

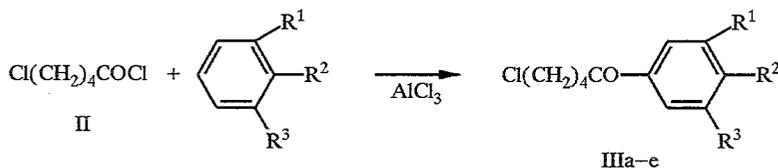
М. Ю. Громов, С. Я. Скачилова, Е. В. Александрова,  
П. М. Кочергин

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА  
6-( $\omega$ -АРОИЛБУТИЛТИО)ПУРИНОВ

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

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

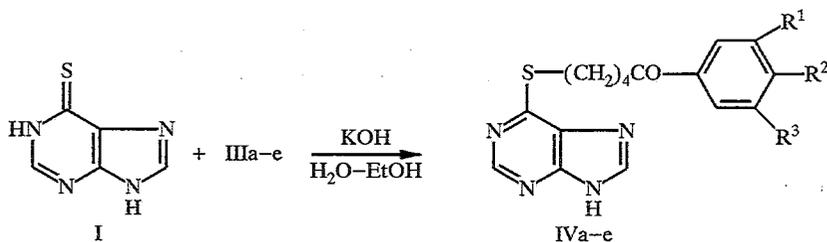
Исходные хлорангидрид  $\omega$ -хлорвалериановой кислоты (II) и  $\omega$ -хлорвалерофеноны IIIа—е были получены известными методами с некоторыми модификациями, позволившими упростить выделение и повысить выходы этих продуктов. Хлоркетоны IIIд,е синтезированы нами впервые.



IIIа—г R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H; а R<sup>2</sup>=H; б R<sup>2</sup>=Me; в R<sup>2</sup>=OMe; г R<sup>2</sup>=Cl;  
д R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OMe, R<sup>3</sup>=H; е R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Bu-*t*, R<sup>2</sup>=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<sup>-1</sup>. В спектрах ПМР соединений IIIб,в сигналы ароматических протонов имеют характерный вид АВ системы в области 7,9...6,9 м. д. (KCCB, J<sub>AB</sub> = 9 Гц), что однозначно свидетельствует об их структуре как *para*-изомеров [4].

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



IVа—г R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=H; а R<sup>2</sup>=H; б R<sup>2</sup>=Me; в R<sup>2</sup>=OMe;  
г R<sup>2</sup>=Cl; д R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=OMe, R<sup>3</sup>=H; е R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=Bu-*t*, R<sup>2</sup>=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.

Т а б л и ц а 1

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

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T <sub>пл.</sub> , °С	Выход, %
		С	Н	N	S		
IVa	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 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 <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 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 <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 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 <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 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 <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 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 <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 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.

Т а б л и ц а 2

Спектральные характеристики соединений IVa—д

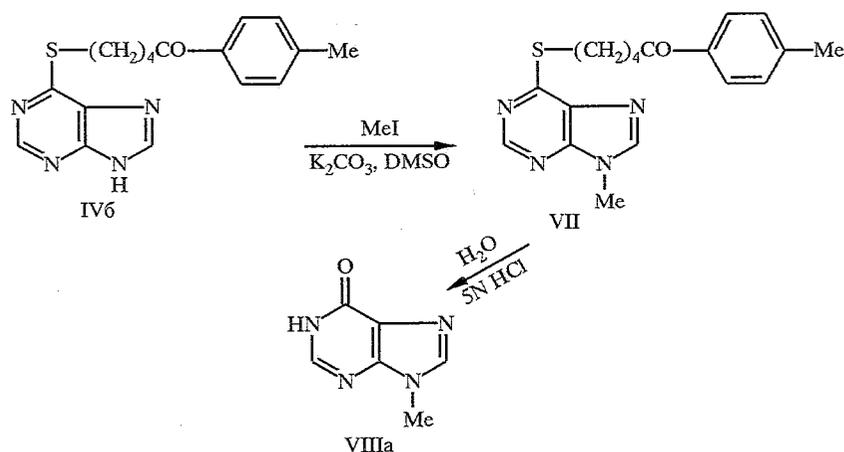
Соединение	УФ спектр, λ <sub>max</sub> , нм (lg ε)	Спектр ПМР (DMCO-D <sub>6</sub> ), δ, м. д.
IVa*	243,8 (4,22); 290,4 (4,27)	1,71...1,85 (4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 3,10 (2H, т, COCH <sub>2</sub> ); 3,43 (2H, т, SCH <sub>2</sub> ); 7,5...8,03 (5H, м, Н <sub>ар</sub> ); 8,43 (1H, с, 8-H); 8,68 (1H,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

\* Масс-спектр: M<sup>+</sup> 312.

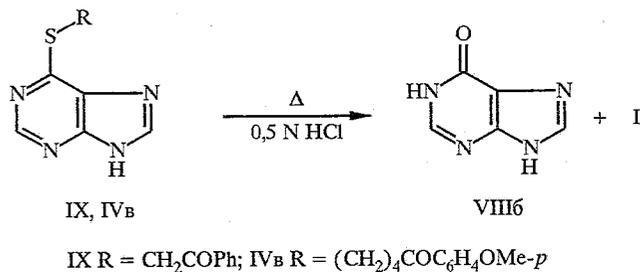
Чистота и индивидуальность полученных продуктов IVa—e подтверждены методом ТСХ и результатами элементного анализа, а их строение — совокупностью данных ИК и УФ спектров, а также ПМР. Так, в их ИК спектрах видны четкие полосы валентных колебаний групп CO и NH в области 1685...1695 и 3095...3110  $\text{см}^{-1}$  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-( $\omega$ -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-( $\omega$ -*n*-метилбензоилбутилтио)пурина (IVв) иодистым метилом в апротонном растворителе (ДМСО) в присутствии безводного поташа протекает по положению 9 с образованием 9-метил-6-( $\omega$ -*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  $\text{S—CH}_2$  боковой цепи. Так, при кипячении 6-фенацилтиопурина (IX) [1] и 6-( $\omega$ -*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  $\omega$ -хлорвалериановой кислоты (II).** К смеси 85 мл (140 г, 1,15 моль)  $\text{SOCl}_2$  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)  $\omega$ -хлорвалериановой кислоты. Реакционную массу выдерживают 3 ч при 75 °С, далее избыток  $\text{SOCl}_2$  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),  $n_D^{20} 1,4653$ .

**$\omega$ -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)  $\text{AlCl}_3$ . 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 перекристаллизовывают из гексана. Выход 72 г (89%),  $T_{\text{пл}} 60...62$  °С. Лит.  $T_{\text{пл}} 61...62$  °С [7]. ИК спектр: 1680  $\text{см}^{-1}$  (СО).

Аналогично получают хлоркетоны IIIб,в.

**4-Метил- $\omega$ -хлорвалерофенон (IIIб).** Выход 87%,  $T_{\text{пл}} 69...70$  °С (из гексана). Лит.  $T_{\text{пл}} 70...72$  °С [7]. ИК спектр: 1680  $\text{см}^{-1}$  (СО). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,82 и 7,17 (4Н, два д,  $J = 9$  Гц,  $N_{\text{аром}}$ ); 3,02 (4Н, т,  $\text{CH}_2\text{Cl}$  и  $\text{COCH}_2$ ); 2,35 (3Н, с,  $\text{CH}_3$ ); 1,83 м. д. (4Н, м,  $2\text{CH}_2$ ).

**4-Метокси- $\omega$ -хлорвалерофенон (IIIв).** Выход 69%.  $T_{\text{пл}} 57...59$  °С (из гексана). Лит.  $T_{\text{пл}} 56...58$  °С [7]. ИК спектр: 1685  $\text{см}^{-1}$  (СО). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,90 и 6,90 (4Н, два д,  $J = 9$  Гц,  $N_{\text{аром}}$ ); 3,83 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3,53 (2Н, т,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,02 (2Н, т,  $\text{COCH}_2$ ); 1,83 (4Н, м,  $2\text{CH}_2$ ).

**4-Хлор- $\omega$ -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)  $\text{AlCl}_3$ , 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  $\text{MgSO}_4$ , 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  $\text{см}^{-1}$  (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- $\omega$ -хлорвалерофенон (IIIд).** Выход 69%.  $T_{\text{пл}} 42...45$  °С. ИК спектр: 1690  $\text{см}^{-1}$  (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)- $\omega$ -хлорвалерофенон (IIIе).** Выход 52%.  $T_{\text{пл}} 70...72$  °С. ИК спектр: 1680  $\text{см}^{-1}$  (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-( $\omega$ -Ароилбутилно)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, перекристаллизовывают 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  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). 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-( $\omega$ -*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,  $\lambda_{max}$  (lg  $\epsilon$ ): 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