

УДК 547.892

НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 4,5-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОТИАЗЕПИН-3(2H)-ОНА

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

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, г. Киев, ул. Владимирская, 64. E-mail: tavolov@univ.kiev.ua

Ключевые слова: основания Шиффа; *N*-алкил-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)амины; восстановление; нуклеофильное замещение; 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны

Разработан новый способ синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она, основанный на замещении хлора в *N*-алкил-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)аминх тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром, с последующим внутримолекулярным ацилированием. Исходные нитрохлорамины получены восстановлением боргидридом натрия соответствующих оснований Шиффа.

A NEW WAY OF 4,5-DIHYDRO-1,4-BENZOTHIAZEPINES-3(2H)-ONE DERIVATIVES SYNTHESIS
T.A.Volovnenko, T.M.Tarasyuk, Yu.M.Volovenko

A new way of 4,5-dihydro-1,4-benzothiazepines-3(2H)-one derivatives synthesis involving substitution of chlorine in *N*-alkyl-*N*-(2-chloro-5-nitro-benzyl)-amines by thioglycolic acid or its ethyl ester followed by the intramolecular acylation has been developed. The starting nitrochloroamines were obtained from the corresponding Schiff bases by reduction with sodium borohydride.

НОВИЙ СПОСІБ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 4,5-ДИГИДРО-1,4-БЕНЗОТІАЗЕПІН-3(2H)-ОНУ

Т.А.Воловненко, Т.М.Тарасюк, Ю.М.Воловенко

Розроблено новий спосіб синтезу похідних 4,5-дигідро-1,4-бензотіазепін-3(2H)-ону, що базується на заміщенні хлору в *N*-алкіл-*N*-(5-нітро-2-хлорбензил)амінах тиогліколевою кислотою або її етиловим естером, з наступним внутрішньомолекулярним ацилюванням. Вихідні нітрохлораміни отримані відновленням боргідрідом натрію відповідних основ Шиффа.

За последние годы среди производных тиазепинов найден ряд препаратов с высоким уровнем биологической активности различного типа. Наибольший интерес вызывают 1,5- и 1,4-тиазепины [1-3]. Так, известный гипотензивный препарат дилтиазем является производным 1,5-бензотиазепина [4], а производные 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-она **1** используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [5], а также как агонисты брадикинина [6], регуляторы секреции гормона роста [7] и спазмолитики [8]. Различные *N*-алкилпроизводные 3,4-дигидро-5-оксо-1,4-бензотиазепина **2** используют как антагонисты кальциевых каналов [9] и противоопухолевые препараты [10].

Таким образом, 2,3-дигидро-1,5-бензотиазепин-4(5H)-оны **1** и 3,4-дигидро-5-оксо-1,4-бензотиазепины **2** уже подробно изучены, тогда как производные изомерного им 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она **3** описаны лишь в нескольких работах (схема 1).

Обзор литературы показал, что существует несколько подходов к синтезу 1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов типа **3**. Первый из них базируется на многокомпонентной реакции Уги с использованием изонитрилов [11]. Второй подход основан на внутримолекулярном ацилировании продуктов ал-

килирования α -галогенкарбоновыми кислотами [12] или их эфирами [13, 14] производных тиофенола, которые содержат в *орто*-положении заместитель —CH₂NH₂, —C(=NR)NH— или —CONH₂. При использовании в этом способе хлорангидридов α -галогенкарбоновых кислот вначале идет ацилирование по атому азота, а затем внутримолекулярное S-алкилирование [15].

Нами разработан препаративно удобный способ синтеза производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она на основе нуклеофильного замещения атома хлора в *N*-алкил-*N*-(5-нитро-2-хлорбензил)аминх тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром с последующим внутримолекулярным ацилированием.

Синтез исходных соединений проводится в две стадии. Вначале при взаимодействии 5-нитро-2-хлорбензальдегида **4** с первичными аминами **5a-e** получают основания Шиффа **6a-e**. Реакция легко проходит в изопропиловом спирте при охлаждении. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **6a-e**, записанных в ДМСО-D₆, характерным является сигнал протона группы CH=N-R при 8.66-8.75 мд (схема 2).

Затем основания Шиффа **6a-e** восстанавливаются боргидридом натрия в метаноле в соответствующие амины **7a-e**. Полученные соединения

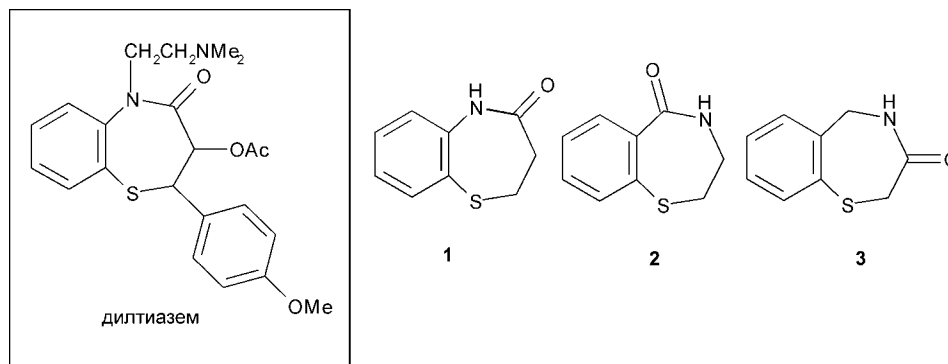


Схема 1

7a-e выделяют в виде гидрохлоридов. В спектрах ЯМР ^1H солей аминов **7a-e** характерными сигналами являются синглет протона метиленовой группы при 4.33-4.39 м.д. и уширенный двухпротонный синглет протонированной группы NH при 9.83-10.4 м.д. Кроме того, наблюдается смещение в сильное поле сигналов алифатических протонов, связанных непосредственно с положительно заряженным атомом азота, по сравнению с иминами **6a-e**.

Соединения **7a-e**, содержащие активированный нитрогруппой атом хлора, легко взаимодействуют с нуклеофилами. Так, при действии на гидрохлориды **7a-e** тиогликолевой кислоты **8a** в присутствии триэтиламина при температуре 60-70°C происходит нуклеофильное замещение атома хлора с образованием кислот **9a-e**. Кроме кислот в ходе реакции частично образуются и продукты их внутримолекулярного ацилирования — 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны **10a-e**. При разделении продуктов этой реакции соединения **9a-e** выделяются в виде хорошо кристаллизующихся гидрохлоридов. В их спектре ЯМР ^1H характерными являются два синглета метиленовых групп в области 3.92-4.04 и 4.13-4.31 м.д., а также уши-

ренные сигналы протонированной аминогруппы в области 9.70-10.39 и карбоксильной группы при 11.02 м.д. При кипячении соединений **9a-e** в ортоксилоле происходит внутримолекулярное ацилирование аминогруппы с образованием циклических производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она **10a-e**. Критерием образования продуктов **10a-e** является закономерное смещение в спектрах ЯМР ^1H сигналов метиленовых групп в слабое поле: до 4.04-4.16 и 4.76-4.82 м.д.

При взаимодействии соединения **7d** с этиловым эфиром тиогликолевой кислоты **8b** реакция нуклеофильного замещения протекает региоселективно, образуется эфир **11**, который легко циклизуется в продукт **10d** при кипячении в ортоксилоле в течение 1 ч.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре Varian Mercury 400 с рабочей частотой 400 МГц в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК-спектры записаны на приборе Perkin Elmer ВХ в таблетках КВr. Температуры плавления измерены на малогабаритном нагревательном столе Боэциуса с наблюдательным устройством РНМК 05 фир-

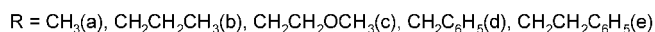
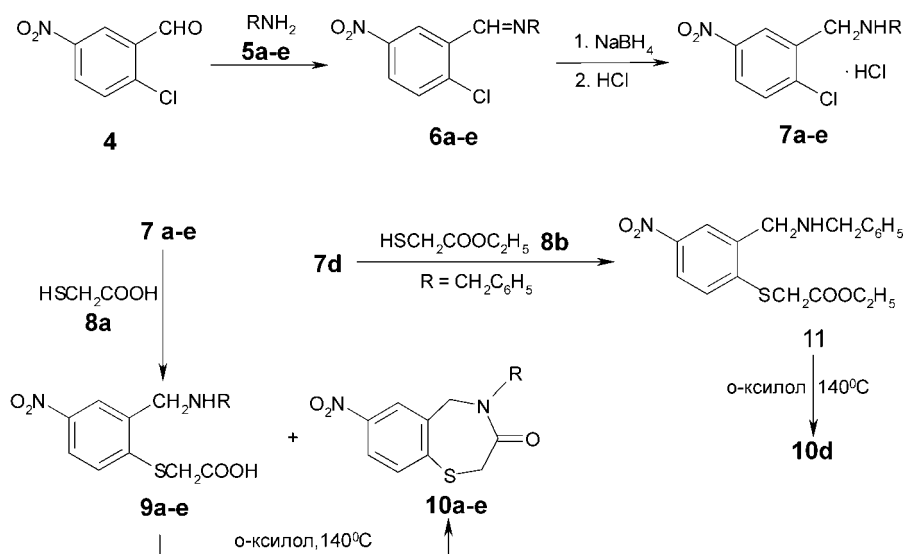


Схема 2

Таблица 1

Характеристики N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-алкиламинов (ба-е)

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С, растворитель для кристаллизации	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	Cl		
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-метиламин 6a	C ₈ H ₇ ClN ₂ O ₂	14.13 / 14.11	17.84 / 17.85	81 i-PrOH	3.59 с (3H, CH ₃), 7.75 д (1H, 3-H , J=9.2 Гц), 8.26 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.8 Гц), 8.66 с (1H, -CH=N), 8.70 д (1H, 6-H , J=2.8 Гц)
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-пропиламин 6b	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	12.34 / 12.36	15.62 / 15.64	масло	0.97 т (3H, -CH₂CH₂CH₃ , J=7.4 Гц), 1.73 м (2H, -CH₂CH₂CH₃), 3.66 т (2H, -CH₂CH₂CH₃ , J=6.8 Гц), 7.76 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.26 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.8 Гц), 8.66 с (1H, -CH=N), 8.70 д (1H, 6-H , J=2.8 Гц)
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-(2-метоксиэтил)амин 6c	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	11.54 / 11.54	14.62 / 14.61	73 i-PrOH	3.30 с (3H, -OCH₃), 3.66 т (2H, -CH₂CH₂- , J=5.2 Гц), 3.84 т (2H, -CH₂CH₂- , J=4.6 Гц), 7.76 д (1H, 3-H , J=8.4 Гц), 8.25 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.4 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.67 с (1H, -CH=N), 8.74 д (1H, 6-H , J=2.4)
N-бензил-N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-амин 6d	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	10.18 / 10.20	12.89 / 12.91	74 i-PrOH	4.90 с (2H, -CH₂Ph), 7.28 м (5H, -CH₂Ph), 7.77 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.27 д (1H, 4-H , J=9.2 Гц), 8.76 с (1H, 6-H), 8.83 с (1H, -CH=N)
N-(5-нитро-2-хлорбензилиден)-N-фенилэтиламин 6e	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	9.71 / 9.70	12.26 / 12.28	65 i-PrOH	3.00 т (2H, -CH₂CH₂Ph , J=7.2 Гц), 3.94 т (2H, -CH₂CH₂Ph , J=7.0 Гц), 7.28 м (5H, -CH₂CH₂Ph), 7.73 д (1H, 3-H , J=8.4 Гц), 8.25 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.55 с (1H, -CH=N), 8.72 д (1H, 6-H , J=2.4 Гц)

мы "VEB Analytik". Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ-метанол, 9:1.

N-(5-Нитро-2-хлорбензилиден)-N-алкиламины (ба-е)

К раствору 0,01 Моль амина **5a-e** в 10 мл изопропилового спирта при охлаждении и перемешивании добавляют 0,01 Моль 5-нитро-2-хлорбензальдегида **4**. Реакционную смесь оставляют на ночь, отфильтровывают выпавший осадок, про-

мывают 2 мл изопропилового спирта. Выход продуктов **6a-e** достигает 100%. Физико-химические характеристики соединений **6a-e** представлены в табл. 1.

N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-алкиламины гидрохлориды (7a-e)

К раствору 0,007 Моль основания Шиффа **6a-e** в 30 мл охлажденного до 0°C метанола в течение 30 мин небольшими порциями добавляют 0,0081 Моль боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, упаривают метанол, добав-

Таблица 2

Характеристики гидрохлоридов соединений 7a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	Cl		
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-метиламин гидрохлорид 7a	C ₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	11.80 / 11.82	29.89 / 29.91	260 с разл.	2.63 с (3H, -CH₃), 4.34 с (2H, -CH₂), 7.80 д (1H, 3-H , J=9.2 Гц), 8.26 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.74 д (1H, 6-H , J=2.0 Гц), 9.99 уш. с (2H, -N⁺H₂)
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-пропиламин гидрохлорид 7b	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	10.58 / 10.57	26.73 / 26.74	245 с разл.	0.98 т (3H, -CH₂CH₂CH₃ , J=7.4 Гц), 1.78 м (2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.92 т (2H, -CH₂CH₂CH₃ , J=7.8 Гц), 4.34 с (2H, -CH₂), 7.78 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.26 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.80 д (1H, 6-H , J=2.4 Гц), 9.95 уш. с (2H, -N⁺H₂)
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-(2-метоксиэтил)амин 7c	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₃	9.94 / 9.96	25.20 / 25.22	210 с разл.	3.19 т (2H, -CH₂CH₂ , J=4.8 Гц), 3.37 с (3H, -OCH₃), 3.74 т (2H, -CH₂CH₂ , J=4.8 Гц), 4.39 с (2H, CH₂), 7.78 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.27 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.4 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.80 д (1H, 6-H , J=2.0 Гц), 10.07 уш. с (2H, -N⁺H₂)
N-бензил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)амин 7d	C ₁₄ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	8.94 / 8.94	22.63 / 22.64	205 с разл.	4.25 с (2H, -CH₂Ph), 4.34 с (2H, -CH₂), 7.40+7.64 м (5H, -CH₂Ph), 7.76 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.24 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.0 Гц), 8.78 д (1H, 6-H , J=2.0 Гц), 10.41 уш. с (2H, -N⁺H₂)
N-(5-нитро-2-хлорбензил)-N-фенилэтиламин 7e	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	8.54 / 8.56	21.66 / 22.67	245 с разл.	3.09 т (2H, -CH₂CH₂Ph , J=7.2 Гц), 3.19 т (2H, -CH₂CH₂Ph , J=6.8 Гц), 4.36 с (2H, -CH₂), 7.28 м (5H, -CH₂CH₂Ph), 7.78 д (1H, 3-H , J=8.8 Гц), 8.24 д.д (1H, 4-H , J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.8 Гц), 8.78 д (1H, 6-H , J=2.4 Гц), 9.89 уш. с (2H, -N⁺H₂)

Таблица 3

Характеристики гидрохлоридов соединений 9a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %			Т.пл., °С	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	S	Cl		
2-({2-[(Метиламино)метил]-4-нитрофенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид 9a	C ₁₀ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S	9.58 / 9.57	10.93 / 10.95	12.09 / 12.11	255	2.63 с (3H, -CH ₃), 3.69 с (2H, -CH ₂), 4.16 с (2H, CH ₂), 7.75 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.13, д. (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.3 с (1H, 6-H)
2-({4-Нитро-2-[(пропиламино)-метил]-фенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид 9b	C ₁₂ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	8.75 / 8.73	10.03 / 10.00	11.06 / 11.05	245	0.98 т (3H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J=7.2 Гц), 1.76 м. (2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.0 т (2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J=8.0 Гц), 4.04 с (2H, -CH ₂), 4.31 с (2H, -CH ₂), 7.69 д (1H, 3-H, J=8.4 Гц), 8.19 д.д (1H, 4-H, J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.0 Гц), 8.57 д (1H, 6-H, J=1.6 Гц), 9.70 уш. с (2H, -N ⁺ H ₂), 11.02 разм с (1H, COOH)
2-[(2-[(2-Метоксиэтил)амино]-метил-4-нитрофенил)-сульфанил]уксусной кислоты гидрохлорид 9c	C ₁₂ H ₁₇ ClN ₂ O ₅ S	8.31 / 8.32	9.53 / 9.52	10.55 / 10.53	195	3.19 т (2H, -CH ₂ CH ₂ , J=4.8 Гц), 3.36 с (3H, -OCH ₃), 3.72 т (2H, -CH ₂ CH ₂ , J=4.4 Гц), 4.03 с (2H, CH ₂), 4.35 с (2H, CH ₂), 7.69 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.18 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.60 с (1H, 6-H), 9.93 уш. с (2H, -N ⁺ H ₂)
2-({2-[(Бензиламино)метил]-4-нитрофенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид 9d	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₄ S	7.62 / 7.60	8.71 / 8.69	9.62 / 9.61	165	3.92 с (2H, CH ₂), 4.08 с (2H, CH ₂), 4.13 с (2H, CH ₂), 7.34+7.51 м (5H, -CH ₂ Ph), 7.61 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.12 д.д (1H, 4-H, J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.42 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц), 10.39 уш.с. (2H, -N ⁺ H ₂)
2-({4-Нитро-2-[(фенилэтил-амино)-метил]-фенил}-сульфанил)уксусной кислоты гидрохлорид 9e	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₄ S	7.31 / 7.32	8.36 / 8.38	9.62 / 9.61	180	3.01 т (2H, -CH ₂ CH ₂ Ph, J=8.4 Гц), 3.16 т (2H, -CH ₂ CH ₂ Ph, J=6.8 Гц), 3.93 с (2H, CH ₂), 4.26 с (2H, CH ₂), 7.23 м (5H, -CH ₂ CH ₂ Ph), 7.68 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 8.14 д.д (1H, 4-H, J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.4 Гц), 8.45 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц), 10.39 уш. с (2H, -N ⁺ H ₂)

ляют 30 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом, органическую вытяжку сушат сульфатом магния и выделяют амины в виде масла. Полученное масло растворяют в небольшом количестве

изопропилового спирта и по каплям добавляют рассчитанное количество соляной кислоты. Выпадает белый осадок гидрохлорида, который отфильтровывают, промывают небольшим количе-

Таблица 4

Характеристики 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов 10a-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, %		Т.пл., °С, растворитель для кристаллизации	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы
		N	S		
4-Метил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны 10a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	11.73 / 11.76	13.44 / 13.46	195 о-ксилол	2.94 с (3H, CH ₃), 4.08 с (2H, CH ₂), 4.76 с (2H, CH ₂), 7.34 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.99 д.д (1H, 4-H, J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.8 Гц), 8.20 с (1H, 6-H)
7-Нитро-4-пропил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны 10b	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	10.54 / 10.52	12.06 / 12.04	145 i-PrOH	0.80 т (3H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J=7.6 Гц), 1.48 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.33 т (2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J=6.8 Гц), 4.05 с (2H, CH ₂), 4.78 с (2H, CH ₂), 7.31 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.97 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.23 с (1H, 6-H)
4-(2-Метоксиэтил)-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны 10c	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	11.54 / 11.54	11.34 / 11.36	110 бензол	3.16 с (3H, OCH ₃), 3.37 т (2H, -CH ₂ CH ₂ , J=5.4 Гц), 3.55 т (2H, -CH ₂ CH ₂ , J=5.4 Гц), 4.08 с (2H, CH ₂), 4.82 с (2H, CH ₂), 7.32 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.97 д.д (1H, 4-H, J ¹ =8.8 Гц, J ² =2.0 Гц), 8.14 д (1H, 6-H, J=2.0 Гц)
4-Бензил-7-нитро-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны 10d	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	8.93 / 8.91	10.18 / 10.20	197 i-PrOH	4.16 с (2H, CH ₂), 4.57 с (2H, CH ₂), 4.76 с (2H, CH ₂), 7.20 м (5H, CH ₂ Ph), 7.29 д (1H, 3-H, J=8.8 Гц), 7.87 д (1H, 4-H, J=2.4 Гц), 7.90 д (1H, 6-H, J=2.4 Гц)
7-Нитро-4-фенилэтил-4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-оны 10e	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	8.51 / 8.53	9.76 / 9.76	142 DMF-H ₂ O	2.75 т (2H, -CH ₂ CH ₂ Ph, J=7.6 Гц), 3.61 т. (2H, CH ₂ CH ₂ Ph, J=7.6 Гц), 4.04 с (2H, CH ₂), 4.77 с (2H, CH ₂), 7.12 м (5H, CH ₂ CH ₂ Ph), 7.26 д (1H, 3-H, J=8.4 Гц), 7.93 д (1H, 4-H, J=8.8 Гц), 8.08 с (1H, 6-H)

ством изопропилового спирта. Соединения **7a-e** получены в аналитически чистом виде, выходы достигают 90-95%. Физико-химические характеристики соединений **7a-e** представлены в табл. 2.

Общая методика синтеза кислот (9a-e) и 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов (10a-e)

К раствору 0,005 Моль соединений **7a-e** в 5 мл безводного диметилсульфоксида добавляют 0,015 Моль безводного триэтиламина и 0,005 Моль тиогликолевой кислоты **8a**. Реакционную смесь выдерживают 5 ч при температуре 60-70°C, затем выливают в 50 мл воды и фильтруют выпавшие осадки продуктов **10a-e**. Фильтрат подкисляют соляной кислотой и выделяют гидрохлориды соединений **9a-e**. Соединения **9a-e** получены в аналитически чистом виде. Физико-химические характеристики соединений **9a-e** и **10a-e** представлены в табл. 3 и 4.

Синтез 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов (10a-e)

0,003 Моль соответствующего гидрохлорида соединения **9a-e** или эфира **11** кипятят в течение 1 ч в 30 мл оксиллола. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Выход соединений **10a-e** — 80-90%.

Этиловый эфир 2-({2-[(бензиламино)метил]-4-нитрофенил}тио)уксусной кислоты (11)

К раствору 0,005 Моль соединений **7d** в 5 мл безводного диметилсульфоксида добавляют 0,010

Моль безводного триэтиламина и 0,005 Моль этилового эфира тиогликолевой кислоты **8b**. Реакционную смесь выдерживают при температуре 60-70°C. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. Выливают в воду, подкисляют до pH 7 соляной кислотой, отфильтровывают осадок. Выход — 70%. C₁₈H₂₁ClN₂O₄S. Вычислено, %: N 7.05, S 8.10, Cl 8.92. Т.пл.— 152°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., (КССВ, J, Гц), характерные сигналы: 1.23 т (3H, CH₃, J=7.2 Гц), 4.06 с (2H, CH₂), 4.12 к (2H, CH₂, J=7.2 Гц), 4.24 с (2H, CH₂), 4.31 с (2H, CH₂), 7.40+7.63 м (5H_{аром.}), 7.67 д (1H, J=8 Гц), 8.18-8.15, д.д. (1H J¹=8.4 Гц, J²=2 Гц), 8.61 д (1H, J=2 Гц), 10.29 уш. с (2H, N⁺H₂).

Выводы

1. Разработан способ получения производных 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-она на основе реакции нуклеофильного замещения атома хлора в N-алкил-N-(5-нитро-2-хлорбензил)аминах тиогликолевой кислотой или её этиловым эфиром с последующим внутримолекулярным ацилированием.

2. Нитрохлорамины, необходимые для синтеза 4,5-дигидро-1,4-бензотиазепин-3(2H)-онов, образуются при восстановлении боргидридом натрия альдиминов, полученных при взаимодействии 5-нитро-2-хлорбензальдегида с первичными аминами.

Литература

1. Levai A. // *J. Heterocycl. Chem.* — 2000. — №37. — P. 199-214.
2. Crescenza A., Botta M., Corelli F. et al. // *J. Org. Chem.* — 1999. — №64. — P. 3019-3025.
3. Maruenda H., Johnson F. // *J. Med. Chem.* — 1995. — №38. — P. 2145-2151.
4. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. *Основы органической химии лекарственных веществ.* — М.: Химия, 2001. — С. 178.
5. Ferrari R. // *Eur. Heart J.* — 1997. — №18. — P. 56-70.
6. Amblard M., Daffix I., Bedos P. et al. // *J. Med. Chem.* — 1999. — №42. — P. 4185-4192.
7. Huang P., Loew G.H., Funamizu H. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — №44. — P. 4082-4091.
8. Narita H., Gaino M., Suzuki T. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1990. — №38. — P. 407-410.
9. Malli R., Frieden M., Trenker M., Graier W.E. // *J. Biol. Chem.* — 2005. — №280. — P. 12114-12122.
10. Garofalo A., Campiani G., Fiorini I., Nacci V. // *V. Farmaco.* — 1993. — №48. — P. 275-283.
11. Neo A.G., Marcos C.F., Marcaccini S., Pepino R. // *Tetrahedron Lett.* — 2005. — №46. — P. 7977-7979.
12. Szabo J., Fodor L., Katocs A et al. // *Chem. Ber.* — 1986. — №119. — P. 2904-2913.
13. Hagen H., Flleig H. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1975. — P. 1994-2005.
14. Kamei K., Maeda N., Nomura K. et al. // *J. Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — №14. — P. 1978-1992.
15. Reid W., Eltz A. // *Liebigs Ann. Chem.* — 1988. — P. 599-601.

Надійшла до редакції 20.01.2011 р.