

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

### СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО[2,3-*i*]ПУРИНА

Реакцией циклодегидратации 7-гидрокси-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина и 6- $\beta$ -оксоалкил(арил, гетерил)тиопуринов в присутствии хлорокиси фосфора, серной и полифосфорной кислот получены тиазоло[2,3-*i*]пурин и его 7,8-алкил(арил, гетерил)производные.

Интерес к производным конденсированных пуриновых систем с узловым атомом азота обусловлен наличием среди них соединений с разнообразной биологической активностью [1].

В сообщениях [2—8] описаны методы получения и некоторые свойства производных тиазоло[2,3-*f*]пурина, а также синтез ряда 6- $\beta$ -оксоалкил(арил, гетерил)тиопуринов и 7-гидрокси-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина [9, 10], из которых получены тиазоло[2,3-*i*]пурин и его некоторые алкил(арил)замещенные [11, 12].

Данная работа посвящена изучению реакции циклодегидратации 7-гидрокси-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина (I) и 6- $\beta$ -оксоалкил(арил, гетерил)тиопуринов II—XV в производные тиазоло[2,3-*i*]пурина XVI—XXX (табл. 1). В качестве водоотнимающих средств были использованы хлорокись фосфора, концентрированная серная и полифосфорная кислоты.

Установлено, что наилучшие результаты достигаются при проведении реакции в среде  $POCl_3$  при нагревании. В процессе реакции как соединения I, так и соединения II—XV постепенно растворяются, при этом происходит их дегидратация с образованием трициклических соединений XVI—XXX. Выходы последних, как правило, удовлетворительные (62...86%). Лишь в случае 6-пинаколинилтиопурина (V), несмотря на длительность его кипячения в  $POCl_3$  (12 ч), выход 7-*трет*-бутилтиазоло[2,3-*i*]пурина (XX) составил 32%, что объясняется, вероятно, стерическими факторами.

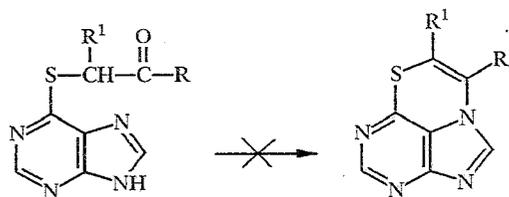
Процесс циклизации соединений I—XV продолжительный (2...18 ч) и в значительной степени зависит от строения радикала, соседнего с карбонильной группой в исходных тиоэфирах.

Описываемая реакция протекает также в среде концентрированной серной и полифосфорной кислот при нагревании (40...95 °С), однако выходы трициклических соединений в этих условиях значительно ниже (9...14%).

Теоретически реакция циклизации I—XV могла бы протекать по положениям 1 или 7 пуринового бицикла, приводя к производным тиазоло[2,3-*i*]пурина [1, 4], тиазино[2,3,4-*g,h*]пурина или их смесям. Во всех случаях нами выделено по одному индивидуальному веществу, что подтверждено хроматографически.

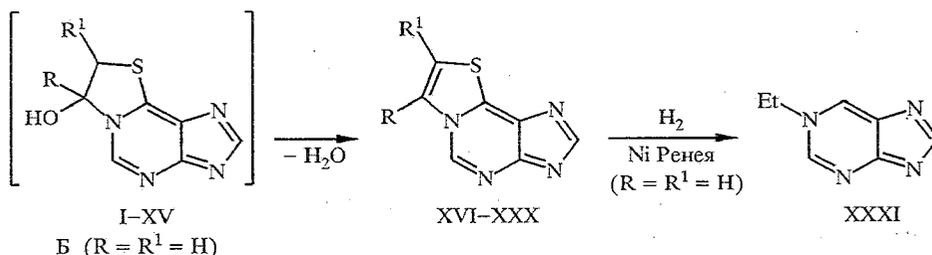
Учитывая меньшую напряженность пятичленного тиазольного кольца по сравнению с шестичленным *пара*-тиазиновым циклом, мы предположили, что реакция циклодегидратации I—XV протекает с образованием производных тиазолопурина XVI—XXX.

Строение полученных соединений XVI—XXX как производных тиазоло[2,3-*i*]пурина было доказано с помощью физико-химических и химических методов исследования. В ИК спектрах этих соединений отсутствуют полосы поглощения CO, OH и NH-групп, имеющиеся в спектрах исходных веществ I—XV. В УФ спектрах соединений XVII, XVIII, XXIX имеются два максимума поглощения в области 243,3...251,6 и



I-XV

A



I-XV

XVI-XXX

XXXI

Б (R = R<sup>1</sup> = H)

I, XVI R = H; II, III, XVII, XVIII R = CH<sub>3</sub>; IV, XIX R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; V, XX R = C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; VI, VII, XXI, XXII R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; VIII, XXIII R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-*p*; IX, XXIV R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-*p*; X, XXV R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-*p*; XI, XXVI R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-*p*; XII, XXVII R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br-*p*; XIII, XXVIII R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*m*; XIV, XIX R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*; XV, XXX R = 2-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N; I, II IV—VI, VIII—XVII, XIX—XXI, XXIII—XXX R<sup>1</sup> = H; III, VII, XVIII, XXII R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>

325,7...327,6 нм и наблюдается батохромный сдвиг по сравнению с УФ спектрами исходных соединений. В ПМР спектре незамещенного трицикла XVI обнаружены сигналы гетероароматических протонов в положениях 2, 5, 7, 8 в области 8,39, 9,28, 7,94, 7,68 м. д. соответственно. Спектры ПМР других соединений этого ряда представлены в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика синтезированных соединений XVI—XXX

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> °C (разл.)	Выход, %
XVI	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> S	*	47
XVII	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S	>300* <sup>2</sup>	81
XVIII	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	292...294	73
XIX	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	>300	70
XX	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	265...267	32
XXI	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	>300* <sup>2</sup>	86
XXII	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S	258...260	74
XXIII	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	>300* <sup>2</sup>	85
XXIV	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	296...298	79
XXV	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S	>300	77
XXVI	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> S	>300	64
XXVII	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>4</sub> S	>300	78
XXVIII	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	273...275	62
XXIX	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	281...283	81
XXX	C <sub>12</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S	>300	66

\* Пикрат с T<sub>пл.</sub> 268...270 °C (разл., водный этанол), по данным [12], T<sub>пл.</sub> 268...270 °C.

\*<sup>2</sup> По данным [12], T<sub>пл.</sub> >300 °C.

## Спектры ПМР соединений XVI, XVIIa, XVIII, XXII, XXIX

Соединение	$\delta$ , м. д.*
XVI	7,68 (1H, д, 8-H), 7,94 (1H, д, 7-H), 8,39 (1H, с, 2-H), 9,28 (1H, с, 5-H)
XVIIa	2,92 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 7,92 (1H, с, 8-H), 8,83 (1H, с, 2-H), 9,71 (1H, с, 5-H)
XVIII	2,53 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ), 2,64 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 8,33 (1H, с, 2-H), 9,28 (1H, с, 5-H)
XXII	2,41 (3H, с, 8-CH <sub>3</sub> ), 7,70 (5H, уш. с, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8,37 (1H, с, 2-H), 8,97 (1H, с, 5-H)
XXV	7,67...7,94 (9H, м, H <sub>ар</sub> ), 8,32 (1H, с, 8-H), 9,02 (1H, с, 2-H), 9,45 (1H, с, 5-H)
XXIX	8,05, 8,67 (4H, д. д, H <sub>ар</sub> ), 8,31 (1H, с, 8-H), 9,22 (1H, с, 2-H), 9,59 (1H, с, 5-H)

\* Спектры соединений XVI, XVIII, XXII получены в ДМСО-D<sub>6</sub>, XVIIa — в D<sub>2</sub>O, XXV, XXIX — в CF<sub>3</sub>COOD.

Характерная особенность структуры соединений XVI—XXX заключается в необычном распределении двойных связей в имидазольном кольце трицикла, в котором оба атома азота являются третичными.

В масс-спектрах соединений XVII, XVIII, XXII, XXIX наблюдается интенсивный пик молекулярного иона M<sup>+</sup>.

Важным доказательством структуры трицикла XVI явилась его десульфуризация в спиртовом растворе в присутствии никеля Ренея, в результате которой нами получен 1-этилпурин (XXXI), охарактеризованный в виде более устойчивого пикрата. Амин XXXI оказался идентичным по УФ спектру и температуре плавления пикрата с описанным ранее 1-этилпурином [13]. Строение других производных тиазолопурина XVII—XXX установлено по аналогии.

Ранее на примерах синтеза производных имидазо[2,1-*b*]тиазола [14], тиазола[3,2-*a*]бензимидазола [15] и тиазола[2,3-*f*]пурина [2, 5] был установлен стадийный механизм замыкания тиазольного кольца. Аналогично, вероятно, протекает замыкание тиазольного кольца при образовании производных тиазола[2,3-*i*]пурина. Первой стадией этого процесса, как было показано на примере 6-формилметилтиопурина [10, 12], является превращение исходных альдегидов или кетонов I—XV (структура А) в таутомерные циклические формы 7-гидрокси-7,8-дигидротиазола[2,3-*i*]пу-

Таблица 3

## Масс- и УФ спектры соединений XVII, XVIII, XXII, XXIX

Соединение	Масс-спектр, $m/z$ , относительная интенсивность, %*	УФ спектр, $\lambda_{\max}$ (lg $\epsilon$ ), нм (в 50% этаноле)
XVII	191 (18), 190 (100, M <sup>+</sup> ), 189 (10), 163 (10), 136 (12), 119 (18), 91 (12), 71 (74), 57 (12), 45 (18)	243,3 (4,03), 327,4 (4,19)
XVIII	205 (16), 204 (95, M <sup>+</sup> ), 203 (24), 171 (13), 149 (18), 129 (26), 111 (23), 97 (46), 91 (28), 83 (63), 71 (100), 69 (84), 59 (90), 53 (70)	244,2 (4,07), 327,6 (4,20)
XXII	267 (22), 266 (100, M <sup>+</sup> ), 265 (83), 185 (16), 147 (18), 129 (19), 115 (28), 98 (26), 84 (26), 72 (59), 55 (46)	—
XXIX	298 (18), 297 (100, M <sup>+</sup> ), 296 (29), 251 (25, [M-NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> ), 250 (43, [M-NO <sub>2</sub> -H] <sup>+</sup> ), 149 (22), 133 (20), 121 (31), 101 (22), 97 (33), 83 (42), 69 (59), 55 (60)	251,6 (4,16), 325,7 (4,28)

\* Представлены пики с интенсивностью  $\geq 10\%$ .

ринов (структура Б, кольчато-цепная таутомерия). Дегидратация последних под действием водоотнимающих средств приводит к образованию двойной связи и ароматизации всего тиазолопуринового трицикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 (вазелиновое масло), УФ спектры — на приборе Perkin-Elmer 402. Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-587 АС с рабочей частотой 80 МГц. Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе МХ-1321А техникой прямого ввода образцов в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура ионизационной камеры около 170 °С. Контроль за ходом реакции и чистотой соединений осуществляли хроматографированием на пластинках Silufol UV-254 в системах: а) *n*-бутанол—вода—уксусная кислота, 5 : 3 : 2, б) изопропанол—вода—25% водный раствор аммиака, 15 : 4 : 1. Проявление в УФ свете или парами йода.

Данные элементного анализа соединений на С, Н, N, S, Cl, Br соответствуют вычисленным.

7-Гидрокси-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурин (I) получен по методу работы [10], 6-β-оксоалкил (арил, гетерил)тиопурины (II—XV) — [9, 10].

Тиазоло[2,3-*i*]пурины XVI—XXX (табл. 1). А. Суспензию 0,02 моль соединений I—XV в 30...50 мл свежеперегнанной  $POCl_3$  кипятят 2 ч (соединение I), 6 ч (XVIII), 8...10 ч (XVII, XIX), 12 ч (XX—XXIV), 14 ч (XXVI—XXVIII, XXX), 16 ч (XXIX), 18 ч (XXV). По окончании реакции  $POCl_3$  отгоняют в вакууме, остаток разлагают ледяной водой, нейтрализуют водным аммиаком до pH 8...10. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, ацетоном, сушат. Получают соединения XVI—XXX (табл. 1). Для анализа соединения очищены кристаллизацией из

Т а б л и ц а 4

Результаты микроанализа соединений XVIII—XX, XXII—XXX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			
		С	Н	N	S
XVIII	$C_9H_8N_4S$	52,64	3,76	27,08	15,63
		52,92	3,95	27,43	15,70
XIX	$C_9H_8N_4S$	52,83	3,91	27,66	15,54
		52,92	3,95	27,43	15,70
XX	$C_{11}H_{12}N_4S$	57,00	5,50	24,20	13,76
		56,87	5,21	24,12	13,80
XXII	$C_{14}H_{10}N_4S$	63,22	3,74	21,42	11,81
		63,14	3,78	21,04	12,04
XXIII	$C_{14}H_{10}N_4OS$	59,24	3,35	19,40	10,91
		59,56	3,57	19,84	11,36
XXIV	$C_{19}H_{18}N_4S$	68,28	5,50	16,78	9,63
		68,24	5,42	16,75	9,59
XXV	$C_{19}H_{12}N_4S$	69,83	3,69	17,16	9,47
		69,49	3,68	17,06	9,76
XXVI	$C_{13}H_7ClN_4S^*$	54,02	1,98	18,91	10,82
		54,45	2,46	19,54	11,18
XXVII	$C_{13}H_7BrN_4S^{*2}$	47,45	2,37	17,09	9,38
		47,14	2,13	16,92	9,68
XXVIII	$C_{13}H_7N_5O_2S$	52,45	2,31	23,42	11,01
		52,52	2,37	23,56	10,78
XXIX	$C_{13}H_7N_5O_2S$	52,50	2,37	23,38	10,90
		52,52	2,37	23,56	10,78
XXX	$C_{12}H_7N_5S$	57,03	2,63	27,51	12,79
		56,91	2,79	27,65	12,66

\* Найдено, %: Cl 12,12. Вычислено, %: Cl 12,36.

\*2 Найдено, %: Br 24,27. Вычислено, %: Br 24,13.

этанол (XVII, XXI), водного этанола (XVIII, XXVI), водного изопропанола (XIX), смеси изопропанол—ацетон (XX), водного метанола (XXII, XXIII, XXV, XXIX, XXX), смеси метанол—ацетон (XXIV), ДМФА (XXVII, XXVIII), а соединение XVI переведено в пикрат.

Свойства соединений XVI—XXX: аморфное (XVI) или кристаллические (XVII—XXX) высокоплавкие вещества светло-бежевого (XVII—XXIV, XXVI, XXVII), бежевого (XXI, XXX), коричневого (XXV) или темно-желтого цвета (XXVIII, XXIX), плохо растворимые в воде и в большинстве органических растворителей, образуют пикраты и соли с минеральными и органическими кислотами.

7-Метилгиазоло[2,3-*i*]пурин (XVII). Гидрохлорид (XVIIa).  $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$  (из водного ацетона). Найдено, %: С 14,18.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: С 14,49.

Сукцинат (XVIIб).  $T_{пл} 138...140^\circ\text{C}$  (из водного этанола). Найдено, %: N 17,05.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 17,17.

N-Ацетилглутамат (XVIIв).  $T_{пл} 172...174^\circ\text{C}$  (из воды). Найдено, %: N 17,29.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 17,62.

N,N-Сукцинилдиглутамат (XVIIг).  $T_{пл} 188...189^\circ\text{C}$  (из воды). Найдено, %: N 16,86.  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{S} \cdot \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_{10} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 17,02.

7,8-Диметилгиазоло[2,3-*i*]пурин (XVIII). N-Ацетилглутамат (XVIIIa).  $T_{пл} 169...171^\circ\text{C}$  (из воды). Найдено, %: N 16,86.  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Вычислено, %: N 17,02.

Б. Раствор 2,2 г соединения IV в 10 мл 96%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  нагревают 4 ч при 35...40  $^\circ\text{C}$ , охлаждают, выдерживают 24 ч при 20...22  $^\circ\text{C}$ , выливают на лед, нейтрализуют карбонатом натрия до pH 8...9. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и кристаллизуют из спирта. Выход соединения XIX 0,26 г (13%).  $T_{пл} > 300^\circ\text{C}$ . Проба смешения с образцом этого соединения, полученным по методу А, не дала депрессии температуры плавления.

В. Раствор 0,01 моль соединений II, III в 20 мл полифосфорной кислоты нагревают на кипящей водяной бане 12 ч, охлаждают, выливают в воду, нейтрализуют водным аммиаком. Выделившийся осадок очищают как описано в методе А. Выход соединений XVII, XVIII 9 и 14% соответственно. Пробы смешения с соответствующими образцами соединений, полученными по методу А, не дали депрессии температуры плавления.

1-Этилпурин (XXXI). К раствору I соединения XVI в 400 мл этанола добавляют в два приема 6 г пасты никеля Ренея. Смесь кипятят 8 ч, катализатор отфильтровывают, переносят в колбу и экстрагируют горячим этанолом (2  $\times$  50 мл). Объединенный этанольный раствор обрабатывают углем, упаривают в вакууме досуха, остаток экстрагируют ацетоном, растворитель отгоняют в вакууме. Получают 0,2 г (24%) основания XXXI в виде густой маслянистой жидкости, 0,1 г соединения хроматографируют на колонке (силикагель, изопропанол). Выход чистого основания XXXI 0,032 г.  $T_{пл} 198...199^\circ\text{C}$ .  $R_f 0,12$  (система А). УФ спектр (в этаноле),  $\lambda_{max}(lg\epsilon)$ : 221,3 (4,19), 273,4 (3,54) нм. Пикрат  $T_{пл} 172...174^\circ\text{C}$  (разл., из водного этанола). Найдено, %: N 26,18.  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ . Вычислено, %: N 25,99.

Аналогично из 7,8-дигидрогиазоло[2,3-*i*]пурина [13] получен амин XXXI с выходом 26%.  $T_{пл} 198...199^\circ\text{C}$  (из изопропанола). Пикрат  $T_{пл} 172...174^\circ\text{C}$  (разл., из водного этанола). Проба смешения образцов пикратов не дала депрессии температуры плавления. УФ спектры основания XXXI идентичны. По данным [13],  $T_{пл}$  амина XXXI 198  $^\circ\text{C}$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халсуллин Ф. А., Кочергин П. М., Строкин Ю. В., Катаев В. А. // Хим.-фарм. журн. — 1992. — № 3. — С. 75.
2. Юрченко М. И., Курмаз Б. В., Кочергин П. М. // ХГС. — 1972. — № 7. — С. 996.
3. Алексеева Л. М., Переслени Е. М., Шейнкер Ю. Н., Кочергин П. М., Красовский А. Н., Курмаз Б. В. // ХГС. — 1972. — № 8. — С. 1125.
4. Юрченко М. И., Кочергин П. М., Красовский А. Н. // ХГС. — 1974. — № 5. — С. 693.
5. Анисимова О. С., Шейнкер Ю. Н., Кочергин П. М., Мазур И. А. // ХГС. — 1974. — № 7. — С. 935.
6. Алексеева Л. М., Дворянцева Г. Г., Шейнкер Ю. Н., Мазур И. А., Курмаз Б. В., Кочергин П. М. // ХГС. — 1974. — № 9. — С. 1206.
7. Красовский А. Н., Юрченко М. И., Кочергин П. М., Сорока И. И. // ХГС. — 1975. — № 8. — С. 1121.
8. Курмаз Б. В., Красовский А. Н., Ключев Н. А., Кочергин П. М., Клыков М. А., Торосян Ж. К. // Укр. хим. журн. — 1982. — Т. 48. — С. 649.
9. Кочергина Е. В., Красовский А. Н., Ключев Н. А., Замуренко В. А. // Фармацевт. журн. — 1981. — № 6. — С. 33.

10. Кочергин П. М., Громов М. Ю., Александрова Е. В., Скачилова С. Я. // ХГС. — 1993. — № 11. — С. 1548.
11. Кочергин П. М., Александрова Е. В., Громов М. Ю., Попова Е. В., Палей Р. М., Скачилова С. Я. // V Всесоюз. конф. по химии азотистых гетероциклических соединений: Тез. докл. — Черногоровка, 1991. — Ч 1. — С. 79.
12. Кочергин П. М., Александрова Е. В., Громов М. Ю. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 1435.
13. Balsiger R. W., Fikes A. L., Johnston T. P., Montgomery J. A. // J. Org. Chem. — 1961. — Vol. 26. — P. 3446.
14. Кочергин П. М., Шукина М. Н. // ЖОХ. — 1956. — № 26. — С. 2905.
15. Красовский А. Н., Кочергин П. М. // ХГС. — 1967. — № 5. — С. 899.

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

*Поступило в редакцию 28.06.95*

*Всероссийский научный центр  
по безопасности биологически активных  
веществ, Московская обл.,  
Старая Купавна 142450*

*Запорожский медицинский институт,  
Запорожье 330074*