

Р. Ф. Амбарцумова, Б. Ташходжаев, М. К. Махмудов

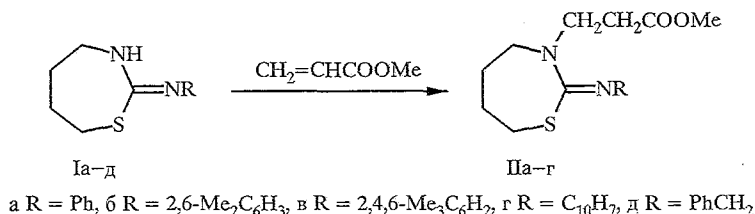
1,3-ТИАЗЕПИНЫ

4*. РЕАКЦИЯ 2-ИМИНОТИАЗЕПИНОВ С МЕТИЛАКРИЛАТОМ. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА 2-ФЕНИЛИМИНО-3-(β -МЕТОКСИКАРБОНИЛЭТИЛ)- И 2-БЕНЗИЛИМИНОГЕКСАГИДРО-1,3-ТИАЗЕПИНОВ

Присоединение 2-арилиминогексагидро-1,3-тиазепинов к метилакрилату происходит с участием эндоциклического атома азота. Строение соединений установлено по данным ИК и масс-спектров, а также результатам рентгеноструктурного анализа. Показано, что описанный ранее 2-бензиламинотетрагидро-1,3-тиазепин имеет структуру 2-бензилиминогексагидро-1,3-тиазепина.

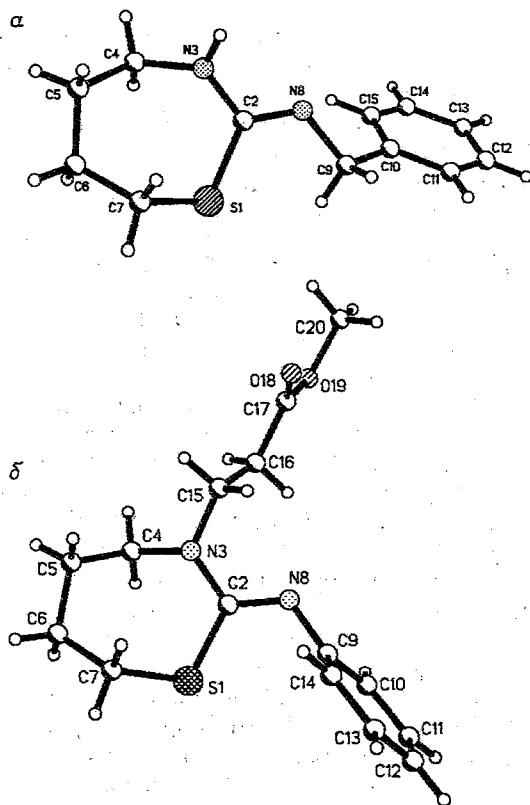
Продолжая исследования по синтезу [2] и химическим свойствам [3, 4] азотсодержащих производных 1,3-тиазепина, мы изучили взаимодействие гетероциклических аминов (Ia—д) с метилакрилатом. В литературе не опубликованы сведения о присоединении amino(имино)тиазепинов-1,3 к активированной этиленовой или ацетиленовой связи. Более того, известна лишь одна реакция алкилирования 2,6-дихлорфенилиминогексагидро-1,3-тиазепина йодистым метилом, причем первоначально авторы работы [5] приписали продукту алкилирования структуру амина, но позднее при изучении спектров ПМР его 5- и 6-членных аналогов они пришли к выводу, что этот продукт имеет строение имина [6].

2-Арилиминогексагидротиазепины Ia—г присоединяют метилакрилат, образуя с высоким выходом 2-арилимино-3-(β -метоксикарбонилэтил)гексагидро-1,3-тиазепины (IIa—г), т. е. аддукты по эндоциклическому атому азота.



Реакция протекает как при комнатной температуре, так и при нагревании. Продукты IIa—г достаточно термостабильны и не изомеризуются в течение 10 ч выдерживания при 110 °C в их аминоканалогах. Характеристики соединений IIa—г представлены в табл. 1. В то же время в результате взаимодействия с метилакрилатом соединения Id, описанного как 2-бензиламинотетрагидро-1,3-тиазепин [7], получается сложная смесь, из которой не удалось выделить ожидаемый аддукт IIд. Это побудило нас более углубленно изучить строение исходного тиазепина Id, тем более, что в его ИК спектре присутствует не характерная для эндоциклической связи C=N полоса в области 1630 см⁻¹ [2]. Рентгеноструктурный анализ показал, что это соединение, в отличие от опубликованных ранее данных [7], является

* Сообщение 3 см. [1].



Строение молекул соединений Id (а) и Па (б)

2-бензилиминогексагидро-1,3-тиазепином (рисунок, а). Следовательно, ошибочным является и утверждение канадских авторов [8] о том, что появление резонансного сигнала группы CH_2 , расположенной возле циклического атома азота, в области 3,5...3,6 м. д. свидетельствует об аминостроении молекулы тиазепина, так как сигнал соответствующей группы $\text{N}-\text{CH}_2$ в спектре ПМР соединения Id находится при 3,52 м. д. [2].

Строение продуктов алкилирования Па—г подтверждают их спектральные характеристики (табл. 1). В ИК спектрах этих соединений имеются интенсивные полосы поглощения в области $1740\text{--}1748\text{ см}^{-1}$, обусловленные валентными колебаниями сложноэфирной группы, и отсутствуют полосы, характерные для группы NH (табл. 1). В масс-спектрах наблюдается намного большая интенсивность пиков ионов $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3]^+$ по сравнению с ионами $[\text{M}-\text{CH}_2\text{COOCH}_3]^+$, что в случае родственных пятичленных гетероциклов служит аналитическим признаком иминоструктуры [9]. В то же время в ИК спектре нет четкой полосы поглощения экзоциклической связи $\text{C}-\text{N}$, поэтому для однозначного отнесения синтезированных соединений к амино- или иминоряду проведен рентгеноструктурный анализ продукта Па. Расшифровка структуры показала, что присоединение тиазепинов к метилакрилату происходит с участием эндоциклического атома азота (рисунок, б).

Геометрические параметры молекул Id и Па (длины связей и валентные углы) приведены в табл. 2. Обе молекулы в кристалле находятся в иминоформе, поскольку экзоциклическая связь $\text{C}_{(2)}-\text{N}_{(8)}$ заметно укорочена по сравнению с эндоциклической связью $\text{C}_{(2)}-\text{N}_{(3)}$ и ближе к формально двойной связи $\text{C}=\text{N}$ (1,265 Å [10]).

Стереохимия семичленного цикла в соединениях Id и Па заметно отличается от канонических симметричных форм циклогептана, что связано

с наличием в цикле атомов S₍₁₎ и N₍₃₎. Кроме того, циклический атом азота из-за сопряжения его неподеленной пары с π -электронной системой двойной связи C₍₂₎=N₍₃₎ имеет плоскую sp^2 -гибризованную геометрию (сумма валентных углов 359,7°) с эндоциклическим валентным углом 123°, что резко отличается от величины угла при S₍₁₎ — 104°.

По данным рентгеноструктурного анализа, конформацию семичленного цикла в обеих структурах можно рассматривать как сильно искаженное кресло, спинками которого могут быть связи S₍₁₎—C₍₂₎ или C₍₂₎—N₍₃₎. Из анализа торсионных углов (см. рис., табл. 3) видно, что конфигурация фрагментов с торсионными углами C₍₇₎—S₍₁₎—C₍₂₎—N₍₃₎ (28,1° для Id и 43,6° для Па) и S₍₁₎—C₍₂₎—N₍₃₎—C₍₄₎ (43,1° и 23,2° соответственно) приближается к плоской. Однако расчеты параметра асимметричности ΔC [11] показывают, что для гетероциклов в молекулах Id и Па предпочтительнее третье конформационное состояние — твист-кресло с симметрией C₂, проходящей через атом C₍₂₎ и середину связи C₍₅₎—C₍₆₎, о чем свидетельствует значение ΔC_2 — 13,1° (Id) и 10,2° (Па).

В литературе конформационное состояние 1,3-тиазепинов рассмотрено только для 2,3,4,5-тетрагидро-7,7-дифенилимидазо(2,1- β)тиазепин-8(7H)-она [12], в котором семичленный цикл конденсирован с пятичленным по связи C₍₂₎—N₍₃₎ [3] и имеет форму кресла со спинкой C₍₂₎—N₍₃₎. В этой структуре формально одинарные и двойные связи атома C₍₂₎ с другими атомами «размазаны» за счет сильного сопряжения. Так, связь S₍₁₎—C₍₂₎ (1,740 Å) по характеру близка к связи в тиофене (1,723 Å) [13], а связи C₍₂₎—N₍₃₎ (1,337 Å) и C₍₂₎—N₍₈₎ (1,328 Å) аналогичны связям углерод—азот в пиперидине (1,336 Å) [10]. В отличие от рассмотренного тетрагидротиазепинона, в соединениях Id и Па, как уже было показано, сохраняются значения, соответствующие формально одинарным и двойным связям, и конформация семичленного гетероцикла предпочтительно имеет форму твист-кресло.

Таблица 1

Характеристики соединений Па—г

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Масс-спектр, m/z (отн. %)		Выход, %
		C	H	N			M ⁺	прочие фрагменты	
Па	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	<u>61.4</u> 61,6	<u>6.7</u> 6,8	<u>9.5</u> 9,5	68...69	1740, 1585	292 (100)	291 (24), 261 (19), 233 (53), 205 (62), 145 (26), 130 (28), 118 (26), 77 (36)	94
Пб	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ S	<u>63.5</u> 63,7	<u>7.7</u> 7,5	<u>8.6</u> 8,7	67...68	1748, 1608	320 (37)	305 (100), 219 (27), 159 (10), 146 (14), 142 (23), 130 (26), 116 (10), 105 (10)	97
Пв	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₂ S	<u>64.9</u> 64,6	<u>7.6</u> 7,8	<u>8.3</u> 8,4	28...29	1747, 1615	334 (19)	319 (49), 248 (14), 233 (27), 160 (27), 145 (24), 130 (17), 119 (13), 57 (100)	92
Пг	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S	<u>64.5</u> 64,6	<u>6.6</u> 6,5	<u>8.1</u> 8,2	Масло	1740, 1580	342 (100)	311 (10), 283 (27), 255 (44), 185 (20), 168 (49), 153 (41), 143 (31), 127 (35)	95

Длины связей и валентные углы

Связь	Длина, Å	Угол	ω , град.
Молекула Id			
S(1)—C(2)	1,783(5)	C(2)—S(1)—C(7)	105,0(3)
S(1)—C(7)	1,815(6)	S(1)—C(2)—N(3)	117,8(4)
C(2)—N(3)	1,373(6)	S(1)—C(2)—N(8)	122,6(4)
C(2)—N(8)	1,279(6)	N(3)—C(2)—N(8)	119,6(4)
N(3)—C(4)	1,478(6)	C(2)—N(3)—C(4)	122,4(4)
C(4)—C(5)	1,501(7)	N(3)—C(4)—C(5)	114,9(4)
C(5)—C(6)	1,512(8)	C(4)—C(5)—C(6)	114,5(5)
C(6)—C(7)	1,509(8)	C(5)—C(6)—C(7)	114,8(5)
N(8)—C(9)	1,472(6)	S(1)—C(7)—C(6)	116,1(3)
C(9)—C(10)	1,506(6)	C(2)—N(8)—C(9)	119,9(4)
C(10)—C(11)	1,384(7)	N(8)—C(9)—C(10)	111,1(3)
C(10)—C(15)	1,396(6)	C(9)—C(10)—C(11)	120,8(4)
C(11)—C(12)	1,374(8)	C(9)—C(10)—C(15)	122,3(4)
C(12)—C(13)	1,380(7)	C(11)—C(10)—C(15)	116,8(4)
C(13)—C(14)	1,383(9)	C(10)—C(11)—C(12)	122,0(4)
C(14)—C(15)	1,352(7)	C(11)—C(12)—C(13)	120,1(5)
		C(12)—C(13)—C(14)	118,2(5)
		C(13)—C(14)—C(15)	121,5(5)
		C(10)—C(15)—C(14)	121,3(5)

Молекула Па

S(1)—C(2)	1,779(6)	C(2)—S(1)—C(7)	103,6(4)
S(1)—C(7)	1,82(1)	S(1)—C(2)—N(3)	116,9(5)
C(2)—N(3)	1,362(9)	S(1)—C(2)—N(8)	122,9(5)
C(2)—N(8)	1,27(1)	N(3)—C(2)—N(8)	120,2(6)
N(3)—C(4)	1,47(1)	C(2)—N(3)—C(4)	123,2(6)
N(3)—C(15)	1,453(8)	C(2)—N(3)—C(15)	118,2(6)
C(4)—C(5)	1,48(1)	C(4)—N(3)—C(15)	117,5(5)
C(5)—C(6)	1,52(1)	N(3)—C(4)—C(5)	114,3(8)
C(6)—C(7)	1,50(1)	C(4)—C(5)—C(6)	113,4(8)
N(8)—C(9)	1,402(8)	C(5)—C(6)—C(7)	113,8(7)
C(9)—C(10)	1,38(1)	S(1)—C(7)—C(6)	116,7(8)
C(9)—C(14)	1,38(1)	C(2)—N(8)—C(9)	120,3(5)
C(10)—C(11)	1,39(1)	N(8)—C(9)—C(10)	121,3(7)
C(11)—C(12)	1,35(2)	N(8)—C(9)—C(14)	121,0(7)
C(12)—C(13)	1,34(2)	C(10)—C(9)—C(14)	117,4(7)
C(13)—C(14)	1,36(1)	C(9)—C(10)—C(11)	120,3(9)
C(15)—C(16)	1,50(1)	C(10)—C(11)—C(12)	120,0(11)
C(16)—C(17)	1,48(1)	C(11)—C(12)—C(13)	120,2(10)
C(17)—O(18)	1,19(1)	C(12)—C(13)—C(14)	120,8(11)
C(17)—O(19)	1,33(1)	C(9)—C(14)—C(13)	121,2(9)
O(19)—C(20)	1,446(9)	N(3)—C(15)—C(16)	113,1(7)
		C(15)—C(16)—C(17)	112,8(8)
		C(16)—C(17)—O(18)	125,7(8)
		C(16)—C(17)—O(19)	112,4(8)
		O(18)—C(17)—O(19)	121,9(7)
		C(17)—O(19)—C(20)	116,5(7)

Координаты ($\times 10^4$) и температурные факторы
 $U_{\text{эк}}$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) неводородных атомов

Атом	x	y	z	$U_{\text{эк}}$
Молекула Id				
S(1)	793(3)	1171(1)	8482(1)	56(1)
C(2)	416(9)	2893(4)	9168(4)	41(2)
N(3)	1397(7)	4009(4)	8708(3)	45(1)
C(4)	3931(9)	4208(5)	8372(4)	51(2)
C(5)	3928(11)	3585(6)	7071(5)	64(2)
C(6)	3449(11)	1979(6)	6719(5)	68(2)
C(7)	954(10)	1199(6)	6933(4)	65(2)
N(8)	-756(7)	3113(4)	10046(3)	44(1)
C(9)	-2161(10)	1896(5)	10417(4)	55(2)
C(10)	-2140(8)	2270(4)	11749(4)	43(2)
C(11)	-4222(10)	1717(5)	12205(5)	58(2)
C(12)	-4203(11)	1975(6)	13419(5)	69(3)
C(13)	-2075(12)	2818(6)	14227(5)	70(3)
C(14)	25(11)	3361(6)	13780(5)	66(2)
C(15)	0(9)	3105(5)	12585(4)	54(2)
Молекула Па				
S(1)	1998(2)	7334(1)	304(2)	65(1)
C(2)	3701(7)	6930(5)	1403(7)	54(3)
N(3)	4715(6)	7567(4)	2025(6)	59(3)
C(4)	4376(8)	8498(5)	2267(8)	64(4)
C(5)	4260(9)	9152(6)	1214(9)	79(5)
C(6)	2812(10)	9139(6)	52(10)	85(5)
C(7)	2415(10)	8228(6)	-611(9)	87(5)
N(8)	3993(6)	6089(4)	1615(6)	61(3)
C(9)	3081(7)	5433(5)	779(7)	49(3)
C(10)	2231(8)	4899(6)	1178(8)	68(4)
C(11)	1421(9)	4200(7)	374(12)	90(5)
C(12)	1452(12)	4051(7)	-812(12)	95(5)
C(13)	2287(11)	4559(8)	-1206(10)	90(5)
C(14)	3114(8)	5232(6)	-422(8)	67(4)
C(15)	6183(7)	7268(5)	2705(8)	62(3)
C(16)	6543(7)	6961(6)	4093(7)	58(3)
C(17)	8023(8)	6620(5)	4762(9)	64(4)
C(18)	8814(6)	6477(5)	4249(6)	96(3)
O(19)	8397(5)	6468(4)	6042(6)	75(3)
C(20)	9810(8)	6106(8)	6774(9)	93(5)

Следует также отметить, что расчетные значения конформационных состояний amino- и иминопроводных 1,3-тиазепина [1] несколько отличаются от реальных, выявленных в результате рентгеноструктурного анализа.

В структурах Id и Па связь N(8)—C(9) имеет Z-расположение относительно атома S(1), что указывает на стереовыгодность данного направления. Если в соединении Id ароматический фрагмент расположен в сторону удаления от атома S(1), то в соединении Па он как бы экранирует этот атом. Бензольное кольцо практически перпендикулярно ($95,9^\circ$) плоской системе атомов S(1), C(2), N(3), N(8), что указывает на отсутствие

сопряжения между π -электронными системами двойной связи C(2)—N(8) и ароматического кольца. Заместитель у атома N(3) — метоксикарбонил-этильная группа — является практически плоским и расположен перпендикулярно относительно плоскости семичленного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на Фурье-спектрофотометре Perkin-Elmer, System 2000 FT-IR в таблетках KBr, масс-спектры получены на приборе MX-1303; ионизирующее напряжение 40 эВ.

Данные элементного анализа на C, H, N всех соединений соответствуют вычисленным (табл. 1). Исходные амины Ia—д получены по методу [2].

2-Арилимино-3-(β -метоксикарбонилэтил)гексагидро-1,3-тиазепины (IIa—г). Общая методика. Кипятят 10 ч 10 ммоль амина Ia—г в 5 мл свежеперегнанного метилакрилата, стабилизированного гидрохиноном или роданистым натрием. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении досуха, остаток экстрагируют кипящим гексаном. Остаток после упаривания экстракта перекристаллизовывают или переосаждают из гексана.

Рентгеноструктурное исследование соединений Id и IIa. Кристаллы Id и IIa, выращенные из водного этанола, предварительно отобраны фотометодом. Параметры элементарных ячеек и пространственные группы определены и уточнены на дифрактометре Syntex P2₁.

Кристаллы Id: $a = 5,470(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 102,4(1)^\circ$; $b = 9,892(2) \text{ \AA}$, $\beta = 97,9(1)^\circ$; $c = 11,594(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 101,5(1)^\circ$; $V = 589,6 \text{ \AA}^3$; $d_{\text{выч}} = 1,270 \text{ г/см}^3$. Простр. группа P-1, $Z = 2$.

Кристаллы IIa: $a = 10,289(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,0^\circ$; $b = 14,727(3) \text{ \AA}$, $\beta = 114,2(1)^\circ$; $c = 11,126(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90,0^\circ$; $V = 1455,6 \text{ \AA}^3$; $d_{\text{выч}} = 1,263 \text{ г/см}^3$. Простр. группа P2₁/c, $Z = 4$.

Трехмерный набор интенсивностей получен на том же дифрактометре: $\theta/2\theta$ -метод сканирования с использованием CuK α -излучения (графитовый монохроматор), $\sin \theta/\lambda < 0,29$, число независимых и ненулевых отражений с $I > 2\sigma(I)$ равно 1179 (Id) и 1222 (IIa).

Структуры определены в прямом методе по программе SHELXS-86 [14] (PC DOS версия), где в автоматическом режиме удалось найти модель молекул. Последующие синтезы Фурье позволили локализовать все неводородные атомы. Структуры уточнены методом наименьших квадратов (МНК) в последовательно изотропно-анизотропном приближении по программе SHELX-76 [15]. Координаты атомов H, связанных с углеродными атомами, вычислены геометрически, а у групп OH найдены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательное значение фактора расходимости $R = 0,064$ (Id), $0,072$ (IIa). Координаты неводородных атомов из последнего этапа МНК приведены в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левкович М. Г., Абдуллаев Н. Д., Амбарцумова Р. Ф. // Ж. структур. химии. — В печати.
2. Амбарцумова Р. Ф., Левкович М. Г., Мильгром Е. Г., Абдуллаев Н. Д. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 128.
3. Амбарцумова Р. Ф., Маматалиева У. // Узб. хим. ж. — 1991. — № 5. — С. 35.
4. Амбарцумова Р. Ф., Левкович М. Г., Мильгром Е. Г., Абдуллаев Н. Д. // ХГС. — 1997. — № 3. — С. 416.
5. Pat. 7487 Hung. / Toldy L., Reiter J., Sziladyi G., Toth J., Borsy J., Szekely J., Schafer J. // C. A. — 1974. — Vol. 80. — 95928.
6. Sohar P., Feher G., Toldy L. // Org. Magn. Res. — 1978. — Vol. 11. — P. 9.
7. Olszenko-Pionikowa L., Urbanski T. // Org. Prep. Proc. Int. — 1971. — Vol. 3. — P. 27.
8. Толди Л. Г. // ХГС. — 1978. — № 7. — С. 878.
9. Рашкес Я. В., Амбарцумова Р. Ф., Сапрыкина В. А., Рожкова Н. К. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 1980.
10. Allen F. N., Kennard O., Watson D. G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 12. — P. S1.
11. Atlas of Steroid Structure / Eds Duak W. L., Norton D. A. — New York e. a.: IFI/PLENUM. — 1975. — Vol. 1. — P. 1354.
12. Kiec-Kononowicz K., Zatorski A., Karolak-Wojciechowska J. // Phosphorus, Sulfur & Silicon. — 1989. — Vol. 42. — P. 191.
13. Bak B. // J. Mol. Spectrosc. — 1963. — Vol. 7. — P. 58.
14. Sheldrick G. M. // Acta crystallogr. — 1990. — Vol. A46. — P. 467.
15. Sheldrick G. M. SHELX-76 program for Crystal structure determination. — Cambridge, England.