

## НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ БЕНЗОКРАУНЗАМЕЩЕННЫХ ПУРИНОВ

© Г. В. Федорова<sup>а</sup>, Э. И. Иванов

Физико-химический институт имени А. В. Богатского

270080, Одесса, Черноморская дорога, 86

Поступило 14 IX 1995

*Описано электрофильное радикальное и нуклеофильное замещение в ряду бензокраунпуринов на примере нитрования и галогенирования, установлены направления электрофильной и радикальной атаки при бромировании.*

В продолжение исследований по синтезу новых производных краунсодержащих пуринов и изучению их свойств [1, 2] в настоящей работе осуществлены реакции электрофильного и радикального замещения 9-бензокраунзамещенных пуринов (Ia—v) на примере нитрования и бромирования, а также нуклеофильное замещение на примере тионирования и хлорирования.

Нитрование и бромирование осуществлялось по модифицированным методикам для бензокраун-эфиров [3, 4], однако по фениленовому кольцу реакция шла только в случае нитрования. Установлено, что в условиях мягкого бромирования в диоксане N-бромсукцинимидом [4] образуются 8-бромпроизводные (IIa, б) (схема 1), структуры которых доказаны ИК, ПМР, масс-спектрами и встречным синтезом из замещенного 5-амино-2-бромимидазол-4-карбоксамиды (III), полученного при бромировании 1-замещенного имидазол-4-карбоксамиды N-бромсукцинимидом.

В спектрах ПМР соединений (IIa, б) в области слабых полей, характерных для протонов в положениях 2 и 8 пуринового ядра, отсутствует сигнал протона H<sup>8</sup>, а сигнал протона H<sup>2</sup> несколько сдвигается в сильное поле,  $\delta$  8.10 м.д. Характерный мультиплет протонов фениленового ядра в области  $\delta$  6.86—7.27 м.д. также подтверждает отсутствие заместителя — атома брома.

В ИК спектрах соединений (IIa, б) присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний групп C=O и NH при 1700 и 3150 см<sup>-1</sup> соответственно и деформационных колебаний группы NH при 1580 см<sup>-1</sup>, ярко выражены полосы простой эфирной связи 1100 см<sup>-1</sup> и ариловых эфиров 1250 см<sup>-1</sup> макроциклического фрагмента.

Молекулярные массы соединений (IIa, б) определены масс-спектрометрически и соответствуют рассчитанным. Главным направлением фрагментации краунзамещенных 8-бромгипоксантинов под действием электронного удара является отщепление брома и расщепление краун-эфирного кольца. Наличие атома брома в соединениях (IIa, б) подтверждается в масс-спектрах характерным дублетом пиков изотопных ионов (табл. 1), пробой Бейльштейна и характеристической полосой при 640 см<sup>-1</sup> в ИК спектрах.

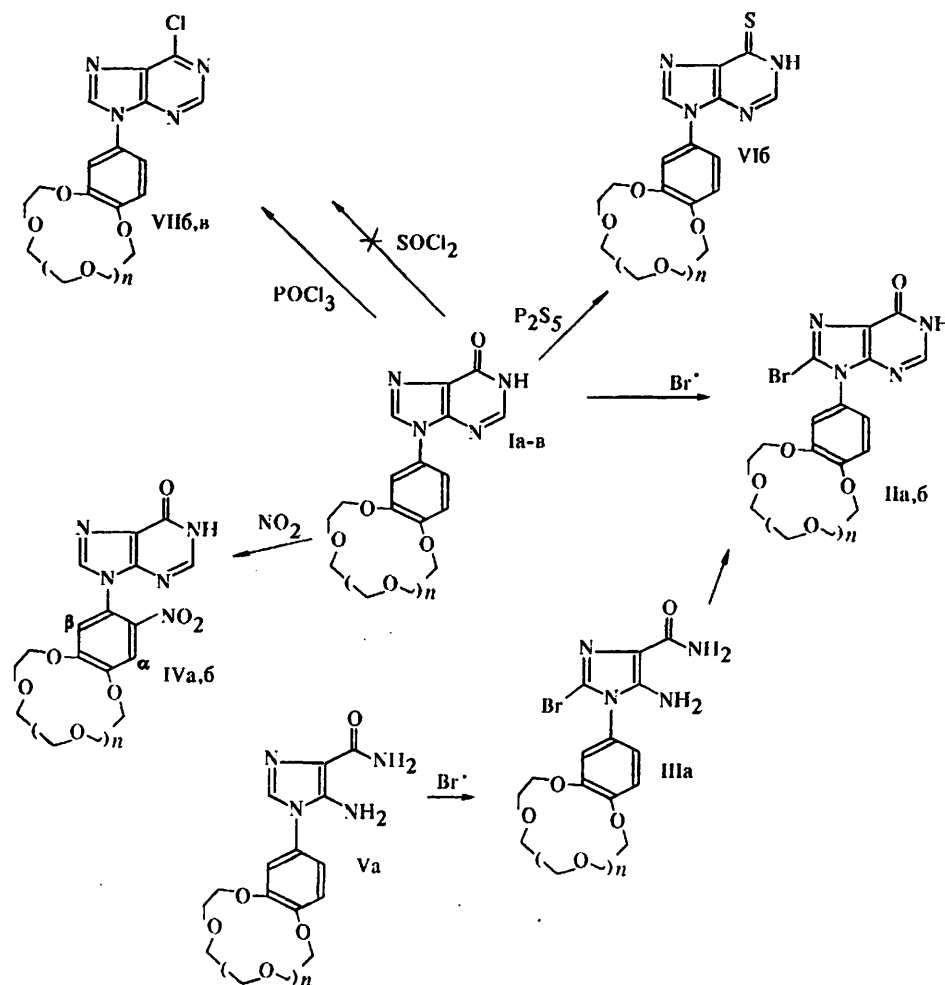
Нитрование соединений (Ia, б) азотной кислотой в ацетонитриле [3] приводит к продуктам, содержащим нитрогруппу в фениленовом кольце бензокраунпурина (IVa, б). В спектрах ПМР продуктов нитрования отсутствует характерный мультиплет ароматических протонов в области 7.28—7.48 м.д. и появляются два синглета  $\delta$  7.65 м.д. и  $\delta$  8.05 м.д., соответствующих  $\beta$  и  $\alpha$  протонам бензольного ядра. В слабом поле также наблюдаются синглеты протонов при атомах C<sup>2</sup> и C<sup>8</sup> пурина (табл. 1) и сигнал протона при атоме азота N<sup>1</sup>.

ИК спектры соединений (IVa, б) характеризуются наличием полос валентных колебаний нитрогруппы в области 1510 и 1320—1330 см<sup>-1</sup>.

Общий ход фрагментации молекулярных ионов соединений (IVa, б) определяется распадом бензокраун-эфирного заместителя; параллельно с деструкцией макроциклического кольца [M-44]<sup>+</sup> идет распад нитрогруппы, характеризующийся пиком [M-NO, -H]<sup>+</sup>.

Результат нитрования соединений (Ia, б) не только хорошо согласуется с предположением, высказанным ранее [1], но, по всей видимости, обусловлен протонированием в условиях реакции имидазольного ядра пурина и, как следствие этого, затруднением электрофильного замещения по атому C<sup>8</sup> пуринового фрагмента.

Схема 1



$n = 1$  (а), 2 (б), 3 (в).

Прямое нуклеофильное замещение атома кислорода серой в бензокраунпуринах (I) осуществлено в пиридине под действием пятисернистого фосфора с количественным выходом. Характеристики 6-тиобензокраунсодержащего пурина (VI) представлены в табл. 1. Реакция проходит в соответствии с канонами химии пуринов, никаких аномалий не выявлено. В отличие от тионирования, хлорирование соединений (Iб, в) в условиях кипячения с избытком хлористого тионила не приводит к ожидаемым 6-хлорпуринам [5]. Несмотря на то, что гипоксантин с успехом хлорируется по положению 6 хлористым тионилем, реакция 9-краунзамещенного гипоксантина (I) с эквимольным количеством  $\text{SOCl}_2$  при кипячении в бензоле в присутствии ДМФА не идет, увеличение избытка хлорирующего агента до 40-кратного не приводит к успеху, а при 50-кратном избытке  $\text{SOCl}_2$  в результате реакции происходит образование

кристаллического продукта, имеющего т.пл.  $186^\circ\text{C}$  и  $M$  500 с характерной мультиплетностью тетрахлорсодержащего пика молекулярного иона, структуру которого установить не удалось. Предполагается, что в условиях реакции происходит деструкция пуринового фрагмента молекулы. Краунсодержащий 6-хлоргипоксантин получен по классическому методу Э. Фишера при кипячении исходных (Iб, в) в избытке  $\text{POCl}_3$  [6]. Структура соединений (VIIв) доказана масс-спектрометрически характерным дублетом пика молекулярного иона; данные ИК и ПМР спектров и элементного анализа приведены в табл. 1, 2.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрофотометре Specord 75IR в таблетках KBr. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WM 250 в  $\text{DMSO}-d_6$  и

Таблица 1

Выходы, температуры плавления, ПМР и ИК спектры синтезированных соединений

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °С	Спектр ПМР, $\delta$ , м.д., ДМСО- $d_6^a$	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$
IIa	42	220	12.50 уш.с (1H, N <sup>1</sup> H), 8.20 с (1H, C <sup>2</sup> H), 6.80-7.10 м (3H, Ph), 3.72-4.20 м (12H, CH <sub>2</sub> O)	3200(NH), 2900(CH), 1700(C=O), 1570(NH), 1500(C=C, Ph), 1230(C-O, Ph), 1100(C-O), 60(C-Br)
IIб	48	206	12.73 уш.с (1H, N <sup>1</sup> H), 8.13 с (1H, C <sup>2</sup> H), 6.87-7.03 м (3H, Ph), 3.78-4.22 м (16H, CH <sub>2</sub> O)	3150(NH), 3050(CH, Ph), 2900(CH), 1700(C=O), 1580(NH), 1500(C=C, Ph), 1250(C-O, Ph), 1110(C-O), 640(C-Br)
IIIa	72	228	6.99-7.27 м (3H, Ph), 7.03 уш.с (1H, CONH <sub>2</sub> ), 6.63 уш.с (1H, CONH <sub>2</sub> ), 5.82 уш.с (2H, NH <sub>2</sub> ), 3.41-4.21 м (12H, CH <sub>2</sub> -O)	3300(NH), 2910(CH, Ph), 2850(CH), 1650(C=O), 1540(NH), 1500(C=C, Ph), 1230(C-O), 1260(C-O, Ph), 650(C-Br)
IVa	61	292	12.50 уш.с (1H, N <sup>1</sup> H), 8.43 с (1H, C <sup>2</sup> H), 8.07 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.05 с (1H, Ph- $\alpha$ ), 7.61 с (1H, Ph- $\beta$ ), 3.85-4.39 м (12H, CH <sub>2</sub> O)	3110(NH), 3040(CH, Ph), 2900(CH), 1690(C=O), 1570(NH), 1510(NO <sub>2</sub> ), 1320(NO <sub>2</sub> ), 1110(C-O)
IVб	57	234	12.60 уш.с (1H, N <sup>1</sup> H), 8.42 с (1H, C <sup>2</sup> H), 8.13 с (1H, C <sup>8</sup> H), 7.85 с (1H, Ph- $\alpha$ ), 7.51 с (1H, Ph- $\beta$ ), 3.84-4.20 м (16H, CH <sub>2</sub> O)	3110(NH), 3050(CH, Ph), 1700(C=O), 1580(NH), 1510(NO <sub>2</sub> ), 1330(NO <sub>2</sub> ), 1110(C-O), 870(CH, Ph)
VIб	92	322	12.55 уш.с (1H, N <sup>1</sup> H), 8.45 с (1H, C <sup>2</sup> H), 8.10 с (1H, C <sup>8</sup> H), 6.77-7.00 м (2H, Ph), 3.75-4.20 м (16H, CH <sub>2</sub> O)	3150(NH), 2910(CH), 1600(C=C, Ph), 1510(NH), 1200(C-O, Ph), 1110 (CH, Ph), 550(C=S)
VIIб	74	198	8.39 с (1H, C <sup>2</sup> H), 8.09 с (1H, C <sup>8</sup> H), 7.16-7.40 м (3H, Ph), 3.78-4.21 м (16H, CH <sub>2</sub> O)	3050(CH), 2900(CH), 1500(C=C, Ph), 1220(C-O, Ph), 1120(CH, Ph), 750(C-Cl)
VIIв	69	218	8.41 с (1H, C <sup>2</sup> H), 8.05 с (1H, C <sup>8</sup> H), 7.22-7.42 м (3H, Ph), 3.68-4.21 м (20H, CH <sub>2</sub> O)	3050(CH), 2950(CH), 1550(C=C, Ph), 1220(C-O, Ph), 750(C-Cl)

Примечание. <sup>a</sup> Спектры соединений IIa, <sup>б</sup> сняты в CDCl<sub>3</sub>.

Таблица 2

Данные элементного анализа синтезированных соединений

Соединение	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %				M <sup>+</sup> найдено	M вычислено
	C	H	N	Hlg(S)		C	H	N	Hlg(S)		
IIa	46.85	3.75	12.96	19.00	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	46.79	3.89	12.84	18.12	436, 438	437.28
IIб	47.59	4.32	11.52	16.39	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	47.50	4.38	11.67	16.46	480, 482	481.34
IIIa	45.15	4.51	13.23	18.69	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	45.07	4.46	13.14	18.54	426, 428	427.29
IVa	50.70	4.29	17.50	-	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	50.62	4.22	17.37	-	403	403.39
IVб	51.10	4.77	15.59	-	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub>	51.07	4.69	15.66	-	447	447.45
VIб	54.69	5.24	13.17	(8.01)	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	54.55	5.26	13.40	(7.65)	418	418.52
VIIб	54.00	5.02	13.09	8.49	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	54.22	4.99	13.32	8.44	420, 422	420.50
VIIв	54.41	5.39	12.07	7.54	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	54.25	5.38	12.05	7.64	464, 466	464.50

$\text{CDCl}_3$  с внутренним стандартом ТМС. Масс-спектры соединений получены на масс-спектрометре МХ-1321 (ионизирующее напряжение 70 В, температура камеры ионизации 220°C). Чистоту соединений контролировали при помощи ТСХ на пластинах Silufol-254-UV в следующих системах растворителей: хлороформ—метанол, 20:1; 10:1, проявление — в УФ свете. Колоночную хроматографию осуществляли на адсорбенте — силикагель, марки L 100/250.

9-[(Бензо-12-краун-4)-3'-ил]-8-бром-пури-н-6-он (IIa). *a.* 0.358 г (0.001 моль) соединения (Ia) суспендировали в диоксане и прибавляли 0.2 г (0.0011 моль) N-бромсукцинимид, кипятили 16 ч, растворитель отгоняли на ротормном испарителе при пониженном давлении, остаток растворяли в хлороформе, отфильтровывали сукцинимид, а маточный раствор загружали в колонку, элюент — хлороформ. Выделенный продукт перекристаллизовывали из 2-пропанола. Кристаллическое бесцветное вещество имело т.пл. 220°C.

*b.* 0.428 г (0.001 моль) реагента (IIIa) растворяли в 7 мл перегнанного формамида и кипятили 3 ч. По окончании реакции формамид отгоняли при пониженном давлении, остаток очищали кипячением в метаноле с углем и перекристаллизовывали из 2-пропанола.

9-[(Бензо-15-краун-5)-3'-ил]-8-бромпури-н-6-он (IIб). 0.402 г (0.001 моль) соединения (Iб) [7] суспендировали в диоксане и прибавляли 0.2 г (0.0011 моль) N-бромсукцинимид, кипятили 14 ч и выделяли аналогично эфиру (IIa) по методу *a* вещество бесцветного цвета, т.пл. 206°C.

5-Амино-[(бензо-12-краун-4)-3'-ил]-2-бромимидазол-4-карбоксамид (IIIa). 0.358 г (0.001 моль) реагента (Va) [1] суспендировали в диоксане и прибавляли порциями 0.2 г (0.0012 моль) N-бромсукцинимид при нагревании. Кипятили 20 мин, растворитель отгоняли на ротормном испарителе при пониженном давлении, остаток растворяли в хлороформе, отфильтровывали сукцинимид. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии, элюент  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ —метанол, 92:2, 95:5, последовательно. Выделенное вещество оранжевого цвета имело т.пл. 228°C.

9-[(4'-Нитробензо-12-краун-4)-3'-ил]пури-н-6-он (IVa). К раствору 0.2 г (0.0006 моль) эфира (Ia) в 2 мл ацетонитрила, нагретому до 60°C, прибавили одной порцией 0.1 мл 58%-ной  $\text{HNO}_3$ , поддерживали температуру при постоянном перемешивании 20 мин, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед, отфильтровывали вы-

павший осадок, маточный раствор нейтрализовали раствором соды до нейтральной реакции, продукты реакции экстрагировали хлороформом, упаривали на ротормном испарителе и объединяли с осадком. Аналитический образец выделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюент — хлороформ, вещество желтого цвета с т.пл. 292°C.

9-[(4'-Нитробензо-15-краун-5)-3'-ил]пури-н-6-он (IVб) получили аналогично соединению (IVa), желтое кристаллическое вещество, т.пл. 234°C.

9-[(Бензо-15-краун-5)-3'-ил]пури-н-6-тион (VIб). Смешивали 0.5 г (0.0012 моль) реагента (Iб) и 1.5 г (0.0068 моль)  $\text{P}_2\text{S}_5$  (не растирая), кипятили в 50 мл абсолютного пиридина 1.5 ч. Пиридин упарили на ротормном испарителе, к остатку прибавили 20 мл воды и выдерживали на водяной бане 1 ч. Отфильтрованный осадок перекристаллизовали из водного спирта, т.пл. 322°C.

9-[[Бензо-15(18)-краун-5(6)]-3'-ил]-6-хлорпурины (VIIб, в). 0.2 г реагентов (Iб, в) кипятили в избытке свежеперегнанного  $\text{POCl}_3$  после полного растворения 4 ч. Избыток  $\text{POCl}_3$  отогнали на ротормном испарителе и реакционную смесь вылили на лед, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции, продукты экстрагировали хлороформом, остаток после упаривания экстракта перекристаллизовывали из толуола. Физико-химические характеристики соединений VIIб,в приведены в табл. 1, 2.

#### Список литературы

- [1] Федорова Г.В., Шапиро Ю.Е., Иванов Э.И., Мизелна А.В., Краснощекая С.П. // ХГС. 1993. № 10. С. 1349-1352.
- [2] Федорова Г.В., Иванов Э.И., Лобач А.В., Леус О.Н., Лукьяненко Н.Г. // ЖОрХ. 1994. Т. 30. Вып. 3. С. 431-434.
- [3] Калишев В.С., Тимофеев О.С., Захаров К.С., Грень А.И. // ЖОрХ. 1988. Т. 24. Вып. 12. С. 396-400.
- [4] Ungaro R., Haj B.L., Smid J. // J. Am. Chem. Soc. 1976. Vol. 98. N 17. P. 5198-5206.
- [5] Общая органическая химия / Под ред. Д.Бартона, У.Д.Олиса. М.: Мир, 1985. С. 616.
- [6] Montgomery J.A. // J. Am. Chem. Soc. 1956. Vol. 78. P. 1928.
- [7] Иванов Э.И., Полищук А.А., Калайнов Г.Д. // ХГС. 1992. № 9. С. 1266-1269.
- [8] Sen A.K., Ray S. // Indian J. Chem. 1976. Vol. 4B. N 5. P. 346.