

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  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – спектроскопии, масс-спектрометрии, а также другие методы анализа.

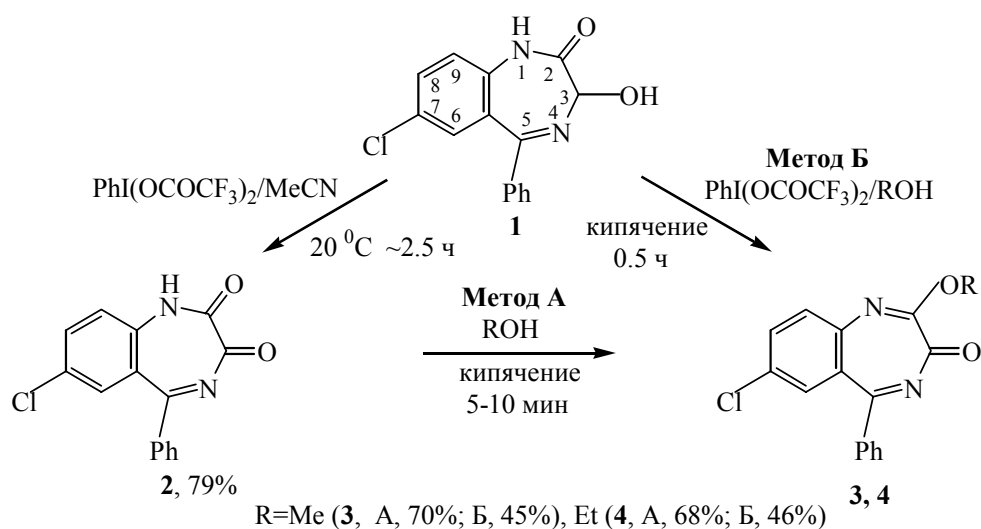
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

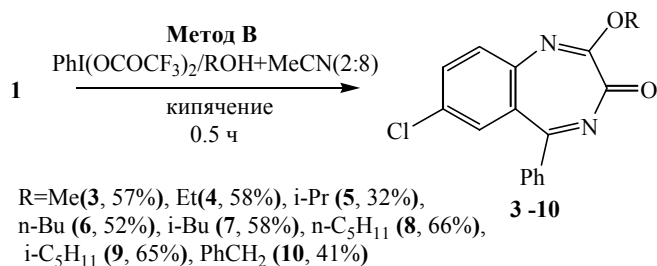
Мы впервые показали, что реакция 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2H-1,4-бенздиазепин-2-она - нозепама (**1**) с ФИТФА в мягких условиях (при комнатной температуре) в среде ацетонитрила завершается образованием 7-хлор-5-фенил-1H-1,4-бенздиазепин-2,3-диона (**2**) с выходом 79% (Схема 1). Установлено,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



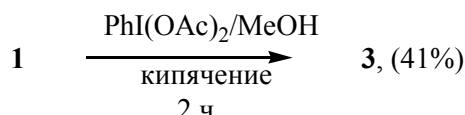
Модификация **Метода Б**, связанная с добавлением в реакционную среду ацетонитрила (спирт:ацетонитрил=2:8), позволила успешно получить другие 2-алкоксипроизводные **(5) – (10)** (**Метод В**), синтез которых по **Методу Б** оказался невозможным.



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  $1236\text{ см}^{-1}$ .

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  $C^3=O$ .

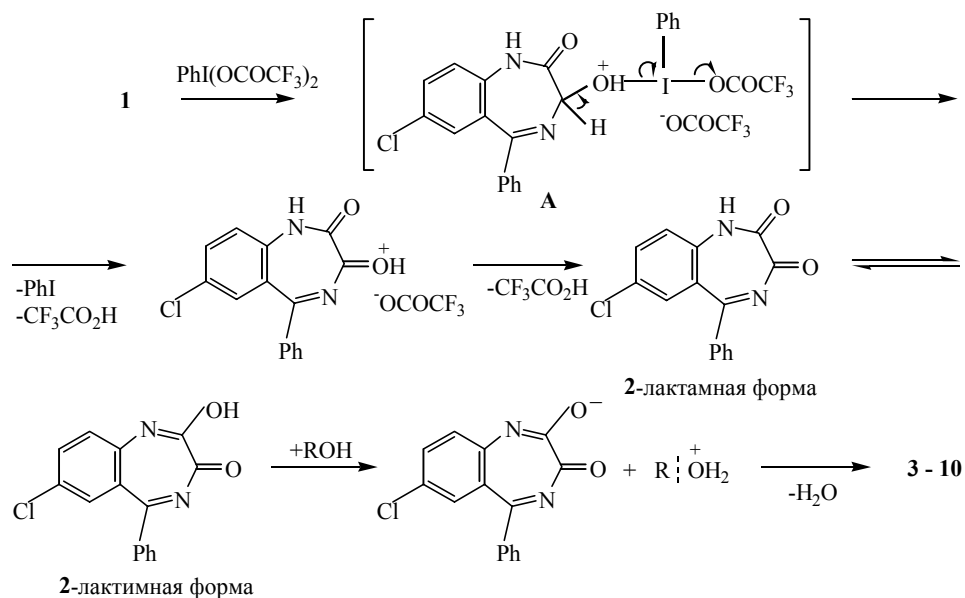
Сравнение поведения других АИК в спиртовых растворах по отношению к нозепаму (**1**), показало, что ФИА, в отличие от ФИТФА, лишь в метаноле способствует образованию метоксипроизводного (**3**), но за более



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

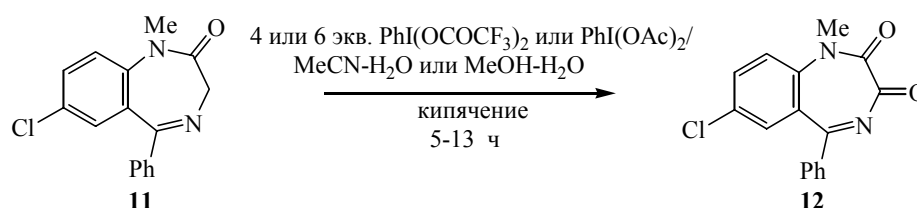


между субстратом и реагентом. Данный гипотетически существующий интермедиат **A** на основе нозепама (**1**) и ФИТФА, далее, в зависимости от используемого растворителя, после элиминирования иодбензола и трифторуксусной кислоты (ТФУК) дает соединение (**2**) – в случае ведения

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 <sub>пл</sub> , °С
4 ФИА	MeCN-H <sub>2</sub> O	8.0	48	72-74
	MeOH-H <sub>2</sub> O	5.0	45	
6 ФИА	MeCN-H <sub>2</sub> O	13.0	68	
	MeOH-H <sub>2</sub> O	6.0	71	
4 ФИТФА	MeCN-H <sub>2</sub> O	5.0	79	
	MeOH-H <sub>2</sub> O	4.5	45	
6 ФИТФА	MeCN-H <sub>2</sub> O	5.5	72	
	MeOH-H <sub>2</sub> O	6.5	62	

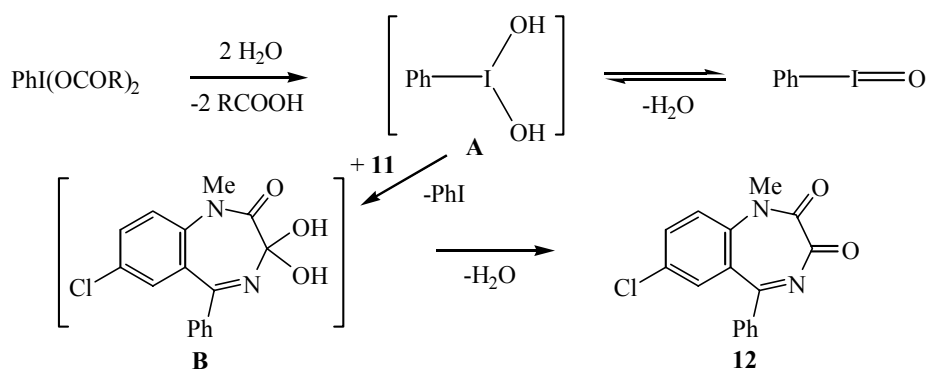
Из данных таблицы 1, становится очевидно, что в присутствии 4-х кратного избытка АИК лучшие выходы достигнуты с применением ФИТФА,



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

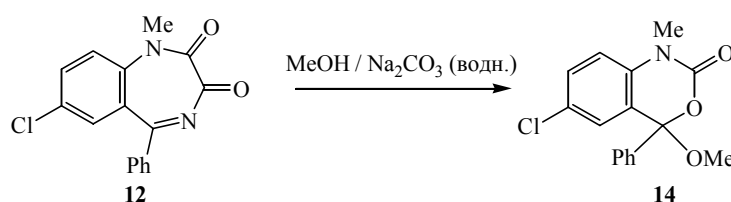
Нами предложена вероятная схема образования 1,4-бенздиазепиндиона (**12**) (Схема 3), согласно которой первоначально происходит гидролиз АИК до иодозобензола и соответствующих карбоновых кислот. Каталитическое

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**).

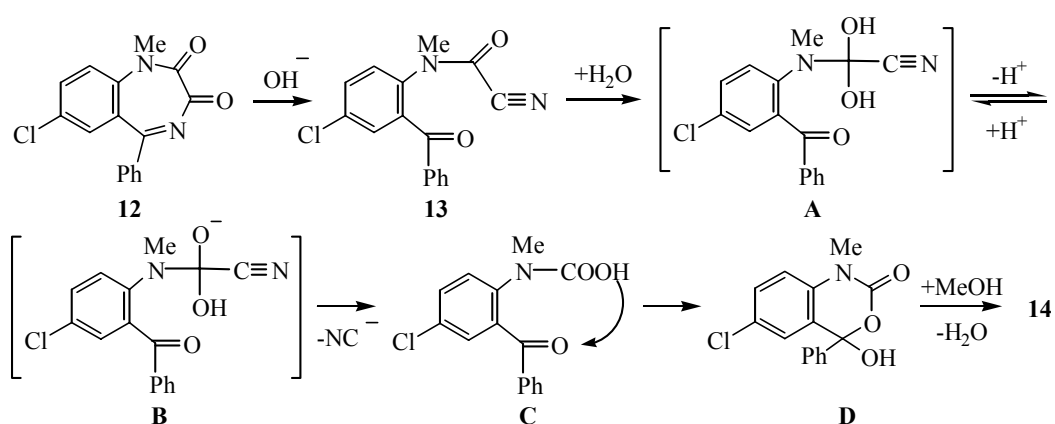
Изучая поведение 1,4-бенздиазепиндиона (**12**) в основных средах, мы обнаружили, что его метанолиз в водном  $Na_2CO_3$  неожиданно легко завершается образованием 1-метил-4-фенил-4-метокси-бенз[3,1-b]оксазин-2-она (**14**) с выходом 77%. Легкость этого превращения свидетельствует о



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  $\alpha$ -кетонитрила **(13)**, гидролиз которого, в отличие от обычных нитрилов, не приводит к соответствующей  $\alpha$ -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



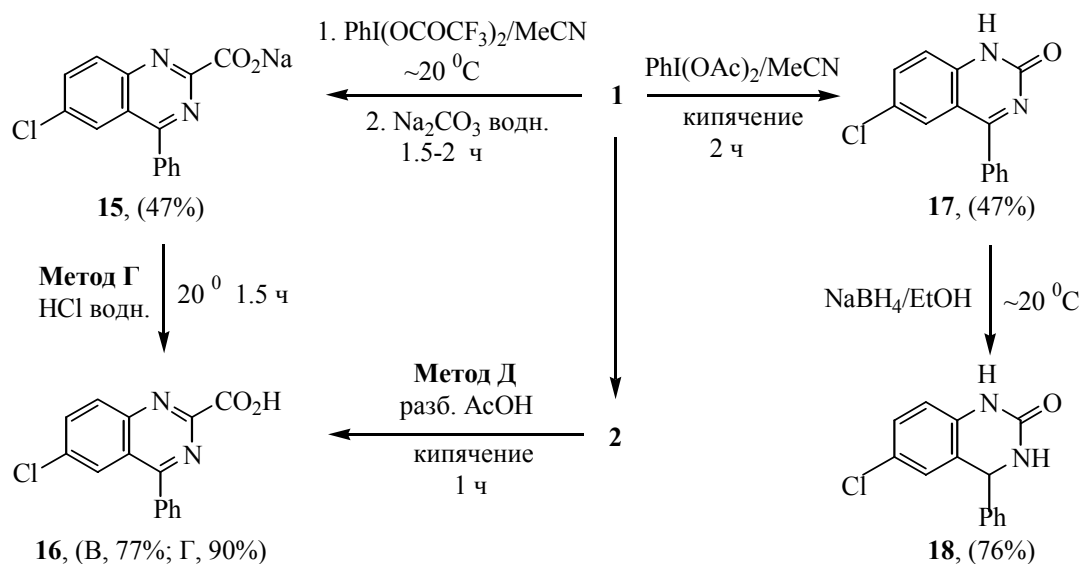
Таким образом, полученные нами результаты синтеза соединений **(2)** – **(10)** и **(12)** свидетельствуют о перспективности применения АИК для окислительных трансформаций 1,4-бенздиазепин-2-онов **(1)** и **(11)**, а также их близких аналогов, с сохранением семичленного цикла. Отметим, что ФИТФА по 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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  завершаются образованием натриевой соли 6-хлор-4-фенил-2-хиназолинкарбоновой кислоты **(15)** с выходом 47% (Схема 5), которая при подкислении разбавленной  $\text{HCl}$  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.

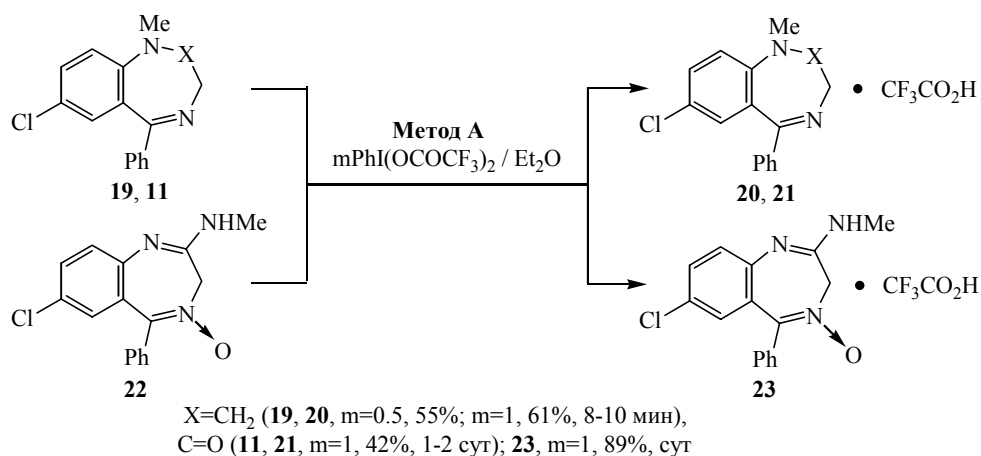
### 1.3. Реакции солеобразования 1,4-бенздиазепинов с использованием АИК

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
<b>2</b>	60.0	170.0	120.0	96.0
<b>3</b>	54.0	145.0	111.0	98.0
<b>4</b>	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).

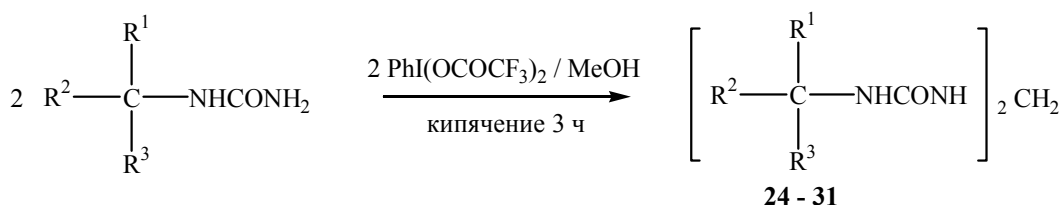
Таблица 3

**Влияние 1,4-бенздиазепиновых соединений на двигательную активность мышей**

Группа	Двигательная активность, у.е.	Наличие-отсутствие миорелаксации
контроль	160.4±38.8	-
<b>1</b>	109.9±33.7	+
<b>2</b>	173.5±22.3	++
<b>3</b>	143.5±20.1	-
<b>4</b>	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 эквимолярным 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.



R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Et, R<sup>3</sup>=Et (**24**, 82%); H, Pr, Pr (**25**, 84%); H, Me, i-Pr (**26**, 62%);  
H, Me, n-Bu (**27**, 61%); H, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (**28**, 44%); H, Me, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (**29**, 21%);  
H, Et, CH<sub>2</sub>Ph (**30**, 5%); Me, Me, Me (**31**, 69%)



R<sup>1</sup>=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%); CH<sub>2</sub>Ph, Ph (**40**, 38%);  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, Ph (**41**, 66%); Ph, Ph (**43**, 86%); Ph, m-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**44**, 82%); Ph, o-IC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**45**, 64%);  
m-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**46**, 58%)

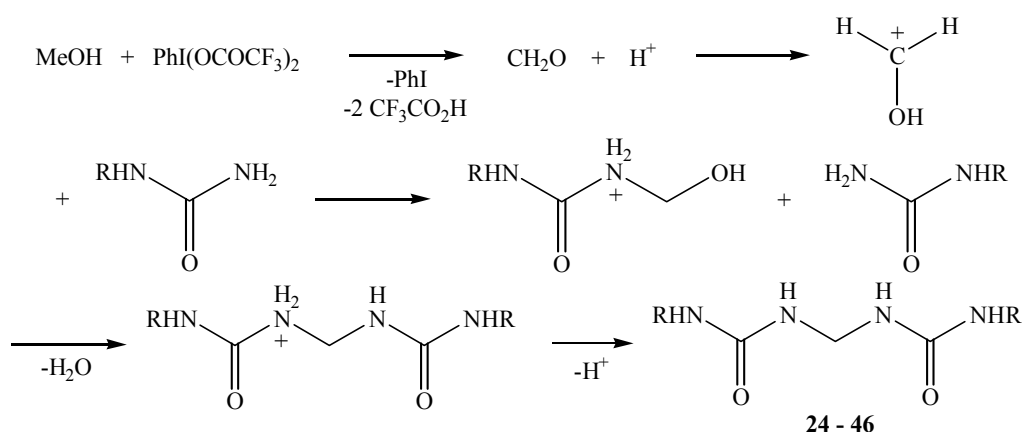
Доказательством того, что в условиях найденной реакции доминирующим процессом является промежуточное окисление метанола до формальдегида служит то, что отдельные бис(мочевино)метилены были получены встречным синтезом по реакции N-монозамещенных мочевины с формальдегидом в инертном растворителе при добавлении 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<sup>-1</sup>, интенсивных полос поглощения СО-групп в узком интервале 1640-1621 см<sup>-1</sup>. Химсдвиг метиленовых протонов (выраженный триплет) синтезированных

соединений **(24)** – **(46)** находится в интервале 4.58-4.42 м.д. (спектр ПМР, DMSO-d<sub>6</sub>).

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

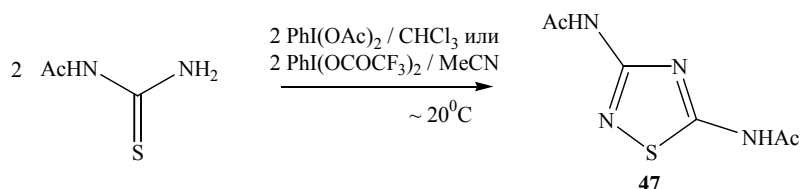


ТФУК конденсируются с N-монозамещенными мочевинами, приводя к синтезу целевых бис(N-алкилмочевино)метиленов **(24)** – **(46)**. Как следует из предложенного механизма (Схема 7), для осуществления процесса димеризации оптимальным является соотношение реагентов: N-монозамещенная мочевина : ФИТФА = 1 : 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)**.

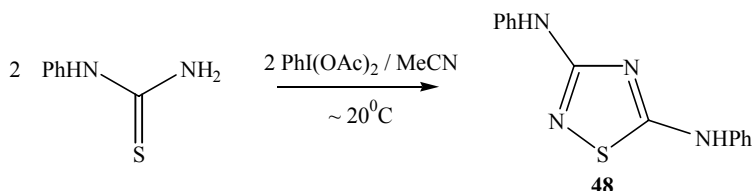
Таким образом, мы установили, что N-монозамещенные (N-алкил- и N-арилалкил-) мочевины в присутствии ФИТФА в метанольном растворе конденсируются с образующимся *in situ* формальдегидом, приводя к синтезу соответствующих бис(N-мочевино)метиленов.

## 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.

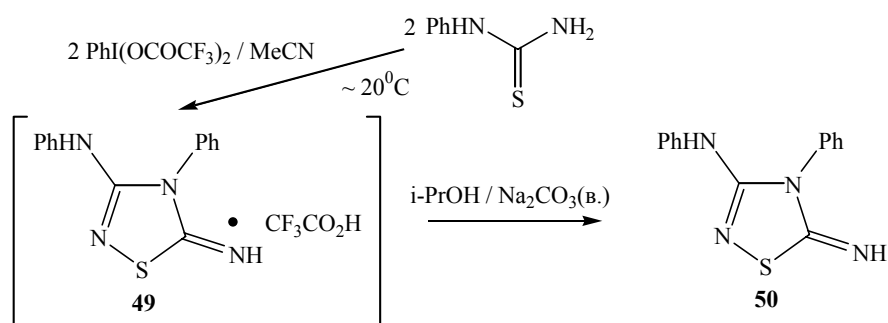


Вместе с тем, мы нашли, что фенилтиомочевина (ФТМ) только в присутствии ФИА подвергается азациклизации с образованием 3,5-дианилино-1,2,4-тиадиазола (**48**) с выходом 55%.



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  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  дает 4-фенил-3-анилино-5-имино-1,2,4-тиадиазол (**50**).

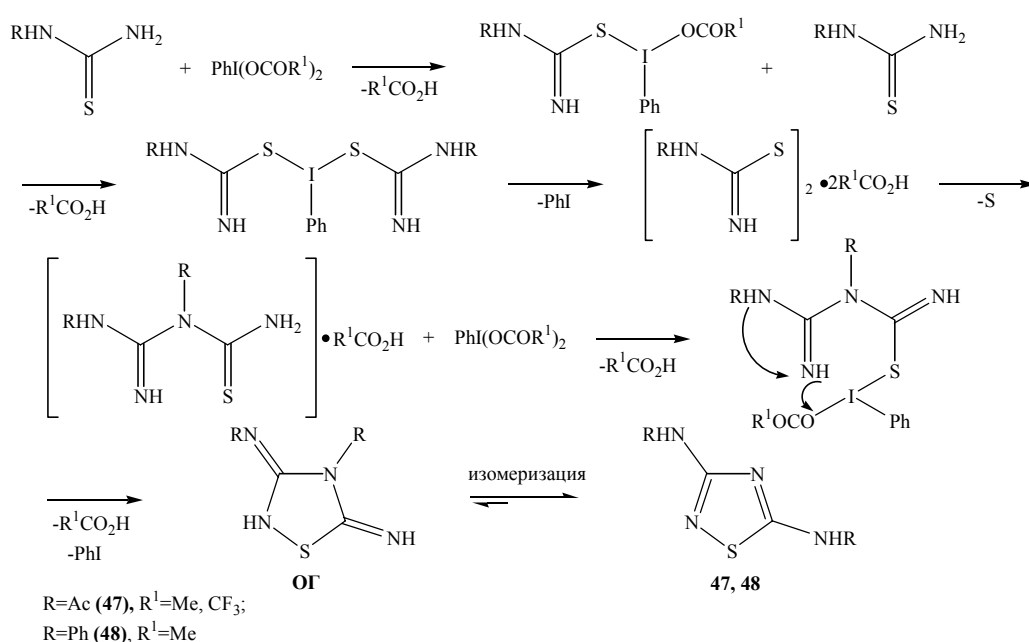
Схема 8





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)**.

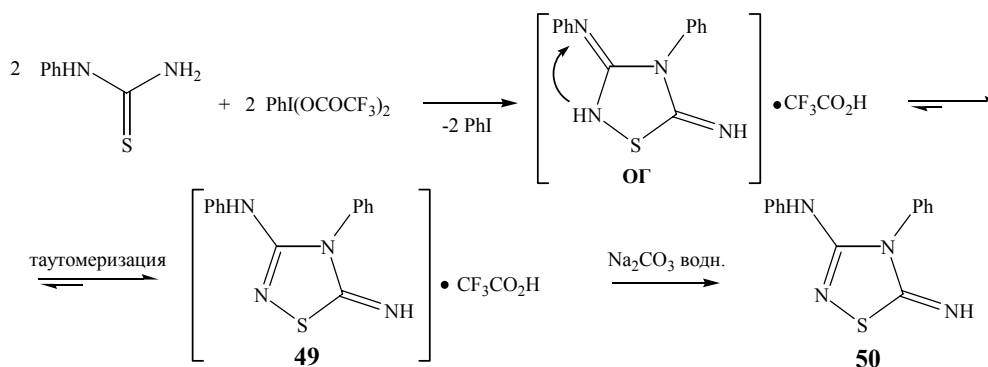
Схема 9



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 мочевинов 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 миорелаксantным 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 фенилидозотрифторацетата 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-бенздиазепаинового 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