

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

ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
6-(1-МЕТИЛ-4-НИТРОИМИДАЗОЛИЛ-5)ТИОПУРИНА
(АЗАТИОПРИНА)

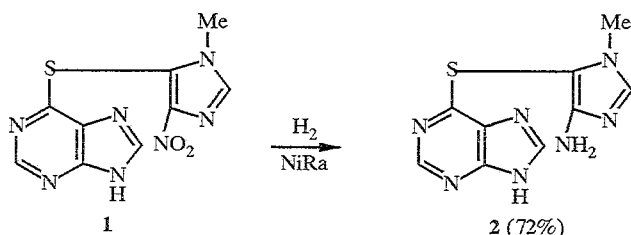
Изучены химические превращения 6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина (азатиоприна) — гидрирование, ацетилирование, алкилирование низшими галоидными алкилами по положениям 7 и 9 пуринового ядра, гидролитическое расщепление по связям C(6)—S и S—C(5).

Ключевые слова: азатиоприн, нитроимидазолилтиопурины, алкилирование, ацетилирование, гидрирование, гидролиз.

6-(1-Метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурин (азатиоприн) (1) применяется в качестве иммунодепрессанта для подавления тканевой несовместимости при пересадке органов [1], однако химические свойства этого соединения мало изучены. Описана лишь реакция азатиоприна с иодистым бутилом в ДМСО в присутствии поташа; при этом получен 9-бутилазатиоприн (бутазатиоприн), который также обладает иммунодепрессивным действием [2—5].

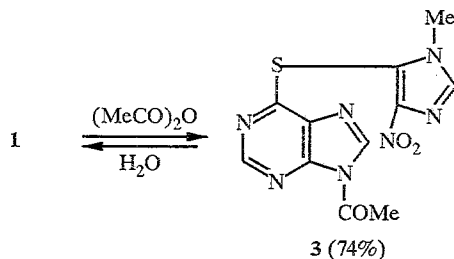
Учитывая многофункциональность молекулы азатиоприна, мы более подробно изучили химические свойства этого соединения — гидрирование, ацетилирование, алкилирование и гидролитическое расщепление в кислых средах.

Каталитическое восстановление азатиоприна до 6-(1-метил-4-аминоимидазолил-5)тиопурина (2) гладко протекает в ДМФА в присутствии никеля Ренея при комнатной температуре и начальном давлении водорода 50 атм.



S-Пуририлзамещенные 4-амино-5-меркаптоимидазолов в литературе не описаны.

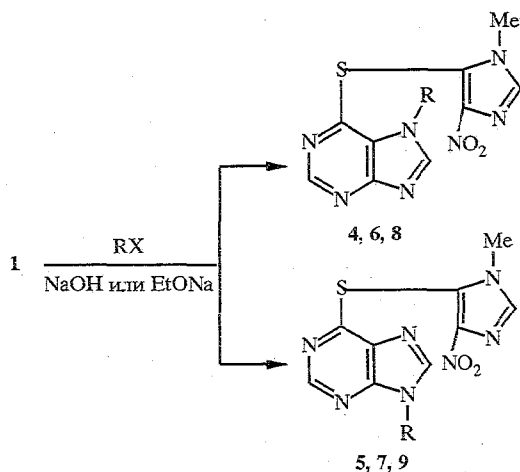
Азатиоприн легко ацетируется уксусным ангидридом при нагревании с образованием 9-ацетил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина (3). Это соединение неустойчиво к воздействию влаги и легко гидролизуется до исходного соединения 1 при стоянии в воде при комнатной температуре или кратковременном нагревании в коммерческом абсолютном метаноле, содержащем не более 0.1% воды.



Строение ацетильного соединения 3 принято нами по аналогии со структурой 9-ацетил-6-(*n*-нитробензил)тиопурина, который образуется при ацетилировании 6-(*n*-нитробензил)тиопурина уксусным ангидридом [6].

Значительно сложнее протекает реакция алкилирования азатиоприна, приводящая к образованию 7- и 9-алкилзамещенных. Изучено два метода алкилирования азатиоприна низшими галоидными алкилами (метилюидид, этилюидид, пропилюбромид) в протонном растворителе (метанол, этанол) в присутствии едкого натра или алкоголята натрия и в апротонном растворителе (ДМФА) в присутствии поташа.

Алкилирование в протонных растворителях приводит к образованию смеси двух изомеров — 7-алкил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопуринов 4, 6, 8 и 9-алкил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопуринов 5, 7, 9.



4, 5 R = Me; 6, 7 R = Et; 8, 9 R = Pr; X = Br, I

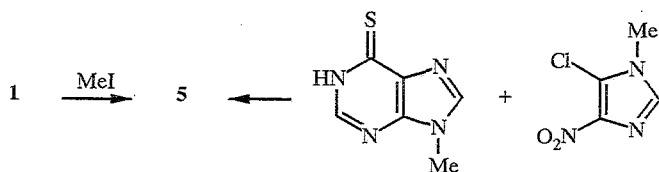
Несмотря на 10—50% избыток галоидного алкила, эта реакция не протекает до конца — возврат непрореагировавшего азатиоприна составляет 27—29%.

Смеси 7- и 9-алкилизомеров были отделены от азатиоприна обработкой водным раствором едкого натра, а затем разделены дробной кристаллизацией (соединения 4—8) или выделены методом препаративной хроматографии (соединение 9). Выход чистых соединений составляет 2—11% для 7-алкилизомеров 4, 6, 8 и 6—46% — для 9-алкилизомеров 5, 7, 9. Более однозначно протекает алкилирование азатиоприна теми же галоидными алкилами в безводном ДМФА в присутствии поташа. В этом растворителе, как и в ДМСО [2], преимущественно образуются 9-алкилзамещенные азатиоприна 5, 7, 9, выход которых составляет 70—76%. Выделить 7-алкилизомеры 4, 6, 8 из маточных растворов нам не удалось.

В аналогичных условиях реакцией азатиоприна с бутилбромидом получен описанный в литературе [2] 9-бутил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурин (10); выход 74%.

Индивидуальность 7- и 9-алкилзамещенных азатиоприна 4—10 установлена с помощью ТСХ, а их состав и строение — на основании данных элементного анализа, ИК, УФ и ЯМР ¹H спектров, а также встречными синтезами на примерах 7- и 9-метилзамещенных азатиоприна 4, 5. Так, высокоплавкий изомер 4, выделенный из продуктов метилирования азатиоприна иодистым метилом в метаноле, оказался идентичным с 7-метил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурином, полученным нами ранее реакцией 6-тио-7-метилпурина с 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазолом [7].

Низкоплавкий изомер 5, полученный метилированием азатиоприна в метаноле и ДМФА, был идентичен с 9-метил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурином, полученным реакцией 6-тио-9-метилпурина с указанным метилнитрохлоримидазолом.



9-Алкилзамещенные азатиоприна 5, 7, 9 легче растворимы в органических растворителях, имеют более высокие значения R_f и плавятся при более низкой температуре, чем их 7-алкилизомеры 4, 6, 8. В ИК спектрах соединений 4—9, в отличие от ИК спектра исходного соединения 1, отсутствует полоса поглощения группы NH.

УФ спектры азатиоприна и его 9-алкилзамещенных 5, 7, 9 имеют один максимум поглощения (278—280 нм) одинаковой интенсивности ($\lg \epsilon$ 4.24—4.27). В УФ спектрах 7-алкилизомеров 4, 6, 8 наблюдается смещение максимума в длинноволновую область на 8—9 нм. Аналогичная картина имеет место в УФ спектрах 7- и 9-метилзамещенных 6-алкилтиопуринов [8].

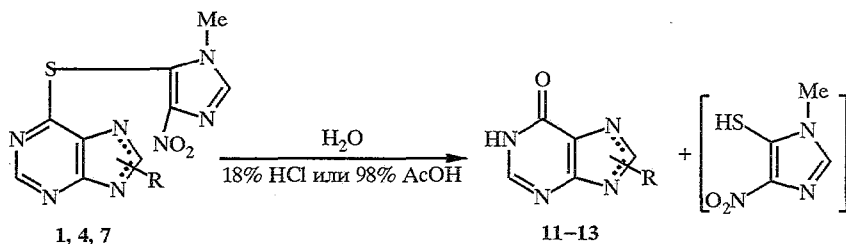
В спектре ЯМР ^1H 7-этил-6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина (6) имеются сигналы протонов группы CH_3 этильного радикала в положении 7 пуринового кольца (1,56), группы CH_3 в положении 1 имидазольного ядра (4.55) и сигналы одиночных протонов в положении 2 имидазольного ядра и в положениях 2 и 8 пуринового кольца в области 8.22, 8.55 и 8.72 м. д. соответственно.

Отнесение сигналов протонов в имидазольном ядре сделано на основании работы [9], а в пуриновом бицикле — работы [10], в которой указывается, что сигнал протона в положении 2 находится в более сильном поле, чем сигнал протона в положении 8 пуринового кольца.

В работах [2, 11] при изучении метаболизма азатиоприна были обнаружены 6-тиомочевая кислота, 6-тиопурин и 1-метил-4-нитро-5-меркаптоимидазол. В связи с этим представляло интерес выяснить поведение азатиоприна под действием кислот и щелочей. Было установлено, что азатиоприн при кипячении в воде в течение 3 ч в присутствии эквивалентного количества NaOH сравнительно устойчив и после подкисления раствора до pH 6 возвращается неизменным с выходом 83%. Кипячение азатиоприна в 10—20% растворе NaOH приводит к полной деструкции молекулы вследствие неустойчивости производных пурина при нагревании в концентрированных растворах едких щелочей [12].

Более однозначно протекает гидролитическое расщепление азатиоприна при нагревании в соляной и уксусной кислотах. Так, при кипячении этого соединения в 18% соляной кислоте в течение 40 мин и в ледяной уксусной кислоте в течение 6 ч был выделен гипоксантин 11 с выходом 36 и 81% соответственно.

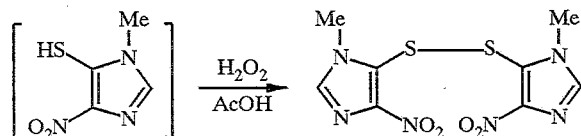
Аналогичное течение реакции наблюдалось при кипячении 7-метил- и 9-этилзамещенных азатиоприна 4, 7 в 18% соляной кислоте — получены 7-метилгипоксантин (12, выход 70%) и 9-этилгипоксантин (13, выход 36%).



1, 11 R = H; 4, 12 R = 7-Me; 7, 13 R = 9-Et

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными по гидролизу 6-алкилтиопуринов и 7-метил-6-метилтиопурина при нагревании в разбавленных соляной и азотной кислотах, в ходе которых были выделены гипоксантин [13, 14] и 7-метилгипоксантин [15].

Второй продукт гидролиза соединений 1, 4 и 5 — 1-метил-4-нитро-5-меркаптоимидазол [16] из-за неустойчивости при нагревании в кислотах выделить не удалось, но его наличие в продуктах реакции доказано превращением в более стабильный ди(1-метил-4-нитроимидазолил-5)дисульфид (14). При гидролизе 7-метилзамещенного азатиоприна 4 в ледяной уксусной кислоте в присутствии перекиси водорода был выделен дисульфид 14.



14

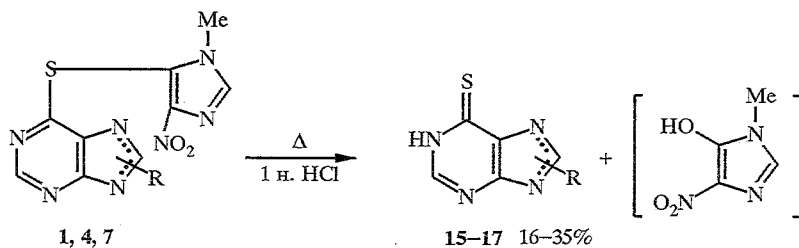
Азатиоприн и его 7(9)-замещенные при нагревании в слабой соляной кислоте способны гидролизываться по связи S—C(5). Так, при кипячении азатиоприна и его 7-метил- и 9-этилзамещенных 1, 4, 7 в 1 н. HCl в течение 1,5—2 ч выделены 6-тиопурин и его 7-метил- и 9-этилзамещенные 15—17.

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений 2—10, 12, 14

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °C (с разл.)	Выход, %
		C	H	N	S		
2	C ₉ H ₈ N ₇ S	43.99	3.99		12.75	201—202	82
		43.71	3.67		13.02		
3	C ₁₁ H ₉ N ₇ O ₃ S	41.40	3.00		10.03	205—207	74
		41.38	2.84		10.04		
4	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S	41.15	3.32	33.68	11.18	254—255	3
		41.23	3.11	33.66	11.01		
5	C ₁₀ H ₉ N ₇ O ₂ S · H ₂ O	38.90	3.69	31.61	10.64	168—169	24, 75, 89
		38.83	3.56	31.71	10.36		
6	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	43.53	3.92	31.79	10.56	250—251	11
		43.27	3.63	32.11	10.52		
7	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	43.27	3.63	32.11	10.52	159—160	46, 76
		43.04	3.79	31.81	10.81		
8	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	45.22	4.16	30.86	10.30	234—236	2
		45.13	4.10	30.70	10.04		
9	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	45.52	4.32	30.19	10.10	125—127	6, 70
		45.13	4.10	30.70	10.04		
10	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₂ S					126—127*	74
12	C ₆ H ₆ N ₄ O · HCl · 1/2 H ₂ O* ²	36.80	3.81				70
		36.78	4.09				
14	C ₈ H ₈ N ₆ O ₄ S ₂	30.18	3.17		20.13	209—211	2
		30.37	2.55		20.27		

* По данным [2], т. пл. 126—127 °C.
Найдено, %: Cl 18.07. Вычислено, %: Cl 18.08.



1, 15 R = H; 4, 16 R = 7-Me; 7, 17 R = 9-Et

1-Метил-4-нитро-5-гидроксиимидазол выделить не удалось, так как он весьма нестабилен и устойчив лишь в виде натриевой соли [17].

Строение продуктов гидролиза азатиоприна и его 7- и 9-алкилзамещенных 1, 4, 7 до 6-оксопуринов 11—13 и 6-тиопуринов 15—17 подтверждено сравнением с заведомо известными образцами этих соединений по отсутствию депрессии температуры плавления и идентичности ИК спектров.

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений 1—12, 17

Соединение	Заместитель в положении 7(9) пуринового кольца	R_f^*	УФ спектр		ИК спектр, cm^{-1}		
			λ_{max} , нм	$\lg \epsilon$	NO_2	NH, NH_2	CO
1	H	1.00	280	4.24	1340, 1540	3120	
2	H					3100, 3230, 3500	
3	9-Ac				1380, 1570		1750
4	7-Me	0.65	288	4.23	1340, 1540		
5	9-Me	0.79	279	4.26	1340, 1550		
6*2	7-Et	0.80	288	4.18			
7	9-Et	1.04	279	4.27	1340, 1550		
8	7-Pr	0.85	288	4.15			
9	9-Pr	1.08	278	4.25	1340, 1550		
10	9-Bu				1340, 1540		
11	H					3080, 3140	1725
12	7-Me					3330, 3400	1730
17	9-Et					3120, 3180	

* Приведены значения R_f соединений 4—9 относительно R_f азатиоприна 1, принятого за 1.00.

2 Абсолютное значение R_f азатиоприна в системе 0.48.

2 Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 1.56 (3H, т, 7- CH_3); 3.70 (3H, с, 1- CH_3); 4.55 (2H, к, 7- CH_2); 8.22 (1H, 2-Н имидазола); 8.55 (1H, 2-Н пурина); 8.72 м. д. (1H, 8-Н пурина).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборах UR-10 или Perkin-Elmer 457 в виде суспензий в вазелиновом масле, УФ спектры — на регистрирующем спектрофотометре ESPS-3 в этаноле, спектры ЯМР ^1H — на приборе INM 4Н-100 в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системе бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 1 : 4, проявление парами иода или в УФ свете.

6-(1-Метил-4-нитроимидазол-5)тиопурин (азатиоприн). Применяли отечественный препарат фармакопейной чистоты, полученный по методу [18].

6-(1-Метил-4-аминоимидазол-5)тиопурин (2). Во вращающийся автоклав из нержавеющей стали емкостью 0.5 л загружают раствор 5.54 г (0.02 моль) азатиоприна в 300 мл ДМФА. Добавляют 5.0 г пасты никеля Ренея и гидрируют при комнатной температуре и начальном давлении водорода 50 атм. Процесс поглощения водорода заканчивается через 1 ч 30 мин. Катализатор отфильтровывают, промывают небольшим количеством ДМФА. Фильтрат упаривают в вакууме досуха, твердый остаток растирают с ацетоном, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 4.0 г (82%) вещества с т. пл. 201—202 °С (с разл. из пропанола-2). R_f 0.23.

9-Ацетил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурин (3). Смесь 2.77 г (0.01 моль) азатиоприна и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 30 мин, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 2.35 г (74%) вещества с т. пл. 204—206 °С. Желтый кристаллический порошок с т. пл. 205—207 °С (из уксусного ангидрида), труднорастворимый в большинстве органических растворителей. При нагревании 10 мин в 99.9% метаноле или стоянии в воде при 20—22 °С в течение 4—6 ч гидролизует до соединения 1.

7- и 9-Метил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурины (4, 5). К раствору 5.54 г (0.02 моль) азатиоприна в 20 мл 1 н. водного раствора NaOH добавляют раствор 4.26 г (0.03 моль) метилиодида в 30 мл метанола, перемешивают 20 ч при 20—25 °С. Выделившийся осадок отфильтровывают, вносят в 20 мл 1 н. раствора NaOH, суспензию перемешивают, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 1.6 г смеси соединений 4 и 5 (R_f 0.65 и 0.79). Водно-метанольный маточный раствор упаривают, остаток промывают 1 н. раствором NaOH, водой, сушат. Получают дополнительно 0.5 г смеси соединений 4 и 5. Смесь соединений 4 и 5 (2.1 г) кипятят с 20 мл ацетона, горячий раствор фильтруют от нерастворившегося осадка, осадок промывают ацетоном, сушат. Получают 0.17 г (3%) соединения 4 с т. пл. 254—255 °С (R_f 0.65). Проба смешения с 7-метил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурином [7] не дает депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны. Из ацетонового маточного раствора после охлаждения и стояния в течение 12 ч выпадает осадок, который отфильтровывают и сушат. Получают 1.4 г (24%) соединения 5 с т. пл. 168—169 °С (из воды) (R_f 0.79). Проба смешения с 9-метил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурином 5, полученным как описано ниже, не дает депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны. Из объединенного щелочного маточного раствора после подкисления уксусной кислотой выделяют 1.6 г (29%) исходного соединения 1 с т. пл. 242—244 °С, не дающего депрессии температуры плавления с заведомым образцом азатиоприна.

7- и 9-Этил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурины (6, 7). К раствору этилата натрия, приготовленному из 150 мл безводного этанола и 0.46 г (0.02 моль) натрия, добавляют 5.54 г (0.02 моль) азатиоприна и 3.43 г (0.02 моль) иодистого этила. Смесь кипятят 8 ч, охлаждают, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают 1 н. раствором NaOH, водой, сушат. Получают 0.65 г (11%) соединения 6 с т. пл. 250—251 °С (с разл., из 50% этанола) (R_f 0.80). Спиртовой маточный раствор после выделения соединения 6 упаривают досуха, остаток растирают с 1 н. раствором NaOH, фильтруют, промывают водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат. Получают 2.8 г (46%) соединения 7 с т. пл. 158—159 °С (из воды) (R_f 0.44).

Подкислением объединенных щелочных маточных растворов от промывки соединений 6 и 7 выделяют 1.5 г (27%) непрореагировавшего азатиоприна с т. пл. 242—243 °С (из воды).

7- и 9-Пропил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурины (8, 9). Смесь 5.54 г (0.02 моль) азатиоприна, 0.8 г (0.02 моль) NaOH и 2.96 г (0.024 моль) бромистого пропила в 150 мл этанола кипятят 20 ч. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают, к остатку добавляют 50 мл воды и 10 мл 1 н. раствора NaOH. Смесь экстрагируют хлороформом (4 × 50 мл), экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с эфиром, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат. Получают 1.8 г смеси соединений 8 и 9 (R_f 0.85 и 1.08). Смесь кристаллизуют из метанола, затем из этилацетата. Получают 0.14 г (2%)

соединения 8 с т. пл. 234—236 °С (с разл.) (R_f 0.85). Объединенные маточные растворы после выделения соединения 8 выпаривают в вакууме досуха. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, применяя в качестве элюента этилацетат. Остаток после отгонки растворителя трижды кристаллизуют из метанола. Получают 0.37 г (6%) соединения 9 с т. пл. 125—127 °С (R_f 1.08).

9-Алкил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурины (5, 7, 9, 10). А. Смесь 1.66 г (0.01 моль) 6-тио-9-метилпурина [19], 1.62 г (0.01 моль) 1-метил-4-нитро-5-хлоримидазола и 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 160 мл воды кипятят 3 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 2.50 г (89%) 9-метил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5)тиопурина с т. пл. 164—166 °С. После перекристаллизации из воды т. пл. 168—169 °С.

Б. К раствору 2.77 г (0.01 моль) азатиоприна в 50 мл безводного ДМФА добавляют 1.4 г (0.01 моль) тонко измельченного безводного K_2CO_3 и 0.015 моль иодистого метила, иодистого этила, бромистого пропила или бромистого бутила. Смесь перемешивают 12 ч при 40 °С (при получении соединения 5), 11 ч при 70—72 °С (при получении соединения 7), 15 ч при 70 °С (при получении соединения 9) и 12 ч при 90 °С (при получении соединения 10). Реакционную массу охлаждают, выливают в воду (150 мл), выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 30—40 мл 1 н. раствора NaOH, затем водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат. Получают соединения 5, 7, 9, 10. Пробы смешения образцов 5, 7 и 9 с соответствующими веществами, выделенными при алкилировании азатиоприна галоидными алкилами в щелочных средах, не дают депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны, значения R_f одинаковы.

Гипоксантин (11). А. Взвесь 2.77 г (0.01 моль) азатиоприна в 20 мл 18% HCl кипятят 40 мин, при этом вскоре образуется раствор, из которого заметно выделение бурых паров (окислы азота). Раствор нагревают с углем, фильтруют, охлаждают, нейтрализуют водным аммиаком до pH 6.5, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 0.5 г (36%) соединения 11 с т. разл. >330 °С. ИК спектр вещества идентичен с ИК спектром заводского образца гипоксантина.

Б. Раствор 2.77 г (0.01 моль) азатиоприна в 80 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 6 ч. Темно-бурый раствор обрабатывают углем, фильтруют, растворитель отгоняют в вакууме, твердый остаток промывают ацетоном, эфиром, сушат. Получают 1.1 г (81%) вещества с т. разл. >330 °С. ИК спектр соединения идентичен с ИК спектром заводского образца гипоксантина.

7-Метилгипоксантин (12). Взвесь 2.5 г (0.0086 моль) соединения 4 в 25 мл 18% HCl кипятят 1 ч, раствор нагревают с углем, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме досуха. Твердый остаток растирают с ацетоном, осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, сушат. Получают 1.14 г (70%) гидрохлорида 7-метилгипоксантина с т. пл. 242—244 °С (из метанола). Из гидрохлорида действием рассчитанного количества этилата натрия в этаноле, фильтрованием раствора от осадка NaCl и упариванием фильтрата досуха выделяют основание 12 с т. разл. >300 °С. ИК спектр соединения идентичен с ИК спектром 7-метилгипоксантина, полученного по методу [20].

9-Этилгипоксантин (13). Взвесь 5.5 г (0.018 моль) соединения 7 в 55 мл 18% HCl кипятят 2 ч, бурый раствор обрабатывают углем, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Остаток растворяют в этаноле, добавляют спиртовый раствор аммиака до pH 7.5. Раствор упаривают до половины объема, фильтруют от осадка NH_4Cl . Из фильтрата осаждением эфиром выделяют 1.06 г (36%) вещества с т. пл. 261—263 °С (темнеет при 200 °С). Повторным переосаждением эфиром из этанола получают чистое вещество 13 с т. пл. 263—265 °С (с разл.). По данным [21], т. пл. 263—265 °С.

Ди(1-метил-4-нитроимидазол-5)дисульфид (14). К раствору 2.91 г (0.01 моль) соединения 4 в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 2.5 г (0.02 моль) 27.3% H_2O_2 . Смесь перемешивают 14 ч при 75—80 °С, прозрачный раствор упаривают в вакууме до 1/3 объема, охлаждают, добавляют 40 мл воды, выделившийся желтый осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0.3 г (2%) вещества с т. пл. 209—211 °С (с разл., из 50% этанола).

6-Тиопурин (15). Взвесь 2.77 г (0.01 моль) азатиоприна в 25 мл 1 н. HCl кипятят 1.5 ч. Раствор осветляют углем, фильтруют, нейтрализуют водным аммиаком до pH 4, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 0.6 г (35%) гидрата 6-тиопурина с т. пл. 310—312 °С (с разл.). Проба смешения с заводским образцом этого вещества не дает депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны.

6-Тио-7-метилпурин (16). Взвесь 2.5 г (0.0086 моль) соединения 4 в 25 мл 1 н. HCl кипятят 2 ч и обрабатывают, как описано при получении соединения 15 с тем отличием, что осадок промывают дополнительно спиртом и эфиром, кристаллизуют из воды. Получают 0.27 г (18%)

вещества с т. пл. 305—306 °С (с разл.). Проба смешения с образцом, полученным по методу [15], не дает депрессии температуры плавления. ИК спектры образцов идентичны.

6-Тио-9-этилпурин (17). Суспензию 5.0 г (0.0172 моль) соединения 7 в 50 мл 1 н. HCl кипятят 1.5 ч. Раствор охлаждают, нейтрализуют бикарбонатом натрия до pH 6, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 0.86 г (29%) вещества с т. пл. 333—336 °С (с разл., из воды). По данным [21], т. пл. 334—337 °С (с разл.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Мапковский, *Лекарственные средства*, Торсинг, Харьков, 2, 207 (1997).
2. A. H. Chalmers, P. R. Knight, M. K. Atkinson, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 47, 263 (1969); *Chem. Abstr.*, 70, 103182 (1969).
3. G. R. Donaldson, A. H. Chalmers, A. W. Murry, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 49, 121 (1971); *Chem. Abstr.*, 74, 94684 (1971).
4. A. H. Chalmers, M. R. Atkinson, L. A. Burgoyne, A. W. Murry, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 49, 177 (1971); *Chem. Abstr.*, 75, 33843 (1971).
5. A. H. Chalmers, T. Gotjamanos, M. M. Rao, P. R. Knight, M. R. Atkinson, *J. Surg. Res.*, 11, N 6, 1284 (1971); *Chem. Abstr.*, 75, 139056 (1971).
6. C. E. Dyer, R. E. Farria, C. E. Minniez, M. Takizawa, *J. Org. Chem.*, 34, 973 (1969).
7. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, № 2, 207 (2000).
8. R. K. Robins, E. F. Godefroi, E. C. Taylor, L. R. Lewis, A. Jackson, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 2574 (1961).
9. Л. А. Резниченко, Р. Н. Гирева, П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, *ХГС*, № 3, 327 (1998).
10. S. Matsuura, T. Goto, *Tetrah. Lett.*, 22, 1499 (1963).
11. A. H. Chalmers, P. R. Knight, M. R. Atkinson, *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 45, 681 (1967); *Chem. Abstr.*, 37869 (1968).
12. Р. К. Робинс, *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Мир, Москва, 1966, 8, 299.
13. T. P. Jonston, L. B. Holum, J. A. Montgomery, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 6265 (1958).
14. G. Elion, *J. Org. Chem.*, 27, 2478 (1962).
15. E. Fischer, *Ber.*, 31, 431 (1898).
16. П. М. Кочергин, *ХГС*, № 5, 749 (1966).
17. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, М. А. Клыков, *ХГС*, № 5, 689 (1971).
18. П. М. Кочергин, И. С. Шмидт, *ХГС*, Сб. 1, Зинатне, Рига, 1967, 130.
19. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, *ЖОХ*, 34, 3247 (1964).
20. E. Fischer, *Ber.*, 30, 2400 (1898).
21. J. A. Montgomery, G. Temple, *J. Amer. Chem. Soc.*, 79, 5238 (1957).

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

Поступило в редакцию 30.12.98

^a Запорожский государственный медицинский
университет, Запорожье 330074, Украина