

8574 (043.3)

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО
СПЕЦИАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
СССР

ДНЕПРОПЕТРОВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. 300-ЛЕТИЯ ВОССОЕДИНЕНИЯ УКРАИНЫ С РОССИЕЙ

На правах рукописи
Для служебного пользования

Экз. № 000090 *

ГАРМАШ
Сергей Николаевич

**ИМИДАЗО [1,2-f] КСАНТИНЫ
И ПУРИНЫ
(СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ)**

Специальность 02.00.03 — органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Днепропетровск, 1981

Работа выполнена на кафедре органической химии Запорожского государственного медицинского института.

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор **А. К. Шейнкман**,
кандидат химических наук, доцент **Б. А. Прийменко**.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор **А. Д. Гарновский**,
кандидат химических наук, доцент **В. Г. Дрюк**.

Ведущая организация — Днепропетровский ордена Трудового Красного Знамени химико-технологический институт им. Ф. Э. Дзержинского.

Защита диссертации состоится « » _____ 1981 г.
в _____ часов на заседании специализированного совета
К. 053.24.01. по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Днепропетровском ордена Трудового Красного Знамени государственном университете им. 300-летия воссоединения Украины с Россией по адресу: Днепропетровск, проспект Карла Маркса, 36, химический факультет ДГУ, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке университета.

Автореферат разослан « » _____ 1981 г.

Ученый секретарь специализированного совета,
доцент **М. П. Хмель**.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Пурины и их производные среди гетероароматических систем занимают особое положение, так как обладают уникальными биологическими свойствами. Химия их достаточно изучена, однако многие вопросы структуры и реакционной способности производных пурина остаются ещё не исследованными, особенно малоизученной является химия конденсированных гетероциклических производных пурина.

В литературе описаны методы синтеза и некоторые реакции производных 6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантина. Однако некоторые важные разделы химии подобных соединений, как, например, реакции нуклеофильного замещения, до сих пор не были изучены. До настоящего времени не были разработаны и способы модификации урацилового фрагмента имидазо[1,2-f]ксантинов. В литературе нет сведений о синтезе и химических свойствах линейно аннелированных имидазо[1,2-f]пуринов. Несомненный интерес представляет планомерное исследование биологической активности производных имидазо[1,2-f]ксантина и пурина.

Цель работы. Целью настоящего исследования, направленного на поиск биологически активных соединений, является разработка способов модификации урацилового фрагмента имидазо[1,2-f]ксантинов, разработка методов синтеза и изучение химических свойств новой гетероароматической системы имидазо[1,2-f]пурина, исследование структуры, физико-химических и биологических свойств впервые полученных соединений.

Научная новизна. В ходе исследования разработан метод синтеза не описанных производных 6-Н,8-метилимидазо[1,2-f]ксантина и найдена возможность модификации урацилового фрагмента в этих соединениях. Осуществлено изучение реакционной способности 6-Н,8-метилимидазо[1,2-f]ксантинов. Разработан способ получения новой гетероароматической системы имидазо[1,2-f]пурина, изучено её строение, физико-химические свойства и реакционная способность в некоторых реакциях нуклеофильного и электрофильного замещения. Изучены превращения функциональных

производных имидазо [1,2-f]ксантина и имидазо [1,2-f]пурина, полученных в результате исследования их реакционной способности.

Практическая ценность. Разработанные способы модификации урацилового фрагмента производных 5-Н,8-метилимидазо [1,2-f]ксантина, а также синтез и изучение реакционной способности производных имидазо [1,2-f]пурина могут быть использованы при целенаправленном поиске биологически активных соединений и при создании обшей теории реакционной способности конденсированных гетероциклических производных пурина.

В результате проведенных биологических исследований среди синтезированных соединений обнаружены вещества с антимикробной и микостатической активностью; ряд соединений проявляет высокую гипотензивную, диуретическую, антидиуретическую, аналептическую, нефролептическую и стимулирующую дыхательную активность. Способы получения и биологические свойства ряда соединений записаны 13 положительными решениями на выдачу авторских свидетельств (запрещенных к опубликованию в открытой печати).

Апробация работы. Результаты проведенных исследований докладывались на XIII Украинской республиканской конференции по органической химии (Донецк, 1978 г.), на Всесоюзной конференции "Реакционная способность азидов" (Новосибирск, 1979 г.), на II Всесоюзной конференции по химии азотистых гетероциклов (Рига, 1979 г.).

Публикации. По теме диссертации имеется 6 публикаций и 13 положительных решения ВНИИПЗ на выдачу авторских свидетельств.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 6 глав, выводов и приложений, содержит 185 страниц машинописного текста, 6 рисунков и 13 таблиц. Список цитируемой литературы содержит 210 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

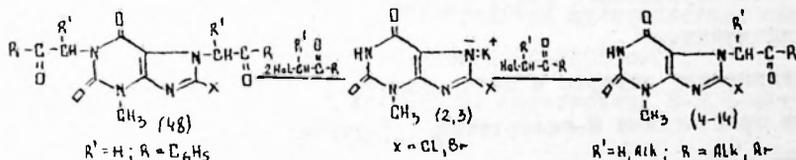
I. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
6-Н,8-МЕТИЛИМИДАЗО[1,2-f]КСАНТИНА

I. I. Синтез и реакционная способность 7,8-дизамещённых
3-метилксантина.

Для синтеза производных 6-Н,8-метилимидазо[1,2-f]ксантина нами был использован метод, основанный на аннелировании имидазольного цикла к 3-метилксантину, исходя из 8-галогензамещённых (через 7-ацилалкил-8-галоген-3-метилксантины).

Необходимые исходные соединения для синтеза 8-бром (2) и 8-хлор (3) 3-метилксантины были получены путём кипячения 8-нитро-3-метилксантина (1) с концентрированными галогенводородными кислотами или прямым окислительным бромированием (2) 3-метилксантина.

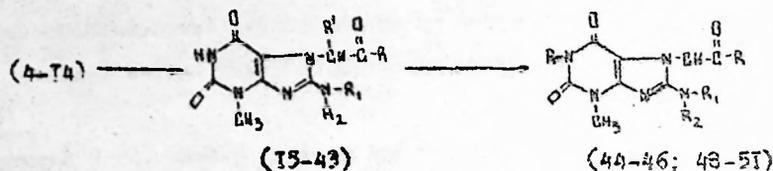
Для синтеза 7-ацилалкил-8-галоген-3-метилксантинов (4-14) использовали калиевые соли 8-галоген-3-метилксантинов, которые алкилировали α -галогенкетонами в ДМФА. При действии двух молей α -галогенкетона в присутствии двух эквивалентов основания (на дикалийеву соль 8-галоген-3-метилксантина или в присутствии карбоната калия) образуются 1,7-диацилалкилзамещённые-8-галоген-3-метилксантина:



В ИК-спектрах соединений (4-14) наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных неассоциированных при 3470-3400 cm^{-1} и ассоциированных при 3170-3130 cm^{-1} амидных NH-группировок (широкая полоса). Характеристические частоты колебания карбонильных групп проявляются при 1730-1680 cm^{-1} , обычно в виде двойной широкой полосы. Полоса поглощения кетонного карбонила проявляется в более высокочастотной области 1730-1700 cm^{-1} . Полоса поглощения амидной карбонильной группы проявляется при меньших частотах 1665-1675 cm^{-1} ("Г амидная

полоса"). Деформационные колебания NH-группы ("П амидная полоса") наблюдаются в области 1545-1535 см⁻¹.

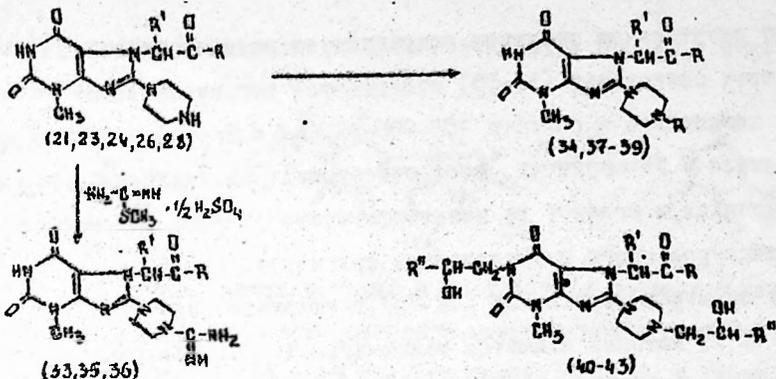
При действии вторичных аминов на 7-алкилметил-8-галоген-3-метилксантины мы получили соответствующие диалкиламинопроизводные в результате нуклеофильного замещения атома галогена.



R₁, R₂ = морфолил, пиперидил, пиперазинил, метанолимин

При алкилировании полученных 8-диалкиламинопроизводных окисями олефинов, алкилгалогенидами и α-галогенкетонами во всех случаях образуются замещенные по первому положению коантического цикла. Алкилирование алкилгалогенидами проводят в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при 90-120°C, а алкилирование окисями олефинов в спиртах или ДМФА в присутствии каталитических количеств органического основания (C₂H₅)₃N, пирилин) или щелочей. При алкилировании иодистым метилом осуществлен выход на ранее описанные производные I, 3-диметилксантина.

Определенный интерес в плане изучения биологических свойств вызывает производные 8-пиперазино-I, 7-дизамещенные-3-метилксантина. При действии на них одного эквивалента окиси олефина алкилируется всегда пиперазиновый атом азота, при действии двух эквивалентов окиси алкилирование протекает и по N₁-атому с образованием, как в первом, так и во втором случае, остатка вторичного спирта. Пиперазиновый атом азота обладает достаточно сильной нуклеофильностью и вступает во взаимодействие с β-метилгидроксиомочевинной, образуя соответствующие 8-амиднопиперазинилпроизводные:



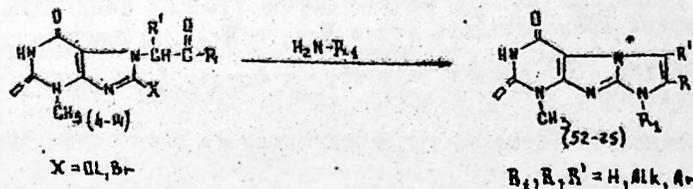
В ИК-спектрах 1-β,γ-диоксипропил, 8-(4-β,γ-диоксипропил)пиразино)-производных (40-42) наблюдается широкая полоса валентных колебаний связанной OH-группы при 3400 см⁻¹, кроме того проявляются плоскостные деформационные колебания OH-группы в виде полос при 1450-1360 см⁻¹.

В ИК-спектрах 8-амидинилпиперазино производных (33, 35, 36) наблюдается полосы поглощения валентных неассоциированных и ассоциированных NH-групп при 3430 и 3170 см⁻¹. Полосы поглощения кетонной и амидных карбонильных групп проявляются при 1720, 1700, 1690 см⁻¹.

ИК-спектры солевых форм 8-амидинилпиперазино производных (33, 35) характеризуется наличием дополнительных мультиплетных составных полос средней интенсивности в области 2480-2200 см⁻¹.

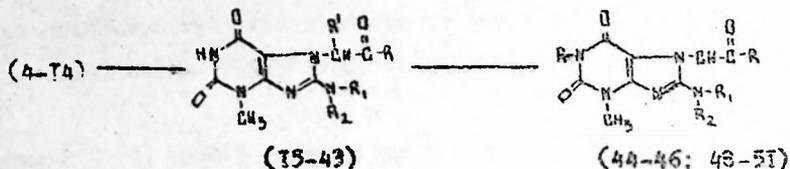
1.2. Синтез и алкилирование производных 6-Н,8-метил-имидазо [1,2-f] ксантина

Трилетняя известный метод циклизации 7-ацилалкил-β-галоген-3-метилксантинов (4-14), нами осуществлен синтез ряда неописанных производных 6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантина, на примере которых изучались различные химические превращения данной системы:



полоса¹⁰). Деформационные колебания NH-группы (" II амидная полоса") наблюдаются в области 1545-1535 см⁻¹.

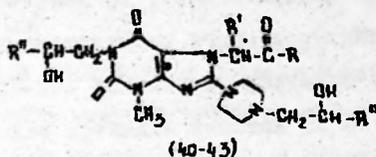
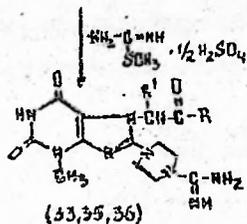
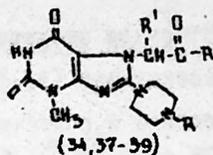
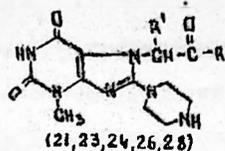
При действии вторичных аминов на 7-ацилметил-8-галоген-3-метилксантины мы получили соответствующие диалкиламинопроизводные в результате нуклеофильного замещения атома галогена.



R_1, R_2 - морфолил, пиперидил, пиперазинил, пистанолимин

При алкилировании полученных 8-диалкиламинопроизводных окисями олефинов, алкилгалогенидами и α -галогенкетонами во всех случаях образуются замещенные по первому положению ксантинового цикла. Алкилирование алкилгалогенидами проводят в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при 20-120^oC, а алкилирование окисями олефинов в спиртах или ДМФА в присутствии каталитических количеств органического основания (C_2H_5)₃N, пиридин) или щелочей. При алкилировании подсистем метилол осуществлен выход на ранее описанные производные I, 3-диметилксантина.

Определенный интерес в плане изучения биологических свойств вызывают производные 8-пиперазино-I,7-дизамещенные-3-метилксантина. При действии на них одного эквивалента окиси олефина алкилируется всегда пиперазиновый атом азота, при действии двух эквивалентов окиси алкилирование протекает и по N_7 -атому с образованием, как в первом, так и во втором случае, остатка вторичного спирта. Пиперазиновый атом азота обладает достаточно сильной нуклеофильностью и вступает во взаимодействие с β -метилэтилоксиэтиной, образуя соответствующие 8-амиднопиперазинилпроизводные:



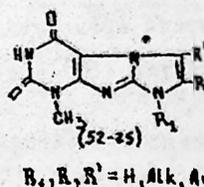
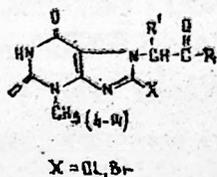
В ИК-спектрах 1-β,γ-диоксипропил, 8-(4-β,γ-диоксипропилпиперазино)-производных (40-42) наблюдается широкая полоса валентных колебаний связанной OH-группы при 3400 см^{-1} , кроме того проявляются плоскостные деформационные колебания OH-группы в виде полос при $1450-1360 \text{ см}^{-1}$.

В ИК-спектрах 8-амидинилпиперазино производных (33, 35, 36) наблюдаются полосы поглощения валентных неассоциированных и ассоциированных NH-групп при 3430 и 3170 см^{-1} . Полосы поглощения кетонной и амидных карбонильных групп проявляются при 1720 , 1700 , 1690 см^{-1} .

ИК-спектры солевых форм 8-амидинилпиперазино производных (33, 35) характеризуются наличием дополнительных мультиплетных составных полос средней интенсивности в области $2480-2200 \text{ см}^{-1}$.

1.2. Синтез и алкилирование производных 6-Н,8-метил-имидазо [1,2-f] ксантина

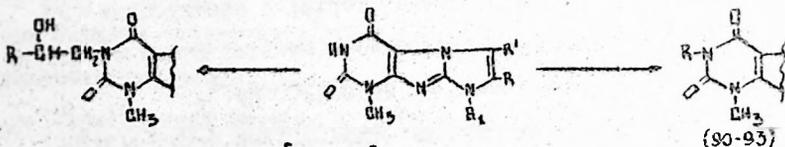
Триенная известный метод циклизации 7-ацилалкил-8-галоген-3-метилксантинов (4-14), нами осуществлен синтез ряда неописанных производных 6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантина, на примере которых изучались различные химические превращения данной системы:



Данные электронных спектров подтверждают циклообразование. В УФ спектрах соединения (52-75) наблюдается три интенсивных максимума поглощения в области 202-206 нм (ϵ_{λ} 4,3-4,4); 222-227 нм не проявляется в УФ-спектрах, соответствующих 7-апилакил-8-галоген-3-метилксантинах, и поэтому ее появление можно отнести за счет поглощения ацилированного имидазольного фрагмента.

В масс-спектрах соединения (52-75) фиксируется пик молекулярного иона (M^+), который является максимальным. Наличие уранилового цикла в молекуле подтверждается характерным элиминированием из M^+ частиц NCO и $NHCO$ (по типу "ретродиевского распада") с последующим отщеплением молекул CO и CH_3NCO .

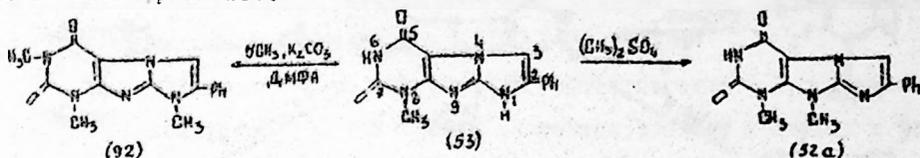
Алкилирование 6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантина диметилсульфатом в водно-спиртовой среде в присутствии щелоча или иодистым метилом в ДМФА с карбонатом калия приводит к описанным ранее производным 6,8-диметилимидазо [1,2-f] ксантина (90-93). Реакция алкилирования 6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантинов легко реализуется под действием алкилгалогенидов или окисей олефинов с образованием соответствующих 6-замещенных:



6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантины реагируют с акрилонитрилом с образованием соответствующих 6- β -цианэтил производных (77,83), которые гидролизуются концентрированной соляной кислотой до соответствующих β -имидазо [1,2-f] ксантинил-6)-пропионовых кислот (78,84).

Алкилирование 2-фенил-8-метилимидазо [1,2-f] ксантина (53) может протекать по трем атомам азота - $N(1)$, $N(6)$ и $N(9)$. Основными реакционными центрами можно считать атомы $N(1)$ и $N(9)$ по причине существования молекулы (53) в двух таутомерных формах (1Н и 9Н),

обусловлено наличием амидной группировки $N=C-NH$ в имидазольном фрагменте.



Как оказалось, алкилирование в присутствии основания реализуется не только по атому азота внешнего имидазольного кольца, но и затрагивает атом N_6 . По этой причине данная реакция с одним эквивалентом алкилгалогенида или окиси олефина приводит к трудноразделимой смеси продуктов.

Действие двух эквивалентов алкилирующего агента приводит к 1,6-диалкилпроизводным имидазо [1,2-f] ксантина (92). В случае проведения реакции в кислой среде и в более жестких условиях (диметилсульфат, 150-160°C) образуется соединение (52 а) 8,9-диметил-2-фенилимидазо [1,2-f]ксантин, т.е. в данном случае реакция реализуется по $N-9$ атому. Соединение (52 а) по ряду физических констант и спектральных данных значительно отличается от изомерного 1,8-диметил-2-фенилимидазо [1,2-f] ксантина (52).

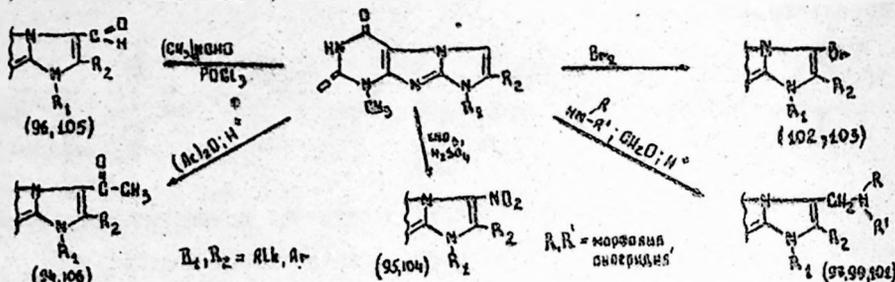
УФ-спектр соединения (52 а) характеризуется наличием двух интенсивных максимумов поглощения при 208 $m\mu$ ($\lg \epsilon$ 4,26) и 272 $m\mu$ ($\lg \epsilon$ 4,33). В кислой среде наблюдается bathochromный сдвиг коротковолнового максимума на 3 $m\mu$ и гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума на 7 $m\mu$ без существенного изменения интенсивности поглощения.

1.3. Некоторые реакции электрофильного замещения

в ряду 6-Н,8-метилимидазо [1,2-f] ксантина.

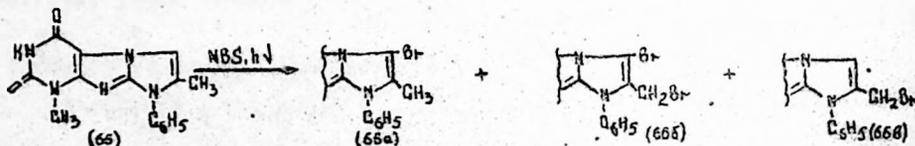
С целью исследования реакционной способности производных 6-Н, 8-метилимидазо [1,2-f] ксантина нами изучены некоторые реакции электрофильного замещения в данном ряду, установлено, что реакции: бромирования, формилирования, ацетилирования, алкилметилирования, а также нитрования (в зависимости от условий) приводят к соответ-

структур 3-замещенных (94-106)



Строение полученных 3-замещенных подтверждено данными ПМР-спектроскопии. Так, в ПМР-спектре 1,8-диметил-2-фенил-3-бромимидазо[1,2-f]ксантина (102), отсутствует сигнал протона C(3), при 7,75 м.д. характерный для исходного соединения (52).

Радикальное бромирование 1,8-диметил-2-фенилимидазо[1,2-f]ксантина (52) (N-бромсукцинимид, hν) реализуется также образованием 3-бромпроизводного (102). Радикальное бромирование изомерного соединения (65) приводит к сложной смеси продуктов, состоящей из непрореагировавшего (66) 3-бромпроизводного (66 а) и 2-бромметил-3-бромпроизводного (66 б).



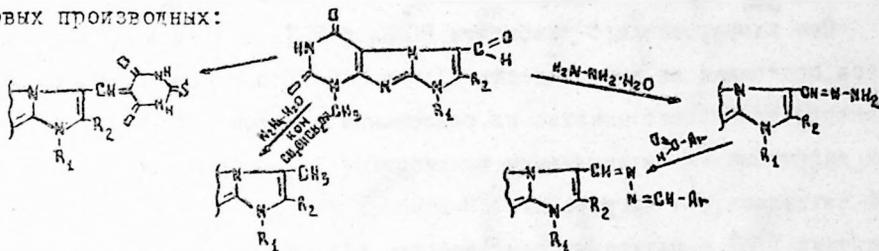
Полуквантитативный расчет ПМР-спектра показывает, что в смеси содержится (66 а) - 40%, (66 б) - 20% и только около 7% - 2-бромметильного производного (66 в). Радикальное бромирование 1,3,8-триметил-2-фенилимидазо[1,2-f]ксантина (56) гладко реализуется образованием 3-бромметильного производного (56а). Атом водорода, находящийся в 3 положении триада, малоподвижен и его не удаётся заместить под влиянием нуклеофитов даже в самых жестких условиях.

Апетитогорание в ряду 5-Н,8-метилмидазо[1,2-f]ксантина легко протекает при нагревании данных производных с избытком уксусного ангидрида в присутствии кислых катализаторов с образованием 3-ацетил-

замеченных. В ИК-спектрах ацилпроизводных полосы поглощения кетонных карбонильных групп наблюдаются при 1715-1710 см⁻¹, а полосы поглощения амидных карбонилор при 1700-1680 см⁻¹.

Нам установлено, что нагревание соответствующих 6-Н,8-метилимидазо [1,2-*f*]ксантинов в смеси ДМФА и хлорокси фосфора приводит к формилпроизводным.

3-Формилпроизводные охарактеризованы получением различных функциональных производных по карбонильной группе: гидразонов, азинов, илиденовых производных:

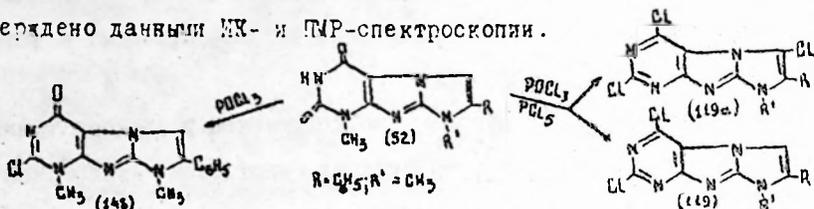


3-Аминотимильные производные 6-Н,8-метилимидазо [1,2-*f*]ксантина были получены нами по реакции Манниха, т.е. действием формальдегида и вторичных аминов на исходные трициклы. Строение полученных соединений установлено на основании данных ПМР-спектров, в которых отсутствует сигнал протона при С₃, а наблюдаются сигналы протонов: метиленовой группы аминотимильного заместителя - дублет с центром 4,57 м.д. (CF₃COOH) и сигналы протонов пиперидинового ядра - мультиплет 1,67-2,25 м.д.

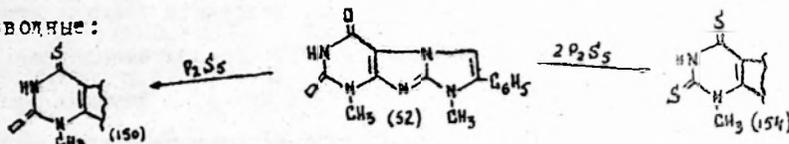
Нитрование 6-Н,8-метилимидазо [1,2-*f*]ксантинов нитратом калия в серной кислоте приводит к образованию соответствующих 3-нитропроизводных. При несоблюдении условия реакции (повышение температуры) образуется динитропроизводное, за счёт нитрования *п*-положения радикала у С₂ в количестве 10-15%. В ПМР-спектре динитропроизводного фиксируется квартет сигналов системы АВ ароматических протонов с центром при 8,15 м.д. (J_{AB} = 12 Гц).

1.4. Модификация урацилового фрагмента в ряду производных 6-Н,8-метилимидазо[1,2-f]ксантина.

Нами установлено, что при нагревании соединения 52 в хлорокиси фосфора образуется монохлорпроизводное (148), строение которого подтверждено данными ИК- и ПМР-спектроскопии.



При хлорировании (52) избытком $POCl_3$ и PCl_5 (2 моль) образуется смесь, состоящая из двух веществ (119 и 119а) (по данным хромато-масс-спектрометрического анализа их содержание в смеси составляет 67 и 33%). При хлорировании эквимолярным количеством PCl_5 образуется только 119. Как оказалось, при нагревании 1,3-диметил-2-бензил-4H-имидазо[1,2-f]ксантина (52) с пятисернистым фосфором в γ -пиколине, в зависимости от молярного соотношения реагентов образуются моно- (150) и дитио- (154) производные:



Строение тиопроизводных подтверждено на основании данных ИК, ПМР и масс-спектров. В ПМР-спектре 150 фиксируются сигналы следующих протонов: (δ , м.д.): метильных групп N_1 и N_5 при 3,72(с., 3H) и 3,44(с., 3H); бензильного заместителя у C_2 -7,57(с., 5H); C_3 -H-7,26(с., 1H); N_6 -H-11,93(с., 1H).

2. ЭЛЕКТРОННАЯ СТРУКТУРА, ОСНОВНОСТЬ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО [1,2-f] ПУРИНА.

Молекула имидазо [1,2-f] пурина является ароматической 14- π -электронной системой, с неравномерным распределением электронной плотности. Квантово-механический расчет модельной структуры имидазо [1,2-f] пурина, проведенный по методу МО ЛКАО в π -электронном приближении Паризера-Ларра-Попла, представлен на молекулярных диаграммах.

Из молекулярной диаграммы следует, что электрофильное замещение должно быть направлено в положение 3, поскольку на этом атоме локализован наибольший отрицательный заряд ($-0,09787$).

Кватернизация должна протекать по атому N_0 , т.к. на этом атоме сосредоточен наибольший отрицательный заряд ($-0,35249$). В катионе (молекулярная диаграмма II) наибольший отрицательный заряд также локализован в положении 3 трицикла и реакции электрофильного замещения в кислой среде также должны протекать по положению 3.

Таутомерное равновесие форм I-III, обусловленное наличием в имидазольном фрагменте молекулы имидазо[1,2-f]пурина внутримолекулярной амидиновой группировки $-N=C-NH$, должно быть смещено в сторону III, поскольку III на $0,31$ эВ (6 ккал/моль) энергетически более выгодно. При незакрепленной структуре, очевидно, протон будет быстро обмениваться между атомами азота N_1 и N_0 . Критерием достоверности названного зарядового распределения служит соответствие рассчитанных и экспериментальных данных (таб. I).

Таблица I

Хим. сдвиги в ИМР-спектре = (II7) (δ , м.д.)	ИМР-спектр		УФ-спектр		
	Эксперим.	Расчет	Энергии низших синглет-синглетных переходов		
C_3H	8,09	7,79	Эксперимент	Расчет	f
C_5H	8,02	8,65	4,79 эВ	4,41 эВ	0,280
C_7H	9,06	10,36	-	4,01 эВ	0,308
C_2-Ph	7,43-7,79	6,8; 7,04; 7,4; 7,56.	f - сила осциллятора		

Сигнал 6,8 м.д. в расчётном спектре появляется, видимо, из-за того, что в модельной структуре принималась идеальная геометрия с плоским расположением всех ядер.

Производные имидазо[1,2-f]пурина являются довольно сильными основаниями. Методом потенциометрического титрования были определены константы конизации ряда катионов, производных имидазо[1,2-f]пурина

(табл. 2)

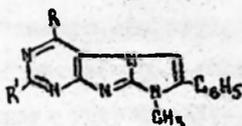


Таблица 2

Соединение :	R :	R' :	pKa
I19	Cl	Cl	7,20+ 0,06
I22	N-пиперидино	N-пиперидино	15,53 + 0,04
I24	N-пиперидино	Cl	12,77 + 0,06
I42	N(CH ₃) ₂	N(CH ₃) ₂	16,13 + 0,03
I44	N(C ₂ H ₅) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	16,34 + 0,04

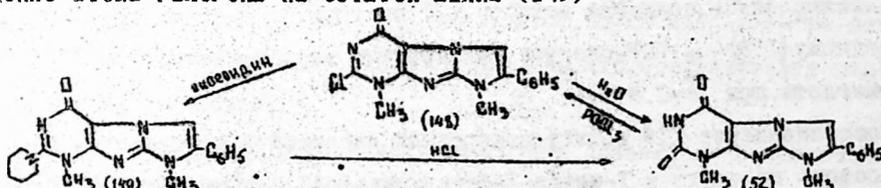
В соединении (I19) атомы хлора очень сильно снимают основность, что можно объяснить элиминированием центров протонирования или сильным -I-эффектом атомов галогена.

Потенциометрическое титрование выявляет только один центр протонирования у данных производных - после образования монокатиона, все другие потенциально нуклеофильные атомы азота не проявляют основности (достаточной для измерения данным методом).

3. СИНТЕЗ ИМИДАЗО[1,2-f] ПУРИНОВ

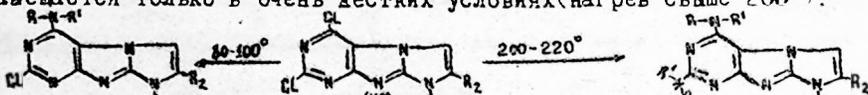
3.1. Восстановительное дегалогирование и некоторые реакции нуклеофильного замещения в ряду производных имидазо[1,2-f]пурина.

При взаимодействии 1,8-диметил-2-фенил-7-хлоримидазо[1,2-f]пуринона-5 (I48) с пиперидином в весьма мягких условиях происходит замещение атома галогена на остаток амина (I49)



Необходимо отметить высокую подвижность атома галогена (I48) гидролиз проходит даже при кипячении данного соединения в воде, с образованием исходного (52). Гидролитическое расщепление с образованием (52) претерпевает и (I49) при кипячении в соляной кислоте.

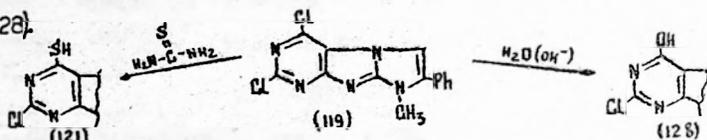
В данной работе изучена подвижность атомов галогенов в 5,7-дихлорпроизводном (II9). Атом галогена в положении 5 более подвижен и легко замещается под действием нуклеофилов, атом галогена в положении 7 замещается только в очень жестких условиях (нагрев выше 200°).



Нуклеофильное замещение, проходящее в положении 5, доказано данными масс-спектрометрии, ПМР и ЯМР C^{13} -спектроскопии.

УФ-спектры 5-алкиламино-, 5,7-диалкиламино-, 5,7-дициклоалкиламиноимидазо[1,2-f]пуринов характеризуются наличием двух основных максимумов поглощения в области 202-210 нм и 254-270 нм. Для 5,7-ди-диалкиламино и ди-дициклоалкиламинопроизводных характерно наличие ещё одного максимума поглощения в длинноволновой области (298-287 нм).

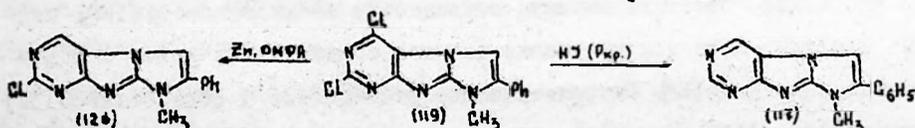
Атом галогена в положении 5 легко удаётся заместить на серу (при нагревании с тиомочевинной) (I2I) или на кислород (нагревание со щёлочью) (I28).



Интересно отметить, что меркаптогруппа I2I находится в тиольной форме - ПМР-спектр фиксирует тиольный протон при 2,57 м.д. УФ-спектры соединений I2I, I28 характеризуются наличием 3-х максимумов поглощения: (I28)-206, 220, 270 нм и (I2I) - 210, 295, 351 нм.

Алкилирование иодистым метилом I2I приводит к 5-метилмеркаптопроизводному (I23) - в ПМР-спектре фиксируется метилмеркаптогруппа в виде синглета при $\delta=2,9$ м.д.

Восстановление II9 иодистоводородной кислотой в присутствии красного фосфора приводит к I-метил-2-фенилимидазо[1,2-f]пурину II7.

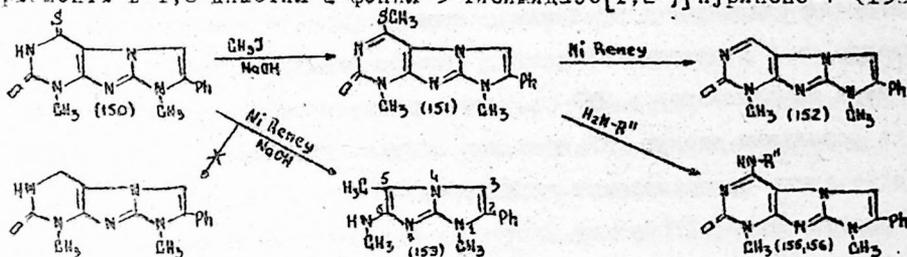


В ПМР-спектре II7 обнаружены сигналы протонов C_3, C_5, C_7 в области 8,09; 8,82; 9,06 м.д. соответственно и протонов ФЕНИЛЬНОГО радикала у $C(2)$ (7,43-7,79 м.д., 5H). Кроме того, в спектре имеются сигналы протонов метильной группы при N_1 (3,75 м.д., с., 3H).

Восстановление II9 Zn пылью в ДМФА даёт 7-моноклорпроизводное (I26).

3.2. Синтез и свойства некоторых производных имидазо [1,2-f] пурина-7

Наши изучены возможность дальнейшей модификации тиюрацилового фрагмента в 1,8-диметил-2-фенил-5-тиоимидазо [1,2-f] пурине-7 (I50):



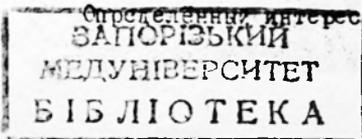
При гидродисульфурнизации 5-метилмеркаптопроизводного (I51) никелем Ренея образуется 1,8-диметил-2-фенил-7,8-дигидроимидазо [1,2-f] пурином-7 (I52), структура которого подтверждена ПМР и масс-спектрами.

Восстановление соединения (I50) никелем Ренея в щелочной среде не даёт окисляемого тетрагидропроизводного, а приводит к 1,5-диметил-2-фенил-6-метиламиноимидазо [1,2-a] имидазолу (I53). В ПМР спектре I53 регистрируются сигналы следующих протонов: 1,55 м.д. (с., 3H) - C_5CH_3 ; 3,64 м.д. (с., 3H) - $NH-CH_3$; 3,76 м.д. (с., 3H) - N_1-CH_3 ; 7,29 м.д. (с., 1H) - C_7H ; 10,86 м.д. (с., 1H) - C_6NH ; 7,52 м.д. (уш.с., 5H). В масс-спектре соединения (I53) регистрируется пик M^+ с m/e 240, что соответствует расчётной молекулярной массе.

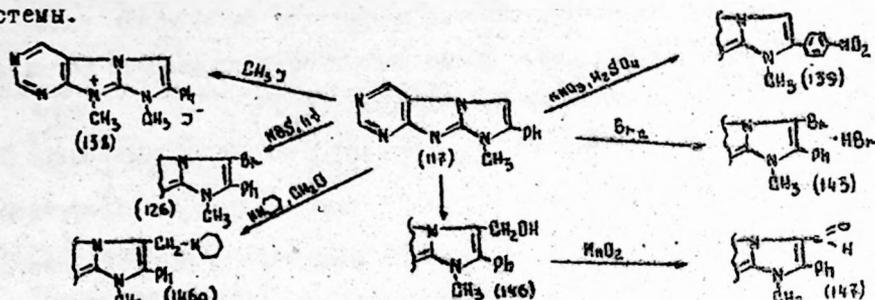
В соединении (I51) метилмеркаптогруппа подвижна и замещается на остаток амина (моноэтаноламин, бензиламин) при кипячении в среде амина с образованием соответствующих аминопроизводных (I55, I56).

3.3. Реакционная способность производных имидазо [1,2-f] пурина.

Специальный интерес вызывает изучение отношения имидазо [1,2-f]



пуриновой системы к действию электрофильных реагентов. Нами изучены реакции бромирования, нитрования, окси- и аминотилирования данной системы.



Установлено однозначное протекание бромирования, амина- и оксиметилирования по 3 положению имидазопуринового цикла. Во всех случаях наблюдается исчезновение в ПМР-спектре сигнала протона C_3H при $\delta = 8,69$ м.д. (в остальном спектр ПМР обладает соответствующим набором сигналов, отвечающими приписываемым структурам).

Бромирование (II7) бромом протекает в хлороформе и приводит к гидробромиду 3-бром - производного II7 (143). Бромирование II7 в ледяной уксусной кислоте не приводит к ожидаемому результату (это объясняется, по всей вероятности, дезактивацией системы, вследствие её протонирования). При бромировании II7 N-бромсукцинимидом в бензоле (44) образуется 1-метил-2-фенил-3-бромимидазо [1,2-f] пурин (126).

Нитрование II7 не коррелирует с данными квантово-механических расчётов и приводит только к 1-метил-2-п-нитрофенилимидазо [1,2-f] пурину (139). Данное явление можно объяснить дезактивацией системы и перераспределением электронной плотности в связи с образованием в сильно-кислой среде дикатиона. В пользу образования 139 свидетельствуют данные ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

При действия подистого метила на II7 образуется диметилат 1-метил-2-фенил-имидазо [1,2-f] пурина (138). В масс-спектре данного соединения фиксируется пик M^+ в виде иона $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ - м/е 249. На образование солеобразной формы показывает ионы с м/е 142 $(\text{CH}_3\text{I})^+$ и 127 (I)⁺

При окислении активной двуокисью марганца 3-оксиметилпроизвод-

ного (I46), образуется 3-формилпроизводное (I47) - протон альдегидной группы фиксируется в виде синглета при 10,96 м.д.

4. О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Биологические исследования синтезированных соединений проводились на кафедрах фармакологии, микробиологии и вирусологии Запорожского медицинского института.

В результате проведенного фармакологического изучения ряда синтезированных соединений в опытах на лабораторных животных установлено, что некоторые соединения проявляют высокую гипотензивную, диуретическую, нейролептическую, аналептическую, антидиуретическую и стимулирующую дыхание активность. Ряд соединений по гипотензивному и диуретическому действию значительно превосходит эубиллин, а по нейролептическому - аминазин, имея при этом значительно меньшую токсичность.

Ряд синтезированных соединений проявляет умеренную антимикробную или микостатическую активность (6,25-200 мкг/мл), при этом необходимо отметить высокую избирательность упомянутых соединений в отношении различных культур бактерий и грибов.

5. ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы получения неописанных 8-нитро-, 8-бром-3-метилксантинов, а также 8-хлор-3-метилксантина.

2. Найденны условия алкилирования 8-бром-, хлор-3-метилксантина 4-галогенкетонами и изучено нуклеофильное замещение атома галогена в полученных 7-ацилалкильных производных 3-метилксантина.

3. Осуществлено алкилирование 7-ацилалкил-8-диалкил-, циклоалкиламино-1-Н, 3-метилксантинов галогенкетонами, галогенными алкилами и не-предельными соединениями.

4. Разработаны методы синтеза неописанных ранее производных 6-Н, 8-метилимидазо [1,2-f] ксантина, исследованы их физико-химические свойства и реакционная способность.

5. Осуществлено хлорирование и тионирование производных 6-Н, 8-метилимидазо [1,2-f] ксантина как способ модификация урацилового фрагмента.

мента.

6. Гидродесульфуризация некоторых тиопроизводных имидазо [1,2-f] пуринова-7 никелем Ренея приводит к соответствующему 7,8-дигидроимидазо [1,2-f] пуринону-7, либо к получению соответствующего имидазо [1,2-a] имидазола.

7. Разработан метод синтеза неописанной ранее имидазо [1,2-f] пуриновой системы и её функциональных производных.

На основании данных молекулярно-орбитальных расчётов проведено теоретическое прогнозирование реакционной способности производных имидазо [1,2-f] пурина.

8. Установлено, что реакции электрофильного замещения в ряду имидазо [1,2-f] пурина (бромирование, амино- и оксиметилирование) проходят по положению 3 имидазопуринового цикла, что согласуется с данными молекулярно-орбитальных расчётов. Нитрование протекает по пара-положению ароматического ядра во 2-ом положении трицикла (с данными квантово-механических расчётов не коррелирует).

9. В результате биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладавшие высокой гипотензивной, нейролептической, аналептической, диуретической и антидиуретической, а стимулирующей дыхание активностью.

10. В итоге работы синтезировано около 160 соединений, из которых более 130 не описаны в литературе.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Б. А. Приименко, Д. В. Строкин, А. К. Шейнкман, Б. А. Самура, Н. И. Романенко, Б. М. Кириченко, С. Н. Гармаш, В. В. Приходько, С. М. Василенко. Синтез конденсированных имидазоимидазольных систем и изучение некоторых реакций электрофильного замещения. Тез. докл. XIII Украинской республиканской конференции по органической химии, Донецк, 1978, с. 130.

2. Б. А. Приименко, Д. В. Строкин, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко, А. К. Шейнкман, Н. А. Клевев, А. А. Кремзлер, В. И. Кумпан, Б. М. Кириченко, Ч. И. Сорока, В. И. Но-

саченко. Синтез и реакционная способность производных имидазо[1,2-f]ксантина. В сб. "Реакционная способность азидов", Новосибирск, 1979, с. 105.

3. Б. А. Приименко, В. В. Строкин, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко, А. К. Шейнман, Б. А. Самура, П. Н. Стебляк, А. А. Кремзер. Синтез 3-формилимидазо[1,2-f]ксантинов и некоторые превращения на их основе. В сб. "Новое в химии азотсодержащих гетероциклов", Рига, 1979, т. I, с. 116.

4. Б. А. Приименко, В. В. Строкин, Н. И. Романенко, С. Н. Гармаш, И. И. Сорока. Синтез и некоторые свойства производных ксантина. В сб. "Новое в химии азотсодержащих гетероциклов", Рига, 1979, т. 2, с. 65.

5. Б. А. Приименко, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко, Н. А. Клевев, А. К. Шейнман. Синтез имидазо[1,2-f]пурина. Химия гетероциклических соединений, 1980, № 8, с. 1134.

6. Б. А. Приименко, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко, Н. А. Клевев, А. К. Шейнман. Синтез и масс-спектрометрическое изучение имидазо[1,2-f]пурина. Химия гетероцикл. соедин., 1980, № 8, с. 1125-1129.

7. Б. А. Приименко, Б. А. Самура, В. И. Линенко, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко. Решение о выдаче а.с. по заявке № 2890778/23-04 (031481) от 25.08.80. (Без права публикации в открытой печати).

8. Б. А. Приименко, Б. А. Самура, Н. И. Романенко, С. Н. Гармаш, В. И. Линенко. Решение о выдаче а.с. по заявке № 2879177/23-04 (018389) от 25.08.80. (Без права публикации в открытой печати).

9. Б. А. Приименко, Б. А. Самура, С. Н. Гармаш, Н. И. Романенко, В. И. Линенко. Решение о выдаче а.с. по заявке № 2877867/23-04 (018336) от 25.08.80. (Без права публикации в открытой печати).

10. Б. А. Самура, Б. А. Приименко, С. Н. Гармаш, В. И. Линенко, В. И. Гайдаш. Решение о выдаче а.с. по заявке № 2897187/23-04 (040563) от 2.09.80. (Без права публикации в открытой печати).

11. С. Н. Гармаш, Б. А. Самура, Б. А. Приименко, А. К. Шейнман, В. И. Линенко. Решение о выдаче а.с. по заявке № 2897187/23-04 (040564) от 9.09.80. (Без права публикации в открытой печати).

12. Б. А. Приименко, Б. А. Самура, Н. И. Романенко, С. Н. Гармаш, В. И. Линенко.

Решение о выдаче а.с. по заявкам № 2897182/23-04 (040559) и 287184/23-04 (040560) от 25.09.80. (Без права публикации в открытой печати).

13. С.Н.Гармаш, Б.А.Приименко, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, В.И.Линенко.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2921256/26-04(065794) от 30.09.80.
(Без права публикации в открытой печати).

14. Б.А.Приименко, С.Н.Гармаш, Б.А.Самура, Н.И.Романенко, В.И.Линенко.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2930419/23-04 (077239) от 6.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

15. Б.А.Приименко, Б.А.Самура, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко, В.И.Линенко.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2930417/23-04 (077224) от 6.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

16. Б.А.Самура, Б.А.Приименко, С.Н.Гармаш, В.И.Линенко, А.К.Шейнкман.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2936313/23-04 (077238) от 6.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

17. Б.А.Самура, С.Н.Гармаш, Б.А.Приименко, Н.И.Романенко, В.И.Линенко.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2934695/23-04 (083616) от 2.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

18. С.Н.Гармаш, Б.А.Приименко, Б.А.Самура, В.И.Линенко, А.К.Шейнкман.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2934698/23-04 (084544) от 9.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

19. Б.А.Приименко, Б.А.Самура, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко, В.И.Линенко.
Решение о выдаче а.с. по заявке № 2934697/23-04 (084543) от 11.II.80.
(Без права публикации в открытой печати).

152

230020587

