

Э. Абеле, К. Рубина, Р. Абеле,
И. Слейкша, Э. Лукевиц

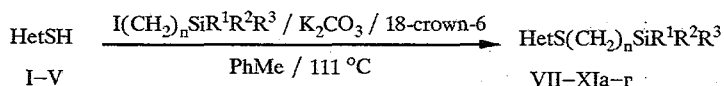
МЕЖФАЗНО-КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ СИЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТИОЛОВ*

Реакции гетероароматических меркаптанов с триалкилсилилалкилиодидами в двухфазной каталитической системе тв. $K_2CO_3/18$ -краун-6/толуол при $111^\circ C$ селективно приводят к образованию соответствующих (триалкилсилилалкил)тиогетаренов. 6-Меркаптопурин в присутствии двух эквивалентов алкилирующего агента дает S,N-диалкилированные производные.

Гетероароматические сульфиды представляют интерес как биологически активные соединения. Например, пиридилсульфиды имеют диуретическую [1], антиязвенную [1—4], противовоспалительную [1, 5], анальгетическую [6, 7], антидепрессантную [8], антигипертоническую [9, 10], кардиопротекторную [11], глюконеогенетически-ингибиторную [12], лейкотриенантагонистическую [13], антикоагулянтную [14], радиопротекторную [15], антибактериальную [16, 17], антитуберкулезную [18], антимикотическую [19], фунгицидную [20—22], эндопаразитицидную [23], инсектицидную [24—26], пестицидную [27], гербицидную [28—32] активность. Хинолиновые сульфиды имеют противоопухолевую [33, 34], лейкотриенантагонистическую [35], антиспазматическую [36], антитромбозную [37], 5-гидрокситриптаминантагонистическую [38], протеиназингибиторную [39], седативную [40], анальгетическую и противовоспалительную [41, 42], антибактериальную [43—46], антималярийную [47], радиопротекторную [48], гербицидную [49, 50], инсектицидную [50], фунгицидную [51] активность. У сульфидов пиримидинов недавно обнаружена HIV-1 [52] и протеинкиназы [53] ингибиторная активность.

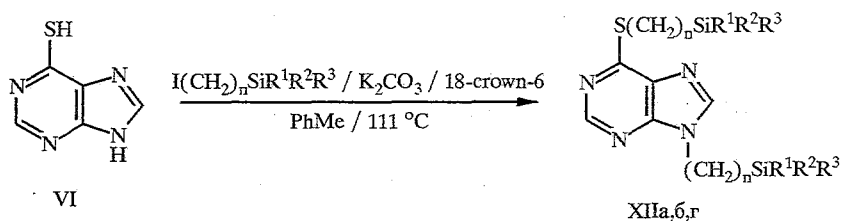
Гетероароматические S-эфиры обычно получали реакцией соответствующих гетарилмеркаптанов с алкилгалогенидами в присутствии водного раствора KOH [43], NaOH [52] или NaN в диметилформамиде [38]. Недавно мы показали возможность получения пиридилсульфидов из ацетилтиопиридинов в межфазно-каталитической (МФК) системе алкилгалогенид/тв. KOH/18-краун-6/бензол [54].

Нами разработан новый МФК метод синтеза (триалкилсилилалкил)тиогетаренов VII—XII для исследования их в качестве агентов, понижающих уровень холестерина. Так, гетероароматические меркаптаны I—V в МФК системе триалкилсилилалкилиодид ($R^1R^2R^3Si(CH_2)_nI$, $n = 1, 3$)/тв. $K_2CO_3/18$ -краун-6/толуол при $111^\circ C$ селективно дают соответствующие силильные производные тиолов VII—XIa—г (таблица).



* Посвящается 100-летию со дня рождения академика А. Н. Несмеянова.

Однако реакция 6-меркаптопурина VI в присутствии двух эквивалентов алкилирующего агента ($R^1R^2R^3Si(CH_2)_nI$) в двухфазной каталитической системе тв. $K_2CO_3/18$ -краун-6/толуол приводит к соответствующим S,N-диалкилированным производным XIIa,б,г (см. таблицу и экспериментальную часть).



Полученные в работе (триалкилсилилалкил) тиогетарены идентифицированы методами ПМР и масс-спектрологии (см. экспериментальную часть).

Синтез сильных производных гетероциклических тиолов
(HetSH/ $R^1R^2R^3Si(CH_2)_nI/K_2CO_3/18$ -краун-6, 1 : 1 : 2,5 : 0,1)

Исходный тиол	Гетарил	$SiR^1R^2R^3$	n	Время реакции, ч	Продукт	Выход, %
I	2-Пиридил	SiMe ₃	1	8	VIIa	81
I	2-Пиридил	SiMe ₃	3	8	VIIб	66
I	2-Пиридил	1-Метил-1-силациклопентил	3	10	VIIв	40
I	2-Пиридил	1-Метил-1-силациклогексил	3	9	VIIг	60
II	2-Пиримидил	SiMe ₃	1	9	VIIIa	46
II	2-Пиримидил	SiMe ₃	3	9	VIIIб	77
II	2-Пиримидил	1-Метил-1-силациклопентил	3	8	VIIIв	92
II	2-Пиримидил	1-Метил-1-силациклогексил	3	6	VIIIг	73
III	2-(1-Метил-имидазолил)	SiMe ₃	1	6	IXa	59
III	2-(1-Метил-имидазолил)	SiMe ₃	3	8	IXб	61
IV	8-Хинолил	SiMe ₃	1	7	Xa	45
IV	8-Хинолил	SiMe ₃	3	7	Xб	33
IV	8-Хинолил	1-Метил-1-силациклопентил	3	21	Xв	20
IV	8-Хинолил	1-Метил-1-силациклогексил	3	9	Xг	24
V	2-Бензотиазолил	SiMe ₃	1	10	XIa	41
V	2-Бензотиазолил	SiMe ₃	3	10	XIб	65
V	2-Бензотиазолил	1-Метил-1-силациклопентил	3	9	XIв	70
VI	6-Пуринил*	SiMe ₃	1	9	XIIa	26
VI	6-Пуринил*	SiMe ₃	3	9	XIIб	35
VI	6-Пуринил*	1-Метил-1-силациклогексил	3	10	XIIг	38

* HetSH : $R^1R^2R^3Si(CH_2)_nI = 1 : 2$; S- и N-дизамещенные соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре GC-MS HP 6890 (70 эВ). ГЖХ анализ проведен на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой, заполненной 5% OV-101 на хромосорбе W-HP (80...100 меш), температура анализа 180...250 °С. 2-Меркаптопиридин I, 2-меркаптопиримидин II, 2-меркапто-1-метилмимдазол III, 2-меркаптобензтиазол V, 6-меркаптопурин VI, (иодометил) триметилсилан (все Aldrich) и 8-меркаптохинолин IV (Реахим) использовали без дополнительной обработки. (γ -Иодпропил)триметилсилан, 1-(γ -иодпропил)-1-метилсилациклопентан, 1-(γ -иодпропил)силациклопексан были получены реакцией Гриньяра [55, 56].

Типичная процедура синтеза силильных производных гетарилтиолов VII—XIIa—г в условиях МФК. К раствору 10 ммоль тиола (I—V), 10 ммоль соответствующего силана и 0,264 г (1 ммоль) 18-крауна-6 в 25 мл толуола добавляют 3,5 г (25 ммоль) порошкообразного K_2CO_3 . Смесь кипятят при интенсивном перемешивании до полного исчезновения субстратов (ГЖХ контроль, см. таблицу), фильтруют через тонкий слой силикагеля и упаривают толуол в вакууме. Соединения VII—XIIa—г выделяют методом колоночной хроматографии (элюент бензол—EtOAc в различных соотношениях) и идентифицируют методами ПМР и МС спектроскопии, а также по данным элементного анализа. Чистота полученных соединений подтверждена методом ВЭЖХ. Элементный анализ в большинстве случаев оказался невозможным из-за высокой лабильности соединений.

2-[(Триметилсилилметил)тио]пиридин (VIIa). Спектр ПМР: 0,13 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,33 (2H, с, CH_2); 6,94 (1H, м, 5-H); 7,21 (1H, м, 3-H); 7,41 (1H, м, 4-H); 8,45 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 197 (M^+ , 2), 181 (14), 182 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100), 150 (15), 78 (17), 73 (33), 51 (10), 45 (13), 43 (10). Примеси: <1% (на Symmetry C_{18} , $3,9 \times 150$ мм, CH_3CN : 0,2 моль, ацет. буфер, pH 5, 70 : 30).

2-[(3-Триметилсилилпропил)тио]пиридин (VIIб). Спектр ПМР: 0,13 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,72 (2H, м, CH_2Si); 1,80 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,27 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, SCH_2); 7,00 (1H, м, 5-H); 7,25 (1H, м, 3-H); 7,91 (1H, м, 4-H); 8,49 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 225 (M^+ , 4), 210 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 15), 182 (12), 178 (16), 168 (37), 138 (17), 125 (19), 124 (12), 112 (16), 111 (100), 78 (22), 73 (59), 59 (11), 45 (22), 43 (14). Примеси: <1% (на Ultrasphere, $4,6 \times 250$ мм, EtOAc—гексан, 4 : 96).

2-[[3-(1-Метил-1-силациклопентил)пропил]тио]пиридин (VIIв). Спектр ПМР: 0,18 (3H, с, SiCH_3); 0,73 (6H, м, SiCH_2); 1,69 (6H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ для силацикла и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,20 (2H, т, $J = 7,0$ Гц, SCH_2); 6,97 (1H, м, 5-H); 7,22 (1H, м, 3-H); 7,47 (1H, м, 4-H); 8,49 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 (M^+ , 3), 223 (16), 222 (50), 208 (13), 195 (15), 194 (34), 182 (13), 181 (65), 168 (17), 167 (2-PyS(CH₂)₂, 100), 154 (30), 153 (10), 152 (15), 138 (32), 124 (10), 111 (55), 108 (33), 99 (28), 97 (25), 93 (25), 83 (13), 78 (51), 75 (10), 71 (39), 67 (14), 59 (21), 55 (12), 53 (10), 51 (18), 45 (36), 43 (44), 41 (10), 39 (19). Примеси: <1% (на Ultrasphere, $4,6 \times 250$ мм, EtOAc—гексан, 4 : 96).

2-[[3-(1-Метил-1-силациклогексил)пропил]тио]пиридин (VIIг). Спектр ПМР: 0,20 (3H, с, SiCH_3); 0,80 (6H, м, SiCH_2); 1,81 (8H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ для силацикла и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,38 (2H, т, $J = 7,2$ Гц, SCH_2); 7,11 (1H, м, 5-H); 7,35 (1H, м, 3-H); 7,62 (1H, м, 4-H); 8,64 м. д. (1H, м, 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 (M^+ , 13), 223 (23), 222 (100), 195 (13), 194 (38), 181 (50), 180 (34), 167 (2-PyS(CH₂)₂, 44), 154 (12), 152 (10), 138 (24), 113 (22), 111 (69), 110 (14), 85 (60), 78 (33), 67 (13), 59 (32), 51 (14), 45 (24), 43 (43), 41 (13), 39 (14). Примеси: 1,6% (на Symmetry C_{18} , $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 90 : 10).

2-[(Триметилсилилметил)тио]пиримидин (VIIIa). Спектр ПМР: 0,15 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,40 (2H, с, CH_2); 6,93 (1H, т, $J = 5,0$ Гц, 5-H); 8,51 м. д. (2H, д, $J = 5,0$ Гц, 4-H и 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 198 (M^+ , 3), 184 (14), 183 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 100), 73 (SiMe_3 , 38), 72 (12), 59 (10), 45 (18), 43 (12). Примеси: 1% (на Symmetry C_{18} , $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 80 : 20).

2-[(3-Триметилсилилпропил)тио]пиримидин (VIIIб). Спектр ПМР: 0,02 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,67 (2H, м, CH_2Si); 1,73 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,15 (2H, т, $J = 7,6$ Гц, SCH_2); 6,93 (1H, т, $J = 5,0$ Гц, 5-H); 8,51 м. д. (2H, д, $J = 5,0$ Гц, 4-H и 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 226 (M^+ , 13), 211 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 34), 183 (22), 179 (12), 169 (65), 116 (13), 112 (54), 73 (SiMe_3 , 100), 72 (12), 59 (20), 53 (13), 45 (30), 43 (18). Примеси: <1% (на Symmetry C_{18} , $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 80 : 20).

2-[[3-(1-Метил-1-силациклопентил)пропил]тио]пиримидин (VIIIв). Спектр ПМР: 0,06 (3H, с, SiCH_3); 0,51 и 0,74 (6H, м и м, SiCH_2); 1,53 (4H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ для силацикла); 1,75

(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,36 (2H, т, $J=7,2$ Гц, SCH_2); 6,92 (1H, т, $J=5,2$ Гц, 5-H); 8,48 м. д. (2H, д, $J=5,2$ Гц, 4-H и 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252 (M^+ , 6), 237 (M^+-Me , 8), 224 (17), 223 (53), 219 (10), 211 (10), 210 (11), 209 (18), 196 (21), 195 (43), 183 (15), 182 (66), 181 (43), 169 (16), 168 (100), 154 (25), 153 (11), 152 (20), 138 (19), 117 (12), 113 (15), 112 (20), 107 (17), 99 (40), 97 (30), 94 (42), 79 (16), 75 (14), 71 (48), 59 (26), 57 (13), 55 (15), 53 (21), 45 (40), 43 (48), 42 (14), 41 (19). Примеси: <1% (на Ultrasphere, $4,6 \times 250$ мм, EtOAc—гексан, 4:96).

2-[[3-(1-Метил-1-силациклогексил)пропил]тио]пиримидин (VIIIг). Спектр ПМР: 0,12 (3H, с, SiCH_3); 0,66 (6H, м, SiCH_2); 1,72 (8H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ для силацикла и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,21 (2H, т, $J=7,4$ Гц, SCH_2); 6,99 (1H, т, $J=5,0$ Гц, 5-H); 8,56 м. д. (2H, д, $J=5,0$ Гц, 4-H и 6-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 (M^+ , 10), 225 (13), 224 (22), 223 (100), 197 (10), 196 (19), 195 (40), 183 (10), 182 (47), 181 (37), 168 (37), 155 (10), 153 (10), 148 (12), 138 (14), 113 (40), 112 (17), 111 (10), 86 (11), 85 (71), 84 (12), 83 (10), 79 (11), 75 (10), 71 (13), 59 (35), 58 (11), 57 (12), 55 (11), 53 (19), 45 (28), 43 (45), 42 (12), 41 (20), 39 (10). Примеси: 1% (на Symmetry C18, $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 90:10).

2-[[Триметилсилилметил]тио]имидазол (IXа). Спектр ПМР: 0,23 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,40 (2H, с, CH_2); 3,57 (3H, с, NCH_3); 6,96 м. д. (2H, м, протоны цикла имидазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200 (M^+ , 5), 186 (14), 185 (M^+-Me , 100), 96 (14), 95 (20), 73 (30), 72 (13), 59 (14), 45 (15), 43 (14), 42 (15). Примеси: 1% (на Zorbax ODS, $4,6 \times 250$ мм, MeOH).

2-[[3-Триметилсилилпропил]тио]имидазол (IXб). Спектр ПМР: 0,03 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,91 (2H, м, CH_2Si); 1,64 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,10 (2H, т, $J=7,0$ Гц, SCH_2); 3,60 (3H, с, NCH_3); 7,20 м. д. (2H, м, протоны цикла имидазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 28 (M^+ , 5), 213 (M^+-Me , 10), 181 (17), 171 (39), 114 (100), 73 (49), 72 (15), 59 (11), 45 (18), 43 (10), 41 (13). Примеси: 1% (на Supelcosil LC Si, $4,6 \times 250$ мм, MeOH—EtOAc, 10:90).

8-[[Триметилсилилметил]тио]хинолин (Xа). Спектр ПМР: 0,15 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,11 (2H, с, CH_2); 7,33, 8,02 и 8,89 м. д. (6H, все м, протоны хинолинового цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 247 (M^+ , 29), 233 (19), 232 (M^+-Me , 100), 201 (12), 200 (59), 199 (10), 188 (22), 186 (21), 174 (62), 156 (17), 143 (26), 142 (75), 130 (22), 129 (24), 128 (11), 116 (10), 102 (11), 75 (11), 73 (66), 59 (10), 45 (35), 43 (17). Примеси: 1,5% (на Symmetry C18, $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 80:20).

8-[[3-Триметилсилилпропил]тио]хинолин (Xб). Спектр ПМР: 0,13 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,93 (2H, м, CH_2Si); 2,47 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,73 (2H, т, $J=7,0$ Гц, SCH_2); 7,60, 8,26 и 9,06 м. д. (6H, все м, протоны хинолинового цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 275 (M^+ , 4), 260 (M^+-Me , 10), 242 (23), 218 (23), 188 (48), 175 (28), 174 (100), 161 (50), 142 (10), 130 (11), 129 (24), 73 (59), 45 (23), 43 (10). Примеси: 1% (на Symmetry C18, $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 80:20).

8-[[3-(1-Метил-1-силациклопентил)пропил]тио]хинолин (Xв). Спектр ПМР: 0,13 (3H, с, SiCH_3); 0,71 (6H, м, SiCH_2); 1,71 (6H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ для силацикла и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,07 (2H, т, $J=7,0$ Гц, SCH_2); 7,40, 8,05 и 8,92 м. д. (6H, все м, протоны хинолинового цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 (M^+ , 14), 286 (M^+-Me , 14), 272 (42), 254 (51), 244 (61), 230 (27), 217 (74), 202 (81), 188 (100), 174 (65), 161 (96), 156 (55), 141 (39), 142 (40), 129 (56), 116 (24), 99 (38), 89 (20), 71 (36), 59 (24), 45 (44), 43 (49). Примеси: <1% (на Ultrasphere, $4,6 \times 250$ мм, EtOAc—гексан, 4:96).

8-[[3-(1-Метил-1-силациклогексил)пропил]тио]хинолин (Xг). Спектр ПМР: 0,04 (3H, с, SiCH_3); 0,76 (6H, м, SiCH_2); 1,67 (8H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$ для силацикла и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,00 (2H, т, $J=7,0$ Гц, SCH_2); 7,36, 8,06 и 8,96 м. д. (6H, все м, протоны хинолинового цикла). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 (M^+ , 31), 300 (M^+-Me , 10), 282 (10), 271 (25), 272 (100), 258 (10), 244 (44), 230 (40), 217 (41), 202 (39), 188 (78), 174 (88), 161 (99), 143 (23), 142 (26), 129 (50), 113 (29), 102 (17), 89 (18), 85 (86), 75 (10), 59 (43), 45 (33), 43 (54), 41 (10). Примеси: 1% (на Symmetry C18, $3,9 \times 150$ мм, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 90:10).

2-[[Триметилсилилметил]тио]бензотиазол (XIа). Спектр ПМР: 0,05 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 2,45 (2H, с, CH_2); 7,38 м. д. (4H, м, протоны цикла бензотиазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 (M^+ , 12), 240 (13), 239 (18), 238 (M^+-Me , 100), 206 (13), 192 (12), 149 (11), 45 (24), 43 (15). Примеси: 1,7% (на Zorbax ODS, $4,6 \times 250$ мм, MeOH).

2-[[3-Триметилсилилпропил]тио]бензотиазол (XIб). Спектр ПМР: 0,13 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0,81 (2H, м, CH_2Si); 1,84 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$); 3,46 (2H, т, $J=7,4$ Гц, SCH_2); 7,46 и 7,92 м. д. (4H, м, протоны цикла бензотиазола). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 (M^+ , 4), 266 (M^+-Me , 8), 234 (18), 224 (25), 168 (12), 167 (100), 73 (69), 59 (10), 45 (24), 43 (10). Примеси: 1,1% (на Zorbax ODS, $4,6 \times 250$ мм, MeOH). Найдено, %: С 55,43; Н 6,85; N 4,89. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NSi}_2$. Вычислено, %: С 55,46; Н 6,80; N 4,98.

2-[[3-(1-Метил-1-силациклопентил)пропил]тио]бензотиазол (XIV). Спектр ПМР: 0,08 (9H, с, Si(CH₃)); 0,53 и 0,78 (6H, м, SiCH₂); 1,54 и 1,85 (6H, м, CH₂(CH₂)₂CH₂ для силацикла и CH₂CH₂CH₂Si); 3,34 (2H, т, J = 8,0 Гц, SCH₂); 7,33 и 7,80 м. д. (4H, м, протоны цикла бензотиазола). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 301 (M⁺, 11), 292 (M⁺-Me, 10), 280 (13), 274 (17), 265 (14), 264 (12), 263 (18), 251 (24), 250 (39), 237 (67), 236 (51), 232 (15), 223 (18), 222 (74), 209 (29), 208 (13), 207 (18), 193 (27), 179 (12), 168 (15), 167 (88), 166 (28), 165 (32), 163 (15), 162 (100), 150 (12), 149 (62), 136 (21), 134 (14), 122 (14), 117 (21), 109 (12), 108 (33), 102 (17), 99 (58), 97 (52), 95 (13), 83 (13), 75 (28), 70 (14), 69 (26), 63 (14), 59 (44), 58 (13), 57 (13), 55 (22), 45 (76), 43 (72), 41 (20), 39 (19). Примеси: <1% (на Ultrasphere, 4,6 × 250 мм, EtOAc—гексан, 1 : 99).

Типичная процедура синтеза N,S-дисульфидных производных пурина в условиях МФК. К раствору 0,76 г (10 ммоль) 6-меркантопурина (VI), 20 ммоль соответствующего силана и 0,264 г (1 ммоль) 18-крауна-6 в 15 мл толуола добавляют 3,5 г (25 ммоль) порошкообразного K₂CO₃. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании до полного исчезновения субстратов (ГЖХ контроль, см. таблицу), фильтруют через тонкий слой силикагеля и упаривают толуол на ротационном испарителе. Соединения XPa, б, г (таблица) выделяют методом колоночной хроматографии (элюент бензол—EtOAc в различных соотношениях) и идентифицируют методами ПМР и МС спектроскопии, а также по данным элементного анализа. Чистота полученных соединений подтверждена методом ВЭЖХ.

6-[[Триметилсилилметил]тио]-9-(триметилсилилметил)пурин (XIIa). Спектр ПМР: 0,04 и 0,18 (9H, оба с, Si(CH₃)₃); 2,50 (2H, с, SCH₂Si); 3,74 (2H, с, NCH₂Si); 7,79 (1H, с, 8-H); 8,65 м. д. (1H, с, 2-H). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 324 (M⁺, 4), 311 (14), 310 (25), 309 (M⁺-Me, 100), 277 (10), 73 (SiMe₃, 44), 59 (34), 45 (18), 43 (12). Примеси: 2% (на Zorbax ODS, 4,6 × 250 мм, MeOH). Найдено, %: C 48,11; H 7,44; N 17,13. C₁₃H₂₄N₄SSi₂. Вычислено, %: C 48,10; H 7,45; N 17,26.

6-[[3-Триметилсилилпропил]тио]-9-(3-триметилсилилпропил)пурин (XIIб). Спектр ПМР: 0,181 и 1,84 (9H, оба с, Si(CH₃)₃); 0,34 (2H, м, S(CH₂)₂CH₂Si); 0,57 (2H, м, N(CH₂)₂CH₂Si); 1,67 (4H, м, CH₂CH₂CH₂Si); 3,26 (2H, м, SCH₂); 4,08 (2H, м, NCH₂); 7,80 (1H, с, 8-H); 8,57 м. д. (1H, с, 2-H). Примеси: 1% (на Symmetry C₁₈, 3,9 × 150 мм, CH₃CN—H₂O, 90 : 10). Найдено, %: C 53,75; H 8,48; N 14,67. C₁₇H₃₂N₄SSi₂. Вычислено, %: C 53,63; H 8,47; N 14,72.

6-[[3-(1-Метил-1-силациклогексил)пропил]тио]-9-[3-(1-метил-1-силациклогексил)пропил]-пурин (XIIг). Спектр ПМР: -0,03 и 0,00 (9H, оба с, Si(CH₃)₃); 0,57 (4H, м, оба CH₂Si); 1,62 (4H, м, оба CH₂CH₂CH₂Si); 3,39 (2H, т, J = 7,1 Гц, SCH₂); 4,21 (2H, т, J = 7,1 Гц, NCH₂); 7,94 (1H, с, 8-H); 8,70 м. д. (1H, с, 2-H). Примеси: 1,5% (на Nova Pak Silica, 3,9 × 150 мм, EtOAc—гексан, 20 : 80). Найдено, %: C 59,88; H 8,97; N 11,62. C₂₃H₄₀N₄SSi₂. Вычислено, %: C 59,95; H 8,75; N 12,16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pat. 63201168 Jpn / Horiuchi J., Suzuki K., Ito M., Shidori Y., Kato T. // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 95013.
2. Pat. 62223174 Jpn / Yokomori S., Hayashi M., Goto E., Hatayama K., Soda K. // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 94405.
3. Pat. 264883 Eur / Hosoi M., Nishioka R., Hioki Y., Iida Y., Takeshita H., Niiyama K., Hidaka Y. // C. A. — 1988. — Vol. 109. — 92810.
4. Beattie D. E., Crossley R., Dickinson K. H., Dover G. M. // Eur. J. Med. Chem. Chem. Ther. — 1983. — Vol. 18. — P. 277.
5. Haviv F., DeNet R. W., Michaels R. J., Rotajczyk J. D., Carter G. W., Young P. R. // J. Med. Chem. — 1983. — Vol. 26. — P. 218.
6. Pat. 5157039 US / Nielsen O. B. T., Ahfelt-Romme I. // C. A. — 1993. — Vol. 118. — 233895.
7. Pat. 149088 Eur / Scheffer G., Engel J., Jakovlev V., Nickel B., Thiemer K. // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 215189.
8. Pat. 287908 Eur / Engel J., Kleeman A., Nickel B., Szelenyi I. // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 114689.
9. Pat. 4440773 US / Crossley R., Dickinson K. H. // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 55930.
10. Pat. 2039218 UK / Crossley R. // C. A. — 1981. — Vol. 95. — 42911.
11. Pat. 602523 Eur / Lang H. J., Kleeman H. W., Scholz W., Albus U. // C. A. — 1994. — Vol. 121. — 157533.
12. Lejeune R., Delarge J., Thunus L. // J. Pharm. Belg. — 1984. — Vol. 39. — P. 217.
13. Pat. 9205156 PCT Appl. WO / Frazee J. S., Gleason J. G., Hall R. F., Kinzig C. M., Uzinskas I. N. // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 150898.
14. Pat. 9811094 PCT Appl. WO / Kochanny M., Morrissey M. M., Ng H. P. // C. A. — 1998. — Vol. 128. — 230376.
15. Barnes J. H., Fatome M., Esslemont G., Jones C. E. L. // Eur. J. Med. Chem. Chem. Ther. — 1983. — Vol. 18. — P. 515.

16. Kulkarni J. D., Singh R. V. // J. Indian Chem. Soc. — 1986. — Vol. 63. — P. 219.
17. Moletin M., Hartl J., Odlerova Z., Machacek M. // Pharmazie. — 1997. — Vol. 52. — P. 558.
18. Klimesova V., Vinsova J., Celadnik M., Odlerova Z. // Cesk. Farm. — 1990. — Vol. 39. — P. 104; C. A. — 1990. — Vol. 113. — 231168.
19. Pat. 281709 Czech / Klimesova V., Waisser K., Klimes J., Otcenasek M. // C. A. — 1997. — Vol. 127. — 108850.
20. Pat. 56964 Israel / Simonovitch C. // C. A. — 1984. — Vol. 100. — 156500.
21. Pat. 6045562 Jpn / Sumitomo Chemical Co., Ltd. // C. A. — 1985. — Vol. 103. — 123359.
22. Pat. 19531148 Ger / Wagner O., Wetterich F., Eichen K., Rack M., Hamprecht G., Lamm G., Speakman J.-B., Lorenz G., Ammermann E., Strathman S. // C. A. — 1997. — Vol. 126. — 251074.
23. Pat. 480258 Eur / Bonse G., Jeschke P., Lindner W., Harder A., Mencke N. // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 26351.
24. Pat. 2270793 France / Aries R. // C. A. — 1976. — Vol. 85. — 15373.
25. Pat. 60215671 Jpn / Nishida S., Kishida H., Matsuo N., Hatagoshi M. // C. A. — 1986. — Vol. 105. — 42654.
26. Pat. 01125367 Jpn / Kato S., Sugizaki H., Masui A. // C. A. — 1990. — Vol. 112. — 118656.
27. Pat. 298915 Eur / Boger M., Drabek J., Ehrenfreund J. // C. A. — 1989. — Vol. 110. — 231444.
28. Pat. 109751 Eur / Malhorta S. K., Gerwick B. K. III // C. A. — 1984. — Vol. 101. — 151758.
29. Pat. 3614846 Ger / Sasse K., Fisher R., Santel H. J., Schmidt R. R. // C. A. — 1988. — Vol. 108. — 94398.
30. Pat. 02178265 Jpn / Hiramatsu T., Aruma S., Nakagawa K., Ishikawa Y. // C. A. — 1991. — Vol. 114. — 61937.
31. Pat. 9729069 PCT Int. Appl. WO / Kleeman A. // C. A. — 1995. — Vol. 122. — 31337.
32. Pat. 792872 Eur / Kleeman A., Baltruschat H. S. // C. A. — 1997. — Vol. 127. — 262608.
33. Foye W. O., An S. H., Maher T. J. // J. Pharm. Sci. — 1984. — Vol. 73. — P. 1168.
34. Foye W. O., Kim Y. H., Kauffman J. M. // J. Pharm. Sci. — 1983. — Vol. 72. — P. 1356.
35. Pat. 480717 Eur / Belle M. L., Leger S., Roy P., Xiang Y. B., Labelle M., Guay D. // C. A. — 1992. — Vol. 117. — 90163.
36. Pat. 7420186 Jpn / Kishimoto T., Kouchi H., Kaneda Y. // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 105318.
37. Elslager E. F., Haley N. F., McLean J. R., Potoczak D., Veloso H., Wheelock R. H. // J. Med. Chem. — 1972. — Vol. 15. — P. 61.
38. Blackburn T. P., Cox B., Guildford A. J., Le Count D. J., Middlemiss D. N., Pearce R. J., Thornber C. W. // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 30. — P. 2252.
39. Pat. 09255662 Jpn / Ishiguro S., Kawaguchi N., Shimada S., Seya M., Okue M., Tomizuka H. // C. A. — 1997. — Vol. 127. — 318889.
40. Pat. 7241360 Jpn / Makisuno T. // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 29746.
41. Pat. 2224142 France / Najer H., Monoury P. M. J., Dumas A. P. F., Giudicelli D. P. R. L. // C. A. — 1975. — Vol. 82. — 156129.
42. Pat. 7342640 Jpn / Makisumi N. // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 3910.
43. Kayirere M.-G., Mohamoud A., Chevalier J., Soyfer J.-C., Cremieux A., Barbe J. // Eur. J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 33. — P. 55.
44. Pat. 7025896 Jpn / Makikado T. // C. A. — 1970. — Vol. 73. — 109707.
45. Pat. 1174830 Brit / Brown J. P. // C. A. — 1970. — Vol. 72. — 55431.
46. Pat. 9804529 PCT Int. WO / Kawashima S., Terada S., Saito K., Suzuki T., Sasahara H., Kanda T., Inoue T. // C. A. — 1998. — Vol. 128. — 167360.
47. Zayed A., Zoorob H. H., El-Wassimi M. T. // Pharmazie. — 1978. — Bd 33. — S. 572.
48. Foye W. O., Patarapanich S. // J. Pharm. Sci. — 1988. — Vol. 76. — P. 650.
49. Buchmann G., Wolniak O. // Pharmazie. — 1966. — Bd 21. — S. 650.
50. Pat. 7245354 Jpn / Makikado T. // C. A. — 1973. — Vol. 78. — 58384.
51. Buchmann G., Schmuck R. // Wiss. Z. Techn. Hochsch. Carl Schorlemmer. Leuna-Merseburg. — 1962. — Bd 4. — S. 227; C. A. — 1963. — Vol. 59. — 6363.
52. Nugent R. A., Schlachter S. T., Murphy M. J., Cleek G. J., Poel T. J., Wishka D. G., Graber D. R., Yagi Y., Keiser B. J., Olmsted R. A., Kopta L. A., Swaney S. M., Poppe S. M., Morris J., Tarpley W. G., Thomas R. C. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41. — P. 3793.
53. Pat. 9841512 PCT Int. WO / Davis P. D., Hutchings M. C., Moffat D. F. C. // C. A. — 1998. — Vol. 129. — 275921.
54. Abele E., Abele R., Lukevics E. // Latv. ķīm. žurn. — 1998. — N 4. — P. 67.
55. Наметкин Н. С., Вдовин К. С., Пуцеева К. С., Завьялов В. И. // Изв. АН СССР. Отд. хим. наук. — 1965. — С. 1453.
56. Wilt J. W., Dockus C. F. // J. Amer. Chem. Soc. — 1970. — Vol. 92. — P. 5813.