

Р. Ф. Амбарцумова, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев

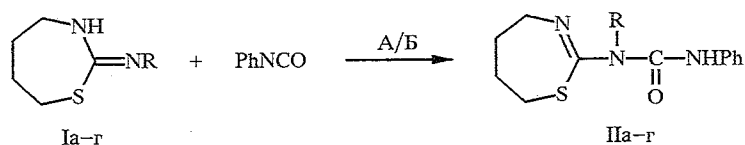
1,3-ТИАЗЕПИНЫ

2*. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ИМИНОГЕКСАГИДРОТИАЗЕПИНОВ С ФЕНИЛИЗОЦИАНАТОМ И ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

Показано, что в результате взаимодействия фенилизоцианата с 2-бензил- и 2-арилиминогексагидротиазепинами образуются соответствующие N-замещенные-N-тетрагидроазепинил-N'-фенилмочевины. В случае изотиоцианатов при кипячении в разных растворителях получены продукты обменного взаимодействия — а при комнатной температуре — также и замещенные тиомочевины. Предложена вероятная схема процесса.

Реакции ацилирования аминотиазепина-1,3 и его производных представ-лены в литературе единичными примерами. Описано лишь взаимодействие гидробромида 2-аминотетрагидротиазепина с кетеном [2], нескольких производных 2-аминодигидробензотиазепина с дифенилкетеном [3] и 2-фенилиминогексагидротиазепина с рядом ацилгалогенидов [4]. Реакции с изоцианатами и изотиоцианатами вообще не исследованы. Вместе с тем уреидо- и тиоуреидозамещенные тиазепины и их гидрированные аналоги могут служить удобными синтонами в тонком органическом синтезе и являются потенциальными биологически активными веществами. В связи с этим нами было изучено взаимодействие 2-бензил- (Ia) и 2-арилиминогексагидротиазепинов (Iб—г) с фенилизоцианатом и рядом изотиоцианатов.

Реакции соединений Ia—г с фенилизоцианатом как при комнатной температуре в ацетоне (методика А), так и при кипячении в ацетоне, хлороформе, бензоле или толуоле (методика Б) приводят к N-бензил(арил)-N-(4,5,6,7-тетрагидро-1,3-тиазепин-2-ил)-N'-фенилмочевинам (IIa—г) с высокими выходами (табл. 1).

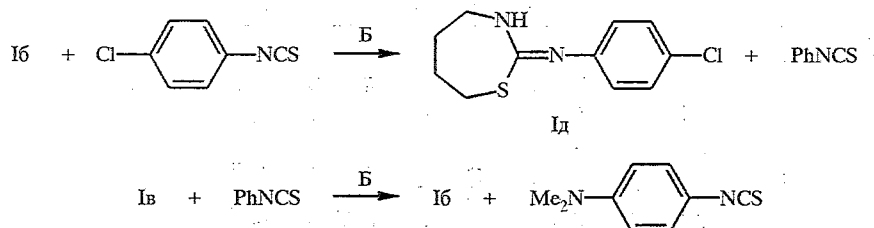


I, II a R = CH₂Ph, б R = Ph, в R = C₆H₄NMe₂-4, г R = C₁₀H₇-α

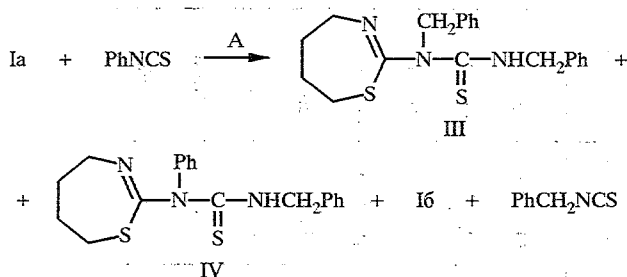
В отличие от этих результатов при кипячении в аналогичных условиях тиазепинов Ia—г с арилизоцианатами соответствующие тиомочевины получены не были. В случае тиазепина Iб при многочасовом кипячении с фенилизоцианатом были выделены лишь исходные реагенты, хотя хроматографически было зафиксировано образование неидентифицированного продукта. При кипячении в толуоле тиазепина Iб с *n*-хлорфенил-изотиоцианатом и тиазепина Iв с фенилизоцианатом были получены соединения, являющиеся результатом обменного взаимодействия:

* Сообщение 1 см. [1].

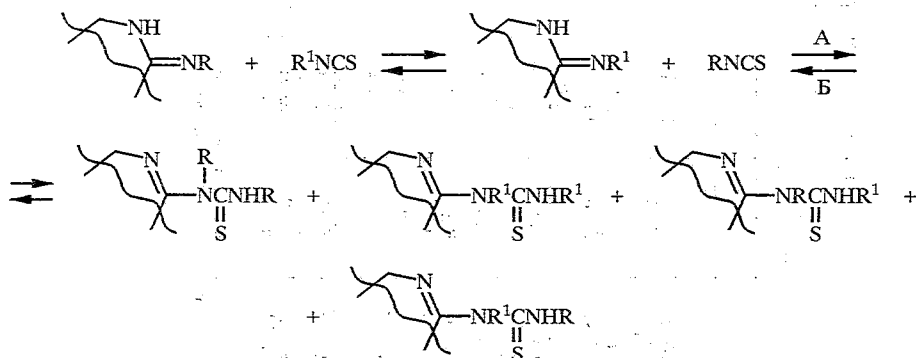
2-(*n*-хлорфенилимино)гексагидротиазепин (Iд) и фенилизотиоцианат в первом случае, гексагидротиазепин Iб и *n*-(диметиламино)фенилизотиоцианат — во втором:



Мы предположили, что тиоуреидопроизводные тиазепина термоллабильны, и провели реакции с изотиоцианатами при комнатной температуре по методике А. При этом действительно из амина Iа и фенилизотиоцианата были получены две замещенные тиомочевины (III и IV). Кроме них в реакционной смеси присутствовали продукты обменного взаимодействия, а также исходные реагенты:



Аналогичная картина наблюдалась и при взаимодействии тиазепина Iб с бензилизотиоцианатом. Единственным продуктом реакции амина Iа с бензилизотиоцианатом была тиомочевина III. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что взаимодействие тиазепинов Iа—г с изотиоцианатами при комнатной температуре протекает по следующей схеме:



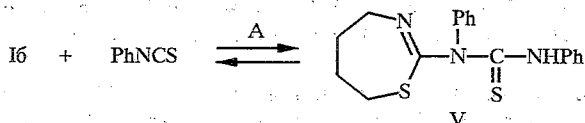
На первой стадии имеет место обменный процесс, затем образовавшееся и исходное производное тиазепина вступают в конкурирующие реакции с образовавшимся и исходным изотиоцианатами, что приводит к тиоуреидо-производным. Последние при более высокой температуре разлагаются и потому удается выделить лишь продукты обменного взаимодействия. Тот факт, что в реакции амина Iа с фенилизотиоцианатом нами были выделены только две тиомочевины III и IV из четырех возможных, вероятно, связан с

Выход и характеристики уреидо- и тиoureидопроизводных тетрагидроиазепина

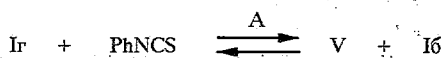
Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Масс-спектр, m/z (I, %)				Выход, % (методика)
		C	H	N			M ⁺	Ф ₁	Ф ₂	Другие ионы	
IIa	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS	<u>67,00</u> 67,23	<u>6,45</u> 6,24	<u>12,42</u> 12,38	94...95	3063, 3030, 1690	339 (<1)	220(44)	119(100)	106(51), 91(95)	96 (А)
IIб	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ OS	<u>66,55</u> 66,43	<u>5,80</u> 5,88	<u>13,01</u> 12,91	96...97	3024, 1687	325 (9)	206(63)	119(71)	205(100), 173(15), 119(71), 118(45), 91(36), 77(19)	99 (Б)
IIв	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ OS	<u>65,07</u> 65,19	<u>6,42</u> 6,56	<u>14,99</u> 15,20	125...126	3025, 1690	—	249(51)	119(100)	161(46), 135(12), 91(44)	81 (Б)
IIг	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ OS	<u>70,14</u> 70,37	<u>5,54</u> 5,64	<u>11,01</u> 11,19	125...126	3065, 1697	375 (<1)	256(36)	119(100)	255(28), 168(35), 120(18), 91(68)	90 (А)
III	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ S ₂	<u>64,89</u> 65,00	<u>6,15</u> 6,27	<u>11,41</u> 11,37	82...83	3330, 3030	369 (<1)	220(100)	149(41)	187(11), 106(66), 91(73)	78* (А)
IV	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ S ₂	<u>64,10</u> 64,19	<u>5,92</u> 5,95	<u>11,96</u> 11,82	106...107	3021	355 (<1)	206(97)	149(98)	205(98), 173(45), 119(44), 118(100), 91(100)	11* ² (А)
V	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S ₂	<u>63,04</u> 63,31	<u>5,55</u> 5,61	<u>12,00</u> 12,30	80...82	3060	—	206(46)	135(100)	205(59), 173(10), 118(22), 77(36)	60 (А)
VI	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S ₂	<u>55,59</u> 55,88	<u>5,96</u> 6,13	<u>14,92</u> 15,04	89,5...90	3130, 3050	279(5)	206(62)	73(78)	205(83), 173(20), 135(14), 130(20), 118(100), 77(96)	61 (А)

*² Выход продукта реакции имина Ia с бензилизотиоцианатом.
Выход продукта реакции имина Ia с фенилизотиоцианатом.

невысокой стабильностью других продуктов. Из имина Iб фенилизотиоцианата мы получили третью возможную тиомочевину (V), которая действительно оказалась малостойким соединением — она разлагалась на исходные реагенты при попытке перекристаллизации, при многократной обработке органическими растворителями, даже на холоду, или при колоночной хроматографии. Указанные свойства тиомочевины V объясняют ее отсутствие в продуктах описанных выше реакций.

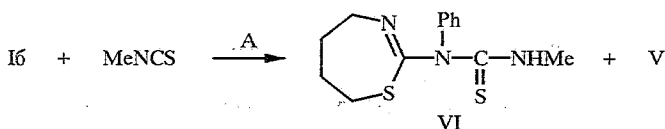


При взаимодействии имина Iг с фенилизотиоцианатом были выделены тиомочевина V и имин Iб, что подтверждает предложенную нами схему.



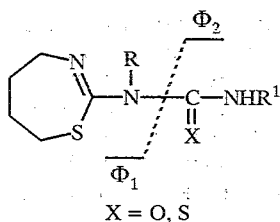
Продукт взаимодействия тиазепина Iг с нафтилизоцианатом, образование которого фиксировалось методом ТСХ, в чистом виде выделить не удалось, что свидетельствует о его нестабильности.

Представлялось также интересным изучить рассматриваемую реакцию с алкилизотиоцианатами. Взаимодействие имина Iб с метилизотиоцианатом привело к образованию двух тиомочевин V и VI, из которых последняя оказалась наиболее устойчивой.



Отсутствие метиламинотетрагидротиазепина и его тиоуреидо-производного в реакционной смеси вполне понятно, так как, судя по опубликованным данным [1, 3], алкиламинотетрагидротиазепины должны быть очень нестабильными соединениями. Анализ полученных нами результатов указывает на то, что N-арил-N'-тетрагидротиазепинилтиомочевины менее стабильны по сравнению с их N-алкилзамещенными аналогами. Необходимо отметить, что устойчивость N-фенилзамещенных мочевины IIa — г также невысока: их выход намного выше, если проводить реакцию при комнатной температуре (по методике А), нежели при нагревании (по методике Б). Характеристики синтезированных соединений II—VI приведены в табл. 1.

В ИК спектрах производных II—VI присутствуют полосы валентных колебаний групп NH в области $3400...3025 \text{ см}^{-1}$, а в случае соединений IIa—г — также характерные полосы поглощения групп CO около 1700 см^{-1} . В масс-спектрах соединений II—VI пики молекулярных ионов либо очень слабые, либо вообще не фиксируются или проявляются только в специальных условиях (усиленный напуск, холодный спектр). Это подтверждает наши выводы о невысокой термостабильности полученных продуктов. Основной процесс фрагментации — образование ионов алкиламинотетрагидротиазепина (фрагмент Φ_1 в табл. 1) и соответствующего изоцианата или изотиоцианата (фрагмент Φ_2).



В спектрах присутствуют также пики осколочных ионов, характерных для расщепления гетероцикла; в случае тиомочевин IV, VI их интенсивность максимальная.

Форма и расположение сигналов в спектрах ПМР соединений II—VI очень сходны с таковыми 2-арилиминогексагидро-1,3-тиазепинов, описанных в работе [1], но при этом для первых следует отметить существенный (около 1 м. д.) слабополюсный сдвиг сигналов метиленовых протонов в положении C(4) (табл. 2). Это хорошо коррелирует с влиянием π -компоненты связи C(2)—N(3). Заметный сдвиг в слабое поле (около 0,5 м. д.) характерен для сигналов протонов при атоме C(5). Наличие двух объемистых заместителей по-прежнему оказалось недостаточным для замораживания быстрой конверсии семичленного цикла соединений: сигналы метиленовых протонов проявляют характерный вид магнитно-эквивалентных геминальных пар.

Из особенностей спектров ПМР фрагмента мочевины или тиомочевины наиболее примечательным является наличие сигнала протона группы NH, его существенный сдвиг в слабое поле и медленный обмен, что обусловлено сопряжением с двойной связью карбонила или тиоксогруппы. Сигнал этого протона в дейтерохлороформе представляет собой широкий синглет, а в дейтеродиметилсульфоксиде из-за дополнительного торможения обмена

Таблица 2

Параметры спектров ПМР соединений II—VI

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (CDCl ₃), КССВ (J), Гц						
	Гетероцикл *				Наром	NH (1H, ш. с)	Другие протоны
	4-Н. (2H, м)	5-Н. (2H, м)	6-Н. (2H, м)	7-Н. (2H, м)			
IIa	3,92	1,94	1,94	2,93	6,90...7,38 (10H, м)	11,12	4,66 (2H, с, CH ₂ Ph)
IIб	4,03	1,96	1,96	2,84	6,72...7,52 (10H, м)	11,31	—
IIв	4,05	1,97	1,97	2,74	6,72 (2H, д, J = 9,0), 6,78 (2H, д, J = 9,0), 6,85...7,55 (5H, м)	11,45	2,94 (6H, с, 2Me)
IIIa	4,16	1,95	1,95	2,75	6,82...7,90 (12H, м)	11,82	—
III	4,28	2,15	2,02	2,90	6,94...7,30 (10H, м)	10,46	4,47 (2H, с, CH ₂ — Ph); 4,68 (2H, д, J = 5,0, CH ₂ —Ph)
IV	4,40	2,17	1,97	2,81	6,55...7,37 (10H, м)	10,89	4,79 (2H, д, J = 5,0, CH ₂ —Ph)
V	4,47	2,23	2,02	2,90	6,77...7,60 (10H, м)	12,51	—
VI	4,39	2,13	1,94	2,64	6,72...7,42 (5H, м)	10,75	3,09 (3H, д, J = 5,0, Me)

* Для симметричных мультиплетов приведено положение их центра.

(в случае соединений III и IV) — более узкий триплет. Сигнал метиленовых протонов при группе NH представлен дублетом с КССВ 5,0 Гц.

Таким образом, при взаимодействии 2-иминогексагидротиазепинов-1,3 с фенилизотиоцианатом и арил(алкил)изотиоцианатами в зависимости от температуры реакции имеют место либо обменный процесс, либо образование гетерилмочевин или тиомочевин. Реакцию с изотиоцианатами при нагревании можно рекомендовать как одностадийный метод синтеза новых производных amino(имино)тиазепинов из более доступных.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на спектрофотометре UR-20 в таблетках КВг, спектр фенилизотиоцианата снимали в растворе четыреххлористого углерода. Масс-спектры получены на приборе MS-25 RF, энергия ионизирующих электронов 70...75 эВ, температура источника 300 °С, температура системы прямого ввода пробы 100...120 °С. Молекулярный ион тиомочевинны III зафиксирован на спектрометре MX-1321 при комнатной температуре. Спектры ПМР регистрировались на спектрометре Tesla с рабочей частотой 100 МГц в дейтерохлороформе и дейтеродиметил-сульфоксиде, внутренний стандарт ГМДС. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 100/160μ, элюенты гексан, смесь бензол—гексан, 1 : 1, бензол. Синтез исходных тиазепинов Ia—г описан в работе [1].

N-(4,5,6,7-Тетрагидро-1,3-тиазепин-2-ил)-N-N'-замещенные мочевины (Па—г) и-тиомочевинны (III—VI). А. К раствору или суспензии 5 ммоль имина Ia—г в 10...20 мл сухого ацетона при перемешивании добавляют по каплям раствор 5,6 ммоль фенилизотиоцианата или соответствующего изотиоцианата в 5 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3...30 ч, упаривают, остаток промывают разбавленной HCl, затем водой, получают продукт II—VI. Из кислых промывных вод нейтрализацией щелочью выделяют исходный имин Ia—г. Сложные реакционные смеси делят на хроматографической колонке. Дальнейшую очистку соединений Па—г проводят перекристаллизацией из спирта, соединения IV — из эфира. Тиомочевину III пересаждают из метанола водой, тиомочевинны V и VI очищают многократным растиранием с разбавленной HCl и последующим промыванием водой. Характеристики продуктов II—VI приведены в табл. 1.

Б. К раствору или суспензии 3 ммоль имина Ia—г в 5...10 мл сухого ацетона, хлороформа, бензола или толуола добавляют по каплям при перемешивании 3,3 ммоль фенилизотиоцианата или соответствующего изотиоцианата, кипятят 2...24 ч. Реакционную смесь обрабатывают как описано в методике А. В случае фенилизотиоцианата получают продукты Па—г, идентичные образцам, синтезированным по методике А ($T_{пл}$, ИК спектр) (табл. 1), а в случае изотиоцианатов выделяют только исходные вещества (при кипячении имина Ib с фенилизотиоцианатом и имина Ig с α-нафтилизотиоцианатом) или их смесь с продуктами обменного взаимодействия (см. ниже).

2-(*n*-Хлорфенилимино)гексагидротиазепин-1,3 (Id). К суспензии 0,62 г (3 ммоль) имина Ib в 10 мл сухого толуола при перемешивании добавляют по каплям 0,51 г (3 ммоль) *n*-хлорфенилизотиоцианата и кипятят 7 ч. Упаривают растворитель под вакуумом, остаток экстрагируют 10% HCl (2 × 5 мл), затем промывают водой. Водные фракции объединяют, нейтрализуют содой, получают 0,3 г (42%) тиазепина Id. $T_{пл}$ 158...160 °С (из ацетона). ИК спектр: 3230...3100 (NH), 1618 cm^{-1} (C=N). Масс-спектр, m/z (*I*, %): 240(100), 239(99), 207(26), 206(22), 205(23), 164(17), 152(86), 127(16), 118(19), 111(16). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,40...2,10 (4H, м, CH_2 —N); 2,75 (2H, м, CH_2 —S); 3,37 (2H, м, CH_2 —N); 6,8 (2H, м, $H_{аром}$); 7,0 м. д. (2H, м, $H_{аром}$). Найдено, %: C 54,65, H 5,35, N 11,47. $C_{11}H_{13}N_2S$. Вычислено, %: C 54,88, H 5,44, N 11,64.

Маслянистый остаток после водной обработки кристаллизуют из гексана, получают 0,2 г (39%) *n*-хлорфенилизотиоцианата. Из маточного раствора колоночной хроматографией выделяют 0,12 г (30%) фенилизотиоцианата, m^{20} 1,6490. ИК спектр: 2115, 2060 cm^{-1} (N=C=S) [6].

Аналогично из 0,36 г имина Ib и 0,2 г фенилизотиоцианата в результате кипячения в 12 мл сухого толуола в течение 30 ч получают 0,18 г (61%) имина Ib, 0,21 г (82%) *n*-(диметиламино)фенилизотиоцианата, $T_{пл}$ 65,5...66,5 °С (из гексана) [7], а также 0,03 г (8%) исходного имина Ib. $T_{пл}$ 126...128 °С [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбарцумова Р. Ф., Левкович М. Г., Мильгром Е. Г. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 128.
2. Reinhoudt D. N. // Rec. trav. chim. — 1973. — Vol. 92. — N 1. — P. 20.

3. Kato T., Katagiri N., Izumi U., Miura J., Jamazaki T., Hirai J. // Heterocycles. — 1981. — Vol. 15. — P. 399.
4. Амбарцумова Р. Ф., Маматалиева У. // Узб. хим. ж. — 1991. — № 5. — С. 35.
5. Синтезы органических препаратов / Под ред. Б. А. Казанского. — М.: ИЛ, 1949. — Т. 9. — С. 494.
6. Stankovsky S., Kovac S. // Chem. zvesti. — 1974. — Vol. 28. — P. 247.
7. Thorn G. D., Ludwig R. A. The Dithiocarbamates and Related Compounds. — Amsterdam; New York: Elsevier Publishing Company, 1962. — P. 113.

Институт химии растительных
веществ АН Республики Узбекистан,
Ташкент 700170

Поступило в редакцию 19.03.96
После переработки 22.10.96