

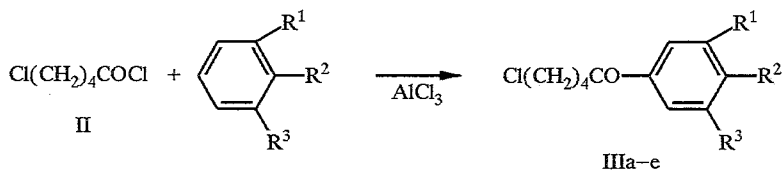
М. Ю. Громов, С. Я. Скачилова, Е. В. Александрова,
П. М. Кочергин

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА
6-(ω -АРОИЛБУТИЛТИО)ПУРИНОВ

Реакцией 6-пуринтиона с ω -хлорвалерофеноном и его замещенными получен ряд не описанных в литературе 6-(ω -ароилбутилтио)пуринов. Изучены некоторые свойства синтезированных соединений — реакции по карбонильной группе, метилирование и гидролиз.

Ранее нами описано взаимодействие 6-пуринтиона (I) с α -галогенкетонами и ацетальми бромацетоуксусного альдегида, приводящее к соответствующим 6- β -оксоалкил(аралкил)тиопуринам [1—3]. В продолжение этих работ с целью поиска новых биологически активных веществ изучена реакция 6-пуринтиона I с ω -хлорвалерофеноном и его 4-,3,5- и ди-3,4,5-тризамещенными в бензольном кольце.

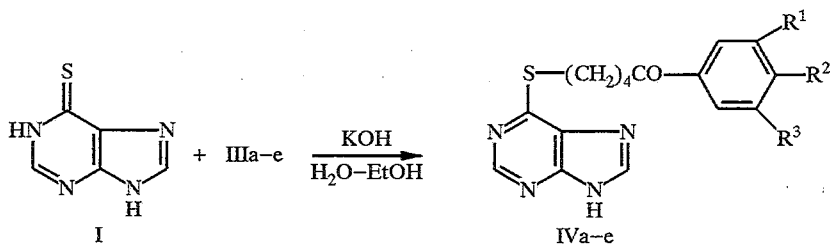
Исходные хлорангидрид ω -хлорвалериановой кислоты (II) и ω -хлорвалерофеноны IIIа—е были получены известными методами с некоторыми модификациями, позволившими упростить выделение и повысить выходы этих продуктов. Хлоркетоны IIIд,е синтезированы нами впервые.



IIIа—г R¹=R³=H; а R²=H; б R²=Me; в R²=OMe; г R²=Cl;
д R¹=R²=OMe, R³=H; е R¹=R³=Bu-*t*, R²=OH

Индивидуальность соединений IIIа—е подтверждена методом ТСХ, а их строение — с помощью ИК спектров и данных ПМР. Так, в ИК спектрах кетонов IIIа—е имеется четкая полоса поглощения группы СО в области 1660...1685 см⁻¹. В спектрах ПМР соединений IIIб,в сигналы ароматических протонов имеют характерный вид АВ системы в области 7,9...6,9 м. д. (KCCB, J_{AB} = 9 Гц), что однозначно свидетельствует об их структуре как *para*-изомеров [4].

Реакцию 6-пуринтиона I с ω -хлорвалерофенонами IIIа—е проводили в водно-спиртовом растворе в присутствии эквимолярного количества KOH. Использование менее реакционноспособных ω -хлорвалерофенонов III по сравнению с α -галогенкетонами [1—3] вызвало необходимость увеличения



IVа—г R¹=R³=H; а R²=H; б R²=Me; в R²=OMe;
г R²=Cl; д R¹=R²=OMe, R³=H; е R¹=R³=Bu-*t*, R²=OH

как температуры проведения реакции (до 60...80 °С), так и ее продолжительности (до 15...18 ч). В результате были синтезированы не описанные ранее 6-(ω-ароилбутилтио)пурины IVa—e, характеристики которых приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Характеристики 6-(ω-ароилбутилтио)пуринов IVa—e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл.} , °С	Выход, %
		C	H	N	S		
IVa	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	<u>61,38</u>	<u>5,32</u>	<u>17,83</u>	<u>10,28</u>	165...167	86
		61,52	5,16	17,93	10,26		
IVб	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>62,48</u>	<u>5,78</u>	<u>17,10</u>	<u>9,76</u>	175...176	87
		62,55	5,56	17,16	9,82		
IVв	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ S	<u>59,75</u>	<u>5,56</u>	<u>16,10</u>	<u>9,14</u>	180...181	85
		59,63	5,30	16,36	9,36		
IVг	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ S*	<u>55,67</u>	<u>4,66</u>	<u>15,90</u>	<u>9,40</u>	192...193	79
		55,41	4,36	16,15	9,24		
IVд	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	<u>58,17</u>	<u>5,48</u>	<u>15,12</u>	<u>8,87</u>	196...198	76
		58,05	5,41	15,04	8,61		
IVe	C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	<u>65,02</u>	<u>7,87</u>	<u>12,50</u>	<u>7,38</u>	207...208	35
		65,42	7,32	12,72	7,28		

* Найдено, %: Cl 10,33. Вычислено, %: Cl 10,22.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений IVa—д

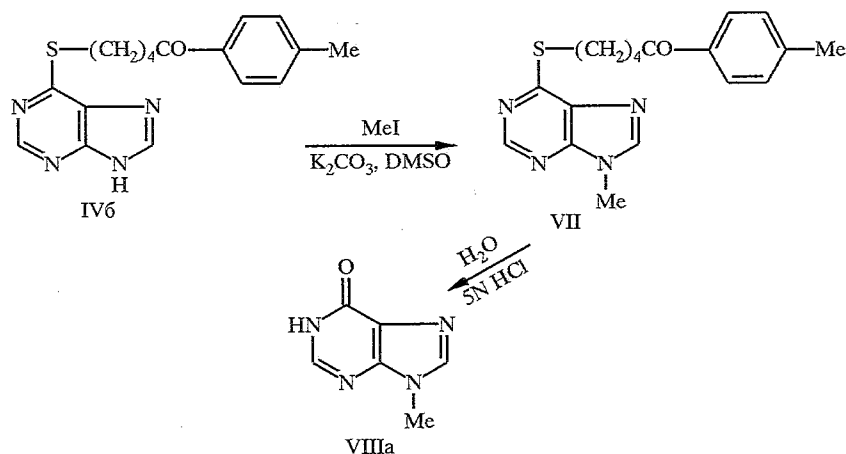
Соединение	УФ спектр, λ _{max} , нм (lg ε)	Спектр ПМР (DMCO-D ₆), δ, м. д.
IVa*	243,8 (4,22); 290,4 (4,27)	1,71...1,85 (4H, м, 2CH ₂); 3,10 (2H, т, COCH ₂); 3,43 (2H, т, SCH ₂); 7,5...8,03 (5H, м, H _{ар}); 8,43 (1H, с, 8-H); 8,68 (1H, с, 2-H)
IVб	254,7 (4,83); 290,4 (4,23)	
IVв		1,70...1,87 (4H, м, 2CH ₂); 3,05 (2H, т, COCH ₂); 3,41 (2H, т, SCH ₂); 3,84 (3H, с, CH ₃); 6,01...7,93 (4H, два д, J _{AB} = 9 Гц, H _{ар}); 8,38 (1H, с, 8-H); 8,64 (1H, с, 2-H)
IVг	219,1 (4,06); 283,0 (4,20)	1,68...1,80 (4H, м, 2CH ₂); 3,04 (2H, т, COCH ₂); 3,42 (2H, т, SCH ₂); 7,57...7,59 (4H, два д, H _{ар}); 8,40 (1H, с, 8-H); 8,64 (1H, с, 2-H)
IVд		1,69...1,87 (4H, м, 2CH ₂); 3,05 (2H, т, COCH ₂); 3,42 (2H, т, SCH ₂); 3,81 (3H, с, OCH ₃); 3,84 (3H, с, OCH ₃); 6,99...7,70 (3H, м, H _{ар}); 8,39 (1H, с, 8-H); 8,64 (1H, с, 2-H)

* Масс-спектр: M⁺ 312.

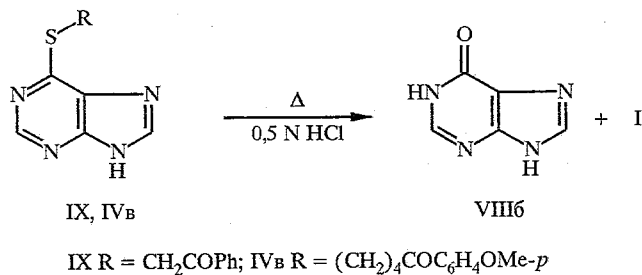
Чистота и индивидуальность полученных продуктов IVa—e подтверждены методом ТСХ и результатами элементного анализа, а их строение — совокупностью данных ИК и УФ спектров, а также ПМР. Так, в их ИК спектрах видны четкие полосы валентных колебаний групп CO и NH в области 1685...1695 и 3095...3110 см^{-1} соответственно. В УФ спектрах тиоэфиров IVa—г наблюдается максимум поглощения в области 283...290,4 нм. В спектрах ПМР соединений IVa,в—д имеются синглетные сигналы протонов пуринового ядра в слабопольной части спектра (8,38...8,68 м. д.). Протоны арильного фрагмента проявляются в виде мультиплетного сигнала в области 7,50...8,03 м. д., а в случае соединений IVв,г, имеющих заместитель в *para*-положении ароматического кольца — в виде квартета АВ системы в области 6,01...7,98 м. д. с КССВ $J_{AB} = 9$ Гц.

Нами были изучены также некоторые превращения полученных 6-(ω -ароилбутилтио)пуринов IVa—e — реакции по карбонильной группе, метилирование и гидролитическое расщепление. Так, из кетона IVб был получен соответствующий 2,4-динитрофенилгидразон (V), а из кетона IVв — оксим (VI).

Метилирование 6-(ω -*n*-метилбензоилбутилтио)пурина (IVв) иодистым метилом в апротонном растворителе (ДМСО) в присутствии безводного поташа протекает по положению 9 с образованием 9-метил-6-(ω -*n*-метилбензоилбутилтио)пурина (VII). Строение последнего подтверждено гидролитическим расщеплением до 9-метилгипоксантина (VIIIa) при нагревании в 5 н. соляной кислоте.



В работах [1, 3] было показано, что 6-(ацилметилтио)пурины при нагревании в 5 н. соляной кислоте также претерпевают гидролиз с разрывом связи $\text{C}(6)\text{—S}$ и образованием метилгипоксантина (VIIIa). Мы обнаружили, что если вместо 5 н. HCl использовать 0,5 н. HCl, то наряду с основным направлением реакции происходит также частичный разрыв связи S—CH_2 боковой цепи. Так, при кипячении 6-фенацилтиопурина (IX) [1] и 6-(ω -*n*-метоксibenзоилбутилтио)пурина IVв в 0,5 н. HCl были выделены гипоксантин (VIIIб) и 6-пуринтион I с выходами 52...55 и 4...5% соответственно.



Следует отметить, что образование гипоксантина не является результатом гидролиза 6-пуринтиона, так как последний довольно устойчив при нагревании в соляной кислоте и это его свойство используется для очистки от примесей основного характера в производстве 6-пуринтиона при его перекристаллизации [5].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры синтезированных соединений сняты на приборе Spesord IR-75 в вазелиновом масле, УФ спектры — на приборе Perkin-Elmer 402, спектры ПМР — на приборе Tesla BS-587A с рабочей частотой 80 МГц. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1321А путем прямого ввода образца в ионный источник. Ионизирующее напряжение 70 эВ, температура ионизационной камеры около 170 °С. ТСХ соединений проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол—вода—уксусная кислота, 5 : 3 : 2. Проявление УФ светом или парами иода.

Хлорангидрид ω -хлорвалериановой кислоты (II). К смеси 85 мл (140 г, 1,15 моль) SOCl_2 и 6,5 мл (7,2 г, 0,1 моль) ДМФА добавляют при перемешивании и температуре 50...55 °С 115 мл (135 г, 0,9 моль) ω -хлорвалериановой кислоты. Реакционную массу выдерживают 3 ч при 75 °С, далее избыток SOCl_2 отгоняют в вакууме. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с $T_{\text{кип}} 80...82$ °С (10 мм рт. ст.). Выход 122 г (87%), $n_D^{20} 1,4642$. По данным работы [6] $T_{\text{кип}} 83$ °С (12 мм), $n_D^{20} 1,4653$.

ω -Хлорвалерофенон (IIIa). К раствору 64,8 г (0,42 моль) соединения I и 130 мл (112 г, 1,43 моль) безводного бензола при охлаждении до -5...0 °С и перемешивании добавляют небольшими порциями 60 г (0,45 моль) AlCl_3 . Реакционную массу выдерживают 30 мин при 0 °С, выливают на лед, экстрагируют бензолом (2 \times 50 мл). Экстракт промывают 2% раствором соды, затем водой. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизуют из гексана. Выход 72 г (89%), $T_{\text{пл}} 60...62$ °С. Лит. $T_{\text{пл}} 61...62$ °С [7]. ИК спектр: 1680 см^{-1} (СО).

Аналогично получают хлоркетоны IIIб,в.

4-Метил- ω -хлорвалерофенон (IIIб). Выход 87%, $T_{\text{пл}} 69...70$ °С (из гексана). Лит. $T_{\text{пл}} 70...72$ °С [7]. ИК спектр: 1680 см^{-1} (СО). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,82 и 7,17 (4Н, два д, $J = 9$ Гц, $N_{\text{аром}}$); 3,02 (4Н, т, CH_2Cl и COCH_2); 2,35 (3Н, с, CH_3); 1,83 м. д. (4Н, м, 2CH_2).

4-Метокси- ω -хлорвалерофенон (IIIв). Выход 69%. $T_{\text{пл}} 57...59$ °С (из гексана). Лит. $T_{\text{пл}} 56...58$ °С [7]. ИК спектр: 1685 см^{-1} (СО). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,90 и 6,90 (4Н, два д, $J = 9$ Гц, $N_{\text{аром}}$); 3,83 (3Н, с, OCH_3); 3,53 (2Н, т, CH_2Cl); 3,02 (2Н, т, COCH_2); 1,83 (4Н, м, 2CH_2).

4-Хлор- ω -хлорвалерофенон (IIIг). К смеси 6,4 г (0,041 моль) хлорангидрида I и 10 мл нитрометана при 0 °С и перемешивании добавляют небольшими порциями 7,8 г (0,059 моль) AlCl_3 , а затем 4 мл (4,4 г, 0,039 моль) добробензола. Реакционную массу перемешивают 6 ч при 25 °С, выливают на лед, экстрагируют эфиром (3 \times 20 мл). Экстракт промывают водой, сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Остаток дважды кристаллизуют из гексана. Получают 5,8 г (62%) хлоркетона IIIг. $T_{\text{пл}} 27...28$ °С. Лит. $T_{\text{пл}} 23...25$ °С [7]. ИК спектр: 1685 см^{-1} (СО).

Аналогично получают хлоркетоны IIIд,е с тем отличием, что реакционную смесь перемешивают 45 мин при 0 °С, эфирный экстракт промывают раствором соды, затем водой. Технический продукт кристаллизуют из гексана, а затем из изопропанола.

3,4-Диметокси- ω -хлорвалерофенон (IIIд). Выход 69%. $T_{\text{пл}} 42...45$ °С. ИК спектр: 1690 см^{-1} (СО). Найдено, %: С 60,75; Н 6,51; Cl 13,74. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}_3$. Вычислено, %: С 60,82; Н 6,68; Cl 13,82.

4-Гидрокси-3,5-ди(третбутил)- ω -хлорвалерофенон (IIIе). Выход 52%. $T_{\text{пл}} 70...72$ °С. ИК спектр: 1680 см^{-1} (СО). Найдено, %: С 70,56; Н 8,73; Cl 10,65. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClO}_2$. Вычислено, %: С 70,24; Н 9,00; Cl 10,91.

6-(ω -Ароилбутилтио)пурины (IVa—e). К раствору 6,8 г (0,04 моль) гидрата 6-пуринтиона в 40 мл 0,1 н. раствора КОН (0,04 моль) добавляют раствор 0,044 моль хлоркетона III в 100 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают 15...18 ч при 60...70 °С (контроль с помощью ТСХ до отсутствия исходного тиона), выдерживают 12 ч при 0...5 °С, выделившийся осадок продукта IV отфильтровывают, промывают 50% этанолом, сушат, перекристаллизуют из этанола (IVa,б), ацетона (IVв), изопропанола (IVг), смеси ацетон—гексан (IVд) и водного этанола (IVе).

2,4-Динитрофенилгидразон 6-(*n*-метилбензоилбутил)тиопурина (V). Производное V получают нагреванием эквимольных количеств кетона IVб и 2,4-динитрофенилгидразина в ледяной уксусной кислоте. Выход 92%. $T_{\text{пл}} 158...160$ °С (из CH_3COOH). Найдено, %: С 54,38; Н 4,34; N 22,41; S 6,36. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 54,53; Н 4,38; N 22,12; S 6,33.

Оксим 6-(*n*-метоксибензоилбутилтио)пурина (VI). Производное VI получают кипячением смеси кетона IVв, гидрохлорида гидросиламина и ацетата натрия в этаноле. Выход 89%. $T_{пл}$ 182...184 °C (из этанола). Найдено, %: N 18,49. $C_{17}H_{19}N_5O_2S$. Вычислено, %: N 18,75.

9-Метил-6-(ω -*n*-метилбензоилбутилтио)пурин (VII). К раствору 3,26 г (0,01 моль) соединения IVб в 15 мл ДМСО добавляют 2,76 г (0,02 моль) тонкоизмельченного безводного K_2CO_3 и 2,84 г (0,02 моль) иодистого метила. Смесь перемешивают 15 ч при 80 °C, растворитель и избыток иодистого метила отгоняют в вакууме. Остаток промывают 1 н. раствором NaOH, затем холодной водой, сушат и кристаллизуют из ацетона. Выход 2,4 г (70%). $T_{пл}$ 168...170 °C (из ацетона). ИК спектр: 1690 cm^{-1} (CO). УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ): 281,3 нм (4,24). Найдено, %: C 63,72; H 5,75; N 16,56; S 9,37. $C_{18}H_{20}N_4OS$. Вычислено, %: C 63,50; H 5,92; N 16,46; S 9,42.

9-Метилгипоксантин (VIIIa). Суспензию 3,4 г (0,01 моль) соединения VII и 25 мл 5 н. HCl кипятят 1 ч, раствор охлаждают, добавляют к нему раствор Na_2CO_3 до pH 6. Полученный раствор осветляют нагреванием с углем, фильтруют, упаривают в вакууме до небольшого объема, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Выход 0,8 г (53%), $T_{пл}$ >330 °C (разл., из воды). Лит. $T_{пл}$ 390 °C (разл.) [8]. ИК спектр: 1730 (CO), 3300 cm^{-1} (NH).

Гипоксантин (VIIIб) и 6-пуринтион (I). А. Смесь 3,42 г (0,01 моль) соединения IVв и 25 мл 5 н. HCl кипятят и обрабатывают, как описано выше для соединения VIIIa. Получают 0,95 г (70%) соединения VIIIб. $T_{пл}$ > 330 °C (разл.). Лит. $T_{пл}$ > 330 °C (разл.) [9]. ИК спектр: 1725 (CO), 3080 и 3140 cm^{-1} (NH).

Б. Смесь 2,7 г (0,01 моль) 6-фенацилтиопурина (IX) [1] и 25 мл 0,5 н. соляной кислоты кипятят 30 мин. Раствор осветляют углем, фильтруют, добавляют раствор карбоната натрия до pH 6...7, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 0,75 г (55%) соединения VIIIб. $T_{пл}$ > 330 °C. ИК спектр: 1725 (CO), 3080, 3140 cm^{-1} (NH).

Маточный раствор после выделения соединения VIIIб упаривают в вакууме до 1/4 первоначального объема, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном и кристаллизуют из спирта. Получают 0,1 г (5%) гидрата 6-пуринтиона, $T_{пл}$ 310...312 °C (разл.). Лит. $T_{пл}$ 313...314 °C (разл.) [10]. Проба смешения с заведомым образцом 6-пуринтиона не дала депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны.

В аналогичных условиях гидролизом тиопурина IVв 0,5 н. HCl получены гипоксантин и 6-пуринтион с выходами 55 и 4% соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергина Е. В., Красовский А. Н., Клюев Н. А., Замуренко В. В. // Фармац. ж. — 1981. — № 6. — С. 33.
2. Александрова Е. В., Красовский А. Н., Клюев Н. А. // Тез. докл. III съезда по орг. химии и технол. — Москва, 1982. — С. 86.
3. Кочергин П. М., Громов М. Ю., Александрова Е. В., Скачилова С. Я. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1548.
4. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — С. 478.
5. Рубцов М. В., Байчинов А. Г. // Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М.: Медицина, 1971. — С. 280.
6. Normant H., Varenix O. // Compt. rend. — 1950. — Vol. 231. — P. 703.
7. Желтухин Н. К., Тубашева И. А., Борисова Е. Я., Скачилова С. Я. // Экспресс-информация. Серия «Передовой опыт в химико-фармацевтической промышленности». — М.: ЦБНТИ Медпром, 1986. — С. 6.
8. Fischer E. // Chem. Ber. — 1898. — Bd 31. — S. 114.
9. Aldrich. Catalog Handbook of Fine Chemicals. — 1992 - 1993. — P. 719.
10. Elion J. B., Burgi E., Hitching J. H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1952. — Vol. 74. — P. 411.

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, Московской обл., 142450

Поступило в редакцию 25.06.98
После доработки 08.12.98

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье 330074, Украина

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815