

547
С-86
Губинский
И
24.11.79

ОРДЕНА ЛЕНИНА И ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
АКАДЕМИЯ НАУК УССР

Институт физико-органической химии и углеродной химии

На правах рукописи
Для служебного пользования

Экз. № 000053 *

СТРОКИН Юрий Васильевич

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ
6, 8-ДИМЕТИЛИМИДАЗО [1,2-f] КСАНТИНА

(Специальность 02.00.03 — Органическая химия)

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Донецк 1979

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, старший научный сотрудник О. П. ШВАЙКА,
кандидат химических наук, доцент В. П. МАРШТУПА.

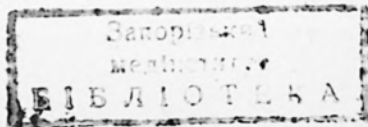
Ведущее предприятие — Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени государственный университет.

Защита диссертации состоится «25» декабря 1979 года
в _____ часов на заседании специализированного совета К-016.21.01 Института физико-органической химии и углекислотной химии АН УССР (340048, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

Автореферат разослан «21» ноября 1979 г.

Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат химических наук, доцент И. А. ОПЕЙДА.



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В последние годы у нас в стране и за рубежом больше развитие получили исследования в области конденсированных гетероциклических производных пурина с общим атомом азота. На основе этих соединений получен широкий спектр новых лекарственных препаратов, обладающих противоопухолевой, гипотензивной, бронхолитической, коронарорасширяющей и аналептической активностью. К указанному классу соединений относятся и производные имидазо [1,2-f]ксантина. В период 1965-1971 гг. П.М. Кочергин и сотр., используя известные в литературе методы ацилирования имидазольного кольца, осуществили синтез ряда 1,2- и 1,2,3-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f]ксантина на основе 8- и 7,8-замещенных теofilлина. Однако, химические свойства производных имидазо [1,2-f]ксантина до настоящего исследования оставались неизученными. В этой связи разработка новых методов синтеза и исследование реакционной способности производных указанной трициклической системы представляет большой теоретический интерес. Вместе с тем, несомненный интерес представляет планомерное исследование биологической активности производных имидазо [1,2-f]ксантина, т.к. в данном ряду соединений обнаружены вещества с высокой гипотензивной, сосудорасширяющей, диуретической, нейролептической и аналептической активностью.

Цель работы. Целью настоящего исследования, направленного на поиск биологически активных соединений, является разработка методов синтеза и исследование реакционной способности производных имидазо [1,2-f]ксантина.

Научная новизна. В ходе исследования разработаны методы синтеза 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-замещенных теofilлина, используемых в качестве исходных продуктов для синтеза производных имидазо [1,2-f]ксантина. Найдены новые методы синтеза производных вышеуказанной системы, осуществляемые виц-гликольным расщеплением 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-3-алкиламино теofilлинов и дегидрированием 1-алкил-6,8-диметилимидазолино [1,2-f]ксантинов.

Впервые проведено систематическое исследование реакционной способности производных имидазо [1,2-f]ксантина. Осуществлены реакции алкилирования, тионирования, бромирования, нитрования, формилирования, ацилирования, окси- и аминометилирования. Показано

8/14-043027

W

ВНИОБРА
ЗАЩИТА
ПРОФИЛАКТИКА

зано, что реакции электрофильного замещения в данном ряду соединений протекают по C_3 -атому внешнего имидазольного кольца, что определяется высокой локальной π -избыточностью на этом атоме. Изучены некоторые превращения функциональных производных имидазо[1,2-f]ксантина, полученных в результате исследования реакций электрофильного замещения.

Автор защищает:

- экспериментально разработанные методы синтеза производных имидазо[1,2-f]ксантина;

- теоретическое обоснование реакционной способности производных имидазо[1,2-f]ксантина, основанное на данных молекулярно-орбитальных расчетов и экспериментально установленных величин основности,

- экспериментально установленные данные о протекании реакций электрофильного замещения в ряду имидазо[1,2-f]ксантина у C_3 -атома внешнего имидазольного кольца, характеризующегося высокой локальной π -избыточностью;

- практические рекомендации о возможных путях использования синтезированных соединений в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов гипотензивного, сосудорасширяющего, диуретического, аналептического и нейрорепарационного действия.

Практическая ценность. Разработанные препаративные методы синтеза 7,8-замещенных теofilлина и производных имидазо[1,2-f]ксантина могут быть использованы при целенаправленном поиске биологически активных веществ в ряду других гетероциклических систем. В результате проведенных биологических испытаний среди полученных соединений обнаружены вещества с высокой биологической активностью. Оценка зависимости биологического действия синтезированных соединений от их структуры создаст перспективу в плане поиска новых лекарственных препаратов.

Способы получения и биологические свойства ряда 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-аминотеofilлинов и производных 3-аминоэтил-имидазо[1,2-f]ксантина рекомендованы Государственным комитетом Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий для патентования за рубежом.

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

фармацевтов УССР (Харьков, 1979г.).

Публикации. По теме диссертационной работы имеется 7 публикаций, получено авторское свидетельство и 9 положительных решений ВНИИПИЭ на выдачу авторских свидетельств (без права публикации в открытой печати).

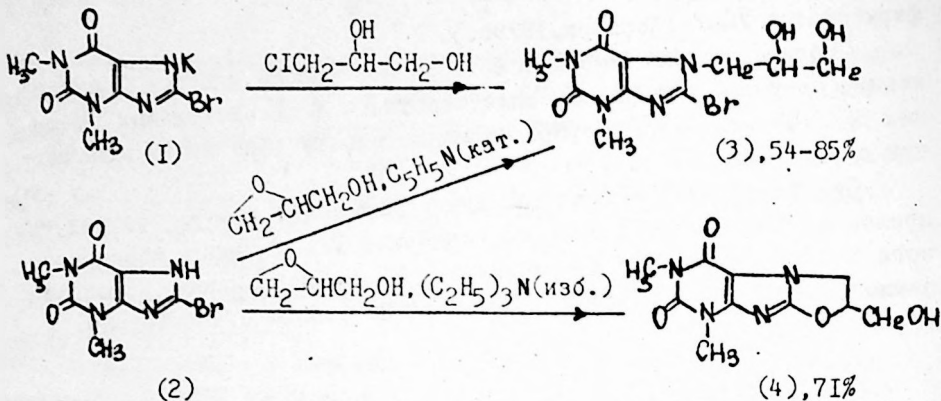
Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, шести глав и выводов, содержит 171 страницу машинописного текста и включает 14 рисунков и 21 таблицу. Список использованной литературы содержит 205 ссылок на работы отечественных и зарубежных авторов.

1. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ДИМЕТИЛИМИДАЗО [1,2-f]-КСАНТИНА

1.1. Методы синтеза и строение 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-замещенных теофиллина, 8-бромтеофиллина-7-уксусного альдегида и переход к 1-замещенным 6,8-диметилимидазо [1,2-f]-ксантина

В качестве исходных соединений для синтеза ранее неописанных 1-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f] ксантина могут служить 8-бром(алкиламино)теофиллин-7-уксусные альдегиды. В связи с тем, что указанные альдегиды не удается получить традиционным методом, т.е. алкилированием 8-бром(алкиламино)теофиллинов ω -галогенуксусными альдегидами, нами синтезирован ряд 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-замещенных теофиллина с целью дальнейшего превращения их реакцией виц-гликольного расщепления в искомые альдегиды.

Для получения 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-бромтеофиллина(3) нами использована реакция калиевой соли 8-бромтеофиллина(I) с ω -монохлоргидрином глицерина в ДМФА и 8-бромтеофиллина(2) с глицидолом в присутствии каталитических количеств пиридина в среде пропанола. Следует отметить, что в случае использования избытка основного агента (более 1 мол) и проведения процесса при нагревании в ДМФА, реакция 8-бромтеофиллина(2) с глицидолом не останавливается на стадии образования 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-бромтеофиллина(3), а протекает далее с отщеплением молекулы бромистого водорода и образованием 2-оксиметил-6,8-диметилксазолино [2,3-f] ксантина(4) с выходом 71%.

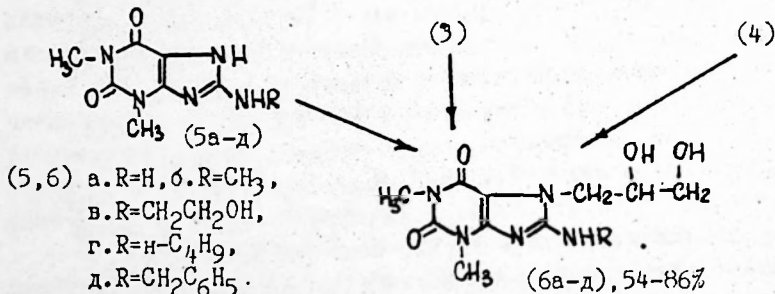


Для синтеза 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-амино(алкиламино)-теофиллинов (6а-д) нами разработаны три препаративных метода.

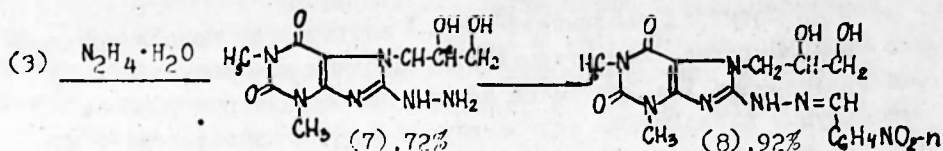
Первый метод, по аналогии с синтезом 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-бромтеофиллина (3), основан на взаимодействии 8-амино(алкиламино)теофиллинов (5а-д) с глицидиолом.

Второй путь синтеза заключается во взаимодействии диола (3) с амиаком и первичными аминами в среде низших спиртов при 160-170° в автоклаве.

По третьему методу синтез этих соединений осуществляется аминолизом (4) с помощью первичных алифатических аминов при нагревании в моноэтиловом эфире этиленгликоля.

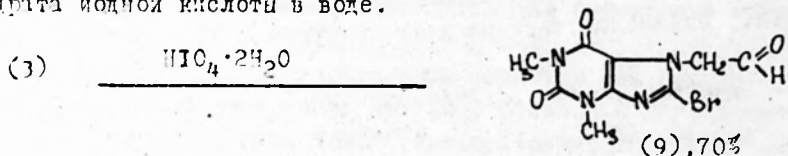


Действуя на соединение (3) гидразингидратом в среде пропанола ми получили 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-гидразинотеофиллин (7), строение которого подтверждено образованием гидрозона (8) с пара-нитробензальдегидом.



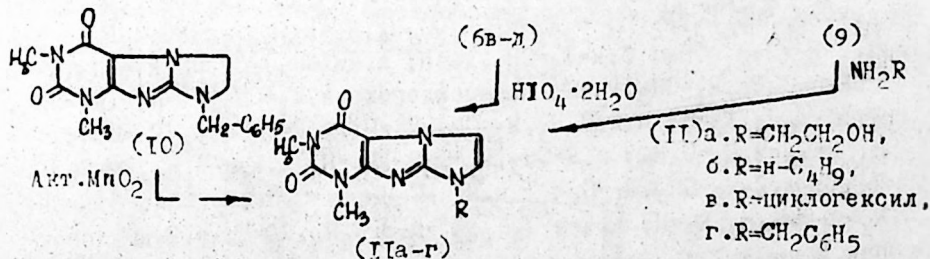
В ИК спектрах* соединения (3, 6а-д, 7, 8) поглощение OH, NH, NH₂-групп проявляется в виде сплошной широкой полосы в области 3475-3115 см⁻¹, кроме того, у гидразона (8) наблюдается поглощение при 1520 и 1347 см⁻¹ (ν_{NO_2}).

Для синтеза 8-бромтеофиллинит-7-уксусного альдегида была использована реакция вио-гликольного расщепления диола (3) с помощью дигидрата йодной кислоты в воде.



В ИК спектре полученного альдегида отсутствуют полосы валентных колебаний OH-групп, характерные для исходного соединения (3), и наблюдаются три полосы в области карбонильного поглощения при 1713, 1695 и 1665 см⁻¹.

В случае вио-гликольного расщепления соединения (3б-д), реакция не останавливается на стадии образования альдегидов, а протекает далее с отщеплением молекулы воды и образованием I-замещенных 6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантина (11а-г) с выходом 39-60%. Последние были синтезированы и другими методами: реакцией альдегида (9) с первичными аминами и дегидрированием I-бензил-6,8-диметилимидазолино[1,2-f]ксантина (10) активной двуокисью марганца.



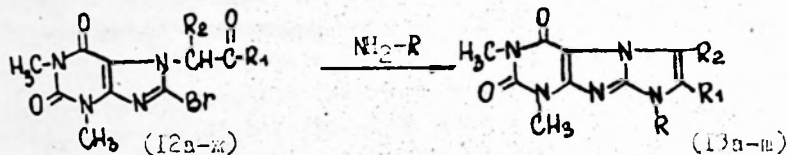
* ИК спектры всех синтезированных соединений, приложенных в настоящей работе, сняты в КЭГ.

В ИК спектрах соединений (Iа-г) отсутствуют полосы поглощения OH и NH-групп, характерные для исходных соединений (б в-д) (за исключением Iа, имеющего полосу поглощения при 3280 см⁻¹, относящуюся к валентным колебаниям OH-группы заместителя у N1-атома), а в отличие от альдегида (9) наблюдается только две полосы в области карбонильного поглощения при 1718-1700 и 1665-1660 см⁻¹.

В спектре ПМР (Iг) наблюдаются синглеты протонов NCH₃-групп при 3,36 и 3,17 м.д., протонов метиленовой группы бензильного остатка при 5,60 м.д. и два симметричных дублета, образованные протонами внешнего имидазольного кольца с центрами при 7,42 и 6,78 м.д., взаимодействующие друг с другом с КССЗ (J=2,5 гц).

1.2. Синтез 1,2- и 1,2,3-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f]-ксантина

Применяя метод циклизации 7-ацилалкил-8-бромтеофиллинов (I2а, б-ж), предложенный П.М. Кочергиним и соотр., нами осуществлен синтез ряда известных и ранее неописанных 1,2- и 1,2,3-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f] ксантина, на примере которых в дальнейшем изучались различные химические превращения этой системы.



- (I2) а. R₁=CH₃, R₂=H; б. R₁=R₂=CH₃; в. R₁=C₆H₅, R₂=H; г. R₁=C₆H₅, R₂=CH₃; д. R₁=p-BrC₆H₄, R₂=H; е. R₁=p-CH₃OC₆H₄, R₂=H; ж. R₁=p-NO₂C₆H₄, R₂=H
- (I3) а. R=R₂=H, R₁=CH₃; б. R=R₁=CH₃, R₂=H; в. R=(CH₂)₂CH₂OH, R₁=CH₃, R₂=H; г. R=n-C₄H₉, R₁=CH₃, R₂=H; д. R=циклогексил, R₁=CH₃, R₂=H; е. R₁=CH₃, R=R₂=C₆H₅, R₁=CH₃, R₂=H; з. R=C₆H₅, R₁=R₂=CH₃; и. R=R₂=H, R₁=C₆H₅; к. R=CH₃, R₁=C₆H₅, R₂=H; л. R=n-C₄H₉, R₁=C₆H₅, R₂=H; м. R=R₂=CH₃, R₁=C₆H₅; н. R=n-C₄H₉, R₁=C₆H₅, R₂=CH₃; о. R=CH₃, R₁=p-BrC₆H₄, R₂=H; п. R=n-C₄H₉, R₁=p-BrC₆H₄, R₂=H; р. R=циклогексил, R₁=p-BrC₆H₄, R₂=H; с. R=CH₃, R₁=p-NO₂C₆H₄, R₂=H; т. R=n-C₄H₉, R₁=p-NO₂C₆H₄, R₂=H; у. R=CH₂CH₂OH, R₁=p-CH₃OC₆H₄, R₂=H; ф. R₂=H, R=CH₂CH₂CH₂OH, R₁=p-CH₃OC₆H₄; х. R=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂·HBr, R₂=H, R₁=p-CH₃OC₆H₄; и. R=CH₂CH₂N(C₂H₅)₂·HBr, R₁=p-NO₂C₆H₄, R₂=H; ш. R=R₁=C₆H₅, R₂=H

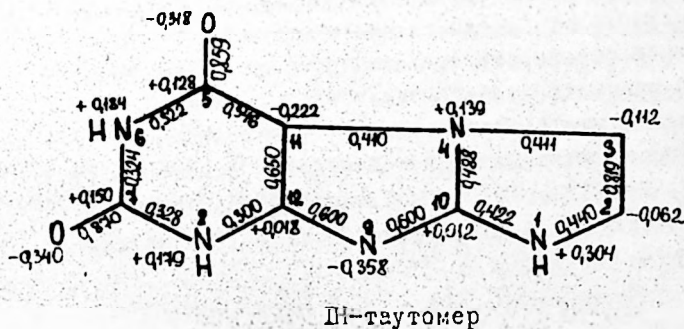
В ИК спектрах соединений (I3) наблюдаются полосы поглощения при 1716-1695 и 1675-1640 см^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) и 1625-1570 см^{-1} ($\nu_{\text{C=N}}$). Электронные спектры этих соединений характеризуются наличием двух четких максимумов поглощения в области 222-230 нм ($\lambda_{\text{г}} \in 3,10-4,40$) и 275-280 нм ($\lambda_{\text{г}} \in 3,50-4,50$).

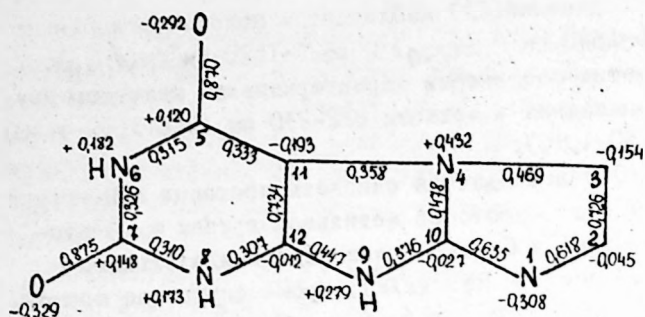
В спектре ПМР (I36) наблюдаются синглеты протонов NCH_3 -групп при 3,44, 3,35 и 3,17 м.д., протонов метильной группы у C_2 -атома при 2,00 м.д. и протона у C_3 -атома внешнего имидазольного кольца при 7,18 м.д. В спектре ПМР (I3к), кроме синглетов протонов NCH_3 -групп при 3,70, 3,60 и 3,42 м.д. и протона у C_3 -атома при 7,41 м.д., наблюдается сложный симметричный мультиплет ароматических протонов фенильного кольца с четко выраженным максимумом при 7,61 м.д..

В масс-спектре (I3к) максимальным является пик молекулярного иона (m/e 309), фрагментации которого связана с деградацией исключительно диоксопиримидинового кольца. Фрагментные ионы отвечают следующим значениям массовых чисел: $\Phi_1 [m/e 251 (\text{M}-\text{CH}_3\text{NCO})^+]$, $\Phi_2 [m/e 250 (\text{F}_1-\text{H})^+]$, $\Phi_3 [m/e 225 (\text{F}_1-\text{HCN})^+]$, $\Phi_4 [m/e 224 (\text{F}_1-\text{CO})^+]$, $\Phi_5 [m/e 223 (\text{F}_1-\text{HNCH}_2)^+]$, $\Phi_6 [m/e 209 (\text{F}_4-\text{CH}_3)^+]$ и $\Phi_7 [m/e 197 (\text{F}_4-\text{HCN})^+]$.

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

Вследствие наличия в имидазоимидазольном фрагменте молекулы амидиновой группировки $-\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$, имидазо [1,2-f]ксантин может существовать в виде ИН- и 9Н-таутомеров. Расчет ИН- и 9Н-таутомеров имидазо [1,2-f]ксантина в диоксоформе методом МО ЛКАО ССП представлен молекулярными диаграммами:





9H-таутомер

Для обеих таутомерных форм имидазо[1,2-f]квантина характерна высокая поляризация всей π -системы, вследствие чего в их молекулах одновременно находятся атомы с высоким отрицательным и положительным зарядом.

Несмотря на относительно небольшую общую (суммарный заряд на всех C-атомах) π -избыточность 9H- и 9H'-таутомеров (-0,097 и -0,140 соотв.), эти соединения характеризуются довольно высокой локальной π -избыточностью на C_3 -атоме внешнего имидазольного кольца, что позволяет предсказать протекание реакций электрофильного замещения по этому атому.

Произвольные имидазо[1,2-f]квантина являются слабыми основаниями. Методом потенциометрического титрования в среде ацетонитрила были определены константы ионизации ряда катионов 1,2- и 1,2,3-замещенных 6,8-диметилимидазо[1,2-f]квантина, которые дают количественную оценку влияния заместителей на основность этих соединений. Полученные данные показывают, что электронодонорные группы у C_3 -атома (CH_3 , CH_2OH) увеличивают, т. е. как акцепторные (Zr , NO_2 , CHO , CH_2-N в C_6H_4) уменьшают основность имидазо[1,2-f]квантина. Значения pK_a находятся в пределах 4,39-7,93.

С целью установления места протонирования 9H- и 9H'-замещенных имидазо[1,2-f]квантина нами были исследованы спектры этих соединений в диоксане, 1N HCl и 96% серной кислоте. Сравнение спектров изомерных 9-метил(14) - и 1-метил-2-бензил-6,8-диметил-

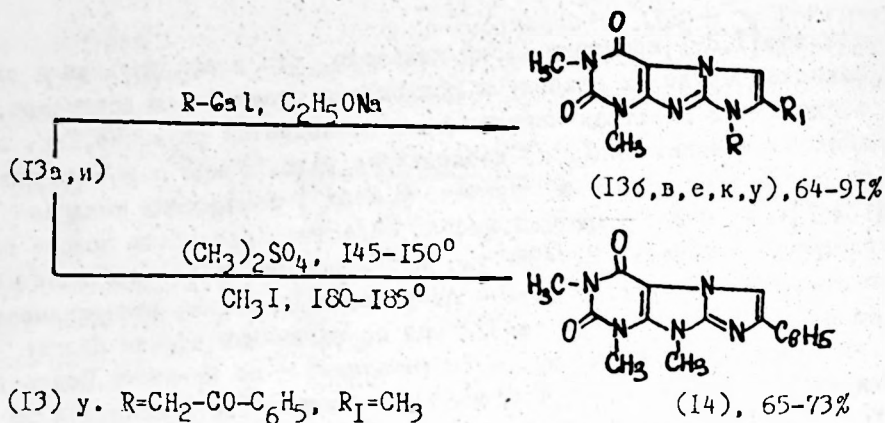
имидазо[1,2-f]ксантина (I3к) показало, что в нейтральной и слабодиссоциированной среде их максимумы поглощения практически совпадают, тогда как в спектрах монокатионов наблюдается различие. Так, в спектре монокатиона (I3к) наблюдается bathochromное смещение полосы поглощения на 18 нм, причем, у всех 1-замещенных имидазо[1,2-f]ксантина в коротковолновой области наблюдается полоса поглощения в области 224-252 нм, а у монокатиона (I4) наблюдается гипсохромное смещение полосы поглощения на 18 нм, что указывает на протонирование этих соединений по различным атомам азота: 1-замещенных по N₉-атому, а 9-замещенных - по N₁-атому. Подтверждением протонирования 1-замещенных имидазо[1,2-f]ксантина по N₉-атому является и тот факт, что в спектре ПМР (I3б) наибольшее слабощелочное смещение сигнала при переходе от хлороформа к трифторуксусной кислоте наблюдается у протонов группы N₁-CH₃ ($\Delta\delta=0,26$ м.д.), тогда как изменение положения сигналов протонов N_{6,8}-CH₃-групп диоксопиримидинового кольца менее выражено ($\Delta\delta=0,14-0,15$ м.д.).

3. РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 6,8-ДИМЕТИЛИМИДАЗО[1,2-f]КСАНТИНА

3.1. Алкилирование 1Н-6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантинов

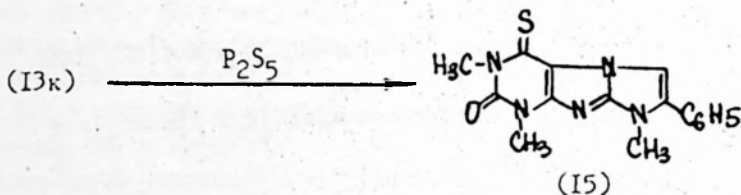
Исследование алкилирования 1Н-6,8-диметилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3а,и) показало, что в зависимости от условий проведения процесса, образуется два типа соединений. В случае проведения реакции в присутствии этилата натрия, получены 1-замещенные (I3б,в,е,к,у), тогда как алкилирование (I3и) в нейтральной или слабодиссоциированной среде приводит к 9-замещенному (I4).

В ИК спектрах синтезированных (I3б,в,е,к,у) и (I4) исчезает полоса валентных колебаний NH-группы, характерная для исходных соединений (I3а,и). Соединения (I3б,в,е,к) идентичны продуктам циклизации 7-ацилалкил-8-бромтеофиллинов (I2а,в) с помощью первичных аминов.



3.2. Тионирование

Нами исследовано тионирование имидазо [1,2-*f*]ксантина (I3к) с помощью пентасернистого фосфора в сухом пиридине. В результате данной реакции получено 5-тиопроизводное (I5) с выходом 85%.

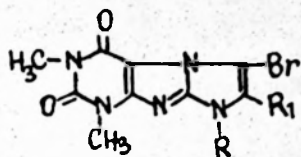


ИК спектр 5-тиопроизводного (I5) характеризуется отсутствием полосы поглощения при 1647 см⁻¹, характерной для карбонильной группы в положении 5 исходного (I3к), и наличием полос поглощения при 1690 см⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$) и 1250 см⁻¹ ($\nu_{\text{C=S}}$), что подтверждает его строение.

3.3. Бромирование

Нами изучено бромирование имидазо [1,2-*f*]ксантинов (I3г, к, л, о-т) молекулярным бромом в хлороформе, диоксане и уксусной кислоте. В результате получены с высокими выходами 3-бромпроизводные (I6а-з). В случае бромирования (I3г) эквимолярным количеством *N*-бромсукцинимидом (NBS) в CCl₄, получена смесь, состоящая из непрореагировавших

шего (I3г) (30%), 3-бромпроизводного (I6а) (45%) и дибромпроизводного (I6и) (25%). При увеличении вводного в реакцию NBS до двух эквивалентов, выход (I6и) повышается до 78%.



(I6а-и)

- (I6)а. R=н-С₄Н₉, R₁=СН₃; б. R=СН₃, R₁=С₆Н₅; в. R=н-С₄Н₉, R₁=С₆Н₅; г. R=СН₃, R₁=п-С₆Н₄; д. R=н-С₄Н₉, R₁=п-BrС₆Н₄; е. R=циклогексил, R₁=п-BrС₆Н₄; ж. R=СН₃, R₁=п-NO₂С₆Н₄; з. R=н-С₄Н₉, R₁=п-NO₂С₆Н₄; и. R=н-С₄Н₉, R₁=СН₂Br

Положение входящего галоида установлено на основании ПМР, масс-спектров и восстановления соединений (I6б, в, и). В спектре ПМР 3-бромпроизводного (I6б) отсутствует сигнал при 7,41 м.д., характерный для протона у С₃-атома исходного (I3к). ПМР спектр дибромпроизводного (I6и), помимо сигналов н-С₄Н₉-группы и NСН₃-групп, характеризуется наличием синглета метиленовых протонов группы СН₂Br при 4,53 м.д..

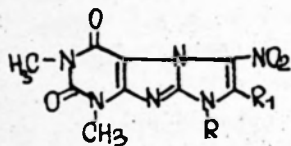
В масс-спектре 3-бромпроизводного (I6б) максимальным является пик молекулярного иона с м/е 387/389, дальнейший распад которого протекает по двум направлениям (А и Б). Фрагментация по направлению А, аналогично соединению (I3к), связана с деградацией диоксопиримидинового фрагмента молекулы. Распад по направлению Б протекает в незначительной степени и характеризуется появлением фрагментарного иона (M-Br)⁺ с м/е 308 (5,0%).

Атом брома в 3-бромпроизводных (I6а-з), вследствие X-избыточного характера системы, оказался абсолютно инертным в реакциях нуклеофильного замещения. При попытке замещения брома в 3-бромпроизводных (I6б, в) при нагревании с пиперидином в присутствии порошкообразной меди в среде метанола при 200° в автоклаве, наблюдалось восстановление до (I3к, л). При действии на дибромпроизводное (I6и) цинковой пылью в уксусной кислоте, наблюдалось восстановление только атома брома бромметильной группировки. В результате получено 3-бромпроизводное (I6а), идентичное продукту бромирования (I3г) молекулярным бромом.

3.4. Нитрование

Действие эквимолярных количеств дымящей азотной кислоты на раствор 1,2-диалкилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3б, г, д) в уксусной или серной кислоте, а также нитратом калия на раствор этих соединений в серной кислоте при 10-20° приводит к образованию 3-нитропроизводных (I7а-в).

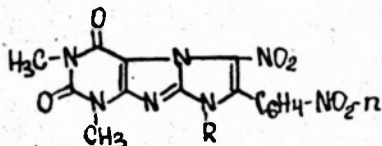
В случае нитрования 2-фенилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3к, л) наряду с 3-нитропроизводными (I7г, д) образуются в небольших количествах (7-15%) динитропроизводные (I8а, б). Использование двух эквивалентов нитрующего агента для нитрования (I3к, л) приводит к получению динитропроизводных (I8а, б) с выходом до 90%. Динитропроизводные (I8а, б) были синтезированы нами и нитрованием одним эквивалентом нитрующего агента 3-нитропроизводных (I7г, д) и 2-п-нитрофенилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3с, т) с выходом до 93%.



(I7а-д)

(I7) а. R=R₁=CH₃; б. R=н-С₄Н₉, R₁=CH₃; в. R=циклогексил, R₁=CH₃;
г. R=CH₃, R₁=С₆Н₅; д. R=н-С₄Н₉, R₁=С₆Н₅

(I8) а. R=CH₃, б. R=н-С₄Н₉



(I8а, б)

Из вышеизложенного следует, что нитрование 2-фенилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3к, л) первоначально протекает по положению 3 внешнего имидазольного кольца, однако, наличие в молекуле 3-нитропроизводных (I7г, д) и 2-п-нитрофенилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3с, т) электроноакцепторной NO₂-группы не оказывает заметного дезактивирующего влияния на введение второй NO₂-группы.

В ИК спектрах 3-нитро- (I7а-д) и динитропроизводных (I8а, б) обнаруживаются антисимметричные (ν_{as} 1520-1505 см⁻¹) и симметричные (ν_s 1355-1365 см⁻¹) валентные колебания группы NO₂.

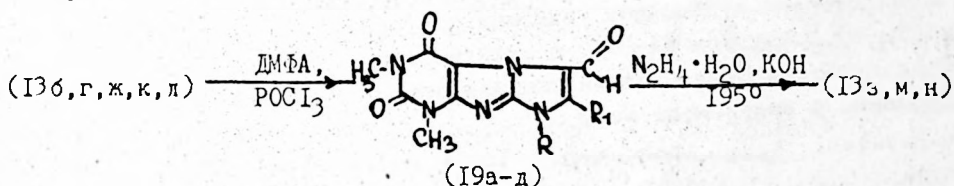
Положение входящей нитрогруппы установлено на основании данных спектров ПМР соединений (I7а, г) и (I8а), в которых отсутствует сигнал, характерный для протона у С₃-атома исходных (I3б, к). Кроме того, в спектре динитропроизводного (I8а) наблюдается квар-

тет сигналов двухспиновой системы АВ с центром при 8,00 м.д. ($J_{AB}=9$ гц), образованный протонами п-нитрофенильного заместителя.

В масс-спектрах соединений (I7г, I8а) наблюдаются пики молекулярных ионов с m/e 354 (100%) и 399 (15,5%) соотв., распад которых, аналогично 3-бромпроизводному (I6б), протекает по направлениям А и Б. Направление Б характеризуется появлением фрагментарных ионов $(M-NO_2)^+$ и $(M-NO)^{+ \cdot}$. О наличии двух нитрогрупп в молекуле динитропроизводного (I8а) свидетельствует дважды повторяющийся акт распада $M^{+ \cdot}$, связанный с отрывом частиц NO и NO_2 и появлением ионов $[(M-NO_2)-NO]^+ \cdot$ и $[(M-NO_2)-NO_2]^+$.

3.5. Формилирование и превращения 3-формил-6,8-диметил-имидазо[1,2-f]ксантинов

Реакцией имидазо[1,2-f]ксантинов (I3б, г, ж, к, л) с ДМФА в присутствии свежеперегнанной хлорокиси фосфора (метод Вильсмайера) нами получены 3-формилпроизводные (I9а-д) с выходом 65-90%. Положение формильной группы установлено восстановлением альдегидов (I9б, в, д) по Кижнеру-Вольфу до 3-метилимидазо[1,2-f]ксантинов (I3з, м, н), идентичных продуктам реакции 7-ацилэтил-8-бромтеофиллинов (I2б, г) с первичными аминами.



(I9) а. $R=R_1=CH_3$; б. $R=CH_3, R_1=C_6H_5$; в. $R=n-C_4H_9, R_1=C_6H_5$; г. $R=n-C_4H_9, R_1=CH_3$; д. $R=C_6H_5, R_1=CH_3$

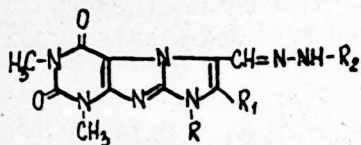
Основное отличие в спектре ПМР альдегида (I9б) и исходного соединения (I3к) заключается в отсутствии сигнала при 7,41 м.д., характерного для протона у C_3 -атома (I3к), и наличие синглета протона формильной группы при 10,83 м.д..

В ИК спектрах альдегидов (I9а-д), в отличие от исходных (I3б, г, ж, к, л), наблюдается новая полоса поглощения при $1700-1670$ cm^{-1} ($\nu_{C=O}$).

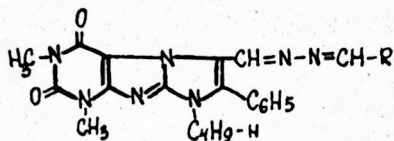
В масс-спектре альдегида (I9б) максимальным является пик молекулярного иона с m/e 337, распад которого, аналогично другим 3-замещенным имидазо[1,2-f]ксантинам, протекает по направлениям

А и Б. Фрагментные ионы распада по направлению Б отвечают следующим значениям массовых чисел: m/e 336 $(M-H)^+$, 308 $(M-CHO)^+$, 309 $[M-(CHO+H)]^{+}$.

Несмотря на электронодонорный характер системы, альдегиды (I9) довольно легко вступают в реакции по карбонильной группе с образованием гидразонов (20а-г), тио- (20д) и семикарбазонов (20е). Гидразон (20а) при взаимодействии с альдегидами легко образует азины (2Iа-г).



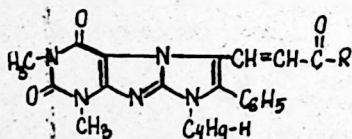
(20а-е)



(2Iа-г)

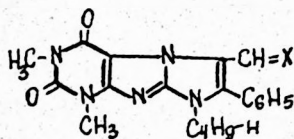
- (20) а. $R=n-C_4H_9$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=H$; б. $R=n-C_4H_9$, $R_1=CH_3$, $R_2=2,4-(NO_2)_2C_6H_3$; в. $R=n-C_4H_9$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=2,4-(NO_2)_2C_6H_3$; г. $R=C_6H_5$, $R_1=CH_3$, $R_2=2,4-(NO_2)_2C_6H_3$; д. $R=n-C_4H_9$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=CONH_2$; е. $R=n-C_4H_9$, $R_1=C_6H_5$, $R_2=CSNH_2$
- (2I) а. $R=p-NO_2C_6H_4$, б. $R=3,4-(CH_3O)_2C_6H_3$, в. $R=CCl=CH-C_6H_4NO_2-p$, г. $R=5$ -нитрофурил-2;

В результате кротоновой конденсации альдегида (I9в) с ароматическими кетонами в щелочных условиях получены α,β -непредельные кетоны (22а,б) с выходом 83-89%, а при конденсации с некоторыми гетероциклическими СН-кислотами синтезированы илиденовые производные (23а-в) с выходом 91-95%.

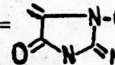
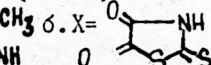
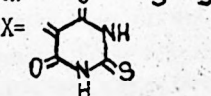


(22а, б)

- (22) а. $R=C_6H_5$, б. $R=C_{10}H_6OH-I$;



(23а-в)

- (23) а. $X=$  б. $X=$ 
в. $X=$ 

Наблюдаемая в ИК спектрах α,β -непредельных кетонов (22а,б) менее интенсивная полоса поглощения при $1630-1623$ cm^{-1} , сдвину-

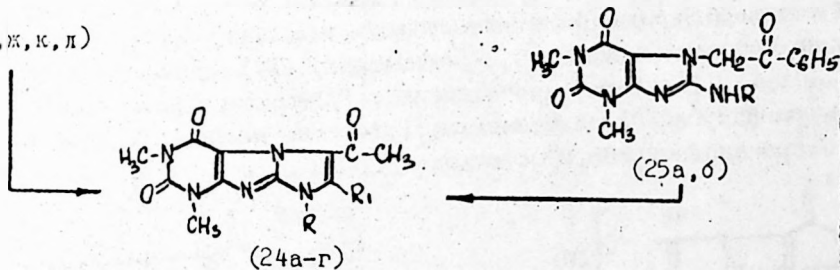
тая в более низкочастотную область, по сравнению с полосой поглощения альдегидного карбонила исходного соединения (19в), является результатом одновременного сопряжения кетонного карбонила с π -электронами ароматического углеводорода и этиленовой связи. Основное отличие в ИК спектрах илиденовых производных (23а-в) от альдегида (19в) заключается в наличии полос поглощения при $3250-3150 \text{ см}^{-1}$ (ν_{NH}) и $1210-1150 \text{ см}^{-1}$ ($\nu_{\text{C=S}}$) (у соединений (23б, в)).

3.6. Ацетилирование .

Ацетилирование в ряду имидазо[1,2-f]ксантина легко протекает при кратковременном нагревании соединений (13б, ж, к, л) с избытком уксусного ангидрида в присутствии кислых катализаторов ($\text{H}_2\text{SO}_4, \text{HClO}_4$).

Нами разработан более простой способ получения 3-ацетилпроизводных (24а-г), заключающийся в действии уксусного ангидрида в присутствии кислых катализаторов на 7-фенацил-8-алкиламинофеилины (25а, б). Реакция протекает в одну стадию и исключает необходимость в выделении промежуточных имидазо[1,2-f]ксантинов (13к, л).

(13б, ж, к, л)



- (24) а. $R=R_1=\text{CH}_3$; б. $R=\text{C}_6\text{H}_5, R_1=\text{CH}_3$; в. $R=\text{CH}_3, R_1=\text{C}_6\text{H}_5$; г. $R=n\text{-C}_4\text{H}_9, R_1=\text{C}_6\text{H}_5$
 (25) а. $R=\text{CH}_3$, б. $R=n\text{-C}_4\text{H}_9$

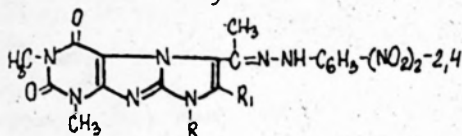
В ИК спектрах 3-ацетилпроизводных (24а-г) появляется новая полоса в области карбонильного поглощения при $1695-1670 \text{ см}^{-1}$.

В ПМР спектре кетона (24в) отсутствует сигнал при 7,41 м.д., характерный для протона у C_3 -атома исходного соединения (13к), и наблюдается синглет протонов метильной группы ацетильного остатка при 2,36 м.д..

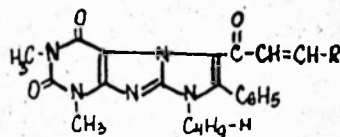
В масс-спектре кетона (24в) наблюдается пик молекулярного

иона с м/е 351, дальнейший распад которого протекает по направлениям А и Б. Фрагментные ионы, образующиеся при распаде по направлению Б, отвечают следующим значениям массовых чисел: м/е 350 (М-Н)⁺, 308 (М-СОСН₃)⁺, 309 [М-(СОСН₃+Н)]⁺.

3-Ацетилпроизводные (24а-г) вступают в характерные для такого типа соединений реакции, образуя с 2,4-динитрофенилгидразином динитрофенилгидразоны (25а, б), а с ароматическими альдегидами в щелочных условиях - α,β-непредельные кетоны (26а, б)



(25а, б)

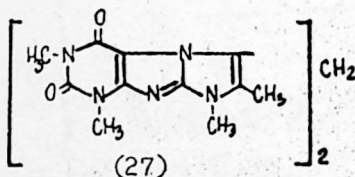


(26а, б)

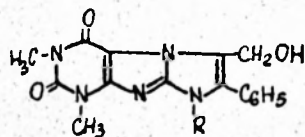
- (25) а. R=CH₃, R₁=C₆H₅; б. R=C₆H₅, R₁=CH₃
 (26) а. R=p-NO₂C₆H₄, б. R=p-(CH₃)₂NC₆H₄

3.7. Оксиметилирование

Оксиметилирование производных имидазо [1,2-ф]ксантина действием формальдегида протекает неоднозначно. Так, реакция с 1,2,6,8-тетраметилимидазо [1,2-ф]ксантином (I3б) приводит к образованию ди-(1,2,6,8-тетраметилимидазо [1,2-ф]ксантинил-3)метана (27) с выходом 55%, а с 2-фенилимидазо [1,2-ф]ксантинами (I3к, л) - 3-оксиметилпроизводных (28а, б) с выходом 71-83%.



(27)



(28а, б)

- (28) а. R=CH₃, б. R=C₆H₅-н

В спектре ПМР (27) отсутствует сигнал при 7,18 м.д., характерный для протона у С₃-атома исходного (I3б), и наблюдается сигнал протонов мостиковой метиленовой группы при 4,75 м.д..

Положение оксиметильной группы в спиртах (28а, б) установлено окислением их активной двуокисью марганца до 3-формилимидазо-

Отличием в спектрах ПМР основания Манниха (29б) и исходного соединения (13б) является отсутствие сигнала, характерного для протона у C_3 -атома (13б) и наличие синглета протонов CH_2 -группы 3-аминометильного заместителя при 5,00 м.д. и двух мультиплетов протонов морфолинового кольца при 4,60-4,37 м.д. и 3,97-3,62 м.д..

5. 0 БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Биологические исследования более 50 веществ, синтезированных в настоящей работе, проводились на кафедрах фармакологии Запорожского и Донецкого медицинских институтов и на кафедре микробиологии и вирусологии Запорожского медицинского института.

В результате проведенных исследований установлено, что 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-замещенные теофиллина (6б-г,7), 8-бромтеофиллинил-7-уксусный альдегид (9) и производные имидазо [1,2-f]-ксантина (13в, у-ц, хлоргидраты 29а, б, д, е, з-н, бромгидраты 29в, г, ж) обладают гипотензивным действием. Активность указанных соединений в 2-7 раз превышает таковую эуфиллина по степени снижения артериального давления и продолжительности действия.

Исследование прямого влияния синтезированных соединений на тонус кровеносных сосудов показало, что препарат (13х) в концентрации 1:2000 вызывает расширение сосудов на 95,2%, а соединения (6г) и (29ж·Н3г) в концентрации 1:5000 - на 71,5 и 100,5% соответственно. Указанные вещества по сосудорасширяющему действию значительно превосходят эуфиллин, который в концентрации 1:500 вызывает расширение сосудов на 17%.

Синтезированные соединения оказывают существенное влияние на мочезыделительную функцию почек. Так, препараты (3,6а-д,7,9, 13в, у-х, бромгидраты 29а, г, ж, хлоргидраты 29д, е) в дозе 25-50 мг/кг вызывает увеличение диуреза на 51-160%. Эти соединения по диуретическому действию превосходят эуфиллин в 5-10 раз.

В результате фармакологических испытаний было найдено, что ряд синтезированных соединений оказывает выраженное действие на центральную нервную систему. Так, производные имидазо [1,2-f]-ксантина (13ц, 29а, б, з-н) обладают нейролептической активностью, однако, они оказались в 1,5-10 раз менее активными, чем широко применяемые в медицинской практике левопромазин и тиоридазин. Соединения (6б, 29г·Н3г, 29д·НС1) оказывают аналептическое действие и по активности сравнимы с кофеином.

Исследование антибактериальной и противогрибковой активности производных имидазо [1,2-f]ксантина показало, что все испытанные препараты проявляют такую, однако, бактерицидное и фунгицидное действие у этих соединений проявляется при использовании их в больших концентрациях (125-500 мкг/мл).

ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы синтеза 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-бром(амино, алкиламино)теофиллинов реакцией 8-бром(амино, алкиламино)теофиллинов с глицидом, а также взаимодействиями 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-бромтеофиллина или 2-оксиметил-6,8-диметилксантино [2,3-f]ксантина с аммиаком и первичными аминами.

2. Разработаны методы получения производных 1Н-6,8-диметилимидазо [1,2-f]ксантина, основанные на взаимодействии 7-алкил-8-бромтеофиллинов с аммиаком и первичными аминами, vic-гликольном расщеплении 7-[2,3-диоксипропил-(1)]-8-алкиламинотеофиллинов бодной кислотой с одновременной циклизацией промежуточных 8-алкиламинотеофиллил-7-уксусных альдегидов и дегидрированием 1-алкил-6,8-динитилимидазо [1,2-f]ксантинов активной двуокисью марганца.

3. На основании данных молекулярно-орбитальных расчетов и основности проведено теоретическое прогнозирование реакционной способности производных имидазо [1,2-f]ксантина.

4. Показано, что 1Н-замещенные 6,8-диметилимидазо [1,2-f]ксантина обладают высокой реакционной способностью по отношению к электрофильным реагентам, что согласуется с данными молекулярно-орбитальных расчетов.

5. Установлено, что реакции электрофильного замещения в ряду 1Н-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f]ксантина (бромирование, нитрование, формилирование, ацетилирование, окси- и аминометилирование) протекают по положению 3 внешнего имидазольного кольца.

6. Показано, что алкилирование 2-замещенных 6,8-диметилимидазо [1,2-f]ксантина в щелочной среде приводит к 1-алкил-, а в нейтральной или слабосислой - к 9-алкилпроизводным.

7. Установлено, что тионирование 2-фенил-1,6,8-триметилимидазо [1,2-f]ксантина с помощью пентасернистого фосфора приводит

к образованию 5-тиопроизводного.

8. В результате исследования радикального бромирования *NH*-замещенных 2,6,8-триметилимидазо [1,2-*f*] ксантина разработан способ получения *NH*-замещенных 3-бром-2-бромметил-6,8-диметилимидазо [1,2-*f*] ксантина.

9. Предложен одностадийный метод синтеза 3-ацетилимидазо [1,2-*f*] ксантинов реакцией 7-ацилалкил-8-алкиламинотеобиллинов с искусственным ангидридом в присутствии кислых катализаторов.

10. Установлено, что 3-формил- и 3-ацетилимидазо [1,2-*f*] ксантины вступают в реакции, характерные для альдегидов и кетонов.

11. В результате биологических испытаний среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие высокой гипотензивной, сосудорасширяющей, диуретической, нейролептической и аналептической активностью.

В итоге работы синтезировано около 130 соединений, из которых более 100 не описаны в литературе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНО В СЛЕДУЮЩИХ РАБОТАХ:

1. Б.А.Приймченко, Ю.В.Строкин, А.К.Шейнкман, Б.А.Самура, Н.А.Романенко, Б.М.Кириченко, С.Н.Гармаш, В.В.Приходько, С.М.Засиленко. 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.Приймченко, Ю.В.Строкин, С.Н.Гармаш, Н.И.Романенко, А.К.Шейнкман, Н.А.Кляев, А.А.Кремзер, В.И.Кумпан, Б.М.Кириченко, И.И.Сорока, В.И.Носаченко. Синтез и реакционная способность производных имидазо [1,2-*f*] ксантина. В сб. "Реакционная способность азинов", Новосибирск, 1979, с. 105.

3. Б.А.Приймченко, Ю.В.Строкин, А.К.Шейнкман, Б.М.Кириченко, Б.А.Самура, И.И.Стебляк, И.И.Сорока. Реакция Зильсмайера в ряду производных имидазо [1,2-*f*] ксантина. Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР, Харьков, 1979, с. 151.

4. Б.А.Приймченко, Ю.В.Строкин, А.К.Шейнкман. Бромирование производных имидазо [1,2-*f*] ксантина. Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР, Харьков, 1979, с. 152.

5. Б.А.Приймченко, Ю.З.Строкин, А.К.Шейнкман, И.И.Сорока, Н.А.Клюев, В.А.Замуренко, С.М.Засяненко, З.Е.Вашенко. Нитрование в ряду производных имидазо [1,2-f] ксантина. Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. Харьков, 1979, с. 152.

6. В.И.Кунпан, Ю.З.Строкин. Изыскание транквилизаторов в ряду оснований Манниха имидазоимидазольных систем. 3 кн. "Перечень научно-исследовательских работ по внедрению в медицинскую практику современных методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, выполненных молодыми специалистами в 1978 году". Донецк, 1978, с. 10.

7. А.Н.Красовский, И.А.Мазур, Ю.В.Строкин и др. Исследование в ряду конденсированных производных имидазола и тиазола с общим атомом азота. В сб. рефератов НИР и ОКР, 1977, №20, с. 8.

8. Ю.З.Строкин, Б.А.Самура, Б.А.Приймченко, А.К.Шейнкман. Бромгидрат 1-фенил-3-(N-пиперидиноэтил)-2,6,8-триметилимидазо [1,2-f] ксантина, проявляющий аналептическое и диуретическое действие. Авт. свид. 671268 (1979).

9. Ю.З.Строкин, Б.А.Приймченко, Б.А.Самура, А.К.Шейнкман. Бромгидрат 1-β-диэтиламиноэтил-2-п-метоксифенил-6,8-диметилимидазо [1,2-f] ксантина, проявляющий гипотензивное, диуретическое и сосудорасширяющее действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2570022/23-04 (044548) от 13 июля 1978 года.

10. Ю.З.Строкин, Б.А.Самура, Б.А.Приймченко, А.К.Шейнкман. 7-[2,3-Диоксипропил-(I)]-8-н-бутиламинотеофиллин, проявляющий гипотензивное, диуретическое и сосудорасширяющее действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2596240/23-04 (044549) от 12 сентября 1978 года.

11. Б.А.Приймченко, Ю.З.Строкин, Б.А.Самура, А.К.Шейнкман, Б.М.Кириченко. 7-[2,3-Диоксипропил-(I)]-8-бромтеофиллин, проявляющий гипертензивное и диуретическое действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2596442/23-04 (044577) от 29 декабря 1978 года.

12. Ю.З.Строкин, Б.А.Самура, Б.А.Приймченко, А.К.Шейнкман. I-Оксиалкилпроизводные 6,8-диметилимидазо [1,2-f] ксантина, проявляющие диуретическое действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2649419/23-04 (111730) от 16 февраля 1979 года.

13. Ю.З.Строкин, Б.А.Приймченко, Б.А.Самура, А.К.Шейнкман. 8-Бромтеофиллинил-7-уксусный альдегид, проявляющий гипотензивное, аналептическое и диуретическое действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2649344/23-04 (111731) от 16 февраля 1979 го-

да.

14. Ю. В. Строкин, Б. А. Приimenко, Б. А. Самура, А. К. Шейнкман. Производные 7-[2,3-диоксипропил-(I)]-8-аминотеофиллина, проявляющие гипотензивное, аналептическое, нейролептическое и диуретическое действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2649345/23-04 (III732) от 16 февраля 1979 года.

15. Б. А. Приimenко, Ю. В. Строкин, Б. А. Самура, А. К. Шейнкман. 7-[2,3-Диоксипропил-(I)]-8-гидразинотеофиллин, проявляющий гипотензивное, диуретическое и сосудосуживающее действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2618723/23-04 (043901) от 30 марта 1979 года.

16. Ю. В. Строкин, Б. А. Приimenко, Б. А. Самура, А. К. Шейнкман. Производные 2,6,8-триметилимидазо [I,2-f]ксантина, проявляющие аналептическое и диуретическое действие. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2649418/23-04 (III729) от 28 мая 1979 года.

17. Ю. В. Строкин, Б. А. Приimenко, А. К. Шейнкман, И. В. Комиссаров, В. И. Кумпан. Хлоргидраты производных 2-фенил-6,8-диметилимидазо-[I,2-f]ксантина, проявляющие нейролептическую активность. Решение о выдаче авт. свид. по заявке № 2652747/23-04 (II4473) от 18 октября 1979 года.