

# СИНТЕЗ, ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЯ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛ-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1H-[1]БЕНЗОТИЕНО[2,3-с]АЗЕПИНА

© 2020 г. А. Б. Ересько<sup>а, \*</sup>, Е. В. Ракша<sup>а, \*\*</sup>, Ю. В. Берестнева<sup>б</sup>, А. В. Муратов<sup>а</sup>,  
А. А. Войташ<sup>а</sup>, В. С. Толкунов<sup>с</sup>, С. В. Толкунов<sup>с</sup>

<sup>а</sup> Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко,  
83114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург 70  
e-mail: \*a\_eresko77@mail.ru; \*\*elenaraksha411@gmail.com

<sup>б</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр агроэкологии, комплексных мелиораций и защитного лесоразведения РАН»,  
400062, Россия, г. Волгоград, Университетский пр. 97

<sup>с</sup> Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко НАН Украины,  
02160, Украина, г. Киев, Харьковское ш. 50

Поступила в редакцию 27 июля 2020 г.  
После доработки 02 августа 2020 г.  
Принята к публикации 04 августа 2020 г.

На примере синтеза 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина продемонстрирован новый подход к получению конденсированных азапинов, ключевой стадией которого является формирование азапинового цикла в условиях реакции Эшвайлера–Кларка. Методом ЯМР-спектроскопии <sup>1</sup>H определена энергия Гиббса активации инверсии азапинового цикла для полученного соединения. Для 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина выполнены молекулярное моделирование структуры и оценка химических сдвигов ядер <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. Расчет констант магнитного экранирования выполнен стандартным методом GIAO с использованием оптимизированных параметров молекулярной геометрии в приближении метода B3LYP и базисного набора 6-31G(d,p). Учет влияния растворителя выполнен в приближении модели поляризуемого континуума PCM. Рассчитанные химические сдвиги ядер <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C для 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина хорошо согласуются с экспериментальными значениями, полученными в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

**Ключевые слова:** конденсированные азапины, реакция Эшвайлера–Кларка, химический сдвиг, коалесценция, барьер инверсии, GIAO.

**DOI:** 10.31857/S0514749220110063

Гетероциклические соединения с ядром 2,3-бензодиазепина интенсивно исследуются в качестве неконкурентных антагонистов АМРА рецепторов [1–4]. Биологическая активность таких соединений лучше всего демонстрируется на примере тофизопама, хорошо известного анксиолитического средства, или талампанеля [5, 6]. Развиваются методы синтеза структурных аналогов 2,3-бензодиазепинов, в которых диазепиновый фрагмент конденсирован с индольным [7, 8] и бензофурановым [9] фрагментом. Родственные

конденсированные гетероциклические системы на основе азапинового цикла, такие как азапино[4,5-*b*]индолы [10], бензофура[2,3-*c*]азепины [11] и бензотиено[2,3-*c*]азепины [12, 13], также могут рассматриваться как перспективные структурные аналоги 2,3-бензодиазепинов в дизайне лекарственных средств. Несмотря на перспективные биологические свойства этих соединений, методы их синтеза ограничены в числе и разнообразии. Поэтому разработка эффективной стратегии синтеза азапинов такого типа и всестороннее

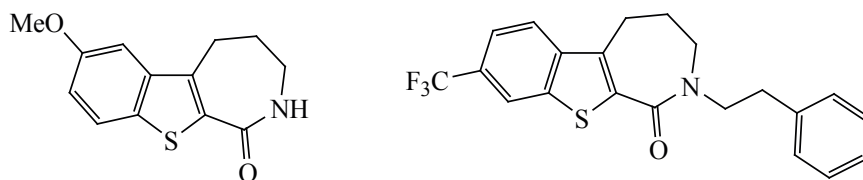


Рис. 1. Структура описанных бензотиено[2,3-с]азепинов [12, 13].

изучение их свойств являются актуальными. На рис. 1 представлены структуры описанных [12, 13] бензотиено[2,3-с]азепинов. Целью данной работы являлась проверка возможности использования реакции Эшвайлера–Кларка для формирования азепинового ядра на примере синтеза производного бензотиено[2,3-с]азепина, а также изучение его свойств методами ЯМР-спектроскопии и молекулярного моделирования.

В нашей работе для синтеза азепина, конденсированного с бензотиофеновым фрагментом, предлагается подход, классически используемый в синтезе 1,2,3,4-тетрагидробензотиено[2,3-с]пиридинов и 1,2,3,4-тетрагидробензофура[2,3-с]пиридинов [14], базирующийся на реакции циклизации 2-(1-бензотиен-3-ил)- и 2-(1-бензофуран-3-ил)-этиламина. В нашем случае мы исходили из 3-(1-бензотиен-3-ил)пропиламина, который получали восстановлением амида бензотиофен-3-пропионовой кислоты (**3**) дибораном (схема 1). Синтез амида бензотиофен-3-пропионовой кислоты (**3**) осуществляли взаимодействием хлорангидрида соответствующей кислоты с избытком водного аммиака. Хлорангидрид бензотиофен-3-пропионовой кислоты легко получается взаимодействием

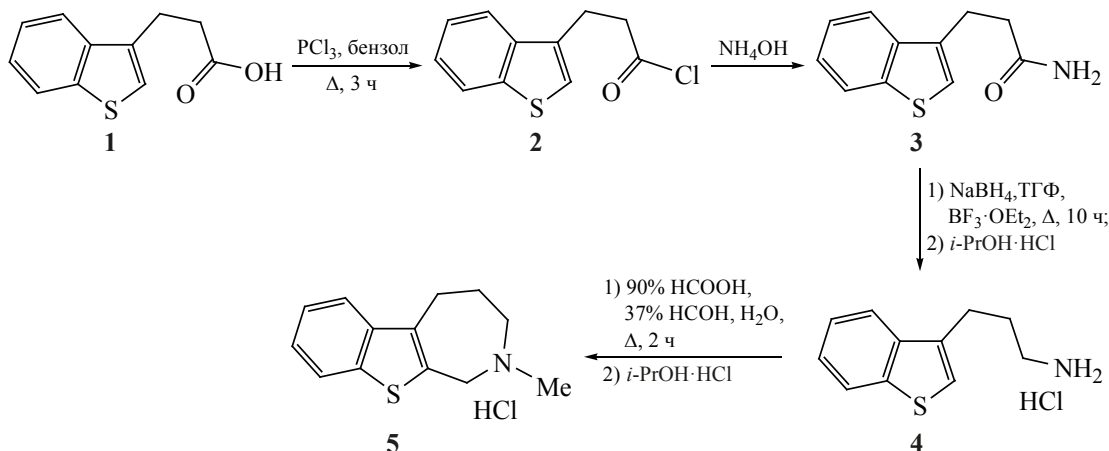
исходной кислоты с треххлористым фосфором в бензоле (схема 1). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  амида **3** наблюдается характерный сигнал  $\text{NH}_2$ -группы в области 7.26 м.д. и сигнал  $\text{CH}_2$ -групп в виде триплетов в области 2.50 и 3.06 м.д. Синглет 1H протона при  $\text{C}^2$  атоме бензотиофенового гетероцикла проявляется в области 6.63 м.д.

Восстановление амида бензотиофен-3-пропионовой кислоты (**3**) дибораном, полученным *in situ*, протекает успешно только при использовании свежеперегнанных, тщательно высушенных растворителей и реагентов и приводит к соответствующему амину, который переводят в гидрохлорид 3-(1-бензотиен-3-ил)пропиламина (**4**). Выходы гидрохлорида амина **4** достигают 67%.

Синтез бензотиено[2,3-с]азепина **5** осуществлен по реакции Эшвайлера–Кларка с использованием смеси муравьиной кислоты и формальдегида (схема 1). Выходы гидрохлорида бензотиено[2,3-с]азепина **5** достигают 60%.

Экспериментальный спектр ЯМР  $^1\text{H}$  азепина **5** в  $\text{DMSO-}d_6$  (рис. 2) содержит группы сигналов, соответствующие протонам бензольного кольца (7.33–7.84 м.д.), азепинового ядра (2.12–4.81 м.д.).

Схема 1. Схема синтеза гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина.



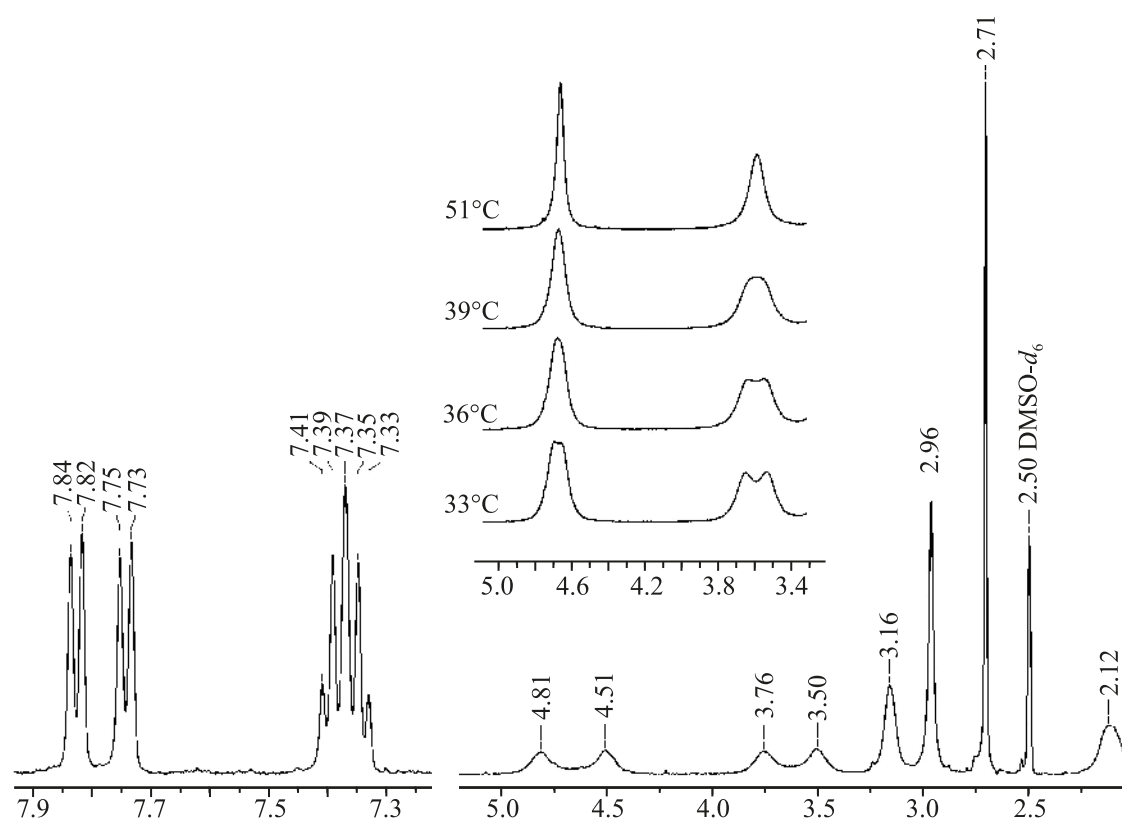


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина в ДМСО- $d_6$  в интервале температур 24–51°C.

Протонам  $\text{H}^5$  и  $\text{H}^6$ , а также  $\text{H}^9$  и  $\text{H}^{10}$  (нумерация соответствует таковой на рис. 3) соответствуют отдельные широкие сигналы (3.50, 3.76, 4.51 и 4.81 м.д.), что указывает на инверсию азепинового цикла. При этом аксиальным и экваториальным протонам соответствуют отдельные сигналы.

Строение возможных конформеров гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина с различной ориентацией азепинового цикла исследовано с использованием методов молекулярного моделирования. Первоначальный конформационный анализ гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина выполнен средствами программного пакета Marvin [15], в результате выявлены структуры двух конформеров с наименьшей энергией, отличающиеся взаимной ориентацией бензотиенового и азепинового фрагментов. Дальнейшая оптимизация их молекулярной геометрии выполнена методом B3LYP/6-31G(d,p) с учетом неспецифической сольватации диметилсульфоксидом в программном комплексе GAUSSIAN09 [16]. Полученные

равновесные конфигурации конформеров (**K1** и **K2**) гидрохлорида азепина **5**, а также нумерация атомов, используемая для обсуждения результатов молекулярного моделирования, приведены на рис. 3. Параметры молекулярной геометрии азепинового цикла для конформеров **K1** и **K2** приведены в табл. 1.

Для конформеров **K1** и **K2** гидрохлорида азепина **5** выполнена оценка химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Рассчитанные химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{calc}}$ , м.д.), наряду с экспериментальными значениями, полученными в растворе ДМСО- $d_6$ , представлены в табл. 2. Значения  $\delta_{\text{calc}}$  для магнитно эквивалентных ядер усреднены. Отметим, что существенные отличия в расчетных значениях химических сдвигов для конформеров **K1** и **K2** наблюдаются только в случае протонов  $\text{H}^5$  и  $\text{H}^6$ , а также  $\text{H}^9$  и  $\text{H}^{10}$ , что обусловлено инверсией азепинового цикла.

Рассчитанные химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  конформеров **K1** и **K2** хорошо согласуются с экспериментальными значениями, полученными

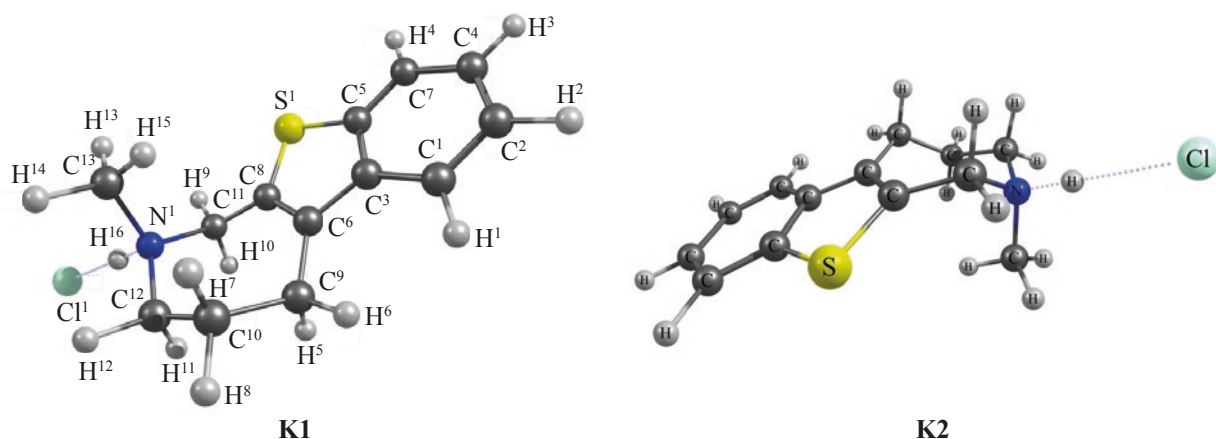


Рис. 3. Равновесная конфигурация и нумерация атомов конформеров **K1** и **K2** гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина (B3LYP/6-31G(d,p)/PCM).

для соединения **5** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Для исследуемого соединения наблюдается хорошее количественное согласование экспериментальных и расчетных значений в пределах 0.4–9.4 м.д. для

углеродов и 0.09–0.66 м.д. для протонов с учетом того факта, что на экспериментальные значения химических сдвигов влияет растворитель, концентрация и температура.

Таблица 1. Параметры молекулярной геометрии азепинового фрагмента конформеров **K1** и **K2** гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина [B3LYP/6-31G(d,p)/PCM].

Атомы	Длина связи, Å		Атомы	Валентный/торсионный угол, град	
	<b>K1</b>	<b>K2</b>		<b>K1</b>	<b>K2</b>
C <sup>6</sup> –C <sup>8</sup>	1.366	1.366			
C <sup>6</sup> –C <sup>9</sup>	1.511	1.511	C <sup>6</sup> –C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup>	114.3	114.3
C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup>	1.540	1.540	C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup>	115.9	115.9
C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup>	1.528	1.528	C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup> –N <sup>1</sup>	116.6	116.6
C <sup>8</sup> –C <sup>11</sup>	1.499	1.499	C <sup>11</sup> –N <sup>1</sup> –C <sup>12</sup>	113.9	113.9
C <sup>11</sup> –N <sup>1</sup>	1.511	1.511	C <sup>8</sup> –C <sup>11</sup> –N <sup>1</sup>	114.2	114.2
C <sup>12</sup> –N <sup>1</sup>	1.511	1.511	C <sup>11</sup> –N <sup>1</sup> –C <sup>13</sup>	113.0	113.0
C <sup>11</sup> –H <sup>10</sup>	1.094	1.091	C <sup>8</sup> –C <sup>6</sup> –C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup>	54.4	–54.3
C <sup>12</sup> –H <sup>11</sup>	1.093	1.093	C <sup>6</sup> –C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup>	72.3	–72.3
C <sup>12</sup> –H <sup>12</sup>	1.092	1.092	C <sup>9</sup> –C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup> –N <sup>1</sup>	–66.6	66.5
C <sup>13</sup> –N <sup>1</sup>	1.493	1.493	C <sup>10</sup> –C <sup>12</sup> –N <sup>1</sup> –C <sup>11</sup>	66.7	–66.6
C <sup>9</sup> –H <sup>5</sup>	1.099	1.093	C <sup>12</sup> –N <sup>1</sup> –C <sup>11</sup> –C <sup>8</sup>	–74.1	74.2
C <sup>9</sup> –H <sup>6</sup>	1.093	1.099	N <sup>1</sup> –C <sup>11</sup> –C <sup>8</sup> –C <sup>6</sup>	59.5	–59.6
C <sup>10</sup> –H <sup>7</sup>	1.095	1.095	C <sup>9</sup> –C <sup>6</sup> –C <sup>8</sup> –C <sup>11</sup>	–2.3	2.2
C <sup>10</sup> –H <sup>8</sup>	1.095	1.095	C <sup>8</sup> –C <sup>11</sup> –N <sup>1</sup> –C <sup>13</sup>	57.7	–57.6
C <sup>11</sup> –H <sup>9</sup>	1.091	1.094			
N <sup>1</sup> –H <sup>16</sup>	1.072	1.072			

**Таблица 2.** Экспериментальные и рассчитанные химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина [B3LYP/6-31G(d,p)/PCM].

Атом	$\delta_{\text{calc}}$ , м.д.		$\delta_{\text{exp}}$ , м.д.	$ \Delta\delta $ , м.д.		Атом	$\delta$ , м.д.		$\delta_{\text{exp}}$ , м.д.	$ \Delta\delta $ , м.д.	
	K1	K2		K1	K2		K1	K2		K1	K2
C <sup>1</sup>	118.31	118.31	121.75	3.44	3.44	H <sup>1</sup>	7.93	7.93	7.74	0.19	0.19
C <sup>2</sup>	120.68	120.68	124.74	4.06	4.06	H <sup>2</sup>	7.64	7.64	7.39	0.25	0.25
C <sup>3</sup>	134.14	134.12	137.70	3.56	3.58	H <sup>3</sup>	7.60	7.60	7.35	0.25	0.25
C <sup>4</sup>	120.97	120.93	124.24	3.27	3.31	H <sup>4</sup>	7.92	7.92	7.83	0.09	0.09
C <sup>5</sup>	141.52	141.54	138.58	2.94	2.96	H <sup>5</sup>	2.90	3.34	3.50	0.60	0.16
C <sup>6</sup>	136.83	136.87	127.39	9.44	9.48	H <sup>6</sup>	3.34	2.90	3.76	0.42	0.86
C <sup>7</sup>	118.46	118.49	122.27	3.81	3.78	H <sup>7</sup>	2.00	2.00	2.12	0.12	0.12
C <sup>8</sup>	131.02	131.05	138.93	7.91	7.88	H <sup>8</sup>	2.00	2.00	2.12	0.12	0.12
C <sup>9</sup>	27.52	27.51	24.36	3.16	3.15	H <sup>9</sup>	3.85	4.49	4.51	0.66	0.02
C <sup>10</sup>	22.76	22.77	22.08	0.68	0.69	H <sup>10</sup>	4.49	3.85	4.81	0.32	0.96
C <sup>11</sup>	53.34	53.36	51.80	1.54	1.56	H <sup>11</sup>	3.35	3.35	3.16	0.19	0.19
C <sup>12</sup>	58.85	58.82	58.41	0.44	0.41	H <sup>12</sup>	3.35	3.35	3.16	0.19	0.19
C <sup>13</sup>	35.41	35.39	40.57	5.16	5.18	H <sup>13</sup>	2.48	2.48	2.71	0.23	0.23
						H <sup>14</sup>	2.48	2.48	2.71	0.23	0.23
						H <sup>15</sup>	2.48	2.48	2.71	0.23	0.23

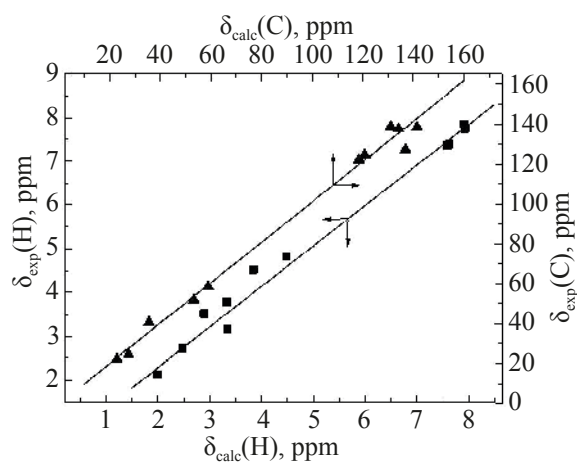
Анализ результатов, представленных в табл. 3, показал, что химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  корректно воспроизводятся для гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина в приближении метода B3LYP/6-31G(d,p) с учетом неспецифической сольватации диметилсульфоксидом. Для соединения **5** обнаружены линейные корреляции  $\delta_{\text{exp}} = a \cdot \delta_{\text{calc}} + b$  между экспериментальными и рассчитанными (на примере конформера **K1**) значениями химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (рис. 4), характеризующиеся высоким коэффициентом корреляции (0.993–0.995). Прямым на рис. 4 соответствуют уравнения (1) и (2).

$$\text{ЯМР } ^1\text{H}: \delta_{\text{exp}} = (0.93 \pm 0.30) \cdot \delta_{\text{calc}} + (0.44 \pm 0.15), \quad R = 0.9931, N = 15; \quad (1)$$

$$\text{ЯМР } ^{13}\text{C}: \delta_{\text{exp}} = (1.01 \pm 0.03) \cdot \delta_{\text{calc}} - (0.11 \pm 3.09), \quad R = 0.9952, N = 13. \quad (2)$$

Для подтверждения наличия инверсии азепинового ядра в соединении **5** и получения термодинамических характеристик этого процесса выполнено исследование этого соединения методом

динамической ЯМР-спектроскопии в растворе в ДМСО-*d*<sub>6</sub> в интервале температур 24–51°C. При повышении температуры спектроскопического эксперимента происходит сближение сигналов



**Рис. 4.** Линейные корреляции между экспериментальными и рассчитанными (для конформера **K1**) химическими сдвигами ядер  $^1\text{H}$  (■) и  $^{13}\text{C}$  (▲) гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина.

экваториального и аксиального протонов метиленовых групп. Уже при 36–39°C наблюдается их коалесценция (рис. 2), а при более высоких температурах эти протоны проявляются уже в виде широких синглетов в области 3.58 и 4.66 м.д., указывая на быструю во временной шкале ЯМР  $^1\text{H}$  инверсию азепинового кольца.

При температуре коалесценции константа скорости инверсии азепинового кольца  $k_C$  определяется из уравнения (3), где  $\Delta\nu$  – разность сигналов коалесцирующих протонов при комнатной температуре [15]:

$$k_C = 2.22\Delta\nu. \quad (3)$$

Энергию Гиббса активации инверсии азепинового цикла при температуре коалесценции можно оценить с помощью уравнения [17]:

$$\Delta G_C^\ddagger = 4.58T_C[10.32 + \log(\frac{T_C}{k_C})], \quad (4)$$

где  $\Delta G_C^\ddagger$  – энергия Гиббса активации инверсии азепинового цикла, ккал/моль;  $T_C$  – температура коалесценции, К;  $k_C$  – константа скорости инверсии азепинового цикла,  $\text{с}^{-1}$ .

Для исследуемого азепина **5** рассчитанные величины  $k_C$  и  $\Delta G_C^\ddagger$  при температуре коалесценции приведены в табл. 3. Указанная величина ошибки 0.2 ккал/моль отражает неопределенность при определении температуры коалесценции в  $\pm 3$  К [17].

Определенный экспериментально барьер инверсии азепинового цикла (14.8 ккал/моль) для соединения **5** близок к соответствующим значениям, полученным для бензазепинов, имеющих арильные и алкильные заместители в азепиновом ядре, в бензоле- $d_6$  (14.2 $\pm$ 0.2 ккал/моль) [18]. Исходя из значений температуры коалесценции и величины  $\Delta G_C^\ddagger$ , конформационная мобильность полученного азепина **5** снижена по сравнению со многими бензазепинами [18, 19] и сравнима с бензофуридазепинами [9].

**Таблица 3.** Параметры спектра ЯМР  $^1\text{H}$  для протонов двух метиленовых групп и параметры инверсии азепинового цикла гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина.

Протоны	$\delta_{\text{акс}}$ , м.д.	$\delta_{\text{эkv}}$ , м.д.	$\Delta\nu$ , $\text{с}^{-1}$	$T_C$ , К	$k_C$ , $\text{с}^{-1}$	$\Delta G_C^\ddagger$ , ккал/моль
H <sup>5</sup> , H <sup>6</sup>	3.50	3.76	100	309	222	14.8 $\pm$ 0.2
H <sup>9</sup> , H <sup>10</sup>	4.51	4.81	120	312	266	14.8 $\pm$ 0.2

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции. Элементный анализ выполнен на анализаторе Varian MICRO Cube. Хромато-масс-спектры получены на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD VL, способ ионизации APCI (химическая позитивная ионизация при атмосферном давлении). Параметры хроматографической колонки: длина 50 мм, диаметр 4.6 мм, неподвижная фаза – ZORBAX SB-C18, растворитель – ацетонитрил–вода, 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, градиентное элюирование, скорость подачи растворителя 3.0 мл/мин.

**3-(1-Бензотиен-3-ил)пропионовая кислота (1).** Смесь 2.2 г (10 ммоль) метилового эфира бензотиофен-3-пропионовой кислоты, 0.6 г (15 ммоль) гидроксида натрия, 25 мл воды и 5 мл изопропилового спирта кипятили 1 ч. Смесь охлаждали, подкисляли соляной кислотой до pH 2.0–3.0 и выдерживали 12 ч при комнатной температуре. Выпавшее вещество отфильтровывали, промывали водой. Продукт растворяли при нагревании в растворе 1.3 г (15 ммоль) бикарбоната натрия в 25 мл воды и кипятили 15 мин с добавлением активированного угля. Смесь фильтровали, охлаждали и подкисляли соляной кислотой до pH 2.0–3.0, выдерживали 12 ч при комнатной температуре. Выпавшее вещество отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 1.49 г (72%), т.пл. 138–140°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.66 т (2H, 2-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 3.08 т (2H, 3-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.28 уш.с (1H, 2-H), 7.33 т (1H, 6-H,  $J$  8.0 Гц), 7.38 т (1H, 5-H,  $J$  8.0 Гц), 7.78 д (1H, 4-H,  $J$  8.0 Гц), 7.86 д (1H, 7-H,  $J$  8.0 Гц), 12.03 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 64.13; Н 4.94. C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64.05; Н 4.89.  $M$  206.26.

**Амид 3-(1-бензотиен-3-ил)пропионовой кислоты (3).** Смесь 10.3 г (50 ммоль) кислоты **1** и 4.4 мл (50 ммоль) треххлористого фосфора в 100 мл абсолютного бензола кипятили 3 ч. Реакционную массу охлаждали, декантировали и упаривали в вакууме. Остаток, представляющий собой хлорангидрид бензотиофен-3-пропионовой кислоты, растворяли в 30 мл абсолютного ТГФ и добавляли по каплям при перемешивании к 60 мл 25% раствора водного аммиака при температуре  $\leq 0^\circ\text{C}$ . Реакционную массу перемешивали 1 ч, разбавляли 200 мл воды и оставляли на ночь. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (4×20 мл), сушили. Выход 7.0 г (68%), т.пл. 78–80°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.50 т (2H, 2-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 3.06 т (2H, 3-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 6.63 уш.с (1H, 2-H,  $J$  8.0 Гц, 2-H), 7.26 уш.с (2H, CONH<sub>2</sub>), 7.32 т (1H, 6-H,  $J$  8.0 Гц), 7.37 т (1H, 5-H,  $J$  8.0 Гц), 7.80 д (1H, 4-H,  $J$  8.0 Гц), 7.84 д (1H, 7-H,  $J$  8.0 Гц). Найдено, %: С 64.42; Н 5.47; N 6.78. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NOS. Вычислено, %: С 64.36; Н 5.40; N 6.82. *M* 205.28.

**Гидрохлорид [3-(1-бензотиен-3-ил)пропил]-амина (4).** К раствору 20.5 г (0.1 моль) соответствующего амида **3** в 200 мл сухого ТГФ добавляли 11.4 г (0.3 моль) борогидрида натрия и к охлажденной смеси по каплям при температуре  $\leq -3^\circ\text{C}$  в течение 1 ч прибавляли 64.0 г (0.45 моль) свежеперегнанного эфира трихлористого бора. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 12 ч, затем кипятили при перемешивании 10 ч. ТГФ отгоняли при пониженном давлении, остаток разлагали смесью 500 г льда и 25 мл соляной кислоты. Раствор фильтровали, подщелачивали до pH 10.0 раствором щелочи и экстрагировали бензолом (4×100 мл). Экстракт сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Основание растворяли в эфире и превращали в гидрохлорид добавлением спиртового раствора хлороводорода. Выход 15.3 г (67%), т.пл. 153–155°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.12 пентет (2H, 2-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 2.90 т (2H, 1-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 2.96 т (2H, 3-CH<sub>2</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.31 т (1H, 6-H,  $J$  8.0 Гц), 7.36 т (1H, 5-H,  $J$  8.0 Гц), 7.41 с (1H, 2-H), 7.81 д (1H, 4-H,  $J$  8.0 Гц), 7.83 д (1H, 7-H,  $J$  8.0 Гц), 8.43 уш.с (3H, NH<sub>2</sub>, HCl). Найдено, %: С 58.04; Н 6.17; N 6.21. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NS·HCl. Вычислено, %: С 58.01; Н 6.20; N 6.15. *M* 227.75.

**Гидрохлорид 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-[1]бензотиено[2,3-с]азепина (5).** Смесь 450 мг (2 ммоль) гидрохлорида **4**, 4 мл 90% муравьиной кислоты, 4 мл 37% формальдегида и 4 мл воды кипятили 2 ч. Смесь охлаждали и добавляли в 60 мл 1 М раствора гидроксида натрия. Выпавшее маслообразное вещество экстрагировали хлороформом (4×20 мл). Экстракт промывали 20 мл воды, сушили сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученное масло переводили в гидрохлорид добавлением спиртового раствора хлороводорода. Выход 305 мг (60%), т.пл. 244–246°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.12 уш.с (2H, 4-CH<sub>2</sub>), 2.71 с (3H, N-Me), 3.16 уш.с (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.50 уш.с (1H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.76 уш.с (1H, 5-CH<sub>2</sub>), 4.51 уш.с (1H, 1-CH<sub>2</sub>), 4.81 уш.с (1H, 1-CH<sub>2</sub>), 7.35 т (1H, 8-H,  $J$  8.0 Гц), 7.39 т (1H, 7-H,  $J$  8.0 Гц), 7.74 д (1H, 6-H,  $J$  8.0 Гц), 7.83 д (1H, 9-H,  $J$  8.0 Гц), 12.66 уш.с (1H, HCl). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 22.1; 24.4; 40.6; 51.8; 58.4; 121.8; 122.3; 124.2; 124.7; 127.4; 137.7; 138.6; 138.9. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 218.2 [ $M + 1$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 61.45; Н 6.39; N 5.49. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NS·HCl. Вычислено, %: С 61.52; Н 6.35; N 5.52. *M* 253.79.

**Квантово-химические расчеты параметров молекулярной геометрии и спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  гидрохлорида азепина 5.** Параметры молекулярной геометрии, электронной структуры и термодинамические характеристики конформеров гидрохлорида азепина **5** рассчитывали с помощью программного комплекса GAUSSIAN09 [16] в рамках теории функционала плотности (DFT) с использованием гибридного функционала B3LYP [20–22] с базисным набором 6-31G(d,p). Учет влияния растворителя (ДМСО) выполнен в рамках модели поляризуемого континуума PCM [23]. Исходная молекулярная геометрия конформеров **K1** и **K2** сгенерирована с использованием алгоритма полного включения возможных геометрических и стерических факторов, реализованных в плагине Conformer программного пакета Marvin [15]. Этот алгоритм позволяет генерировать молекулярные структуры с полным анализом углеродного скелета, функциональных групп и гетероатомов, геометрических изомеров и асимметричных центров. На первом этапе выполняли задачу оптимизации молекулярной геометрии конформеров,

после чего проводили расчет частот гармонических колебаний и термодинамических параметров. Полученные после оптимизации молекулярной геометрии стационарные точки были определены как минимумы, поскольку для них отсутствовали отрицательные значения аналитических гармонических колебательных частот.

Для моделирования спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  конформеров соединения **5** использовали подход, предложенный в литературе [24]. Расчет химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  двух конформеров выполнен стандартным методом GIAO [25] с учетом неспецифической сольватации диметилсульфоксидом в рамках модели РСМ. Для расчета использовали равновесные геометрии конформеров, полученные в приближении метода B3LYP/6-31G(d,p)/РСМ. На основе полученных в результате расчета констант магнитного экранирования ( $\chi$ , м.д.) оценивали величины химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  в молекуле. В качестве стандарта взят тетраметилсилан (ТМС), для которого выполнены полная оптимизация молекулярной геометрии и расчет  $\chi$  с использованием одинакового уровня теории и базисного набора. Величины химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  находили как разницу  $\chi$  соответствующих ядер в молекуле ТМС и азепина.

### ВЫВОДЫ

На примере синтеза гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина продемонстрирована возможность формирования азепинового цикла в условиях реакции Эшвайлера–Кларка. Предложенный подход может быть использован для получения конденсированных азепинов. Особенности спектра ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлорида 2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-[1]бензотиено[2,3-*c*]азепина обусловлены процессом инверсии азепинового цикла. Методом динамической ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  определен барьер инверсии азепинового цикла, который составил  $14.8 \pm 0.2$  ккал/моль. Для полученного соединения выполнены молекулярное моделирование структуры и оценка химических сдвигов ЯМР ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Рассчитанные значения хорошо согласуются с экспериментальными, полученными в растворе ДМСО- $d_6$ .

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zappalà M, Postorino G., Micale N., Caccamese S., Parrinello N., Grazioso G., Roda G., Menniti F.S., De Sarro G., Grasso S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 575–581. doi 10.1021/jm050552y
- Grasso S., De Sarro G., De Sarro A., Micale N., Polimeni S., Zappalà M., Puia G., Baraldi M., De Micheli C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 463–466. doi 10.1016/s0960-894x(00)00693-4
- Qneibi M, Jaradat N., Hawash M., Olgac A., Emwas N. *ACS Omega.* **2020**, *5*, 3588–3595. doi 10.1021/acsomega.9b04000
- Espahbodinia M., Ettari R., Wen W., Wu A., Shen Yu-Ch., Niu L., Grasso S., Zappalà M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3631–3637. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.036
- Luszczki J.J. *Pharmacol. Rep.* **2009**, *61*, 197–216. doi 10.1016/s1734-1140(09)70024-6
- Iwamoto F.M., Kreisl T.N., Kim L., Duic J.P., Butman J.A., Albert P.S., Fine H.A. *Cancer.* **2010**, *116*, 1776–1782. doi 10.1002/cncr.24957.
- Földesi T., Volk B., Milen M. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 729–754. doi 10.2174/1570179415666180601101856
- Муратов А.В., Ересько А.Б., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 402–407. [Muratov A.V., Eresko A.B., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 345–350.] doi 10.1134/S1070428019030126
- Муратов А.В., Гребенюк С.А., Ересько А.Б. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 860–864. [Muratov A.V., Grebenyuk S.A., Eresko A.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 861–866.] doi 10.1134/S1070428018060064
- Зубенко А.А., Морковник А.С., Диваева Л.Н., Карцев В.Г., Анисимов А.А., Супоницкий Ю.К. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 100–110. [Zubenko A.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Kartsev V.G., Anisimov A.A., Suponitsky K.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 74–82.] doi 10.1134/S1070428019010081
- Чабан Т.И., Матийчук Ю.Э., Горишний В.Я., Чабан И.Г., Матийчук В.С. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 766–772. [Chaban T.I., Matiichuk Y.E., Horishny V.Ya., Chaban I.G., Matiychuk V.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 813–818.] doi 10.1134/S1070428020050139
- Burkamp F., Fletcher S.R. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1177–1187. doi 10.1002/jhet.5570390611



13. Anderson D.R., Meyers M.J., Kurumbail R.G., Caspers N., Poda G.I., Long S.A., Pierce B.S., Mahoney M.W., Mourey R.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4878–4881. doi 10.1016/j.bmcl.2009.02.015
14. Толкунов В.С., Ересько А.Б., Мазепа А.В., Толкунов С.В. *ХТС.* **2011**, *47*, 1418–1424. [Tolkunov V.S., Eresko A.B., Mazepa A.V., Tolkunov V.S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2011**, *47*, 1170–1175.] doi 10.1007/s10593-011-0888-8
15. Marvin 5.10.4, ChemAxon, Calculator Plugins, **2014**, <http://www.chemaxon.com/>
16. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E. Jr., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
17. Lam P.C.-H., Carlier P.R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1530–1538. doi 10.1021/jo048450n
18. Ramig K., Greer E.M., Szalda D.J., Karimi S., Ko A., Boulos L., Gu J., Dvorkin N., Bhramdat H., Subramaniam G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8028–8036. doi 10.1021/jo4013089
19. Ramig K., Subramaniam G., Karimi S., Szalda D.J., Ko A., Lam A., Li J., Coaderaj A., Cavdar L., Bogdan L., Kwon K., Greer E.M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3313–3320. doi 10.1021/acs.joc.6b00319
20. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. doi 10.1063/1.464913
21. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785–789. doi 10.1103/physrevb.37.785
22. Lee T.J., Taylor P.R. *Int. J. Quantum Chem., Quant. Chem. Symp.* **1989**, *36*, 199–207. doi 10.1002/qua.560360824
23. Mennucci B., Tomasi J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151–5158. doi 10.1063/1.473558
24. Беляков П., Анаников В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, *60*, 765–771. [Belaykov P.A., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 783–789.] doi 10.1007/s11172-011-0125-8
25. Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251–8260. doi 10.1021/ja00179a005

# Synthesis, NMR Spectroscopy and Molecular Modelling of the 2-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]azepine

A. B. Eresko<sup>a, \*</sup>, E. V. Raksha<sup>a, \*\*</sup>, Yu. V. Berestneva<sup>b</sup>, A. V. Muratov<sup>a</sup>, A. A. Voitash<sup>a</sup>,  
V. S. Tolkunov<sup>c</sup>, and S. V. Tolkunov<sup>c</sup>

<sup>a</sup> L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 83114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Luxemburg 70  
e-mail: \*a\_eresko77@mail.ru, \*\*e-mail: elenaraksha411@gmail.com

<sup>b</sup> Federal Scientific Centre of Agroecology, Complex Melioration and Protective Afforestation, Russian Academy of Sciences,  
400062, Russia, Volgograd, Universitetskij pr. 97

<sup>c</sup> L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,  
02160, Ukraine, Kiev, Khar'kovskoe sh. 50

Received July 27 2020; revised August 2, 2020; accepted August 4, 2020

A new approach to the preparation of condensed azepines was demonstrated with a case study of the 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]azepine synthesis. The key stage of the synthesis protocol is the formation of an azepine ring under the Escheiler–Clark reaction conditions. The Gibbs energy of activation for the inversion of azepine ring was determined by dynamic NMR <sup>1</sup>H spectroscopy. Molecular modeling of the structure and evaluation of chemical shifts of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclei were performed for the 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]azepine. The calculation of the magnetic shielding constants was performed by the standard GIAO method using the B3LYP/6-31G(d,p) optimized molecular geometry parameters. The solvent effect was taken into account in the PCM approximation. The calculated chemical shifts of the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclei for 2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1]benzothieno[2,3-*c*]azepine are in good agreement with the experimental ones obtained from DMSO-*d*<sub>6</sub> solution.

**Keywords:** condensed azepines, Escheiler–Clark reaction, chemical shift, coalescence, inversion barrier, GIAO