

Ацилирование С-алкилзамещённых азамacroциклических соединений как новый метод синтеза С- и N-ацилзамещённых diaзепинов, diaзонинов и diaзациклоундеканов

Н. А. Анисимова,^{a,b} В. В. Михайлов^{b@}

^aРоссийский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена, 191186 Санкт-Петербург, Россия

^bСанкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, 191186 Санкт-Петербург, Россия

@E-mail: valeriy-mikhailov@yandex.ru

Посвящается члену-корреспонденту РАН Г.Н. Ворожцову к 90-летию со дня рождения

Изучены реакции 14-, 18- и 22-членных азамacroциклических соединений с хлорангидридами уксусной, монохлоруксусной, масляной, бензойной и тетрафторбензойной кислот. Установлено, что ацилирование указанных азамacroциклических соединений сопровождается гидролитическим разрывом обеих азометиновых связей цикла и завершается образованием соответствующих С- и N-ацилпроизводных тетрагидро-1,4-дiazепина, гексагидро-1,5-diazонина и diaзациклоундекана. Состав и строение полученных соединений установлены с использованием комплекса современных физико-химических методов исследования ИК, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии с привлечением двумерных гетероядерных экспериментов ¹H-¹³C ЯМР HMBC, ¹H-¹H COSY и масс-спектрометрии. Полученные С- и N-ацилпроизводные азотсодержащих циклов склонны к прототропным перегруппировкам и существуют в различных таутомерных формах; N-ацилизомеры в кето-иминной форме, а С-ацилизомеры – в енол-иминной и енол-енаминной.

Ключевые слова: Азамacroциклические соединения, хлорангидриды карбоновых кислот, diaзепины, diaзонины, diaзациклоундеканы, прототропные перегруппировки.

Acylation of C-Alkyl Substituted Azamacrocyclic Compounds as a New Method for the Synthesis of C- and N-Acyl Substituted Diazepines, Diazonines, and Diazacycloundecanes

Nadezhda A. Anisimova^{a,b} and Valerii V. Mikhailov^{a@}

^aHerzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia

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

@Corresponding author E-mail: valeriy-mikhailov@yandex.ru

Reactions of 14-, 18-, and 22-membered azamacrocyclic compounds with acetic, monochloroacetic, butyric, benzoic, and tetrafluorobenzoic acid chlorohydrides have been studied. It was found that the acylation of these azamacrocyclic compounds is accompanied by the hydrolytic rupture of both azomethine bonds of the cycle and results in the formation of the corresponding C- and N-acyl derivatives of tetrahydro-1,4-diazepine, hexahydro-1,5-diazonin and diazacycloundecane. The composition and structure of the obtained compounds were established using a complex of modern physicochemical methods of IR, ¹H NMR, and ¹³C spectroscopy using two-dimensional heteronuclear ¹H-¹³C NMR HMBC, ¹H-¹H COSY NMR experiments and mass spectrometry. The C- and N-acyl derivatives of nitrogen-containing cycles obtained are prone to prototropic rearrangements and exist in various tautomeric forms; N-acylisomers in keto-imine form, and C-acylisomers in enol-imine and enol-enamine forms.

Keywords: Azamacrocyclic compounds, carboxylic acid chlorohydrides, diazepines, diazonines, diazacycloundecanes, prototropic rearrangements.

Введение

Известно, что средние азотсодержащие циклы (дiazепины, diaзонины) являются структурными фрагментами природных соединений (циклопептин, дезхлордiazепам, алкалоиды *Индолактама*, *Телеоцидина*) и проявляют противосудорожную, противомикробную, гипотензивную активность.^[1,2] Синтетические представители бензодiazепинов являются структурной основой лекарственных препаратов, таких как *Медазепам*, *Дiazепам*, обладающих седативным, снотворным, противосудорожным, анксиолитическим и миорелаксирующим эффектами; *Невирапин* – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.^[3] Биологическую активность проявляют и синтетические производные бензодiazонинов (Схема 1). Так, 1,4- и 1,5-бензодiazонины обладают гипотензивным эффектом, оказывают антидепрессантное действие и являются активаторами протеинкиназы С, что делает возможным их использование в качестве прекурсоров лекарственных препаратов против болезни Альцгеймера.^[2,4-6] Таким образом, получение функционализированных средних азотсодержащих ненасыщенных циклов является актуальным направлением современного органического синтеза.

В литературе преимущественно описаны бензодiazепиновые производные diaзепинов и diaзонинов, в отличие от которых моноциклические 1,4-diazепины и 1,4(1,5)-diazонины мало изучены, но представляют интерес как потенциальные биомолекулы для разработки новых БАВ и лекарственных препаратов. Предложенные ранее методы их синтеза, как правило, являются многостадийными и основаны на реакциях окислительного расширения циклов,^[7] циклоприсоединения,^[8] циклизации с использованием катализаторов (Ce^{4+} , Ru^{5+} , Au^+ , Pd^{2+} , Cu^{2+})^[9,10] и без их участия.^[11,12]

Следует отметить, что полученные нами ацил-

производные тетрагидродiazепины, гексагидродiazонины, а также diaзациклоундеканы являются новыми представителями азотсодержащих циклов, которые по данным программы Pass-Online являются перспективными биологически активными соединениями и поэтому представляют интерес не только для современной органической, но и для медицинской химии.

Целью настоящей работы является расширение границ ранее предложенного нами нового метода синтеза С- и N-ацилпроизводных diaзепинов^[13] для получения С- и N-ацилированных diaзонинов и diaзациклоундеканов из соответствующих 14-, 18- и 22-членных азамacroциклов. Предлагаемый метод синтеза функционализированных частично насыщенных азотсодержащих циклов является удобным, доступным и весьма эффективным. Он включает в себя только две стадии – предварительное получение азамacroциклических соединений и их последующее ацилирование галогенангидридами карбоновых кислот, сопровождающееся гидролитическим раскрытием азамacroциклов по двум азометиновым фрагментам и завершающееся получением соответствующих тетрагидро-1,4-1*H*-diazепинов, гексагидро-1,5-1*H*-diazонинов и diaзациклоундеканов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C { ^1H }, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H COSY регистрировали на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 100.52 (^{13}C) и 399.78 МГц (^1H) в дейтерированных растворителях (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMCO}-d_6$) с использованием остаточного сигнала недеийтерированного растворителя как внутреннего стандарта. ИК спектры получали на Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в хлороформе и КВг. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C { ^1H }, ^1H - ^{13}C HMQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H COSY и ИК регистрировали в Центре

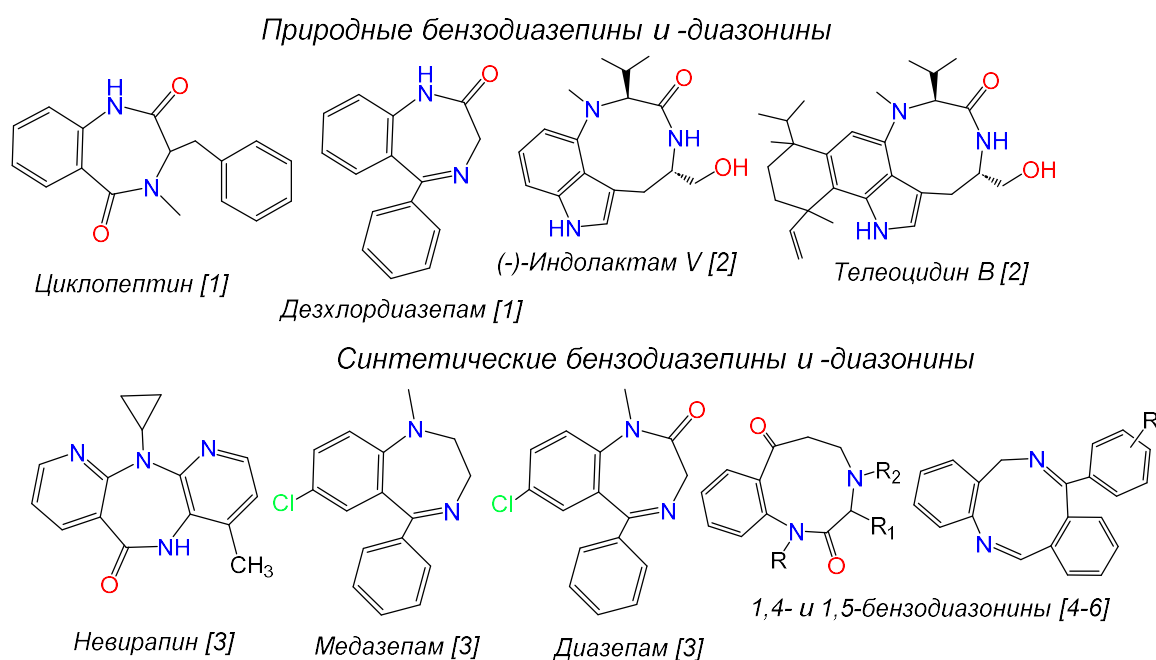


Схема 1. Представители бензодiazепинов и -diazонинов, проявляющие биологическую активность

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, 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 получены на приборе TSQ Quantum Access MAX (ионизация распылением в электрическом поле, ESI).

Исходные азамacroциклы получали по ранее описанной нами методике.^[14] Бензол, этанол, хлорангидриды уксусной, монохлоруксусной, бутановой, тетрафторбензойной и бензойной кислот, 1,2-диаминоэтан, 1,4-диаминобутан и 1,6-диаминогексан – коммерческие продукты.

Синтез

Общая методика А. К раствору 0.5 г (0.0018 моль) 14-ти членного азамacroцикла **1**, 0.5 г (0.0015 моль) 18-ти членного азамacroцикла **2** или 22-х членного азамacroцикла **3** 0.5 г (0.0013 моль) в 20 мл бензола при охлаждении на водяной бане (~10–15 °C) прибавляли по каплям эквивалентное количество соответствующего хлорангидрида (масляной, уксусной, хлоруксусной, бензойной и тетрафторбензойной кислот, Таблица 2) в 10 мл бензола. Реакционную смесь перемешивали в течение 2–6 ч. (до появления желтой окраски реакционной смеси) и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся солянокислую соль азамacroцикла и смолообразный остаток (не растворяющиеся в бензоле трудноидентифицируемые продукты) отфильтровывали (или отделяли декантацией), фильтрат упаривали (на ротаторном испарителе) и хроматографировали на силикагеле (при этом наблюдали разложение значительной части очищаемого вещества).

Общая методика Б. Реакции осуществляли в тех же соотношениях (азамacroцикл : галогенангидрид = 1:1), как и в методике А. Реакцию вели при температуре 20–25 °C. Реакция исходных **1,2** с хлорангидридом масляной кислоты при 20–25 °C приводила к осмолению реакционной смеси.

1-(5,7,7-Триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-1-ил)бутан-1-он (4). Выход 0.35 г (93%), выделяли без хроматографирования, темно-коричневое смолообразное вещество, $R_f = 0.71$. ИК (KBr) ν см $^{-1}$: 2400–3100 (CH_3 , CH_2), 3200–3500 (NH), 1470 и 1520 (C–N и C=N), 1720 (C=O). ЯМР ^1H (CDCl_3) δ_{H} 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, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (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 (^2C), 40.5 (^3C), 44.1 (^6C), 58.4 (^7C), 173.4 ($^5\text{C}=\text{N}$), 207.9 (C=O). Масс-спектр, m/z : 211.20 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (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-дiazепин-1-ил)этан-1-он (5), 1-(7,7-Диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-5-ил)пропан-2-он (6). По данным спектроскопии ЯМР ^1H соотношение N- и C-ацилдiazепинов до хроматографирования реакционной смеси составило **5:6** = 19:1 (выход 0.30 г, 92%).

Из первой фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.25 г (83%) diaзепина **5**, темно-коричневое смолообразное вещество, $R_f = 0.68$. ИК (KBr) ν см $^{-1}$: 2750–3600 (CH_3 , CH_2), 1430 и 1550 (C–N и C=N), 1710 (C=O). ЯМР ^1H (CD_3OD) δ_{H} 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 (^3C), 42.2 (^2C), 46.7 (^6C), 57.8 (^7C), 173.1 ($^5\text{C}=\text{N}$), 209.4 (C=O). Масс-спектр, m/z : 183.17 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: 182.14). Из второй фракции, вымываемой этанолом (~50 мл), выделяли 0.02 г (7%) смеси diaзепинов **5, 6** в соотношении 5:1 соответственно. R_f 0.68 и 0.62. Diazепин **6** зафиксирован спектрально в смеси с diaзепином **5**.

При осуществлении реакции при комнатной температуре (20–25 °C) соотношение N- и C-ацилдiazепинов (по данным спектроскопии ЯМР ^1H) до хроматографирования реакционной смеси составило **5:6** = 1:20. Хроматографированием реакционной смеси на силикагеле из фракции этанол получено 0.31 г (95%) diaзепина **6** в виде смеси таутомеров **B, C**; темно-коричневое смолообразное вещество с $R_f = 0.62$. ИК (KBr) ν см $^{-1}$: 2800–3600 (NH, OH, CH_3 , CH_2), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1280 (C–O). ЯМР ^1H (CD_3OD) δ_{H} 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, $^6\text{CH}_2$ для таутомера **B**), 3.25 м (2H, $^2\text{CH}_2$), 3.79 м ($^3\text{CH}_2$), 5.32 с (1H, $=\alpha\text{CH}$), 6.15 с (2H, $=^6\text{CH}$ для таутомера **C**). 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 (^2C), 44.0 (^3C), 102.0 (^6C), 55.9 (^7C), 117.7 ($=\alpha\text{CH}$), 171.0 [$=\beta\text{C}(\text{OH})$], 173.4 ($^5\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z : 183.10 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (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-дiazепин-1-ил)этан-1-он (7), 1-Хлор-3-(7,7-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-5-ил)пропан-2-он (8). По данным спектроскопии ЯМР ^1H соотношение N- и C-ацилдiazепинов до хроматографирования реакционной смеси составило **7:8** = 3:2 (выход 0.34 г, 87%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.19 г (56%) diaзепина **7**, который представляет собой темно-коричневое смолообразное вещество с $R_f = 0.52$. ЯМР ^1H (CD_3OD) δ_{H} 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 (^3C), 37.0 (^6C), 38.0 (^2C), 42.0 (CH_2Cl), 58.0 (^7C), 169.7 ($^5\text{C}=\text{N}$), 209.7 (C=O). Масс-спектр, m/z : 235.20 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OCl}$: 216.10).

Таблица 1. Количество используемых в реакции хлорангидридов кислот.

Исходный азамacroцикл	Хлорангидрид карбоновой кислоты			
	уксусной	хлоруксусной	масляной	бензойной
1	0.1413 г	0.2034 г	0.0018 моль 0.1917 г	0.3825 г*
2	0.1176 г	0.1695 г	0.0015 моль 0.1598 г	0.2108 г
3	0.1021 г	0.1469 г	0.0013 моль -	0.1827 г

* реакцию проводили с хлорангидридом тетрафторбензойной кислоты

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, выделяли 0.11 г (34%) диазефина **8** в виде таутомера **С**; темно-коричневое смолообразное вещество. ИК (KBr) ν см⁻¹: 2800–3600 (NH, OH, CH₃, CH₂), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1280 (C–O). ЯМР ¹H (CD₃OD) δ м.д.: 1.46 уш. с [6H, (CH₃)₂C], 3.10 м (2H, ²CH₂), 3.50 м (2H, ³CH₂), 4.10 (2H, CH₂Cl), 5.41 (1H, = α CH), 5.45 с (1H, = β CH). Спектр ¹³C{¹H} (CD₃OD) δ с м.д.: 24.9 [(CH₃)₂C], 38.0 (³C), 39.7 (²C), 44.0 (CH₂Cl), 58.0 (⁷C), 96.0 (=CH), 119.3 (=CH), 169.7 (C=N), 209.7 (C=O). Масс-спектр, m/z : 235.10 [M+H+H₂O]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₇N₂OCl: 216.10).

(2,3,4,5-Тетрафторфенил)-(5,7,7-триметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-1-ил)-метанол (**9**), 2-(7,7-Диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-диазепин-5-ил)-1-(2,3,4,5-тетрафторфенил)этанол (**10**). По данным спектроскопии ЯМР ¹H соотношение N- и C-ацилдиазепинов до промывания и хроматографирования реакционной смеси составило **9:10** = 1:3 (выход 0.52 г, 92%).

Образовавшуюся после упаривания массу промывали водой (3×10 мл). Полученные кристаллы отфильтровывали и получали 0.12 г (23%) диазефина **9** (т. пл. 164–165 °C). ИК (KBr) ν см⁻¹: 2800–3100 уш.с (CH₃, CH₂), 3250–3500 (NH), 1400 с, 1490 с и 1530 с (C–C бензольного кольца) и 1715 с (C=O). ЯМР ¹H диазефина **9** (CDCl₃) δ м.д.: 1.50 с [6H, (CH₃)₂C], 2.18 с (3H, CH₃⁵C), 2.96 (2H, ⁶CH₂), 3.26 м (2H, ²CH₂), 3.92 м (2H, ³CH₂), 7.65 уш. с. (1H, C₆HF₄). Спектр ¹³C{¹H} (CDCl₃) δ с, м. д.: 23.8 [(CH₃)₂C], 31.7 (CH₃⁵C), 39.0 (²C), 43.0 (³C), 47.8 (⁶C), 57.9 (⁷C), 112.3, 139.0, 141.0, 143.0, 144.0, 150.0 (C₆HF₄), 170.0 (⁵C=N), 208.3 (C=O). Масс-спектр, m/z : 317.18 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₆F₄N₂O: 316.29). Водные вытяжки объединяли, упаривали и хроматографировали на силикагеле.

Из фракции, вымываемой этиловым спиртом, получали 0.35 г (67%) диазефина **10** в виде таутомера **С** (т. пл. 156–157 °C). ИК (CHCl₃) ν см⁻¹: 2800–3100 ш. с (CH₃, CH₂), 3250–3600 (NH, OH), 1400 с, 1490 с и 1530 с (C–C бензольного кольца и C–N, C=N) и 1680 с (C–O енола), 1220 (C–N). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ м.д.: 1.57 с [6H, (CH₃)₂C], 3.45 м (2H, ²CH₂), 4.40 м (2H, ³CH₂), 4.80 уш. с. (1H, = α CH), 5.45 (1H, = β CH), 7.17 уш. с. (1H, C₆HF₄), 10.07 уш. с. (1H, OH). Спектр ¹³C{¹H} (CDCl₃) δ с м.д.: 24.9 [(CH₃)₂C], 39.7 (²C), 43.4 (³C), 56.4 (⁷C), 99.0 (=CH), 120.7 (=CH), 111.0, 139.0, 143.0, 144.0, 146.0, 148.7 (C₆HF₄), 162.4 [=CH(OH)], 172.0 (C=N). Масс-спектр, m/z : 317.00 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₆F₄N₂O: 316.29).

1-(2,2,4-Триметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-1-ил)бутан-1-он (**11**). По данным спектроскопии ЯМР ¹H без дополнительного хроматографирования выделен N-ацилдиазонин **11** (выход 0.28 г, 78%). ИК (KBr) ν см⁻¹: 2900–3100 (CH₃, CH₂), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1670 (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD) δ м.д.: 1.32–1.52 м [9H, CH₂CH₃, ^{7,8}CH₂], 1.46 м [6H, (CH₃)₂C], 1.84 с (3H, CH₃⁴C=N), 1.92 м (2H, CH₂–C=O), 2.59 с (2H, ³CH₂), 3.12 м (2H, ⁹CH₂), 3.26 м (2H, ⁶CH₂).

1-(2,2,4-Триметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-1-ил)этан-1-он (**12**), 1-(2,2-Диметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-4-ил)пропан-2-он (**13**). По данным спектроскопии ЯМР ¹H соотношение N- и C-ацилдиазонин-ов до хроматографирования реакционной смеси составило **12:13** = 1:20 (выход 0.24 г, 75%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.03 г (13%) диазонины **12**; темно-коричневое маслообразное вещество с R_f = 0.38. ИК (KBr) ν см⁻¹: 2750–3100 (CH₃, CH₂), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1670 (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD) δ м.д.: 1.47 с [6H, (CH₃)₂C], 1.48 м (2H, ⁸CH₂), 1.62 м (2H, ⁷CH₂), 1.90 с (3H, CH₃⁴C=N), 2.00 с (3H, CH₃–C=O), 2.62 с (2H, ³CH₂), 3.17 м (2H, ⁹CH₂), 3.30 м (2H, ⁶CH₂). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CD₃OD) δ с м.д.: 21.4 (CH₃–C=O), 27.4, 28.0 [(CH₃)₂C], 29.9 (⁸CH₂), 30.5 (⁷CH₂), 30.6 (CH₃⁴C=N), 38.9 (⁹CH₂), 41.2 (³CH₂), 48.8 (²C), 51.0 (⁶CH₂), 58.0 [(CH₃)₂C], 170.3 (⁴C=N), 171.7 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 211.18 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₂N₂O: 210.32).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.12 г (50%) диазонины **13** в виде таутомера **С**, который представляет собой темно-коричневое смолообразное вещество с R_f = 0.34. ИК (CHCl₃) ν см⁻¹: 2870–3600 (N–H, CH₃, CH₂), 1410 и 1540 (C–N и C=N), 1670 (C=O). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ м.д.: 1.45 м (2H, ⁸CH₂), 1.52 м (2H, ⁷CH₂), 1.86 с, 1.94 с [6H, (CH₃)₂C], 2.03 с (3H, CH₃–C=), 3.10 уш. с (1H, NH), 3.24 м (2H, ⁹CH₂), 3.41 м (2H, ⁶CH₂), 4.83 с (1H, = β CH), 5.07 с (1H, = α CH), 15.80 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} δ с м.д.: 20.7, 20.8 [(CH₃)₂C], 25.4 (CH₃–C=), 26.0 (⁸CH₂), 28.0 (⁷CH₂), 39.3 (⁹CH₂), 44.4 (⁶CH₂), 58.0 [(CH₃)₂C], 110.0 (=CH), 115.5 (=C), 144.4 (⁴C=), 170.4 (⁵C=). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 211.18 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₂N₂O: 210.32).

2-Хлор-1-(2,2,4-триметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-1-ил)этан-1-он (**14**), 1-Хлор-3-(2,2-диметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-4-ил)пропан-2-он (**15**). По данным спектроскопии ЯМР ¹H соотношение N- и C-ацилдиазонин-ов до хроматографирования реакционной смеси составило **14:15** = 1:30 (выход 0.26 г, 71%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.04 г (15%) диазонины **14**, который представляет собой темно-оранжевое смолообразное вещество с R_f = 0.85. ИК (KBr) ν см⁻¹: 2950–3360 (NH, CH₃, CH₂), 1415 и 1565 (C–N и C=N), 1675 (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD) δ м.д.: 1.30 м (2H, ⁸CH₂), 1.58 м (2H, ⁷CH₂), 1.60 м [6H, (CH₃)₂C], 2.10 с (3H, CH₃⁴C=N), 2.75 м (2H, ³CH₂), 3.05 м (2H, ⁹CH₂), 3.18 м (2H, ⁶CH₂), 4.02 с (2H, CH₂Cl). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245.14 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₁N₂OCl: 244.13).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.11 г (42%) диазонины **15** в виде таутомеров **В**, **С**, которая представляет собой темно-оранжевое смолообразное вещество с R_f = 0.21. ИК (CHCl₃) ν см⁻¹: 2830–3550 (NH, CH₃, CH₂), 1420 и 1545 (C–N и C=N), 1680 (C=O). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ м.д.: 1.55 м (4H, ^{7,8}CH₂), 1.86 с, 1.96 с [6H, (CH₃)₂C], 3.21 с (2H, ³CH₂ для таутомера **В**), 3.28 м (2H, ⁹CH₂), 3.48 м (2H, ⁶CH₂), 4.00 с (2H, α CH₂), 4.22 с (2H, CH₂Cl), 5.03 с (1H, = β CH для таутомера **С**), 5.20 с (1H, = α CH), 5.61 уш. с (1H, NH), 8.21 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245.14 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₂H₂₁N₂OCl: 244.13).

Фенил(2,2,4-триметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-1-ил)метанол (**16**), 2-(2,2-Диметил-2,3,6,7,8,9-гексагидро-1H-1,5-дiazонин-4-ил)-1-фенилэтан-1-он (**17**). Диазонины **16** (выход 0.25 г 61%), выделяли без хроматографирования, темно-коричневое смолообразное вещество с R_f = 0.52. ИК (KBr) ν см⁻¹: 2800–3100 ш.с (CH₃, CH₂), 3250–3600 (N–H), 1400 с, 1490 с и 1530 с, 1680 с (C–C бензольного кольца и C–N, C=N), 1220 (C–N), 1710 (C=O). ЯМР ¹H (CD₃OD) δ м.д.: 1.50 м (2H, ⁸CH₂), 1.65 м (2H, ⁷CH₂), 1.75 с, 1.66 м [6H, (CH₃)₂C], 1.88 с (3H, CH₃⁴C), 2.64 м (2H, ³CH₂), 3.27 м (2H, ⁹CH₂), 3.30 м (2H, ⁶CH₂), 7.42 м, 7.47 м, 7.80 м (5H, C₆H₅). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273.19 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₄N₂O: 272.39).

Диазонины **17** получен по методике **Б** при осуществлении реакции при 20–25 °C. Выход 0.35 г (86%), выделяли без хроматографирования, темно-коричневое смолообразное вещество с R_f = 0.38. ИК (CHCl₃) ν см⁻¹: 2800–3100 ш. с (CH₃, CH₂), 3250–3600 (N–H, O–H), 1400 с, 1490 с и 1530 с, 1680 с (C–C бензольного кольца и C–N, C=N), 1220 (C–N). ЯМР ¹H (CDCl₃) δ м.д.: 1.50 м (2H, ⁸CH₂), 1.65 м (2H, ⁷CH₂), 1.75 с, 1.86 с [6H, (CH₃)₂C], 3.53 с (2H, ³CH₂), 3.01 уш. с (1H, NH), 3.38 м (2H, ⁹CH₂), 3.70 м (2H, ⁶CH₂), 4.84 с (1H, = α CH), 7.35 м, 7.42 м, 7.79 м (5H, C₆H₅), 15.85 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (CDCl₃) δ с м.д.: 21.4, 21.5 [(CH₃)₂C], 26.9 (⁸CH₂), 29.0 (⁷CH₂), 39.6 (⁹CH₂), 42.0 (³CH₂), 45.0 (⁶CH₂), 58.0 [(CH₃)₂C], 114.9 (=C), 144.0 (⁴C=), 127.0, 128.0, 128.2, 128.6, 131.5, 134.5 (C₆H₅). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273.19 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₇H₂₄N₂O: 272.39).

1-(2,2,4-Триметил-1,5-диазациклоундек-4-ен-1-ил)этан-1-он (**18**), 1-(4,4-Диметил-1,5-диазациклоундек-1-ен-2-ил)пропан-2-он (**19**). По данным спектроскопии ЯМР ^1H соотношение N- и C-ацилдиазациклоундеканов до хроматографирования реакционной смеси составило **18:19** = 1:3 (выход 0.22 г, 70%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.06 г (27%) диазациклоундекана **18**, который представляет собой оранжевое смолообразное вещество с $R_f = 0.67$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 1654 (C=N), 1670 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.36 м (10H, $^8,9\text{CH}_2$, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 1.77 с (3H, $^4\text{C}-\text{CH}_3$), 2.06 с (3H, C(O)CH₃), 2.73 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 2.97 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.35 м (2H, $^6\text{CH}_2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} , м. д.: 23.1 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 (^9C), 26.4 (^8C), 27.2 (^3C), 27.3 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 29.4 (^{10}C), 29.6 (^7C), 38.9 ($^{6,11}\text{C}$), 40.3 (^2C), 169.0 ($^4\text{C}=\text{N}$), 169.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239.2118 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 238.20).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.11 г (50%) диазациклоундекана **19** в виде смеси таутомеров **B**, **C**; тёмно-оранжевое смолообразное вещество с $R_f = 0.55$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 2860–2930 ш. с (CH_3 , CH_2), 3260–3415 (N–H), 1563 с (NH–C=), 1644 с (HO–C=). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.30 м (4H, $^8,9\text{CH}_2$), 1.52 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 1.77, 1.85 с (6H, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.93 с (3H, CH_3), 2.98 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.29 м (2H, $^6\text{CH}_2$), 4.85 с (1H, $^3\text{CH}=\text{}$ для таутомера **C**), 2.70 с (2H, $^3\text{CH}_2$ для таутомера **B**), 5.10 с (1H, $^{\alpha}\text{CH}=\text{}$), 8.37 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} м.д.: 20.8, 22.2 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 23.1 (CH_3), 28.1 (^8C), 28.2 (^9C), 29.4 (^{10}C), 29.6 (^7C), 38.9 ($^{6,11}\text{C}$), 40.4 (^2C), 110.0 (^3C), 115.3 ($^{\alpha}\text{CH}=\text{}$), 144.8 ($^4\text{C}=\text{}$), 168.4 (C=N), 169.4 ($^{\beta}\text{C}=\text{}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239.2118 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 238.20).

2-Хлор-1-(2,2,4-триметил-1,5-диазациклоундек-4-ен-1-ил)этан-1-он (**20**), 1-Хлор-3-(4,4-диметил-1,5-диазациклоундек-1-ен-2-ил)пропан-2-он (**21**). По данным спектроскопии ЯМР ^1H соотношение N- и C-ацилдиазациклоундеканов до хроматографирования реакционной смеси составило **20:21** = 1:1 (выход 0.23 г, 65%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.06 г (26%) диазациклоундекана **20**, который представляет собой коричневое смолообразное вещество с $R_f = 0.65$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 1625 (C=N), 1660 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.22–1.33 м (4H, $^8,9\text{CH}_2$), 1.52 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 1.56 с (6H, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.90 с (3H, $^4\text{C}-\text{CH}_3$), 2.74 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 3.06 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.35 м (2H, $^6\text{CH}_2$), 4.05 с (2H, CH_2Cl). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} м.д.: 20.5 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($^8,9\text{C}$), 27.2 ($^{7,10}\text{C}$), 27.3 (^3C), 29.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 40.0 ($^{6,11}\text{C}$), 40.1 (^2C), 43.2 (CH_2Cl), 166.7 ($^4\text{C}=\text{N}$), 170.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273.1728 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$: 272.17).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.08 г (35%) диазациклоундекана **21**, который представляет собой тёмно-коричневое смолообразное вещество с $R_f = 0.50$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 2860–3000 ш. с (CH_3 , CH_2), 3200–3420 (NH), 1548 (HN–C=), 1650 (HO–C=). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.25 м (4H, $^8,9\text{CH}_2$), 1.32 с, 1.41 м (6H, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.56 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 3.06 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.35 м (2H, $^6\text{CH}_2$), 4.31 с (4H, CH_2Cl), 4.99 с (1H, $^3\text{CH}=\text{}$ для таутомера **C**), 2.74 м (2H, $^3\text{CH}_2$ для таутомера **B**), 5.16 с (1H, $^{\alpha}\text{CH}=\text{}$), 8.12 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} м.д.: 21.0 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25.8 ($^8,9\text{C}$), 27.2 ($^{7,10}\text{C}$), 38.9 ($^{6,11}\text{C}$), 40.3 (^2C), 43.2 (CH_2Cl), 116.2 ($^{\alpha}\text{CH}=\text{}$), 143.3 ($^4\text{C}=\text{}$ для таутомера **C**), 164.9 ($^4\text{C}=\text{N}$ для таутомера **B**), 169.8 ($^{\beta}\text{C}=\text{}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 273.1728 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$: 272.17).

1-Фенил-1-(2,2,4-триметил-1,5-диазациклоундек-4-ен-1-ил)метан-1-он (**22**), 2-(4,4-Диметил-1,5-диазациклоундек-1-ен-2-ил)-1-фенилэтан-1-он (**23**). По данным спектроскопии ЯМР ^1H соотношение N- и C-ацилдиазациклоундеканов до хроматографирования реакционной смеси составило **22:23** = 1:1 (выход 0.21 г, 54%).

Из фракции, вымываемой первой порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.08 г (38%) диазациклоундекана **22**, который представляет собой оранжевое смолообразное вещество с $R_f = 0.49$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 1643 (C=N), 1665 (C=O), 1540, 3045 (Ph). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.32 м (4H, $^8,9\text{CH}_2$), 1.32 м, 1.52 м (6H, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 1.83 с (3H, $^4\text{C}-\text{CH}_3$), 2.70 м (2H, $^3\text{CH}_2$), 3.24 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.53 м (2H, $^6\text{CH}_2$), 7.45 м, 7.51 м, 7.85 м (5H, Ph). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} м.д.: 20.6 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.9 (^9C), 25.3 (^8C), 27.6 (^3C), 27.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$), 29.6 (^{10}C), 30.8 (^7C), 39.9 ($^{6,11}\text{C}$), 40.3 (^2C), 116.3, 124.6, 131.4 (Ph), 167.4 ($^4\text{C}=\text{N}$), 171.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301.2274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 300.22).

Из фракции, вымываемой второй порцией (~50 мл) этилового спирта, получали 0.10 г (48%) диазациклоундекана **23**, который представляет собой тёмно-оранжевое смолообразное вещество с $R_f = 0.13$. ИК (CHCl_3) ν см^{-1} : 2860–3030 ш. с (CH_3 , CH_2), 3300–3400 (NH), 1535 (HN–C=), 1630 (HO–C=). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6) δ_{H} м.д.: 1.32 м (4H, $^8,9\text{CH}_2$), 1.32, 1.52 м (6H, $^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.52 м (4H, $^{7,10}\text{CH}_2$), 3.24 м (2H, $^{11}\text{CH}_2$), 3.58 м (2H, $^6\text{CH}_2$), 4.53 с (1H, $^3\text{CH}=\text{}$ для таутомера **C**), 2.70 м (2H, $^3\text{CH}_2$ для таутомера **B**), 4.82 с (1H, $^{\alpha}\text{CH}=\text{}$), 6.51 уш.с. (1H, NH), 7.45, 7.49, 7.85 м (5H, Ph), 8.55 м (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ДМСО- d_6) δ_{C} м.д.: 21.3 ($^2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 (^9C), 26.2 (^8C), 28.6 (^{10}C), 29.5 (^7C), 39.5 ($^{6,11}\text{C}$), 40.1 (^2C), 114.9 ($^3\text{CH}=\text{}$), 127.6, 128.7, 131.4 (Ph), 144.5 ($^4\text{C}=\text{}$ для таутомера **C**), 166.5 ($^4\text{C}=\text{N}$ для таутомера **B**), 169.8 ($^{\beta}\text{C}=\text{}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301.2274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ 300.22).

Результаты и их обсуждение

C-Алкилированные 14-, 18- или 22-членные азамacroциклические соединения **1–3** получали по ранее описанной нами методике – взаимодействием ацетона с соответствующими диаминами (1,2-диамино-этан, 1,4-диаминобутан, 1,6-диаминогексан).^[14] Взаимодействие азамacroциклов **1–3** с ацилирующими агентами (хлорангидриды карбоновых кислот) осуществляли по общей методике – в растворе бензола при охлаждении (10–15 °C) в течение 4–6 ч с последующей выдержкой реакционной смеси в течение суток. Эту методику ранее применяли для получения C- и N-ацилдиазепинов **4–10**, которые в настоящей работе использованы в качестве модельных соединений для установления направления реакции и определения таутомерных форм образующихся диазонинов и диазациклоундеканов. Соотношение образующихся C- и N-ацилпроизводных определяли в реакционной смеси с использованием ЯМР ^1H спектроскопии.

В работах^[13,15] нами описано взаимодействие 14-членного азамacroцикла **1** с хлорангидридами карбоновых кислот. Показано, что во всех случаях образуются ацилдиазепины с выходами 87–95%. Соотношение N- и C-региоизомеров определяется природой углеводородного заместителя в составе ацилирующего агента и условиями реакции. Так, при использовании хлорангидрида масляной кислоты получен исключительно N-изомер диаземина **4**, тогда как в случае использования хлорангидридов уксусной, хлоруксусной и тетрафторбензойной кислот – смесь N- и C-ацилдиазепинов **5–10**. При взаимодействии азамacroцикла **1** с хлорангидридом уксусной кислоты при 10–15 °C преобладал N-ацилдиазепин **5**; C-ацилдиазепин **6** в этом случае был зафиксирован спектрально. Соотношение N-ацил- **5** : C-ацил- **6** диазепинов составило **5:6** = 19:1 соответствен-

но, тогда как при 20–25 °С зафиксировано преимущественное образование С-ацилдиазепина **6**; при этом соотношение изомеров составило N-**5**:С-**6** = 1:20. При использовании в качестве ацилирующих агентов хлорангидридов хлоруксусной и тетрафторбензойной кислот

(по сравнению с хлоруксусным ангидридом) наблюдалось увеличение доли С-ацилдиазепинов; их соотношение составило N-**7**:С-**8** = 3:2 (при R=–CH₂Cl), N-**9**:С-**10** = 1:3 (при R=–C₆HF₄), что, галогенангидридов по сравнению с хлорангидридами масляной и уксусной кислот.

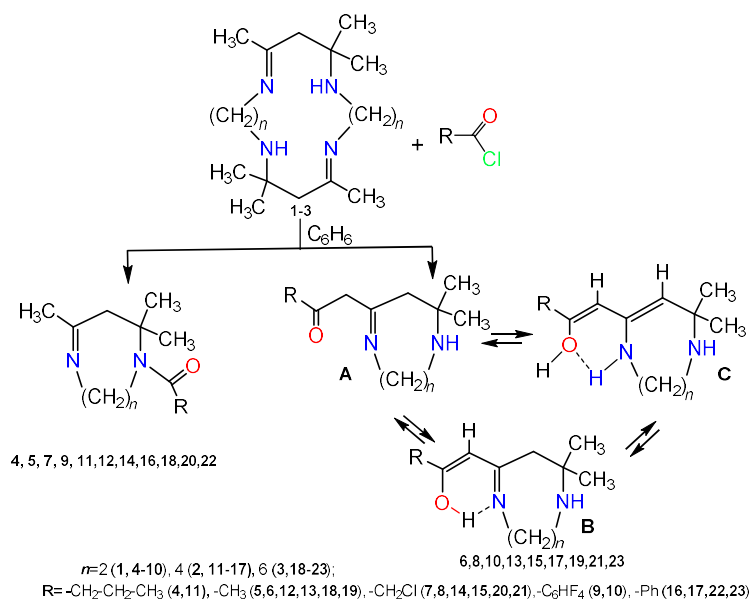
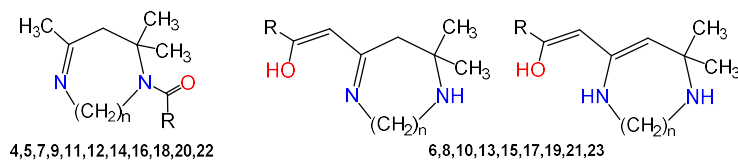


Схема 2. Взаимодействие азамacroциклов **1-3** с хлорангидридами карбоновых кислот

Таблица 2. Выходы, соотношение N- и С-ацилпроизводных, полученных в реакции исходных **1-3** с хлорангидридами карбоновых кислот (при 10-15 °С)



№ соед.	R	Соотношение		Общий* выход, %
		N-ацил	C-ацил	
Д и а з е п и н ы n = 2				
4	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	100	-	93
5, 6	-CH ₃	19	1	92
		1	20	95**
7, 8	-CH ₂ Cl	3	2	87
9, 10	-C ₆ HF ₄	1	3	92
Д и а з о н и н ы n = 4				
11	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	100	-	78
12, 13	-CH ₃	1	20	75
14, 15	-CH ₂ Cl	1	30	71
16, 17	-C ₆ H ₅	100	-	61
		-	100	86**
Д и а з а ц и к л о у н д е к а н ы n = 6				
18, 19	-CH ₃	1	3	70
20, 21	-CH ₂ Cl	1	1	65
22, 23	-C ₆ H ₅	1	1	54

*Указан выход С- и N-ацилпроизводных в реакционной смеси до колоночной хроматографии; остальная часть реакционной смеси представляет собой трудноидентифицируемые примеси.

** Реакции проводились при 20-25 °С

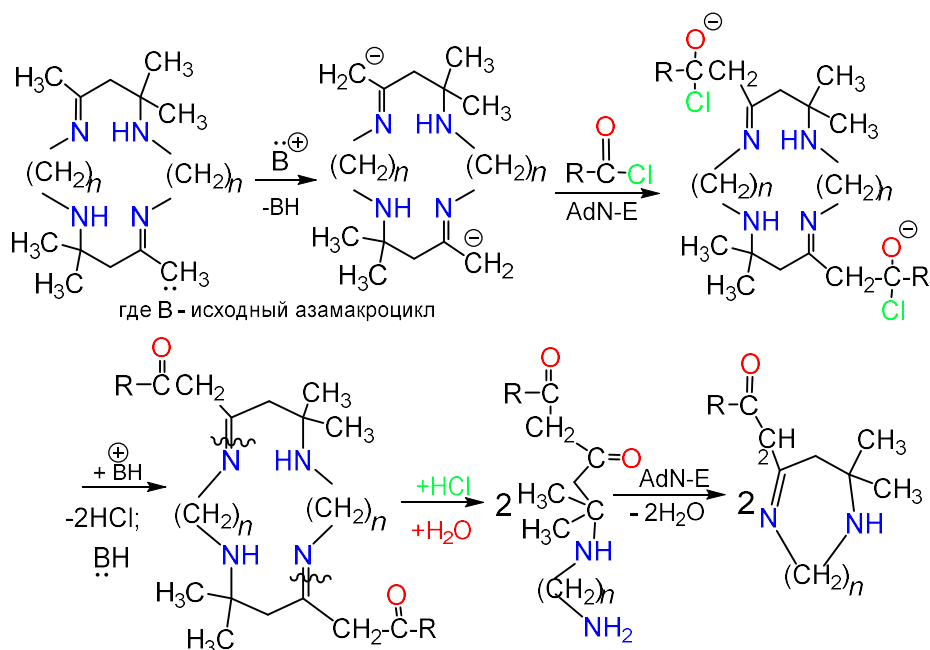


Схема 3. Вероятный путь формирования С-ацилпроизводных циклов

В настоящей работе осуществлено взаимодействие 18- и 22-членных азамacroциклов **2**, **3** с хлорангидридами (масляной, уксусной, хлоруксусной, бензойной) кислот (по общей методике А). Реакция 18-ти членного азамacroцикла **2** с хлорангидридом масляной кислоты, как и в случае 14-членного цикла **1**, приводила к образованию только N-ацилдиазонина **11**. Хлорангидрид уксусной кислоты в реакции с исходным **2** уже при 10–15 °С приводил к преимущественному образованию С-ацилдиазонина; N-ацилизомер зафиксирован спектрально (соотношение N-**12** и С-**13** = 1:20 с общим выходом 75%). Аналогичная картина (существенное преобладание С-ацилизомера) наблюдалась и при использовании в реакции хлорангидрида хлоруксусной кислоты, в этом случае соотношение изомеров составило N-**14** и С-**15** = 1:30. Следует отметить, что направление реакции азамacroцикла **2** с хлорангидридом бензойной кислоты оказалось зависимым от температуры; при 10–15 °С был выделен только N-ацилдиазонин **16** с выходом 61%, а при 20–25 °С (методика Б) – С-ацилдиазонин **17** (86%).

Реакция 22-членного азамacroцикла **3** с хлорангидридом уксусной кислоты завершилась образованием N- и С-ацилдиазациклоундеканов **18**, **19** с трехкратным преобладанием С-ацилизомера. Следует отметить, что как хлорангидрид хлоруксусной, так и бензойной кислот давали соответствующие N- и С-ацилпроизводные **20**, **21** (для R = -CH₂Cl) и **22**, **23** (для R = -Ph) в соотношении 1:1 с общим выходом 65 и 54% соответственно. Уменьшение выхода образующихся С- и N-ацилпроизводных диазепинов (87–95%), диазонинов (61–86%) и диазациклоундеканов (54–70%), по-видимому, связано с увеличением членности цикла и как следствие его большей лабильности и меньшей устойчивости.

Процесс образования N- и С-ацилпроизводных диазепинов, диазонинов, диазациклоундеканов можно объяснить последовательно протекающими реакциями (Схема 3). На первой стадии, по-видимому, осуществ-

ляется нуклеофильное присоединение к электрофильному атому углерода кратной связи C=O, используемого галогенангидрида. Роль нуклеофильного центра в случае формирования N-изомера выполняет атом азота аминогруппы (-NH-) азамacroцикла (классический вариант реакции AdN-E), а в случае С-изомера – карбанион. Последний образуется за счет -CH₃ группы азометинового фрагмента (CH₃-C=N) под действием основания роль которого выполняет исходный азамacroцикл. Далее образующийся С,С- (или N,N)-диацилзамещенный азамacroцикл под действием выделяющегося в процессе реакции хлороводорода подвергается кислотному гидролизу по обоим азометиновым связям в результате чего образуется соответствующий аминокетон. Последний вступает во внутримолекулярную циклизацию (AdN-E), завершающуюся формированием соответствующих С- (или N)-ацилзамещенных 7-, 9- и 11-членных циклов. Ниже приведена общая схема формирования С-ацилизомеров азотсодержащих циклов. Аналогично происходит образование N-ацилизомеров.

Отметим, что полученные нами С- и N-ацилпроизводные в основном представляют собой маслянистые или смолообразные вещества (диазепины **9**, **10** кристаллические соединения). N-Изомеры **5**, **7**, **11**, **12**, **14**, **16**, **18**, **20**, **22** являются не растворимыми в хлороформе веществами (кроме соединений **4**, **9**), но хорошо растворимыми в воде, метаноле и ДМСО; они образуются и существуют в keto-иминной форме. С-Ацилпроизводные **6**, **8**, **10**, **13**, **15**, **17**, **19**, **21**, **23**, напротив, хорошо растворимы в хлороформе соединения, которые в растворе CDCl₃ и CD₃OD за счет прототропных перегруппировок (keto-енольная, имин-енаминная) приобретают енол-иминную и енол-енаминную формы (таутомеры В, С), стабилизирующиеся внутримолекулярной водородной связью и приводящие к формированию устойчивого шестичленного кольца.

О наличии внутримолекулярной водородной связи свидетельствуют спектральные параметры С-ацил-

производных азамacroциклов – широкая интенсивная полоса 3000–3600 см⁻¹ в ИК спектре и слабopольные сигналы -ОН и -NH групп в диапазоне 10.07–15.85 м.д. и 5.61–8.12 м.д. соответственно в спектре ЯМР ¹H, что согласуется с литературными данными для структурно подобных соединений.^[12,16,17]

Об образовании N- и C-ацилпроизводных диазепина **4-10**, diaзонины **11-17** и диазациклоундекана **18-23** убедительно свидетельствуют данные масс-спектрометрии. Строение полученных продуктов **10-23** установлено с использованием ИК и ЯМР спектроскопии с привлечением двумерных экспериментов ^1H - ^{13}C HMQC, HMBC, ^1H - ^1H COSY. В качестве модельных соединений нами были использованы структурно-однотипные соединения – диазепины.^[12,17]

В отличие от диазепинов **4-10** – диазонины **11-17** и диазациклоундеканы **18-23** имеют иную нумерацию цикла (Схема 4).

Аналитическим критерием в спектрах ЯМР ^1H для N-ацилпроизводных (кето-иминная форма) является наличие сигналов трех неэквивалентных метильных групп: у $sp^3 - [^{7(2)}\text{C}(\text{CH}_3)_2]$, $sp^2 - (-\text{N}=\text{C}^{5(4)}-\text{CH}_3)$ гибридного атома углерода и ацильной группы $[\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]$. Показательными являются значения химических сдвигов метиленовых групп, расположенных у различных по природе атомов азота цикла $-\text{NH}-^{2(9,11)}\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-^{3(6)}\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}^{5(4)}-\text{C}-$ (δ_{H} , м.д.): 3.08–3.26 ($^2\text{CH}_2$), 3.45–3.92 ($^3\text{CH}_2$) для диазепинов; 3.05–3.27 ($^9\text{CH}_2$), 3.18–3.30 ($^6\text{CH}_2$) – диазонинов; 2.98–3.24 ($^{11}\text{CH}_2$), 3.29–3.58 ($^6\text{CH}_2$) – диазодиазундеканов.

В спектрах ЯМР ^1H С-ацилпроизводных (енолиминная, енол-енаминная формы таутомеры **B** и **C** соответственно) исчезает сигнал метильной группы у sp^2 -гибридного атома углерода ($\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$), а также сигнал CH_2 группы (для таутомера **C**), располагающейся между двумя метилзамещёнными атомами углерода $\text{CH}_3^{5(4)}\text{C}=\text{N}^{6(3)}\text{CH}_2^{7(2)}\text{C}(\text{CH}_3)_2$. В отличие от N-ацилизомеров наблюдается появление новых сигналов:

- олефиновых протонов – одного для таутомеров **B** - $\alpha CH=\beta C(R)-$ и двух для таутомеров **C** $=\alpha CH-{}^{5(4)}C=^{6(3)}CH-$, располагающихся в диапазоне 4.80–6.15 м.д.;

- енольной гидроксильной группы $[\text{HO}-\text{C}(\text{R})=\text{N}-]$ для обоих таутомеров в диапазоне 10.07–15.85 м.д.;

- второй аминогруппы $-^{4(5)}NH-(CH_2)_n-^1NH-$ в области 5.61–8.21 м.д. для таутомера С.

Слабополярное проявление сигналов –ОН и –NH- групп подтверждает их участие в водородных связях.

Сигналы протонов метиленовых групп, расположенных у атомов азота цикла -³⁽⁶⁾CH₂-N=C- и -^{2(9,11)}CH₂-N=C- проявляются при (δ_H, м.д.): 3.10–3.45 (²CH₂), 3.50–4.40 (³CH₂) для diazepинов; 3.24–3.38 (⁹CH₂), (⁶CH₂) 3.41–3.70 – diaзонинов; 2.98–3.24 (¹¹CH₂), 3.29–3.58 (⁶CH₂) – diaзациклоундеканов.

В спектрах ЯМР ^{13}C полученных соединений **4-23** присутствуют сигналы всех атомов углерода. Для N -ацилизомеров характерно наличие сигналов карбонильного атома углерода ацильной группы, проявляющихся в диапазоне 169.4–209.7 м.д. Для S -ацилизомеров наблюдается трансформация карбонильной группы в енольный гидроксил, что приводит к появлению нескольких сигналов sp^2 -гибридных атомов углерода отвечающих структурным фрагментам $-\alpha\text{CH}=\beta\text{CH}-$, $^{3(4)}\text{C}=\text{C}^{(3)}\text{C}$ в таутомерах **B** и **C** соответственно и резонирующих при (δ , м.д.): 114.9–120.7 (αC), 162.4–171.7 (βCH) и 96.0–102.0 [$^{6(3)}\text{C}$], 144.8–168.4 [$^{5(4)}\text{C}$]. Аналогичная картина проявления таутомерных превращений отмечена авторами работ^[12,17] на примере производных диазепина.

О правильном соотношении сигналов протонов и атомов углерода свидетельствуют данные спектров ЯМР ^1H - ^{13}C NMBCS, NMQC полученных соединений **4-23**. Так, например, в спектрах C- и N-ацилдиазонинов **12**, **13** наблюдается чёткая корреляция сигналов атомов водорода и углерода для пространственно сближенных структурных фрагментов (Схема 5).

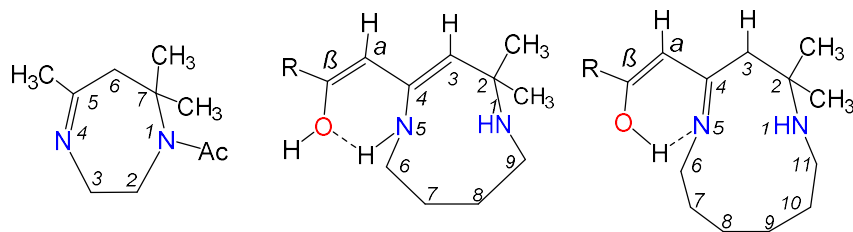


Схема 4. Нумерация ацилзамещенных 7-, 9- и 11-членных циклов

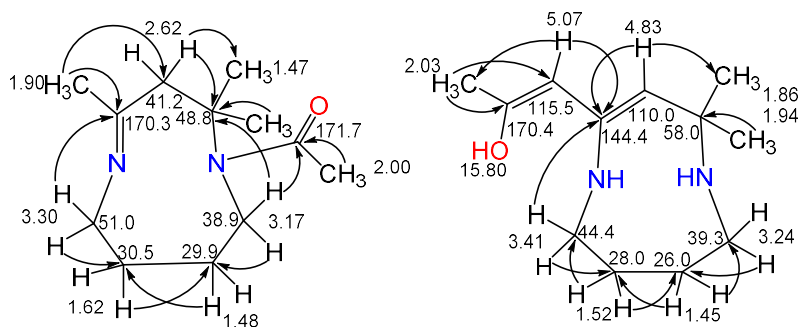


Схема 5. Данные спектроскопии ^1H - ^{13}C НМВС соединений **12**, **13**

Аналогичная картина корреляции сигналов атомов водорода и углерода наблюдается и для других пар N- и C-изомеров диазепинов **5,6**; **7,8**; **9,10**, diaзонинов **14,15**; **16,17**, диазациклоундеканов **18,19**; **20,21**; **22,23**.

В спектрах ^1H - ^1H COSY полученных соединений **4-23** имеются недиагональные кросс-пики, подтверждающие взаимосвязь метиленовых протонов цикла $^2\text{CH}_2$ с $^3\text{CH}_2$ для диазепинов, $^6\text{CH}_2/{}^7\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2/{}^8\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2/{}^9\text{CH}_2$ – diaзонинов, $^6\text{CH}_2/{}^7\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2/{}^8\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2/{}^9\text{CH}_2$, $^{10}\text{CH}_2/{}^{11}\text{CH}_2$ – диазациклоундеканов.

Для C-ацилпроизводных кроме выше указанных корреляций наблюдаются кросс-пики:

- аминогруппы ${}^1\text{NH}$ - с рядом расположенной метиленовой группой $^3\text{CH}_2$ для диазепинов **6, 8, 10**, $^9\text{CH}_2$ – diaзонинов **13, 15, 17**, $^{11}\text{CH}_2$ – диазациклоундеканов **19, 21, 23**;

- олефиновых протонов метиновой группы $=\text{CH}$ с $^{6(3)}\text{CH}_2$ для таутомеров **B** и $=\text{CH}/=^{6(3)}\text{CH}$ для таутомеров **C**.

В ИК спектрах полученных в работе соединений присутствуют все характеристические полосы: $\nu_{\text{C}=\text{N}}$, $\text{C}-\text{N}$ 1450–1620, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1690–1720, $\nu_{\text{N}-\text{H}}$, $\text{O}-\text{H}$ 3000–3600 cm^{-1} .

Выводы

В результате проведенного нами эксперимента установлено, что реакции ацилирования 14-, 18- и 22-членных азамакроциклов сопровождаются их гидролитическим расщеплением по азометиновым фрагментам и приводят к образованию соответствующих C- и N-ацилпроизводных 7-, 9- и 11-членных азотсодержащих циклов; соотношение образующихся C- и N-ацил-изомеров зависит от природы углеводородного заместителя галогенангидрида, условий реакции и размера используемого азамакроцикла. Показано, что для всех полученных в работе азотсодержащих циклов наиболее устойчивой для N-ацилпроизводных является кетониминная форма, тогда как для C-ацилпроизводных – энол-иминная и энол-снаниминная.

Таким образом, исследуемая нами реакция ацилирования 14-, 18-, 22-членных азамакроциклов хлорангидридами карбоновых кислот может быть предложена в качестве удобного и доступного метода синтеза C- и N-ацилпроизводных ряда диазепина, diaзониона, диазациклоундекана.

Благодарности. 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. Байчурину за регистрацию ИК, ЯМР спектров и помощь в их интерпретации.

Список литературы

References

1. Sand P., Kavvadias D., Feineis D., Riederer P., Schreier P., Kleinschnitz M., Czygan F.C., Abou-Mandour A., Bringmann G., Beckmann H. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2000**, 250, 194–202. doi 10.1007/s004060070024.
2. Awakawa T., Zhang L., Wakimoto T., Hoshino S., Mori T., Ito T., Ishikawa J., Tanner M.E., Abe I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136(28), 9910–9913. doi 10.1021/ja505224r.
3. Mashkovsky M.D. *Medicinal preparations*, Moscow: New Wave, **2012**. 1216 p. [Машковский М. Д., *Лекарственные средства*. 16-изд., М.: Новая волна, **2012**. 1216 с.].
4. Das S., Dutta A. *Heterocycles* **2016**, 92, 701–707. doi 10.3987/com-15-13385.
5. Novanna M., Kannadasan S., Shanmugam P. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60(43), 151163. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151163.
6. Harita P.A.N.V., Kumar P.S., Guduru S.K.R., Ravula P., Chandra J.N.N.S. *EXCLI J.* **2017**, 16, 1090–1098. doi 10.17179/excli2017-193.
7. McDonald I.M., Dunstone D.J., Kalindjian S.B., Linney I.D., Low C.M.R., Pether M.J., Steel K.I.M., Tozer M.J., Vinter J.G. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3518–3529. doi 10.1021/jm000960w.
8. Zhu Y., Yang L., Zhang X., Xu W., He J., Wang H., Lang M., Peng S. *Org. Lett.* **2022**, 24, 6443–6448. doi 10.1021/acs.orglett.2c02561.
9. Li Z., Kumar A., Vachhani D.D., Sharma S.K., Parmar V.S., Van der Eycken E.V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 2084–2091. doi 10.1002/ejoc.201301507.
10. Maiti S., Leonardi M., Cores A., Tenti G., Ramos M.T., Villacampa M., Menendez J.C. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11924–11933 doi 10.1021/acs.joc.0c01774.
11. Voskressensky L.G., Borisova T.N., Babakhanova M.I., Chervyakova T.M., Titov A.A., Butin A.V., Nevolina T.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2013**, 49, 1024–1032. doi 10.1007/s10593-013-1340-z [ХТС **2013**, 7, 1098–1107].
12. Desens W., Winterberg M., Michalik D., Langer P. *Helv. Chim. Acta.* **2016**, 99, 361–372. doi 10.1002/hlca.201500264.
13. Anisimova N.A., Melkova D.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92(12), 2809–2815. doi 10.1134/s1070363222120313 [ЖОХ **2023**, 93(1), 50–57].
14. Anisimova N.A., Khristoforova E.I., Trishin Y.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2047–2051. doi 10.1134/S1070363216090115 [ЖОХ **2016**, 86(9), 1482–1486].
15. Anisimova N.A., Melkova D.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93(11), 2729–2741. doi 10.1134/S1070363223110014 [ЖОХ **2023**, 93(11), 1650–1663].
16. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, New York: John Wiley, **2005**, 7th ed. [Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. *Спектрометрическая идентификация органических соединений*. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, **2012**].
17. Nieto C.I., Andrade A., Sanz D., Claramunt R.M., Torralba M.C., Torres M.R., Alkorta I., Elguero J., *ChemistrySelect.* **2017**, 2, 3732–3738. doi 10.1002/slct.201700405.

Received 16.09.2025

Accepted 11.11.2025