

УДК 542.959+547.78

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАКТАМОВ

VI*. СИНТЕЗ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ ПУРИНО[8, 9-1', 2']ИЗОИНДОЛИНОВ

Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе

Поступило 30 XI 1963

На примере 1-этоксизоиндолинина показано, что реакция лактимных эфиров с α -амино- α -цианацетамидом распространяется и на частично ароматизированные лактимные эфиры, хотя реакционная способность таких ароматизированных систем значительно уменьшена. При конденсации 1-этоксизоиндолинина с α -амино- α -цианацетамидом получен 4-карбамидо-5-аминоимидазо[1, 2-1', 2']изоиндолин, из которого синтезирован ряд новых производных пуриноизоиндолина.

Ранее нами уже сообщалось¹ о способности простейших лактимных эфиров, таких, как О-метилбутиро-, валеро- и капролактимов, конденсироваться с α -амино- α -цианацетамидом (I) с образованием амидов 5-амино-1,2-полиметиленимидазол-4-карбоновых кислот. При этом было показано, что реакция катализируется хлористым водородом². Способность лактимных эфиров конденсироваться с α -амино- α -цианацетамидом не является случайным явлением, а вытекает из свойств компонентов, поэтому образование из лактимных эфиров циклических производных 5-аминоимидазол-4-карбоновых кислот должно быть реакцией общего типа, приложимой к широкому кругу циклических систем, содержащих группировку $-C(OR)=N-$.

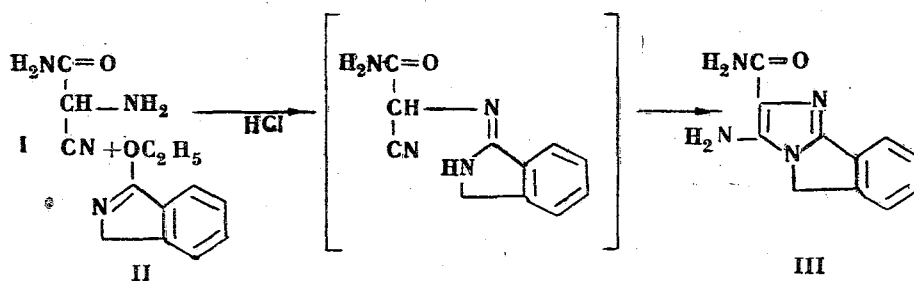
Настоящее сообщение является началом серии работ по выяснению общности этой реакции и, в связи с этим, по выяснению влияния различных заместителей, а также степени ароматизации сложных лактимных эфиров на их реакционную способность с различными нуклеофильными реагентами.

С этой целью мы изучили конденсацию I с 1-этоксизоиндолинином (II), легко образующимся при алкилировании фталимидина триэтил-оксонийфторборатом³. В предварительных опытах конденсации I с II путем их нагревания в этилцеллозольве или спирте, аналогично соответствующей реакции О-метилкапролактима с I⁴, были выделены лишь исходные соединения. Сопоставление этих результатов с данными, полученными при конденсации пятичленного лактимного эфира О-метилбутиролактима, показало, что дополнительная ароматизация лактамного цикла за счет конденсированного с ним бензольного кольца в значительной степени снижает реакционную способность II в реакциях нуклеофильного замещения, очевидно, из-за уменьшения электрофильного характера связи $C=N$ в II.

Такое предположение подтвердилось и при проведении серии опытов по конденсации I с II в присутствии каталитических количеств хлори-

* Сообщение V см².

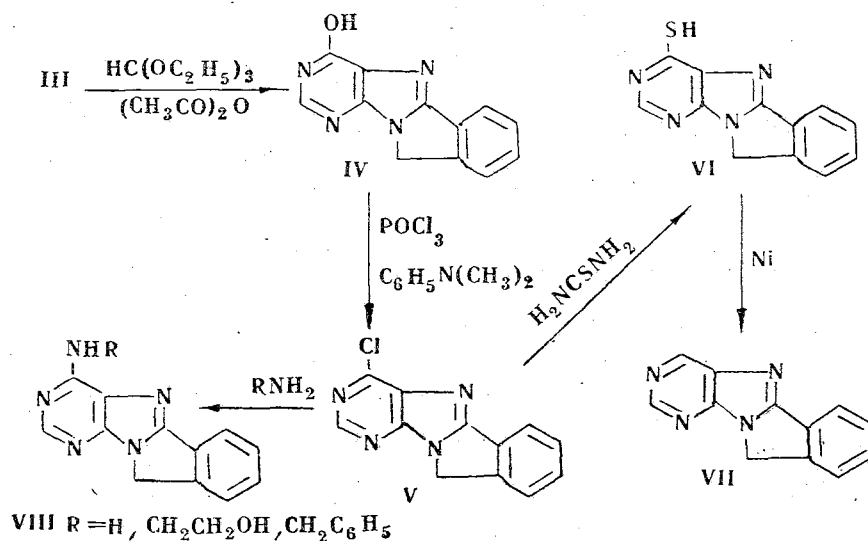
стого водорода. При этом был получен 4-карбамидо-5-аминоимидазо[1,2-2',1']изоиндолин (III), однако выход его не превышал 46%.



Строение III подтверждено качественной реакцией, характерной для аминоимидазолов: появлением пурпурной окраски при диазотировании III и последующем сочетании диазониевой соли с α -нафтолом.

Из III действием смеси ортомуравьиного эфира с уксусным ангидридом получен изоиндолиногипоксантин (IV). Сопоставление УФС IV и полиметиленигипоксантинов² показало их существенное различие, так как последние имеют лишь один максимум при 250 мк, а IV — два (λ_{max} 228 мк, $\lg \epsilon$ 4,203 и λ_{max} 304 мк, $\lg \epsilon$ 4,350), однако спектр IV оказался подобным УФ спектру 8-фенилпурина⁵.

Изоиндолиногипоксантин явился исходным веществом для получения некоторых представителей нового ряда гетероциклических соединений — изоиндолинопуринов, синтез которых был осуществлен по следующей схеме:



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4-Карбамидо-5-аминоимидазо[1,2-1',2']изоиндолин (III). Смесь 9,1 г вещества II, 5,8 г α -амино- α -цианацетамида, 40 мл абсолютного метанола и 0,2 мл 20% раствора HCl в абсолютном спирте кипятят при раз-

мешивании 3 часа. Через 15—20 минут от начала кипения все переходит в раствор. К реакционной массе прибавляют кристаллик III и через 20—30 минут начинают выпадать новый осадок. Реакционной массе дают охладиться до комнатной температуры и затем охлаждают льдом. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом (2 раза по 5 мл), затем суспендируют в воде, к суспензии прибавляют насыщенный раствор соды до pH 7,5—8, вновь фильтруют, осадок промывают 10 мл воды, затем 10 мл спирта и сушат. Выход 46% теоретического, т. пл. 293—296° (разл.). Трудно растворим в большинстве органических растворителей, легче в метаноле и в воде, не растворим в растворах щелочей, растворим в кислотах.

Для анализа кристаллизуют из воды (1:150) и затем из метанола (кубические кристаллы), т. пл. 295—297° (разл.). Найдено: С 61,97; Н 4,60; N 25,90%. $C_{11}H_{10}N_4O$. Вычислено: С 61,68; Н 4,67; N 26,16%.

6-Оксипурино[1,2-1',2']изоиндолин (IV). Смесь 5,57 г вещества III, 30 мл ортомуравьиного эфира и 50 мл уксусного ангидрида кипятят при размешивании 3 час. 30 мин. В процессе нагревания температура кипения реакционной массы снизилась со 120 до 103°, при этом приблизительно через 30 минут образовался раствор, из которого вновь выпал осадок. Реакционную массу упаривают досуха, остаток нагревают с 60 мл 50% водного метанола, смесь концентрируют до объема 20 мл и охлаждают во льду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, затем спиртом и сушат. Выход 5,3 г (91%), т. пл. выше 365°. Трудно растворим в воде, в большинстве органических растворителей и в кислотах, легко растворим в разбавленных щелочах. Найдено: N 25,11%. $C_{12}H_8N_4O$. Вычислено: N 25,00%.

6-Хлорпурино[1,2-1',2']изоиндолин (V). Смесь 2 г IV, 60 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора и 5 мл диметиланилина кипятят при размешивании 2 часа. По окончании нагревания образующийся светло-желтый раствор упаривают в вакууме досуха, к остатку прибавляют 15 г измельченного льда и экстрагируют смесью (10:2) хлороформа — метанола. После сушки сульфатом натрия экстракт упаривают, остаток растирают с 10 мл метанола, фильтруют, осадок промывают 2 раза по 3 мл метанола и сушат. Выход 1,93 г (90%), т. пл. 263—265°. Довольно трудно растворим в большинстве органических растворителей, в воде и разбавленных щелочах; растворим в кислотах. Для анализа кристаллизуют дважды из метанола. Бледно-желтые иглы, т. пл. 264—266°. Найдено: С 59,36, 59,30; Н 3,40, 3,34; N 23,17; Cl 14,82%. $C_{12}H_7ClN_4$. Вычислено: С 59,38; Н 2,88; N 23,09; Cl 14,63%.

6-Меркаптопурино[1,2-1',2']изоиндолин (VI). Суспензию 0,2 г вещества V и 0,1 г тиомочевины в 20 мл абсолютного спирта кипятят при размешивании 70 минут. При этом происходит постепенное растворение осадка и появление новых кристаллов. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают спиртом и сушат. Выход 0,19 г (100%), т. пл. 340—350° (разл.). Трудно растворим в большинстве органических растворителей и в разбавленных минеральных кислотах; растворим в растворах щелочей. Для анализа пересаждают из горячего раствора в конц. NH_4OH прибавлением уксусной кислоты. Т. пл. 348—352° (разл.). Найдено: С 59,69; Н 3,62; N 23,18; S 13,34%. $C_{12}H_8N_4S$. Вычислено: С 60,00; Н 3,33; N 23,33; S 13,33%.

6-(β -Оксиэтил)аминопурино[1,2-1',2']изоиндолин (VIII, R = CH_2CH_2OH). Смесь 1 г V, 1 мл $H_2NCH_2CH_2OH$ и 10 мл этилцеллозольва кипятят при

размешивании 1 час. 30 мин. Образовавшийся раствор упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с 10 мл воды, фильтруют, промывают водой и сушат. Выход 1 г (90%), т. пл. 211—214°. Трудно растворим в эфире и бензоле; растворим при нагревании в воде, спирте, ацетоне и хлороформе. Для анализа кристаллизуют из воды (1:20). Иглы, т. пл. 213—215°. Найдено: С 62,90; Н 5,11; N 26,08%. $C_{14}H_{13}N_5O$. Вычислено: С 62,92; Н 4,87; N 26,21%.

Аденино[1,2-1',2']изоиндолин (VIII, R=H). Смесь 1,2 г V и 30 мл 25% раствора NH_3 в абсолютном спирте нагревают 6 часов в автоклаве (температура бани 160—170°). По охлаждении реакцию массу фильтруют, осадок промывают метанолом и сушат. Получают 1 г вещества; при упаривании маточного раствора получают дополнительно 0,25 г. Объединенные осадки (1,25 г) растирают с 20 мл воды, фильтруют; осадок промывают водой (2 раза по 5 мл), 5 мл спирта и сушат. Выход 1 г (87%), т. пл. выше 360°. Трудно растворим в воде и в большинстве органических растворителей; растворим при нагревании в уксусной кислоте. Для анализа переосаждают из горячего раствора в уксусной кислоте прибавлением конц. NH_4OH ; выпавший осадок фильтруют, промывают водой, спиртом и сушат; т. пл. выше 360°. Найдено: С 64,72, 64,67; Н 4,41, 4,34; N 31,23, 31,60%. $C_{12}H_9N_5$. Вычислено: С 64,57; Н 4,04; N 31,39%.

6-Бензиламинопурино[1,2-1',2']изоиндолин (VIII, R=C₆H₅CH₂). Смесь 1,25 г V, 1,5 мл бензиламина и 10 мл этилцеллозольва кипятят при размешивании 1 час; все переходит в раствор. Реакционную массу упаривают в вакууме досуха, остаток растирают с 10 мл воды, фильтруют, осадок промывают водой и сушат. Получают 1,7 г вещества, которое кристаллизуют из 65 мл этилацетата. Выход 1,2 г (75%), т. пл. 169—172°; после повторной кристаллизации из этилацетата т. пл. 171—173°. Растворим при нагревании в большинстве органических растворителей, трудно растворим в воде. Найдено: С 72,95; Н 5,07; N 22,60%. $C_{19}H_{15}N_5$. Вычислено: С 72,84; Н 4,79; N 22,36%.

Пурино[1,2-1',2']изоиндолин (VII). Смесь 1,2 г VI, 3 г влажного Ni-катализатора и 150 мл воды кипятят при размешивании 2 часа, горячую массу фильтруют и осадок промывают 20 мл кипящей воды. Объединенные фильтраты упаривают досуха в вакууме, остаток растирают со спиртом, охлаждают во льду, фильтруют, промывают холодным спиртом и сушат. Выход 0,8 г (77%), т. пл. 270—272°; после кристаллизации из воды т. пл. 271—273°. Трудно растворим в эфире, растворим при нагревании в большинстве органических растворителей; легко растворим в разбавленных кислотах, не растворим в растворах щелочей.

Найдено: С 69,00; Н 3,69; N 26,60%. $C_{12}H_8N_4$. Вычислено: С 69,23; Н 3,84; N 26,92%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ДАН, 1960, 133, 585.
2. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, 1961, 31, 1906.
3. S. Petersen, E. Tietze, Ann., 1959, 623, 166.
4. Р. Г. Глушков, О. Ю. Магидсон, ЖОХ, 1961, 31, 1173
5. S. F. Mason, J. Chem. Soc., 1954, 2071.

STUDIES ON LACTAMS

VI. SYNTHESIS OF 6-SUBSTITUTED PURINO[8, 9-1', 2']ISOINDOLINES

R. G. Glushkov, O. Yu. Maghidson

S. Ordjonikidze All-Union Chemical-Pharmaceutical
Scientific Research Institute, Moscow*Received November 30, 1963*

On the example of 1-ethoxyisoindolenine it is demonstrated that the reaction of lactim esters with α -amino- α -cyanoacetamide is applicable also to partially aromatized lactim esters although the reactivity of such aromatized systems is considerably reduced. By condensation of 1-ethoxyisoindolenine with α -amino- α -cyanoacetamide 4-carbamido-5-aminoimidazo [1,2-1', 2']isoindoline was obtained from which a number of new purinoisoindoline derivatives has been synthesized.