

П. М. Кочергин, Е. В. Александрова^а, В. С. Корсунский,
В. С. Шлихунова

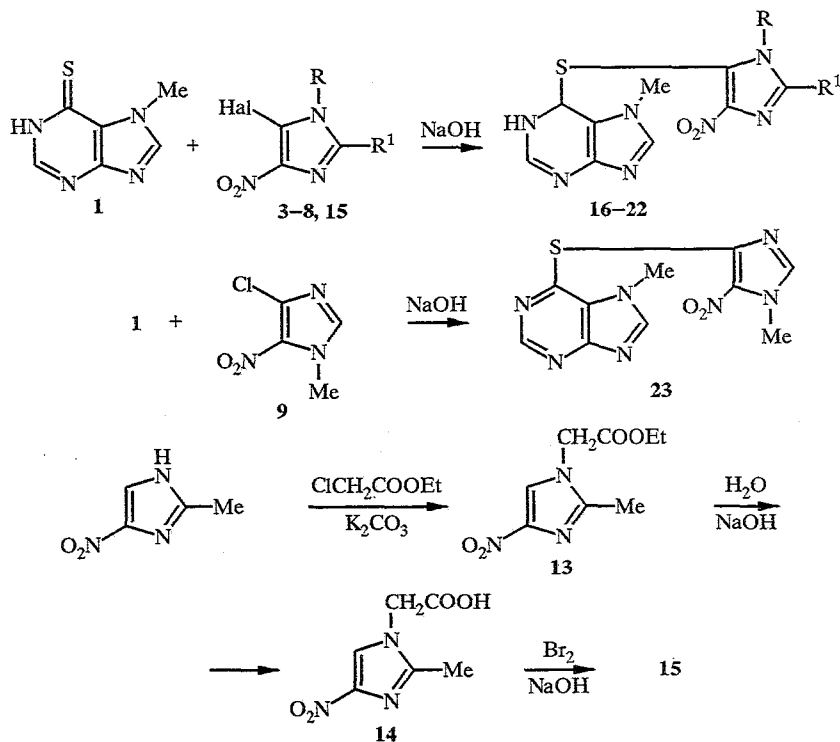
СИНТЕЗ 7-МЕТИЛ-6-(НИТРОИМИДАЗОЛИЛ)ТИОПУРИНОВ

Изучены реакции 6-тио-7-метилпурина с 4(5)-нитро-5(4)-галогенимидазолами и 6-хлор-7-метилпурина с натриевыми и аммонийными солями 4-нитро-5-меркаптоимидазолов. Получен ряд не описанных в литературе 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов.

Ключевые слова: тиопурины, хлорпурины, нитрогалогенимидазолы, нитромеркаптоимидазолы, нитроимидазолилтиопурины.

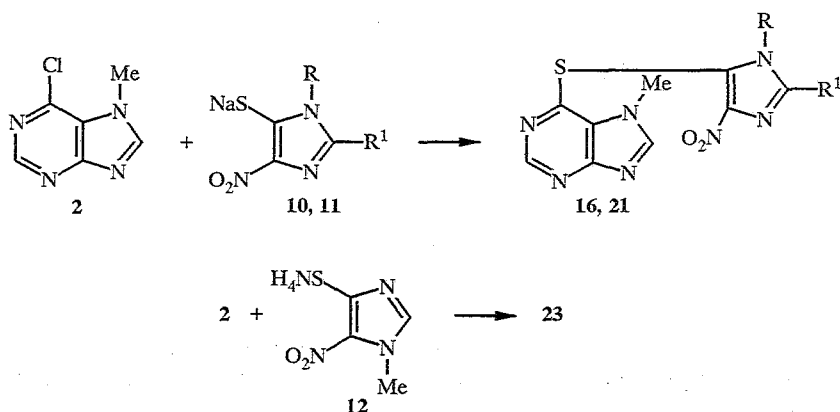
В развитие работ по синтезу 6-(нитроимидазолил)тиопуринов [1—3], проявивших иммунодепрессивное действие [4—6], нами осуществлен синтез ряда не описанных в литературе 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов. Исследовались два метода синтеза этих соединений с использованием в качестве исходных веществ 6-тио- (1) и 6-хлор-7-метилпурина (2).

Первый метод заключается в том, что тиопурин 1 вводится в реакцию с 4(5)-нитро-5(4)-галогенимидазолами (3—9, 15). 1-Карбоксиметил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазол (15) был получен из 2-метил-4(5)-нитроимидазола через соединения 13 и 14 по приведенной нижней схеме. Реакцию проводят при кипячении в воде, 50—96% этаноле или в изопропанол в присутствии едкого натра. Продолжительность процесса 1—7 ч. Выход соединений 16—23 составляет 62—92%.



3, 8, 16, 19 R = Me; 4, 6, 17, 21 R = Bu; 7, 18 R = H; 5, 20 R = Pr, 22 R = CH₂COOH; 3, 4, 16, 17 R¹ = H; 7, 8, 15, 18, 19, 22 R¹ = Me; 5, 20 R¹ = Et; 6, 21 R¹ = Pr; 1—6, 9 Hal = Cl; 7, 8, 15 Hal = Br

Второй метод заключается в реакции хлорпурина 2 с натриевыми или аммонийными солями 4-нитро-5-меркапто- и 4-меркапто-5-нитроимидазолов (10—12). Реакция протекает при нагревании в этаноле, водном этаноле или воде в течение 3—5 ч. Выход соединений 16, 21, 23 61—90%.



10, 16 R = Me, R¹ = H; 11, 21 R = Bu, R¹ = Pr

Строение полученных соединений 16—23 установлено на основании данных элементного анализа, ИК спектров, а также встречными синтезами соединений 16, 21 и 23. Эти соединения, полученные двумя методами, оказались идентичными.

В ИК спектрах соединений 16—23 имеются полосы поглощения группы NO₂ в области 1320—1370 и 1530—1560 см⁻¹. В ИК спектре соединения 22 присутствует также полоса в области 1710 см⁻¹, относящаяся к валентным колебаниям CO.

Таблица I

Характеристики синтезированных соединений 16—23

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (с разл.)	Выход, % (метод)
		C	H	N	S		
16	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S	41.15	3.32	33.68	11.18	254—255	92 (А)
		41.23	3.11	33.66	11.01		
17	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	46.62	4.71	29.23		184—185	81 (А)
		46.84	4.54	29.41			
18	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S	41.00	3.06	33.30	10.91	224—225	62 (А)
		41.23	3.11	33.66	11.01		
19	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	43.47	3.88	31.69	10.59	238—239	81 (А)
		43.27	3.63	32.11	10.50		
20	C ₁₄ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	48.32	5.09		9.33	179—181	83 (А)
		48.40	4.93		9.23		
21	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	51.35	5.68	25.54	8.82	178—179	80 (А)
		51.18	5.64	26.12	8.54		
22	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₄ S	41.43	3.20	28.07	9.18	207—208	68 (А)
		41.26	3.17	28.07	9.18		
23	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S	41.33	3.14	33.87	10.91	182—183	69 (А)
		41.23	3.11	33.66	11.01		

ИК спектры 2-амино-6-(нитроимидазолил)тиопуринов (17—21, 24, 25)

Соединение	ν , cm^{-1}	
	NO_2	NH и NH_2
17	1340, 1530	3080, 3380, 3490
18	1350, 1560	3070, 3220, 3350, 3470
19	1340, 1550	3150, 3210, 3320, 3420
20	1360, 1550	3170, 3220, 3330, 3400
21	1370, 1550	3120, 3220, 3350, 3440
24	1320, 1560	3210, 3330, 3400, 3500
25*	1320, 1540	3150, 3230, 3340

* 1650 cm^{-1} (CO).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений сняты на приборах UR-10 или Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. ТСХ соединений проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол—уксусная кислота—вода (5 : 1 : 4); проявление парами иода или в УФ свете.

6-Тио-7-метилпуриин (1) получен по методу [7]. Выход 70%, т. пл. 306—307 °C (с разл., из воды).

6-Хлор-7-метилпуриин (2) получен по методу [8]. Выход 82%, т. пл. 198—199 °C (из толуола).

1-Метил-, 1-бутил-, 1-пропил-2-этил- и 1-бутил-2-пропил-4-нитро-5-хлоримидазолы (3—6) получены по методам [9, 10].

2-Метил-4(5)-нитро-5(4)-бром- (7) и 1,2-диметил-4-нитро-5-бромимидазолы (8) получены по методу [11].

1-Метил-4-хлор-5-нитроимидазол (9) получен по методу [9].

Натриевая соль 1-метил-4-нитро-5-меркаптоимидазола (10), натриевая соль 1-бутил-2-пропил-4-нитро-5-меркаптоимидазола (11) и аммонийная соль 1-метил-4-меркапто-5-нитроимидазола (12) получены по методу [12].

1-Этоксикарбонилметил-2-метил-4-нитроимидазол (13). Смесь 12,7 г (0.1 моль) 2-метил-4(5)-нитроимидазола, 24.4 г (0.2 моль) этилового эфира хлоруксусной кислоты и 14,0 г (0.1 моль) безводного K_2CO_3 в 100 мл безводного ДМФА перемешивают 7 ч при 80—82 °C. К реакционной массе добавляют 250 мл воды, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 15.0 г (70%), т. пл. 105—106 °C (из воды). ИК спектр, cm^{-1} : 1340, 1550 (NO_2); 1740 (CO). Найдено, %: C 44.61; H 4.96; N 19.83. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 45.07; H 5.20; N 19.71.

1-Карбоксиметил-2-метил-4-нитроимидазол (14). Смесь 15.0 г (0.07 моль) соединения 13 и 7 мл (0.07 моль) 40% раствора NaOH в 100 мл воды кипятят 30 мин (последние 5 мин с углем). Раствор фильтруют, охлаждают, подкисляют HCl до pH 2, выделившийся осадок отфильтровывают и пересаждают HCl из водного раствора NaHCO_3 . Выход 7.2 г (55%), т. пл. 210—212 °C (с разл.). Найдено, %: C 38.73; H 3.81; N 22.78. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: 38.92; H 3.81; N 22.70.

1-Карбоксиметил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазол (15). К раствору 3.7 г (0.02 моль) соединения 14 в 20 мл (0.02 моль) 1 н. раствора NaOH добавляют 80 мл воды, а затем по каплям 3.5 г (0.021 моль) брома. Смесь перемешивают 2 ч при 45—50 °C, охлаждают, подкисляют HCl до pH 2, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 4,1 г (77%). Т. пл. 233—236 °C (с разл., из воды). Найдено, %: C 27.56; H 2.51; Br 29.89; N 16.02. $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 27.29; H 2.29; Br 30.27; N 15.91.

7-Метил-6-(нитроимидазолил)тиопурины (16—23). А. Смесь 0.01 моль тиопурина 1, 0.01 моль NaOH и 0.01 моль нитрохлор(бром)имидазола (3—9, 15) в 70 мл 50% этанола (при получении соединений 16, 19, 21) в 70 мл 70% этанола (соединения 17, 20) или в 70 мл этанола (соединение 23), 80 мл безводного изопропанола (соединение 18) или 70 мл воды (соединение 22) кипятят 1 ч (при получении соединения 22), 2 ч (соединения 18, 20), 3 ч (соединения 16, 21), 4 ч

(соединение 19), 6 ч (соединение 23) и 7 ч (соединение 17). Реакционную массу охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Упариванием маточных растворов до небольшого объема выделяют дополнительное количество вещества. Получают соединения 16—21, 23. Соединение 22 получено аналогично, но с тем отличием, что применялось 0.02 моль NaOH и вещество выделено из реакционного водного раствора подкислением HCl до pH 2.

Б. Смесь 0.01 моль хлорпурина 2 и 0.01 моль натриевой или аммонийной соли нитромеркаптоимидазола (10—12) в 70 мл 70% этанола (при получении соединений 16, 21) или в 100 мл воды (при получении 23) кипятят 3 ч (при получении 16, 21) или 5 ч (при получении 23). Затем реакционные смеси обрабатывают как описано в опыте А. Получают соединения 16, 21, 23. Пробы смешения с образцами этих веществ, полученных по методу А, не дают депрессий температур плавления. ИК спектры образцов идентичны.

Соединения 16—23: желтые или светло-желтые кристаллические вещества, трудно растворимые на холоду в воде и умеренно растворимые в большинстве органических растворителей.

Для анализа соединения очищены кристаллизацией из воды (16, 18, 22, 23), 50% этанола (17), ДМФА—вода, 1 : 2 (19), ДМФА—вода, 1 : 1 (20, 21).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *Мед. пром-сть СССР*, № 8, 6 (1965).
2. П. М. Кочергин, И. С. Михайлова, *Трансплантация органов и тканей*, под ред. Б. В. Петровского, Медицина, М., 419 (1966).
3. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *ХГС*, Сб. 1, Зинатне, Рига, 130 (1967).
4. М. В. Биленко, В. И. Говалло, А. Б. Шехтер, П. М. Кочергин, И. С. Михайлова, *Трансплантация органов и тканей в эксперименте*, Тр. I Моск. мед. ин-та, М., 49, 35 (1966).
5. М. В. Биленко, В. И. Богданова, А. Б. Шехтер, *Трансплантация органов и тканей в эксперименте*, Тр. I Моск. мед. ин-та, М., 49, 49 (1966).
6. М. М. Капичников, А. А. Суздальцева, С. М. Трофимчук, М. М. Дахина, П. М. Кочергин, *Трансплантация органов и тканей*, Матер. П респ. конф., Минск, 211 (1974).
7. E. Fischer, *Ber.*, 31, 431 (1898).
8. R. Prasad, R. Robins, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 6401 (1957).
9. П. М. Кочергин, *ХГС*, № 5, 761 (1965).
10. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, 23, 249 (1989).
11. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, № 10, 22 (1968).
12. П. М. Кочергин, *ХГС*, № 5, 749 (1966).

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

Поступило в редакцию 23.10.98

^aЗапорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина