

Т. А. Воловненко*, Т. Н. Тарасюк, Ю. М. Воловенко, Т. М. Ткачук

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИН-3(2H)-ОНОВ

Разработан новый метод синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов реакцией ацилирования *N*-замещенных 5-нитро-2-хлорбензиламинов хлорангидридом ацетилмеркаптоуксусной и α -ацетилмеркаптопропионовой кислоты с последующим снятием *S*-ацетильной защиты и внутримолекулярным нуклеофильным замещением. Изучено окисление 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов до соответствующих 1,1-диоксидов.

Ключевые слова: 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-он-1,1-диоксиды, 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны, ацилирование, внутримолекулярное нуклеофильное замещение.

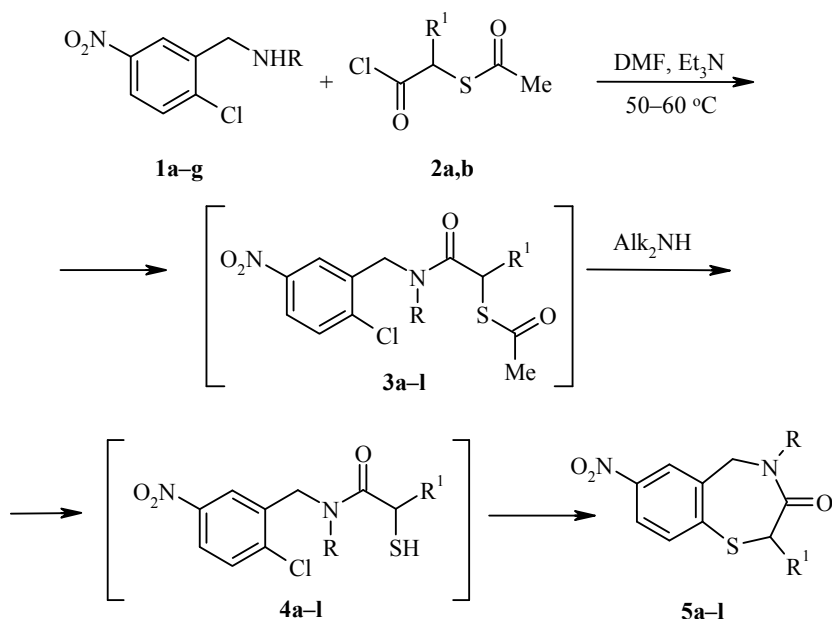
Интерес к тиазепинам обусловлен их высокой биологической активностью [1–4]. С 1990-х годов известно, что производные 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она могут применяться для лечения неврологических расстройств, например эпилепсии [5, 6], а также выступать как нейропротекторные агенты при инсульте [6]. Однако в настоящее время из изомерных тиазепинов менее всего изучены производные 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она, что связано с определенными трудностями их синтеза.

Обзор литературы показал, что существует несколько подходов к синтезу производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она. Первый метод базируется на многокомпонентной реакции Уги [7]. Взаимодействие карбонильного соединения, амина, изонитрила и хлоруксусной кислоты приводит к продукту реакции Уги, которым алкилируют тиомочевину с последующей обработкой реакционной смеси гидроксидом калия. Второй подход основан на алкилировании производных тиофенола, содержащих в *орто*-положении группы $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{R})\text{NH}-$, $-\text{CONH}_2$, α -галогенкарбоновыми кислотами [8] или их эфирами [9, 10] с последующим внутримолекулярным ацилированием. При использовании хлорангидридов α -галогенкарбоновых кислот [11] вначале происходит ацилирование по атому азота, а затем внутримолекулярное *S*-алкилирование.

Ранее [12] нами был предложен метод синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она на основе нуклеофильного замещения атома хлора в *N*-алкил-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)аминов тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром с последующим внутримолекулярным ацилированием.

В данной работе представлен альтернативный метод синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она. Он основан на ацилировании *N*-алкил- и *N*-арил-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)аминов хлорангидридами ацетилмеркаптоуксусной и α -ацетилмеркаптопропионовой кислот с последующим снятием *S*-ацетильной защиты и внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора.

Ацилирование *N*-алкил(арил)-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)аминов **1a–g** хлорангидридами **2a** и **2b** проходит в мягких условиях и приводит к образованию *S*-ацетил-*N*-ацилпроизводных **3a–l**. Не выделяя ацилпроизводных **3a–l**, реакцию массу обрабатывают основанием, что обеспечивает деацетилирование и образование β-меркаптоаминов **4a–l**. Последние выделить невозможно, так как в условиях снятия *S*-ацетильной защиты они вступают в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома хлора меркаптогруппой с образованием 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-онов **5a–l**.



1a, 3–5 a,h R = Me; **1b, 3–5 b,i** R = Pr; **1c, 3–5 c,j** R = MeOCH₂CH₂; **1d, 3–5 d,k** R = Bn,
1e, 3–5 e,l R = PhCH₂CH₂; **1,3–5 f** R = 3-MeOC₆H₄; **g** R = 4-MeC₆H₄;
2a, 3–5 a–g R¹ = H; **2b, 3–5 h–l** R¹ = Me

Строение 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-онов **5a–g** (R¹ = H) подтверждается характерными сигналами в спектрах ЯМР ¹H – двумя синглетами протонов метиленовых групп при 4.04–4.16 (2-CH₂) и 4.76–4.82 м. д. (5-CH₂) соединений **5a–e**, 4.25 (2-CH₂) и 5.14–5.18 м. д. (5-CH₂) соединений **5f** и **5g**, а также соответствующими сигналами ароматических протонов (табл. 1, 2).

Известно [13], что появление в молекуле асимметрического атома углерода, может приводить к исчезновению магнитной эквивалентности соседних протонов или групп протонов. Это происходит в соединениях **5h–l** (R = Me), в которых атом углерода C-2 является асимметрическим и протоны метиленовой группы 5-CH₂ становятся магнитно не эквивалентными и проявляются в виде двух дублетов в области 4.19–4.28 и 5.23–5.37 м. д. Кроме того, для соединений **5h–l** характерными являются дублет при 1.32 м. д. протонов метильной группы, находящейся в положении 2 цикла, и квартет протона метиновой группы при 5.19–5.31 м. д.

Характеристики соединений **5a–l**, **6a,b**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		N	S		
5a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	<u>11.73</u>	<u>13.44</u>	195 (<i>o</i> -ксилол)	86
		11.76	13.46		
5b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>10.54</u>	<u>12.06</u>	145 (2-PrOH)	81
		10.52	12.04		
5c	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	<u>9.95</u>	<u>11.34</u>	110 (C ₆ H ₆)	73
		9.92	11.36		
5d	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>8.93</u>	<u>10.18</u>	197 (2-PrOH)	85
		8.91	10.20		
5e	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>8.51</u>	<u>9.76</u>	142 (DMF/H ₂ O)	71
		8.53	9.76		
5f	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	<u>8.46</u>	<u>9.69</u>	110 (2-PrOH)	70
		8.48	9.71		
5g	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>8.90</u>	<u>10.21</u>	184 (MeCN)	70
		8.91	10.20		
5h	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>11.12</u>	<u>12.69</u>	197 (MeCN)	75
		11.10	12.71		
5i	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>10.01</u>	<u>11.43</u>	171 (диоксан)	78
		9.99	11.44		
5j	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	<u>9.46</u>	<u>10.80</u>	110 (PhMe)	74
		9.45	10.82		
5k	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	<u>8.52</u>	<u>9.77</u>	150 (<i>n</i> -BuOH)	84
		8.53	9.76		
5l	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	<u>8.20</u>	<u>9.37</u>	110 (DMF/H ₂ O)	79
		8.18	9.36		
6a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₅ S	<u>10.38</u>	<u>11.85</u>	256 (2-PrOH)	82
		10.37	11.86		
6d	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	<u>8.08</u>	<u>9.25</u>	185 (2-PrOH)	80
		8.09	9.26		

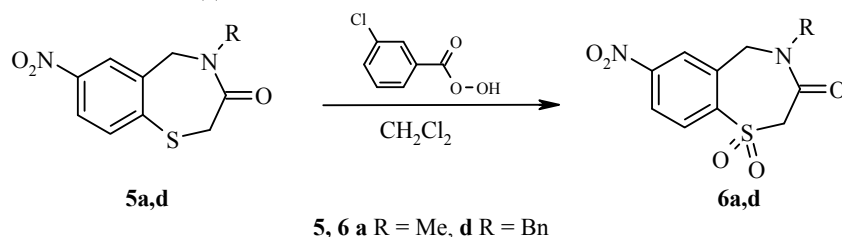
Особенностью спектров ЯМР ¹H соединений **5d** и **5k** является дублет протона H-6 при 7.87 м. д. Диамагнитное смещение этого протона обусловлено влиянием магнитно-анизотропного фенильного кольца бензильной группы в положении 4 молекулы. Для остальных соединений **5a–c** и **5e–j,l** протон H-6 находится в более слабом поле при 8.01–8.25 м. д.

Данный метод синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она **5a–l** является одnoreакторным, т. е. все стадии реакции – ацилирование, снятие S-ацетильной защиты, внутримолекулярное нуклеофильное замещение – проходят в одной колбе. Это позволяет получить целевые продукты **5a–l** с выходами 70–85%.

Представляет интерес изучение окисления синтезированных соединений, поскольку производные тиазепинов – 1,1-диоксиды (сульфоны) часто используются в фармакологической промышленности [5, 6].

В работе [8] описано окисление 7,8-диметокси-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она под действием перманганата калия в уксусной кислоте

до 1,1-диоксида с выходом 38%. Окисление соединений **5a** и **5d** *m*-хлорнадбензойной кислотой проходит с хорошими выходами, и полученные 1,1-диоксиды 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-она **6a,d** легко выделяются в чистом виде.



Структура 1,1-диоксидов 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-она **6a** и **6d** подтверждается элементным анализом и наличием в ИК спектрах интенсивных полос поглощения валентных колебаний SO₂ группы при 1351 и 1164 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H характерны сигналами ароматических протонов, а также закономерным химическим сдвигом сигналов протонов при атоме углерода С-2 в области 5.08–5.09; сигналы протонов при атоме углерода С-5 находятся при 5.03 м. д. Аналогично соединениям **5d** и **5k**, в спектре ЯМР ¹H соединения **6d** проявляется диамагнитное смещение сигнала протона в положении 6 под влиянием бензильной группы.

Таким образом, разработан новый метод синтеза 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-онов, изучено их окисление *m*-хлорнадбензойной кислотой, приводящее к соответствующим 1,1-диоксидам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury 400 (400 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ сделан на элементном анализаторе vario MICRO cube. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 фирмы VEB Analytic. Контроль за чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов хлороформ–метанол, 9:1. Синтез исходных соединений **1a–g** и **2a,b** описан в работе [12].

2-R¹-4-R-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны (5a–l) (общая методика). К раствору 0.05 моль амина **1** и 0.1 моль Et₃N в 50 мл сухого ДМФА прибавляют по каплям 0.05 моль соответствующего хлорангирида **2**. Нагревают 5 ч при 50–60 °С, охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 0.1 моль основания (40% водный диметиламин **5a,b**, диэтиламин **5c–g** или пиперидин **5h,i**). Нагревают ещё 3 ч при 50–60 °С, охлаждают, добавляют 250 мл воды, отфильтровывают осадок, сушат. Кристаллизуют из соответствующего растворителя.

1,1-Диоксиды 4-R-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она (6a,d) (общая методика). При перемешивании к раствору 0.02 моль 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2*H*)-она **5a** или **5d** в 100 мл CH₂Cl₂ порциями добавляют 0.05 моль *m*-хлорпербензойной кислоты. Реакционную массу продолжают перемешивать еще 3 ч. Растворитель упаривают, добавляют 100 мл воды и гидроксида натрия до pH 9. Реакционную массу еще перемешивают в течение 5 ч, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют.

Спектры ЯМР ^1H соединений 5a-l, 6a,b

Соединение	δ , м. д. (J , Гц)
5a	2.94 (3H, с, CH_3); 4.08 (2H, с, 2- CH_2); 4.76 (2H, с, 5- CH_2); 7.34 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.99 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.8$, H-8); 8.20 (1H, с, H-6)
5b	0.80 (3H, т, $J = 7.6$, CH_3); 1.48 (2H, м, CH_2CH_3); 3.33 (2H, т, $J = 6.8$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.05 (2H, с, 2- CH_2); 4.78 (2H, с, 5- CH_2); 7.31 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.97 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.23 (1H, с, H-6)
5c	3.16 (3H, с, CH_3); 3.37 (2H, т, $J = 5.4$, CH_2); 3.55 (2H, т, $J = 5.4$, CH_2); 4.08 (2H, с, 2- CH_2); 4.82 (2H, с, 5- CH_2); 7.32 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.97 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-8); 8.14 (1H, д, $J = 2.0$, H-6)
5d	4.16 (2H, с, 2- CH_2); 4.57 (2H, с, CH_2); 4.76 (2H, с, CH_2); 7.20–7.24 (5H, м, H Ph); 7.29 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.87 (1H, д, $J = 2.4$, H-6); 7.90 (1H, д, $J = 2.4$, H-8)
5e	2.75 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2Ph); 3.61 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.04 (2H, с, 2- CH_2); 4.77 (2H, с, 5- CH_2); 7.12–7.17 (5H, м, H Ph); 7.26 (1H, м, $J = 8.4$, H-9); 7.93 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.08 (1H, с, H-6)
5f	3.74 (3H, с, OCH_3); 4.26 (2H, с, 2- CH_2); 5.18 (2H, с, 5- CH_2); 6.66 (1H, д, $J = 5.2$, H-6'); 6.7 (1H, с, H-2'); 6.80 (1H, д, $J = 8.0$, H-4'); 7.23 (1H, т, $J = 8.0$, H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 8.02 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 8.09 (1H, с, H-6)
5g	2.32 (3H, с, CH_3); 4.25 (2H, с, 2- CH_2); 5.14 (2H, с, 5- CH_2); 6.97 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 7.13 (2H, д, $J = 7.6$, H Ph); 7.40 (1H, д, $J = 8.0$, H-9); 8.01–8.06 (2H, м, H-6,8)
5h	1.32 (3H, д, $J = 6.4$, CH_3); 2.95 (3H, с, NCH_3); 4.20 (1H, д, $J = 16.4$) и 5.35 (1H, д, $J = 16.8$, 5- CH_2); 5.23 (1H, к, $J = 5.8$, H-2); 7.28 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.98 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 8.21 (1H, с, H-6)
5i	0.80 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 1.32 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 1.47 (2H, м, CH_2CH_3); 3.36 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.28 (1H, д, $J = 16.8$) и 5.33 (1H, д, $J = 16.8$, 5- CH_2); 5.22 (1H, к, $J = 6.8$, H-2); 7.27 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.97 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.25 (1H, с, H-6)
5j	1.31 (3H, д, $J = 6.4$, CH_3); 3.16 (3H, с, OCH_3); 3.37 (2H, т, $J = 5.4$, CH_2); 3.55 (2H, т, $J = 5.4$, CH_2); 4.29 (1H, д, $J = 16.8$) и 5.35 (1H, д, $J = 16.4$, 5- CH_2); 5.23 (1H, к, $J = 6.8$, H-2); 7.27 (1H, д, $J = 8.4$, H-9); 7.95 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.16 (1H, с, H-6)
5k	1.38 (3H, д, $J = 6.4$, CH_3); 4.19 (1H, д, $J = 16.8$) и 5.37 (1H, д, $J = 16.4$, 5- CH_2); 4.60 (2H, с, CH_2Ph); 5.31 (1H, к, $J = 6.4$, H-2); 7.15–7.19 (5H, м, H Ph); 7.24 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 7.88 (2H, м, H-6,8)
5l	1.32 (3H, д, $J = 6.4$, CH_3); 2.75 (2H, т, $J = 7.6$, CH_2Ph); 3.63 (2H, т, $J = 7.6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$); 4.28 (1H, д, $J = 16.4$) и 5.30 (1H, д, $J = 17.2$, CH_2); 5.19 (1H, к, $J = 6.8$, H-2); 7.12–7.17 (5H, м, H Ph); 7.24 (1H, д, $J = 8.4$, H-9); 7.93 (1H, д, $J = 8.8$, H-8); 8.08 (1H, с, H-6)
6a	2.99 (3H, с, CH_3); 5.01 (2H, с, CH_2); 5.08 (2H, с, CH_2); 8.17 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 8.41 (1H, д, $J = 8.4$, H-8); 8.52 (1H, с, H-6)
6d	4.61 (2H, с, CH_2); 5.03 (2H, с, CH_2); 5.09 (2H, с, CH_2); 7.11–7.20 (5H, м, H Ph); 8.06 (1H, д, $J = 1.6$, H-6); 8.10 (1H, д, $J = 8.8$, H-9); 8.29 (1H, д, д, $^1J = 8.4$, $^2J = 2.0$, H-8)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Narita, M. Gaino, T. Suzuki, H. Kurosawa, H. Inoue, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 407 (1990).
2. M. Amblard, I. Daffix, P. Bedos, G. Bergé, D. Pruneau, J.-L. Paquet, J.-M. Luccarini, P. Bélichard, P. Dodey, J. Martinez, *J. Med. Chem.*, **42**, 4185 (1999).
3. P. Huang, G. H. Loew, H. Funamizu, M. Mimura, N. Ishiyama, M. Hayashida, T. Okuno, O. Shimada, A. Okuyama, S. Ikegami, J. Nakano, K. Inoguchi, *J. Med. Chem.*, **44**, 4082 (2001).
4. R. Malli, M. Frieden, M. Trenker, W. E. Graier, *J. Biol. Chem.*, **280**, 12114 (2005).
5. W. R. Buckett, P. J. Harris, J. R. Housley, J. E. Jeffery, K. J. Nichol, Pat. Appl. WO/1992/021668.
6. J. R. Housley, J. E. Jeffery, K. J. Nichol, B. J. Sargent, Pat. Appl. US/1996/5580866.
7. A. G. Neo, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7977 (2005).
8. J. Szabó, L. Fodor, Á. Katocs, G. Bernath, P. Sohar, *Chem. Ber.*, **119**, 2904 (1986).
9. H. Hagen, H. Fleig, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994 (1975).
10. K. Kamei, N. Maeda, K. Nomura, M. Shibata, R. Katsuragi-Ogino, M. Koyama, M. Nakajima, T. Inoue, T. Ohno Tatsuoka, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 1978 (2006).
11. W. Reid, A. Eltz, *Liebigs Ann. Chem.*, 599 (1988).
12. Т. А. Воловченко, Т. Н. Тарасюк, Ю. М. Воловченко, *Журн. орг. фарм. хим.*, **9**, 60 (2011).
13. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, с. 217.

Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: tavolov@univ.kiev.ua

Поступило 2.03.2011