

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

СИНТЕЗ 9-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 6-(НИТРОИМИДАЗОЛИЛ)ТИОПУРИНОВ

Осуществлен синтез ряда 9-замещенных производных 6-(4-нитроимидазолил-5)- и 6-(5-нитроимидазолил-4)тиопуринов реакцией 6-(нитроимидазолил)тиопуринов с галоидными алкилами и аралкилами, галогеноспиртами, галогенокислотами и их эфирами, галогенокетонами, ацетальми галогеноальдегидов и эфирами арилсульфокислот в присутствии поташа в ДМФА.

Ключевые слова: диметилформаид, нитроимидазолилтиопурины, поташ, алкилирование.

Реакции алкилирования 6-(1-метил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина (азатиоприн, **1a**) по положению 9 пуринового кольца изучены недостаточно [1, 2], а алкилирование других 6-(нитроимидазолил)тиопуринов не исследовано вовсе. Между тем соединения этого ряда, например 9-бутилазатиоприн (бутазатиоприн), обладают высоким иммунодепрессивным действием [1]. Высокую противоопухолевую активность проявляют также 9-алкилзамещенные 6-тиопурина, тиогуанина и их S-алкил(аралкил, карбоксиалкил)производные. На примере алкилирования 6-хлорпурина в апротонном растворителе (ДМСО) в присутствии безводного поташа показано [3], что реакция идет преимущественно по положению 9 пуринового ядра. Установлено также [4–7], что 6-алкил(аралкил)тиопурины в аналогичных условиях алкилируются по положению 9.

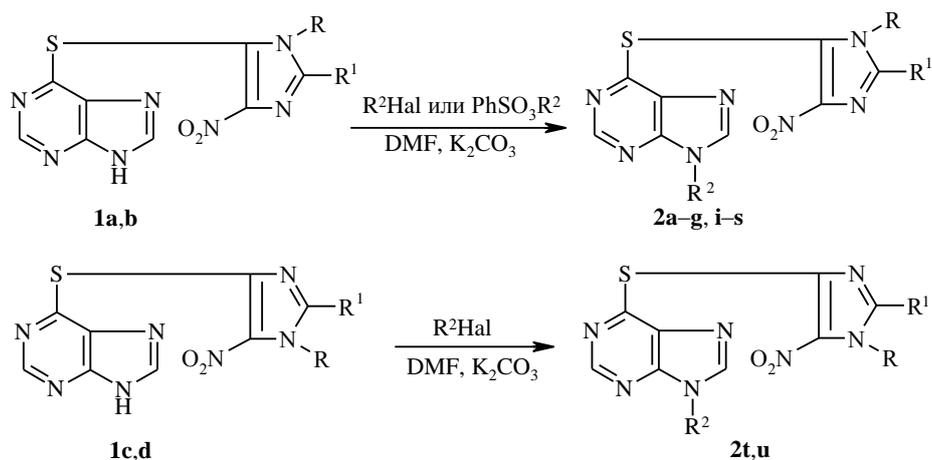
В продолжение работы [2] с целью поиска новых биологически активных веществ мы более подробно изучили алкилирование соединения **1a**, а также 6-(1-бутил-2-пропил-4-нитроимидазолил-5)тиопурина (**1b**), 6-(1-метил-5-нитроимидазолил-4)тиопурина (**1c**) и 6-(1-пропил-2-этил-5-нитроимидазолил-4)тиопурина (**1d**). В качестве алкилирующих агентов использованы галоидные алкилы и аралкилы, галогеноспирты, галогенокислоты и их эфиры, галогенокетоны, ацетали галогеноальдегидов и эфиры арилсульфокислот.

Во избежание образования трудноразделимых смесей 7- и 9-алкил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов [2] реакции проводили в безводном ДМФА в присутствии безводного поташа. В результате получен ряд 9-замещенных 6-(4-нитроимидазолил-5)тиопуринов **2a–s** и 6-(5-нитроимидазолил-4)тиопуринов **2t, u**, характеристики которых приведены в таблице. Альдегид **2h** получен гидролизом ацетала **2g**, а кислота **2n**, кроме прямого синтеза из соединения **1a** и бромуксусной кислоты (выход 41%) – гидролизом ее этилового эфира **2m** в водном растворе едкого натра (выход 70%).

Характеристики синтезированных соединений

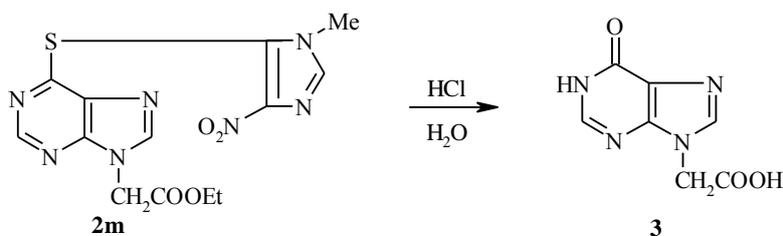
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С (с разл.) (растворитель для кристаллизации)	ИК спектр*, см ⁻¹	Выход, %
		C	H	N	S			
2a	C ₁₂ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	<u>45.48</u> 45.13	<u>3.88</u> 4.10	<u>30.11</u> 30.70	<u>10.32</u> 10.04	170–171 (метанол)		63
2b	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	<u>46.66</u> 46.83	<u>4.62</u> 4.54	<u>29.23</u> 29.41	<u>9.60</u> 9.62	95–96 (этанол–вода, 1 : 1)		78
2c	C ₁₆ H ₁₃ N ₇ O ₂ S	<u>52.05</u> 52.30	<u>3.73</u> 3.57	<u>26.40</u> 26.68	<u>8.58</u> 8.72	210–211 (ДМФА–вода, 2 : 1)		89
2d	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₄ O ₂ S	<u>48.13</u> 47.82	<u>2.92</u> 3.01	<u>24.76</u> 24.40	<u>7.97</u> 7.97	213–214 (ДМФА–вода, 1 : 1)		71
2e	C ₁₇ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	<u>53.58</u> 53.53	<u>4.04</u> 3.96	<u>25.82</u> 25.71	<u>8.38</u> 8.40	175–176 (ДМФА–вода, 1 : 1)		88
2f	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₃ S	<u>40.82</u> 41.11	<u>3.17</u> 3.45	<u>30.59</u> 30.52	<u>10.16</u> 9.93	190–191 (ДМФА–вода, 1 : 2)	3520 (ОН)	52
2g	C ₁₅ H ₁₉ N ₇ O ₄ S	<u>45.83</u> 45.79	<u>5.03</u> 4.86	<u>25.41</u> 24.92	<u>8.17</u> 8.15	151–152 (ДМФА–вода, 1 : 3)	1065, 1120 (C–O–C)	41
2h	C ₁₁ H ₉ N ₇ O ₃ S	<u>41.08</u> 41.38	<u>2.70</u> 2.84	<u>30.36</u> 30.71	<u>9.80</u> 10.04	172–176 (осаждением пропанолом-2 из ДМФА)		68
2i	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₃ S	<u>42.85</u> 43.23	<u>3.37</u> 3.32	<u>29.01</u> 29.41	<u>9.59</u> 9.61	204–205 (ДМФА–вода, 1:1)		41
2j	C ₁₇ H ₁₃ N ₇ O ₃ S	<u>51.80</u> 51.64	<u>3.21</u> 3.31	<u>24.74</u> 24.79	<u>7.97</u> 8.10	223–224 (ДМФА–вода, 1 : 1)	1680 (CO)	90
2k	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₄ S	<u>50.96</u> 50.82	<u>3.54</u> 3.55	<u>22.75</u> 23.04	<u>7.63</u> 7.54	194–195 (ДМФА–вода, 1 : 1)	1680 (CO)	69
2l	C ₁₇ H ₁₂ BrN ₇ O ₃ S	<u>42.89</u> 43.04	<u>2.72</u> 2.55	<u>20.62</u> 20.67	<u>6.60</u> 6.76	224–225 (ДМФА–вода, 1 : 1)	1700 (CO)	89
2n	C ₁₁ H ₉ N ₇ O ₄ S	<u>39.81</u> 39.40	<u>3.13</u> 2.70	<u>28.60</u> 29.24	<u>9.46</u> 9.56	225–226 (вода)	1730 (CO), 3520 (ОН)	41, 70
2o	C ₁₁ H ₈ N ₇ O ₄ Na ·2H ₂ O			<u>25.05</u> 24.95	<u>8.04</u> 8.16	192–193 (осаждение ацетоном из воды)		83
2p	C ₁₆ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	<u>51.55</u> 51.18	<u>5.57</u> 5.64	<u>25.97</u> 26.12	<u>8.75</u> 8.54	145–146 (метанол–вода, 1 : 1)		72
2q	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ O ₂ S	<u>52.40</u> 52.42	<u>6.03</u> 5.95	<u>24.94</u> 25.18	<u>8.33</u> 8.23	127–128 (метанол)		84
2r	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O ₃ S	<u>57.77</u> 57.60	<u>5.02</u> 5.25	<u>20.57</u> 20.45	<u>6.95</u> 6.69	146–147 (80% пропанол-2)	1700 (CO)	82
2s	C ₁₉ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	<u>50.85</u> 50.99	<u>5.79</u> 5.63	<u>22.39</u> 21.91	<u>7.42</u> 7.17	155–156 (безводный этанол)	1750 (CO)	80
2t	C ₁₁ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	<u>43.34</u> 43.27	<u>3.67</u> 3.63	<u>31.68</u> 32.11	<u>10.64</u> 10.52	181–182 (метанол)		48
2u	C ₁₅ H ₁₉ N ₇ O ₂ S			<u>27.44</u> 27.13	<u>9.18</u> 8.87	220–222 (80% пропанол-2)		27

* Полосы поглощения группы NO₂ в области 1330–1340 и 1540–1570 см⁻¹.



1a,c, 2a-o,t R = Me; **1b, 2p-s** R = Bu; **1d, 2u** R = Pr; **1a,c, 2a-p,t** R¹ = H; **1b, 2p-s** R¹ = Pr;
1d, 2u R¹ = Et; **2a** R² = *i*-Pr; **2b** R² = *i*-Bu; **2c** R = PhCH₂; **2d** R² = *p*-ClC₆H₄CH₂;
2e R² = PhCH₂CH₂; **2f** R² = CH₂CH₂OH; **2g** R² = CH₂CH(OEt)₂; **2h** R² = CH₂CHO;
2i R² = CH₂COMe; **2j,r** R² = CH₂COPh; **2k** R² = *p*-MeOC₆H₄COCH₂;
2l R² = *p*-BrC₆H₄COCH₂; **2m,s** R² = CH₂COOEt; **2n** R² = CH₂COOH; **2o** R² = CH₂COONa;
2p R² = Me; **2q,t,u** R² = Et; Hal = Cl, Br, I

Индивидуальность соединений **2a–u** подтверждена методом ТСХ, а их состав и строение – превращением в известные 9-замещенные производные гипоксантина, ИК спектрами и данными элементного анализа. Так, при нагревании эфира **2m** в 18% соляной кислоте происходит гидролиз не только сложноэфирной группы, но и расщепление связи C₍₆₎–S с образованием 9-карбоксиметилгипоксантина (**3**) [3].



В ИК спектрах 9-замещенных 6-(нитроимидазолил)тиопуринов **2a–u**, как и в ИК спектрах исходных веществ **1a–d**, наблюдаются полосы валентных колебаний группы NO₂ в области 1330–1340 и 1540–1570 см⁻¹, но отсутствуют полосы группы NH пуринового ядра. В ИК спектрах соединений, содержащих в положении 9 функциональные группы, наблюдаются полосы поглощения соответствующих групп – OH в области 3520 (соединения **2f,n**), связи C–O–C в области 1065 и 1120 (ацеталь **2g**) и группы CO в области 1650–1750 см⁻¹ (карбонильные соединения **2h–n,r,s**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборах UR-10 или Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. ТСХ проводили на пластинках Silufol-254 в системе бутанол–уксусная кислота–вода, 5:1:4. Проявление парами иода или в УФ свете.

6-(1-Метил-4-нитроимидазол-5-тиопурин (1a, азатиоприн)) применяли в виде готового медицинского препарата отечественного производства фармакопейного качества.

6-(1-Бутил-4-нитро-2-пропилимидазол-5-тиопурин (1b)) [8], **6-(1-метил-5-нитроимидазол-4-тиопурин (1c))** [9] и **6-(5-нитро-1-пропил-2-этилимидазол-4-тиопурин (1d))** [9] получены по приведенным в ссылках методикам.

9-Замещенные производные 6-(4-нитроимидазол-5-тиопуринов (2a–s)) и 6-(5-нитроимидазол-4-тиопуринов (2t,u)) (Общая методика). А. К раствору 0.01 моль 6-(нитроимидазол)тиопурина **1a–d** в 40–50 мл безводного ДМФА добавляют 0.011 моль тонкоизмельченного безводного поташа, затем 0.02 моль галоидного алкила (метилиодид, этилиодид, изопропилбромид, изобутилбромид) или 0.011–0.015 моль галоидного аралкила (бензилхлорид, 4-хлорбензилхлорид, феноксибромид), этиленхлоргидрина, диэтилацетата бромуксусного альдегида, α -бромкетона (бромацетон, феноксибромид, 4-метоксифеноксибромид, 4-бромфеноксибромид), бромуксусной кислоты или ее этилового эфира. Реакционную смесь перемешивают: при 40 °С 9 ч (при получении соединения **2p**), при 70 °С 7 ч (**2r**), 9 ч (**2t,u**), 10 ч (**2i,m**), 15 ч (**2a**) и 17 ч (**2k**), при 80 °С 10 ч (**2c,d,g,j,l,n,s**), 15 ч (**2e,f**) и 17 ч (**2b**). По окончании нагревания реакционную массу выливают в воду (150–200 мл), выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 1н. раствором едкого натра (3–4 раза по 10–15 мл), затем водой до нейтральной реакции промывных вод, сушат. Получают соединения **2a–g,i–m,p,r–u**. Соединения **2a,b,e–g,i,j,s** выделяют путем отгонки ДМФА в вакууме с последующей обработкой остатка как описано выше. Кислоту **2n** выделяют после отгонки ДМФА в вакууме, остаток растворяют в воде, раствор обрабатывают активированным углем, фильтруют, подкисляют муравьиной кислотой до pH 5. Выделившийся осадок (по данным ТСХ, содержит примесь исходного соединения **1a**) отфильтровывают, суспендируют в воде, добавляют 1.43 г бикарбоната натрия, раствор фильтруют от осадка **1a**, фильтрат подкисляют муравьиной кислотой до pH 5, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход кислоты **2n** 41%.

Б. Смесь 0.01 моль соединения **1a,b**, тонкоизмельченного безводного поташа и 0.011 моль метилового или этилового эфира бензолсульфокислоты в 40 мл безводного ДМФА перемешивают 10 ч при 80–82 °С, охлаждают, выливают в 200 мл воды и обрабатывают как описано в методике А. Получают соединения **2p,q**. Выход соединения **2p** 77%. Проба смешения с веществом, полученным по методу А (выход 72%), не дает депрессии температуры плавления, ИК спектры образцов идентичны.

Соединения **2a–u** – высокоплавкие желтые, светло-желтые или бесцветные (соединение **2l**) кристаллические вещества, не растворимые в воде (кроме **2n,o**), труднорастворимые в большинстве органических растворителей.

9-Формилметил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5-тиопурин (2h)). Суспензию 1.46 г (0.005 моль) ацетата **2g** в 10 мл 36% HCl перемешивают 2 ч при 18–20 °С, при этом исходное вещество полностью растворяется. Раствор разбавляют 20 мл воды и при охлаждении льдом и перемешивании добавляют 25% водный аммиак до pH 5. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход альдегида **2h** 0.8 г.

9-Карбоксиметил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5-тиопурин (2n)). Взвесь 3.36 г (0.01 моль) эфира **2m** в 10 мл 1н. раствора NaOH (0.01 моль) кипятят 30 мин, при этом исходное вещество полностью растворяется. Раствор нагревают с активированным углем, фильтруют, фильтрат подкисляют муравьиной кислотой до pH 4, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход соединения **2n** 2.3 г (70%), т. пл. 225–226 °С (из воды). Проба смешения с образцом, полученным по методу А, не дает депрессии температуры плавления, ИК спектры идентичны.

Натриевая соль 9-карбоксиметил-6-(1-метил-4-нитроимидазол-5-тиопурина (2o)). Получают взаимодействием эквимолярных количеств кислоты **2n** и NaHCO₃ в воде с последующим осаждением из водного раствора ацетоном.

9-Карбоксиметилгипоксантин (3). Взвесь 9.07 г (0.025 моль) соединения **2p** в 90 мл 18% HCl кипятят 2 ч. Образовавшийся раствор обрабатывают при нагревании активированным углем, фильтруют. Фильтрат осторожно при охлаждении и перемешивании нейтрализуют 20% раствором NaOH до pH 2–3. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают 2.7 г (56%) соединения **3** с т. пл. 263–266 °С (разл., осаждение HCl из щелочного раствора). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1680, 1730 (CO), 3070, 3130 (NH, OH). По данным работы [3] т. пл. 264 °С (разл.). Натриевую соль кислоты **3** получают аналогично соли **2o**. Выход 97%. Бесцветные кристаллы с т. пл. >350 °С (разл., осаждение из воды ацетоном). Найдено, %: N 23.70. C₇H₅N₄NaO₃·H₂O. Вычислено, %: N 23.93.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. H. Chalmers, P. R. Knight, M. R. Atkinson, *Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci.*, **47**, 263 (1969); *Chem. Abstr.*, **70**, 103182 (1969).
2. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, *ХГС*, 372 (2000).
3. J. Montgomery, C. Temple, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 630 (1961).
4. D. Brown, P. Ford, *J. Chem. Soc. (C)*, 2620 (1969).
5. Е. Д. Каверзнева, В. К. Зворыкина, В. В. Киселева, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2295 (1970).
6. Я. Я. Шлуке, Б. В. Зариня, М. Ю. Лидак, Ю. П. Швачкин, *ХГС*, 534 (1970).
7. Н. Д. Грачева, А. Я. Вейнберг, Г. И. Самохвалов, *ЖОХ*, **41**, 1376 (1971).
8. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, 249 (1989).
9. П. М. Кочергин, *ХГС*, 761 (1965).

Запорожский государственный
медицинский университет,
Запорожье 330074, Украина

Поступило в редакцию 20.05.99

^aЦентр по химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский химико-
фармацевтический институт,
Москва 119815

^bГосударственный институт кровезаменителей
и медицинских препаратов,
Москва 109044, Россия