

Е. В. Александрова, П. М. Кочергин<sup>а</sup>, Л. В. Персанова<sup>б</sup>,  
В. С. Корсунский<sup>а</sup>, В. С. Шлихунова<sup>а</sup>

### СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-МЕТИЛ-6-(НИТРОИМИДАЗОЛИЛ)ТИОПУРИНОВ

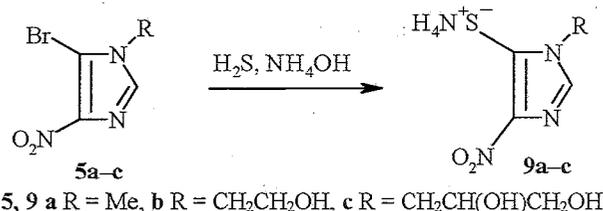
Осуществлен синтез 2-замещенных 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов взаимодействием 2-хлор(фениламино, циклоалкиламино)-6-тио-7-метилпуринов с 4(5)-нитро-5(4)-галогенимидазолами и реакцией 2,6-дихлор-(2-диметиламино-6-хлор)-7-метилпуринов с натриевыми или аммонийными солями 4(5)-нитро-5(4)-меркаптоимидазолов.

**Ключевые слова:** нитрогалогенимидазолы, нитроимидазолилттиопурины, нитромеркаптоимидазолы, тиопурины, хлорпурины.

2-Замещенные 7-алкил-6-(нитроимидазолил)тиопурины в литературе не описаны. В продолжение работы [1] с целью поиска новых противоопухолевых и иммунодепрессивных средств мы синтезировали 2-замещенные 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопурины, содержащие в положении 2 пуринового ядра атом хлора, ариламино-, диалкиламино- и циклогексил-аминогруппы.

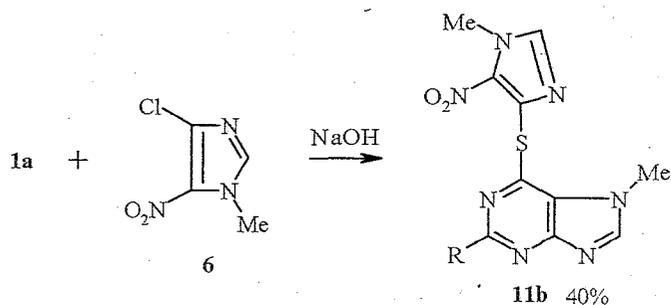
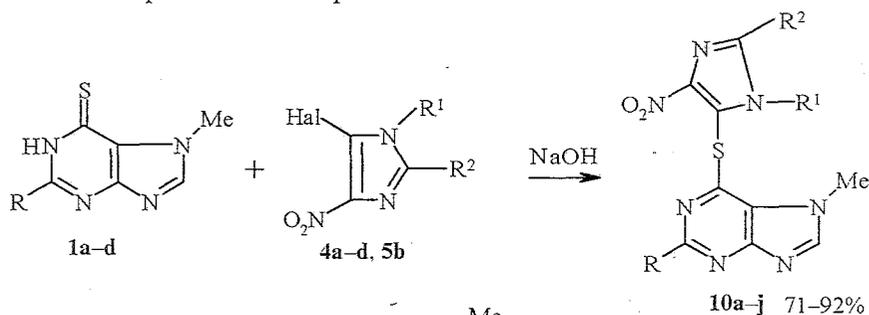
В качестве исходных производных пурина мы использовали 2-хлор-, 2-фениламино-, 2-пиперидино- и 2-морфолино-7-метил-6-тиопурины **1a-d**, 2,6-дихлор- и 2-диметиламино-6-хлор-7-метилпурины **2** и **3**. Из соединений ряда имидазола были использованы различные производные 4-нитро-5-хлоримидазола **4a-d**, 4-нитро-5-бромимидазола **5a-c**, 4-хлор-5-нитроимидазола **6**, натриевые соли 4-нитро-5-меркаптоимидазолов **7a,b**, аммонийные соли 4-меркапто-5-нитроимидазолов **8a,b** и 4-нитро-5-меркаптоимидазолов **9a-c**.

Не описанные в литературе аммонийные соли 1-метил(β-гидроксиэтил, β,γ-дигидроксипропил)-2-метил-4-нитро-5-меркаптоимидазолов **9a-c** получены реакцией бромимидазолов **5a-c** с сернистым аммонием.



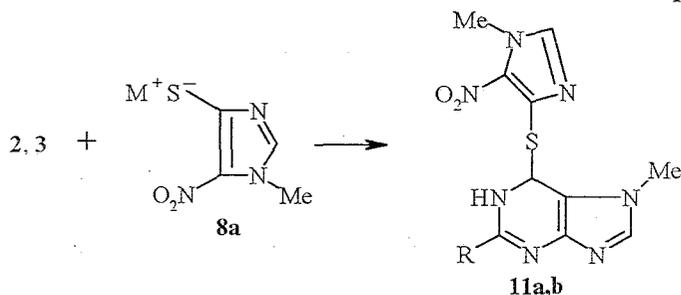
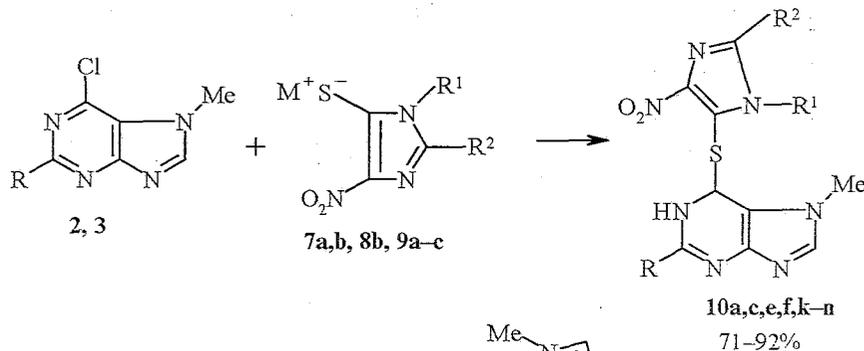
Для синтеза 2-замещенных 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов мы использовали два метода — реакцию 6-тиопуринов **1a-d** с нитрогалогенимидазолами **4a-d**, **5a-c** (метод А) и взаимодействие 6-хлорпуринов **2**, **3** с натриевыми **7a,b** или аммонийными **8a,b**, **9a-c** солями нитромеркаптоимидазолов (метод Б).

Реакция тиопуринов **1a-d** с нитрогалогенимидазолами легко протекает в присутствии едкого натра при нагревании в воде, 50–96% этаноле или 80–100% изопропиловом спирте в течение 1–7 ч.



**1a, 10a-f** R = Cl; **10g** R = PhNH; **1c, 10h,i** R = N-пиперидил; **1d, 10j** R = N-морфолил;  
**4a, 5a, 10a,c,g,h,j** R<sup>1</sup> = Me; **4b,d, 10b,e,i** R<sup>1</sup> = Bu; **10f** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **4c, 10a,b,g-j** R<sup>2</sup> = H;  
**5a-c, 10c,f** R<sup>2</sup> = Me; **4c, 10d** R<sup>2</sup> = Et; **1d, 10e** R<sup>2</sup> = Pr; **4a-d** Hal = Cl; **5a,b** Hal = Br

По методу Б реакцию 6-хлорпуринов **2, 3** с натриевыми солями **7a,b** или аммонийными **8a,b, 9a-c** солями нитромеркаптоимидазолов проводили в воде, этаноле или изопропиловом спирте при кипячении в течение 1–5 ч.



**2, 10a,c,e,f,k, 11b** R = Cl; **3, 10l-n, 11a** R = NMe<sub>2</sub>; **8b, 10n** R<sup>1</sup> = H; **7a, 9a, 10a,c,l,m** R<sup>1</sup> = Me; **7b, 10e** R = Bu; **9b, 10f** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; **9c, 10k** R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH; **7a, 10a,l** R<sup>2</sup> = H; **9a-c, 10c,f,k,m,n** R<sup>2</sup> = Me; **7b, 10e** R<sup>2</sup> = Pr; **7a,b** M = Na; **8a,b, 9a-c** M = NH<sub>4</sub>

## Характеристики соединений 9a–с, 10a–п, 11a,b

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %					Т. пл., °С (с разлож.) (растворитель для кристаллизации)	Выход, % (метод)
		С	Н	Cl	N	S		
9a*	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>31.59</u>	<u>5.52</u>		<u>29.12</u>	<u>17.01</u>	169–170	90 (А)
		31.57	5.26		29.47	16.84		
9b*	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	<u>32.72</u>	<u>5.49</u>		<u>25.44</u>	<u>14.56</u>	165–166	57 (А)
		32.73	5.45		25.45	14.55		
9c*	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	<u>33.14</u>	<u>5.78</u>		<u>22.01</u>	<u>12.59</u>	160–161	80 (А)
		33.47	5.97		22.31	12.75		
10a	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>36.99</u>	<u>2.54</u>	<u>10.77</u>	<u>30.17</u>	<u>9.89</u>	254–255 (ДМФА–вода, 1:1)	92 (А) 94 (Б)
		36.87	2.48	10.88	30.10	9.84		
10b	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>42.46</u>	<u>3.82</u>	<u>9.61</u>		<u>8.77</u>	164–165 (50% этанол)	71 (А)
		42.45	3.84	9.64		8.72		
10c	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>38.62</u>	<u>3.05</u>	<u>10.17</u>	<u>29.35</u>	<u>9.96</u>	253–254 (ДМФА)	75 (А) 80 (Б)
		38.88	2.97	40.43	28.86	9.44		
10d	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>44.39</u>	<u>4.18</u>	<u>9.56</u>	<u>25.06</u>	<u>8.50</u>	158–159 (50% метанол)	83 (А)
		44.04	4.22	9.28	25.66	8.40		
10e	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S	<u>46.53</u>	<u>4.80</u>	<u>8.71</u>	<u>23.80</u>	<u>7.93</u>	131–132 (изопропанол)	81 (А) 90 (Б)
		48.88	4.91	8.65	23.92	7.82		
10f*	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S	<u>39.08</u>	<u>3.30</u>	<u>9.69</u>	<u>26.42</u>	<u>8.82</u>	209–210 (ДМФА–вода, 1:2)	73 (А) 90 (Б)
		38.97	3.27	9.59	26.52	8.67		

<b>10g*</b>	$C_{16}H_{14}N_8O_2S$	<u>50.46</u>	<u>3.87</u>		<u>29.36</u>	<u>8.55</u>	264–265 (ДМФА–вода, 1:3)	76 (А)
		50.25	3.69		29.30	8.39		
<b>10h</b>	$C_{15}H_{18}N_8O_2S$	<u>48.47</u>	<u>4.81</u>		<u>29.30</u>	<u>8.43</u>	204–205 (ДМФА–вода, 1:1)	88 (А)
		48.12	4.84		29.93	8.56		
<b>10i</b>	$C_{18}H_{24}N_8O_2S$	<u>51.68</u>	<u>6.01</u>			<u>7.67</u>	182–183 (изопропанол)	83 (А)
		51.90	5.81			7.70		
<b>10j</b>	$C_{14}H_{16}N_8O_3S$	<u>44.78</u>	<u>4.48</u>		<u>29.57</u>	<u>8.89</u>	270–271 (ДМФА–вода, 1:1)	85 (А)
		44.67	4.28		29.77	8.52		
<b>10k*</b>	$C_{13}H_{13}ClN_7O_4$				<u>8.57</u>	<u>24.59</u>	203–204 (этанол)	57 (Б)
					8.39	24.53		
<b>10l</b>	$C_{12}H_{14}N_8O_2S$	<u>43.29</u>	<u>4.47</u>		<u>33.19</u>	<u>9.57</u>	234–236 (50% этанол)	60 (Б)
		43.11	4.22		33.52	9.62		
<b>10m</b>	$C_{13}H_{16}N_8O_2S$	<u>44.50</u>	<u>4.42</u>		<u>32.16</u>	<u>9.50</u>	253–255 (ДМФА–вода, 1:1)	98 (Б)
		44.82	4.65		32.17	9.20		
<b>10n</b>	$C_{12}H_{14}N_8O_2S$	<u>43.19</u>	<u>4.43</u>		<u>33.42</u>	<u>9.43</u>	236–237 (ДМФА)	90 (Б)
		43.11	4.22		33.52	9.59		
<b>11a</b>	$C_{12}H_{14}N_8O_2S$	<u>43.06</u>	<u>3.88</u>		<u>33.29</u>	<u>9.81</u>	225–227 (ДМФА–вода, 1:1)	50 (Б)
		43.11	4.22		33.52	9.59		
<b>11b</b>	$C_{10}H_8ClN_7O_2S$	<u>36.78</u>	<u>2.39</u>		<u>30.17</u>	<u>9.61</u>	195–196 (вода)	40 (А)
		36.89	2.48		30.10	9.84		

\* ИК спектры,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : **9a** 1360, 1570 ( $NO_2$ ); **9b** 1370, 1570 ( $NO_2$ ), 3330 (OH); **9c** 1380, 1570 ( $NO_2$ ), 3350 (OH); **10f** 1340, 1560 ( $NO_2$ ), 3350 (OH); **10g** 1350, 1570 ( $NO_2$ ), 3330 (NH); **10k** 1350, 1560 ( $NO_2$ ), 3400 (OH).

Сравнение двух методов синтеза 2-замещенных 7-метил-6-(нитроимидазолил)тиопуринов показывает, что они по выходам и продолжительности реакции примерно одинаковы и выбор между ними может быть сделан на основе доступности тех или иных производных пурина и имидазола.

Индивидуальность полученных соединений установлена с помощью ТСХ, а строение и состав — на основании данных ИК спектров, элементного анализа и встречным синтезом ряда веществ. Так, соединения **10a,c,e,f**, **11b**, синтезированные двумя методами, были идентичны.

В ИК спектрах соединений **10f,g,k** имеются полосы поглощения группы  $\text{NO}_2$  в области 1340–1350 и 1560–1570  $\text{см}^{-1}$  и групп  $\text{OH}$  и  $\text{NH}$  в области 3350–3400 и 3330  $\text{см}^{-1}$  соответственно.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе VR-10 или Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в различных системах растворителей, проявление парами йода или в УФ свете.

2-Хлор-, 2-фениламино-, 2-пиперидино- и 2-морфолино-6-тио-7-метилпурины **1a-d** получены по методу [2], 2,6-дихлор-7-метилпурин (**2**) — по методу [3], 2-диметиламино-6-хлор-7-метилпурин (**3**) — по методу [4].

1-Метил-, 1-бутил-, 1-пропил-2-этил- и 1-бутил-2-пропил-4-нитро-5-хлоримидазолы **4a-d** получены по методу [5].

1,2-Диметил-, 1- $\beta$ -гидроксиэтил-2-метил- и 1- $\beta$ , $\gamma$ -дигидроксипропил-2-метил-4-нитро-5-бромимидазолы **5a-c** получены по методу [6].

1-Метил-4-хлор-5-нитроимидазол (**6**) получен по методу [7].

Натриевые соли 1-метил- и 1-бутил-2-пропил-4-нитро-5-меркаптоимидазолов **7a,b**, аммонийные соли 1-метил-4-меркапто-5-нитро- и 2-метил-4(5)-нитро-5(4)-меркаптоимидазолов **8a,b** получены по методу [8].

Аммонийные соли 1,2-диметил-, 1- $\beta$ -гидроксиэтил-2-метил- и 1- $\beta$ , $\gamma$ -дигидроксипропил-2-метил-4-нитро-5-меркаптоимидазолов **9a-c**. В суспензию 0.025 моль нитробромимидазола **5a-c** в 30 мл 8% водного раствора аммиака пропускают сероводород при перемешивании в течение 15 мин, при этом температура реакционной массы поднимается до 40–45 °С. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 20–25 °С, охлаждают до 15–18 °С, осадок отфильтровывают, промывают 2 раза небольшим количеством охлажденной воды, охлажденным этанолом, сушат. Получают желтые кристаллические, легко растворимые в воде соединения **9a-c**.

2-Замещенные 7-метил-6-(4-нитроимидазолил-5)тиопурины **10a-n** и 6-(5-нитроимидазолил-4)тиопурины **11a,b** (табл.). А. Смесь 0.01 моль 6-тиопурина **1a-d**, 0.01 моль  $\text{NaOH}$  и 0.01 моль нитрогалогенимидазола **4a-d**, **5a,b** в 70 мл 70% этанола (при получении соединений **10a**, **11b**), 60 мл 50% этанола (соединение **10b**), 70 мл воды (при получении соединения **10c**), 50 мл 80% пропанола-2 (при получении соединения **10d**), 80 мл безводного пропанола-2 (при получении соединений **10a,i**) и 70 мл этанола (при получении соединений **10f-h,j**, **11b**) кипятят 1 ч (при получении соединений **10a,c,e**, **11b**), 2 ч (соединение **10d**), 3 ч (соединения **10f,h,i**), 5 ч (соединение **10j**), 6 ч (соединение **10g**) и 7 ч (соединение **10b**). По окончании нагревания реакционную массу охлаждают до 15–20 °С, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Упариванием спиртовых маточных растворов до небольшого объема выделяют дополнительное количество вещества. Получают соединения **10a-j**, **11b**.

Б. Смесь 0.01 моль 6-хлорпурина **2**, **3** и 0.01 моль натриевой **7a,b** или аммонийной **8a,b**, **9a-c** соли нитромеркаптоимидазола в 100 мл воды (при получении соединений **10a,c**), 70 мл 80% изопропилового спирта (для соединений **10f,k-n**, **11a,b**) кипятят 1 ч (для соединений **10a,c,e,k**), 2 ч (для соединений **10f,m,n**), 4 ч (при получении соединений **10l**, **11a**) и 5 ч (для соединения **11b**). Реакционную массу охлаждают до 15–20 °С, осадок

отфильтровывают, промывают водой, сушат. Упариванием спиртовых растворов в вакууме до небольшого объема выделяют дополнительное количество веществ. Получают соединения **10a,c,e,f,k-n**, **11a,b**. Соединения **10a,c,e,f**, **11b** не дают депрессии температуры плавления при смешении с образцами, полученными по методу А.

Соединения **10a-n**, **11a,b** — желтые или светло-желтые кристаллические вещества, труднорастворимые в холодной воде и в большинстве органических растворителей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, В. С. Шлихунова, *ХГС*, 221 (2000).
2. П. М. Кочергин, Е. В. Александрова, В. С. Корсунский, *ХГС*, 82 (2000).
3. Л. А. Гуторов, А. с. СССР 207918; *Б. И.*, № 3 (1968).
4. И. М. Овчарова, Е. С. Головчинская, *ЖОХ*, **34**, 3247 (1964).
5. В. С. Корсунский, П. М. Кочергин, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **23**, № 2, 249 (1989).
6. П. М. Кочергин, А. М. Цыганова, В. С. Шлихунова, *Хим.-фарм. журн.*, **2**, № 10, 22 (1968).
7. П. М. Кочергин, *ХГС*, 761 (1965).
8. П. М. Кочергин, *ХГС*, 749 (1966).

*Запорожский государственный  
медицинский университет,  
Запорожье 330074, Украина*

*Поступило в редакцию 30.03.99*

*<sup>а</sup>Центр по химии лекарственных средств –  
Всероссийский научно-исследовательский  
химико-фармацевтический институт,  
Москва 119815*

*<sup>б</sup>Государственный институт  
кровезаменителей и медицинских  
препаратов,  
Москва 109044, Россия*