

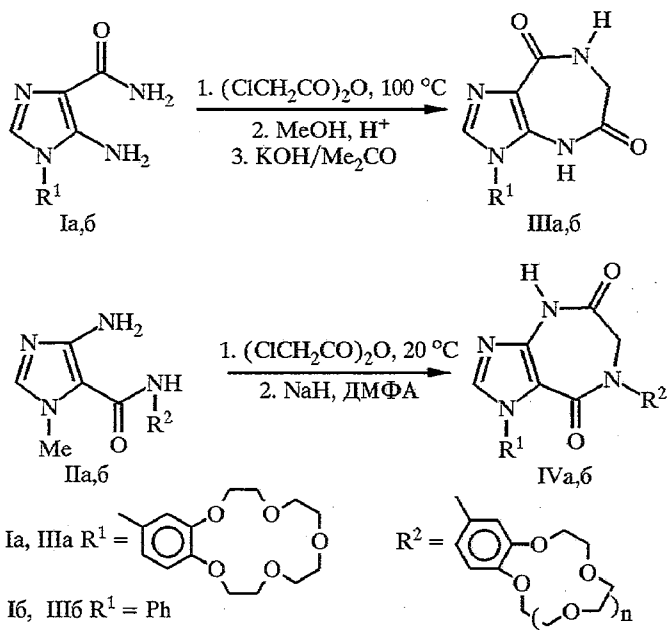
Э. И. Иванов

СИНТЕЗ КРАУНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ИМИДАЗО[4,5-*e*]- И -[5,4-*e*][1,4]ДИАЗЕПИНОВ

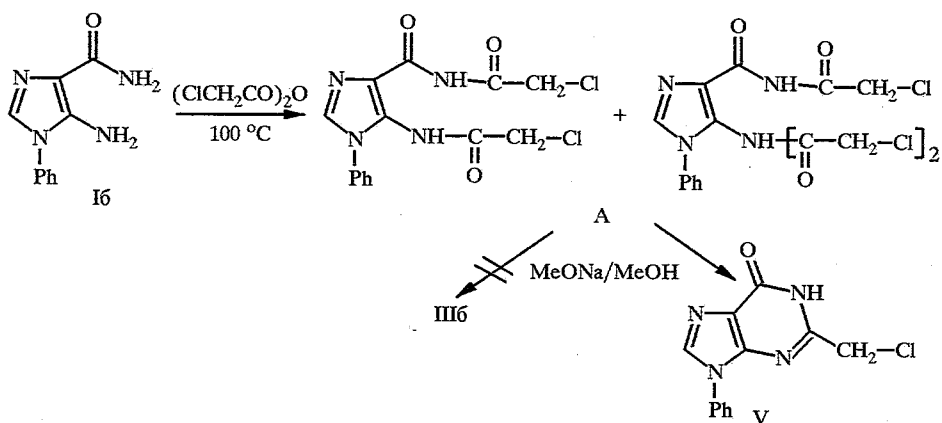
На основе бензокраунилзамещенных 4(5)-аминоимидазол-5(4)-карбоксамидов впервые получены бензокраунсодержащие имидазо[4,5-*e*]- и -[5,4-*e*][1,4]дiazепины — циклические гомологи соответствующих ксаптинов.

Имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепиновое ядро является основным структурным фрагментом природного антибиотика азепиномицина [1].

К настоящему времени известна лишь одна работа, посвященная синтезу краунсодержащих производных этого класса [2]. В то же время показано, что введение фрагментов макроциклов существенным образом изменяет свойства пуринов [3—5]. Указанные обстоятельства побудили нас осуществить синтез имидазо[4,5-*e*]- и -[5,4-*e*][1,4]дiazепинов — циклогомологов замещенных ксаптинов, фрагментарно включающих ядра бензокраун-эфиров. В качестве исходных веществ нами использовались краунзамещенные аминокимидазолкарбоксамиды I и IIa,б, полученные по известной методике [6]. Однако соединения типа I не ацилируются хлорацетилхлоридом и ангидридом хлоруксусной кислоты при комнатной температуре. Это заставило нас, используя в качестве модельного соединения доступный 1-фенил-5-аминоимидазол-4-карбоксамид Ib, подбирать условия ацилирования.

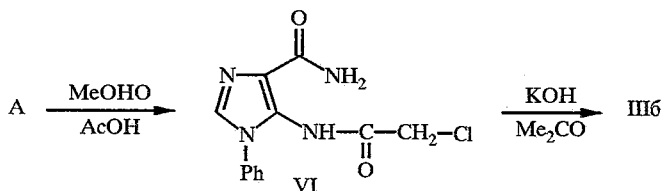


При нагревании соединения Ib в расплаве ангидрида хлоруксусной кислоты при 100 °С, по данным ТСХ, образуется смесь двух продуктов реакции А, состоящая из примерно одинаковых количеств ди- и трихлорацетильных производных.



Попытка циклизации смеси А в диазепин IIIб нагреванием ее с раствором метилата натрия в метиловом спирте, который использовался ранее для синтеза аналогичных соединений [7], завершилась получением пурина V.

Хлорацетильное производное VI было получено при кипячении смеси А в метиловом спирте в присутствии ледяной уксусной кислоты. Циклизация соединения VI в диазепин IIIб осуществлена под действием порошкообразного KOH в ацетоне.



Синтез соединения IIIа осуществлен, как будет показано ниже, без выделения хлорацетиламинопроизводного типа VI в чистом виде.

Ацилирование аминоксидов IIIа,б осуществлялось ангидридом хлоруксусной кислоты в хлороформе при комнатной температуре. Получение хлорацетильных производных IVа,б подтверждено масс-спектрами. Соединения IVа,б подвергались внутримолекулярной циклизации без дополнительной очистки под действием гидрида натрия в безводном ДМФА. Таким образом, впервые разработан и осуществлен синтез циклических гомологов ксантинов, содержащих в качестве заместителей фрагменты бензокраунэфиров.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker AM-250 (250 МГц), растворитель  $\text{DMCO-D}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре МХ-1321 с использованием прямого ввода образца. Температура камеры ионизации  $200^\circ\text{C}$ , энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

**1-Фенил-5-аминоимидазол-4-карбоксамид (Iб).** Смесь 1 г (10 ммоль) аминоксидоацетамида и 1,65 мл (10 ммоль) ортомуравьиного эфира кипятят 45 мин в 30 мл абсолютного ацетонитрила, затем приливают 0,9 мл (10 ммоль) свежеперегнанного анилина. Реакционную смесь кипятят 7 ч. Растворитель упаривают в вакууме. К остатку приливают 70 мл воды, осадок промывают водой и высушивают, перекристаллизовывают из метанола. Выход 2,8 г (70%).  $T_{\text{пл}} 216\text{--}217^\circ\text{C}$ . Спектр ПМР: 7,65 (5H, м, Ph), 7,42 (1H, с, 2H), 7,04 (1H, с, NH), 6,88 (1H, с, NH), 5,83 м.д. (2H, с,  $\text{NH}_2$ ).  $M^+$  202.

**1-(4-Бензо-15-краун-5)-5-аминоимидазол-4-карбоксамид (Iа).** Получали по методу [6].

**2-Хлорметил-9-фенилгипоксантин (V).** Смесь 2 г (10 ммоль) соединения Ib и 8 г (40 ммоль) ангидрида хлоруксусной кислоты нагревают при 100 °С в течение 4 ч. Охлажденную реакционную массу трижды промывают эфиром порциями по 100 мл. Остаток после удаления последней порции эфира высушивают в вакууме, а затем растворяют в 100 мл метанола, содержащего 0,54 г (10 ммоль) метилата натрия. Реакционную смесь кипятят 30 мин. Растворитель упаривают в вакууме. Остаток промывают холодной водой и высушивают. Полученный продукт перекристаллизовывают из смеси бензол—гексан. Выход 0,8 г (62%).  $T_{пл}$  250 °С разл. Спектр ПМР: 12,57 (1H, с, 1H), 8,45 (1H, с, 8H), 7,83...7,51 (5H, м, Ph), 4,63 м. д. (2H, с, CH<sub>2</sub>).  $M^+$  260 : 262 (3 : 1). Найдено, %: C 55,30; H 3,71; N 21,58; Cl 13,64. C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 55,28; H 3,45; N 21,50; Cl 13,64.

**1-Фенил-5-хлорацетиламиноимидазол-4-карбоксамид (VI).** Смесь соединения Ia и 4 г (20 ммоль) ангидрида хлоруксусной кислоты нагревают при 100 °С в течение 4 ч. После охлаждения до 20 °С реакционную смесь трижды экстрагируют эфиром порциями по 50 мл, сливая с остатка декантацией. Остаток растворяют в 50 мл метанола, добавляют 1 мл уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником 18 ч. Растворитель отгоняют в вакууме. Остаток промывают водой и высушивают на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из смеси бензол—ацетон.  $T_{пл}$  206...207 °С. Выход 1 г (73%). Спектр ПМР: 9,9 (1H, с, NH), 7,95 (1H, с, 2H), 7,81...7,41 (5H, м, Ph), 7,07 (2H, с, NH<sub>2</sub>), 4,16 м. д. (2H, с, CH<sub>2</sub>).  $M^+$  278 : 280 (3 : 1).

**1-Фенил-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо[5,4-е][1,4]дiazепин-4,7-дион (ШБ).** К раствору 1,4 г (5 ммоль) соединения VI в 150 мл ацетона добавляют при перемешивании 3,1 г (5,5 ммоль) порошкообразного гидроксида калия. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 3 ч, охлаждают, ацетон сливают с осадка, осадок промывают 30 мл чистого ацетона и растворяют в 75 мл воды. Полученный раствор нейтрализуют соляной кислотой и кипятят с активированным углем. Уголь отфильтровывают, фильтрат экстрагируют хлороформом (3 × 35 мл). Хлороформный экстракт отделяют, а водный слой упаривают в вакууме. Остаток экстрагируют горячим диметилформамидом, экстракт фильтруют, ДМФА отгоняют на роторном испарителе. Остаток промывают 30 мл метанола и высушивают на воздухе. Выход 0,6 г (50%).  $T_{пл}$  334...338 °С. Спектр ПМР: 10,56 (1H, с, 8NH), 7,99 (1H, т, 5NH,  $J = 5,3$  Гц), 7,90 (1H, с, 2H), 7,66...7,53 (5H, м, Ph), 3,79 м. д. (2H, д, CH<sub>2</sub>,  $J = 5,3$  Гц).  $M^+$  242. Найдено, %: C 59,37; H 4,09; N 23,22. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 59,50; H 4,13; N 23,14.

**1-(4-Бензо-15-краун-5)-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо[5,4-е][1,4]дiazепин-4,7-дион (Ша).** Смесь 1,96 г (5 ммоль) соединения Ia и 4 г (20 ммоль) ангидрида хлоруксусной кислоты нагревают при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают и трижды промывают эфиром. Сухой остаток растворяют в 100 мл метанола, содержащего 2 мл уксусной кислоты и кипятят с обратным холодильником 18 ч. Растворители упаривают в вакууме. Циклизацию и выделение продукта циклизации Ша осуществляют аналогично соединению ШБ. Сырой продукт Ша дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент хлороформ—метанол (1 : 1). Выход 0,95 г (44%).  $T_{пл}$  289...290 °С. Спектр ПМР: 10,30 (1H, с, 8NH), 7,96 (1H, т, 5NH,  $J = 5,4$  Гц), 7,83 (1H, с, 2H), 7,18...7,04 (3H, м, Ar), 4,14 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>), 3,83 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,77 (2H, д, 6CH<sub>2</sub>,  $J = 5,4$  Гц), 3,67 м. д. (8H, с, OCH<sub>2</sub>).  $M^+$  432. Найдено, %: C 56,0; H 5,13; N 13,04. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 55,5; H 5,55; N 12,96.

**1-Метил-5-[N-(4-бензо-12-краун-4)-аминокарбонил]-4-аминоимидазол (Па) и 1-метил-5-[N-(4-бензо-15-краун-5)-аминокарбонил]-4-аминокарбонил (Пб)** синтезированы по методу [8].

**1-Метил-7-(4-бензо-12-краун-4)-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо[4,5-е][1,4]дiazепин-5,8-дион (IVa).** Раствор 2,85 г (8 ммоль) соединения Па и 1,55 г (9 ммоль) ангидрида хлоруксусной кислоты в 150 мл хлороформа перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Затем к раствору добавляют 50 мл воды и перемешивание продолжают еще 1 ч. Хлороформный слой отделяют, промывают водой (4 × 30 мл) и высушивают сульфатом натрия. После упаривания хлороформа в вакууме остаток сушат 6 ч в вакуум-эксикаторе над КОН, затем растворяют в 70 мл безводного ДМФА и добавляют к перемешиваемому в токе сухого азота раствору 0,5 г (20 ммоль) гидроксида натрия. Реакционную смесь оставляют на ночь. После нейтрализации раствора 5% соляной кислотой отгоняют ДМФА на роторном испарителе. Остаток промывают гексаном, затем водой. Выход 0,96 г (35%).  $T_{пл}$  266...267 °С (ДМФА). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 10,13 (1H, с, 4NH), 7,53 (1H, с, 2H), 7,06...6,99 (3H, м, Ar), 4,35 (2H, с, 6CH<sub>2</sub>), 4,19 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>), 3,95 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,85 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,79 м. д. (4H, с, OCH<sub>2</sub>).  $M^+$  402. Найдено, %: C 56,71; H 6,09; N 12,51. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 56,72; H 5,47; N 13,93.

1-Метил-7-(4-бензо-15-краун-5)-4,5,7,8-тетрагидро-6H-имидазо[4,5-*e*][1,4]дiazепин-5,8-дион (IVб). Получают аналогично. Выход 30%.  $T_{пл}$  291...292 °С. Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 8,73 (1H, с, 4NH), 7,47 (1H, с, 2H), 6,96...6,90 (3H, м, Ar), 4,35 (2H, с, 6CH<sub>2</sub>), 4,14 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>), 3,95 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,91 (4H, м, ArOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,76 м. д. (8H, с, OCH<sub>2</sub>).  $M^+$  446. Найдено, %: C 56,63; H 6,09; N 12,51. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 56,66; H 5,82; N 12,56.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Bridson P. K.* // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 38. — P. 1007.
2. *Лукьяненко Н. Г., Пастушок В. Н., Бордунов А. В., Иванов Э. И., Калаянов Г. Д., Яроценко И. М.* // *ХГС*. — 1993. — № 2. — С. 270.
3. *Федорова Г. В., Иванов Э. И.* // *ЖОрХ*. — 1996. — Т. 32. — С. 1479.
4. *Федорова Г. В., Коноп Л. А., Иванов Э. И.* // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — № 5. — С. 44.
5. *Федорова Г. В., Шапиро Ю. Е., Мазепа А. В., Иванов Э. И.* // *ЖОХ*. — 1996. — Т. 66. — С. 819.
6. *Иванов Э. И., Полищук А. А., Калаянов Г. Д.* // *ХГС*. — 1992. — № 9. — С. 1266.
7. *Иванов Э. И., Богатский А. В., Захаров К. С.* // *ДАН*. — 1980. — Т. 255, № 3. — С. 591.

Физико-химический институт  
им. А.В.Богатского НАН Украины, Одесса 270080  
e-mail: physchem@paco.net

Поступило в редакцию 20.10.97