103, 104}:

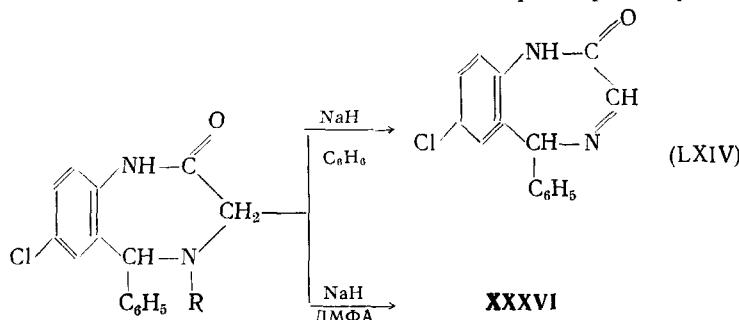


Аналогично, из *o*-хлор- ω -аминоацетофенона и изатового ангидрида получается 2-(*o*-хлорфенил)-3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-он¹⁰⁵.

Другой путь получения 3,4-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепинов — восстановление алюмогидридом лития гомологов и аналогов хлордиазепоксида.

6. 1,2-Дигидро-5Н-1,4-бенздиазепины

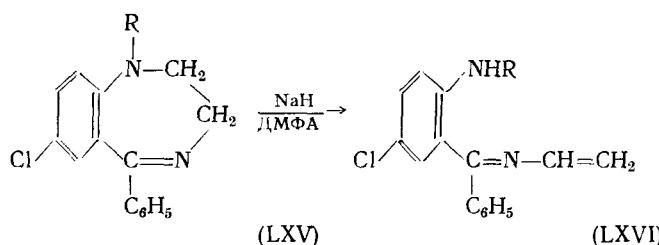
Представители этой системы довольно неустойчивы, т. к. они легко изомеризуются в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины. Их получают действием гидрида натрия¹⁰⁶ или этилата⁵⁰ натрия на 4-тозил- (или -мезил)-тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны в безводном неполярном растворителе:



где $\text{R} = p$ -тозил, мезил, OCOCH_3 .

Если реакцию проводят в полярном или водном растворителе, то образуется более устойчивый изомер (XXXVI).

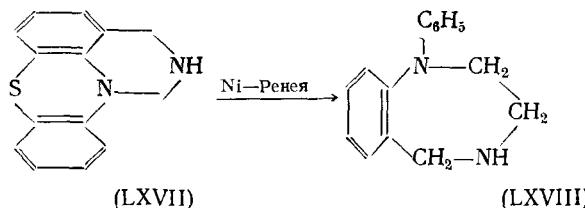
1-Тозил (или мезил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины (LXV) при действии гидрида натрия в ДМФА образуют не 1,4-бенздиазепиновые производные, а винилимины (LXVI).



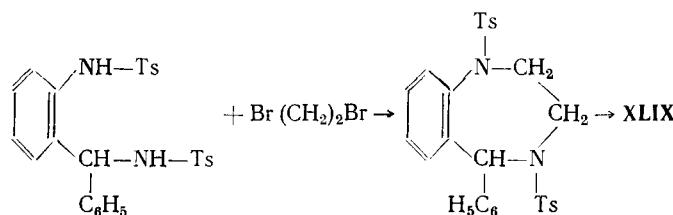
7. 1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепины

Эти соединения получают преимущественно восстановлением соответствующих карбонильных производных и N -окисей комплексными гидридами металлов, либо водородом в присутствии катализаторов (Pd, Ni, Pt)^{95, 98, 103, 107}. Под действием LiAlH_4 и NaBH_4 $\text{N}\rightarrow\text{O}$ группа превращается в $\text{N}-\text{OH}$ -группу.

Диазепинофентиазин (LXVII) на никеле Ренея подвергается восстановительной десульфуризации с образованием (LXVIII)¹⁰⁸:

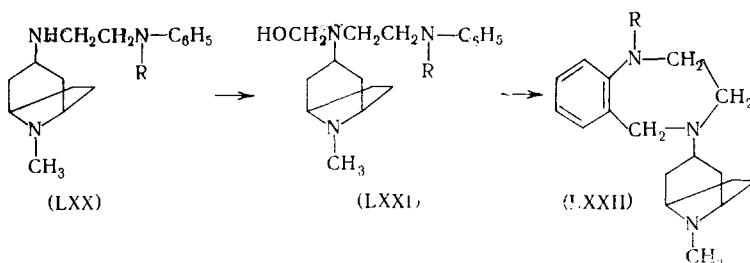


Действием бромистого этилена на диамид (LXIX) получено дитозильное производное, которое обработкой серной кислотой превращается в (XLVIII, R=H) ¹⁰⁹:

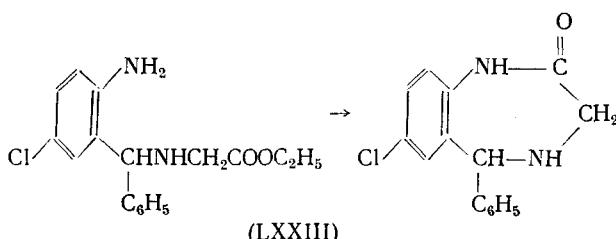


где R=H.

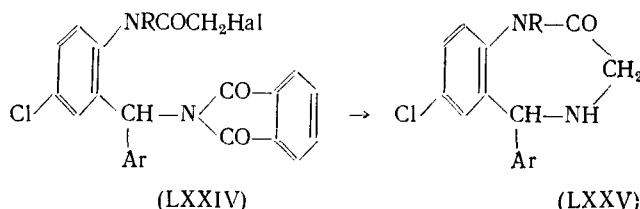
Из тропанилэтилендиамина (LXX) действием формальдегида и муравьиной кислоты получены тропанильные производные 1,4-бенздиазепина ^{110, 111}. Предполагается, что в качестве промежуточного продукта образуется соединение (LXXI), внутримолекулярная перегруппировка которого дает тетрагидро-1,4-бенздиазепин (LXXII):



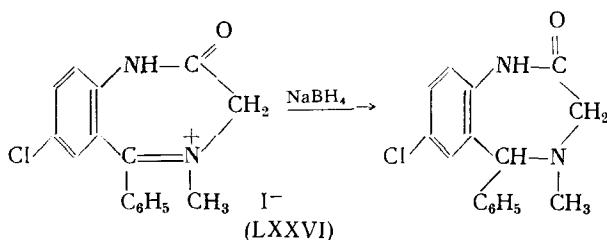
1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-оны получают из аминоэфиров типа (LXXIII), которые образуются при действии бромэтилакетата на *o*-аминобензидриламины или этилового эфира глицина на *o*-аминобензилхлориды ¹¹²⁻¹¹⁵:



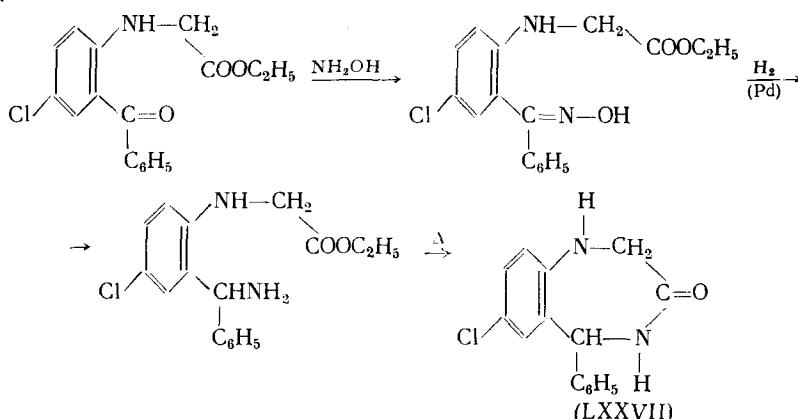
Нагреванием фталимидных производных типа (LXXIV) в водном растворе поташа и последующей обработкой образующегося продукта HBr в уксусной кислоте синтезированы производные тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-она ¹¹⁶:



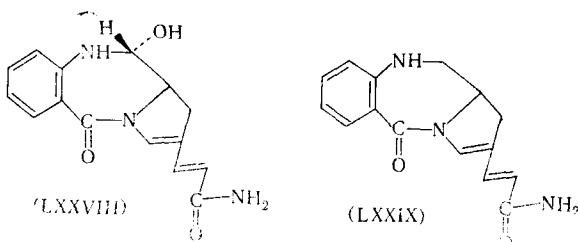
Действие NaBH_4 на четвертичную соль (LXXVI) приводит к селективному восстановлению $\text{C}=\text{N}$ -связи (карбонильная группа при этом сохраняется) ⁴⁴:



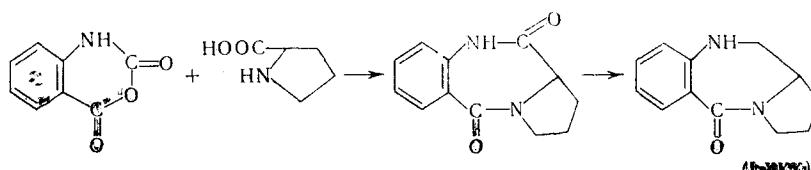
7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3-он (LXXVII)¹¹⁷ синтезирован из 5-хлор-2-карбэтоксиметиламинобензофенона по следующей схеме:



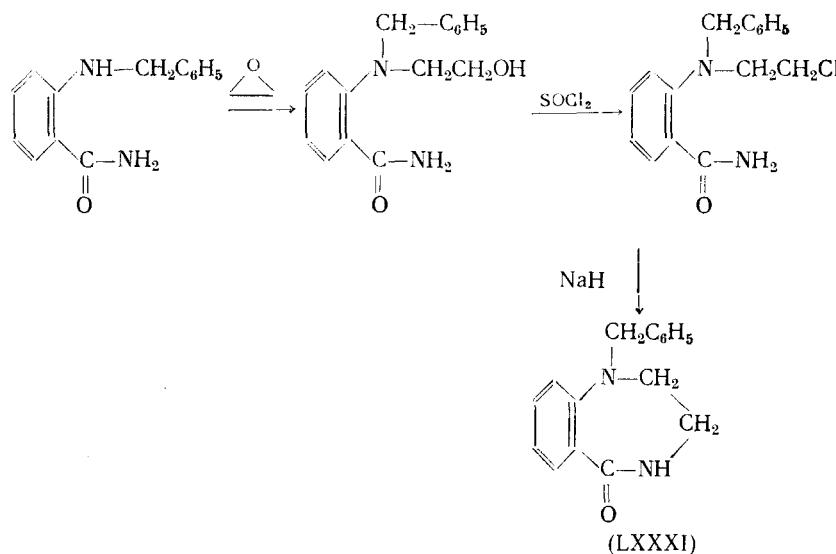
Система 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-она является составной частью структуры цитоксического антибиотика антрамицина (LXXVIII) и его более простого аналога (LXXIX):



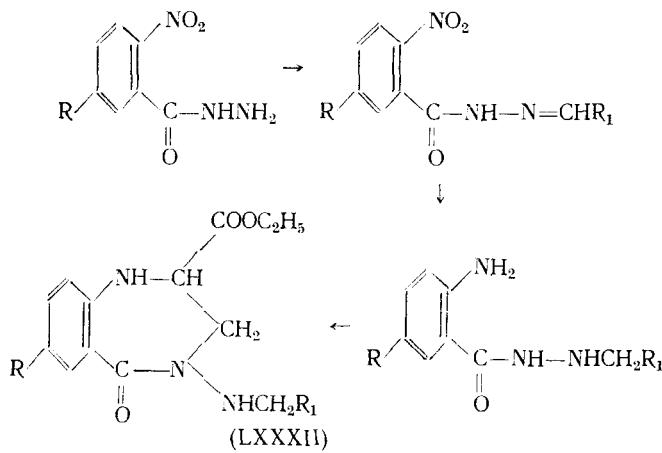
Строение этих соединений, их стереохимия и внутримолекулярные превращения весьма подробно изучены и описаны в ряде работ Леймгрюбера и сотр.^{118, 119}. С целью моделирования этими исследователями было получено вещество (LXXX) по следующей схеме:



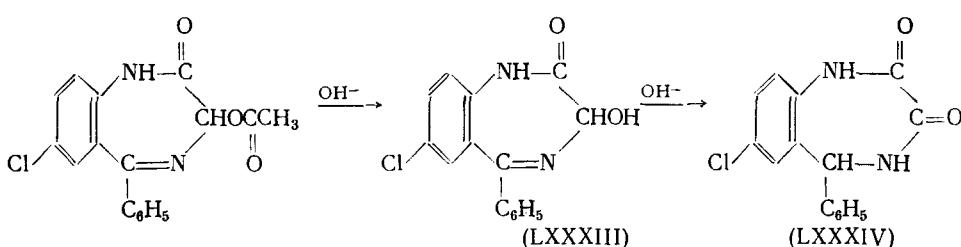
Впервые синтез соединения, относящегося к ряду 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-онов описали Сантилли и Осдене¹⁰³. Однако позже было установлено, что вещество, принятое ими за 1-тозил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-он на самом деле имеет строение изомерного ему оксазолина^{104, 120}. Теми же авторами¹²¹ был осуществлен синтез соединения (LXXXI), исходя из амида N-бензилантраниловой кислоты по схеме:



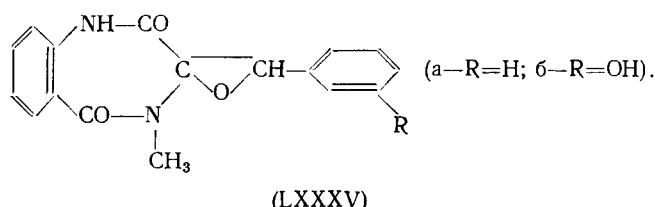
Ряд различных производных 4-аралкиламино-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-5-онов (LXXXII) был синтезирован исходя из *o*-нитробензоилгидразинов¹²²:



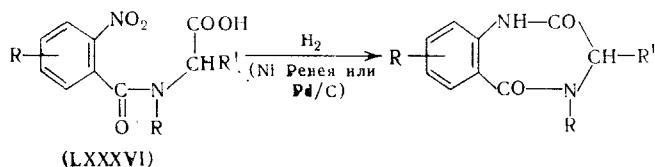
1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы образуются при окислении CrO_3 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепинов и их 2-карбонильных производных, а также при щелочной обработке 3-ацетокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она через промежуточно образующееся 3-оксипроизводное¹²³:



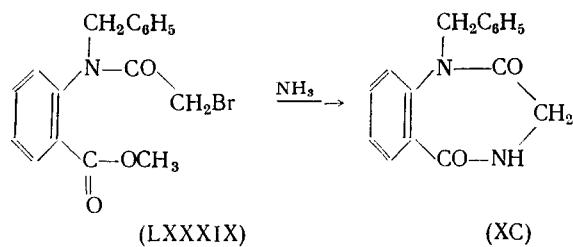
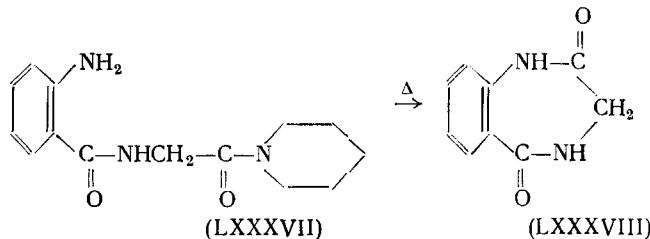
Циклопенин (LXXXVa) и циклопенол (LXXXVb) — метаболиты грибков *Penicillium cyclopium* Westling и *Penicillium viridicatum* Westling^{124, 125}, являются производными 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-диона¹²⁶. Структура (LXXXVa) была подтверждена синтезом^{127, 128}:



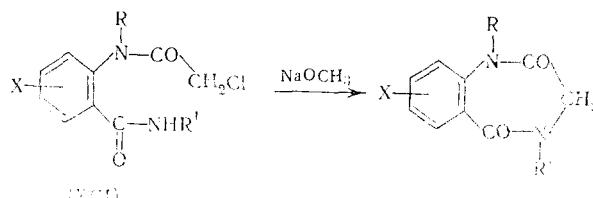
Для получения 2,5-дионов существует несколько синтетических путей. Один из них — восстановительная циклизация *o*-нитробензамидов, типа (LXXXVI) ¹²⁹⁻¹³³:



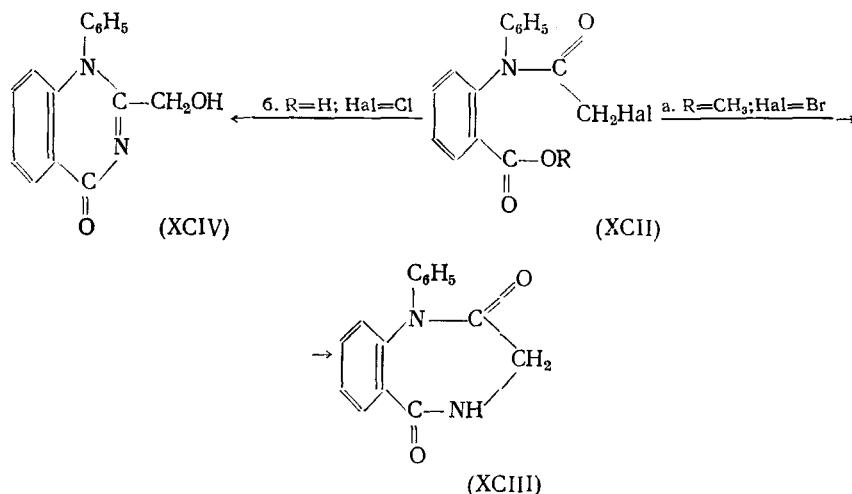
Амид *o*-аминогиппуровой кислоты (LXXXVII) при нагревании в уксусной кислоте, отщепляя пиперидин, превращается в 2,5-дион (LXXXVIII). Его 1-бензильное производное (XI) получается при действии аммиаком на метиловый эфир *N*-бензил-*N*-бромацетилантраниловой кислоты (LXXXIX)^{134, 135}:



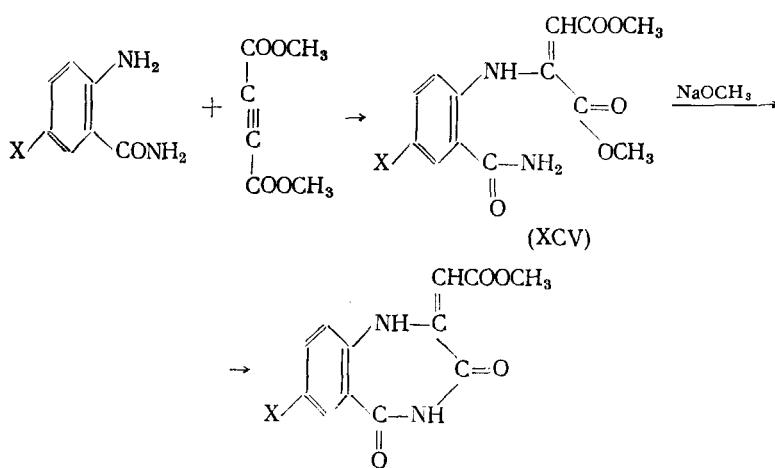
Подобный процесс имеет место при обработке *o*-хлорацетамидобенз-амидов (ХСI) такими основаниями, как NaOCH_3 и K_2CO_3 ¹³⁶⁻¹³⁸:



Однако обнаружено^{139, 140}, что в некоторых случаях в процессе этой реакции образуется не производное бенздиазепина, а хиназолин. Так, метиловый эфир (ХСII, R=CH₃, Hal=Br), подобно (ЛXXXIX), дает 1-фенил-1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2,5-дион (ХСIII), тогда как N-фенил-N-ацетилантраниловая кислота (ХСII, R=H; Hal=Cl) циклизуется в изомерный хиназолинон (ХСIV):

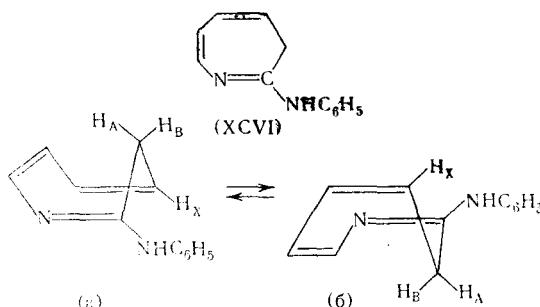


1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-3,5-дионы были получены по реакции Михаэля из амидов антракениловых кислот и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты через промежуточные соединения (XCV) ^{141, 142}.



III. СТЕРЕОХИМИЯ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

В 1967 г. Маншрек, Риссман, Фехтле и Вильд¹⁴³ методом ЯМР исследовали внутримолекулярную подвижность различных азепинов и диазепинов, в том числе 2-фениламино-3Н-1,4-азепина [дибензамила (ХСVI) и ему подобных]. По их данным, соединение (ХСVI) (и подобные ему вещества) в дейтерированном ацетоне существуют в форме ванны, инвертирующей уже при $-55 \pm 7^\circ$ между двумя конформациями (а) и (б) со скоростью 258 раз в секунду. Свободная энталпия активации процесса $a \rightleftharpoons b$ оказалась равной $10,2 \pm 0,4$ ккал/моль. Примерно такой же барьер (17 ккал/моль) был найден и для 7-хлор-5-фенил-1-метил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепиона-2:

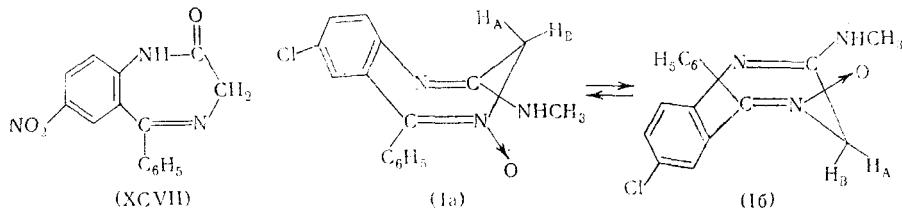


Несколько позже Нун и Блей^{144, 145} нашли, что при комнатной температуре метиленовые протоны, находящиеся около 3-С атома соединения (II) дают на спектре типичный АВ-квадруплет с $\Delta\nu = 144$ гц (спектрометр с $\nu_0 = 100$ мгц) и $J_{\text{HH}'} = 10,5$ гц. Уже при 32° линии квадруплета начинают размываться, а при 127° протоны рассматриваемой метиленовой группы вносят вклад в синглетный пик.

Таким образом, молекула диазепама (II) при комнатной температуре пребывает в неинвертирующей конформации и лишь при 32° начинается конформационная инверсия такой системы. Соединения (ХСVII) и (I) менее конформационно устойчивы. Инверсия их конформаций начинается, соответственно при -65 и -10° .

Величины ΔH^* равны, соответственно для II $15,9 \pm 0,4$; для I $10,9 \pm 1,1$ и для ХСVII $11,0 \pm 0,3$ ккал/моль; величины ΔS^* для II $5,1 \pm 1,0$; для I $3,4 \pm 4,5$ и для ХСVII $13,3 \pm 0,9$ ккал/моль·град.

Большая конформационная стабильность соединения (II) по сравнению с веществами (ХСVII) и (I), объясняется увеличением жесткости системы при введении метильного заместителя в первое положение бенздиазепинового кольца.

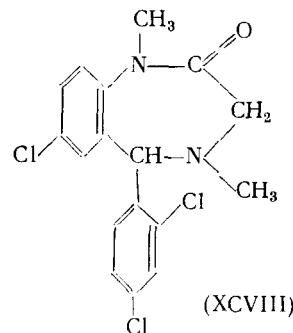


Интересно также, что у соединения (I) наблюдается наименьшая энтропия активации, что указывает на меньшую вероятность образования переходного состояния в этом случае. Последнее, по-видимому, связано с тем, что характер переходного состояния в случае вещества (I)

существенно отличается от характера переходного состояния, образующегося при конформационной инверсии веществ (II) и (ХCVII). Нетрудно увидеть, что в переходном состоянии, образующемся при инверсии конформации (I) может наблюдаться большее электростатическое отталкивание, что, очевидно, и сказывается на вероятности образования подобной системы.

Сопоставляя спектры с моделями Дрейдинга, Нун и Блей пришли к выводу, что наиболее вероятной конформацией указанных систем является конформация ванны*. Следовательно, общий вывод из работ упомянутых авторов заключается в утверждении непланарной конформации соединений (I), (II) и (ХCVII), причем эта конформация, по-видимому, является конформацией ванны и при определенных температурных барьерах наблюдается инверсия типа (Ia) \rightleftharpoons (Iб).

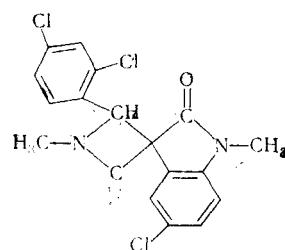
Д. Карл и И. Карл¹⁴⁷ методом рентгено-структурного анализа показали, что 7-хлор-5-(2,4-дихлорфенил)-4,5-дигидро-1,4-диметил-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (ХCVIII) кристаллизуется в триклинической пространственной группе с двумя молекулами в ячейке, размеры которой следующие: $a=8,84$; $b=10,18$; $c=10,80$ Å; $\alpha=93^{\circ}51'$; $\beta=112^{\circ}31'$; $\gamma=101^{\circ}39'$.



Атом азота в положении 1 планарен, тогда как в положении 4 — пирамидален, что сказывается на различной основности этих атомов.

Группа $\begin{array}{c} | \\ -C-C-N-C- \\ | \\ O \quad CH_3 \end{array}$ почти планарна, но повернута на 50° по

отношению к конденсированному бензольному кольцу. На основании проведенных расчетов длин связей и валентных углов в молекуле, авторы¹⁴⁷ утверждают, что конфигурация соединения представляет собой искаженную «ванны», причем фенил в положении 5 и метил в положении 4 находятся в *транс*-положении друг по отношению к другу:



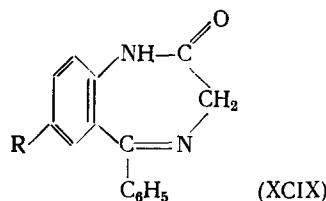
* Такова же преимущественная конформация в случае 7-хлор-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она и его N-окиси¹⁴⁶.

Из сказанного следует, что стереохимия рассматриваемых систем делает лишь первые шаги. Несмотря на полученную в последнее время ценную информацию, не решены до сих пор однозначно такие важные вопросы, как вопрос о преимущественной конформации цикла, о факто-рах, влияющих на устойчивость конформации. Дальнейшее изучение этой проблемы послужит развитию химии 1,4-бенздиазепинов и безусловно будет способствовать дальнейшему развитию современной стерео-химии.

IV. СВОЙСТВА 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

1. Некоторые особенности строения и тautомерия 1,4-бенздиазепинов

Изучение ИК-спектров лактамов типа (XCIX) позволяет сделать заключение в том, что эти соединения в кристаллическом состоянии и в концентрированных растворах образуют ассоциаты за счет межмолекулярных водородных связей. Отчетливо проявляется также взаимодействие (XCIX) с молекулами полярных растворителей (хлороформ, пиридин). В спектрах кристаллических образцов (XCIX) хорошо прослеживается электронное влияние заместителя в положении 7 на частоту поглощения карбонильной группы.

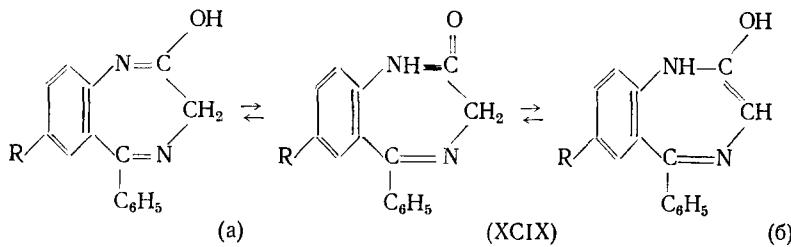


В спектре соединения с $R = NO_2$ карбонильная полоса смещена на 20 cm^{-1} в область больших волновых чисел по сравнению со спектром соединения с $R = CH_3$ и на $\sim 10 \text{ cm}^{-1}$ по сравнению со спектром соединения $R = Cl^{148}$.

Электроноакцепторный заместитель, например нитрогруппа, увеличивая поляризацию карбонильной группы, вызывает смещение полосы карбонильного поглощения в область больших волновых чисел подобно другим примерам из химии ароматического ряда¹⁴⁹. Электронодонорный заместитель вызывает обратное смещение полосы поглощения, а заместители, обладающие $-J$, но $+C$ -эффектом (галоиды) оказывают промежуточное влияние. Найдено, что относительные изменения величин смещения полос поглощения карбонильной группы от природы заместителя в положении 7 удовлетворительно коррелирует с σ -константами Гамметта.

Обычно авторы² относят к характеристическим полосам этой системы полосы при $1620-1605 \text{ см}^{-1}$ и $1580-1590 \text{ см}^{-1}$, но это утверждение пока недостаточно обосновано, хотя эмпирически, по-видимому, достоверно.

Для соединений типа (XCIX) можно представить три тautомерные формы:



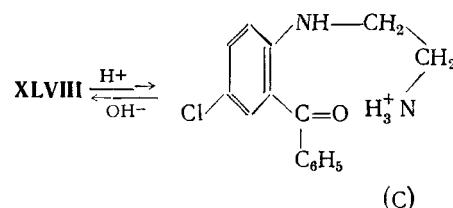
В кристаллическом состоянии, в кислых и нейтральных растворах **ХСIX** существует в лактамной форме, о чем свидетельствуют ИК-спектры и химические свойства соединений. В присутствии оснований могут образоваться лактимная или енольная формы, что показано с помощью УФ-спектров, снятых при различных рН среды. Наибольший интерес вызывают изменения в положении длинноволновой полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс}} 320-370 \text{ нм}$). Батохромное смещение этой полосы в щелочной и кислых средах (до $\lambda_{\text{макс}} 350-370 \text{ нм}$) по сравнению с нейтральной ($\lambda_{\text{макс}} 320 \text{ нм}$) может быть объяснено увеличением цепи сопряжения, которое происходит в результате кватернизации четвертого атома азота, а в щелочной среде — при образовании лактимной формы (**ХСIXa**).

Выбор между структурами (а) и (б) в пользу первой был сделан на том основании, что УФ-спектры 1-замещенных бенздиазепинов и незамещенных в нейтральной и щелочной средах идентичны.

2. Гидролиз 1,4-бенздиазепинов

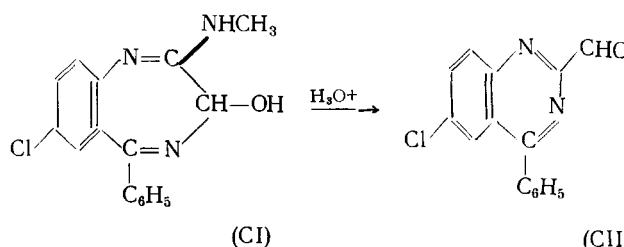
Кислотный гидролиз в мягких условиях N-окисей 3Н-1,4-бенздиазепинов или их ацетильных производных приводит к N-окисям 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов^{22, 150}. В более жестких условиях 2-метиламино-7-хлор-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин гидролизуется до 5-хлор-2-амино-бензофенона, глицина и метиламина².

Кислотный гидролиз 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов (**XLVIII**) протекает с раскрытием семичленного кольца и образованием соли (С), которая при действии щелочи циклизуется в исходное соединение⁹⁵:



где R=Cl.

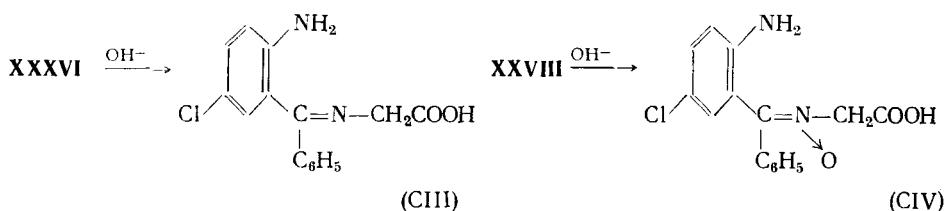
3-Окси-7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бенздиазепин (**CI**) гидролизуется кислотой до хиназолинальдегида (**CII**)¹⁵¹:



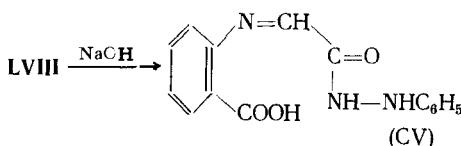
2,5-Дион (**LXXXVIII**) под действием горячей 75%-ной серной кислоты превращается в антракарбоновую кислоту¹³⁴.

Щелочной гидролиз 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (**XXXVI**) и их 4-окисей (**XXVIII**) приводит к солям аминокислот (**CIII**) и соответственно (**CIV**), которые, однако, по-разному реагируют с кислотой: соединение (**CIII**) распадается на *o*-аминобензофенон и глицин, а (**CIV**)

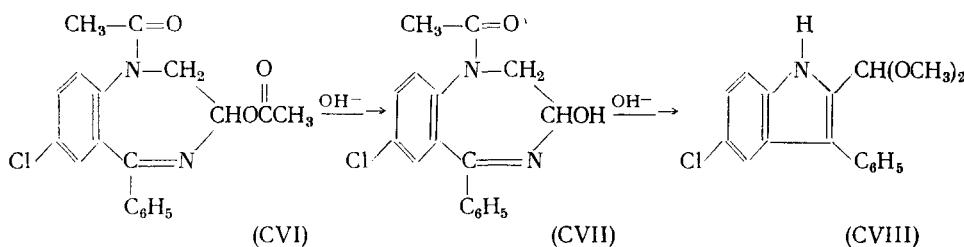
циклируется в исходный продукт ^{22, 44}:



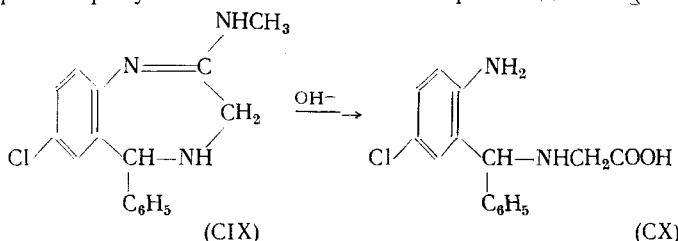
1,2,3,4-Тетрагидро-5Н-1,4-бензодиазепин-2,5-дионы (LXXXVIII) не разлагаются щелочью в противоположность 3,5-диону (LVIII), который легко расщепляется горячим раствором NaOH до фенилгидразида (CV)^{7, 134}:



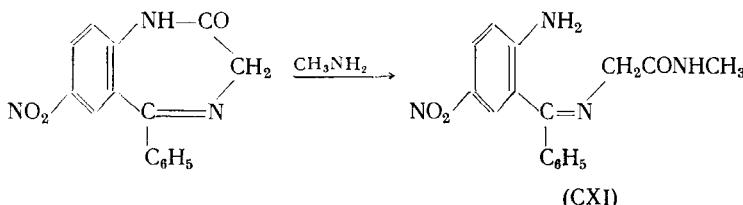
1-Ацетил-3-ацетокси-1,4-бенздиазепин (CVI) при щелочном гидролизе дает 3-оксипроизводное (CVII), а в более жестких условиях перегруппировывается в индолльное производное (CVIII)¹⁵³:



При кипячении водно-спиртового раствора соединения (CIX) с гидрокисью бария образуется аминокислотное производное² (CX):



На примере 7-нитро-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (XCVII) показано, что раскрытие семичленного кольца происходит и при действии метиламина ³⁹ *:

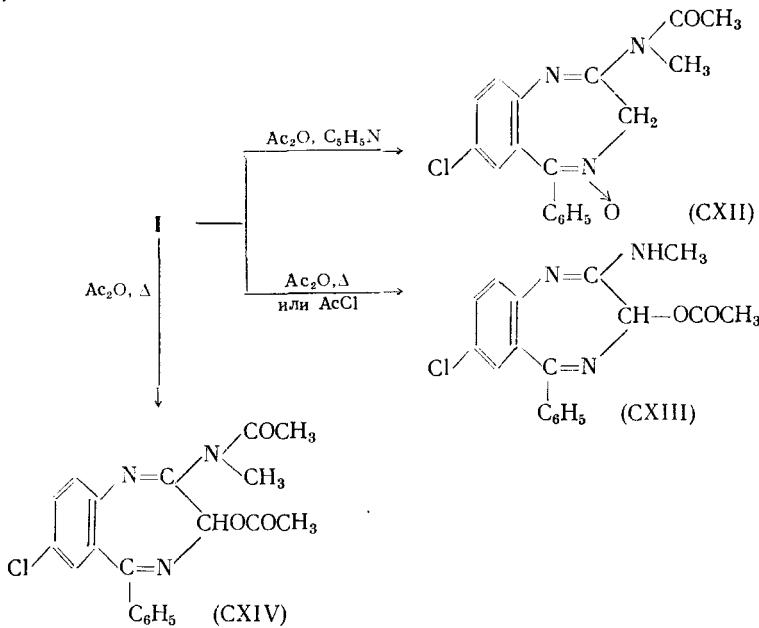


В тех же условиях происходит расщепление гетероциклического ядра в 2,5-дионе (LXXXVIII).¹³⁴

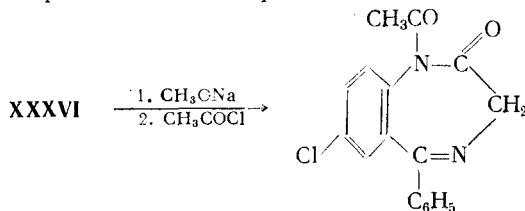
* В качестве побочного продукта по этой реакции образуется также соответствующий амидин ¹⁵².

3. Ацилирование 1,4-бенздиазепинов

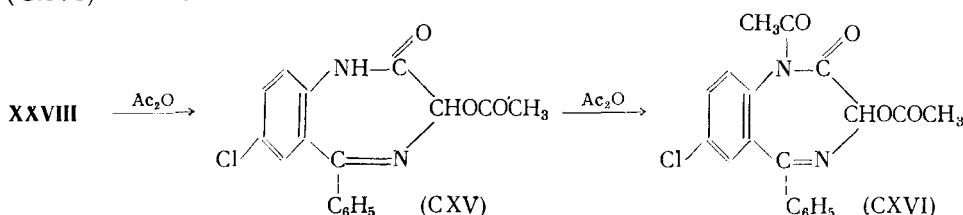
При ацетилировании бенздиазепинов типа «хлордиазепоксида» в зависимости от условий реакции^{151, 154} получаются различные производные. Так, ацетилирование I уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре приводит к 2-ацетильному производному (CXII). При обработке хлордиазепоксида горячим уксусным ангидридом или ацетилхлоридом в ДМФА происходит перегруппировка типа Полоновского с образованием 3-ацетоксипроизводного (CXIII). Продолжительное нагревание I с уксусным ангидридом дает 2-ацетил-3-ацетоксипроизводное (CXIV):



1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны способны ацетилироваться при действии на их натриевые соли хлористым ацетилом¹⁵⁵:



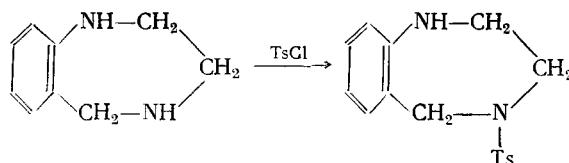
N-Окиси 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны (XXVIII), подобные I, при действии уксусного ангидрида претерпевают перегруппировку, при которой N-оксидный атом кислорода мигрирует к 3 атому углерода, образуя 3-ацетокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны (CXV). Дальнейшее действие уксусного ангидрида приводит к получению соединения (CXVI)^{123, 156}:



Действие смеси уксусной и надуксусной кислот и уксусного ангидрида на 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны (XXXVI) сразу приводит к получению 3-ацетоксипроизводных (CXVI)¹⁵⁷.

Другие превращения соединений типа (XXXVI) при действии ацилирующих средств будут рассмотрены ниже.

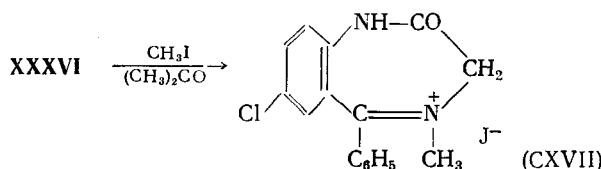
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины ацилируются при действии ангидридов и хлорангидридов кислот в положении 1^{92, 98, 153}. Интересно, что ацилирование 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепина *p*-толуолсульфохлоридом в C₅H₅N дает только 4-тозилпроизводное¹⁰⁵, что свидетельствует о большей основности атома азота в положении 4.



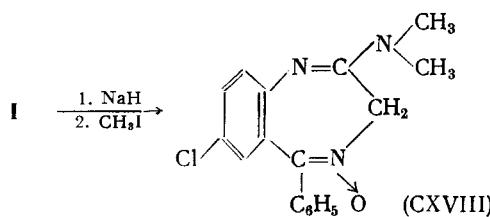
4. Алкилирование и алcoxилирование 1,4-бенздиазепинов

1,4-Бенздиазепины алкилируются преимущественно в положении 1 либо 4 действием на них или на их Na-производные обычными алкилирующими средствами^{3, 22, 44}. 2,5-Дион (LXXXVIII) при метилировании дает смесь 1-метил- и 1,4-диметилпроизводных¹⁰⁷.

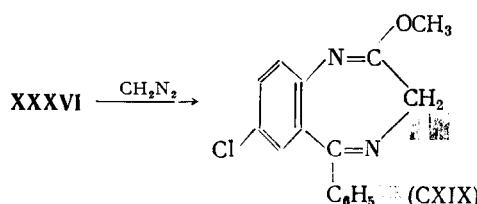
Благодаря различной основности двух атомов азота в молекулах 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, в зависимости от условий реакции можно получить 1- или 4- или 1,4-диалкилпроизводные⁷⁶ XXXVI с иодистым метилом образует четвертичную соль (CXVII)⁴⁴.



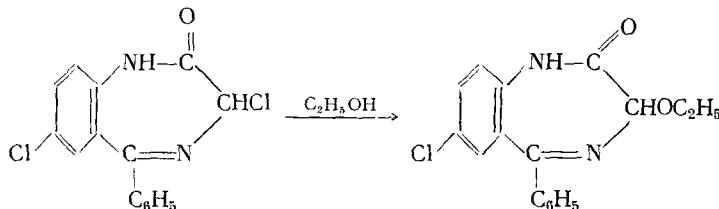
Хлордиазепоксид (I) действием иодистого метила в присутствии гидрида натрия превращается в 2-диметиламинопроизводное (CXVIII)¹⁵⁸:



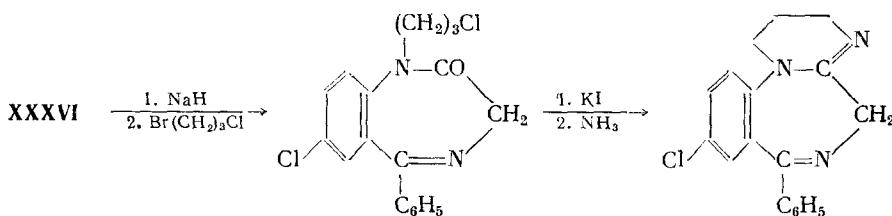
При взаимодействии соединений (XXVIII) и (XXXVI) с диазометаном образуются O-метильные производные 3Н-1,4-бенздиазепиновой системы (CXIX)^{17, 159}:



3-Галоидпроизводные 1,4-бенздиазепинов при действии спирта превращаются в 3-этоксипроизводные⁴⁵:



Алкилированием незамещенных в положении 1 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов получено большое число соединений этого ряда с разнообразными заместителями у атома N₁*. В ряде случаев этим методом пользуются для синтеза более сложных конденсированных систем. Так, например, были получены дигидроимидо- и тетрагидропиримидо-[1,2-а]-1,4-бенздиазепины^{161, 162}:



5. Окисление 1,4-бенздиазепинов

В литературе описано несколько примеров окисления указанных веществ перекисями. 1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны можно превратить в 4-окиси действием перекиси водорода²². Незамещенные в положении 1 1,4-бенздиазепиноны-2 (XXVI, CXIV) при взаимодействии с надуксусной кислотой образуют 4-окиси.

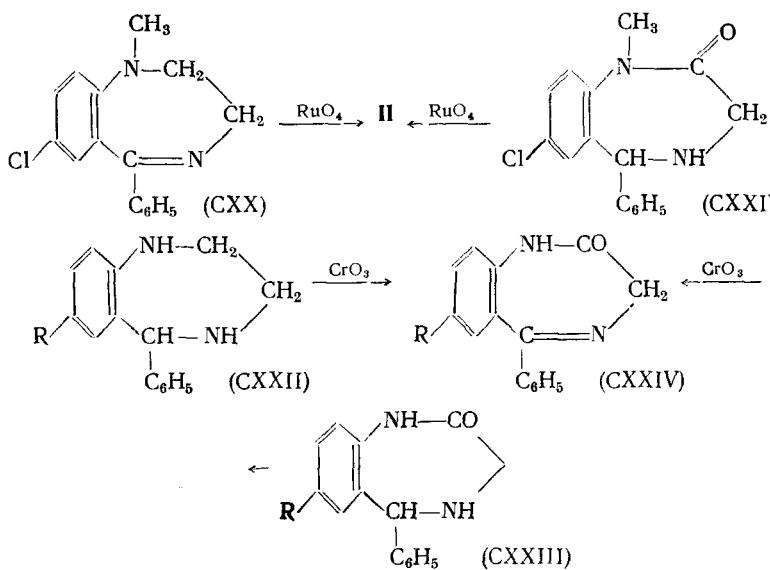
В этих условиях 7-хлор-1-ацетил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин (LII) образует оксазиридиновое производное (LIII), которое при нагревании превращается в N-окись (LIV).

2-Ацетилметиламино-3Н-1,4-бенздиазепины окисляются надуксусной кислотой в соединения типа (XXVIII)¹⁵⁰.

Окись ртути окисляет 4,5-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-4-олы до N-оксидов типа (I)¹⁶³.

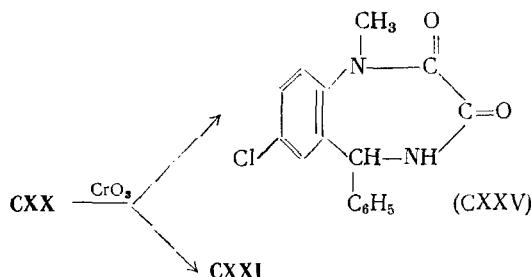
Дигидро- и тетрагидро-1,4-бенздиазепины (CXX и CXXI) и тетрагидро-1,4-бенздиазепин-2-оны (CXXII и CXXIII) под действием RuO₄, CrO₃, SeO₂ или AgO превращаются в дигидро-1,4-бенздиазепиноны (II) и (CXXIV)^{112, 164, 165}, соответственно:

* Этим путем удалось синтезировать все метаболиты 7-хлор-1-(2-диэтиламиноэтил)-5-(2-фторфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она, обнаруженные ранее в моче пациентов, принимавших этот препарат^{160, 161}.



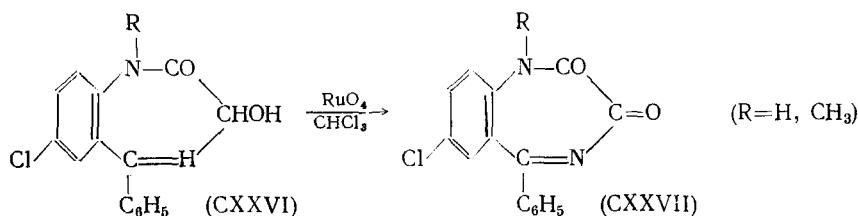
где $R=H$.

Следует, однако, отметить, что 1-алкил-тетрагидро-1,4-бенздиазепины окисляются в дигидробенздиазепиноны только при действии RuO_4 , тогда как CrO_3 , SeO_2 и AgO окисляют (CXX) в моно- (CXXI) или дикарбонильные производные (CXXV) тетрагидро-1,4-бенздиазепинов:

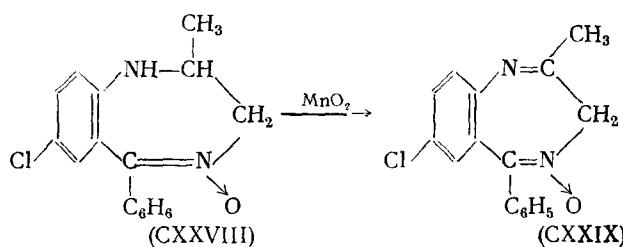


где $R=CH_3$.

1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинолы-3-оны-2 (CXXVI) окисляются окисью рутения в нестабильные α -дикарбонильные производные (CXXVII)¹⁶⁵:



При окислении MnO_2 4-окиси 7-хлор-5-фенил-2-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина (CXXVIII) получается 4-окись 7-хлор-5-фенил-2-метил-3Н-1,4-бенздиазепина (CXXIX):



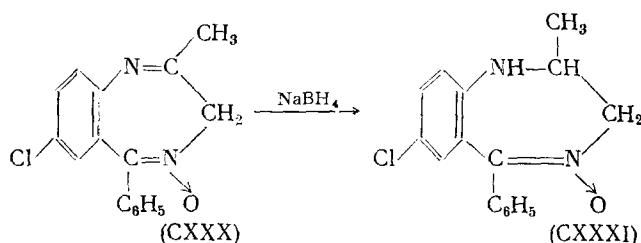
6. Восстановление 1,4-бенздиазепинов

Н-Окиси 1,4-бенздиазепинов восстанавливаются до соответствующих дезоксидных соединений действием PCl_3 или водорода в присутствии никеля Ренея².

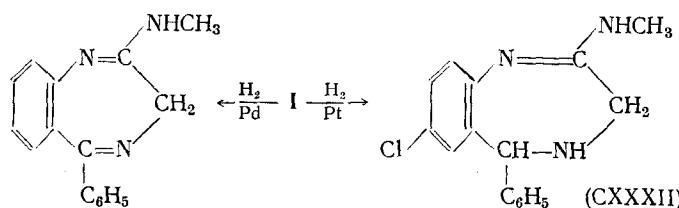
Н-Оксидная группа восстанавливается в N—OH-группу комплексными гидридами (LiAlH_4 , NaBH_4 , $(\text{CH}_3)_4\text{NBH}_4$), водородом на платиновом катализаторе и в присутствии никеля Ренея, а также гриньяровскими реактивами. Кроме N-оксидной группы восстанавливаются также призывающие к ней двойные C=N-связи, а в случае N-окисей 1,4-бенздиазепинов LiAlH_4 восстанавливает и карбонильную группу до метиленовой. 2, 98, 163

4-Окиси 5Н-1,4-бенздиазепинов восстанавливаются комплексными гидридами до 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепинолов-4⁴¹.

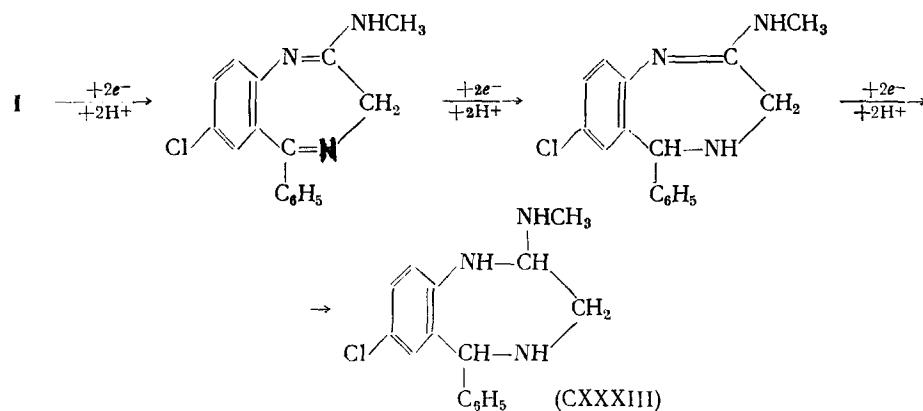
В отличие от других N-окисей 1,4-бенздиазепинов соединение (CXXX) восстанавливается боргидриодом натрия в **CXXXI**, т. е. здесь наблюдается селективное восстановление C=N-связи в положении 1—2 без затрагивания N \rightarrow O-функций⁴¹:



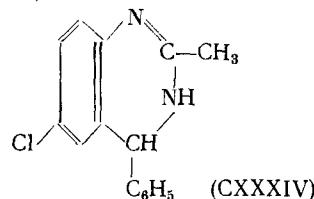
Хлордиазепоксид (I) по-разному восстанавливается водородом на палладиевом и платиновом катализаторах: в первом случае восстановление идет с элиминированием хлора в положении 7 и кислорода $N \rightarrow O$ -группы, во втором — восстанавливается $N \rightarrow O$ -группа и примыкающая к ней $C=N$ -связь²:



Попытки дальнейшего восстановления соединения (СXXXII) водородом в присутствии платины оказались безуспешными. На капельном ртутном электроде I восстанавливается в три стадии, чему соответствуют три полярографические волны¹⁶⁶:



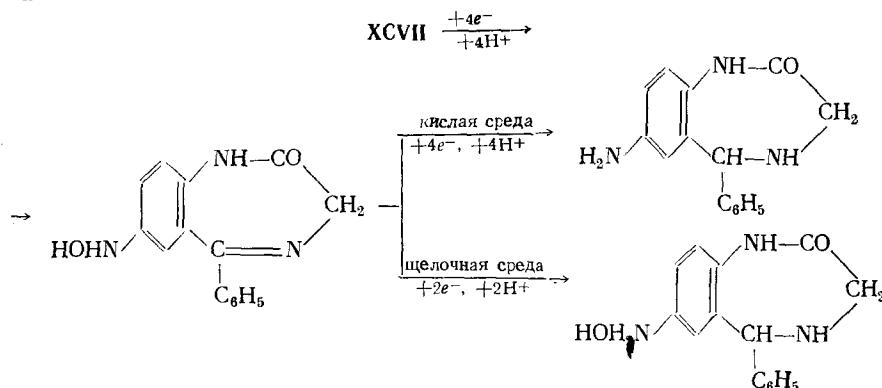
На первой стадии происходит восстановление N-оксидной группы, на второй — азометиновой связи в положении 4—5 и на последней — двойной связи в положении 1—2. Однако выделить соединение (CXXXIII) путем preparativного электрохимического восстановления CXXXII не удалось вследствие его неустойчивости и легкого превращения в дигидрохиназолин (CXXXIV) с отщеплением метиламина¹⁶⁷:



Азометиновая группа полярографически восстанавливается в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онах типа II^{168—171}.

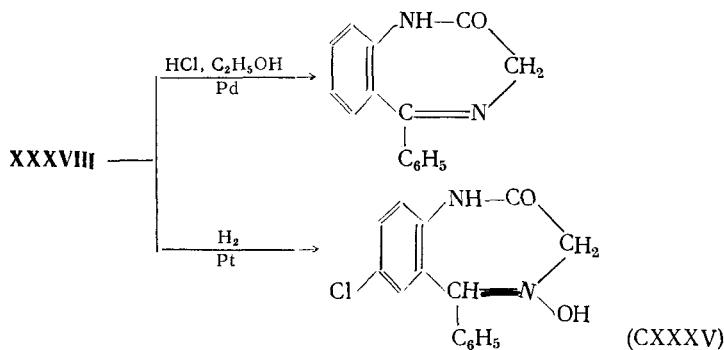
В случае 7-нитро-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (ХCVII) ¹⁷² механизм восстановления сложнее, т. к. в этом соединении имеется еще одна полярографически активная NO₂-группа. На первой стадии, которой соответствует 1-я волна, происходит восстановление нитрогруппы до гидроксиламинной. На второй — (2-я волна) в кислой среде восстанавливается азометиновая связь и гидроксиламинная — до аминогруппы.

В щелочной среде на этой стадии восстанавливается только азометиновая связь^{169, 170}:

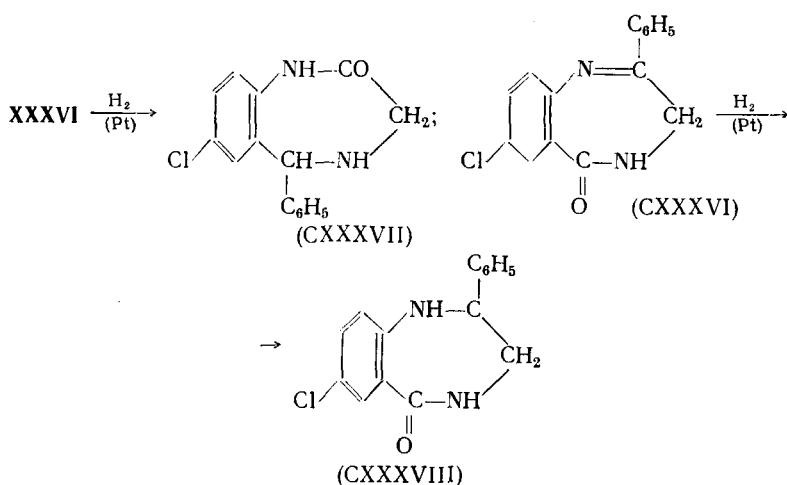


* Активный ингредиент известного седативного препарата «могадон» («могадон», «нитразепам», «эуноктин»).

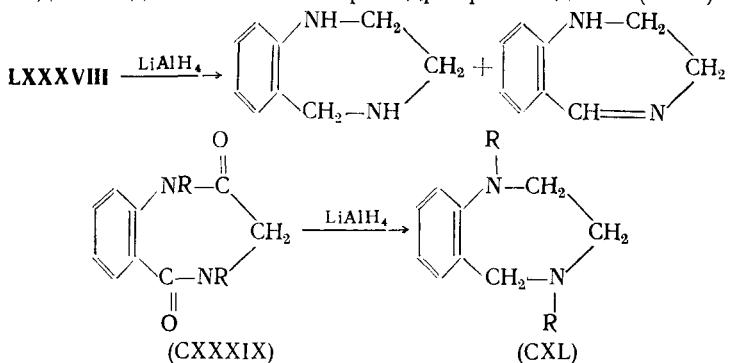
Бенздиазепинон (XXVIII) на палладиевом катализаторе также восстановливается с отщеплением атомов хлора и N-оксидного кислорода, тогда как при действии водорода в присутствии платины образуется соединение (CXXXV) ^{22, 44, 172}:



Соединения (XXXVI) и (CXXXVI) на платиновом катализаторе восстанавливаются в 1,2,3,4-тетрагидро-5Н-1,4-бенздиазепиноны (CXXXVII) и (CXXXVIII), соответственно ^{22, 103}:



При восстановлении XXXVI и LXXXVIII алюмогидридом лития образуется смесь дигидро- и тетрагидро-производных, тогда как 1,4-дизамещенные дионы дают только тетрагидроизоинные (CXL) ^{95, 107, 134}:



Дигидроизоинные 1,4-бенздиазепина типа (XLVIII) восстанавливаются до тетрагидро-1,4-бенздиазепинов алюмогидридом лития и водородом на платиновом и палладиевом катализаторах ⁹⁵.

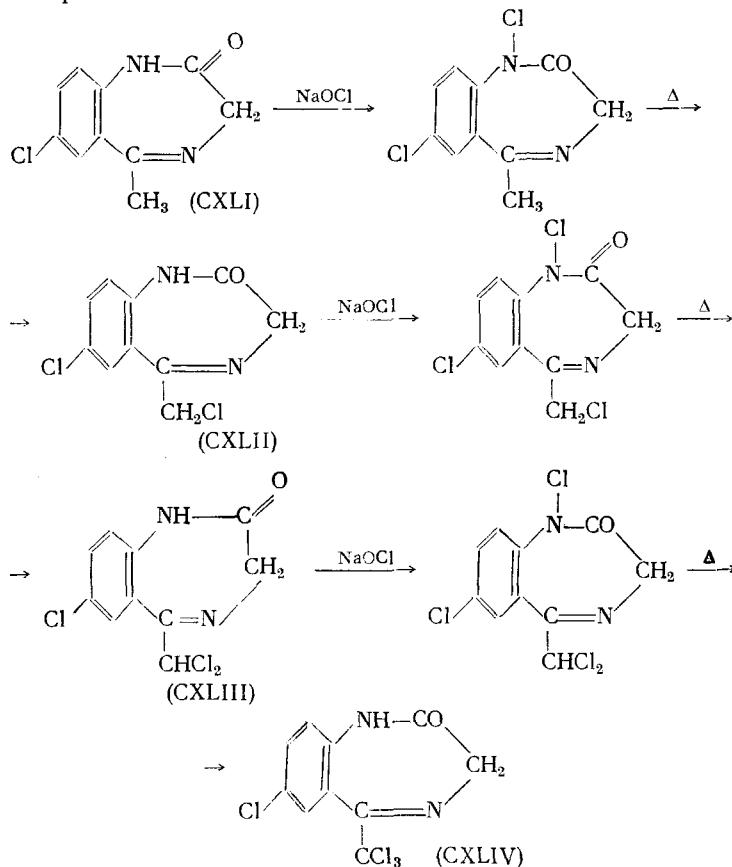
7. Нитрование 1,4-бенздиазепинов

Незамещенные в кольце *A* бенздиазепины нитруются в положении 7. При нитровании 7-замещенных-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепинонов-2 получаются нитропроизводные с нитрогруппой в кольце *C*, причем она занимает мета-положение¹⁷³. Следовательно, 1,4-бенздиазепиновая система по отношению к бензольному ядру ведет себя как акцептор электронов. Дальнейшее нитрование приводит к замещению водорода на нитрогруппу в положении 9¹⁷⁴, а при нитровании тетрагидро-1,4-бенздиазепинов замещение также проходит в кольце *C*, однако не только в *m*-, но и в *p*-положении.

8. Галоидирование 1,4-бенздиазепинов

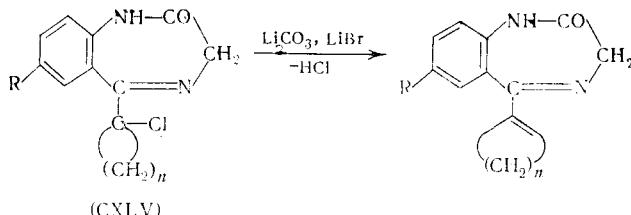
1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны с весьма подвижным атомом хлора в положении 1 можно получать взаимодействием лактамов (CXLI) с органическими или минеральными гипохлоритами¹⁷⁵.

Атом хлора легко мигрирует к атому углерода заместителя, находящемуся в α -положении к 7-членному кольцу, если у этого атома имеется хотя бы один атом водорода. В том случае, если имеется два или три таких атомов водорода, то все они могут быть последовательно замещены на атомы хлора:



Атомы хлора в соединениях типа (CXLII, CXLIII и CXLIV) обычными методами легко заменяются на CN-группу или аминные остатки.

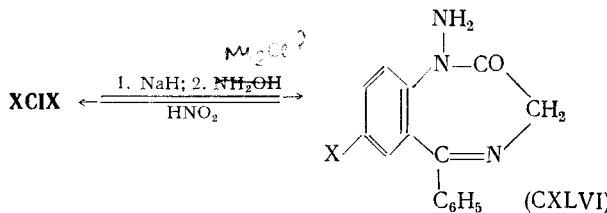
Хлорпроизводные типа (CXLV) при кипячении их растворов в ДМФА с карбонатом лития и бромистым литием отщепляют молекулу HCl с образованием двойной связи в α , β -положении заместителя при C_5 .



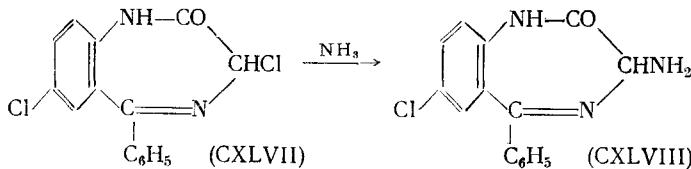
Имеются данные об успешном галоидировании 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов N -галоидсоединениями¹⁷⁶. Однако, по данным Белла⁵⁰, бромирование соединения (XXXVI) N -бромусукцинимидом не дает желаемого 3-бромопроизводного. Последнее удалось получить действием N -бромусукцинимида на изомер (XXXVI) — 7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-он⁵⁰.

9. Аминирование 1,4-бенздиазепинов

Натриевые соли лактамов типа (XCIX) с хлорамином способны образовывать 1-аминопроизводные (CXLVI)¹⁷⁷, которые легко дезаминируются при действии азотистой кислоты:



3-Аминопроизводные (CXLVIII) получаются при обработке растворов 3-хлор-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов (CXLVII) аммиаком:

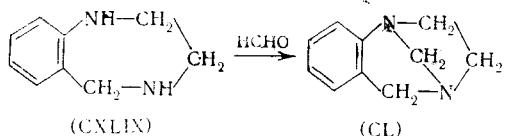


1,4-Бенздиазепины с аминогруппой в положении 7 получают из 7-нитропроизводных восстановлением водородом в присутствии никеля Ренея²⁵, а также гофмановским разложением 7-амидо-1,4-бенздиазепинов. Аминобенздиазепины могут быть превращены в соответствующие окси-, циан-, галоид-производные через диазосоединения.

10. Другие реакции

Взаимодействие 1,4-бенздиазепинов-2-онов P_2S_5 (в кипящем пиридине) приводит к замещению карбонильного кислорода на серу, т. е. к получению 1,4-бенздиазепинтионов, из которых действием диметилсульфата получены метилмеркаптопроизводные^{38, 158}.

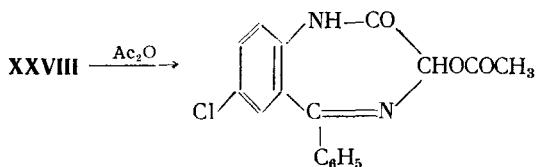
Тетрагидро-1,4-бенздиазепин (CXLIX) вступает в реакцию конденсации с формальдегидом, образуя мостиковое соединение (CL)¹¹⁰:



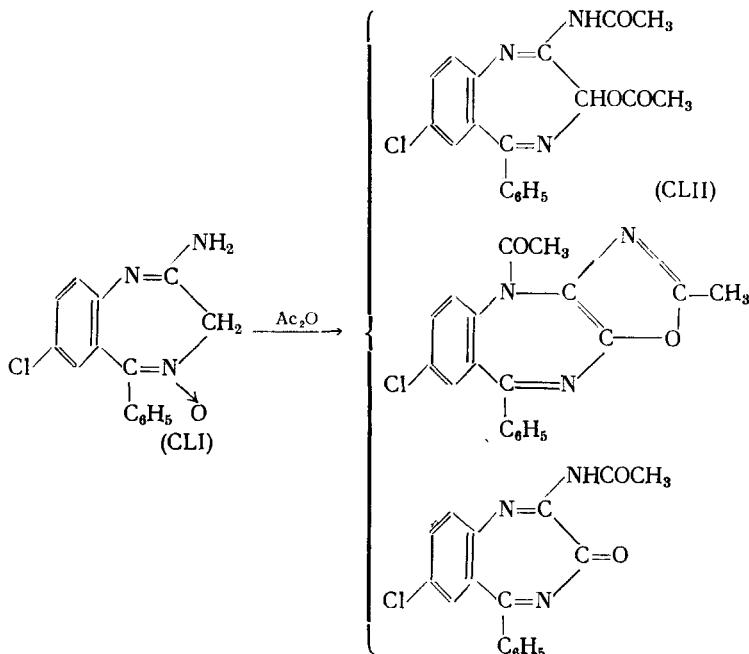
1,4-Бенздиазепины легко образуют координационные соединения с кислотами Льюиса. Так было обнаружено, что 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны с SiF_4 дают аддукты состава 1 : 1. Координация молекулы SiF_4 , по-видимому, осуществляется с N_4 атомом¹⁷⁸.

11. Перегруппировки и изомеризации

Перегруппировка N-окисей 1,4-бенздиазепинов под действием уксусного ангидрида типа Полоновского *, приводит к получению производных с ацетоксигруппой в α -положении по отношению к атому N-оксидной группы¹²³:

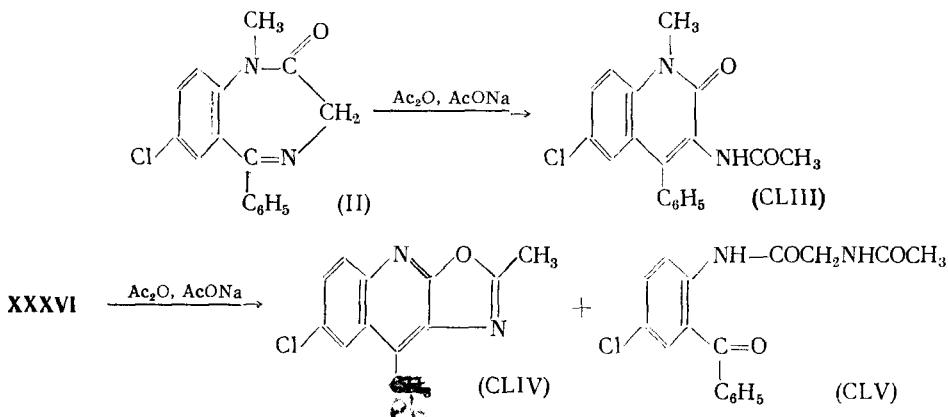


Аналогично действуют бензоилхлорид и диацетилсульфид¹⁸¹. Как показали Белл с сотр.¹⁵¹, 4-окись 7-хлор-2-амино-3Н-1,4-бенздиазепина (CLI) при нагревании с уксусным ангидридом образует три соединения, авторы предполагают, что два последних получаются из диацетильного производного (CLII):

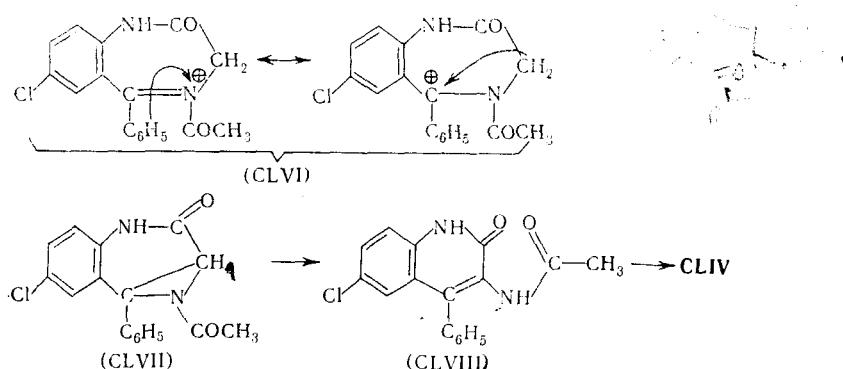


* Механизм перегруппировки рассмотрен в ряде работ например^{179, 180}.

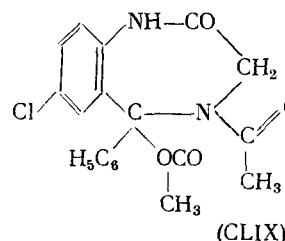
Действие уксусного ангидрида на 1-метил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (II) в присутствии ацетата натрия приводит к внутримолекулярной перегруппировке с образованием 3-ацетамидо-6-хлор-1-метил-4-фенил-2-(1Н)-хинолона (CLIII)¹⁸². Соответствующий 1,4-бенздиазепинон без метильной группы у атома азота перегруппировывается в тех же условиях в трицикл (CLIV), при этом также наблюдается расщепление семичленного кольца с образованием (CLV):



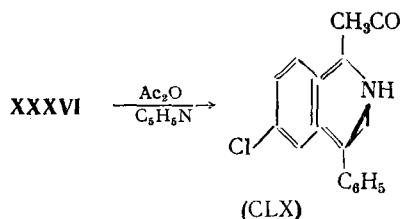
Образование CLIV объясняется следующим образом мезомерный ацетилированный ион CLVI, образующийся при действии уксусного ангидрида на XXXVI через неустойчивое промежуточное соединение (CLVII) превращается в ацетамидохинолон (CLVIII), который в условиях реакции циклодегидратируется в CLIV:



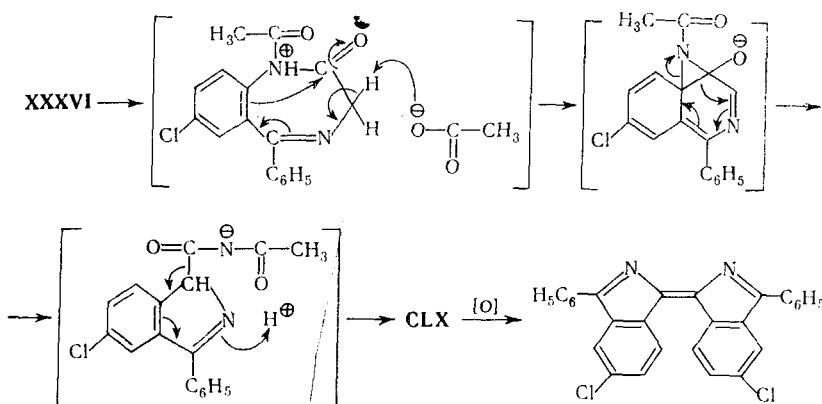
Аналогично объясняется образование CLIII из II. Другое промежуточное соединение — CLIX постулируется для объяснения образования CLV и мезомерного ацетилированного иона CLVI:



Под действием уксусного ангидрида соединения типа (XXXVI) в присутствии пиридина превращаются в производные изоиндола (CLX)¹⁸³:



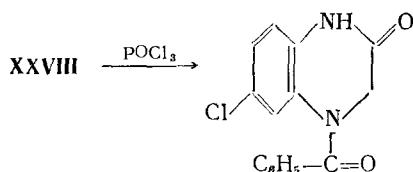
Предполагается, что указанная реакция протекает также через стадию образования ацетилированного иона:



В результате окислительной димеризации изоиндола образуется некоторое количество «димера».

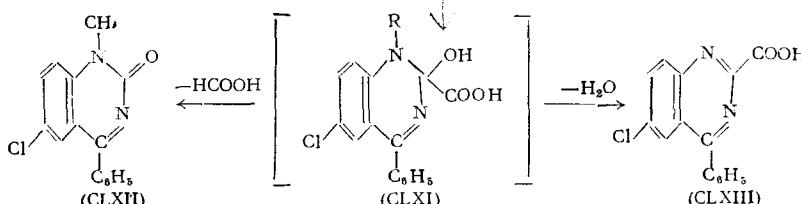
1-Алкил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бенздиазепин-2-оны также перегруппировываются в изоиндолы при действии оснований в безводной среде¹⁸⁴.

При обработке соединений (XXVIII) хлорокисью фосфора или *p*-толуолсульфохлоридом происходит перегруппировка типа бекмановской, при этом образуется 4-бензоил-6-хлор-3,4-дигидрохиноксалин-2-(1Н)-он¹⁸⁵:



1,2-Дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионы в присутствии кислот перегруппировываются в хиназолиновые производные¹⁶⁵.

Предполагается, что перегруппировка **СXXX** в присутствии кислот протекает с участием промежуточного соединения (CLXI), которое, отщепляя муравьиную кислоту ($\text{R}=\text{CH}_3$) либо воду ($\text{R}=\text{H}$), дает соответственно 1-метил-4-фенил-6-хлор-1,2-дигидрохиназолин-2-он (CLXII) или 6-хлор-4-фенилхиназолинкарбоновую кислоту (CLXIII):

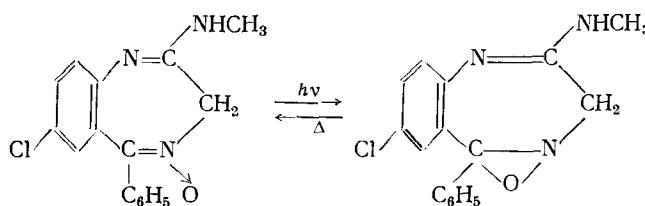


где $R = \text{CH}_3$ или H .

При действии оснований (щелочи, алкоголятов или триэтиламина) 1,2-дигидро-5Н-1,4-бенздиазепин-2-оны изомеризуются в 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны⁵⁰.

Описана фотоизомеризация 1,4-бенздиазепинов¹⁸⁶. При освещении разбавленного раствора I в изопропиловом спирте постепенно исчезают характерные для этого вещества два максимума поглощения в УФ-спектрах при $\lambda_{\text{макс}} = 245$ и 265 нм . Вместо них появляется полоса с меньшей интенсивностью при $\lambda_{\text{макс.}} = 278 \text{ нм}$.

Предполагается, что при этом образуется α -окись, как это имеет место при переходе нитронов в оксазиридины^{187, 188}:



V. ПРИМЕНЕНИЕ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ

Развитие химии 1,4-бенздиазепиновых систем во многом обязано их практическому применению. Следует напомнить, что первые работы Штернбаха в области соединений этого ряда были предприняты с целью поиска веществ, действующих на центральную нервную систему (ЦНС).

Уже первый препарат рассматриваемого класса — хлордиазепоксид (либrium или элениум) (I) оказался необычайно эффективным транквилизирующим средством¹⁸⁹. Помимо успокаивающего действия, соединение (I) проявляет мышцерасслабляющее и антиконвульсивное действие.

Транквилизирующее действие 1,4-бенздиазепинов не только не сопровождается угнетением ЦНС, но одновременно наблюдается стимулирующий эффект. Все это выделило 1,4-бенздиазепины в новую очень важную группу психотропных препаратов — малых транквилизаторов.

Все производные типа хлордиазепоксида, т. е. 4-окиси 3Н-1,4-бенздиазепина, а также 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны проявляют подобное либrium действие на ЦНС. Наличие или отсутствие в положении 2 кольца основных групп, а также аминооксидной группировки не приводит к потере психофармакологической активности⁴.

По-видимому, для физиологической активности рассматриваемых систем наиболее существенную роль играет сам 1,4-бенздиазепиновый цикл, а может быть и его конформация¹⁹⁰.

1,4-Бенздиазепины, являясь эффективными транквилизаторами, нашли широкое применение для лечения эпилепсии, алкоголизма¹⁹¹, различных психических расстройств⁴, столбняка; указывается на применение их до и после операции, в качестве успокаивающих средств. Из названных выше и широко применяемых препаратов особенно хорошо зарекомендовал себя валий (диазепам), который дает хорошие и отлич-

ные результаты в 50% психотических и 80% психоневротических случаев¹⁹². Опубликованные в последнее время данные говорят о том, что упомянутые эффекты не оптимальны, так как изучение рассматриваемого ряда физиологически активных веществ только начинается¹⁹³.

К сожалению, до сих пор мало изучены другие области применения рассматриваемых препаратов, хотя ввиду наличия в них интересной со-праженной системы, они небезинтересны для химии красителей, а возможно, и для других отраслей практики. Некоторые данные по этому вопросу недавно появились в литературе¹⁹⁴, когда был получен ряд циа-ниловых красителей, производных 1,4-тиазепинов, диазепинов и селена-зепинов.

По-видимому, 1,4-бенздиазепиновые производные таят в себе немало новых потенциальных возможностей как для теории, так и для практики, которые будут раскрываться исследователями по мере дальнейшего изу-чения этой интереснейшей группы веществ¹⁹⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. H. Sternbach, Ам. пат. 2893952 (1959); РЖХим., 1961, 7л364.
2. L. H. Sternbach, E. Reeder, J. Org. Chem., 26, 1111 (1961).
3. L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, E. Reeder, G. Sach, G. Saucy, A. Stempel, Там же, 27, 3788 (1962).
4. L. H. Sternbach, L. O. Randall, S. R. Gustafson, Psychopharmacological agents, N. Y., Academ. Press., 1964, стр. 137—224.
5. J. Moore, E. Mitchell, Heterocyclic Compounds, T. 9, N. Y., 1967, стр. 225—362.
6. G. Archer, L. H. Sternbach, Chem. Rev., 68, 747 (1968).
7. S. Gärtner, Annal. Chem., 332, 226 (1904).
8. K. Auwers, F. Meyenburg, Ber., 24, 2370 (1891).
9. A. Bischler, Ber., 26, 1891 (1893).
10. K. Auwers, Ber., 57, 1723 (1924).
11. W. Ried, P. Stahlhofen, Chem. Ber., 87, 1814 (1954).
12. E. Schmitz, Angew. Chem., 69, 728 (1957).
13. A. F. Katritzky, Quart. Rev., 10, 395 (1956).
14. R. H. Wiley, S. C. Slaymaker, J. Am. Chem. Soc., 79, 2233 (1957).
15. L. H. Sternbach, S. Kaiser, E. Reeder, Там же, 82, 475 (1960).
16. L. H. Sternbach, E. Reeder, O. Keller, W. Metlesics, J. Org. Chem., 26, 4488 (1961).
17. M. E. Derieg, R. I. Fryer, L. H. Sternbach, J. Chem. Soc., 1968 C, 1103.
18. Neth. Appl., 6412484 (1965); C. A., 63, 13298 (1965).
19. E. Reeder, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3247186 (1966); РЖХим., 1968, 3н418п.
20. S. Farber, H. M. Wuest, R. I. Meltzer, J. Med. Chem., 7, 235 (1964).
21. A. Stempel, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3320239 (1967); РЖХим., 1969, 14н407п.
22. L. H. Sternbach, E. Reeder, J. Org. Chem., 26, 4936 (1961).
23. G. Saucy, L. H. Sternbach, Helv. chim. acta, 45, 2226 (1962).
24. L. H. Sternbach, O. Keller, G. Saucy, H. Steiger, Abstr. Med. Chem. Symp., Washington, D. C. 1962, стр. 19 (см. 4).
25. L. H. Sternbach, R. I. Fryer, O. Keller, W. Metlesics, G. Sach, H. Steiger, J. Med. Chem., 6, 261 (1963).
26. O. Keller, N. Steiger, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3121074 (1964); C. A., 61, 4380 (1964).
27. E. Reeder, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3177201 (1965); РЖХим., 1967, 6н293п.
28. E. Reeder, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3051701 (1962); РЖХим., 1964, 10н190п.
29. Англ. пат. 952922 (1964); C. A., 60, 15896 (1964).
30. Англ. пат., 956697 (1964); C. A., 60, 13975 (1964).
31. S. Bell, S. Childress, Ам. пат. 3300481 (1967); C. A., 66, 115746 (1967).
32. Ам. пат. 6603736 (1966); C. A., 66, 76044 (1967).
33. Neth. Appl., 6512614 (1966); C. A., 66, 55533 (1967).
34. E. Reeder, L. H. Sternbach, O. Keller, N. Steiger, Швейц. пат., 408029 (1966); C. A., 66, 55532 (1967).
35. H. M. Wuest, Австрали. пат. 372933 (1967); РЖХим., 1968, 21н384п.
36. S. C. Bell, C. Gochman, S. J. Childress, J. Med. Pharm. Chem., 5, 63 (1962).
37. H. Wuest, Ам. пат. 3189603 (1965); РЖХим., 1966, 19н332п.
38. G. A. Archer, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 29, 231 (1964).
39. R. I. Fryer, J. V. Earley, L. H. Sternbach, Там же, 32, 3798 (1967).

40. G. F. Field, W. J. Zally, L. H. Sternbach, *Tetrahedron Letters*, **23**, 2609 (1966).
 41. G. F. Field, W. J. Zally, L. H. Sternbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 332 (1967).
 42. K. Auvers, E. Frese, *Annal.*, **450**, 273 (1926).
 43. M. A. Schwartz, E. Postma, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1358 (1966).
 44. S. C. Bell, T. S. Sulkowski, C. Gochman, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 562 (1962).
 45. A. Stempel, E. Reeder, L. Sternbach, *Там же*, **30**, 4267 (1965).
 46. A. Stempel, L. Sternbach, *Ам. пат.* 3331467 (1967); *РЖХим.*, **1969**, 10н384п.
 47. A. Stempel, I. Douvan, L. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **33**, 2963 (1968).
 48. S. C. Bell, R. I. McCaully, S. J. Childress, *J. Heteroc. Chem.*, **4**, 647 (1967).
 49. S. C. Bell, *Ам. пат.* 3313805 (1967); *РЖХим.*, **1968**, 20н371п.
 50. S. Bell, R. McCaully, S. Childress, *J. Med. Chem.*, **11**, 172 (1968).
 51. S. Bell, R. McCaully, S. Childress, *Tetrahedron Letters*, **33**, 2889 (1965).
 52. F. McEvoy, E. N. Greenblatt, H. Osterberg, G. Allen, *J. Med. Chem.*, **11**, 1248 (1968).
 53. S. C. Bell, S. Childress, *Ам. пат.*, 3300481 (1968); *РЖХим.*, **1969**, 3н409п.
 54. *Пат. СФРЮ*, 23822 (1963); *РЖХим.*, **1967**, 1н333п.
 55. G. H. Walker, *J. Org. Chem.*, **27**, 1929 (1962).
 56. C. Podesva, E. Cullop, *Англ. пат.* 1063891 (1967); *РЖХим.*, **1968**, 16н411п.
 57. A. Stempel, F. W. Landgraf, *J. Org. Chem.*, **27**, 4675 (1962).
 58. F. McMillan, *Ам. пат.* 3192199 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 12н411п.
 59. Neth Appl. 6500446 (1965); *C. A.*, **64**, 5120 (1966).
 60. F. McMillan, I. Patisson, *Франц. пат.* 1394287 (1967); *C. A.*, **63**, 8387 (1965).
 61. *Франц. пат.* 1462887 (1966); *РЖХим.*, **1968**, 10н436п.
 62. A. Stempel, I. Douvan, E. Reeder, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **32**, 2417 (1967).
 63. Neth. Appl., 6507637 (1965); *C. A.*, **64**, 15902 (1966).
 64. Южн. афр. пат., 666999 (1967); (см. 6).
 65. P. D. Sorentino, Южн. афр. пат., 6706791 (1968); *C. A.*, **70**, 57916 (1968).
 66. H. Yamamoto, C. Inaba, T. Hirohashi, K. Ishizumi, *Chem. Ber.*, **101**, 4245 (1968).
 67. L. H. Sternbach, G. Saucy, F. A. Smith, M. Müller, J. Lee, *Helv. chim. acta*, **46**, 1720 (1963).
 68. *Пат. СФРЮ* 23818 (1963), *РЖХим.*, **1967**, 1н329п.
 69. *Пат. СФРЮ* 23820 (1963); *РЖХим.*, **1967**, 1н331п.
 70. E. Reeder, L. H. Sternbach, *Ам. пат.* 3109843 (1963); *РЖХим.*, **1965**, 12н262п.
 71. S. C. Bell, *Ам. пат.* 3176009 (1965); *РЖХим.*, **1966**, 20н311п.
 72. G. A. Archer, I. R. Fryer, L. H. Sternbach, *Пат. ГДР*, 42047 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 7н350п.
 73. G. A. Archer, R. Fryer, E. Reeder, L. H. Sternbach, *Бельг. пат.*, 629005 (1963); *C. A.*, **60**, 15896 (1964).
 74. *Пат. СФРЮ* 23821 (1963); *РЖХим.*, **1967**, 1н332п.
 75. L. H. Sternbach, G. A. Archer, J. W. Earley, R. I. Fryer, E. Reeder, N. Wasyliw, L. O. Randall, R. Banziger, *J. Med. Chem.*, **8**, 815 (1965).
 76. R. I. Fryer, B. Brust, J. Earley, L. H. Sternbach, *Там же*, **7**, 386 (1964).
 77. W. Metlesics, L. H. Sternbach, *Ам. пат.* 3218315 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 16н452п.
 78. L. H. Sternbach, G. Saucy, *Ам. пат.* 3297755 (1967); *C. A.*, **66**, 65540 (1967).
 79. Швейц. пат., 417612 (1967); *C. A.*, **67**, 21948 (1967).
 80. S. Bell, *Англ. пат.* 1057492 (1967); *РЖХим.*, **1968**, 3н419п.
 81. G. Hellerbach, W. Metlesics, L. H. Sternbach, *Ам. пат.*, 3297685 (1967); *C. A.*, **66**, 55531 (1967).
 82. R. I. Fryer, R. Schmidt, L. H. Sternbach, *Ам. пат.* 3100770 (1963); *РЖХим.*, **1965**, 16н162п.
 83. R. I. Fryer, R. A. Schmidt, L. H. Sternbach, *J. Pharmacol. Sci.*, **53**, 264 (1964).
 84. G. Archer, A. Stempel, L. H. Sternbach, *J. Chem. Soc.*, **1966**, 1031.
 85. R. I. Fryer, R. A. Schmidt, L. H. Sternbach, *Ам. пат.*, 3182067 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 15н367п.
 86. L. Berger, L. H. Sternbach, *Ам. пат.* 3179556 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 16н451п.
 87. L. Ruddy, A. Duff, *J. Med. Chem.*, **8**, 892 (1965).
 88. H. Wuest, *Ам. пат.* 3192200 (1965); *РЖХим.*, **1966**, 16н275п.
 89. S. C. Bell, *Ам. пат.* 3198789 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 8н316п.
 90. S. C. Bell, *Ам. пат.* 3197467 (1965); *РЖХим.*, **1967**, 4н376п.
 91. R. I. Fryer, R. A. Schmidt, L. H. Sternbach, *Англ. пат.* 1100675 (1968); *РЖХим.*, **1969**, 4н392п.
 92. J. B. Petersen, K. H. Lakowitz, *Acta chem. scand.*, **23**, 971 (1969).
 93. S. C. Bell, *Англ. пат.* 1060463 (1967); *Chem. Zbl.*, **1969**, 1414.
 94. L. Berger, A. Stempel, L. Sternbach, *Ам. пат.* 3405122 (1968); *РЖХим.*, **1970**, 3н444п.

95. L. H. Sternbach, E. Reeder, G. A. Archer, *J. Org. Chem.*, **28**, 2456 (1963).
 96. E. Reeder, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3144439 (1964); РЖХим., 1966, 8н281п.
 97. G. A. Archer, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3131178 (1964); РЖХим., 1966, 22н269п.
 98. T. S. Sulkowski, S. G. Childress, *J. Org. Chem.*, **28**, 2150 (1963).
 99. G. A. Archer, L. H. Sternbach, *Там же*, **29**, 231 (1964).
 100. G. A. Archer, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3131178 (1964); *C. A.*, **61**, 4384 (1964).
 101. L. H. Sternbach, G. A. Archer, E. Reeder, *J. Org. Chem.*, **28**, 3013 (1963).
 102. W. Metlesics, G. S. Silverman, L. H. Sternbach, *Там же*, **28**, 2459 (1963).
 103. A. A. Santilli, T. S. Osdene, *Там же*, **29**, 1998 (1964).
 104. A. A. Santilli, T. S. Osdene, *Там же*, **30**, 2100 (1965).
 105. A. A. Santilli, T. S. Osdene, Ам. пат. 3336300 (1967); *C. A.*, **68**, 21972 (1968).
 106. R. I. Fryer, D. Winter, L. H. Sternbach, *J. Heteroc. Chem.*, **4**, 355 (1967).
 107. M. Uskokovic, W. Wenner, Ам. пат. 3261828 (1966); *C. A.*, **65**, 10601 (1966).
 108. T. Ichii, *J. Pharm. Soc. Japan*, **82**, 999 (1962); *C. A.*, **58**, 5666 (1963).
 109. S. Shiotani, K. Mitsuhashi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **84**, 656 (1964); *C. A.*, **61**, 10685 (1964).
 110. S. Archer, Ам. пат. 2902490 (1959). РЖХим., 1959, 20, 240.
 111. S. Archer, T. R. Lewis, M. J. Unser, J. O. Hoppe, H. Lape, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5783 (1957).
 112. R. I. Fryer, G. A. Archer, B. Brust, W. Zally, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **30**, 1308 (1965).
 113. G. A. Archer, R. I. Fryer, L. H. Sternbach, *Пат. ГДР*, 42047 (1965); РЖХим., 1967, 7н350п.
 114. G. Archer, R. Fryer, L. H. Sternbach, *Швейц. пат.* 447188 (1968); РЖХим., 1969, 9н360п.
 115. Австр. пат. 249684 (1966); РЖХим., 1968, 11н434п.
 116. P. D. Sorrentino, *Датск. пат.* 112527 (1968); *C. A.*, **71**, 3413 (1969).
 117. G. Archer, L. Sternbach, *Neth. Appl.*, 6512775 (1966); *C. A.*, **65**, 16988 (1966).
 118. W. Leimgruber, V. Stefanovic, F. Schenker, A. Karr, J. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5791 (1965).
 119. W. Leimgruber, A. D. Ratcho, F. Schenker, *Там же*, **87**, 5793 (1965).
 120. G. F. Field, W. J. Zally, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **30**, 2098 (1965).
 121. A. A. Santilli, T. S. Osdene, *Там же*, **31**, 4268 (1966).
 122. A. Pedrazzoli, Dall'Asta, P. Ferrario, *Bull. soc. chim. France*, **1968**, 407.
 123. S. Bell, S. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 1691 (1962).
 124. A. Bracken, A. Pocker, H. Raistrick, *Biochem. J.*, **57**, 587 (1954).
 125. J. H. Berkinshaw, M. Luckner, Y. S. Mohammed, K. Mothes, C. E. Stickeings, *Там же*, **89**, 196 (1963).
 126. Y. S. Mohammed, M. Luckner, *Tetrahedron Letters*, **28**, 1953 (1963).
 127. H. Smith, P. Wegfahrt, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1668 (1968).
 128. P. K. Martin, H. Rapoport, H. W. Smith, J. L. Wong, *J. Org. Chem.*, **34**, 1359 (1969).
 129. K. Miyata, S. Kaga, *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 1160 (1952).
 130. J. Krapcho, Ам. пат. 3173912 (1965); РЖХим., 1967, 6н292п.
 131. P. M. Carabateas, L. S. Harris, *J. Med. Chem.*, **9**, 6 (1966).
 132. E. Hoffmann, B. Iagnicinski, *J. Heteroc. Chem.*, **3**, 348 (1966).
 133. J. Krapcho, C. F. Turk, *J. Med. Chem.*, **9**, 191 (1966).
 134. M. Uskokovic, J. Jacobelli, W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **27**, 3606 (1962).
 135. M. Uskokovic, W. Wenner, Ам. пат. 3244698 (1965); РЖХим., 1968, 4н437п.
 136. C. M. Lee, *J. Heterocycl. Chem.*, **1**, 235 (1964).
 137. H. Iamamoto, S. Kitagawa, S. Sanai, Японск. пат., 21617 (1966); *C. A.*, **66**, 65541 (1967).
 138. Х. Ямамото, Х. Накао, С. Сакаи, Ю. Юкава, Японск. пат. 24185 (1968); РЖХим., 1969, 14н406п.
 139. M. Uskokovic, J. Jacobelli, V. Toome, W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **29**, 582 (1964).
 140. J. Jacobelli, M. Uskokovic, W. Wenner, *J. Heteroc. Chem.*, **2**, 323 (1965).
 141. N. D. Heindel, T. F. Lemke, *Там же*, **3**, 389 (1966).
 142. N. D. Heindel, V. B. Fish, *J. Org. Chem.*, **33**, 3397 (1968).
 143. A. Manschreck, G. Rissmann, F. Fogtle, D. Wild, *Chem. Ber.*, **100**, 335 (1967).
 144. P. Nuhn, W. Bley, *Pharmazie*, **9**, 532 (1967).
 145. W. Bley, P. Nuhn, G. Benndorf, *Arch. Pharmaz.*, **301**, 444 (1968).
 146. W. Sadée, *Там же*, **302**, 769 (1969).
 147. D. Karle, I. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 804 (1967).
 148. А. В. Богатский, С. А. Андронати, *ЖОХ*, **39**, 443 (1969).
 149. Л. Беллами, Инфракрасные спектры сложных молекул, ИЛ, М., 1963.
 150. *Neth. Appl.*, 6514541 (1966); *C. A.*, **65**, 10602 (1966).
 151. S. Bell, C. Gochman, S. Childress, *J. Org. Chem.*, **28**, 3010 (1963).

152. R. I. Fryer, J. V. Earley, G. F. Field, W. Zally, L. H. Sternbach, Там же., 34, 1043 (1969).
153. W. Metlesics, G. S. Silverman, L. Sternbach, Там же., 29, 1621 (1964).
154. L. H. Sternbach, E. Reeder, A. Stempel, A. Rachlin, Там же., 29, 332 (1964).
155. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Е. Д. Сыч, Т. К. Чумаченко, З. И. Жилина, В. Н. Худякова, Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, А. А. Эннан, Х Республиканская конф. по орг. химии, Киев, 1969, 76.
156. S. C. Bell, Ам. пат. 3296249 (1967); РЖХим., 1968, 18н407п.
157. S. C. Bell, Ам. пат. 3324114 (1967); РЖХим., 1968, 19н403п.
158. G. Archer, L. H. Sternbach, M. Müller, Бельг. пат. 634438 (1964); С. А., 61, 4382 (1964).
159. E. Reeder, L. Sternbach, Ам. пат. 3247186 (1966); РЖХим., 1968, 3н418п.
160. M. A. Schwartz, F. M. Vane, E. Postma, J. Med. Chem., 11, 770 (1968).
161. J. V. Earley, R. I. Fryer, D. Winter, L. H. Sternbach, Там же., 11, 774 (1968).
162. M. E. Derieg, R. I. Fryer, R. M. Schweininger, L. H. Sternbach, Там же., 11, 912 (1968).
163. Neth. Appl. 6608039 (1966); С. А., 66, 105006 (1967).
164. R. I. Fryer, L. H. Sternbach, Ам. пат. 3247187 (1966); РЖХим., 1968, 3н437п.
165. A. M. Felix, J. V. Earley, R. I. Fryer, L. H. Sternbach, J. Heteroc. Chem., 5, 731 (1968).
166. H. Oelschläger, J. Volke, H. Hoffmann, E. Kurek, Arch. Pharmazie, 300, 250 (1967).
167. H. Oelschläger, H. Hoffmann, Там же, 300, 817 (1967).
168. H. Oelschläger, J. Volke, E. Kurek, Там же, 297, 431 (1964).
169. H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim, U. Frank, Arzneimittel. Forsch., 16, 82 (1966).
170. H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim, Arch. Pharmazie, 302, 241 (1969).
171. H. Oelschläger, J. Volke, G. T. Lim, R. Spang, Там же, 302, 946 (1969).
172. Neth. Appl. 6412300 (1965); С. А., 64, 6671 (1966).
173. R. I. Fryer, B. Brust, L. H. Sternbach, J. Chem. Soc., 1963, 4977.
174. R. I. Fryer, I. V. Earley, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 30, 521 (1965).
175. Франц. пат. 1455048 (1966); С. А., 66, 95096 (1967).
176. R. I. Fryer, E. Garsia, L. Sternbach, Южн. Афр. пат. 667088 (1967); (см⁵⁰).
177. W. Metlesics, R. F. Tavares, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 30, 1311 (1965).
178. С. А. Андронати, А. В. Богатский, Ю. И. Вихляев, З. И. Жилина, Б. М. Кац, Т. А. Клыгуль, В. Н. Худякова, Т. К. Чумаченко, А. А. Эннан, ЖОХ, 40, 1881 (1970).
179. V. D. Trainelis, R. E. Martello, J. Am. Chem. Soc., 80, 6590 (1958).
180. E. Ochiai, J. Org. Chem., 18, 534 (1953).
181. S. C. Bell, R. M. Caull, C. Gochmann, S. J. Chidress, M. I. Gluckman, J. Med. Chem., 11, 457 (1968).
182. R. I. Fryer, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 30, 524 (1965).
183. R. I. Fryer, B. Brust, J. W. Earley, L. H. Sternbach, J. Chem. Soc., 1967, 366.
184. R. I. Fryer, J. V. Earley, L. H. Sternbach, J. Org. Chem., 34, 649 (1969).
185. S. C. Bell, S. Childress, Там же., 29, 506 (1964).
186. L. H. Sternbach, B. A. Koechlin, E. Reeder, Там же., 27, 4671 (1962).
187. W. D. Emmons, J. Am. Chem. Soc., 79, 5739 (1967).
188. R. Bonnet, V. M. Klark, S. A. Todd, J. Chem. Soc., 1959, 2102.
189. L. O. Randall, W. Schallek, G. A. Heise, E. F. Keith, R. E. Bagdon, J. Pharmacol. Expt Therap., 129, 163 (1960).
190. А. В. Богатский, Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, А. И. Грень, З. Д. Богатская, Н. Л. Гарковик, Г. И. Горяшина, С. П. Егорова, Хим.-фарм. ж., 2, 3 (1968).
191. J. M. Tobin, N. D. Lewis, J. Am. Med. Assoc., 174, 1242 (1960).
192. F. P. Pignatoto, Current Therap. Res., 4, 389 (1962).
193. А. В. Богатский, Ю. И. Вихляев, С. А. Андронати, Т. А. Клыгуль, Т. К. Чумаченко, З. И. Жилина, Хим.-фарм. ж., 4, 5 (1970).
194. Л. К. Мушкало, В. А. Чуйгук, IX Украинская республ. конф. по орг. химии, Тезисы докладов, 1966, стр. 37.
195. Ю. И. Вихляев, Т. А. Клыгуль, Фармакология малых транквилизаторов (производных пропандиола и бенздиазепина), в кн. Итоги науки. Фармакология. Химиотерапевтические средства, токсикология, 1966, М., 1968, стр. 38.