

На правах рукописи

МАМАЕВА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ 1,4-БЕНЗДИАЗЕПИНОВ И МОЧЕВИН ПОД
ДЕЙСТВИЕМ АРИЛИДОЗОКАРБОКСИЛАТОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Томск – 2001

Работа выполнена в Томском политехническом университете на кафедре органической химии и органического синтеза и на кафедре физической и аналитической химии

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор Новиков А.Н.

Научный консультант: кандидат химических наук, доцент Бакибаев А.А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Юсубов М.С.,
доктор химических наук, профессор Хлебников А.И.

Ведущая организация: Новокузнецкий химико-фармацевтический институт

Защита состоится 26 декабря 2001 г. в 14 часов, на заседании диссертационного совета Д 212.269.04 в Томском политехническом университете по адресу: 634034, Томск, пр.Ленина 30.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Томского политехнического университета.

Автореферат разослан «26» ноября 2001 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
к.х.н., доцент

Гиндуллина Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Арилиодозокарбоксилаты (АИК) как наиболее важные представители органических соединений трехвалентного иода к настоящему времени уверенно утвердили себя в качестве эффективных, порой уникальных, окислительных средств в органическом синтезе. Особенно быстрыми темпами развивается химия поливалентного иода по отношению к различным азотсодержащим объектам. Однако, несмотря на многообразие проведенных исследований, свойства 1,4-бенздиазепиновых транквилизаторов и мочевины в присутствии АИК до сих пор не изучены. Наличие в структурах 1,4-бенздиазепинов и мочевины фармакофорных фрагментов делает их крайне привлекательными субстратами для изучения окислительных возможностей таких своеобразных электрофильных реагентов как АИК. Поэтому систематическое исследование реакций АИК с указанными азотистыми основаниями является достаточно актуальной проблемой.

Диссертация выполнялась в рамках госбюджетной темы Томского политехнического университета.

Цель работы. Изучение новых реакций азотсодержащих гетероциклических и ациклических субстратов с АИК, а именно: создание простых и доступных методов функционализации соединений 1,4-бенздиазепинового ряда, а также N-монозамещенных мочевины / тиомочевины под действием АИК; исследование фармакологических свойств полученных соединений.

Научная новизна. Впервые показано, что реакции некоторых 1,4-бенздиазепиновых транквилизаторов с АИК - фенилиодозотрифторацетатом (ФИТФА) и фенилиодозоацетатом (ФИА) - в полярных органических растворителях идут по двум направлениям: с образованием продуктов окислительной функционализации с сохранением 1,4-бенздиазепинового цикла, либо продуктов его сужения. Открыта реакция получения новых соединений 1,4-бенздиазепинового ряда - 7-хлор-2-алкокси-5-фенил-1,4-

бенздиазепин-3-онов из нозепама и ФИТФА в спиртовых средах. Обнаружена региоселективность действия АИК при окислении 7-хлор-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-онов до 7-хлор-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионов. Впервые доказано, что ФИТФА и ФИА являются также удобными реагентами сужения 1,4-бенздиазепинового цикла до производных хиназолина. В ходе исследования реакции некоторых 1,4-бенздиазепинов с ФИТФА установлено образование их трифторацетатов.

Впервые обнаружено, что N-монозамещенные мочевины под действием ФИТФА в метаноле образуют бис(N-мочевино)метилены, а N-монозамещенные тиомочевины под действием ФИТФА и ФИА подвергаются внутримолекулярной азациклизации с образованием 1,2,4-тиадиазолов.

Практическая значимость. Впервые разработаны с участием ФИТФА способы получения 7-хлор-2-алкокси-5-фенил-1,4-бенздиазепин-3-онов – перспективных в качестве потенциальных транквилизаторов. Найденные экспериментальные данные по исследованию их ферментиндуцирующей и ингибирующей активности и транквилизирующего эффекта являются основой для целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений данного ряда. Найденны условия, позволяющие эффективно использовать АИК для окислительной функционализации 1,4-бенздиазепинов как с сохранением 1,4-дiazепинового цикла - с образованием 7-хлор-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионов, так и с его сужением - до производных хиназолина.

Разработаны новые методы N'-функционализации N-монозамещенных мочевины действием ФИТФА в метаноле. Впервые на основе тиомочевин под действием АИК получены 1,2,4-тиадиазолы, которые являются превосходными синтонами для получения новых биологически активных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на 4-ом Российско-Корейском интернациональном симпозиуме по науке и технологии «KORUS» (Южная Корея, Ульсан, 2000 г.), на 1-ой

Всероссийской конференции по химии гетероциклов (Суздаль, 2000г.), на научно-практической конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2000 г.), на молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001 г.), на 1-ой Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов» (Москва, 2001г.).

Публикации результатов. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 3 докладов.

Содержание диссертации. Диссертация состоит из введения, 3 глав, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 151 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 12 схем, 227 литературных ссылок.

В первой главе проведен анализ литературных данных по методам синтеза и реакциям азотсодержащих гетероциклических и ациклических соединений с использованием иодозильных реагентов. В последующих двух главах обсуждены результаты собственных исследований, экспериментальная часть, а также приводятся необходимые дополнительные литературные данные.

Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C – спектроскопии, масс-спектрометрии, а также другие методы анализа.

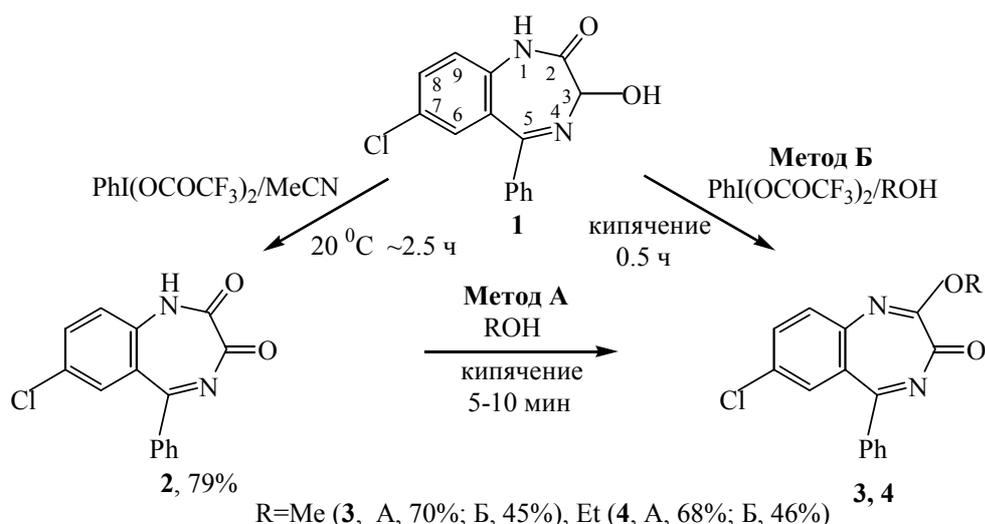
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1. Окислительные превращения 1,4-бенздиазепинов под действием АИК с сохранением 1,4-дiazепинового фрагмента

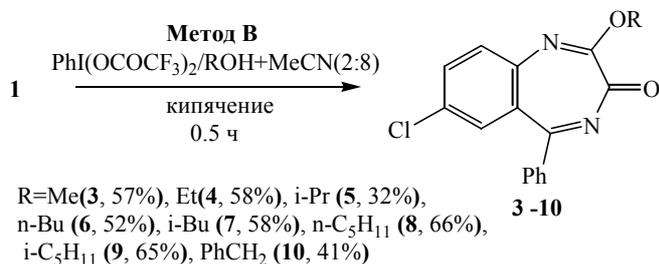
Мы впервые показали, что реакция 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2H-1,4-бенздиазепин-2-она - нозепама (**1**) с ФИТФА в мягких условиях (при комнатной температуре) в среде ацетонитрила завершается образованием 7-хлор-5-фенил-1H-1,4-бенздиазепин-2,3-диона (**2**) с выходом 79% (Схема 1). Установлено, что соединение (**2**) быстро и легко

превращается в 2-алкоксипроизводные **(3)** и **(4)** в метаноле или этаноле соответственно (**Метод А**). Нами найден также альтернативный одностадийный путь к соединениям **(3)** и **(4)** – прямой реакцией нозепама **(1)** с ФИТФА в метанольном или этанольном растворах (**Метод Б**) соответственно, правда, со сравнительно невысокими выходами целевых веществ **(3)** и **(4)**.

Схема 1



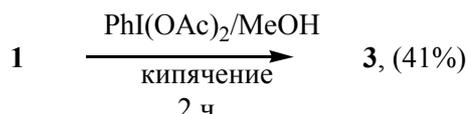
Модификация **Метода Б**, связанная с добавлением в реакционную среду ацетонитрила (спирт:ацетонитрил=2:8), позволила успешно получить другие 2-алкоксипроизводные **(5) – (10)** (**Метод В**), синтез которых по **Методу Б** оказался невозможным.



Для соединений **(3) - (10)** в ИК-спектрах характерно наличие интенсивной полосы ($\text{C}^3=\text{O}$)-группы в узком интервале $1731\text{-}1738 \text{ см}^{-1}$, полос валентных колебаний $\text{C}=\text{N}$ -групп – в области $1531\text{-}1566 \text{ см}^{-1}$, $\text{C}=\text{C}$ -связей бензольных колец – $1478\text{-}1484 \text{ см}^{-1}$, а также – характеристичных полос колебаний эфирных групп ($\text{C}^2\text{-O-Alk}$) – в интервале от 1103 до 1236 см^{-1} .

Характерной особенностью ПМР спектров является аномальное смещение сигналов протонов при первом углеродном атоме алкильного заместителя R в слабые поля, что объясняется близостью и суммарным действием сильных акцепторных функций $N^1=C^2$ и $C^3=O$.

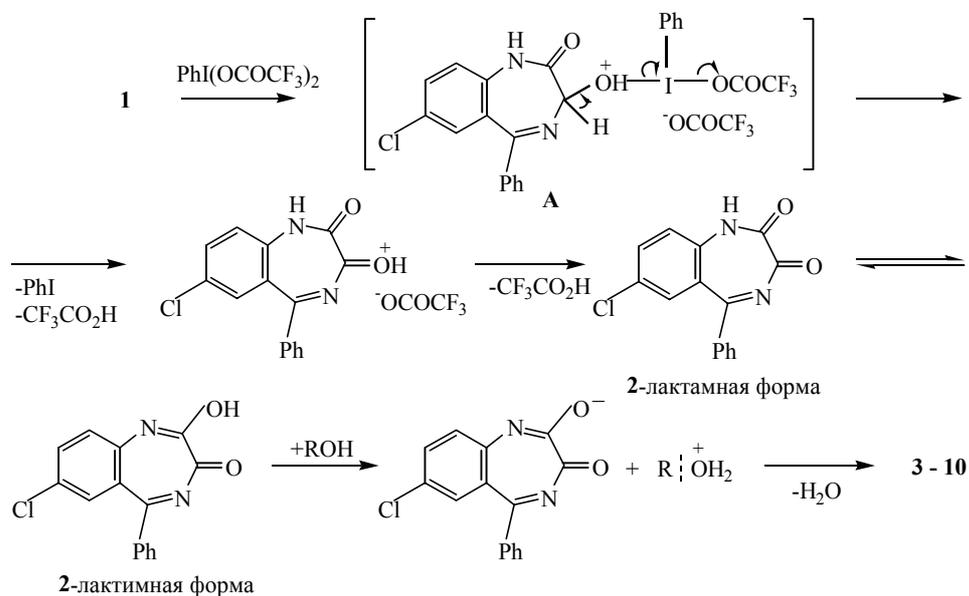
Сравнение поведения других АИК в спиртовых растворах по отношению к нозепаму (**1**), показало, что ФИА, в отличие от ФИТФА, лишь в метаноле способствует образованию метоксипроизводного (**3**), но за более



продолжительное время. Попытка получения 2-этоксипроизводного (**4**) с участием ФИА оказалась безуспешной, по-видимому, это связано с меньшим окислительным потенциалом ФИА в спиртовых средах.

Нами предложена вероятная схема образования 1,4-бенздиазепинонов (**2**) - (**10**) (Схема 2), включающая стадию получения промежуточного соединения поливалентного иода (**A**) в результате реализации O-I связывания

Схема 2

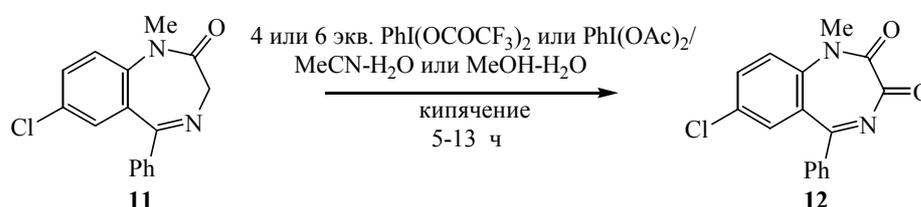


между субстратом и реагентом. Данный гипотетически существующий интермедиат **A** на основе нозепама (**1**) и ФИТФА, далее, в зависимости от используемого растворителя, после элиминирования иодбензола и трифторуксусной кислоты (ТФУК) дает соединение (**2**) – в случае ведения

реакции в ацетонитриле, или соединения (3) - (10) – в случае присутствия в реакционной смеси спиртов.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что ФИТФА по отношению к нозепаму (1) в вышеприведенных реакциях проявляет себя как мягкий и достаточно региоселективный окислительный агент, сохраняющий 1,4-бенздиазепиновый цикл. По сравнению с ФИТФА, ФИА в спиртовой среде гораздо менее активен.

Мы также обнаружили, что при взаимодействии 7-хлор-1-метил-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она - сибазона (11) с избытком АИК (ФИА или ФИТФА) в водно-ацетонитрильном или водно-метанольном



растворе (везде соотношение 2:8) при кипячении происходит образование 7-хлор-1-метил-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин-2,3-диона (12) с хорошими выходами (Таблица 1).

Таблица 1

**Влияние количества АИК, среды и продолжительности реакции
на выход 1,4-бенздиазепин-2,3-диона (12)**

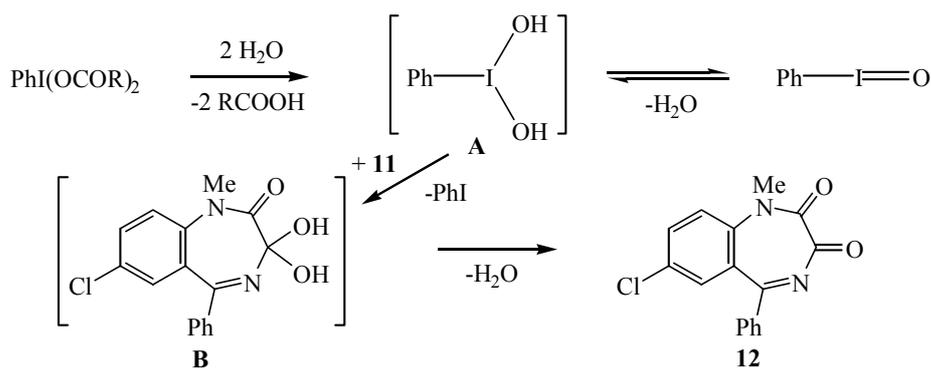
Количество эквивалентов АИК	Среда	Продолжительность реакции, ч	Выход, %	T _{пл} , °С
4 ФИА	MeCN-H ₂ O	8.0	48	72-74
	MeOH-H ₂ O	5.0	45	
6 ФИА	MeCN-H ₂ O	13.0	68	
	MeOH-H ₂ O	6.0	71	
4 ФИТФА	MeCN-H ₂ O	5.0	79	
	MeOH-H ₂ O	4.5	45	
6 ФИТФА	MeCN-H ₂ O	5.5	72	
	MeOH-H ₂ O	6.5	62	

Из данных таблицы 1, становится очевидно, что в присутствии 4-х кратного избытка АИК лучшие выходы достигнуты с применением ФИТФА,

независимо от природы используемых растворителей и продолжительности кипячения. Однако, 6-ти кратный избыток АИК почти нивелирует различие между окислительным влиянием ФИА и ФИТФА.

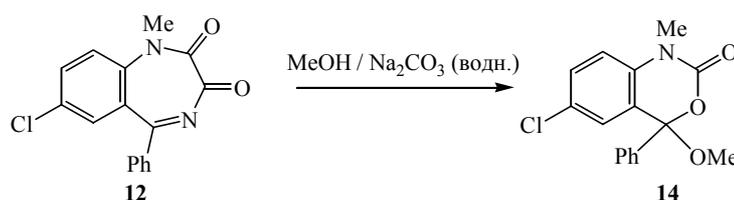
Нами предложена вероятная схема образования 1,4-бенздиазепиндиона (**12**) (Схема 3), согласно которой первоначально происходит гидролиз АИК до иодозобензола и соответствующих карбоновых кислот. Каталитическое

Схема 3



действие кислот связано с поддержанием иодозобензола в активной гидратированной форме **A**, содержащей две гидроксильные группы у атома иода, что значительно увеличивает окислительный потенциал данного реагента. Геминальная диольная форма **A** иодозобензола атакует молекулу сибазона (**11**) в 3-е положение с пониженной электронной плотностью, приводя после элиминирования иодбензола к образованию соответствующего промежуточного C^3 -диола **B**, дегидратация которого сопровождается синтезом 1,4-бенздиазепиндиона (**12**).

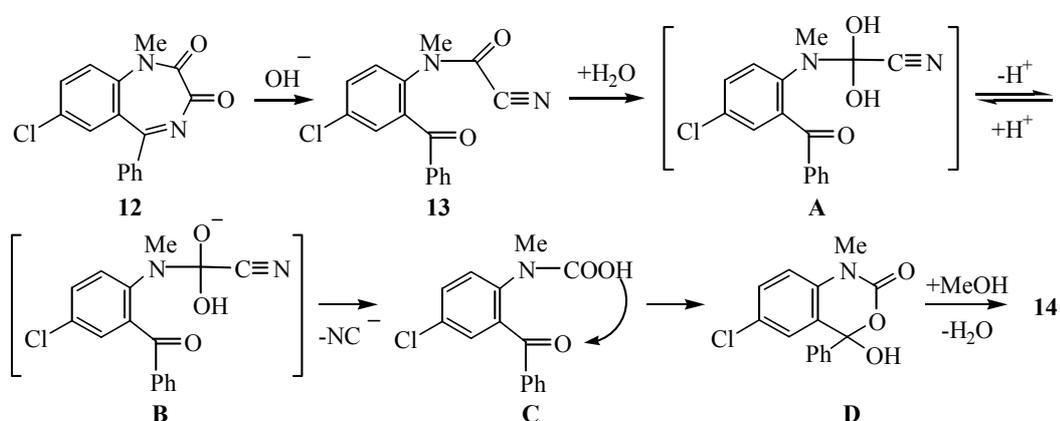
Изучая поведение 1,4-бенздиазепиндиона (**12**) в основных средах, мы обнаружили, что его метанолиз в водном Na_2CO_3 неожиданно легко завершается образованием 1-метил-4-фенил-4-метокси-бенз[3,1-b]оксазин-2-она (**14**) с выходом 77%. Легкость этого превращения свидетельствует о



высокой реакционной способности 1,4-бенздиазепиндиона (**12**) в щелочных

средах (Схема 4). Очевидно, что под действием щелочных реагентов соединение **(12)** подвергается изомерному превращению (по типу кольчато-цепной таутомерии) до α -кетонитрила **(13)**, гидролиз которого, в отличие от обычных нитрилов, не приводит к соответствующей α -кетокислоте. Реакция идет с выделением цианистого водорода и получением карбоновой кислоты с меньшим числом углеводородных атомов **C**, последняя далее путем внутримолекулярной этерификации в щелочных условиях циклизуется в азлактон **(14)**.

Схема 4



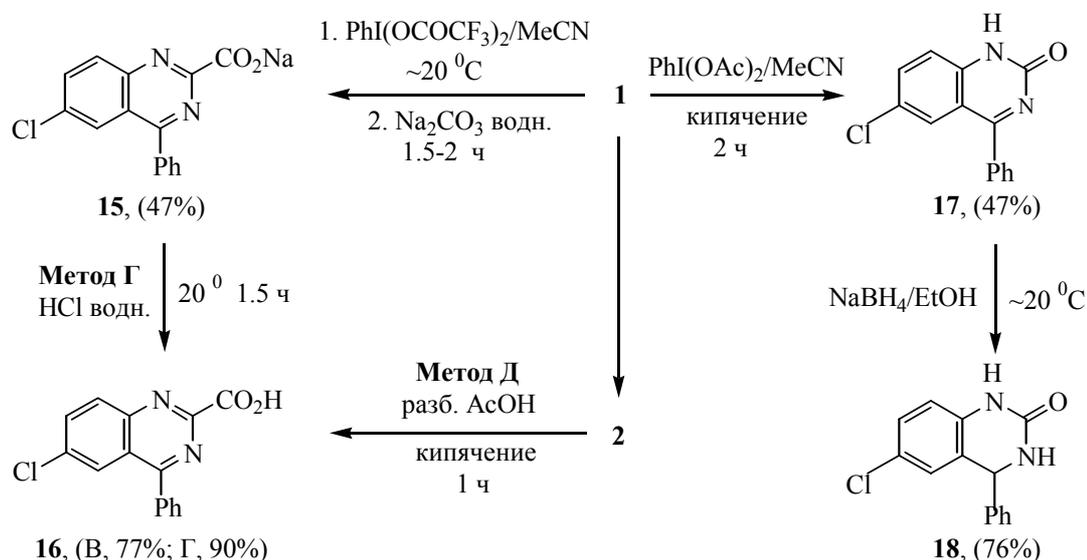
Таким образом, полученные нами результаты синтеза соединений **(2)** – **(10)** и **(12)** свидетельствуют о перспективности применения АИК для окислительных трансформаций 1,4-бенздиазепин-2-онов **(1)** и **(11)**, а также их близких аналогов, с сохранением семичленного цикла. Отметим, что ФИТФА по отношению к выбранным нами субстратам более региоспецифичен, нежели ФИА.

1.2. Реакции сужения 1,4-бенздиазепинового цикла под действием АИК с образованием производных хиназолина

Мы установили, что взаимодействие нозепама **(1)** с ФИТФА в среде ацетонитрила и последующая обработка реакционной смеси водным раствором Na_2CO_3 завершаются образованием натриевой соли 6-хлор-4-фенил-2-хиназолинкарбоновой кислоты **(15)** с выходом 47% (Схема 5), которая при подкислении разбавленной HCl дает 6-хлор-4-фенил-2-

хиназолинкарбоновую кислоту (**16**) с выходом 77% (**Метод Г**). Хиназолинкарбоновая кислота (**16**) также легко образуется из предварительно полученного нами 1,4-бенздиазепиндиона (**2**) при кипячении в разбавленной АсОН с высоким выходом (**Метод Д**). При взаимодействии нозепама (**1**) с ФИА в ацетонитриле при нагревании, в отличие от аналогичной реакции под действием ФИТФА, нами получен 6-хлор-4-фенилхиназолин-1Н-2-он (**17**) с выходом 47% (Схема 5). 1,2-Дигидрохиназолинон (**17**) под действием борогидрида натрия в этаноле легко превращен в 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинон (**18**).

Схема 5



Таким образом, резюмируя наши исследования, можно заключить, что фенилиодозокарбоксилаты – ФИТФА и ФИА – помимо участия в окислительных реакциях функционализации нозепама (**1**) с сохранением 1,4-бенздиазепинового цикла, являются также эффективными реагентами для сужения азепинового цикла.

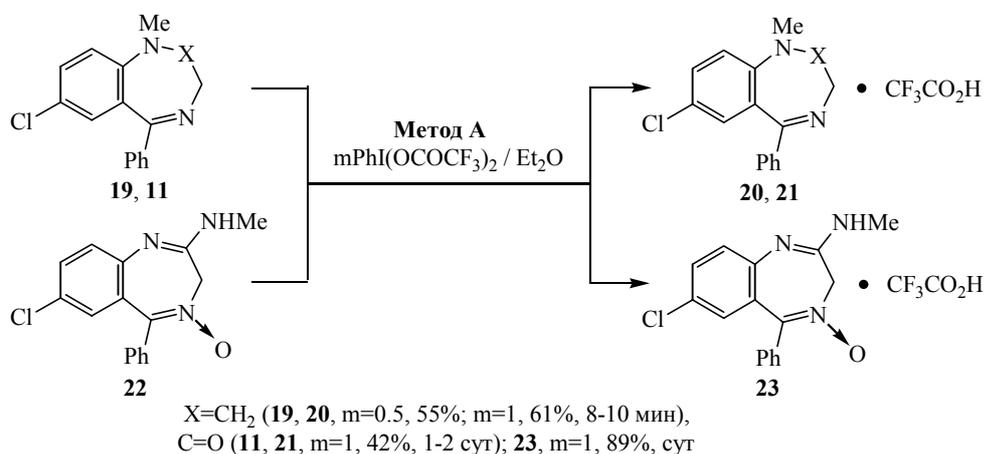
1.3. Реакции солеобразования 1,4-бенздиазепинов с использованием АИК

При изучении поведения некоторых 1,4-бенздиазепинов в присутствии АИК в неводных средах мы установили отличные от процессов окисления

превращения. Так, мы выяснили, что наличие у ФИТФА кислотной функции и основных свойств у 1,4-бенздиазепинов способствует образованию солевых аддуктов.

Например, известные транквилизаторы 7-хлор-1-метил-2,3-дигидро-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин (**мезапам**) (**19**), сибазон (**11**) и 7-хлор-2,3-дигидро-2-метиламино-5-фенил-1,4-бенздиазепин-4-оксид (**хлозепид**) (**22**) при взаимодействии с *m* эквивалентами ФИТФА в диэтиловом эфире легко образуют соответствующие трифторацетаты (**20**), (**21**) и (**23**) с хорошими выходами (**Метод А**) (Схема 6). Соединения (**20**), (**21**) и (**23**) также были получены встречными синтезами по реакции мезапама (**19**), сибазона (**11**) и

Схема 6



хлозепада (**22**) с ТФУК в том же растворителе с выходами 75, 82 и 94% соответственно (**Метод Б**). Сопоставление характеристик полученных разными способами веществ (**20**), (**21**) и (**23**) подтвердили их идентичность.

1.4. Исследование биологической активности* 7-хлор-5-фенил-1,4-бенздиазепинов (2) - (4)

Поскольку, синтезированные нами 1,4-бенздиазепины (2) – (4) представляют интерес как в качестве самостоятельных биологически актив-

*Данная часть работы выполнялась совместно с докторантом кафедры фармакологии СГМУ Ахмеджановым Р.Р., к.б.н., доцентом кафедры фармакологии СГМУ Матвеевко А.В. и аспиранткой кафедры физиологии человека и животных ТГУ Мелешко М.В.

ных соединений, так и в качестве вероятных метаболитов нозепама (1), мы исследовали вещества (2) – (4) на предмет индуцирующего и ингибирующего влияния в отношении монооксигеназной системы печени (МОСП) белых мышей. Экспериментальные данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о перспективности полученных на основе нозепама (1) и ФИТФА веществ (2) – (4) в качестве исходных структур для дальнейшего синтеза и поиска новых высокоактивных индукторов и ингибиторов цитохрома P-450 – модуляторов гомеостаза.

Таблица 2

Ферментиндуцирующая и ингибирующая активность соединений 2-4

Соединение	Продолжительность гексобарбиталового сна от контроля*, в %			
	Укорочение гексобарбиталового сна	Удлинение гексобарбиталового сна		
		Через 2 часа	Через 4 часа	Через 6 часов
2	60.0	170.0	120.0	96.0
3	54.0	145.0	111.0	98.0
4	55.0	158.0	115.0	94.0

* Контроль 100%

Определено влияние синтезированных нами соединений (2) – (4) и исходного нозепама (1) на двигательную активность (ДА) мышей. Полученные данные (Таблица 3) свидетельствуют о перспективности соединений (2) – (4) в качестве потенциальных транквилизаторов с различным профилем нейровегетотропной активности. Наиболее перспективным представляется соединение (4).

Таблица 3

Влияние 1,4-бенздиазепиновых соединений на двигательную активность мышей

Группа	Двигательная активность, у.е.	Наличие-отсутствие миорелаксации
контроль	160.4±38.8	-
1	109.9±33.7	+
2	173.5±22.3	++
3	143.5±20.1	-
4	92.8±18.4	+

2.1. Димеризация N-алкил- и N-арилалкилмочевин под действием ФИТФА

Мы обнаружили, что в реакциях N-алкил- и N-арилалкилмочевин с эквимольным количеством ФИТФА в метанольном растворе при кипячении в течение 3 ч образуются соответствующие бис(мочевино)метилены (**24**) – (**46**), выходы которых варьируются от умеренных до высоких. Отметим, что температуры плавления всех полученных соединений значительно выше, чем у исходных N-монозамещенных мочевины.



R¹=H, R²=Et, R³=Et (**24**, 82%); H, Pr, Pr (**25**, 84%); H, Me, i-Pr (**26**, 62%);
H, Me, n-Bu (**27**, 61%); H, C₅H₁₁, C₅H₁₁ (**28**, 44%); H, Me, C₆H₁₃ (**29**, 21%);
H, Et, CH₂Ph (**30**, 5%); Me, Me, Me (**31**, 69%)



R¹=H, Ar=Ph (**32**, 57%); Me, Ph (**33**, 52%); Me, 4-Tol (**34**, 57%); Et, Ph (**35**, 57%);
n-Pr, Ph (**36**, 61%); i-Pr, Ph (**37**, 57%); n-Bu, Ph (**38**, 48%); i-Bu, Ph (**39**, 71%); CH₂Ph, Ph (**40**, 38%);
CH₂CH₂Ph, Ph (**41**, 66%); Ph, Ph (**43**, 86%); Ph, m-ClC₆H₄ (**44**, 82%); Ph, o-IC₆H₄ (**45**, 64%);
m-MeC₆H₄, p-MeC₆H₄ (**46**, 58%)

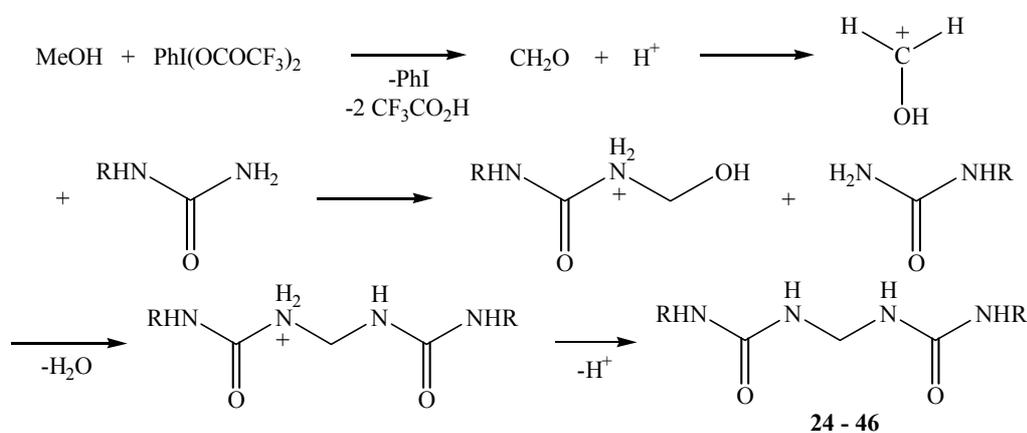
Доказательством того, что в условиях найденной реакции доминирующим процессом является промежуточное окисление метанола до формальдегида служит то, что отдельные бис(мочевино)метилены были получены встречным синтезом по реакции N-монозамещенных мочевины с формальдегидом в инертном растворителе при добавлении каталитических количеств соляной кислоты.

Для ИК-спектров бис(N-мочевино)метиленов (**24**) – (**46**) характерно присутствие полос валентных колебаний NH-групп в области 3423-3284 см⁻¹, интенсивных полос поглощения CO-групп в узком интервале 1640-1621 см⁻¹. Химсдвиг метиленовых протонов (выраженный триплет) синтезированных

соединений **(24)** – **(46)** находится в интервале 4.58-4.42 м.д. (спектр ПМР, DMSO-d₆).

На основе полученных экспериментальных данных мы предположили следующий путь превращений N-алкил- и N-арилалкилмочевин в метанольном растворе в присутствии АИК (Схема 7): первоначально генерируемый из метанола под действием ФИТФА в условиях кипячения формальдегид взаимодействует с N-алкил-/N-арилалкилмочевинами с образованием соответствующих N'-метилольных производных, а последние в результате каталитического действия образующейся в реакционной массе

Схема 7

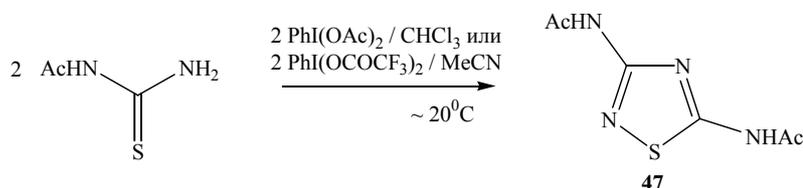


ТФУК конденсируются с N-монозамещенными мочевинами, приводя к синтезу целевых бис(N-алкилмочевино)метиленов **(24)** – **(46)**. Как следует из предложенного механизма (Схема 7), для осуществления процесса димеризации оптимальным является соотношение реагентов: N-монозамещенная мочевина : ФИТФА = 1 : 0.5. Однако, учитывая, что образующийся формальдегид летуч (газ), и к тому же реакция ведется при нагревании, то двукратный избыток окислителя по большому счету оправдан (реагенты смешивались в эквимольных соотношениях), т.к. позволяет поддерживать необходимую концентрацию альдегида в реакционной массе, сдвигая тем самым равновесие реакции в сторону образования целевых димерных соединений **(24)** – **(46)**.

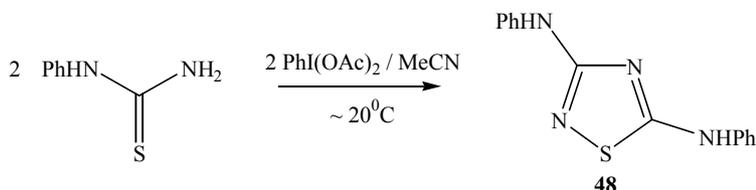
Таким образом, мы установили, что N-монозамещенные (N-алкил- и N-арилалкил-) мочевины в присутствии ФИТФА в метанольном растворе конденсируются с образующимся *in situ* формальдегидом, приводя к синтезу соответствующих бис(N-мочевино)метиленов.

2.2. Азациклизация некоторых тиомочевин под действием АИК с образованием 1,2,4-тиадиазолов

Нами впервые установлено, что ацетилтиомочевина (АТМ) в присутствии эквимольных количеств ФИА в хлороформе или ФИТФА в ацетонитриле подвергается окислительной циклизации с образованием 3,5-диацетиламино-1,2,4-тиадиазола (**47**) с выходами 41% и 37% соответственно.

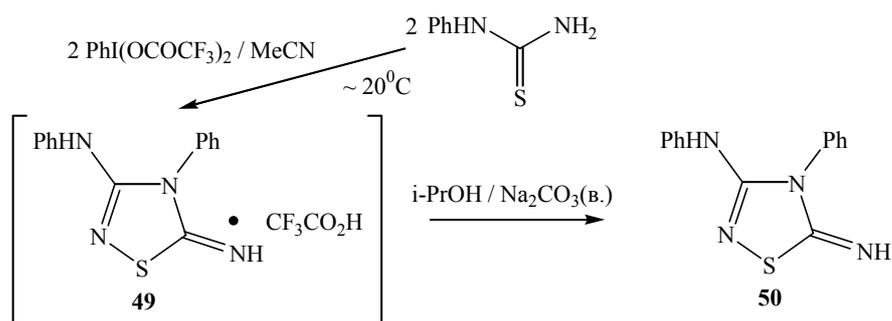


Вместе с тем, мы нашли, что фенилтиомочевина (ФТМ) только в присутствии ФИА подвергается азациклизации с образованием 3,5-дианилино-1,2,4-тиадиазола (**48**) с выходом 55%.



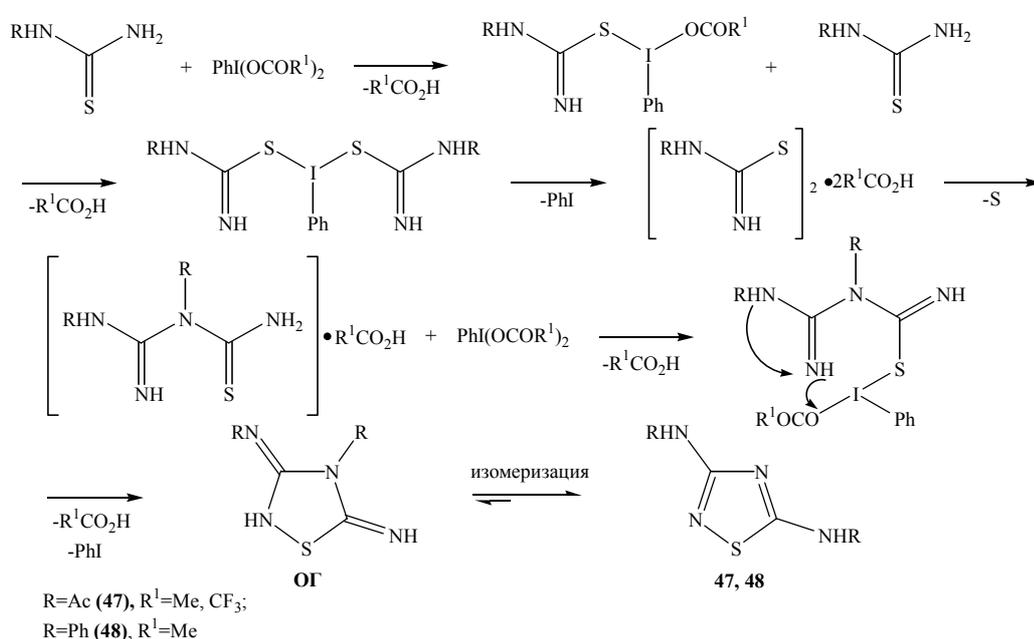
В отличие от превращения ФТМ под действием ФИА, аналогичная реакция под действием ФИТФА (Схема 8) приводит к образованию соли (**49**), которая без предварительного выделения при добавлении водного Na_2CO_3 дает 4-фенил-3-анилино-5-имино-1,2,4-тиадиазол (**50**).

Схема 8



На наш взгляд, образование 1,2,4-тиадиазолов (47) и (48) с участием АИК протекает по Схеме 9. Первоначально под действием АИК N-замещенные тиомочевины через стадию образования соединений поливалентного иода, димеризуются до симм-ди-R-дитиоформаமிдинов, которые с отщеплением атома серы легко превращаются в N-R-N-R-амидинотиомочевины. Эти вещества далее при иницировании АИК циклизируются до оснований Гектора (ОГ), а последние подвергаются изомеризации до конечных 1,2,4-тиадиазолов (47) и (48).

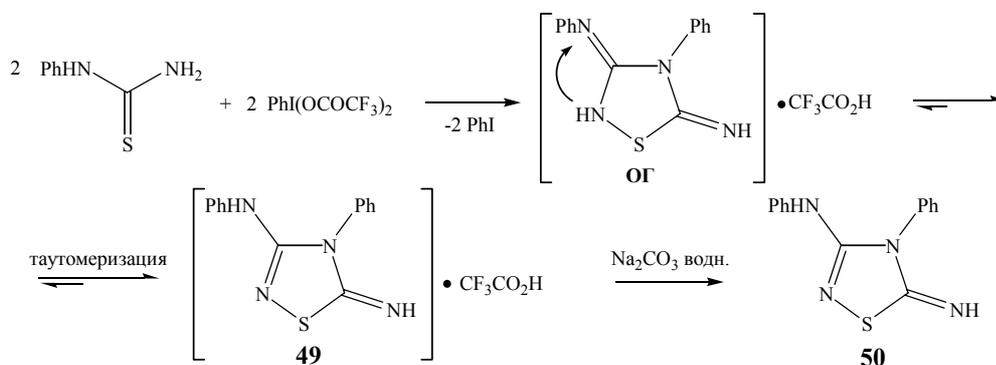
Схема 9



Процесс окисления ФТМ с использованием ФИТФА осуществляется несколько по иному пути (Схема 10), т.к. в этом случае не происходит образования соединения (48). Безусловно, это связано с накоплением в реакционной массе сильной ТФУК, способствующей протонизации промежуточных продуктов, вследствие чего, процесс окислительной азациклизации останавливается на одной из стадий, а именно - на стадии образования 4-фенил-3-фенилимино-5-имино-1,2,4-тиадиазолидина (ОГ), легко дающего соль с ТФУК. Интересно, что в виде протонированной формы ОГ все же подвергается таутомерному превращению с образованием более устойчивого трифторацетата (49). Тем самым, ТФУК выполняет защитную

функцию, препятствуя процессам изомеризации ОГ до 1,2,4-тиадиазола (**48**). Следовательно, специфичное поведение ФИТФА по отношению к ФТМ обусловлено основными свойствами интермедиатов, возникающих в процессе окислительной реакции с участием данного реагента.

Схема 10



Таким образом, резюмируя результаты наших исследований, можно утверждать, что N-монозамещенные тиомочевины под действием АИК подвергаются процессам азациклизации с образованием производных 1,2,4-тиадиазола. При этом, мы впервые использовали АИК в качестве окислительных реагентов для N-монозамещенных тиомочевин. В реакции ФТМ с ФИТФА нами получен ранее неизвестный 4-фенил-3-анилино-5-имино-1,2,4-тиадиазол (**50**).

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследованы реакции АИК с 1,4-бенздиазепиновыми транквилизаторами и производными мочевины. Выявлена перспективность применения АИК как многоцелевых реагентов для окислительной функционализации 1,4-бенздиазепинов и мочевины.

2. Найдено, что АИК являются удобными и эффективными реагентами окислительной трансформации 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов, при этом, установлено образование как продуктов с сохранением 1,4-бенздиазепинового цикла - 7-хлор-5-фенил-1Н-1,4-бенздиазепин-2,3-дионон и 7-хлор-2-алкокси-5-фенил-1,4-бенздиазепин-3-онов, так и продуктов его сужения – производных хиназолина.

3. Показано, что реакция 1,4-бенздиазепинов с ФИТФА или с ТФУК в диэтиловом эфире завершается образованием соответствующих трифторацетатов, а не продуктов окислительного превращения.

4. Разработан метод синтеза бис(N-мочевино)метиленов с хорошими выходами на основе реакции ФИТФА и N-монозамещенных мочевины в метаноле.

5. Открыта реакция внутримолекулярной азациклизации N-монозамещенных тиомочевин под действием АИК с образованием 1,2,4-тиадиазолов с хорошими выходами.

6. Среди синтезированных с помощью АИК 1,4-бенздиазепинов выявлены соединения, обладающие выраженным транквилизирующим и миорелаксантным эффектами в отношении ЦНС, а также - ферментиндуцирующей и ферментингибирующей активностью в отношении монооксигеназной системы печени.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. E. Mamaeva, A. Bakibaev The functionalization of some tranquilizer under the influence of [bis(trifluoro)acetoxyiodo]benzene (BTI) with conservation of 1,4-benzodiazepin cycle // Proceedings of the 4th Korea-Russia International Symposium of Science and Technology. – University of Ulsan, Republic of Korea, 2000 (электронная версия, CD: as8-17.pdf)
2. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев Региоселективные реакции арилидозокарбоксилатов с транквилизаторами 1,4-бенздиазепинового ряда // Материалы 1-ой Всерос. конференции по химии гетероциклов, г.Суздаль, 19-23 сентября 2000г., С. 71
3. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев Использование соединений поливалентного иода в синтезе азотсодержащих гетероциклов // Изв. вузов. Химия и хим. технология - 2000. - Т. 43, № 3. - С. 53-64 (обзор)
4. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев Неожиданная димеризация N-арилалкилмочевин под действием фенилиодозотрифторацетата в метанольном

- растворе // Изв. вузов. Химия и химич. технология – 2000. - Т. 43, № 3 - С. 107-108
5. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев Арилидозокарбоксилаты – мягкие и региоселективные реагенты для окислительных превращений 1,4-бенздиазепинов // Материалы научно-практической конференции «Химия и химическая технология на рубеже тысячелетий», Томск, 3-4 октября, 2000, Т. 2, Томск, С. 77-80
 6. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев Функционализация некоторых транквилизаторов на примере нозепама под действием арилидозокарбоксилатов с сужением 1,4-бенздиазепинового цикла // Тезисы докладов молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, 2-6 апреля 2001, Екатеринбург 2001, С. 173
 7. Е.А. Мамаева, А.А. Бакибаев, Р.Р. Ахмеджанов Новые реакции 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2Н-1,4-бенздиазепин-2-она с фенилидозокарбоксилатами в полярных органических растворителях // Материалы 1-ой Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов", Москва, 2001, 9-12 октября, Азотистые гетероциклы и алкалоиды: Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, М.: «Иридиум-пресс», 2001, Т.1, С. 403-408
- Е.А. Мамаева, А.А. Bakibaev, R.R. Akhmedzhanov New reactios of 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one with [bis(acyloxy)iodo]benzene in polar organic solvents // Nitrogen-containing heterocycles and alkaloids: Chemistry of biologically active of synthetic and natural compound (CBC), Moskow: Iridium Press, 2001, Vol. 1, P. 376-380