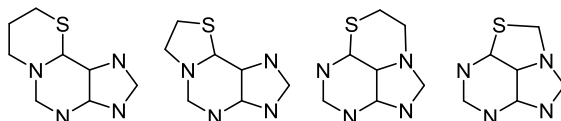


# Синтез конденсированных тиазоло- и тиазинопуриновых систем, содержащих 6-тиопуриновый фрагмент

Ксения Ю. Ошеко<sup>1\*</sup>, Дмитрий Г. Ким<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет),  
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия; e-mail: osheko\_kseniya@mail.ru

Поступило 14.03.2018  
Принято после доработки 21.06.2018



В мини-обзоре обобщены и систематизированы литературные данные начиная с 1961 г. о синтезе [1,3]тиазоло[2,3-*i*]-, [1,3]тиазино[2,3-*i*]-, [1,3]тиазоло[3,4,5-*gh*]-, [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пуриновых систем и их гидрированных производных.

**Ключевые слова:** [1,3]тиазино[2,3-*i*]пурин, [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин, [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин, [1,3]тиазоло[3,4,5-*gh*]пурин.

Трициклические системы на основе 6-тиопурина обладают противоопухолевой активностью.<sup>1,2</sup> Сведения о методах синтеза конденсированных тиазоло- и тиазинопуриновых систем частично рассмотрены в двух обзорных статьях<sup>3,4</sup> и в монографии.<sup>5</sup>

Известно два типа аннелированных тиазоло- и тиазинопуриновых структур с узловым (мостиковым) атомом азота, имеющих в своей основе 6-тиопурин, с [*i*]- и [*gh*]-сочленением. Все методы синтеза тиазоло- и тиазинопуриновых систем можно разделить на две группы, ориентированные на достройку имидазольного или тиазольного (тиазинового) цикла. В случае [*gh*]-сочленения можно дополнительно выделить подход, направленный на достройку пиримидинового цикла к имидазо[1,5-*c*][1,3]тиазольной или имидазо[5,1-*c*][1,4]-тиазиновой системе, но в литературе он не описан.

Исходными реагентами для синтеза тиазоло- и тиазинопуриновых структур, как правило, служат различные 6-сульфанилпурины, которые в ряде случаев образуются *in situ*.

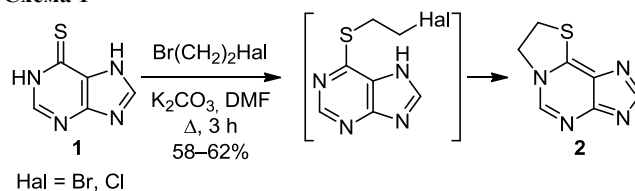
## СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ 6-ЗАМЕЩЕННОГО ПУРИНА

### Синтезы через стадию внутримолекулярного замещения галогенов

Впервые взаимодействие пурин-6-тиона (**1**) (пурин-6-тиола, 6-меркаптопурина) с 1,2-дибром(бромхлор)-этаном изучено Балсигером с сотр.,<sup>6</sup> которые обнару-

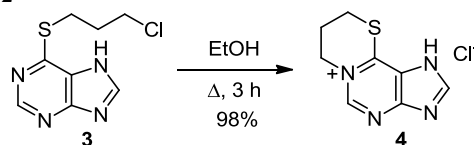
жили, что в результате такого взаимодействия образуется 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин (**2**) (схема 1). Строение продукта циклизации доказано получением известного *N*<sup>1</sup>-замещенного производного гипоксантина при щелочном гидролизе трициклической структуры **2**.

### Схема 1



Внутримолекулярная циклизация 6-(3-хлорпропил)-сульфанилпурина (**3**) в отсутствие оснований приводит к образованию гидрохлорида **4** (схема 2).<sup>7</sup>

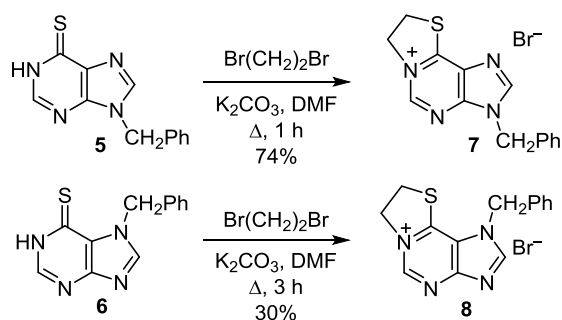
### Схема 2



Взаимодействие 9- или 7-бензилпурин-6-тионов **5**, **6** с 1,2-дибромэтаном при кипячении в ДМФА в присутствии основания, по мнению авторов, приводит к [*i*]-сочленению, и при этом образуются бромиды **7**, **8** соответственно (схема 3). Продукты реакций охарактеризованы только при помощи УФ спектроскопии и элементного анализа.<sup>8</sup>

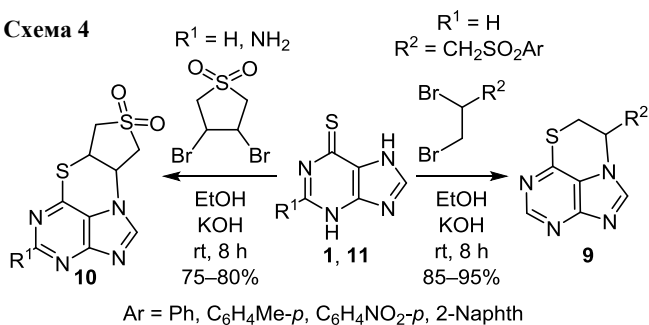
\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

Схема 3



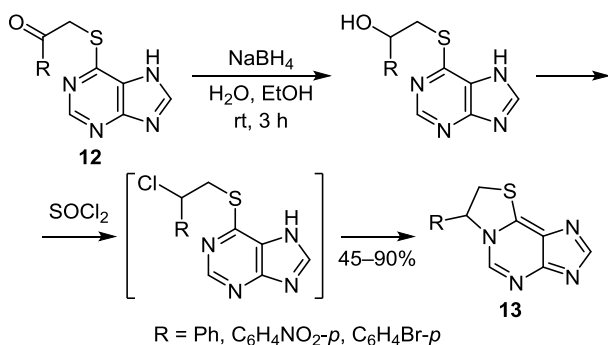
В отличие от 1,2-дибромэтана, его моноарилсульфогетимильное производное реагирует с пурином **1** с образованием *peri*-аннелированных систем **9** ([*gh*]-сочленение). Структура продукта реакции на примере 7-[(нафталин-2-илсульфонил)метил]-7,8-дигидро[1,4]-тиазино[4,3,2-*gh*]пурина доказана с помощью РСА.<sup>9</sup> Аналогично *peri*-аннелированные тиазипурины **10** образуются при взаимодействии пурина **1** и 2-амино-1,7-дигидропурин-6-тиона (**11**) с 3,4-дибромсульфоном (схема 4).<sup>10</sup>

Схема 4



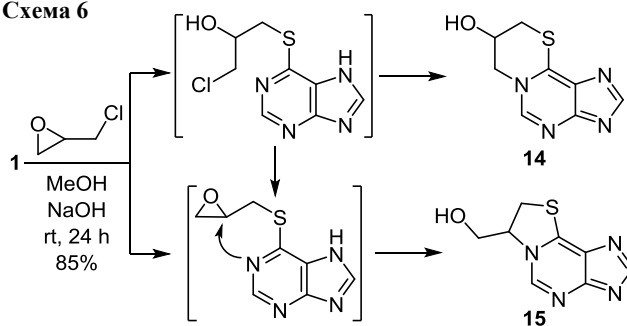
6-[2-Гидроксиалкил(аралкил)сульфанил]пурины, полученные восстановлением 6-[2-оксоалкил(аралкил)сульфанил]пуринов **12** боргидридом натрия, циклизуются под действием тионилхлорида с образованием тиазопуриновых систем **13** с [*i*]-сочленением (схема 5).<sup>11,12</sup>

Схема 5



Смесь 8,9-дигидро-7*H*-[1,3]тиазино[2,3-*i*]пурин-8-ола (**14**) и (7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин-7-ил)метанола (**15**) в эквимолярном соотношении (общий выход 85%) образуется при взаимодействии пурина **1** с 2-(хлорметил)оксираном в присутствии щелочи (схема 6).<sup>13,14</sup> Авторы считают, что реакция проходит через проме-

Схема 6



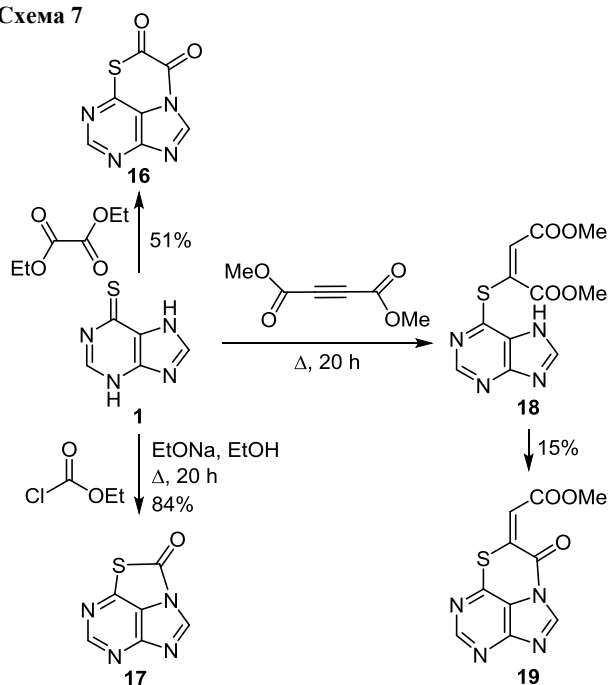
жуточное образование 1-хлор-3-[(пурин-6-ил)сульфанил]-пропан-2-ола и продукта его дегидрогалогенирования – 6-[[[(оксиран-2-ил)метил]сульфанил]пурина, который может образоваться при алкировании пурина **1** 2-(хлорметил)оксираном. Направление циклизации было подтверждено получением известного 1-(тиетан-3-ил)-1,7-дигидропурин-6-она при взаимодействии тиазопуриновой системы **15** с метилатом натрия в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч.

### Синтезы через стадию внутримолекулярного замещения алкоксильной группы

При внутримолекулярном замещении алкоксильной группы циклизация протекает исключительно как [*gh*]-сочленение. Так, взаимодействием пурина **1** с диэтилоксалатом был получен [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин-7,8-дион (**16**), с этилхлорформатом – 5*H*-[1,3]-тиазоло[3,4,5-*gh*]пурин-5-он (**17**).

При реакции пурина **1** с диметилацетилендикарбоксилатом был выделен продукт присоединения по тройной связи, диметил-2-[(пурин-6-ил)сульфанил]бут-2-ендиоат (**18**), дальнейшая внутримолекулярная циклизация которого привела к образованию трициклической системы **19** (схема 7).<sup>1</sup>

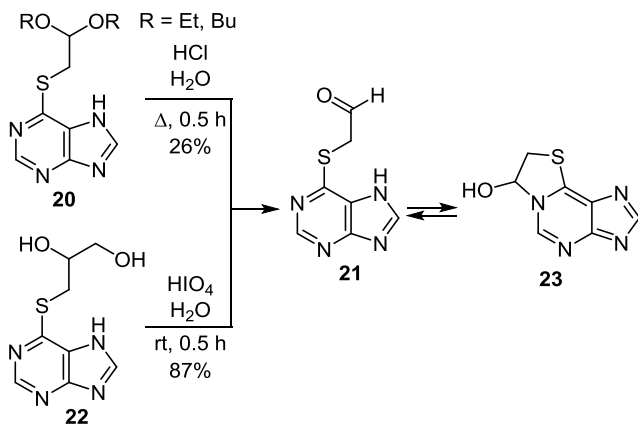
Схема 7



### Синтезы через стадию внутримолекулярного присоединения к карбонильной группе

Кочергин с сотр.<sup>15</sup> пришли к выводу, что пурин-6-илсульфанилэтаналь **21**, образующийся в результате кислого гидролиза диалкилацеталей **20** и окисления 3-[(пурин-6-ил)сульфанил]пропан-1,2-диола (**22**) иодной кислотой, находится в равновесии с 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин-7-олом (**23**) (схема 8).

#### Схема 8

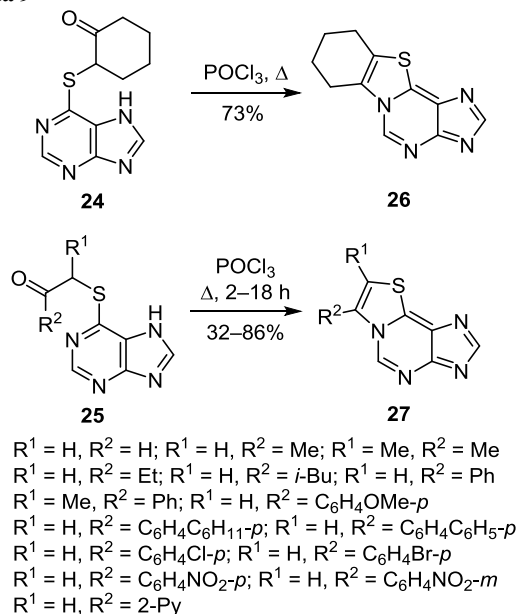


Внутримолекулярная циклизация под действием POCl<sub>3</sub> β-(6-пуринилсульфанил)кетонов **24**, **25**, полученных взаимодействием пурина **1** с α-галогенкарбонильными соединениями, приводит к образованию [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриновых систем **26**, **27** соответственно (схема 9).<sup>16,17</sup>

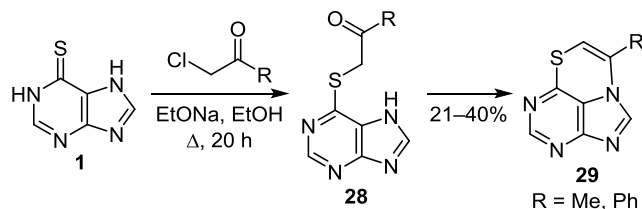
На наш взгляд, полученные результаты,<sup>15–17</sup> требуют дальнейших исследований для определения направления циклизации.

Предположительно, пурин **1** алкилируется α-галогенкарбонильными соединениями с образованием оксосульфидов **28**, которые далее внутримолекулярно циклизуются по имидазольному атому азота с образованием 7-замещенных [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пуринов **29** (схема 10).<sup>1</sup>

#### Схема 9

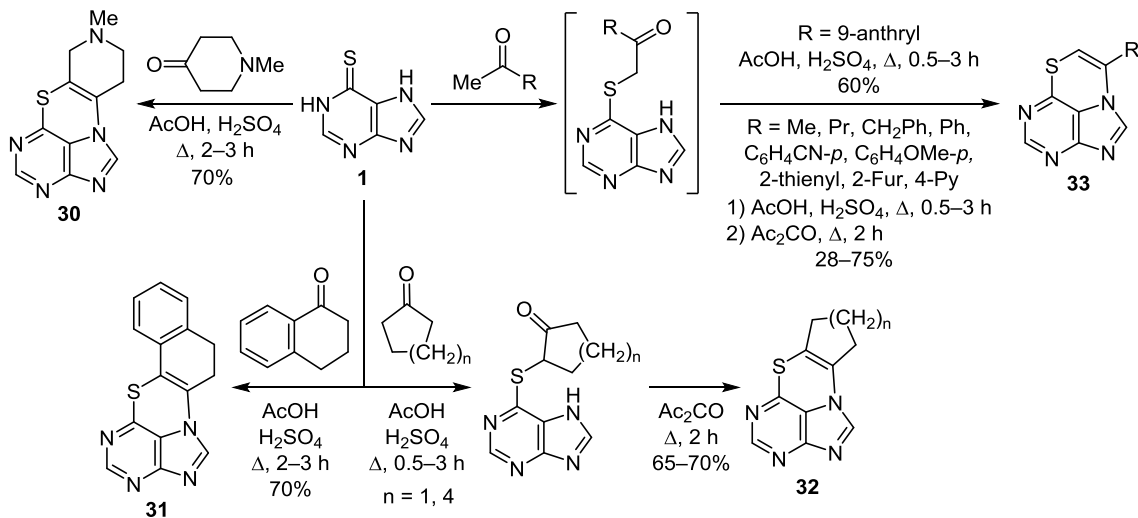


#### Схема 10



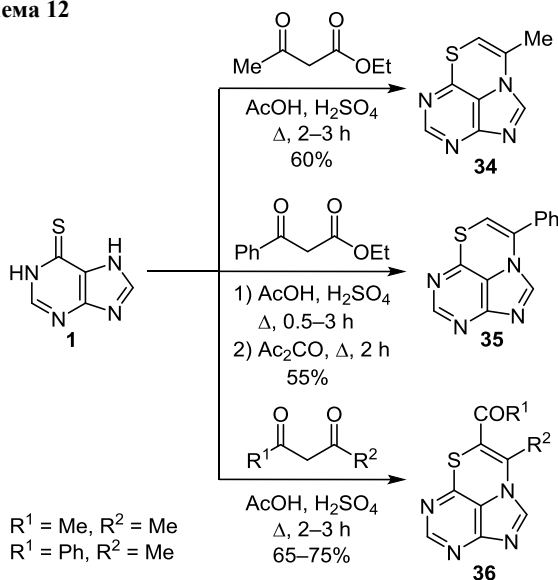
Разработан способ синтеза различных моно- и дизамещенных [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пуринов **30–33** взаимодействием пурина **1** с различными кетонами в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты (схема 11). Предполагалось, что реакция идет через промежуточное образование оксосульфидов, которые были выделены в нескольких случаях. Структуры полученных соединений подтверждены данными PCA.<sup>1,2</sup>

#### Схема 11



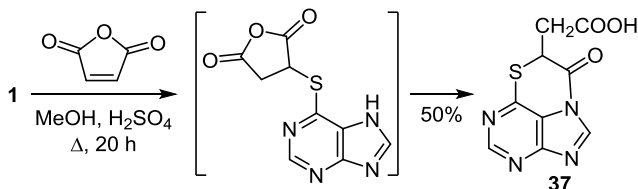
К образованию продуктов с *[gh]*-сочленением **34–36** также приводит взаимодействие пурина **1** с различными 1,3-дикарбонильными соединениями в уксусной кислоте в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (схема 12).<sup>2</sup>

Схема 12



Был разработан метод синтеза (7-оксо-7,8-дигидро-[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин-8-ил)этановой кислоты (**37**) реакцией пурина **1** с малеиновым ангидридом. По-видимому, на первой стадии происходит присоединение по двойной связи малеинового ангидрида с образованием 3-(пурин-6-илсульфанил)фуран-2,5-диона, затем проходит циклизация с раскрытием фуранового цикла (схема 13).<sup>1</sup>

Схема 13



### Синтезы через стадию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по связям C=N и C≡N

Через стадию внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по связи C=N впервые получены 2'-замещенные спиро[имидазолидин-2,5'-тиазоло[3,4,5-*gh*]пурины] **38**.<sup>18</sup> Вначале взаимодействием 2-замещенного 6-хлорпурина **39** с имидазолидин-2-тионом получают 6-(4,5-дигидроимидазол-2-илсульфанил)пурины **40**, которые циклизуются при кипячении в пропанол или бутаноле (схема 14). 5,5-Диамино-[1,3]тиазоло[3,4,5-*gh*]пурины **41** образуются в результате реакции хлорпурина **39** с тиомочевинной и 1-этилтиомочевинной (схема 14).<sup>18</sup>

7-Амино[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин (**42**) был получен взаимодействием пурина **1** с хлорацетонитрилом.

Схема 14

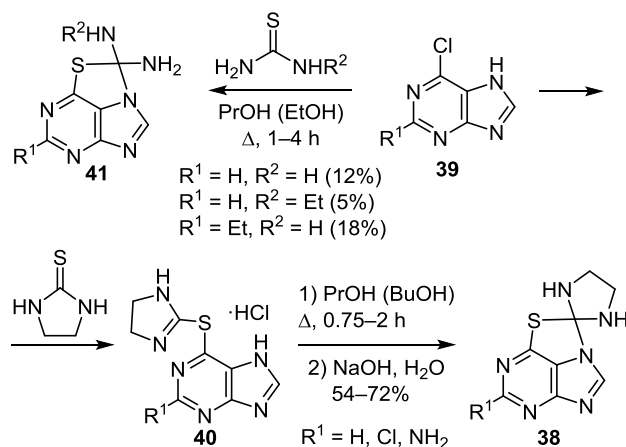
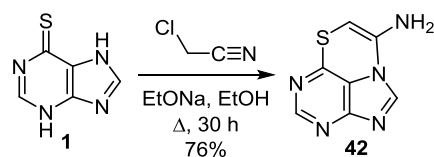


Схема 15



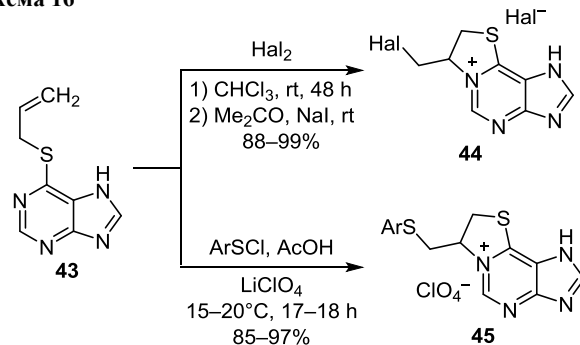
По-видимому, вначале происходит алкилирование, а затем внутримолекулярное присоединение по тройной связи нитрильной группы (схема 15).<sup>1</sup>

### Гетероциклизация

#### 6-аллилсульфанилпурины

Одним из методов синтеза [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриновых систем является гетероциклизация 6-(аллилсульфанил)пурина (**43**) под действием электрофильных агентов.<sup>19,20</sup> Взаимодействие с галогенами приводит к образованию галогенидов 7-(галогенметил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния **44**, а взаимодействие с аренилсульфенилхлоридами в присутствии перхлората лития – к образованию перхлоратов 7-арилсульфанилметил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриния **45** (схема 16). Иодид 7-(иодметил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния взаимодействует с пиперидином при комнатной температуре с раскрытием пиримидинового цикла и образованием 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-*N*-[(пиперидин-1-ил)-метилен]-1*H*-имидазол-4-амин, структура которого доказана при помощи PCA.<sup>20</sup>

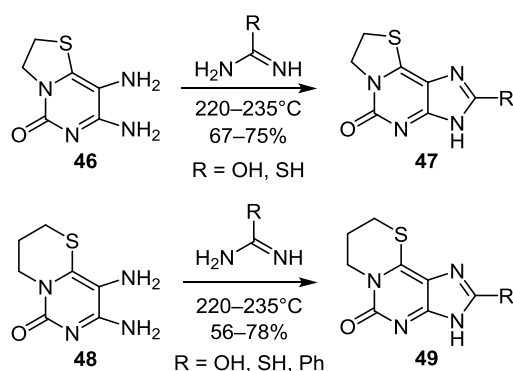
Схема 16



**СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ  
8,9-ДИАМИНОПИРИМИДО[6,1-*b*][1,3]ТИАЗИНА  
И 7,8-ДИАМИНО[1,3]ТИАЗОЛО-  
[3,2-*c*]ПИРИМИДИНОНА**

При ретросинтетическом анализе [1,3]тиазоло- и [1,4]тиазино[2,3-*i*]пуриновых систем можно выделить подход к синтезу, основанный на достройке имидазольного цикла. Взаимодействием 7,8-диамино-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-она (**46**) с мочевиной и тиомочевинной были получены 2-замещенные 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин-5-оны **47**, а взаимодействием 8,9-диамино-3,4-дигидропиримидо[6,1-*b*]-[1,3]тиазин-6-она (**48**) с мочевиной, тиомочевинной и бензамидином – 2-замещенные 8,9-дигидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пурин-5-оны **49** (схема 17).<sup>21,22</sup>

Схема 17



Таким образом, циклизации, протекающие через стадии внутримолекулярного замещения алкоксильной группы и внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по связям C=N и C≡N, приводят к образованию *пери*-аннелированных трициклических тиазоло- и тиазинопуриновых систем. Гетероциклизация 6-алкенилсульфанилпуринов приводит к продукту с [*i*]-сочленением. Ангулярные [1,3]тиазоло- и [1,4]тиазино[2,3-*i*]пуриновые системы образуются взаимодействием 7,8-диамино-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*c*]пиримидин-5-она и 8,9-диамино-3,4-дигидропиримидо[6,1-*b*][1,3]тиазин-6-она с мочевиной или другими соединениями, содержащими амидиновый фрагмент.

Данные по синтезу тиазоло- и тиазинопуриновых систем на основе 6-тиопурина через стадии внутримолекулярного замещения галогенов и внутримолекулярного присоединения к карбонильной группе противоречивы, существуют доказательства получения как ангулярных, так и *пери*-аннелированных систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.А03.21.0011) и в рамках государственного задания (№ 4.9665.2017/8.9).

**Список литературы**

- Hassan, A. Y.; Sarg, M. T.; Bayoumi, A. H.; Kalaf, F. G. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 3458.
- Hassan, A. Y. *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 689.
- Aleksandrova, E. V. *Pharm. Chem. J.* **2003**, *37*, 645. [*Хим.-фарм. журн.* **2003**, *37*(12), 21.]
- Aleksandrova, E. V.; Kochergin, P. M. *Pharm. Chem. J.* **2013**, *46*, 612. [*Хим.-фарм. журн.* **2012**, *46*(10), 35.]
- The Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs. The Purines: Supplement 1*; Lister, J. H., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1996.
- Balsiger, R. W.; Fikes, A. L.; Johnston, T. P.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3446.
- Aleksandrova, E. V.; Kochergin, P. M.; Valashek, I. E. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*(3), 172. [*Хим.-фарм. журн.* **2001**, *35*(3), 51.]
- Montgomery, J. A.; Balsiger, R. W.; Fikes, A. L.; Johnston, Th. P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 195.
- Shklyarenko, A. A.; Yakovlev, V. V.; Chistokletov, V. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1067. [*Журн. орган. химии* **2004**, *40*, 1108.]
- Yakovlev, V. V.; Shklyarenko, A. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 629. [*Журн. орган. химии* **2008**, *44*, 633.]
- Aleksandrova, E. V.; Rusinova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 1236. [*Химия гетероцикл. соединений* **1993**, 1434.]
- Zakharkin, L. I.; Ol'shevskaya, V. A.; Guseva, V. V.; Aleksandrova, E. V.; Kochergin, P. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **1996**, *66*, 1700. [*Журн. общ. химии* **1996**, *66*, 1745.]
- Press, J. B.; Hajos, Z. G.; Sawyers, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1373.
- Press, J. B.; McNally, J. J.; Hajos, Z. G.; Sawyers, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6335.
- Kochergin, P. M.; Gromov, M. Yu.; Aleksandrova, E. V.; Skachilova, S. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1993**, *29*, 1335. [*Химия гетероцикл. соединений* **1993**, 1548.]
- Kochergin, P. M.; Gromov, M. Yu.; Skachilova, S. Ya.; Aleksandrova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 881. [*Химия гетероцикл. соединений* **1997**, 1003.]
- Kochergin, P. M.; Gromov, M. Yu.; Aleksandrova, E. V.; Skachilova, S. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, *32*, 238. [*Химия гетероцикл. соединений* **1996**, 265.]
- Temple, C.; Montgomery, J. A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1417.
- Kim, D. G.; Galina, Yu. R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 1339. [*Химия гетероцикл. соединений* **2004**, 1551.]
- Vas'kevich, R. I.; Vas'kevich, A. I.; Rusanov, E. B.; Staninets, V. I.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 123. [*Журн. орган. химии* **2013**, *49*, 128.]
- Biagi, G.; Costantini, A.; Giorgi, I.; Livì, O.; Pecorari, P.; Rinaldi, M.; Scartoni, V. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2529.
- Rinaldi, M.; Pecorari, P.; Costantini, L.; Provvisionato, A.; Malagoli, M.; Cermelli, C. *Farmaco* **1992**, *47*, 1315.