

ХИМИЯ

Известия ТСХА, выпуск 4, 2002 год

УДК 628.547

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В РЯДУ ЗН(1Н)-1,3,4-БЕНЗО- И НАФТО[а]ТРИАЗЕПИНОВ

М.Ю. ЗАХАРОВ, В.С. КОЧУБЕЙ, О.Г. РОДИН

(Кафедра органической химии)

Получен ряд новых производных ЗН(1Н)-1,3,4-бензо- и нафто[а]триазепинов, содержащих систематический набор различных по природе заместителей в положениях 2,5,7. Обсуждаются особенности синтеза и строения некоторых производных этого ряда. Строения двух разных представителей соединений этого класса дополнительно исследованы методом рентгеноструктурного анализа.

В последние годы в плане поиска новых лекарственных средств, обладающих седативными и другими терапевтическими свойствами, наблюдается повышенный интерес к производным 1,3,4-бензотриазепинов. Это нашло отражение в публикации ряда аналитических обзоров [3, 6] и недавних оригинальных статей, посвященных синтезу некоторых перспективных соединений на их основе [5]. Обращение к подобного рода азотсодержащим гетероциклам вызвано в первую очередь тем, что они являются структурными аналогами таких популярных терапевтических

средств, как диазепам и элениум. Однако, хотя среди производных 1,3,4-бензотриазепинов и найдены образцы, обладающие высокой биологической активностью [6], достойной замены вышеупомянутым препаратам пока не найдено. Отсутствуют и какие-либо систематические исследования в плане корреляций «структура - биологическая активность», что ограничивает потенциальные возможности поиска в ряду этих перспективных соединений.

В то же время в литературе достаточно подробно исследованы и систематизированы возможные подходы

к синтезу различных 1,3,4-бензотриазепинов (см., например [3, 6]). При этом в своем большинстве в качестве полупродуктов используются производные антралиновой кислоты и 2-аминобензофенона (гидразиды, гидразоны, карбазоны и их тиааналоги), т.е. в ортоположениях ароматического ядра уже содержатся функциональные группировки, которые далее разными способами участвуют в образовании 7-членного бензотриазепинового цикла. Такой подход, за редкими исключениями, приводит к получению производных 1,3,4-бензотриазепинов, содержащих оксо- или тиоксо-функции в положениях 2 и (или) 5. В случае же синтеза производных, содержащих другие заместители в указанных положениях, эти методы имеют существенные ограничения.

Недавно Г.И.Колдобский и соотр. детально исследовали оригинальный подход к синтезу ЗЯ-1,3,4-бензотриазепинов путем взаимодействия 5-арил(гетероарил)тетразолов с N-арилбензилимидоил хлоридами в двухфазной системе с последующей изомеризацией 1-имидоилтетразолов в 2-производные, термического расщепления последних и внутримолекулярной электрофильной атаки по α -углеродному атому N-арильной группы имидаильного фраг-

мента. Этим методом получен ряд ЗЯ-1,3,4-бензотриазепинов, содержащих, в частности, различные ароматические заместители в положениях 2,5 и 7 [1, 2, 4]. Однако сочетание выбранных заместителей таково, что в целом трудно составить точную картину влияния структурных и электронных факторов заместителей на ход этой важной в синтетическом отношении циклизации. Практически не исследованы состояние таутомерного равновесия 1Н- и 3Н-1,3,4-бензотриазепинов и влияние природы окружения на строение триазепинового цикла. Кроме того для проведения полноценных биологических испытаний производных ЗЯ(1Н)-1,3,4-бензотриазепинов необходимо иметь более разнообразный набор соединений, содержащих регулярно подобранные заместители.

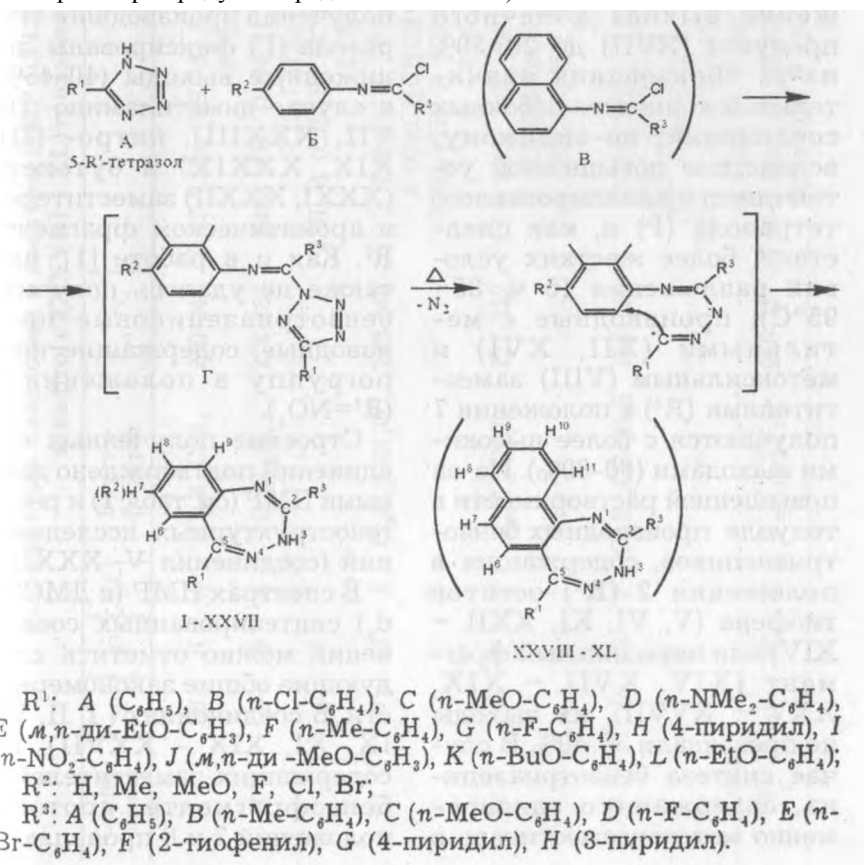
С учетом сказанного мы исследовали возможность получения широкой серии производных ЗЯ(1Н)-1,3,4-бензо- и нафто[а]триазепинов, содержащих комбинационный набор различных по природе заместителей в положениях 2,5 и 7, в том числе содержащих разные гетероароматические фрагменты. Синтез всех производных (I - XL) проводился по общей методике, описанной в работе [2], из соответствующих 5-R'-тетразолов (A) и N-(R²-фе-

нилен)-(Б) или Ы-(а-нафтил)-(В)-R³-имидоилхлоридов в двухфазной системе «хлористый метилен-вода» в присутствии цетилтриметиламмоний бромида и последующим термическим разложением образовавшихся имидоилтетразолов (Г) в толуоле (способ а), т.е. в условиях, благоприятствующих образованию 1,3,4-триазипинового цикла (см. Экспериментальную часть).

Выпавшие из толуольного раствора продукты представ-

ляли собой достаточно чистые соединения и дополнительно подвергались только промывке сухим толуолом, выходы для большинства продуктов находились в широком интервале 20-80% при чистоте не ниже 98-99%.

Аналогичная результативность наблюдалась и при получении 1,3,4-бензотриазипинов термолизом сухих образцов соответствующих имидоилтетразолов (Г) (способ б).



Оценивая в целом влияние природы заместителей R^1 , R^2 , R^3 на эффективность образования триазеинового цикла, можно отметить следующие общие наблюдения. Производные бензотриазепина с незамещенными положениями 7 ($R^2=H$), нафто[а]производные, а также фтор- и хлорсодержащие производные ($R^2=F, Cl$) выделены с выходами 40-60%. Однако в случае бромпроизводного ($R^2=Br$) наблюдалось понижение выхода конечного продукта (XVII) до 20-30% из-за образования значительных количеств побочных соединений, по-видимому, вследствие повышенной устойчивости алкилированного тетразола (Г) и, как следствие, более жестких условий разложения (5 ч, 85—95°C); производные с метильными (XII, XVI) и метоксильным (VIII) заместителями (R^2) в положении 7 получают с более высокими выходами (60-80%). Из-за повышенной растворимости в толуоле производных бензотриазеинов, содержащих в положении 2 (R^3) остаток тиофена (V, VI, XI, XXII - XIV) или пиридинный фрагмент (XIV, XVII - XIX, XXV - XXVII), их выходы не превышали 30-40%. В случае синтеза бензотриазепина, содержащего одновременно метоксизаместитель в

положении 7 ($R^2 = MeO$) и в ароматическом заместителе в положении 2 (R^3) (VIII), наблюдались трудности в образовании производного тетразола (Г) из-за его заметного гидролиза до амида, и при этом выходы не превышали 30-40%. Существенное влияние на выходы продуктов (40-80%) оказывает и природа заместителя в положении 5 (R^1). Так, например, из-за плохого разделения двухфазной системы на стадии получения производного тетразола (Г) фиксированы пониженные выходы (40-45%) в случае диметиламино- (II, VII, XXXIII), нитро- (III, XIX, XXXIX) и бутокси- (XXXI, XXXII) заместителей в ароматическом фрагменте R^1 . Как и в работе [1], нам также не удалось получить бензотриазеиновые производные, содержащие нитрогруппу в положении 7 ($R^2=NO_2$).

Строение полученных соединений подтверждено данными ПМР (см. табл. 1) и рентгеноструктурных исследований (соединения V, XXXI).

В спектрах ПМР (в $DMCO-d_6$) синтезированных соединений можно отметить следующие общие закономерности. В соединениях (I, II, VI, IX, XI, XIX - XXVII), не содержащих заместителей в бензофрагменте, протоны положений 7 и 8 проявляют-

Температуры плавления и спектры ПМР 1,3,4-бнизо-(I - XXVII) и нафто[а](XXVIII - XL)гриазепинов

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто-формула	T _{пл} , °С	ПМР* **
I	B	H	A	C ₃₀ H ₁₄ ClN ₃	240-241	7.42-7.58м [9H; B, A (CHCHCH)], 7.89д [2H, A (CHCCH)]; 8.31с, 9.38с {5:1} (1H, NH)
II	D	H	A	C ₂₂ H ₂₀ N ₄	278-280	2.98с [6H, D (NCH ₃)], 6.70-6.78д [2H, D (CHNMe ₃ CH)], 7.22-7.37д [2H, D (CHCCH)], 7.42-7.50м [3H, A (CHCHCHCH)], 7.85-7.92д [2H, A (CHCCH)]; 8.18с, 9.08с {5:1} (1H, NH)
III	I	Cl	A	C ₃₀ H ₁₃ ClN ₃ O ₂	243-245	7.10д (1H, H ⁸), 7.29д (1H, H ⁹), 7.45-7.60м [4H, A (CHCHCHCHCH), H ⁹], 7.73д [2H, I (CHCCH)], 7.89д [2H, A (CHCCH)], 8.28д [2H, I (CHCNO ₂ CH)]; 8.52с, 9.70с {3:1} (1H, NH)
IV	A	F	C	C ₃₁ H ₁₆ FN ₃ O	221-222	3.75с (3H, OCH ₃), 6.80д (1H, H ⁶), 7.05д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.22-7.37м [1H, H ⁸], 7.42-7.52м (6H, A, H ⁹), 7.88д [2H, C (CHCCH)]; 8.15с, 9.25с {3:1} (1H, NH)
V	J	Cl	F	C ₃₀ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ S	165-166	3.75с, 3.80с, 3.82с, 3.84с (6H, OCH ₃), 6.88д [1H, J (CHCHCOMe)], 6.95с [1H, J (COMeCH)], 7.02-7.08м [2H, J (MeOCHCHCH), H ⁶], 7.18м [1H, F (CHCHCH)], 7.25д (1H, H ⁸), 7.45-7.55м (1H, H ⁹), 7.72д [1H, F (SCH)], 7.83д [1H, F (SCCH)]; 8.23с, 9.41с {2:1} (1H, NH)
VI	B	H	F	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ S	226-227	7.00-7.10м [1H, F (CHCHCH)], 7.48-7.55м [4H, B (C ₆ H ₄ Cl)], 7.73д [1H, F (SCH)], 7.85д [1H, F (SCCH)]; 8.10с, 9.52с {4:1} (1H, NH)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Врунто-формула	T _{ма} , °C	ПМР ^{*,**}
VII	D	F	A	C ₂₇ H ₁₆ FN ₄	243-245	2.88с [6H, N(CH ₃) ₂], 6.75д [2H, D (CH ₂ Me ₂ CH)], 6.85дд (1H, H ⁶), 7.10-7.40м [4H, A (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH), H ¹], 7.45-7.52м [3H, D (CH ₂ CH), H ⁹], 7.88дд [2H, A (CH ₂ CH)]; 8.80с, 9.15с {4:1} (1H, NH)
VIII	A	OMe	C	C ₂₂ H ₁₀ N ₃ O ₂	208-209	3.65с, 3.83с (6H, OCH ₃), 6.50с (1H, H ⁶), 7.03дд [2H, C (CH ₂ COMeCH)], 7.09-7.21м (2H, H ³ , H ⁷), 7.38-7.52м (5H, A), 7.80-7.98дд [2H, C (CH ₂ CH)]; 8.00с, 9.15с {4:1} (1H, NH)
IX	E	H	A	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂	188-189	1.25-1.40м [5H, E (CH ₂)], 3.95-4.15м [4H, E (CH ₂)], 6.82дд [1H, E (CCH ₂ COEt)], 7.23д [1H, E (CCH ₂ CH)], 7.40-7.53м [4H, A (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH)], 7.89дд [2H, A (CH ₂ CH)]; 8.20с, 9.20с {6:1} (1H, NH)
X	B	F	A	C ₃₀ H ₁₃ ClFN ₃	219-220	6.88дд (1H, H ⁹), 7.13-7.21м (1H, H ⁹), 7.25-7.38м [2H, B (CH ₂ ClCH)], 7.48-7.58м [6H; B (CH ₂ CCCH), A (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH), H ¹], 7.91дд [2H, A (CH ₂ CH)]; 8.28с, 9.38с {3:1} (1H, NH)
XI	G	H	F	C ₁₃ H ₁₂ FN ₃ S	234-236	7.01-7.08м [2H, G (CH ₂ CFCH)], 7.10-7.25м [1H, F (SCH ₂ CH)], 7.45-7.51м [2H, G (CH ₂ CCCH)], 7.71д [1H, F (SCH)], 7.85д [1H, F (SCCH)]; 8.16с, 9.33с {2:1} (1H, NH)
XII	A	Me	D	C ₂₁ H ₁₆ FN ₂	211-213	2.20с (3H, CH ₃), 6.82с (1H, H ⁶), 7.15д (1H, H ⁹), 7.30м (1H, H ⁹), 7.40-7.55м [7H; A, D (CH ₂ CFCH)], 7.90-7.98м [2H, D (CH ₂ CH)]; 8.30с, 9.35с {4:1} (1H, NH)

XIII	H	Cl	A	$C_{19}H_{13}ClN_4$	192-193	7.10c (1H, H ^δ), 7.28д (1H, H ^δ), 7.43д (1H, H ^δ), 7.48-7.62м [5H; A (CHCHCHCHCH), H (CHCCH)], 7.88д [2H, A (CHCCH)], 8.68д [2H, H (CHNCH)]; 8.50c, 9.68c {4:1} (1H, NH)
XIV	A	F	G	$C_{19}H_{13}FN_4$	212-213	6.87дд (1H, H ^δ), 7.20-7.35м (1H, H ^δ), 7.38-7.58м (6H; A, H ^δ), 7.85д [2H, G (CHCCH)], 8.72д [2H, G (CHNCH)]; 8.41c, 9.56c {4:1} (1H, NH)
XV	A	Cl	D	$C_{20}H_{13}ClFN_3$	208-209	7.01c (1H, H ^δ), 7.25-7.37м [3H; D (CHCFCH), H ^δ], 7.45-7.57м (6H; A, H ^δ), 7.95дд [2H, D (CHCCH)]; 8.38c, 9.43c {2:1} (1H, NH)
XVI	A	Me	C	$C_{22}H_{19}N_3O$	182-183	2.21c (3H, CCH ₃), 3.83c [3H, C (OCH ₃)], 6.82c (1H, H ^δ), 7.03д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.12д (1H, H ^δ), 7.28д (1H, H ^δ), 7.43-7.48м (5H, A), 7.88д [2H, C (CHCCH)]; 8.01c, 9.10c {3:1} (1H, NH)
XVII	A	Br	H	$C_{19}H_{13}BrN_4$	248-249	6.98-7.11м [1H, H (CHCHN)], 7.13c (1H, H ^δ), 7.25д (1H, H ^δ), 7.43-7.55м (5H, A), 7.60-7.72д (1H, H ^δ), 8.25д [1H, H (CHCCHN)], 8.70дд [1H, H (CCHNCH)], 9.03c [1H, H (CCHN)]; 8.50c, 9.58c {4:1} (1H, NH)
XVIII	A	Cl	H	$C_{19}H_{13}ClN_4$	249-250	7.10-7.20м [1H, H (CHCHN)], 7.02c (1H, H ^δ), 7.29д (1H, H ^δ), 7.43-7.59м (6H; A, H ^δ), 8.22д [1H, H (CHCCHN)], 8.70д [1H, H (CCHNCH)], 9.03c [1H, H (CCHN)]; 8.50c, 9.57c {4:1} (1H, NH)
XIX	I	H	H	$C_{19}H_{13}N_3O_2$	272-273	7.00-7.20м [3H, H (CCHCH)], 7.74д [2H, I (CHCCH)], 8.20-8.31м [3H; I (CHCNO ₂ CH), H (CHCCHN)], 8.72д [1H, H (CCHNCH)], 9.08c [1H, H (CCHN)]; 8.48c, 9.63c {4:1} (1H, NH)

Соединение	R ¹	R ²	R ²	Брутто-формула	T _{пл} , °C	ПМР*,**
XX	H	H	B	C ₃₀ H ₁₆ N ₄	255-256	2.35c [3H, B (CH ₂)], 7.30д [2H, B (CHCOMeCH)], 7.41д [2H, H (CHCCH)], 7.79д [2H, B (CHCCH)], 8.66д [2H, H (CHNCH)]; 8.35c, 9.50c{5:1} (1H, NH)
XXI	H	H	E	C ₁₉ H ₁₃ BrN ₄	268-269	7.40д [2H, H (CHCCH)], 7.70д [2H, E (CHCBrCH)], 7.83д [2H, E (CHCCH)], 8.65д [2H, H (CHNCH)]; 8.40c, 9.58c{4:1} (1H, NH)
XXII	C	H	F	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ OS	215-216	3.78c [3H, C (OCH ₃)], 6.90-7.10м [3H; C (CHCOMeCH)], F (SCHCH)], 7.40д [2H, C (CHCCH)], 7.71д [1H, F (SCCH)], 7.83д [1H, F (SCH)]; 8.18c, 9.31c{3:1} (1H, NH)
XXIII	H	H	F	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ S	224-225	7.10-7.20м [1H, F (SCHCH)], 7.43д [2H, H (CHCCH)], 7.74д [1H, F (SCCH)], 7.88д [1H, F (SCH)], 8.68д [2H, H (CHNCH)]; 8.26c, 9.58c{3:1} (1H, NH)
XXIV	F	H	F	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ S	259-260	2.35c [3H, F (CH ₂)], 7.00-7.08м [1H, F (SCHCH)], 7.26д [2H, F (CHCOMeCH)], 7.35дд [2H, F (CHCCH)], 7.70д [1H, F (SCCH)], 7.85д [1H, F (SCH)]; 8.12c, 9.38c{2:1} (1H, NH)
XXV	F	H	H	C ₃₀ H ₁₆ N ₄	276	2.38c [3H, F (CH ₂)], 7.00-7.08м [1H, H (CHCHN)], 7.25д [2H, F (CHCOMeCH)], 7.35д [2H, F (CHCCH)], 8.22д [1H, H (CHCCHN)], 8.70д [1H, H (CHNCH)], 9.07c [1H, H (CCHN)]; 8.30c, 9.12c{5:1} (1H, NH)
XXXVI	C	H	H	C ₃₀ H ₁₆ N ₄ O	244-245	3.82c [3H, C (OCH ₃)], 7.00д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.05-7.09м [1H, H (CHCHN)], 7.45д [2H, C (CHCCH)], 8.23д [1H, H (CHCCHN)], 8.70д [1H, H (CCHNCH)], 9.05c [1H, H (CCHN)]; 8.30c, 9.32c{6:1} (1H, NH)

XXVII	C	H	G	$C_{20}H_{16}N_4O$	203-204	3.82c [3H, C (OCH ₃)], 7.01д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.45д [2H, C (CHCCH)], 7.85д [2H, G (CHCCH)], 8.73д [2H, G (CHNCH)]; 8.28c, 9.32c {7:1} (1H, NH)
XXVIII	H	-	G	$C_{21}H_{14}N_4S$	266-267	7.19-7.24дд [1H, G (SCHCH)], 7.43д [2H, H (CHCCH)], 7.88-7.93м [2H, G (CHCSCCH)], 8.63-8.68д [2H, H (CHNCH)]; 8.82c, 9.78c {1:8} (1H, NH)
XXIX	C	-	G	$C_{25}H_{18}FN_3O$	199-201	3.80c (3H, OCH ₃), 6.95д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.30-7.50м [2H, G (CHCFCH)], 8.18-8.28дд [2H, G (CHCCH)]; 8.75c, 9.35c {1:6} (1H, NH)
XXX	C	-	F	$C_{25}H_{18}BrN_3O$	201-203	3.80c (3H, OCH ₃), 6.96д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.42д [2H, C (CHCCH)], 7.78д [2H, F (CHCBrCH)]; 8.73c, 9.35c {1:6} (1H, NH)
XXXI	K	-	B	$C_{30}H_{27}N_3O$	179-181	0.93г (3H, CH ₂ CH ₂), 1.35-1.50м [2H, CH ₂ CH ₂], 1.65-1.78м (2H, OCH ₂ CH ₂), 2.38c [3H, B (CH ₃)], 4.00г (2H, OCH ₃), 6.85-7.00д [2H, K (CHCOBuCH)], 7.36д [2H, K (CHCMeCH)], 7.40д [2H, B (CHCMeCH)], 8.08д [2H, B (CHCCH)]; 8.60c, 9.25c {1:4} (1H, NH)
XXXII	K	-	A	$C_{38}H_{25}N_3O$	146-148	0.9г [3H, K (CH ₃)], 1.35-1.48м [2H, K (CH ₂ CH ₂)], 1.65-1.75м [2H, K (OCH ₂ CH ₂)], 3.95-4.07м [2H, K (OCH ₃)], 6.95д [2H, K (CHCOBuCH)], 7.40д [2H, K (CHCCH)], 7.55-7.65м [3H, A (CHCHCHCHCH)], 8.18д [2H, A (CHCCH)]; 8.70c, 9.10c {1:6} (1H, NH)
XXXIII	D	-	E	$C_{30}H_{21}BrN_4$	195-197	2.95c [6H, N(CH ₃) ₂], 6.73д [2H, D (CHCNMe ₂ CH)], 7.32д [2H, D (CHCCH)], 7.70д [2H, F (CHCBrCH)], 8.12д [2H, F (CHCCH)]; 8.88c, 9.68c {1:6} (1H, NH)
XXXIV	A	-	E	$C_{24}H_{16}BrN_4$	169-170	7.40-7.52м (5H, A), 7.77д [2H, E (CHCBrCH)], 8.12д [2H, E (CHCCH)]; 8.72c, 9.40c {1:6} (1H, NH)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	Брутто-формула	T _{пл} , °С	ПМР*, **
XXXV	L	-	A	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O	140-141	1.42т [3H, L (CH ₂ CH ₂)], 4.20к [2H, L (CH ₂ CH ₂)], 7.20д [2H, L (CHCOEtCH)], 7.60д [2H, L (CHCCH)], 7.40-7.55м [3H, A (CHCH ₂ CH ₂ CH)], 7.85-7.93д [2H, A (CHCCH)], 9.45м (1H, NH)
XXXVI	C	-	G	C ₃₄ H ₁₈ N ₄ O	152-153	3.81с [3H, C (OCH ₂)], 6.99д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.42д [2H, C (CHCCH)], 8.10д [2H, G (CHCCH)], 8.82д [2H, G (CHNCH)], 9.40с (1H, NH)
XXXVII	A	-	F	C ₂₇ H ₁₅ N ₃ S	195-197	7.20-7.25м [1H, F (SCHCH)], 7.45-7.50м (5H, A), 7.55-7.66м [2H, F (CHCSCCH)], 9.50с (1H, NH)
XXXVIII	A	-	C	C ₃₅ H ₁₆ N ₃ O	181-182	3.85с [3H, C (OCH ₂)], 7.10д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.38-7.50м (5H, A), 8.15д [2H, C (CHCCH)], 8.70с, 9.35с (1:5) (1H, NH)
XXXIX	I	-	E	C ₃₄ H ₁₅ BrN ₄ O ₂	222-223	7.60-7.80м [4H; E (CHCBrCH), I (CHCCH)], 8.10д [2H, E (CHCCH)], 8.29д [2H, I (CHCNO ₂ CH)], 8.90с, 9.72с {1:6} (1H, NH)
XL	C	-	C'	C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	164-165	3.80с, 3.88с [6H; C, C' (OCH ₂)], 6.98д [2H, C' (CHCOMeCH)], 7.10д [2H, C (CHCOMeCH)], 7.41д [2H, C' (CHCCH)], 8.17д [2H, C (CHCCH)], 9.25с (1H, NH)

* Отнесения сигналов протонов незамещенных бензо- и нафто[а]фрагментов приведены в тексте.

** В фигурных скобках приведено соотношение соответствующих интегральных интенсивностей протонов при атомах азота.

ся уширенным мультиплетом в области 7,00-7,20 м.д., а протоны положений 6 и 9 — дублетными сигналами в областях 7,25-7,30 и 7,40-7,50 м.д. соответственно. В спектрах соединений (XXVIII-XL), содержащих нафто[а]фрагменты, протоны положений 6 проявляются дублетным сигналом в области 6,90-7,05 м.д., протоны положений 7 и 11 — двумя дублетами в областях 7,85-8,00 и 8,55-8,65 м.д. соответственно, а протоны положений 8, 9 и 10 — сложным мультиплетом в области 7,45-7,75 м.д. Отнесение сигналов протонов в бензофрагментах, содержащих заместители (R^2 Ф Н), и отнесения сигналов протонов в заместителях R^1 и R^3 представлены в табл. 1. Среди общих закономерностей можно также отметить, что сигналы протонов в заместителях R^3 существенно смещены в более слабые поля (на 0,2—0,8 м.д.) по сравнению с протонами в аналогичных заместителях R^1 . При этом наиболее сильно смещены в слабые поля протоны орто-положений ароматических заместителей R^3 .

Другой важной особенностью спектров ПМР этих соединений является то, что они в своем большинстве находятся в виде двух прототропных форм: $1H$ и $3H-1,3,4$ -бензотриазепинов. Исходя из

литературных данных [3, 8], можно предположить, что в более сильных полях (8,00—8,70 м.д.) находится сигнал протона при атоме азота положения 3 (N^3H), тогда как в более слабых полях (9,00—9,70 м.д.) находится сигнал протона при азоте положения 1 (N^1H). Характерно, что бензопроизводные имеют по интегральной интенсивности более сильный сигнал этого протона преимущественно в области 8,00-8,70 м.д., тогда как нафто[а]производные, наоборот, имеют более интенсивный сигнал этого протона преимущественно в области 9,00-9,70 м.д. Химические сдвиги и отношения интегральных интенсивностей сигналов протонов N^1H и N^3H у конкретных синтезированных соединений представлены также в табл. 1. Отметим далее, что сигналы протонов положений 6 и 9 производных бензотриазепинов, сигналы протонов положений 6 и 11 нафто[а]триазепинов и сигналы протонов орто-положений ароматических заместителей R^3 , как наиболее чувствительные к указанным прототропным переходам, в случае присутствия двух таутомеров обычно проявляются дополнительным минорным мультиплетом примерно в том же интегральном отношении к основному мультиплету, что

и интегральное отношение сигналов протонов N^1H и N^3H .

Согласно Кембриджскому банку кристаллографических данных, опубликовано всего лишь несколько работ, посвященных изучению кристаллической структуры 1,3,4-бензотриазепинов [7]. При этом набор исследованных соединений случаен и трудно оценить влияние природы окружения на строение триазепинового цикла и образование преимущественного таутомера в кристалле. С учетом этого мы дополнительно исследовали строение триазепинов (V) и (XXXI) с помощью рентгеноструктурного анализа (см. рис. 1, 2 и табл. 2-6). Нами обнаружено, что в кристаллах этих соединений триазепиновые циклы

имеют существенно разное строение. Так, протон триазепинового цикла в кристалле соединения (V) находится при атоме азота N^1 (см. рис. 1), тогда как у соединения (XXXI) — при атоме азота N^3 (см. рис. 2), что не совпадает с предполагаемыми отнесениями преимущественных положений этого протона в растворе, сделанными выше на основе анализа спектров ПМР. Длины наиболее характерных связей триазепинового цикла в соединении (V) оказались следующие: $N^1 - C^2$ 1.403(5) Å, $C^2 - N^3$ 1.277(4) Å, $N^3 - N^4$ 1.395(4) Å, $N^4 - C^5$ 1.295(4) Å, тогда как в соединении (XXXI) равны: $N^1 - C^2$ 1.289(4) Å, $C^2 - N^3$ 1.414(4) Å, $N^3 - N^4$ 1.433(4) Å, $N^4 - C^5$ 1.279(4) Å. Из-за миграции протона от азота N^3 к

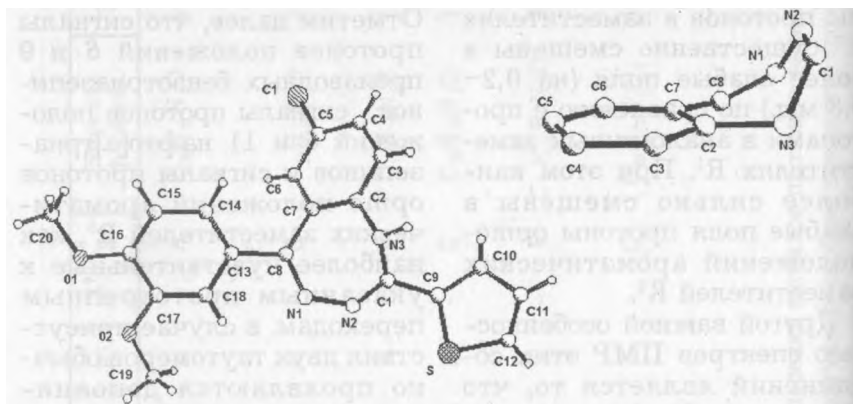


Рис. 1. Молекулярная структура 2-(2-тиофенил)-4-(3,4-диметоксифенил)-7-хлор-1H-1,3,4-бензотриазепина (V) и отдельный вид бензотриазепинового фрагмента.

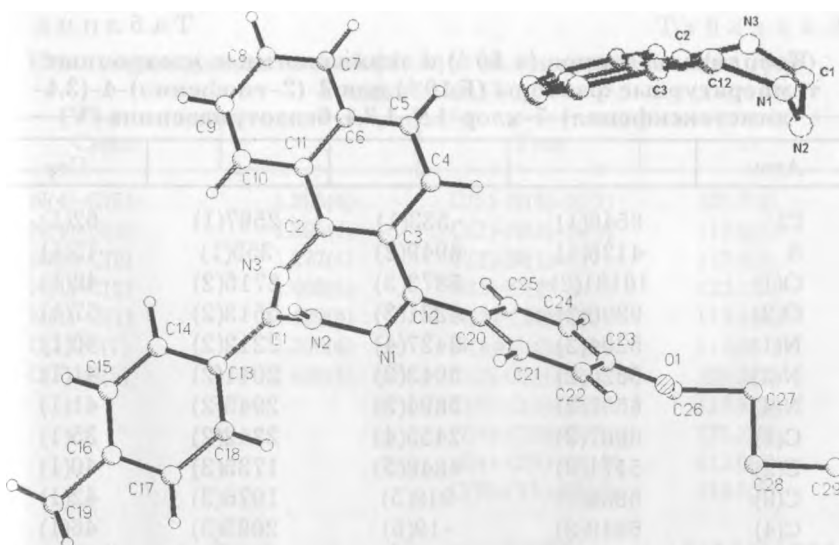


Рис. 2. Молекулярная структура 2-(4-метилфенил)-5-(4-бутоксифенил)-3H-1,3,4-нафто[а]триазепина (XXXI) и отдельный вид нафто[а]триазепинового фрагмента.

азоту N¹ и, соответственно, миграции двойной связи из положения N¹ - C⁷ в положение C² - N³ триазепиновый цикл соединения (V) сложным образом де-формирован (см. рис. 1) и его строение лучше описывается торсионными углами образующих его связей (см. табл. 4). Триазепиновый цикл соединения (XXXI) организован более упорядоченно, он дважды изогнут по линиям N¹ - C⁵ и C² - N⁴ (см. рис. 2): плоскость, образованная атомами N¹ - C² - N⁴ - C⁵, образует угол 36,9° с плоскостью, образованной нафто[а]остатком с атомами

N¹, C⁵; плоскость, образованная атомами C² - N³ - N⁴, образует угол с плоскостью N¹ - C² - N⁴ - C⁵ 56,0°, так, что суммарный угол, образованный плоскостью C² - N³ - N⁴ и нафто[а]остатком с атомами N¹, C³ составляет 92,9°. В кристаллической структуре соединений (V) и (XXXI) нами не фиксировано образования водородных связей.

Таким образом, на основе анализа данных ПМР и рентгеноструктурных исследований можно сделать вывод, что строение триазепинового цикла и преимуществен-

Т а б л и ц а 2

Координаты атомов ($\times 10^{-4}$) и эквивалентные изотропные температурные факторы ($E \cdot 10^{-3}$) для 2-(2-тиофенил)-4-(3,4-диметоксифенил)-7-хлор-1Н-1,3,4-бензотриазенина (V)

Атом	x	y	z	Ueq
Cl	8546(1)	-533(1)	2587(1)	62(1)
S	4126(1)	6949(2)	355(1)	75(1)
O(1)	10131(2)	5873(3)	6715(2)	48(1)
O(2)	9390(2)	8221(3)	5613(2)	57(1)
N(1)	5204(2)	3427(4)	2212(2)	40(1)
N(3)	5820(2)	5943(3)	2041(2)	41(1)
N(4)	6507(2)	5894(3)	2945(2)	41(1)
C(1)	6007(3)	2455(4)	2342(2)	35(1)
C(2)	5171(3)	4848(5)	1735(3)	40(1)
C(3)	5869(3)	918(5)	1976(3)	42(1)
C(4)	6649(3)	-19(5)	2085(3)	46(1)
C(5)	7065(2)	4656(4)	3278(2)	34(1)
C(6)	7723(3)	2129(4)	2907(2)	36(1)
C(7)	6940(2)	3063(4)	2827(2)	32(1)
C(8)	7567(3)	616(5)	2522(2)	39(1)
C(9)	4371(3)	5072(4)	843(3)	45(1)
C(10)	3771(3)	3927(8)	257(3)	65(2)
C(11)	3120(4)	4618(9)	-570(4)	83(2)
C(12)	3223(4)	6208(9)	-608(3)	77(2)
C(13)	7879(2)	4911(4)	4195(2)	36(1)
C(14)	8279(3)	3660(5)	4801(3)	44(1)
C(15)	9030(3)	3945(5)	5646(3)	46(1)
C(16)	9397(3)	5470(5)	5905(2)	38(1)
C(17)	8985(3)	6739(4)	5299(2)	38(1)
C(18)	8243(3)	6463(4)	4457(3)	38(1)
C(19)	8946(4)	9567(5)	5062(4)	56(1)
C(20)	10664(4)	4604(6)	7303(4)	61(1)

ное образование одного из таутомеров изученных производных сложным образом зависят от природы заместителей и требуют дополнительных спектральных и рентгеноструктурных исследований.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР Н регистрировали на приборе Bruker AM-400 в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС, рабочая частота 400 МГц.

Данные рентгеноструктурного анализа соединений (V)

Таблица 3

Некоторые длины связей (d , Å) и валентные углы (w , град) соединения (V)

Связь	d	Угол	w
N(4)-C(5)	1.295(4)	C(5)-N(4)-N(3)	121.7(3)
N(4)-N(3)	1.395(4)	C(2)-N(3)-N(4)	119.6(3)
N(3)-C(2)	1.277(4)	C(2)-N(1)-C(1)	112.4(3)
N(1)-C(2)	1.403(5)	N(3)-C(2)-N(1)	123.1(3)
N(1)-C(1)	1.409(4)	N(3)-C(2)-C(9)	118.4(4)
C(1)-C(7)	1.395(4)	N(1)-C(2)-C(9)	118.5(3)
C(7)-C(5)	1.485(5)	C(3)-C(1)-N(1)	120.2(3)
		C(7)-C(1)-N(1)	119.5(3)
		N(4)-C(5)-C(7)	125.2(3)
		N(4)-C(5)-C(13)	115.0(3)
		C(7)-C(5)-C(13)	119.8(3)

Таблица 4
Торсионные углы (w , град) в триазеиново цикле соединения (V)

Связи	w
C(5)-N(4)-N(3)-C(2)	57.4
N(4)-N(3)-C(2)-N(1)	-11.6
C(1)-N(1)-C(2)-N(3)	-63.8
C(2)-N(3)-C(1)-C(7)	60.6
N(1)-C(1)-C(7)-C(5)	6.5
N(3)-N(4)-C(5)-C(7)	-11.9
C(1)-C(7)-C(5)-N(4)	-38.7

и (XXXI) получены на автоматическом дифрактометре CAD-4 с MoK_{α} -излучателем*. Соединение (V), кристалл моноклинный ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, M 397.87), $P2(1)/c$, a 15.357(3) Å, b 8.291(2) Å, c 16.394(3) Å; aa 90°, Pb 115.88(3)°, ud 90°; V 1878.0(7) Å³, $d_{\text{выч}}$ 1.407 г/см³,

μ т 0.335 мм⁻¹, $F(000)$ 824. В расчетах участвовало 3760 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные значения факторов расходимости R_1 0.0230, wR_2 0.0595.

Соединение (XXXI), кристалл моноклинный ($\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$, M 433.54), $P2(1)/n$, a 13.296(3) Å, b 18.469(4) Å, c 19.849(4) Å; aa 90°, βB 103.93(3)°, γg 90°; V 4730(2) Å³, $d_{\text{выч}}$ 1.217 г/см³, μ т 0.075 мм⁻¹, $F(000)$ 1840. В расчетах участвовало 3023 независимых отражений с $I > 2\sigma(I)$. Окончательные значения факторов расходимости R , 0.0367, wR_2 0.1023.

Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении.

* Рентгеноструктурные исследования выполнены д.х.н., проф. Бельским В.К. (ГНЦ РФ НИФХИ им. Л.Я.Карпова).

Таблица 5

Координаты атомов ($\times 10^{-4}$) и эквивалентные изотропные температурные факторы (\AA^2) для 2-(4-метилфенил)-5-(4-бутоксифенил)-3Н-1,3,4-нафто[а]триазепина (XXXI)

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U_{eq}</i>
O(1)	9901(2)	5652(2)	3491(1)	72(1)
N(1)	7451(2)	8119(1)	6158(1)	46(1)
N(3)	9100(2)	7672(2)	6713(2)	55(1)
N(4)	9313(2)	7214(2)	6181(2)	51(1)
C(1)	7891(3)	8488(2)	5674(2)	46(1)
C(2)	8043(3)	7788(2)	6676(2)	45(1)
C(3)	8665(3)	8220(2)	5392(2)	48(1)
C(4)	9044(3)	8657(2)	4916(2)	59(1)
C(5)	9104(2)	7486(2)	5571(2)	46(1)
C(6)	7865(3)	9612(2)	5012(2)	59(1)
C(7)	7422(4)	10305(2)	4818(2)	76(1)
C(8)	6625(5)	10549(3)	5062(2)	80(1)
C(9)	6213(4)	10131(2)	5516(2)	72(1)
C(10)	6626(3)	9465(2)	5723(2)	59(1)
C(11)	7454(3)	9186(2)	5477(2)	49(1)
C(12)	8674(4)	9330(3)	4747(2)	67(1)
C(13)	7642(3)	7582(2)	7278(2)	46(1)
C(14)	6763(4)	7922(3)	7384(2)	74(1)
C(15)	6436(4)	7795(3)	7977(3)	90(2)
C(16)	6931(4)	7321(2)	8475(2)	69(1)
C(17)	7787(4)	6968(2)	8362(2)	67(1)
C(18)	8138(3)	7097(2)	7774(2)	58(1)
C(19)	6583(6)	7211(5)	9141(3)	104(2)
C(20)	9351(3)	7019(2)	5025(2)	47(1)
C(21)	10103(3)	6489(2)	5189(2)	55(1)
C(22)	10313(3)	6030(2)	4696(2)	60(1)
C(23)	9759(3)	6088(2)	4012(2)	55(1)
C(24)	9007(3)	6621(2)	3826(2)	58(1)
C(25)	8806(3)	7078(2)	4332(2)	54(1)
C(26)	10609(5)	5050(3)	3664(3)	81(2)
C(27)	10504(7)	4598(3)	3020(3)	104(2)
C(28)	10871(6)	4960(4)	2443(3)	108(2)
C(29)	12025(7)	5080(6)	2601(4)	140(3)

Таблица 6

**Некоторые длины связей (d, Å) и валентные углы (ω , град)
соединения (XXXI)**

Связь	d	Угол	ω
N(4)-C(5)	1.279(4)	C(5)-N(4)-N(3)	115.4(3)
N(4)-N(3)	1.433(4)	C(2)-N(3)-N(4)	115.1(3)
N(3)-C(2)	1.405(5)	C(2)-N(1)-C(1)	119.8(3)
N(1)-C(2)	1.289(4)	N(1)-C(2)-N(3)	121.8(3)
N(1)-C(1)	1.414(4)	N(1)-C(2)-C(13)	119.9(3)
C(1)-C(3)	1.377(5)	N(3)-C(2)-C(13)	118.1(3)
C(3)-C(5)	1.485(5)	C(3)-C(1)-N(1)	125.1(3)
		N(1)-C(1)-C(1)	114.4(3)
		C(1)-C(3)-C(5)	121.3(3)

Общая методика синтеза производных триазепинов (I - XL).

К раствору 0.01 М производного тетразола (А), 0.44 г NaOH и 0.2 г цетилтриметиламмоний бромида в 40 мл воды прибавляли раствор 0.01 М производного N-арил-Г¹³-имидоил хлорида (Б) в 40 мл хлористого метилена и интенсивно перемешивали при 25°C 2 ч. Органический слой отделяли, промывали водой (3x10 мл), 1% водным раствором NaOH (3x10 мл), водой (3x10 мл), сушили над свежeproкаленным сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме.

а. К твердому остатку (Г) добавляли 10 мл толуола и нагревали при перемешивании при 90°C 3 ч. Раствор охлаждали, выпавшие кристаллы промывали минимальным количеством холод-

ного толуола и сушили в вакууме.

б. Твердый остаток (Г) нагревали в слабом токе аргона при 120°C 3 ч, промывали минимальным количеством холодного толуола и сушили в вакууме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова С.Э., Колдобский Г.И., Островский В.А. — ХГС, 1993, N 7, с. 907-912. —
2. Колдобский Г.И., Никонова И.В., Живич А.Б. и др. — ЖОХ, 1992, т. 62, вып. 1, с. 194-198. —
3. Колдобский Г.И., Иванова С.Э. — ЖОрХ, 1995, т. 31, вып. 11, с. 1601-1616. —
4. Колдобский Г.И., Артамонова Т.В. — ЖорХ, 1997, т. 33, вып. 12, с. 1850-1853; Артамонова Т.В., Алам Л.В., Колдобский Г.И. — ЖОрХ, 2000, т. 36, вып. 11, с. 1749—1750. —
5. Frohberg P.,

- Nuhn P.* — *Heterocycles*, 1996, vol. 43, N 12, p. 2549-2552; *Karp G.M.* — *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, vol. 33, N 4, p. 1131-1135; *Morgenstern O., Schuster R., Finke M., Richter P.H.* — *Pharmazie*, 1996, Bd. 51, N 7, s. 458-467; *RedcLy Ch.K., Reddy P.C.S. a. o.* — *Indian J. Heterocycl. Chem*, 1997, vol. 7, N 1, p. 17-20; *Reddy G.M., Reddy P.S.N.* — *Indian J. Chem., Sect. B.*, 1998, vol. 37B, N 3, p. 207-208. — 6. *Richter P., Morgenstern O.* — *Pharmazie*, 1984, Bd. 39, N 5, s. 301-314; *Morgenstern O., Richter P.* — *Pharmazie*, 1992, Bd. 47, N 9, s. 655-677. — 7. *Parkinyi L., Argay G.* — *Acta Cryst., Sect. B.*, 1976, vol. B32, N 12, p. 3316-3318; *Boyd G.V., Cobb J. a. o.* — *Chem. Commun*, 1987, N 2, p. 99-101; *Gal M., Pallagi I. a. o.*, — *Tetrahedron*, 1989, vol. 45, N 11, p. 3513-3522; *Lindley P.F., Boyd G.V., Nicolaou G.A.* — *Acta Cryst. Sect. C.*, 1990, vol. C46, N 6, p. 1693-1697; *Frohberg P., Kupfer C. a. o.* — *Arch. Pharm.*, 1995, vol. 328, N 6, p. 505-516; *Simeonov M.F., Fiildp F. a. o.* — *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, N 15, p. 5089-5095. — 8. *Pihlaja K., Simeonov M.F., Fiildp F.* — *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, N 15, p. 5080-5088.

Статья поступила
9 апреля 2002 г.

SUMMARY

The set of new 3H(IH)-1,3,4-benzo- and naphtho[a]triazepines, variously 2-, 5- and 7-substituted, have been synthesized by heat-promoted destruction of 1- and 2-imidoiltetrazoles. Nature of substituents affects the route of reaction as well as the 3H-IH-tautomerism of triazepines formed, was shown by PMR spectroscopy and crystallographic analysis of pair different structures discussed.