

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

### 1,3-ТИАЗЕПИНЫ

#### 5\*. ИССЛЕДОВАНИЕ

#### 2-ФЕНИЛ(БЕНЗИЛ)ИМИНОГЕКСАГИДРО-1,3-ТИАЗЕПИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТОДОМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР $^{13}\text{C}$

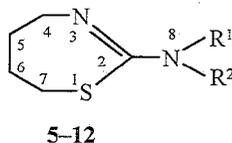
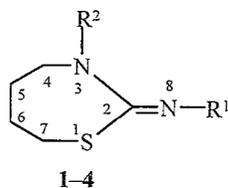
Изучены спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  2-фенил- и 2-бензилиминогексагидро-1,3-тиазепинов, а также их алкильных, ацильных, карбамоильных и тиокарбамоильных производных. Показано, что введение заместителей как в положение 2, так и 3 тиазепинового цикла сказывается, главным образом, на значении химического сдвига атома С(4) гетероцикла.

**Ключевые слова:** аминотетрагидро-1,3-тиазепины, 2-фенил(бензил)-иминогексагидро-1,3-тиазепины.

Продолжая исследование химических и физико-химических свойств аминотетрагидро- и иминогексагидротиазепинов [1, 2], мы изучили спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  этого ряда соединений. В литературе спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  amino(имино)тиазепинов и их гидрированных аналогов описаны для 2-(2',6'-дихлорфенил)иминогексагидро-1,3-тиазепина и его метилированного производного [3]. Именно на основании спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  обоим веществам приписано строение иминов.

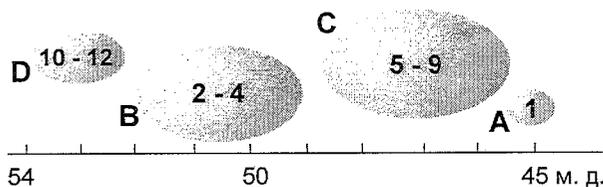
Обобщенные данные по спектральным свойствам гетероциклических аналогов тиомочевины, в том числе гидрированных производных тиазепина, позволили сделать вывод, что при различении таутомерных amino- и иминоструктур надежные результаты дает лишь спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$ , дополняемая данными РСА [4].

В качестве объектов исследования нами были выбраны следующие иминогексагидротиазепины 1–4 и аминотетрагидротиазепины 5–12:



1, 3-6, 8, 10, 11  $\text{R}^1 = \text{Ph}$ ; 2, 7, 9, 12  $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ; 1, 2  $\text{R}^2 = \text{H}$ , 3  $\text{R}^2 = \text{Me}$ ,  
4  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ , 5, 7  $\text{R}^2 = \text{COMe}$ , 6  $\text{R}^2 = \text{COPh}$ , 8, 9  $\text{R}^2 = \text{CONHPh}$ ,  
10  $\text{R}^2 = \text{CSNHMe}$ , 11, 12  $\text{R}^2 = \text{CSNHCH}_2\text{Ph}$

\* Сообщение 4 см. [1].



Положение сигнала C(4) в соединениях 1–12

Синтез всех веществ, кроме соединений **3** и **7**, описан нами ранее [1, 2, 5, 6]. Соединение **3** получено метилированием имида **1** иодистым метилом. Соединение **7** синтезировано ацелированием имида **2** хлористым ацетилом.

Отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  проводили на основании дополнительных экспериментов по переносу поляризации (DEPT-эксперименты) и гетерокорреляции по прямым и дальним константам (НМРС- и НМВС-эксперименты соответственно). Следует отметить, что регистрация сигналов C(2) зачастую была затруднительной. Это же отмечалось ранее [7], когда в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  бензотиазепинов не всегда удавалось определить  $\delta$  C(2).

Из результатов анализа значений химических сдвигов (таблица) видно, что на характер замещения заметным образом откликается только сигнал атома C(4). Однако положение даже этого сигнала не может быть использовано в качестве критерия характера замещения: диапазон изменения химических сдвигов C(4) в исследованных соединениях практически одинаков для как имино-, так и аминопроизводных (в пределах 45–53 м. д.).

По положению этого сигнала (см. рис.) можно выделить по два характерных кластера для как иминогексагидро- (кластеры **A** и **B**), так и аминотетрагидротиазепинов (кластеры **C** и **D**). Среди иминов **1–4** сигнал атома C(4) смещается в слабое поле на ~6 м. д. (кластер **A**) только в спектре соединения **1**, наиболее простого из рассмотренных. Для него, по-видимому, наблюдаются наиболее благоприятные условия для перекрывания неподеленных пар электронов двух атомов азота, серы и  $\pi$ -электронов двойной связи C(2)–N(8) с  $\pi$ -электронами бензольного кольца. Во всех остальных соединениях  $\pi$ -электронная система гетероатомов цикла несколько искажена дополнительными заместителями или разорвана переходом фенил  $\rightarrow$  бензил в одном из заместителей. Кластер же **B** проявляет пассивность сигнала C(4) как к алкильному замещению при N(3), так и к характеру замещения (фенил/бензил) при N(8).

Амины **5–12** по значению химического сдвига относятся к двум характерным кластерам: **C** – соединения с карбонильной функцией в заместителе, **D** – с тиокарбонильной, что, по-видимому, также связано с характером перекрывания неподеленных пар электронов атомов кислорода или серы с  $\pi$ -электронной системой гетероатомов тетрагидротиазепинового ядра. Все остальные изменения в заместителях практически не влияют на положение сигнала C(4) (таблица).

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д., соединений 1–12

Соединение	Гетероцикл					$\text{R}^1$					$\text{R}^2$					
	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	$\text{CH}_2$	C(1'')	C(2'')	C(3'')	C(4'')	$\text{CO}_2$ CS	$\text{CH}_3$ , [ $\text{CH}_2$ ]
1	160.45	45.04	29.95	30.33	32.04	149.17	122.05	128.55	122.58							
2	155.68	49.85	28.72	30.36	31.34	139.23	127.91	128.58	127.21	48.33						
3	158.36	51.02	27.86	29.66	31.75	148.27	126.84	129.00	125.64							41.23
4	156.89	51.49	28.34	29.37	32.56	151.08	122.18	128.33	122.22						172.73	51.49*
5	159.64	46.17	26.88	30.18	31.67	148.23	119.65	129.19	124.78						169.12	23.28
6	159.17	46.21	27.72	30.02	32.10	148.02	119.24	128.82	124.45		136.57	127.53	128.22	130.37	169.78	
7	157.84	46.16	26.82	30.62	31.37	138.63	128.03	128.63	127.13	56.47					170.30	22.86
8	160.54	48.25	29.08	28.52	33.48	147.81	121.28	129.07	124.67		138.46	119.85	128.97	123.46	152.76	
9	159.00	47.40	28.40	29.00	32.60	138.80	127.70	128.60	127.00	56.60	139.50	119.30	128.60	122.70	152.80	
10	160.89	53.62	28.32	29.19	33.19	147.47	120.98	129.12	124.83						183.96	32.72
11	160.62	53.52	28.14	29.24	33.10	147.09	120.84	128.97	124.87		137.23	127.81	128.77	127.63	182.50	[50.46]
12	159.45	52.97	27.95	29.35	32.38	138.56	127.48	128.47	127.32	56.33	137.12	127.81	128.54	126.92	182.30	[50.06]

\*  $\delta$ , м. д.: 47.52 ( $\alpha\text{-CH}_2$ ); 32.41 ( $\beta\text{-CH}_2$ ).

Сравнение положения кластеров на шкале химических сдвигов показывает, что разброс внутри группы (амины или имины) превосходит разброс между группами.

Сигнал С(2) отклоняется в слабое поле на ~4 м. д. практически только в спектре соединения 2. Это может быть объяснено единственным среди рассмотренных соединений случаем разрыва сопряжения электронной системы гексагидро-1,3-тиазепинового ядра с какой-либо  $\pi$ -электронной системой заместителей. В спектрах всех остальных соединений сигнал С(2) совершенно не связан с характером замещения.

Значения химических сдвигов С(4') (таблица), которыми оперировали авторы статьи [3], также не могут служить критерием различения амино- и иминоструктур. В спектрах иминогексагидро-1,3-тиазепинов (1, 3, 4) этот сигнал проявляется при  $123.5 \pm 1.1$  м. д., а для аминопроизводных (5, 6, 8, 10, 11) – при  $124.7 \pm 0.1$  м. д. Учитывая, что иминопроизводные в положении N(3) имеют алкильные заместители, а аминопроизводные – заместители только с  $\pi$ -электронными системами, сравнение указанных химических сдвигов не совсем корректно. Столь близкое их значение ставит под сомнение само использование сигнала С(4') для установления типа замещения гидрированного тиазепина.

Таким образом, по результатам анализа можно заключить, что  $\pi$ -электронная система двойной связи и неподеленные пары электронов трех гетероатомов в гидрированных производных амино(имино)тиазепина-1,3 имеют достаточно сложный характер сопряжения и реагируют на наличие заместителей в положениях N(3) и N(8) не так просто, как этого можно было ожидать из структурной формулы. Более надежное отнесение других соединений к амино- или иминопроизводным может быть проведено, по-видимому, только с привлечением результатов РСА.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  в  $\text{CDCl}_3$  регистрировали на спектрометре UNITY plus 400 с рабочей частотой 100 МГц, внутренний стандарт ТМС, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – на приборе Tesla BS-567 (100 МГц), внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры снимали на приборе UR-20 в таблетках КВг. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (Silufol UV-254).

**3-Метил-2-фенилиминогексагидро-1,3-тиазепин (3).** К суспензии 2.06 г (10 ммоль) тиазепина 1 в 10 мл абсолютного этанола добавляют 3 г (22 ммоль)  $\text{CH}_3\text{I}$  и кипятят 10 ч. Реакционную смесь упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в воде и нейтрализуют щелочью. Выделившееся масло экстрагируют эфиром ( $3 \times 20$  мл). Эфирный экстракт сушат  $\text{CaCl}_2$  и насыщают  $\text{HCl}$ . Выделившийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из воды, затем растворяют в теплой воде и нейтрализуют содой. Полученное масло промывают водой и сушат. Выход соединения 3 1.8 г (82%),  $R_f$  0.57 (бензол–ацетон, 1:3). ИК спектр:  $1620 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.48–2.05 (4H, м,  $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}$ ); 2.54 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{S}$ ); 3.18 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.67 (2H, т,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 6.98–7.40 (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Найдено, %: С 65.20; Н 7.36; N 12.58.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.41; Н 7.32; N 12.71.

**2-(N-Ацетил-N-бензиламино)тетрагидро-1,3-тиазепин (7).** К раствору 2.2 г (10 ммоль) тиазепина 2 в 10 мл абсолютного ацетона добавляют 1.1 г (10 ммоль) триэтиламина и по каплям при температуре не выше  $10^\circ\text{C}$  раствор 0.8 г (10 ммоль)  $\text{CH}_3\text{COCl}$  в 3 мл абсолютного ацетона. Смесь оставляют на 10 ч при периодическом встряхивании при комнатной температуре, затем кипятят 0.5 ч и упаривают. Оставшееся масло промывают

разбавленной HCl, затем водой и очищают на колонке с силикагелем L 100/160, элюируя сначала гексаном, затем хлороформом. Получают 1.78 г (68.5%) соединения 7, т. пл. 57–58 °C (гексан),  $R_f$  0.64 (бензол–хлороформ–ацетон, 1:1:1). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680 (C=O), 1620 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. л.: 1.50–2.09 (4H, м, C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C); 2.03 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.85 (2H, т, CH<sub>2</sub>S); 3.62 (2H, т, CH<sub>2</sub>N); 4.42 (2H, с, CH<sub>2</sub>Ph); 7.15–7.52 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: C 63.95; H 6.98; N 10.52. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: C 64.09; H 6.91; N 10.68.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Ф. Амбарцумова, Б. Ташходжаев, М. К. Махмудов, *ХГС*, 554 (1997).
2. Р. Ф. Амбарцумова, М. Г. Левкович, Е. Г. Мильгром, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 128 (1997).
3. P. Sohar, G. Feher, L. Toldy, *Org. Magn. Reson.*, **11**, 9 (1978).
4. Л. Г. Толди, *ХГС*, 878 (1978).
5. Р. Ф. Амбарцумова, М. Г. Левкович, Н. Д. Абдуллаев, *ХГС*, 416 (1997).
6. Р. Ф. Амбарцумова, У. Маматалиева, *Узб. хим. журн.*, № 5, 35 (1991).
7. D. N. Reinholdt, *Rec. Trav. Chim.*, **92**, 20 (1973).

Институт химии растительных веществ  
АН Республики Узбекистан,  
Ташкент 700170  
e-mail: shakhi@icps.org.uz  
e-mail: timal@online.ru

Поступило в редакцию 24.11.99