

АЦИЛПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,6,7-ТЕТРАГИДРО-1,4-ДИАЗЕПИНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ТАУТОМЕРНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

© 2023 г. Н. А. Анисимова^{1,2,*}, Д. А. Мелькова^{1,2}

¹ Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена,
наб. р. Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186 Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна,
Санкт-Петербург, 191186 Россия
*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Поступило в редакцию 4 августа 2023 г.

После доработки 9 октября 2023 г.

Принято к печати 12 октября 2023 г.

Взаимодействием 5,7,7,12,14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадека-4,11-диена с хлорангидридами карбоновых кислот получен ряд N- и C-ацилзамещенных 2,3,6,7-тетрагидро-1,4-дiazепинов, которые в растворах дейтерированных растворителей (CD_3OD , $\text{DMCO}-d_6$) проявляют повышенную склонность к кето-енольной и имино-енаминной таутомерии. Строение полученных N- и C-ацилдiazепинов и их таутомерные превращения изучены методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C с использованием двумерных экспериментов $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC, HMBC, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY.

Ключевые слова: азамакроциклы, 1,4-дiazепины, хлорангидриды карбоновых кислот, динамические эффекты, прототропные перегруппировки

DOI: 10.31857/S0044460X23110021, **EDN:** PBQPYC

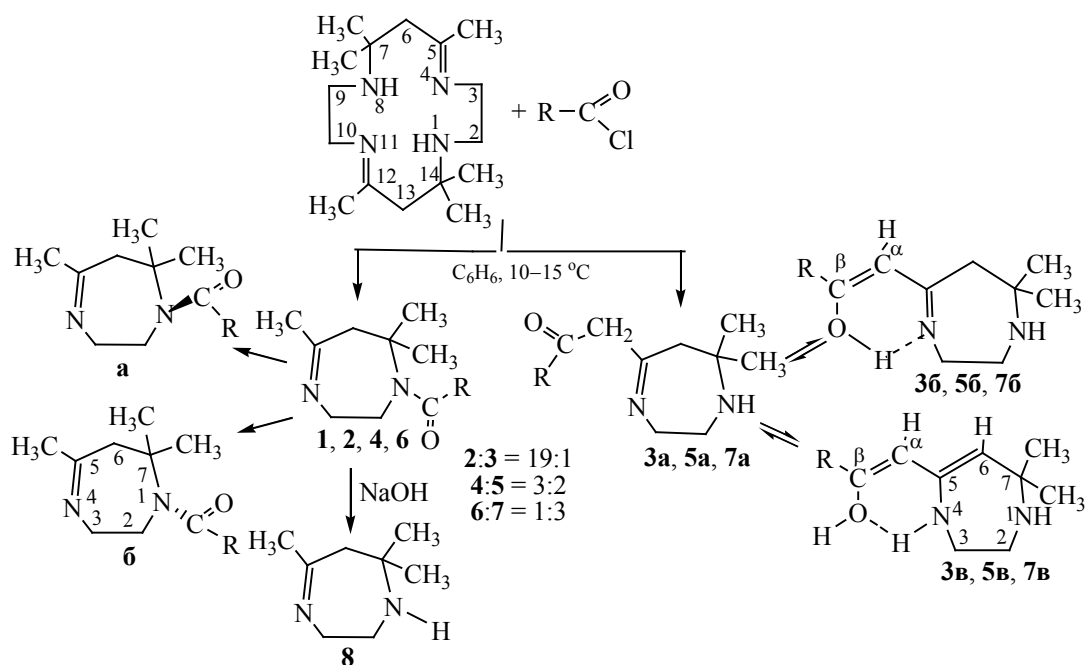
Дiazепины составляют важный класс гетероциклических соединений. В настоящее время наиболее известными и изученными являются производные 1,4-бензодiazепина. Они выполняют роль структурных фрагментов биологически активных природных (стрептокарбазолы А и В₁) и синтетических соединений. На их основе получено более трех десятков лекарственных препаратов. Бензодiazепины представляют собой психоактивные вещества со снотворным, седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Биоактивность бензодiazепинов связана с их воздействием на рецепторы ГАМК [1]; они являются эффективными транквилизаторами, снотворными средствами (бромazепам, феназепам), депрессантами центральной нервной системы [2, 3].

В отличие от бензодiazепинов моноциклические 1,4-дiazепины мало изучены, но несмотря на

степень ненасыщенности представляют интерес как потенциальные биомолекулы для разработки новых БАВ и лекарственных препаратов. Среди них обнаружены вещества, обладающие обезболивающим и противораковым эффектами, а также практически значимые соединения – красители, ферроэлектрики [4, 5].

Известно, что биологическая активность 1,4-дiazепинов зависит от лабильности семичленного кольца, природы заместителей, способности к внутримолекулярной передаче протона и образования различных водородных связей, существенно влияющих на свойства diaзепинов [4, 6–8]. По этой причине теоретические и экспериментальные исследования в ряду diaзепинов являются актуальными. Одним из наиболее важных аспектов изучения гетероциклических соединений данного типа является их способность к прототропным перегруппировкам (имино-енаминная, имин-

Схема 1.



иминная) поскольку положение таутомерного равновесия влияет на свойства diazepинов. Квантово-химическим расчетам различных таутомерных форм функционализированных diazepинов посвящен ряд современных публикаций [4, 9, 10].

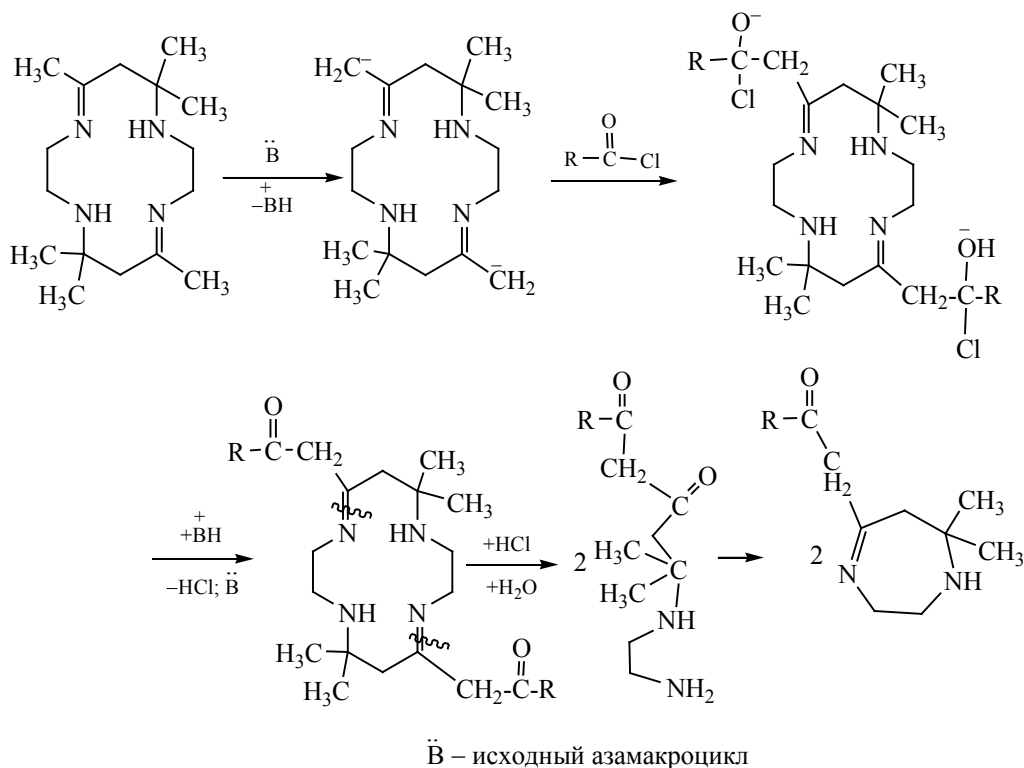
Ранее нами сообщалось о новом методе синтеза первых представителей N- и C-ацилдиазепинов [11]. Целью настоящей работы являлось расширение ряда полученных ацилдиазепинов, установление закономерностей исследуемых реакций, выявление аналитических критериев их идентификации и определение преобладающих молекулярных форм. Наличие в их составе ацильной, азометиновой и метильной (у C=N связи) групп делают их интересными объектами для изучения динамических эффектов – пирамидальной инверсии атома азота, различных видов изомерии и таутомерии с участием diazepинового кольца и имеющих заместителей.

Ацилзамещенные 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,4-диазепины **1–7** получены взаимодействием 5,7,7,12,14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазаиклотетрадека-4,11-диена (далее азамакро-

цикл) с хлорангидридами масляной, уксусной, хлоруксусной и тетрафторбензойной кислот (схема 1). Все реакции осуществлялись по общей методике (методика *a*) путем смешения бензольных растворов реагентов при 10–15 °C и дальнейшей выдержки в течение суток; в результате получены соответствующие N- и/или C-ацилдиазепины с выходом 86–95%. Хлорангидрид масляной кислоты реагировал с исходным 14-членным азамакроциклом региоспецифично с образованием N-ацилдиазепина **1**. При использовании в этой реакции хлорангидрида уксусной кислоты она протекала уже по двум возможным направлениям и завершалась формированием N- и C-ацилзамещенных diazepинов **2, 3** в соотношении **2:3** = 19:1 соответственно. Проведение реакции при 20–25 °C привело к преимущественному образованию C-ацилдиазепина **3** (соотношение diazepинов **2:3** составило 1:20).

По аналогичной схеме осуществлялось взаимодействие азамакроцикла с хлорангидридом хлоруксусной кислоты (C₆H₆, 10–15 °C), в результате чего получены соответствующие N- и C-ацилдиазепины **4, 5**; при этом наблюдалось

Схема 2.



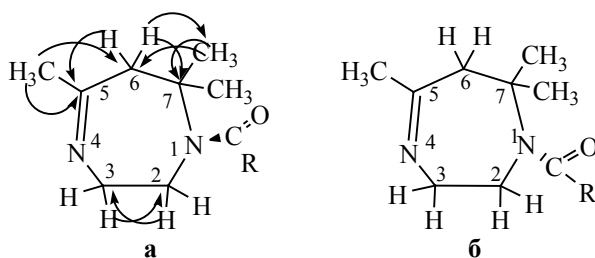
значительное увеличение доли С-ацилдиазепина (4:5 = 3:2).

Взаимодействие хлорангидрида тетрафторбензойной кислоты с исходным азамacroциклом также привело к образованию соответствующих N- и С-ацилдиазепинов **6**, **7** с преобладанием последнего (соотношение составило **6**:**7** = 1:3), что, по-видимому, можно связать с увеличением электрофильности карбонильного атома углерода хлорангидрида. Образование во всех реакциях ацилированных диазепинов убедительно подтверждено данными масс-спектрометрии.

Следует отметить, что в условиях реакции Шоттен–Баумана [12] (использование гидроксида натрия для связывания образовавшегося в ходе реакции хлороводорода, методика б) ацилирование хлорангидридом хлоруксусной кислоты проходило исключительно по атому азота; N-ацилдиазепин **4** получен с выходом 95% без дополнительной очистки. Однако в случае использования хлористого ацетила первоначально

образующийся N-ацилдиазепин **2** уже в условиях реакции подвергался дальнейшему гидролизу, в результате чего был выделен свободный диазепин **8**. Его физико-химические характеристики совпадают с таковыми, описанными в работе [13].

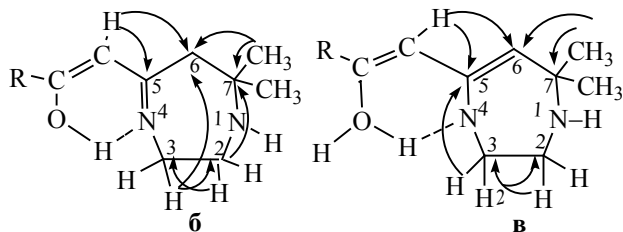
Образование в результате исследуемой реакции N- и/или С-ацилдиазепинов можно объяснить предварительным ацилированием исходного азамacroцикла по двум реакционным центрам – NH-группе (классический вариант реакции Ad_N-E) и CH_3 -группе азометинового фрагмента $CH_3C=N$. В последнем случае метильная группа под действием слабого основания (исходный азамacroцикл) трансформируется в С-нуклеофильный центр (схема 2), который атакует электрофильный атом углерода галогенангидрида. Далее образовавшийся С,С-диацилзамещенный азамacroцикл под действием выделяющегося в процессе реакции хлороводорода подвергается кислотному гидролизу по обоим азометиновым связям. Образующиеся при этом алифатические аминокетоны вступают

Таблица 1. Основные корреляции N-ацилдиазепинов **1**, **2**, **4**, **6** в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМВС в CD_3OD 

№	R	δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
			^{13}C	^1H - ^{13}C НМВС ^а
1^б	Pr	1.48 уш. с [6H, (CH ₃) ₂ C ⁷] 2.20 с (3H, CH ₃ C ⁵)	27.7 [(CH ₃) ₂ C ⁷] 23.2 (CH ₃ C ⁵)	44.1 (C ⁶), 58.4 (C ⁷) 173.4 (C ⁵ =N)
		2.94 с (2H, C ⁶ H ₂)	44.1 (C ⁶)	27.7 [(CH ₃) ₂ C ⁷], 58.4 (C ⁷), 207.9 (C=O)
		3.10 м (2H, C ² H ₂)	36.0 (C ²)	40.5 (C ³)
		3.60 м (2H, C ³ H ₂)	40.5 (C ³)	36.0 (C ²)
		1.98 м (3H, CH ₃), 2.50 м (2H, CH ₂), 3.50 м (2H, CH ₂)	27.5 (CH ₃), 28.2 (CH ₂), 31.4 (CH ₂)	28.2 (CH ₂), 27.5 (CH ₃), 31.4 (CH ₂)
2	Me	1.38 уш. с [(CH ₃) ₂ C ⁷] 2.01 уш. с (CH ₃ C ⁵) 2.20 с, 2.14*с (CH ₃ , Ac)	23.0, 22.0* [(CH ₃) ₂ C ⁷] 21.0, 21.5* (CH ₃ C ⁵) 30.0, 31.0* (CH ₃ , Ac)	46.7 (C ⁶), 57.7 (C ⁷) 174.1 (C ⁵ =N) 46.7 (C ⁶), 209.4 (C=O)
		2.99 с (C ⁶ H ₂)	46.7 (C ⁶)	23.0 [(CH ₃) ₂ C ⁷], 57.7 (C ⁷), 209.4 (C=O)
		3.08 м, 3.22* м (C ² H ₂)	41.0, 38.7* (C ²)	36.5 (C ³), 209.4 (C=O)
		3.48 м, 3.63*м (C ³ H ₂)	36.5, 36.9* (C ³)	174.1 (C ⁵ =N)
		1.38 уш. с [(CH ₃) ₂ C ⁷] 2.10*с, 2.20 с (CH ₃ C ⁵)	23.1 [(CH ₃) ₂ C ⁷] 28.0*, 29.7 (CH ₃ C ⁵)	45.0 (C ⁶), 58.0 (C ⁷) 45.0 (C ⁶), 209.7 (C=O)
4	CH ₂ Cl	3.00 с, 3.35*с (C ⁶ H ₂)	45.0, 39.5* (C ⁶)	23.1 [(CH ₃) ₂ C ⁷], 58.0 (C ⁷), 209.7 (C=O)
		3.10*, 3.15 м (C ² H ₂)	38.0, 39.0* (C ²)	36.0 (C ³), 58.0 (C ⁷),
		3.40*, 3.55 м (C ³ H ₂)	35.0*, 36.0 (C ³)	38.0 (C ²), 169.7 (C=N)
		4.03*, 4.15 уш.с (CH ₂ Cl)	41.0, 42.0* (CH ₂ Cl)	169.7 (C=N)
		1.50 с, 1.43*с [(CH ₃) ₂ C ⁷] 2.18 с (CH ₃ C ⁵)	23.8 и 23.5* (CH ₃) ₂ C ⁷ 31.7 (CH ₃ C ⁵)	47.8 (C ⁶), 57.9 (C ⁷) 47.8 (C ⁶), 208.3 (C=O)
6	C ₆ HF ₄	2.96 с (C ⁶ H ₂)	47.8 (C ⁶)	23.8 [(CH ₃) ₂ C ⁷], 57.9 (C ⁷)
		3.26 м, 3.20*м (C ² H ₂)	39.0, 38.0* (C ²)	43.0 (C ³), 208.3 (C=O)
		3.92 м, 3.75* м (C ³ H ₂)	43.0 (C ³)	39.0 (C ²), 170.0 (C=N)
		7.65 м (C ₆ HF ₄)	112.3 (C ₆ HF ₄)	139.0, 141.0, 143.0, 144.0, 150.0 (C ₆ HF ₄)

^а В спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС обнаруживаются корреляции только основных ротамеров **а** соединений **2**, **4**, **6**. Звездочкой обозначены сигналы минорных ротамеров **б**.

^б Спектры соединения **1** получены в CDCl_3 .

Таблица 2. Основные корреляции C-ацилдiazепинов **3**, **5**, **7** в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC в CD_3OD 

№	R		δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
				^1H - ^{13}C HMQC	^1H - ^{13}C HMBC
3	CH₃	б	1.41 с $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	24.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	46.0 (C^6), 55.9 (C^7)
			2.15 с ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)	21.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)	171.0 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$, 173.4 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			3.25 м (C^2H_2)	39.0 (C^2)	39.0 (C^3)
			3.79 м (C^3H_2)	44.0 (C^3)	39.0 (C^2)
			2.59 с (C^6H_2)	46.0 (C^6)	24.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$, 55.7 (C^7), 117.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 173.4 ($\text{C}^5=\text{N}$)
	В	б	5.32 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	117.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	46.0 (C^6)
			1.41 с $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	24.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	46.0 (C^6), 55.9 (C^7)
			2.00 с ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)	21.0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$)	172.0 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$, 141.2 (C^5)
			3.04 м (C^2H_2)	38.0 (C^2)	36.0 (C^3)
			3.42 м (C^3H_2)	36.0 (C^3)	38.0 (C^2)
5	CH₂Cl	б	5.32 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	117.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	141.2 (C^5)
			5.24 с ($=\text{C}^6\text{H}$)	93.0 ($=\text{C}^6\text{H}$)	141.2 (C^5), 172.0 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$
			1.46 уш. с. $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	23.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	46.0 (C^6), 56.6 (C^7)
			3.35 м (C^2H_2)	40.0 (C^2)	42.0 (C^3), 56.6 (C^7)
			3.92 м (C^3H_2)	42.0 (C^3)	40.0 (C^2)
	В	б	2.68 с (C^6H_2)	46.0 (C^6)	23.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$, 56.6 (C^7), 120.0 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 170.0 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			4.38 с (CH_2Cl)	44.0 (CH_2Cl)	166.3 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$, 170.0 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			5.41 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	120.0 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	46.0 (C^6), 170.0 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			1.46 с $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	96.0 (C^6), 56.8 (C^7)
			3.10 м (C^2H_2)	39.7 (C^2)	38.0 (C^3), 56.8 (C^7)
7	C₆HF₄^a	В	3.50 м (C^3H_2)	38.0 (C^3)	39.7 (C^2), 140.0 (C^5)
			4.10 с (CH_2Cl)	44.0 (CH_2Cl)	166.3 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$
			5.45 с ($=\text{C}^6\text{H}$)	96.0 (C^6)	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$, 56.8 (C^7), 119.3 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 140.0 (C^5)
			5.41 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	119.3 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	96.0 (C^6), 140.0 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			1.57 с $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	44.7 (C^6), 56.4 (C^7)
	б	б	3.45 м (C^2H_2)	39.7 (C^2)	43.4 (C^3), 44.7 (C^6)
			4.40 м (C^3H_2)	43.4 (C^3)	39.7 (C^2)
			2.70 с (C^6H_2)	44.7 (C^6)	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$, 56.4 (C^7) 120.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)
			4.80 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	120.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	44.7 (C^6), 56.4 (C^7), 162.4 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$, 172.0 ($\text{C}=\text{N}$)
			7.17 уш. с (C_6HF_4)	111.0 (C_6HF) ^б	120.7 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 162.4 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$
7	б	б	1.57 с $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$	44.7 (C^6), 57.7 (C^7)
			3.40 м (C^2H_2)	41.0 (C^2)	44.0 (C^3)
			3.95 м (C^3H_2)	44.0 (C^3)	41.0 (C^2), 140.2 ($\text{C}^5=\text{N}$)
			4.90 с ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	118.3 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)	57.7 (C^7), 117.0 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 140.2 ($\text{C}^5=\text{N}$), 162.4 $[\text{C}^\beta(\text{OH})]$
			5.40 с ($=\text{C}^6\text{H}$)	92.0 (C^6)	24.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}^7]$, 57.7 (C^7), 117.0 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 140.2 (C^5)
7	б	б	7.17 уш. с (C_6HF_4)	111.0 (C_6HF)	117.0 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 140.2 ($\text{C}^5=\text{N}$)

^a Спектры ЯМР для соединения **7** записаны в растворе CD_3Cl .^б Сигналы атомов углерода C_6HF_4 проявляются для обоих таутомеров при 139.0, 143.0, 144.0, 146.0 и 148.7 м. д.

во внутримолекулярную циклизацию по типу реакции Ad_N -Е завершающуюся формированием соответствующих С-ацилдиазепинов (схема 2).

Аналогичное расщепление обеих связей $\text{C}=\text{N}$ осуществляется и для продукта N-ацилирования – N,N-диацилзамещенного азамакроцикла, в результате чего образуются соответствующие N-ацилдиазепины.

Строение полученных С- и N-ацилдиазепинов **1–7** изучено с привлечением ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C (^1H – ^{13}C HMQC, ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^1H COSY) (табл. 1, 2) и ИК спектроскопии. Основным критерием отнесения к N-ацилдиазепинам соединений **1, 2, 4, 6** является наличие в их спектрах ЯМР ^1H сигнала метильной группы у кратной связи $\text{C}=\text{N}$ (структурного фрагмента $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$). Сигнал этой метильной группы проявляется синглетом в характерной области и не налагается на сигналы других протонов. Сигналы метиленовых протонов C^6H_2 -группы для N-ацилдиазепинов проявляются в более слабом поле по сравнению с таковыми для С-ацилдиазепинов.

В спектрах ЯМР ^1H (CD_3OD) N-ацилдиазепинов **1, 2, 4, 6** присутствуют сигналы нескольких метильных и метиленовых групп. Сигналы протонов метильных групп у sp^3 -гибридизованного атома углерода $\text{C}^7(\text{CH}_3)_2$, азометиновой ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$) и карбонильной ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) групп резонируют в диапазонах 1.38–1.50, 2.01–2.20 и 2.14–2.20 м. д. соответственно. Химические сдвиги метиленовых групп диазепинового кольца проявляются в виде хорошо идентифицируемых сигналов при 2.94–3.35 (C^6H_2), 3.08–3.26 (C^2H_2), 3.40–3.92 м. д. (C^3H_2). Сигналы протонов ациклической части молекул (CH_2Cl , Pr, Me, $\text{C}_6\text{F}_4\text{H}$) лежат в характерных областях (табл. 1).

Как и следовало ожидать, в зависимости от условий лабильные диазепины **1–7** способны принимать преимущественно одну или несколько устойчивых форм, которые, по-видимому, стабилизируются невалентными взаимодействиями. Установлено, что N-ацилзамещенные диазепины **2, 4, 6** в растворе CD_3OD существуют в виде двух инвертомеров **а, б** (соотношение **2а:2б** = 5:1, **4а:4б** = 2:1, **6а:6б** = 4:1), о чем свидетельствует удвоение практически всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H и особенно ЯМР ^{13}C этих соединений. Образование

изомеров (**а, б**) для N-замещенных диазепинов может осуществляться как во время реакции, так и путем инверсии цикла, согласно литературным данным [14].

Наиболее наглядными являются спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H – ^{13}C HMBC диазепина **4**, в которых отчетливо проявляются оба изомера. Так, в спектре ЯМР ^1H наблюдаются парные сигналы большинства протонов; метильные группы изомера **а** проявляются в виде уширенных синглетов при 1.38 и 2.20 м. д., сигналы метиленовых групп C^6H_2 , C^2H_2 , C^3H_2 регистрируются при 3.00, 3.15 и 3.55 м. д. соответственно. Для изомера **б** сигналы протонов CH_3 -групп резонируют при 1.38, 2.10 м. д., а протоны CH_2 цикла – при 3.35 (C^6H_2), 3.10 (C^2H_2) и 3.40 м. д. (C^3H_2). Хлорметильная группа CH_2Cl , благодаря разному пространственному расположению относительно цикла, имеет заметно отличающиеся химические сдвиги протонов при 4.15 (**а**) и 4.03 м. д. (**б**).

Аналогичная картина спектрального проявления инвертомеров наблюдается у лекарственных субстанций, содержащих фрагмент N-замещенного циклического амина (пропоксан, рисперидон, клопидогрела гидросульфат) [15], а также у N-бензоил- и N-сульфонилбензодиазепинов [16].

В спектрах ^1H – ^1H COSY N-ацилдиазепинов **2, 4, 6** имеются недиагональные кросс-пики, подтверждающие спин-спиновое взаимодействие соседних метильных и метиленовых протонов ($^1\text{H}/^1\text{H}$, м. д.): для **2**, 2.99/1.38 [$\text{C}^6\text{H}_2/(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$] и 1.38/2.99 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7/\text{C}^6\text{H}_2$], 2.99/2.20 ($\text{C}^6\text{H}_2/\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) и 2.20/2.99 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}/\text{C}^6\text{H}_2$), 3.08/3.48 ($\text{C}^2\text{H}_2/\text{C}^3\text{H}_2$) и 3.48/3.08 ($\text{C}^3\text{H}_2/\text{C}^2\text{H}_2$); для **4**, 3.00/1.38 [$\text{C}^6\text{H}_2/(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$] и 1.38/3.00 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7/\text{C}^6\text{H}_2$], 3.00/2.20 ($\text{C}^6\text{H}_2/\text{CH}_3\text{C}^5$) и 2.20/3.00 ($\text{CH}_3\text{C}^5/\text{C}^6\text{H}_2$), 3.15/3.55 ($\text{C}^2\text{H}_2/\text{C}^3\text{H}_2$) и 3.55/3.15 ($\text{C}^3\text{H}_2/\text{C}^2\text{H}_2$); для **6**, 1.50/2.96 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7/\text{C}^6\text{H}_2$] и 2.96/1.50 [$\text{C}^6\text{H}_2/(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$], 2.96/2.18 ($\text{C}^6\text{H}_2/\text{CH}_3\text{C}^5$) и 2.18/2.96 ($\text{CH}_3\text{C}^5/\text{C}^6\text{H}_2$), 3.26/3.92 ($\text{C}^2\text{H}_2/\text{C}^3\text{H}_2$) и 3.92/3.26 ($\text{C}^3\text{H}_2/\text{C}^2\text{H}_2$).

Для диазепина **1** из-за сложной картины спектра (наложение сигналов метильных и метиленовых групп) затруднительно установить наличие инвертомеров.

В ИК спектрах (KBr) N-ацилдиазепинов **1, 2, 4, 6** присутствуют характеристические полосы $\nu_{\text{C}=\text{O}}$

при 1710–1720 см^{-1} , $\nu_{\text{C-N}}$, $\nu_{\text{C=N}}$ при 1410–1430 и 1520–1550 см^{-1} , $\nu_{\text{C-H}}$, а также широкие интенсивные полосы $\nu_{\text{C-H}}$, $\nu_{\text{N-H}}$ в области 2800–3000 и при 3000–3600 см^{-1} .

Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H соединений **3**, **5**, **7** характерного сигнала CH_3 -группы у связи C=N цикла, а также появление нового слабопольного сигнала ациклической $=\text{CH}$ -группы является убедительным доказательством в пользу структуры С-ацилдиазепинов. В отличие от выше рассмотренных N-ацилдиазепинов **1**, **2**, **4**, **6** С-ацилдиазепины **3**, **5**, **7** существуют в енольной форме. Большую устойчивость енольной формы, по-видимому, можно объяснить возникновением сопряжения между двумя кратными связями, а также образованием сильной внутримолекулярной водородной связи (схема 1). При этом енольная OH -группа интегрирована в шестичленное кольцо посредством водородных связей, что согласуется с литературными данными [8, 9].

В спектрах ЯМР ^1H диазепинов **3**, **5**, **7** присутствуют сигналы всех структурных фрагментов молекулы, а именно метильных, метиленовых групп и олефиновых протонов $=\text{CH}$. Двойной набор сигналов метиленовых протонов C^2H_2 , C^3H_2 циклического фрагмента, а также $=\text{CH}$ -групп молекулы свидетельствует о том, что С-ацилдиазепины в растворе CD_3OD существуют преимущественно в виде двух таутомеров (енол-иминная **б** и енол-енаминная **в** форма) в соотношении **3б**:**3в** = 1:2, **5б**:**5в** = 1:3, **7б**:**7в** = 1:1.5 соответственно (табл. 2).

Рассмотрим особенности спектрального проявления этих таутомеров на примере соединения **5**. Метиленовые протоны таутомера **5б** являются более слабопольными и проявляются при 3.35 (C^2H_2), 3.90 (C^3H_2), 4.38 м. д. (CH_2Cl); для таутомера **5в** – 3.10 (C^2H_2), 3.50 (C^3H_2), 4.10 м. д. (CH_2Cl). Олефиновые протоны для форм **5б** и **5в** резонируют в виде синглетов при 5.41 (C^αH для обеих форм) и 5.45 м. д. (для C^6H). В спектре ЯМР ^{13}C олефиновым протонам таутомеров соответствуют сигналы атомов углерода при 120.0 м. д. ($=\text{C}^\alpha\text{H}$) для таутомера **5б** и 119.3 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$), 96.0 м. д. ($=\text{C}^6\text{H}$) для таутомера **5в**. В спектре ^1H – ^{13}C НМВС протоны ациклической части молекулы таутомеров **5б** и **5в** имеют кросс-пики ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$, м. д.): **5б**, 4.38 (CH_2Cl)/166.3 [$=\text{C}^\beta(\text{OH})$] и 170.0 ($\text{C}^5=\text{N}$), 5.41 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)/46.0 (C^6H_2), 170.0 ($\text{C}^5=\text{N}$); **5в**, 4.10 (CH_2Cl)/166.3 [$=\text{C}^\beta(\text{OH})$]

и 140.0 ($\text{C}^5=\text{C}^6$), 5.41 ($=\text{C}^\alpha\text{H}$)/96.0 ($=\text{C}^6\text{H}$) и 140.0 ($\text{C}^5=\text{C}^6$). Подвижные атомы водорода OH - и NH -групп в спектре ЯМР ^1H в растворе CD_3OD не проявляются, что, очевидно, связано с быстрым дейтерообменом. Аналогичная закономерность отмечена авторами [6] при изучении структурно однотипных диазепиновых систем.

В спектрах ^1H – ^1H COSY (CD_3OD) для диазепина **5** имеются недиагональные кросс-пики ($^1\text{H}/^1\text{H}$, м. д.): **5б**, 2.68/1.46 [$\text{C}^6\text{H}_2/(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$] и 1.46/2.68 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7/\text{C}^6\text{H}_2$]; 2.68/5.41 ($\text{C}^6\text{H}_2/= \text{CH}$) и 5.41/2.68 ($=\text{CH}/\text{C}^6\text{H}_2$); 3.35/3.90 ($\text{C}^2\text{H}_2/\text{C}^3\text{H}_2$) и 3.90/3.35 ($\text{C}^3\text{H}_2/\text{C}^2\text{H}_2$); **5в**, 3.10/3.50 ($\text{C}^2\text{H}_2/\text{C}^3\text{H}_2$) и 3.50/3.10 ($\text{C}^3\text{H}_2/\text{C}^2\text{H}_2$).

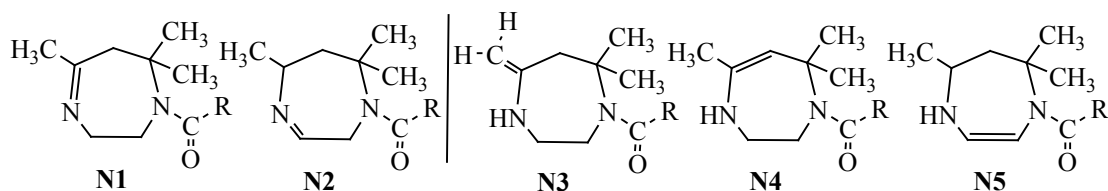
Аналогичная спектральная картина наблюдается для С-ацилдиазепинов **3**, **7** в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C и НМВС. Отличие их таутомерных форм проявляется в значениях химических сдвигов для метиленовых протонов C^3H_2 , C^2H_2 диазепинового кольца, а также олефиновых протонов $=\text{C}^6\text{H}$ цикла и $=\text{C}^\alpha\text{H}$ ациклической части (табл. 2). Полученные спектральные характеристики (^1H , ^{13}C) диазепинов **3**, **5**, **7** хорошо согласуются с таковыми для структурно однотипных соединений, описанных в литературе [4, 6–8].

Таким образом, в растворе CD_3OD N-ацилдиазепины **1**, **2**, **4**, **6** существуют в кето-иминной, а С-диазепины **3**, **5**, **7** – в енол-иминной и енол-енаминной формах. Некоторые сигналы минорных форм могут не наблюдаться из-за малой интенсивности или перекрывания с сигналами основных форм (в этом случае суммарные сигналы проявляются в виде уширенных нерасщепленных сигналов); их можно наблюдать только при изменении условий записи спектров [4, 6–8].

В ИК спектре (CDCl_3) С-ацилдиазепина **7** присутствуют полосы групп $\nu_{\text{C=O}}$ при 1670–1690 см^{-1} , $\nu_{\text{C-N}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, $\nu_{\text{C-C(Ph)}}$ при 1400–1430 и 1490–1560 см^{-1} , интенсивные полосы $\nu_{\text{C-H}}$ при 2800–3100 см^{-1} и широкие интенсивные полосы $\nu_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{O-H}}$ в области 3200–3600 см^{-1} , свидетельствующие о наличии водородных связей. В ИК спектрах (KBr) соединений **3**, **5** характеристические полосы $\nu_{\text{C-N}}$, $\nu_{\text{C=N}}$ проявляются при 1410–1430 и 1540 см^{-1} , интенсивные полосы $\nu_{\text{C-H}}$, $\nu_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{O-H}}$ регистрируются в диапазоне 2800–3600 см^{-1} .

Таутомерные превращения исследуемых диазепинов детально изучали путем последователь-

Схема 3.



ной записи спектров ЯМР ^1H в $\text{DMSO-}d_6$ в течение 3 сут по аналогии с литературными данными [4, 6–8] для структурно однотипных соединений. Как и следовало ожидать, в растворе $\text{DMSO-}d_6$ полученные диазепины существуют в виде разных таутомерных форм.

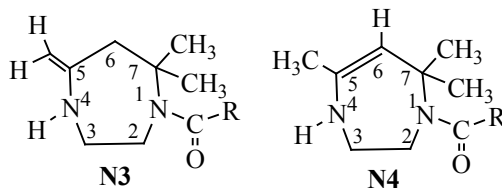
В полученных нами диазепинах **1–7** имеется два структурных фрагмента $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ и $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ способных к прототропным перегруппировкам – кето-енольной и имино-енаминной соответственно, сопровождающихся в зависимости от условий полной или частичной миграцией протона. Рассмотрим возможные таутомерные формы для N-ацилдиазепинов **1**, **2**, **4**, **6**. Учитывая большую полярность и устойчивость кето-формы для них можно ожидать образование пяти таутомерных форм: двух кето-иминных (**N1**, **N2**) и трех кето-енаминных (**N3–N5**) (схема 3).

Согласно спектрам ЯМР ^1H , ^{13}C , полученных в растворе CD_3OD (табл. 1), N-ацилдиазепины **1**, **2**, **4**, **6** существуют исключительно в кето-иминной форме **N1**. В спектрах ЯМР ^1H N-ацилзамещенных диазепинов **2**, **4**, **6**, записанных в $\text{DMSO-}d_6$, как и следовало ожидать, наблюдается сложная спектральная картина в диапазоне проявления метильной ($\text{H}_3\text{CC}=\text{N}$ 2.01–2.20 м. д.) и метиленовых (C^6H_2 , $\text{C}^{\alpha}\text{H}_2$ 2.94–4.10 м. д.) групп, способных участвовать в таутомерных превращениях. Следствием последних является последовательное уменьшение интенсивности сигнала метильной группы ($\text{H}_3\text{CC}=\text{N}$), принадлежащей кето-иминной форме **N1** и одновременное появление нового сигнала с увеличением его интенсивности в области 1.75–2.10 м. д., который принадлежит метильной группе при кратной связи $\text{CH}_3\text{C}^5=\text{C}^6$ кето-енаминной формы **N4**. Через трое суток сигнал CH_3 -группы таутомера **N1** практически исчезает и фиксируется сигнал CH_3 -группы таутомера **N4** (1.75–2.10 м. д.).

Кроме того, в слабopольной части спектра появляется несколько уширенных синглетов в диапазоне 8.20–9.00 м. д., подтверждающих присутствие в растворе различных по природе аминогрупп.

Появление в спектрах ЯМР ^{13}C в $\text{DMSO-}d_6$ этих соединений нескольких сигналов атомов углерода C^7 (в области 57.8–61.1 м. д.), C^5 для енаминных фрагментов $\text{HNC}^5=\text{C}^6$ (140.7–145.1 м. д.) и $\text{NHC}^5=\text{CH}_2$ (162.0–168.8 м. д.), а также сигналов oleфиновых протонов $\text{H}_2\text{C}=\text{C}^5\text{NH}$ (118.0–124.7 м. д.) и $\text{C}^5=\text{C}^6\text{H}$ 96.0–105.0 м. д. свидетельствует о реализации кето-енаминных форм **N3**, **N4**. Подтверждением этого является наличие слабopольных сигналов в спектрах ЯМР ^1H в области 5.25–6.10 и 4.30–5.41 м. д., относимых к oleфиновым протонам $\text{HC}^6=\text{C}^5$ и $\text{CH}_2=\text{C}^5$ соответственно. Такие особенности в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C указанных диазепинов позволяют показать участие метильной группы азометинового фрагмента ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$) и метиленовой группы C^6H_2 цикла в прототропной (имино-енаминной) перегруппировке. Вышеперечисленные факты свидетельствуют о том, что в растворе $\text{DMSO-}d_6$ N-ацилдиазепины **1**, **2**, **4**, **6** существуют преимущественно в двух кето-енаминных формах **N3**, **N4** (табл. 3), поскольку в спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы oleфиновых протонов C^6H_2 , $=\text{CH}_2$ и нескольких NH-групп, а в спектрах ^{13}C – сигналы sp^2 -гибридных атомов углерода при связи $\text{C}=\text{C}$.

В спектрах ЯМР ^1H – ^1H COSY ($\text{DMSO-}d_6$) N-ацилдиазепинов **1**, **2**, **4**, **6** наблюдаются недиагональные кросс-пики amino- и метиленовых групп ($^4\text{NH}/^3\text{CH}_2$) для таутомерных форм **N3**, **N4**, ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$, м. д.): соединение **1**, 8.30/3.20 и 3.20/8.30; 9.00/3.30 и 3.30/9.00; соединение **2**, 8.20/3.10 и 3.10/8.20, 8.50/3.30 и 3.30/8.50; соединение **4**, 8.40/3.30 и 3.30/8.40, 8.70/3.40 и 3.40/8.70; соединение **6**, 8.73/3.47 и 3.47/8.73, 8.82/3.56 и 3.56/8.82.

Таблица 3. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C (δ , м. д.) для кето-енаминных форм N-ацилдиазепинов **1**, **2**, **4**, **6** ($\text{DMCO}-d_6$)

№	R		^1H (^{13}C)							^{13}C		
			$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$	CH_3C^5 [$=\text{CH}_2$]	R	C^6H_2 [$=\text{C}^6\text{H}$]	C^2H_2	C^3H_2	NH ^a	C=O	C=C ⁵	C ⁷
1	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	N3	1.32 уш. с (23.8)	[4.30 с] (118.0)	2.00 м (27.2)	2.94 с (48.0)	2.75 м (43.0)	3.20 м (40.0)	8.30	207.9	168.5	56.5
		N4		1.80 с (31.5)	2.30 м (28.2)	[5.35 с] (102.0)	2.75 м (44.4)	3.30 м (36.0)	9.00	206.0	143.0	58.4
2	CH_3	N3	1.30 уш. с (23.8)	[4.56 с] (120.0)	4.06 с (42.0)	2.95 с (48.3)	2.85 м (42.0)	3.10 м (39.0)	8.20	207.6	168.8	57.8
		N4		1.75 с (23.1)	2.10 с (31.2)	[5.25 с] (96.0)	2.85 м (42.0)	3.30 м (36.2)	8.50	210.0	142.0	57.8
4	CH_2Cl	N3	1.30 с (23.3)	[4.50 и 4.56 с] (124.7)	4.06 с (42.0)	3.01 с (42.0)	2.80 м (40.0)	3.30 м (38.0)	8.40	207.4	167.7	59.5
		N4		2.10 с (31.91)	4.10 с (44.0)	[6.10 с] (99.0)	2.75 м (39.0)	3.40 м (36.5)	8.70	207.1	145.1	61.0
6	$\text{C}_6\text{F}_4\text{H}^b$	N3	1.31 с (23.8)	[5.41 с] (118.0)	7.60 м (111.2)	2.94 с (47.9)	3.20 м (40.0)	3.47 м (37.7)	8.73	208.3	162.0	58.0
		N4		2.10 с (29.1)	7.71 м (112.5)	[6.10 с] (105.0)	2.95 м (40.7)	3.56 м (38.8)	8.82	207.5	140.7	61.1

^a Все сигналы NH проявляются в виде уширенного синглета. ^b Сигналы бензольного кольца для соединения **7**: 138.0, 142.0, 144.0, 146.0 и 147.5 м. д.

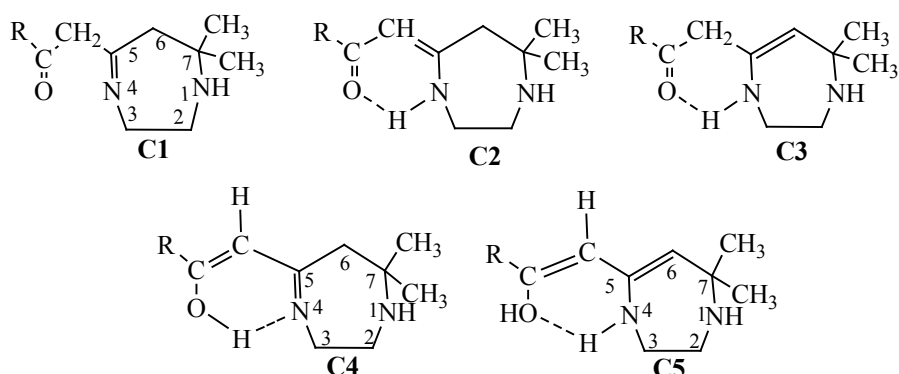
Согласно литературным данным [6–8], наблюдаемый нами переход кето-иминной формы **N1** в кето-енаминные формы **N3**, **N4** в растворе $\text{DMCO}-d_6$ является закономерным, поскольку в последнем случае отсутствуют стабилизирующие межмолекулярные водородные связи типа субстрат–растворитель (схема 4), а сам растворитель, выполняя роль основания, способствует таутомерным превращениям с участием CH_3 -группы азометинового фрагмента и $^6\text{CH}_2$ -группы цикла. Другие таутомеры (**N1**, **N2**, **N5**), которые присутствуют в смеси, составляют менее 10%.

Изученные нами C-замещенные диазепины **3**, **5**, **7** характеризуются наличием ациклической CH_2 -группы, расположенной между двумя электроакцепторными структурными фрагментами

$\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{N}$. По этой причине для этих диазепинов теоретически возможно несколько таутомерных форм **C1–C5** (схема 4).

Изучение спектров ЯМР ^1H , ^{13}C C-ацилдиазепинов **5**, **7** показало, что в растворе CD_3OD они преимущественно существуют в енол-иминной (**C2**) и енол-енаминной (**C3**) формах (табл. 2). Об этом свидетельствует двойной набор сигналов протонов основных структурных фрагментов молекул таутомеров. Для енол-иминной формы **C2** характерно наличие сигнала $^6\text{CH}_2$ -группы при 2.59–2.70 м. д., а для енол-енаминной **C3** наличие двух синглетов при 5.45 и 5.10–5.41 м. д. для $=\text{C}^6\text{H}$ и $=\text{C}^4\text{H}$ соответственно. Соотношение таутомеров для соединения **5** составляет **C2**:**C3** = 1:3 (**C2**:**C3** = 1:4 для соединения **7**).

Схема 4.



Спектры ЯМР ^1H диазепинов **5**, **7** в $\text{DMSO-}d_6$ (CDCl_3) имеют еще более сложную картину, так как два таутомера **C4** и **C5** имеют три сигнала аминогрупп (N^1H , N^4H) и два сигнала гидроксильных групп. Закономерно, что в слабopольной части спектра в диапазоне 8.00–12.70 м. д. появляется несколько уширенных синглетов (табл. 4). Наиболее слабopольные и интенсивные сигналы (12.70 и 9.99 м. д.) в спектре ЯМР ^1H диазепина **5** следует отнести к винильным гидроксильным группам HO-C=CH , что подтверждается данными ЯМР ^1H - ^{13}C NMBC. В спектре присутствуют характерные кросс-пики $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (δ , м. д.): 12.70/165.7 ($\text{OH}/=\text{C}-\text{OH}$) для енол-иминной формы **C4** и 9.99/167.1 ($\text{OH}/=\text{C}-\text{OH}$) для енол-енаминной формы **C5**. В спектре ЯМР ^1H - ^1H COSY диазепина **5** протоны NH-групп коррелируют с метиленовыми протонами цикла (δ , м. д.): 8.30/3.30 ($\text{N}^1\text{H}/^2\text{CH}_2$) для енол-иминной формы **C4** и 8.20/3.00 ($\text{N}^1\text{H}/^2\text{CH}_2$), 8.70/3.60 ($\text{N}^4\text{H}/^3\text{CH}_2$) для енол-енаминной формы **C5**. Другие таутомеры (**C1**, **C2**, **C3**), которые присутствуют в смеси, составляют менее 10%. Об этом свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) еще нескольких сигналов NH-групп малой интенсивности. Аналогичная спектральная картина наблюдается и для таутомеров диазепинов **3**, **7** (табл. 4).

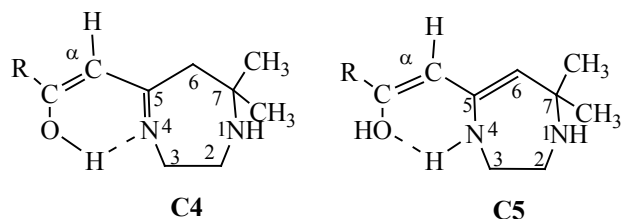
Идентификация таутомерных енол-енаминных и енол-иминных форм исследуемых диазепинов **1–7** подтверждена путем сопоставления их спектральных параметров с таковыми для структурно-однотипных диазепинов, описанных в литературе [6–8].

Таким образом, исследуемые ацилдиазепины в растворе $\text{DMSO-}d_6$ (CDCl_3) подвергаются прототропным перегруппировкам (имин-енаминной и кето-енольной) с участием азометиновой группы (C=N) диазепинового кольца и ациклического фрагмента [CH_3 -группы в случае N-ацилдиазепинов и $\text{CH}_2\text{C(O)R}$ -группы в случае C-ацилдиазепинов]. N-Ацилдиазепины **1**, **2**, **4**, **6** преимущественно существуют в кето-енаминных формах **N3** и **N4**, а C-ацилдиазепины **3**, **5**, **7** – в енол-иминной **C4** и енол-енаминной **C5** формах.

В результате проведенного исследования взаимодействием доступного 14-членного азамакроцикла с хлорангидридами карбоновых кислот получены новые N- и C-ацилпроизводные 2,3,6,7-тетрагидро-1,4-диазепинов. На примере взаимодействия азамакроцикла с хлорангидридом уксусной кислоты показана возможность региоспецифического получения N- или C-ацилдиазепинов путем варьирования условий реакции. Установлено, что в растворах в CD_3OD и $\text{DMSO-}d_6$ они существуют в виде разных таутомерных форм. Так, в CD_3OD N-ацилидиазепины находятся в кето-иминной, а в растворе $\text{DMSO-}d_6$ в виде двух кето-енаминных форм. Для C-ацилидиазепинов в обоих растворителях реализуются енол-иминная и енол-енаминная формы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Бензол, хлорангидриды уксусной, хлоруксусной и масляной кислот, этанол – коммерческие реагенты. Исходный азамакроцикл получали по ранее описанной нами методике [17]. Хлорангидрид

Таблица 4. Данные ЯМР ^1H , ^{13}C для енольных форм диазепинов **3**, **5**, **7** ($\text{DMSO}-d_6$)

№	R		^1H (^{13}C)							^{13}C		
			$(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$	$=\text{CH}^a$	R	C^6H_2 [$=\text{C}^6\text{H}$]	C^2H_2	C^3H_2	N^1H^a [N^4H]	C^β	$=\text{C}^5\text{N}$	C^7
3	CH_3	C4	1.29 уш. с (23.1)	5.32 с (120.3)	2.20 с (43.3)	2.59 с (46.0)	2.90 м (39.0)	3.35 м (37.0)	8.35	166.7	171.3	57.0
		C5	1.29 уш. с (24.7)	5.24 с (117.0)	2.10 с (43.3)	[6.15 с] (93.0)	3.00 м (41.0)	3.66 м (43.0)	8.22 [8.80]	167.1	140.2	58.0
5	CH_2Cl	C4	1.31 уш. с (23.3)	5.30 с (117.8)	4.46 с (43.3)	2.57 с (48.0)	3.30 м (38.0)	3.80 м (39.0)	8.30	165.7	170.5	56.2
		C5	1.31 уш. с (24.4)	5.20 с (120.0)	4.10 с (43.3)	[6.10 с] (95.0)	3.00 м (41.0)	3.60 м (44.5)	8.20 [8.70]	167.1	140.5	59.9
7	$\text{C}_6\text{F}_4\text{H}$	C4	1.57 уш. с (24.9)	4.90 с (120.3)	7.17 м ^b (115.0)	2.65 с (49.0)	3.37 м (39.0)	3.84 м (44.0)	8.60	162.1	170.1	57.2
		C5	1.60 уш. с (26.0)	4.83с (119.5)	7.20 м ^b (115.0)	5.20 с (100.2)	3.40 м (40.0)	3.99 м (44.8)	8.20 [9.80]	164.5	142.0	58.7

^a Все сигналы NH проявляются в виде уширенного синглета, сигналы атомов углерода бензольного кольца: 139.0, 143.0, 144.0, 146.0 и 148.7 м. д.

тетрафторбензойной кислоты получен взаимодействием тетрафторбензойной кислоты с пентахлоридом фосфора [18].

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC регистрировали на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 100.52 (^{13}C) и 399.78 МГц (^1H) в дейтерированных растворителях (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$) с использованием остаточного сигнала недеитерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. ИК спектры снимали на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в KBr. Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC и ИК записывали в Центре коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и

образования» Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена.

Выделение индивидуальных продуктов осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле марки Chemapol 100/200. Индивидуальность продуктов и ход реакции контролировали методом ТСХ (элюент – этанол:ацетон = 1:1), которую осуществляли на пластинках Sorbfil, проявитель – УФ лампа и пары иода. Соотношение изомеров определяли с помощью спектроскопии ЯМР ^1H до проведения колоночного хроматографирования. Масс-спектры регистрировали на приборе TSQ Quantum Access MAX (ионизация распылением в электрическом поле, ESI). Температуры плавления определяли на приборе SMP10 R113001792.

Ацилпроизводные 2,3,6,7-тетрагидро-1,4-дiazepины (1–7). а. К раствору 0.5 г (1.8 ммоль) 5,7,7,12,14,14-гексаметил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадека-4,11-диена в 20 мл бензола при охлаждении на водяной бане ($\sim 10-15^\circ\text{C}$) прибавляли

по каплям раствор 1.8 ммоль соответствующего хлорангидрида (хлорангидриды масляной – 0.19 г, уксусной – 0.14 г, хлоруксусной – 0.20 г, тетрафторбензойной кислот – 0.38 г) в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали в течение 1–5 ч (до появления желтой окраски) и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся соль азамacroцикла (0.32 г, 0.9 ммоль) отфильтровывали, фильтрат упаривали и хроматографировали на силикагеле. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии. По данным спектроскопии ЯМР ^1H , соотношение N- и C-ацилдиазепинов до хроматографирования реакционной смеси составило: **2:3** = 19:1, **4:5** = 3:2, **6:7** = 1:3.

1-(5,7,7-Триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-1-ил)бутан-1-он (1). Выход 0.35 г (93%), выделяли без хроматографирования, темно-коричневое смолообразное вещество, R_f 0.71. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2400–3100 (CH_3 , CH_2), 3200–3500 (NH), 1470 и 1520 (C–N и C=N), 1720 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.48 уш. с [6H, $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 1.95–2.00 м (3H, CH_3), 2.20 уш. с (3H, CH_3^5C), 2.45–2.55 м (2H, CH_2), 2.94 с (2H, $^6\text{CH}_2$), 3.05–3.15 м (2H, $^2\text{CH}_2$), 3.50–3.65 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 3.50 с (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 23.2 (CH_3^5C), 27.5 (CH_3), 27.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 28.2 (CH_2), 31.4 (CH_2), 36.0 ($^2\text{CH}_2$), 40.5 ($^3\text{CH}_2$), 44.1 ($^6\text{CH}_2$), 58.4 (^7C), 173.4 (C=N), 207.9 (C=O). Масс-спектр, m/z : 211.20 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$: 210.17).

1-(5,7,7-Триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-1-ил)этанон (2), 1-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-5-ил)пропан-2-он (3). Из первой фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.28 г (86%) диазефина **2**, темно-коричневое смолообразное вещество, R_f 0.68. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2750–3600 (CH_3 , CH_2), 1430 и 1550 (C–N и C=N), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.37 с [6H, $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 2.00 с (3H, CH_3^5C), 2.20 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.99 с (2H, $^6\text{CH}_2$), 3.08 м (2H, $^2\text{CH}_2$), 3.45 м (2H, $^3\text{CH}_2$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 21.3 (CH_3^5C), 23.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 29.9 (CH_3 , C=O), 36.5 ($^3\text{CH}_2$), 42.2 ($^2\text{CH}_2$), 46.7 ($^6\text{CH}_2$), 57.8 (^7C), 173.1 (C=N), 209.4 (C=O). Масс-спектр, m/z : 183.17 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: 182.14).

Из второй фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.04 г (6%) смеси диазепинов **2, 3** в соотношении 5:1 соответственно. R_f 0.68 и 0.62. Диазепин **3** зарегистрирован спектрально в смеси с диазепином **2**.

При осуществлении реакции при комнатной температуре (20–25°C) соотношение N- и C-ацилдиазепинов (по данным спектроскопии ЯМР ^1H) до хроматографирования реакционной смеси составило **2:3** = 1:20. Хроматографированием реакционной смеси на силикагеле из фракции этанол получено 0.30 г (92%) диазефина **3** в виде темно-коричневого смолообразного вещества с R_f 0.62. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2800–3600 (N–H, O–H, CH_3 , CH_2), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1280 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.41 с [6H, $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 2.15 с [3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=$], 2.59 с (2H, C^6H_2), 3.25 м (2H, C^2H_2), 3.79 м (C^3H_2), 5.32 с (1H, $=\text{C}^{\alpha}\text{H}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 21.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 24.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 39.0 (C^2), 44.0 (C^3), 46.0 (C^6), 55.9 (^7C), 117.7 ($=\text{C}^{\alpha}\text{H}$), 171.0 [$=\text{C}^{\beta}(\text{OH})$], 173.4 ($\text{C}^5=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 183.10 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: 182.14).

2-Хлор-1-(5,7,7-триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-1-ил)этанон (4), 1-хлор-3-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-5-ил)пропан-2-он (5). Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.21 г (55%) диазефина **4**, который представляет собой темно-коричневое смолообразное вещество с R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: 1.38 уш. с [6H, $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 2.20 с (3H, CH_3^5C), 3.00 с (2H, $^6\text{CH}_2$), 3.15 м (2H, $^2\text{CH}_2$), 3.55 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 4.15 (2H, CH_2Cl). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 23.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 29.7 (CH_3^5C), 36.0 ($^3\text{CH}_2$), 37.0 ($^6\text{CH}_2$), 38.0 ($^2\text{CH}_2$), 42.0 (CH_2Cl), 58.0 (^7C), 169.7 (C=N), 209.7 (C=O). Масс-спектр, m/z : 235.20 [$M + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OCl}$: 216.10).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, выделяли 0.12 г (32%) диазефина **5**, темно-коричневое смолообразное вещество в виде двух таутомеров. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2800–3600 (N–H, O–H, CH_3 , CH_2), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1280 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д.: таутомер **5b**, 1.46 уш. с [6H, $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 2.68 с (2H, $^6\text{CH}_2$), 3.35 м (2H, $^2\text{CH}_2$), 3.92 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 4.38 (2H, CH_2Cl), 5.41 ($=\text{C}^{\alpha}\text{H}$).

Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 23.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 40.0 ($^2\text{CH}_2$), 42.0 ($^3\text{CH}_2$), 44.0 (CH_2Cl), 46.0 ($^6\text{CH}_2$), 58.0 (^7C), 120.0 ($=\text{C}^{\text{a}}\text{H}$), 169.7 ($\text{C}=\text{N}$), 209.7 ($\text{C}=\text{O}$); таутомер **5в**, 1.46 уш. с [6H , $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 3.10 м (2H , $^2\text{CH}_2$), 3.50 м (2H , $^3\text{CH}_2$), 4.10 (2H , CH_2Cl), 5.41 (H , $=\text{C}^{\text{a}}\text{H}$), 5.45 с (H , $=\text{C}^6\text{H}$). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 24.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 38.0 ($^3\text{CH}_2$), 39.7 ($^2\text{CH}_2$), 44.0 (CH_2Cl), 58.0 (^7C), 96.0 ($=\text{C}^6\text{H}$), 119.3 ($=\text{C}^{\text{a}}\text{H}$), 169.7 ($\text{C}=\text{N}$), 209.7 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 235.10 [$M + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OCl}$: 216.10).

(2,3,4,5-Тетрафторфенил)-(5,7,7-триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-1-ил)-метанон (6), 2-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-5-ил)-1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)этанон (7). Образовавшуюся после упаривания массу промывали водой (3×10 мл). Полученные кристаллы отфильтровывали и получали 0.14 г (24%) diaзепина **6** (т. пл. 164–165°C). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2800–3100 уш. с (CH_3 , CH_2), 3250–3500 ($\text{N}-\text{H}$), 1400 с, 1490 с и 1530 с ($\text{C}-\text{C}$ бензольного кольца) и 1715 с ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H diaзепина **6** (CDCl_3), δ , м. д.: 1.50 с [6H , $(\text{CH}_3)_2^7\text{C}$], 2.18 с (3H , CH_3^5C), 2.96 (2H , $^6\text{CH}_2$), 3.26 м (2H , $^2\text{CH}_2$), 3.92 м (2H , $^3\text{CH}_2$), 7.65 уш. с. (1H , C_6HF_4). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 23.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 31.7 (CH_3^5C), 39.0 (C^2), 43.0 (C^3), 47.8 (C^6), 57.9 (^7C), 112.3, 139.0, 141.0, 143.0, 144.0, 150.0 (C_6HF_4), 170.0 ($\text{C}=\text{N}$), 208.3 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 317.18 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: 316.29).

Водные вытяжки объединяли, упаривали и хроматографировали на силикагеле. Из фракции, вымываемой этиловым спиртом, получали 0.39 г (68%) diaзепина **7** (т. пл. 156–157°C). ИК спектр (CHCl_3), ν , cm^{-1} : 2800–3100 ш. с (CH_3 , CH_2), 3250–3600 ($\text{N}-\text{H}$, $\text{O}-\text{H}$), 1400 с, 1490 с и 1530 с ($\text{C}-\text{C}$ бензольного кольца и $\text{C}-\text{N}$, $\text{C}=\text{N}$) и 1680 с ($\text{C}-\text{O}$ енола), 1220 ($\text{C}-\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.57 с [6H , $(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 2.70 с (2H , C^6H_2), 3.45 м (2H , C^2H_2), 4.40 м (2H , C^3H_2), 4.80 уш. с. (1H , $=\text{CH}$), 7.17 уш. с. (1H , C_6HF_4), 10.07 уш. с. (1H , OH). Спектр $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 24.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}$], 39.7 (C^2), 43.4 (C^3), 44.7 (C^6), 56.4 (C^7), 120.7 ($=\text{C}^{\text{a}}\text{H}$), 111.0, 139.0, 143.0, 144.0, 146.0, 148.7 (C_6HF_4), 162.4 [$=\text{C}^{\text{b}}(\text{OH})$], 172.0 ($\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 317.00 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$: 316.29).

б. К раствору 0.5 г (1.8 ммоль) азамacroцикла в 15 мл бензола и 0.72 г (3.6 ммоль) 20%-ного водно-

го гидроксида натрия прибавляли при охлаждении на водяной бане (~ 10 – 15°C) 3.6 ммоль хлорангидрида хлоруксусной (0.40 г) или уксусной (0.28 г) кислоты в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали 1–2 ч, затем выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся соль отфильтровывали, фильтрат упаривали и получали 0.74 г (95%) diaзепина **4**, который представляет собой темно-коричневое смолообразное вещество с R_f 0.52; его спектральные параметры идентичны ранее описанным для соединения **4**. Масс-спектр, m/z : 235.10 [$M + \text{H} + \text{H}_2\text{O}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OCl}$: 216.10).

В случае использования ангидрида уксусной кислоты получали 0.21 г (82%) 5,7,7-триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-diazепина **8** в виде темно-коричневого смолообразного вещества. Физико-химические характеристики diaзепина **8** аналогичны таковым, описанным в литературе [13]. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.30 с [6H , $(\text{CH}_3)_2\text{C}^7$], 1.99 с (3H , CH_3C^5), 2.53 (2H , C^6H_2), 3.15 м (2H , C^2H_2), 3.83 м (2H , C^3H_2), 8.10 уш. с. (1H , NH).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анисимова Надежда Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0526-8631>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотруднику Центра коллективного пользования «Физико-химические методы исследования нитросоединений, координационных, биологически активных веществ и наноструктурированных материалов» Междисциплинарного ресурсного центра коллективного пользования «Современные физико-химические методы формирования и исследования материалов для нужд промышленности, науки и образования» Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена Р.И. Байчурина за регистрацию ИК, ЯМР спектров и помощь в их интерпретации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McKernan R.M., Rosahl, T.W., Reynolds D.C., Sur, C., Wafford K.A., Atack J.R., Farrar S., Myers J., Cook J., Ferris P., Garret L., Bristow L., Marshal G., Macaulay A., Brown N., Howell O., Moore K.W., Carling R.W., Street L.J., Castro L., Ragan C.I., Dawson J.R., Whiting P.G. // *Nat. Neurosci.* 2000. Vol. 3. N 6. P. 587. doi 10.1038/75761
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая Волна, 2001. Т. 1. С. 76.
- Leikin J.B., Krantz A.J., Zell-Kanter M., Barkin R.L., Hryhorczuk D.O. // *J. Med. Toxicol.* 1989. Vol. 4. N 5. P. 325. doi 10.1007/BF03259916
- Nieto C.I., Sanz D., Claramunt R.M., Torrabla M.C., Torres M.R., Alkorta I., Elguero J. // *J. Mol. Struct.* 2018. Vol. 219. N 5. P. 39. doi 10.1016/j.molstruc.2017.10.112
- Horiguchi E., Shirai K., Jaung J., Furusyo M., Takagi K., Matsuoka M. // *Dyes Pigm.* 2001. Vol. 50. N 2. P. 100. doi 10.1016/S0143-7208(01)00031-6
- Rocha M., Gil D.M., Echeverría G.A., Piro O.E., Jios J.E., Ulic S.E. // *J. Org. Chem.* 2019. Vol. 84. N 17. P. 11042. doi 10.1021/acs.joc.9b01533
- Desens W., Winterberg M., Michalik D., Langer P. // *Helv. Chim. Acta.* 2016. Vol. 99. N 5. P. 361. doi 10.1002/hlca.201500264
- Nieto, C.I., Andrade A., Sanz D., Claramunt R.M., Torrabla M.C., Torres M.R., Alkorta I., Elguero J. // *ChemistrySelect.* 2017. Vol. 2. N 13. P. 3732. doi 10.1002/slct.201700405
- Hamidi S. T. // *J. Saudi Chem. Soc.* 2014. Vol. 18. N 5. P. 404. doi 10.1016/j.jscs.2011.08.007
- Semenov V.A., Samultsev D.O., Rulev A.Yu., Krivdin L.B. // *Magn. Resonance Chem.* 2015. Vol. 53. N 12. P. 1031. doi 10.1002/mrc.4296
- Анисимова Н.А., Мелькова Д.А. // *ЖОХ.* 2023. Т. 93. Вып. 1. С. 50; Anisimova N.A., Melkova D.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 12. P. 2809. doi 10.1134/S1070363222120313
- Михалкин А.П. // *Усп. хим.* 1995. Т. 85. № 3. С. 275; Mikhalkin A. P. // *Russ. Chem. Rev.* 1995. Vol. 64. N 3. P. 259. doi 10.1134/S1070363222120313
- Zelenin K.N., Ukraintzev I.V. // *J. Org. Synth.* 1998. Vol. 30. N 1. P. 109. doi 10.1080/00304949809355270
- Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии. М.: Бинум, 2007. С. 91.
- Кузьмина Н.Е., Мусеев С.В., Лутцева А.И. // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2020. Т. 10. Вып. 1. С. 63. doi 10.30895/1991-2919-2020-10-1-63-76
- Yoneda T., Tabata H., Nakagomi J., Tasaka T., Oshitari T., Takashi H., Narsugari H. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 12. P. 5717. doi 10.1021/jo5008509
- Анисимова Н.А., Христофорова Е.И., Тришин Ю.Г. // *ЖОХ.* 2015. Т. 85. Вып. 9. С. 1499; Anisimova N.A., Khristoforova E.I., Trishin Yu.G. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2015. Vol. 85. N 9. P. 2080. doi 10.1134/S1070363215090108
- Каабак Л.В., Баранов Ю.И., Калинина М.И., Орлов О.Е. Пат. RU 2078759C1 (1993).

Acyl Derivatives of 2,3,6,7-Tetrahydro-1,4-diazepines: Synthesis, Structure, and Tautomeric Transformations

N. A. Anisimova^{a,b,*} and D. A. Melkova^{a,b}

^a Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

^b St. Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, 191186 Russia

*e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Received August 4, 2023; revised October 9, 2023; accepted October 12, 2023

The reaction of 5,7,7,12,14,14-hexamethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene with carboxylic acid chlorides afforded a series of *N*- and *C*-acylsubstituted 2,3,6,7-tetrahydro-1,4-diazepines, which in solutions of deuterated solvents (CD₃OD, DMCO) undergo keto-enol and imino-enamine tautomerism. Structure of the obtained *N*- and *C*-acyldiazepines and their tautomeric transformations were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy using two-dimensional experiments ¹H–¹³C HMQC, HMBC, ¹H–¹H COSY.

Keywords: azamacrocycles, 1,4-diazepines, carboxylic acid chlorides, dynamic effects, prototropic rearrangements