

Таблица 1

Физико-химические свойства производных 6-пурийтиона (I—XIII)

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	ИК спектр, ν , см ⁻¹		Выход, %
			C=O	NH	
I	C ₈ H ₈ N ₄ OS	184...185*	1715	3105	87
II	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	192...194	1715	3100	81
III	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS	188...190	1715	3090	86
IV	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ OS	170...171**	1690	3100	86
V	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS	198...200	1690	3100	78
VI	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ OS	201...202	1690	3110	84
VII	C ₁₉ H ₁₄ N ₄ OS	197...198	1695	3100	83
VIII	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅ S	202...204	1735...1725, 1680	3100	85
IX	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ OS	186...187	1685	3100	83
X	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₃ S	174...176	1690	3095	79
XI	C ₁₂ H ₉ N ₅ OS	182...184	1690	3095	68
XII	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS	175...177	—	—	74
XIII	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	238...239	—	—	63

* По данным работы [12], $T_{пл}$ 184,5°C.** По данным работы [12], $T_{пл}$ 170°C.

В их ПМР спектрах (табл. 2) наблюдаются синглет метиленовой группы (4,33...5,07 м. д.) или сигнал метиновоего протона (4,95...6,06 м. д.) в зависимости от наличия заместителя у α -углеродного атома и синглеты протонов пуринового ядра в области 8,42...8,68 м. д. Отнесение сигналов протонов пуриновой системы сделано на основании работы [5]. Эти данные однозначно свидетельствуют о существовании кетонов I—XI только в открытой цепочечной форме как в растворах, так и в твердом состоянии.

В масс-спектрах соединений I—XIII регистрируется пик молекулярного иона, отвечающий расчетной молекулярной массе.

Нами исследованы также некоторые свойства и превращения соединений этого ряда. При алкилировании 6-ацетонил- и 6-фенацетилтиопуринов (I, IV) галоидными алкилами в ДМСО в присутствии безводного поташа получены 9-метил- и 9-этилзамещенные исходных пуринов XVI, XVII. Строение соединений XVI, XVII доказано данными УФ спектров по отсутствию сдвига

Таблица 2

ПМР и УФ спектры производных 6-пурийтиона (II — V, VII)

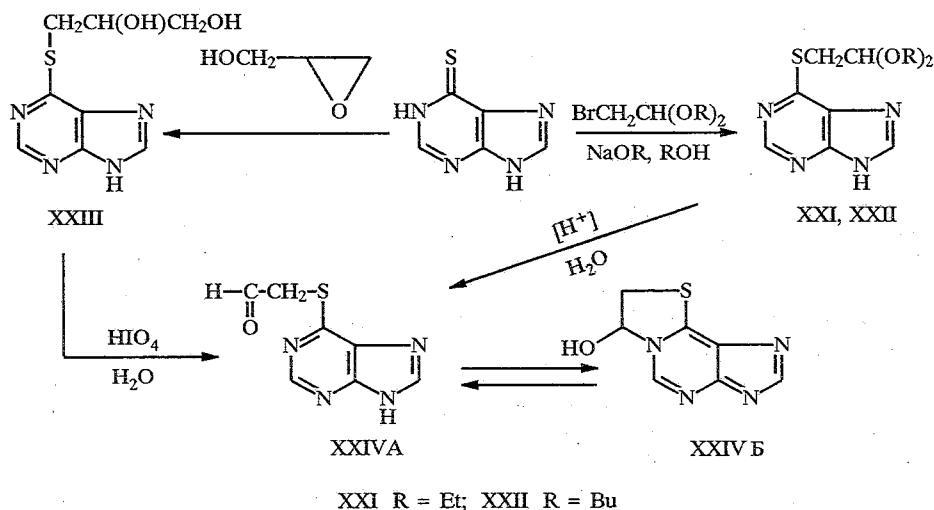
Соединение	ПМР спектр, δ , м.д. (ДМСО- d_6)	УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм (этанол)
II	1,18 (3H, т, CH ₃), 2,56 (2H, к, CH ₂), 4,45 (2H, с, S—CH ₂), 8,42 (1H, с, 8-H), 8,59 (1H, с, 2-H)	216,0 (4,07), 281,3 (4,2)
III	1,51 (3H, д, CH ₃), 2,28 (3H, с, CH ₃ CO), 4,95 (1H, к, S—CH), 8,44 (1H, с, 8-H), 8,67 (1H, с, 2-H)	216,0 (4,09), 280,7 (4,2)
IV	5,00 (2H, с, S—CH ₂), 7,7...8,1 (5H, м, C ₆ H ₅), 8,47 (1H, с, 8-H), 8,60 (1H, с, 2-H)	247,2 (4,1), 284,8 (4,25)
V	1,63 (3H, д, CH ₃), 6,06 (1H, к, S—CH), 7,39...8,11 (5H, м, C ₆ H ₅), 8,42 (1H, с, 8-H), 8,64 (1H, с, 2-H)	248,1 (4,14), 284,3 (4,24)
VII	5,07 (2H, с, S—CH ₂), 7,44...8,25 (9H, м, C ₆ H ₄ C ₆ H ₅), 8,44 (1H, с, 8-H), 8,59 (1H, с, 2-H)	246,5 (4,4), 288,5 (4,4)

максимума поглощения по сравнению со спектрами исходных соединений [6], а также гидролитическим расщеплением до 9-замещенных гипоксантина XIX, XX при нагревании в 5 н. соляной кислоте, как это было описано для других 9-алкил-6-алкил(гетерил)тиопуринов [7, 8].

6- β -Оксоалкилтиопурины I—XIII обладают очень слабыми основными свойствами. Они растворимы лишь в концентрированных минеральных кислотах и при разбавлении растворов водой выделяются в виде свободных оснований; только кетон XI, содержащий пиридиновое ядро, является достаточно сильным основанием и образует соли как с минеральными, так и органическими кислотами (хлоридрат, сукцинат).

Соединения I—XIII неустойчивы в растворах кислот и щелочей при 90...100 °С. В концентрированных растворах щелочей происходит деградация пуринового ядра, а в 5 н. соляной и ледяной уксусной кислотах — гидролитическое расщепление до гипоксантина XVIII.

Особый интерес представляли синтез 6-формилметилтиопурина и изучение его кольчато-цепной таутомерии, как это было ранее показано на примерах формилметилтиопроизводных имидазола [9, 10] и его анне-лированных систем [11].



6-Формилметилтиопурин (7-гидрокси-7,8-дигидротиазоло [2,3-*i*]пурин) XXIV получен нами двумя методами: кислотным гидролизом диэтил (дибутил)ацеталей XXI, XXII и окислением 6-(2,3-дигидроксипропил)тиопурина (XXIII) йодной кислотой.

Характерным свойством соединения XXIV, в отличие от кетонов I—XI, является наличие кольчато-цепной таутомерии. Соединение XXIV проявляет свойства альдегида (XXIV A) и дает качественные реакции на карбонильную группу, например образует тиосемикарбазон XXV и 2,4-динитрофенилгидразон XXVI. В то же время анализ ИК и ПМР спектров показывает, что в твердом состоянии и в некоторых растворителях (ДМСО) оно находится в виде трициклического таутомера XXIV Б.

В ИК спектре соединения XXIV отсутствует полоса карбонильного поглощения, а имеется уширенная полоса поглощения в области 3070...3200 см^{-1} , которую можно отнести к поглощению гидроксимной группы.

Вопрос о том, имеет ли соединение XXIV открытую (А) или циклическую (Б) структуру, решен на основании анализа его спектра ПМР. Если бы

соединение XXIV имело открытую структуру XXIV А, то в спектре ПМР должны были бы присутствовать дублет протонов метиленовой группы и триплет протона альдегидной группы. В нашем же случае в спектре ПМР соединения XXIV наблюдаются мультиплетный сигнал протонов метиленовой группы и синглеты протонов пуринового ядра, что согласуется только с циклической структурой XXIV Б.

Аналогичная картина наблюдается и в ИК спектре 6-(2-оксоциклогексил)тиопурина (XII). По-видимому, и это соединение в твердом состоянии существует в виде циклического таутомера — гидроксипроизводного тетрагидробензотиазолино[2,3-*i*]пурина, хотя в растворах проявляет свойства кетона и образует 2,4-динитрофенилгидразон XV.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 (в вазелиновом масле), УФ спектры — на приборе Perkin-Elmer 402. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-587 AC рабочей частотой 80 МГц. Внутренний стандарт ТМС.

Масс-спектры получены на приборе МХ-1321А техникой прямого ввода образцов в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура ионизационной камеры около 170 °С.

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений осуществляли хроматографированием на пластинках Silufol UV-254 в системах: а) *n*-бутанол—вода—уксусная кислота, 5 : 3 : 2, б) изопропанол—вода—25% водный раствор аммиака, 15 : 4 : 1. Проявление в УФ свете или парами йода.

Данные элементного анализа соединений на С, Н, N, S, Cl соответствуют вычисленным.

6-Пуринтионгидрат применяют в виде готового препарата фармакопейной чистоты.

6-β-Оксоалкил(аралкил, гетаралкил, циклоалкил)тиопурины (I—XIII, табл. 1). Суспендируют 17 г (0,1 моль) 6-пуринтиона в 100 мл воды и прибавляют при перемешивании раствор 5,8 г КОН (0,1 моль) в 70 мл воды. К полученному раствору прибавляют раствор 0,1...0,11 моль α-галогенкетона в 200 мл этанола. Смесь перемешивают 3 ч при получении V—IX, XI, XIII, XVI, 7 ч — для X, XII, XIV, XV и 12 ч — для XVII при 20...30 °С. При необходимости подогревают до 50...60 °С. Конец реакции определяют методом ТСХ по отсутствию исходного тиона. Реакционную смесь упаривают в вакууме до половины первоначального объема и охлаждают 10...12 ч при 4...6 °С, осадок отфильтровывают, промывают охлажденным 50% этанолом, сушат. Для анализа соединения очищают кристаллизацией из водного этанола (I—IV, XI), этанола (V, IX, XIII), водного ацетона (VI, VIII, XII), изопропанола (XIII), водного ДМФА (X).

2,4-Динитрофенилгидразон 6-(α-метилфенацил)тиопурина (XIV, C₂₀H₁₆N₈O₄S) получен нагреванием кетона III и 2,4-динитрофенилгидразина в ледяной уксусной кислоте. T_{пл} 164...165 °С (из CH₃COOH).

2,4-Динитрофенилгидразон 6-(2-оксоциклогексил)тиопурина (XV, C₁₇H₁₆N₈O₄S) получен из 6-(2-оксоциклогексил)тиопурина (XII) аналогично гидразону XIV. T_{пл} 153...154 °С (из CH₃COOH).

Сукцинат 6-[(2-пиридил-2)-2-оксоэтил]тиопурина, гидрат (XIa, C₁₂H₉N₄OS · C₄H₆O₄ · H₂O). T_{пл} 134...136 °С (из воды).

9-Метил-6-ацетонилтиопурин (XVI, C₉H₁₀N₄OS). К раствору 2,1 г (0,01 моль) кетона I в 15 мл ДМСО прибавляют 1,5 г тонкоизмельченного безводного поташа и 2,8 г (0,02 моль) йодистого метила. Смесь перемешивают 15 ч при 80 °С, растворитель отгоняют в вакууме, остаток промывают 1 н. раствором едкого натра, затем ледяной водой, сушат и кристаллизуют из смеси ацетон—эфир, 5 : 1, а затем из ацетона. Получают 1,6 г (73%) соединения XVI. T_{пл} 142...144 °С (из ацетона). ИК спектр: 1715 см⁻¹ (CO). УФ спектр (в этаноле), λ_{max} (lgε): 280,9 нм (4,21).

9-Этил-6-фенацилметилтиопурин (XVII, C₁₅H₁₄N₄OS) получен аналогично соединению XVI из кетона IV и йодистого этила. Выход соединения XVII 67%. T_{пл} 157...159 °С (из ацетона). ИК спектр: 1690 см⁻¹ (C=O).

Гипоксантин (XVIII, C₅H₄N₄O). А. Суспензию 2,7 г кетона IV в 20 мл 5 н. соляной кислоты кипятят 30 мин, образовавшийся раствор фильтруют, нейтрализуют карбонатом натрия до pH 6...7, выделившийся осадок промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 0,9 г (63%) соединения XVIII. T_{пл} > 330 °С. ИК спектр: 1725 (CO), 3080, 3140 см⁻¹ (NH). По данным [13], T_{пл} > 350 °С.

Б. Раствор 2,7 г кетона IV в 50 мл 99% уксусной кислоты нагревают на кипящей водяной бане 3 ч. После осветления углем растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из водного спирта. Получают 0,4 г (28%) соединения XVIII. $T_{пл} > 330^\circ\text{C}$.

В. Раствор 2,0 г кетона III в 25 мл уксусной кислоты нагревают и обрабатывают как описано в способе Б. Выход соединения XVIII — 0,3 г (23%). $T_{пл} > 330^\circ\text{C}$. Образцы гипоксантина XVIII, полученные методами А, Б и В, не дают депрессии температуры плавления при смешении между собой и с заведомым образцом.

9-Метилгипоксантин (XIX, $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$). Кипятят 2,2 г кетона XVI в 25 мл 5 н. соляной кислоты 1 ч, раствор нейтрализуют до pH 6 раствором соды, осветляют углем и упаривают до небольшого объема под вакуумом, осадок отфильтровывают, промывают водой и ацетоном. Получают 0,65 г (49%) соединения XIX. $T_{пл} > 330^\circ\text{C}$ (разл., из воды) (по данным [14], $T_{пл} 390^\circ\text{C}$ (разл.)). ИК спектр: 1730 (C=O), 3300 cm^{-1} (NH).

9-Этилгипоксантин (XX, $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$). Получен гидролизом кетона XVII в 5 н. соляной кислоте с выходом 33%. $T_{пл} 262\text{--}263^\circ\text{C}$ (из водного этанола). По данным [15], $T_{пл} 263\text{--}265^\circ\text{C}$.

Диэтилацеталь 6-формилметилтиопурина (XXI) получен по [16].

Дибутилацеталь 6-формилметилтиопурина (XXII, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$) получен аналогично, с тем отличием, что реакцию проводили в абсолютном бутаноле. Выход ацетала XXII 8%. $T_{пл} 110\text{--}112^\circ\text{C}$ (из смеси бутанол—гексан, 1 : 1). ИК спектр: 3080 cm^{-1} (NH).

6-(2,3-Диоксипропил)тиопурин (XXIII, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$). К суспензии 17,0 г (0,1 моль) 6-пуринтиона в растворе 5,8 г (0,1 моль) едкого кали в 500 мл 95% этилового спирта прибавляют 7,8 г (0,105 моль) свежеперегнанного глицидола. Смесь перемешивают 3 ч, подкисляют 2% соляной кислотой до pH 5, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 18,7 г (76%) диола XXIII. $T_{пл} 196\text{--}197^\circ\text{C}$ (из воды) (по данным [17], $T_{пл} 196\text{--}197^\circ\text{C}$). M^+ 226. ИК спектр: 3100, 3150...3300 cm^{-1} (NH, OH).

7-Гидрокси-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурин (XXIV, $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{OS}$). А. К раствору 3,0 г (13 ммоль) соединения XXIII в 120 мл воды прибавляют порциями при перемешивании 3,75 г (22 ммоль) дигидрата йодной кислоты. Смесь перемешивают 30 мин, нейтрализуют бикарбонатом натрия до pH 5, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой. Получают 2,2 г (87%) соединения XXIV. $T_{пл} 189\text{--}190^\circ\text{C}$ (из водного ацетона). M^+ 194. ИК спектр: 3200...3070 (OH), 1610, 1555 (C=C , C=N) cm^{-1} . Спектр ПМР (DMCO- D_6): 8,75 (1H, с, 2-H), 8,63 (1H, с, 5-H), 6,39 (1H, м, 7-H), 3,81...3,53 м. д. (2H, м, C_8H_2).

Б. Нагревают 1,0 г ацетала XXI или XXII в 10 мл 2% соляной кислоты 30 мин на кипящей водяной бане. Раствор нейтрализуют бикарбонатом натрия до pH 5...6, охлаждают до 0...2 $^\circ\text{C}$, осадок отфильтровывают и последовательно кристаллизуют из воды и водного ацетона. Получают 0,2 г (26%) тиазолинопурина XXIV. $T_{пл} 189\text{--}190^\circ\text{C}$. Проба смешения с образцом, полученным по способу А, не дает депрессии температуры плавления.

Тиосемикарбазон 6-формилметилтиопурина (XXV, $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_7\text{S}_2$) получен нагреванием соединения XXIV с тиосемикарбазидом в водно-спиртовом растворе. $T_{пл} 88\text{--}89^\circ\text{C}$ (из этанола).

2,4-Динитрофенилгидразон 6-формилметилтиопурина (XXVI, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$). Получен нагреванием соединения XXIV с 2,4-динитрофенилгидразином в ледяной уксусной кислоте. $T_{пл} 243\text{--}244^\circ\text{C}$ (из CH_3COOH).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кочергина Е. В., Красовский А. Н., Ключев Н. А., Замуренко В. А. // Фармац. журн. — 1981. — № 6. — С. 33.
2. Pat. 3238207 USA // С. А. — 1966. — Vol. 64. — 15899f.
3. Кочергин П. М., Александрова Е. В., Громов М. Ю., Попова Е. В., Палей Р. М., Скачилова С. Я., Русинова Е. В. // V Всесоюз. конф. по химии азотистых гетероциклических соединений: Тез. докл. — Черногоровка, 1991. — Ч. I. — С. 79.
4. Кочергин П. М., Александрова Е. В., Громов М. Ю. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1435.
5. Coburn W. G., Thorpe M. C., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1965. — Vol. 4. — P. 1114.
6. Robins R., Godefroi E., Taylor E. C., Lewis L. R., Jackson A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1961. — Vol. 83. — P. 2574.
7. Gazine W. // J. Pol. Chem. — 1981. — Vol. 55. — P. 1157.
8. Красовский А. Н., Кочергин П. М. // I Московская конференция по органической химии и технологии: Тез. докл. — М., 1976. — С. 55.
9. Кочергин П. М. // ЖОХ. — 1956. — Т. 26. — С. 2905.
10. Кочергин П. М., Цыганова А. М., Викторова Л. М. // ХГС. — 1967. — № 1. — С. 93.

11. Алексеева Л. М., Переслени Е. И., Шейнкер Ю. Н., Кочергин П. М., Красовский А. Н., Курмаз Б. В. // ХГС. — 1972. — № 8. — С. 1125.
12. Johnston T. P., Holm L. B., Montgomery J. A. // J. Amer. Chem. Soc. — 1958. — Vol. 80. — P. 6265.
13. Fused pyrimidines. Part 2. Purines / Ed. G. H. Lister. — New York; Sydney; Toronto: Wiley—Inters., 1971. — P. 546.
14. Fisher E. // Ber. — 1898. — Bd 31. — S. 114.
15. Montgomery J. A., Temple G. // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79. — P. 5238.
16. Nuhn P., Schilling E., Wagner G., Hemmerling J., Malberg K., Schimke R., Stulpner H., Ambrosius H. // Pharmazie. — 1977. — Bd 32. — S. 558.
17. Lewis L., Noell C., Beamen A. // J. Med. Pharm. Chemical. — 1962. — N 5. — P. 607.

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

Поступило в редакцию 10.09.93

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

Запорожский медицинский институт,
Запорожье 330074