

Г. В. Федорова, Ю. Е. Шапиро, Э. И. Иванов,
А. В. Мазепа, С. П. Краснощекая

НОВАЯ РЕАКЦИЯ БЕНЗОКРАУНЗАМЕЩЕННЫХ 5-АМИНО-4-ИМИДАЗОЛКАРБОКСАМИДОВ, ПРИВОДЯЩАЯ К КОНДЕНСИРОВАННЫМ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИМ СИСТЕМАМ

Описана новая реакция циклизации 5-амино-4-имидазолкарбоксамидов, содержащих в качестве заместителя в положении 1 бензокраунэфиры, при действии азотной кислоты протекающая по аминогруппе имидазольного цикла и бензольному кольцу макротетрациклического фрагмента, вместо ожидаемого замыкания триазинового цикла с образованием 2-азааналога пурина — 1-*R*-имидазо[4,5-*d*]триазин-4-она, где *R* — остаток бензо-12-краун-4 или бензо-15-краун-5.

Гетероциклическая система, сочетающая пуриновое ядро с макроциклическим фрагментом краун-эфира, интересна не только с точки зрения молекулярного дизайна, поскольку в ней природный объект и чисто синтетический объединены в единое целое [1], но и как потенциальное физиологически активное вещество, обладающее комплексообразующими свойствами [2].

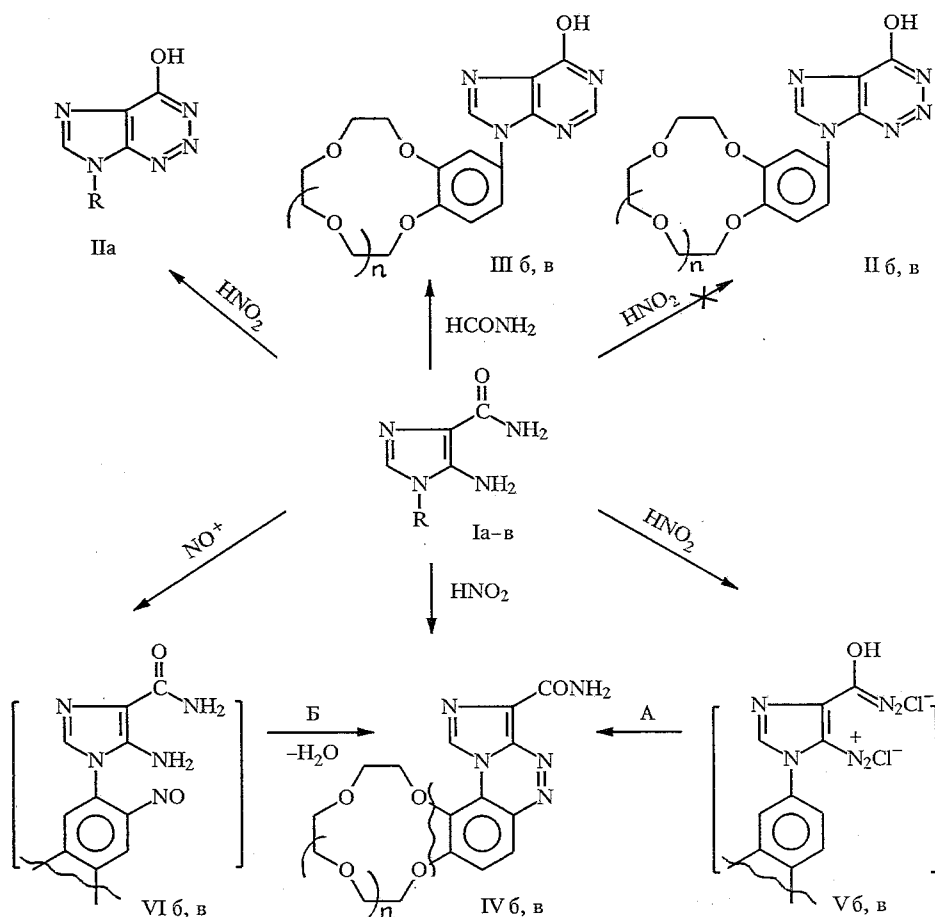
Хорошо известно, что 5-амино-4-аминокарбонилимидазолы типа Ia при взаимодействии с формамидом образуют производные гипоксантина [3], а при действии HNO_2 — соответствующие имидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазины II — азааналоги пурина [4].

Методами спектроскопии ПМР и масс-спектрометрии установлено, что в случае карбоксамидов (Iб,в), содержащих в положении 1 имидазольного кольца фрагмент бензокраунэфира, взаимодействие с формамидом приводит к ожидаемым пуринам (IIIб,в), но «нормальное» протекание реакции с азотистой кислотой радикально изменяется: вместо ожидаемых имидазо[4,5-*d*]-1,2,3-триазинов (IIб,в) нами с хорошими выходами были получены имидазо[5,1-*c*]-1,2,4-триазино[5,6-*d*]бензокраун-эфиры (IVб,в). Образование последних может быть объяснено на основании известных данных работы [5] повышенной чувствительностью фениленовых колец аминобензокраунэфиров к электрофильной атаке.

Несмотря на то, что теоретически существуют два различных пути образования структур IVб,в: либо первоначальное диазотирование с образованием диазониевых солей (Vб,в) с последующим азосочетанием по фениленовому кольцу (путь А), либо первоначальное нитрозирование фениленового кольца с образованием нитрозопроизводных (VIб,в) и дальнейшей их внутримолекулярной конденсацией в конечные продукты (путь Б). Авторы отдают предпочтение варианту А на том основании, что даже нитрование аминобензокраун-эфиров требует более жестких условий, а NO_2^+ , как известно, является более сильным электрофилом в реакциях замещения в ароматическое ядро, чем NO^+ [6, 8]. Подтверждением этому служит тот факт, что в случае *n*-замещенных анилинов и алкоксибензолов, нитрование которых протекает достаточно легко, нитрозирование затруднено и идет неоднозначно [6].

Синтез производных IVб,в протекает гладко, в мягких условиях (действие HNO_2 при 0 °С и последующий подъем температуры до комнатной в течение 1,5 ч), выходы почти количественные.

Спектры ПМР полностью подтверждают строение продуктов IVб,в. Сигналы протонов тетрациклических конденсированных систем 4-амино-



I—VI a R = H, CH₃, рибофуранозил; б R = бензо-12-краун-4-ил; в R = бензо-15-краун-5-ил

карбонилимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазино[5,6-*d*]бензо-12-краун-4 и 4-аминокарбонилимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазино[5,6-*d*]бензо-15-краун-5 сдвинуты в слабое поле относительно сигналов имидазольного протона и протонов бензольного кольца бициклической системы пуринов IIIб,в. Например, сигналы протонов для производного IIIб в растворе ДМСО-*D*₆: 8,12 (1H, с, 8-H), 7,25...7,50 (3H, м, H_{Ph}), а для IVб: 9,25 (1H, с, 8-H), 8,22 (1H, с, H_{Ph}), 8,30 (1H, с, H_{Ph}); мультиплет ароматических протонов краунсодержащего пурина IIIб в соединении IVб заменяется синглетными сигналами двух протонов в *п*-положении бензольного ядра. Сигналы амидных протонов — уширенные синглеты в области 7,80...7,92 м. д.

В ИК спектрах соединений IVб,в сохраняются полосы валентных колебаний NH-группы в области 3400 см⁻¹ и полосы амид I и амид II (1680 и 1530 см⁻¹ соответственно) исходных бензокраунзамещенных имидазолов Ib,в. Физико-химические характеристики синтезированных соединений и выход продуктов представлены в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре Specord IR-75 в вазелиновом масле. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Varian MAT-2 при ионизирующем напряжении 70 эВ и температуре, превышающей температуру плавления анализируемых веществ. Молекулярные массы, установленные масс-спектрометрически, соответствуют рассчитанным. Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker AM-250 при 250 МГц в ДМСО-*D*₆, внутренний стандарт ТМС.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	M ⁺	T _{пл} , °C	Время реакции, ч	Спектр ПМР, δ, м.д.	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Выход, %
Iб	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₅	348	165	22	8,06 (1H, с, =CH _{имид}); 6,99...7,20 (3H, м, H _{Ph}); 6,90 (1H, уш.с, CONH ₂); 6,82 (1H, уш.с, CONH ₂); 5,76 (2H, уш.с, NH ₂)	3410, 3310 (NH); 2990 (CH _{аром.}); 2880 (OCH); 2840 (CH ₂); 1700 (C=O _{амид I}); 1630 (CO _{амид II}); 1580 (NH); 1450 (C=C _{аром.}); 1220 (NH); 1150 (C-O).	72
IIIб	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₅	358	261	8,5	12,50 (1H, с, OH); 8,46 (1H, с, -CH _{пирим.}); 8,12 (1H, с, CH _{имид}); 6,5...7,25 (3H, м, H _{Ph})	3050 (CH _{аром.}); 2900 (CH ₂); 1660 (C=C _{аром.}); 1590 (C=C _{аром.}); 1500 (C=C _{аром.}); 1110 (C-O)	80
IVб	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₅	359	312	1,5	9,25 (1H, с, =CH _{имид}); 8,30 (1H, с, H _{Ph}); 8,22 (1H, с, H); 7,93 (1H, уш.с, -CONH ₂); 7,71 (1H, уш.с, -CONH ₂); 3,24...4,50 (12H, м, CH ₂ O)	3360 (NH); 3080 (CH _{аром.}); 2900 (OCH); 2870 (CH); 1680 (CO _{амид I}); 1630 (C=O _{амид II}); 1600 (NH); 1530 (C=C _{аром.}); 1430 (CH ₂); 1250 (NH); 1150 (C-O); 900 (C=C _{аром.})	92
IVв	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₆	403	308	1,5	9,27 (1H, с, =CH _{имид}); 8,09 (1H, с, H _{Ph}); 8,07 (1H, с, H _{Ph}); 7,93 (1H, уш.с, NH ₂); 7,69 (1H, уш.с, NH ₂); 2,63...4,37 (16H, м, CH ₂ O)	3400 (NH); 3110 (CH _{аром.}); 1680 (C=O _{амид I}); 1600 (C=O _{амид II}); 1530 (C=C _{аром.}); 1430 (CH ₂); 1260 (NH); 1130 (C-O); 800 (C=C _{аром.})	90

Индивидуальность соединений Iб,в, IIIб,в, IVб,в и ход синтеза контролировались методом ТСХ. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системах CHCl₃—MeOH, 8:1 и 5:1. Продукты IVб,в флуоресцируют в УФ лучах ярко-желтым свечением.

Результаты анализа синтезированных соединений на С, Н, N соответствуют вычисленным.

1-(4-Бензо-15-краун-5)ил-5-амино-4-аминокарбонилимидазол Iв и 9-(4-бензо-15-краун-5)ил-6-оксипурин IIIв описаны в работе [9].

1-(4-Бензо-12-краун-4)ил-5-амино-4-аминокарбонилимидазол (Iб). Обработку реакционной смеси, полученной по методике работы [7] в течение 7 ч, производят следующим образом: после охлаждения и отстаивания 15 ч осадок Iб отфильтровывают, фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении, остаток растворяют в воде, выпавший осадок Iб объединяют с первым, промывают водой, ацетонитрилом, перекристаллизовывают из этанола.

4-Аминокарбонилимидазо[5,1-с]-1,2,4-триазино [5,6-а] бензо-12-краун-4 (IVб). К охлажденному раствору 0,2 г (0,00057 моль) Iб в 1,7 мл 6н. HCl при 0 °C добавляют при перемешивании одной порцией раствор 0,1 г (0,0014 моль) NaNO₂ в 10 мл H₂O. Реакционную смесь выдерживают при 0 °C 10 мин, затем доводят температуру до комнатной и перемешивают еще 1 ч. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают на ротаторном испарителе и перекристаллизовывают из спирта. Для получения аналитического образца продукт очищают на колонке с Al₂O₃, элюент хлороформ. Для полноты извлечения продукта из реакционной смеси маточник упаривают на ротаторном испарителе и остаток после промывания водой также очищают колоночной хроматографией.

4-Аминокарбонилимидазо [5,1-с]-1,2,4-триазино [5,6-d]бензо-15-краун-5 (IVв) получают аналогично соединению IVб.

9-(4-Бензо-12-краун-4)ил-6-оксипурин (Шб). Кипятят 0,4 г (0,004 моль) Ia в избытке (6 мл) свежеперегнанного формамида на масляной бане при 185 °С в течение 5 ч. Формамид отгоняют при пониженном давлении, реакционную смесь выливают на лед, продукт Шб отфильтровывают, очищают кипячением в метаноле с активированным углем. Для получения аналитического образца соединение Шб перекристаллизовывают из этанола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holy P., Belogradsky M., Stibor I., Kondelka J., Saman D., Hodacova J., Holy A., Zavada J. // Coll. — 1987. — Vol. 52, N 12. — P. 2971.
2. Иванова Э. И., Федорова Г. В., Ясинская О. Г., Мусиенко А. Н., Иванова В. В., Мазепа А. В., Куншенко Б. В. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 9. — С. 66.
3. Гетероциклические соединения / Под ред. Р. Эльдерфилда. — М.: Мир, 1969. — Т. 8. — С. 193.
4. Panzica R. P., Townsend L. B. // J. Heterocycl. Chem. — 1972. — Vol. 9, N 3. — P. 623.
5. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Оллиса. — М.: Химия, 1981. — Т. 1. — С. 382.
6. Химия нитро- и нитрозосоединений / Под ред. Г. Фойера. — М.: Мир, 1972. — С. 164.
7. Sen A. K., Ray S. // Indian J. Chem. — 1976. — Vol. 14B, N 5. — P. 346.
8. Batsch R., Robison T. W., Desai D. H., Krzykowski J., Dalley N. K., Jiang W. // J. Org. Chem. — 1992. — Vol. 52, N 5. — P. 1625.
9. Иванов Э. И., Полищук А. А., Калаянов Г. Д. // ХГС. — 1992. — № 9. — С. 1266.

Физико-химический институт
им. А. В. Богатского АН Украины,
Одесса 270080

Поступило в редакцию 09.06.93