

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Южно-Уральский государственный университет  
(национальный исследовательский университет)»  
Институт естественных и точных наук  
Факультет «Химический»  
Кафедра «Теоретическая и прикладная химия»  
Специальность 04.04.01 «Химия»**

**РАБОТА ПРОВЕРЕНА**

Рецензент, к.х.н., доцент  
\_\_\_\_\_ В.А. Сычев  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ**

Заведующий кафедрой, д.х.н., проф.  
\_\_\_\_\_ Д.Г. Ким  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Синтез и свойства S- и N-производных пурина

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
ЮУрГУ – 04.04.01. 2018. 306-03-083**

**Руководители:**

д.х.н., проф.  
\_\_\_\_\_ Д.Г. Ким  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Автор**

студент группы Хим-241  
\_\_\_\_\_ А.Ф. Алзамил  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Нормоконтролер, к.х.н., доцент**

\_\_\_\_\_ В.С. Сенчурин  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Челябинск 2018**

## РЕФЕРАТ

А.Ф.Алзамилли, Синтез и свойства S- N-производных пурина. – Челябинск: ЮУрГУ, – Хим-241, 2018. – 58 с., 63 ил., 1 табл., библиогр. список – 76 наим., 1 прил.

Теофиллин, 6-меркаптопурин, кофеин, алкилирование, гетероциклизация, галогеницилизация, [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурин, [1,3]тиазино[2,3-*i*]пурин, [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин.

Объектом исследования являются S-алкильные и алкенильные производные 6-меркаптопурина.

Цель работы – синтез, функционализация и гетероциклизация производных пурина, направленная на синтез новых соединений, содержащих конденсированные с пуриновой системой частично гидрированные тиазоловые и тиазиновые циклы, которые могут обладать биологической активностью.

Для достижения цели НИР решены следующие задачи:

- проведен литературный обзор по проблеме исследования;
- проведено алкилирование теофиллина бромистым пропаргилом, бромистым аллилом, хлористым металилом и бромистым *n*-бромфенацилом;
- проведено алкилирование 6-меркаптопурина бромистым пропаргилом, бромистым аллилом, хлористым металилом, бромистым бутенилом и бромистым *n*-бромфенацилом;
- проведена функционализация пуриновой системы ксантинов с целью получения 8-замещенных производных;

Гетероциклизация полученных S-производных

Установление структуры соединений методами хромато-масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса.

- проведена гетероциклизация полученных S-производных 6-меркаптопурина под действием кислот и галогенов;
- установлены структуры соединений методами хромато-масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса и рентгеноструктурного анализа.

Область применения – полученные данные могут применяться для дальнейшей разработки методов синтеза новых частично гидрированных тиазолопуринов и тиазинопурин, являющихся потенциальными биологически активными веществами.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	5
1.1 Применение пуринов.....	5
1.2 Получение пуринов .....	7
1.3 Реакции пуринов.....	10
1.3.1 Определение пуринов .....	10
1.3.2 Введение заместителей в 8 положение пуриновой системы .....	11
1.3.3 Алкилирование пуринов.....	12
1.3.4 Синтез конденсированных пуриновых систем.....	13
2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	21
2.1 N-Алкилирование теофиллина.....	21
2.2 S-Алкилирование 6-меркаптопурина .....	24
2.3 Функционализация пуриновой системы .....	28
2.4 Взаимодействие S-аллильных и бутенильных производных замещенных пуринов с галогенами .....	31
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	37
3.1 N-Алкилирование теофиллина.....	37
3.2 S-Алкилирование 6-меркаптопурина .....	37
3.3 Функционализация пуриновой системы .....	38
3.4 Взаимодействие S- и N- аллильных и бутенильных производных замещенных пуринов с галогенами.....	40
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....	42
ABSTRACT.....	49
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	50

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Устойчивый интерес к химии гетероциклических соединений связан с большой практической значимостью гетероциклов, которые используются в медицине, агрохимии, электронике, в качестве красителей, пигментов и других областях практической деятельности человека.

В настоящее время актуальной является проблема поиска новых потенциальных химиотерапевтических средств, оказывающих антибактериальное и противовирусное действие. В этой связи значительный интерес представляют соединения гетероциклической природы, а в особенности – производные пурина.

В связи с этим развитие методов синтеза функционально замещенных гетероциклов является актуальной задачей современной органической химии. В целом, для соединений пуринового ряда характерен широкий спектр фармакологической активности. В настоящее время целый ряд синтетических аналогов пуриновых нуклеозидов находит применение в медицине в качестве эффективных противовирусных, противораковых и иммуносупрессивных препаратов. Конденсированные пуриновые соединения также обладают широким спектром биологической активности. Поэтому разработка методов синтеза новых производных пурина является актуальной проблемой.

Вместе с тем, практически не исследована фрагментация N- и S-производных теофиллина и 6-меркаптопурина. Имеются лишь отдельные исследования по гетероциклизации алкенильных и алкинильных производных 6-меркаптопурина. Функционализация пуриновой системы изучена недостаточно подробно.

В связи с этим разработка удобных методов функционализации и конденсации пуриновых оснований является важной задачей.

Объекты нашего исследования – 6-меркаптопурин, теофиллин и кофеин.

### **Цель работы:**

Целью настоящего исследования является функционализация и гетероциклизация производных пурина, направленная на синтез новых соединений, содержащих конденсированные с пуриновой системой частично гидрированные тиазоловые и тиазиновые циклы, которые могут обладать биологической активностью.

Поставленная цель достигалась *решением следующих задач:*

1. Алкилирование теофиллина бромистым пропаргилом, бромистым аллилом, хлористым металилом и бромистым *n*-бромфенацилом.
2. Алкилирование 6-меркаптопурина бромистым пропаргилом, бромистым аллилом, хлористым металилом, бромистым бутенилом и бромистым *n*-бромфенацилом
3. Функционализация пуриновой системы ксантинов с целью получения 8-замещенных производных.
4. Гетероциклизация полученных S-производных 6-меркаптопурина под действием кислот и галогенов.

### **Научная новизна.**

Впервые изучена фрагментация N-алкильных производных теофиллина, взаимодействие 6-меркаптопурина с некоторыми галогенпроизводными непредельных углеводов и показана возможность синтеза новых частично гидрированных тиазолопиримидинов и тиазинопиримидинов.

### **Научно-практическая значимость работы:**

Осуществлен синтез новых производных замещенных пуринов: 7-металлилтеофиллина, 6-металлилсульфанилпурина, 6-((2-метилпропен-1-ил)сульфанилпурина, 6-бутенилсульфанилпурина, бромида 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина, иодида 7-(иодметил)-7-метил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина, иодида 7-(иодметил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина, иодида 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пурина, 7-(4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурина.

**Объем и структура работы.** Выпускная квалификационная работа общим числом 58 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и выводов. Работа содержит 1 таблицу, 50 схем и 13 рисунков. Список цитируемой литературы включает 76 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Некоторые результаты приведенных исследований были опубликованы в журнале «Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия»».

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Применение пуринов

Пурин представляет собой гетероциклическое ароматическое органическое соединение, которое состоит из пиримидинового кольца, слитого с имидазольным кольцом. Пурин — простейший представитель имидазо[4,5-*d*]пиримидинов. Он дает свое название более широкому классу молекул, пурины, которые включают замещенные пурины и их таутомеры, являются наиболее широко встречающимся азотсодержащим гетероциклом в природе [1]. Пурины находятся в высокой концентрации в мясе и мясных продуктах, особенно внутренних органах, таких как печень и почки [2]. Примерами источников являются: сладкие хлебцы, анчоусы, сардины, печень, говяжий почки, мозг, мясные экстракты (например, Охо, Bovril), сельдь, скумбрия, гребешки, мясное мясо, пиво (от дрожжей) и соус.

Для пуринов характерна прототропная таутомерия по имидазольному атому водорода, в водных растворах в таутомерном равновесии присутствует смесь 7*H*- и 9*H*-таутомеров (схема 1.1).

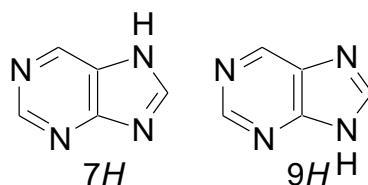


Схема 1.1 – Таутомерия пуринов

Пурины содержатся во всех живых организмах, аденин и гуанин являются одними из компонентов рибонуклеиновых кислот.

Производные пуринов представляют научный и практический интерес, поскольку многие из них обладают ярко выраженной биологической активностью широкого спектра действия.

Кофеин (также матеин (от мате)[3], теин[3], гуаранин[3][4]) — алкалоид пуринового ряда, бесцветные или белые горькие кристаллы, открыт впервые Рунге в 1819 г. Является психостимулятором, содержится в кофе, чае и многих прохладительных напитках.

Кофеин содержится в растениях, таких, как кофейное дерево, чай, какао, мате, гуарана, кола и некоторых других. Он синтезируется растениями для защиты от насекомых, поедающих листья, стебли и зёрна, а также для поощрения опылителей.

У животных и человека он стимулирует центральную нервную систему, усиливает сердечную деятельность, ускоряет пульс, вызывает расширение кровеносных сосудов (преимущественно сосудов скелетных мышц, головного мозга, сердца, почек), усиливает мочеотделение, снижает агрегацию тромбоцитов (однако в некоторых случаях отмечаются противоположные

эффекты). Это связано с тем, что кофеин блокирует фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ, что приводит к его накоплению в клетках. цАМФ — вторичный медиатор, через который осуществляются эффекты различных физиологически активных веществ, прежде всего, адреналина. Таким образом, накопление цАМФ приводит к адреналино-подобным эффектам.

В медицине кофеин применяется в составе средств от головной боли, при мигрени, как стимулятор дыхания и сердечной деятельности при простудных заболеваниях, для повышения умственной и физической работоспособности, для устранения сонливости[5].

Меркаптопурин, существующий в виде моногидрата, и известный также под названиями леупурин, меркалейкин, меркапурен, меркапуридин, микаптин и др. широко используется в медицине при лечении острого лейкоза, а также при обострениях хронического миелолейкоза, используется при хорионэпителиоме матки и при лечении ретикулезозов [6], противоопухолевую активность проявляют нуклеозиды 6-меркаптопурина [7]. В последнее время в качестве потенциальных противоопухолевых и иммунодепрессивных средств большой интерес привлекают 6-(нитроимидазол)тиопурины [8,9], производные тиазоло[2,3-*i*]пурина [10–17] и 1,3-тиазино[2,3-*i*]пурина [18].

Меркаптопурин конкурирует с производными пурина (гипоксантином и гуанином) для фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФТ) и сам превращается в тиоинозинмонофосфат (ТИМФ).

ТИМФ ингибирует несколько химических реакций с участием инозиновой кислоты, включая превращение ИМФ в ксантиловую кислоту и превращение инозиновой в адениловую кислоту через аденилосукцинат. Кроме того, 6-метилтиоинозинат (МТИМФ) образован метилированием ТИМФ. Сообщалось, что как ТИМФ, так и МТИМФ ингибируют глутамин-5-фосфорибозилпирофосфат амидотрансферазу, первый фермент, уникален для пути *de novo* для синтеза пуриновых рибонуклеотидов. Эксперименты показывают, что радиоактивно меченый меркаптопурин может быть выделен из ДНК в виде дезокситигуанозина. Некоторые меркаптопурины превращаются в нуклеотидные производные 6-тиогуанина с помощью дегидрогеназы последовательного действия и ксантилата аминазы, превращая ТИМФ в тиогуаниловую кислоту. Опухоли животных, устойчивые к меркаптопурину, часто теряют способность превращать меркаптопурин в ТИМФ. Однако ясно, что устойчивость к меркаптопурину может быть приобретена и другими средствами, особенно в отношении лейкозов человека. Неизвестно, какое именно из одного или нескольких биохимических эффектов меркаптопурина и его метаболитов непосредственно или преимущественно отвечает за гибель клеток. 6-Меркаптопурина рибонуклеотид ингибирует синтез пурина нуклеотидов и метаболизм путем ингибирования фермента, называемого фосфорибозилпирофосфат амидотрансферазы. Поскольку этот фермент является фактором, ограничивающим скорость синтеза пурина, [19], это изменяет синтез и функцию РНК и ДНК. Меркаптопурин препятствует нуклеотидной взаимопревращению и синтезу гликопротеина.

Теofilлин, также известный как 1,3-диметилксантин — метилксантин, лекарство, используемое при терапии респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь лёгких и астма, выпускается под различными торговыми наименованиями. Является производным семейства ксантинов, структурно и фармакологически похож на теобромин и кофеин. Небольшое количество теofilлина производится в печени, как продукт метаболизма в ней кофеина. Содержится в небольших количествах в чае. Был открыт впервые Косселем в 1889 г.

Как и другие производные метилированного ксантина, теofilлин является одновременно конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы неселективный, [20], который повышает внутриклеточный цАМФ, активирует PKA, ингибирует TNF-альфа [21] [22] и ингибирует лейкотриенов синтез, а также уменьшает воспаление и врожденный иммунитет [23] антагонистом неселективного антагониста аденозинового рецептора [24], почти равномерно антагонизирующим рецепторы A1, A2 и A3, что объясняет многие его сердечные эффекты. Было показано, что теofilлин ингибирует TGF-бета-опосредованное превращение легочных фибробластов в миофибробластов при ХОБЛ и астмы с помощью цАМФ-PKA пути и подавляет COL1 мРНК, которая кодирует белок коллагена.

Было показано, что теofilлин может изменить клинические наблюдения стероидной нечувствительности у пациентов с ХОБЛ и астматиков, которые являются активными курильщиками (условие, что приводит к окислительному стрессу) через отчетливо отдельный механизм. Теofilлин в пробирке может восстановить активность снижается HDAC (гистондеацетилаза), который индуцируется окислительным стресс (то есть, у курильщиков), возвращаясь к стероидному реагированию в норме. Кроме того, было показано, что теofilлин непосредственно активирует HDAC2. (Кортикостероиды выключить воспалительную реакцию, блокируя экспрессию воспалительных медиаторов через деацетилирование гистонов, эффект опосредован с помощью гистондеацетилазы-2 (HDAC2). После того, как деацетируется, ДНК переупаковываются таким образом, что промоторные области воспалительных генов недоступны для связывания факторы транскрипции, которые действуют, чтобы включить воспалительную активность. Недавно было показано, что окислительный стресс, связанный с сигаретным дымом может ингибировать активность HDAC2, тем самым блокируя противовоспалительное действие кортикостероидов) [24].

## 1.2 Получение пуринов

Живые организмы синтезируют пуриновый цикл на основе диоксида углерода, глутамина, аспарагиновой кислоты, N<sup>10</sup>-формил-ТГФК и N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-метенил-ТГФК. Этим способом образуется основное количество пуриновых нуклеотидов (схема 1.2).



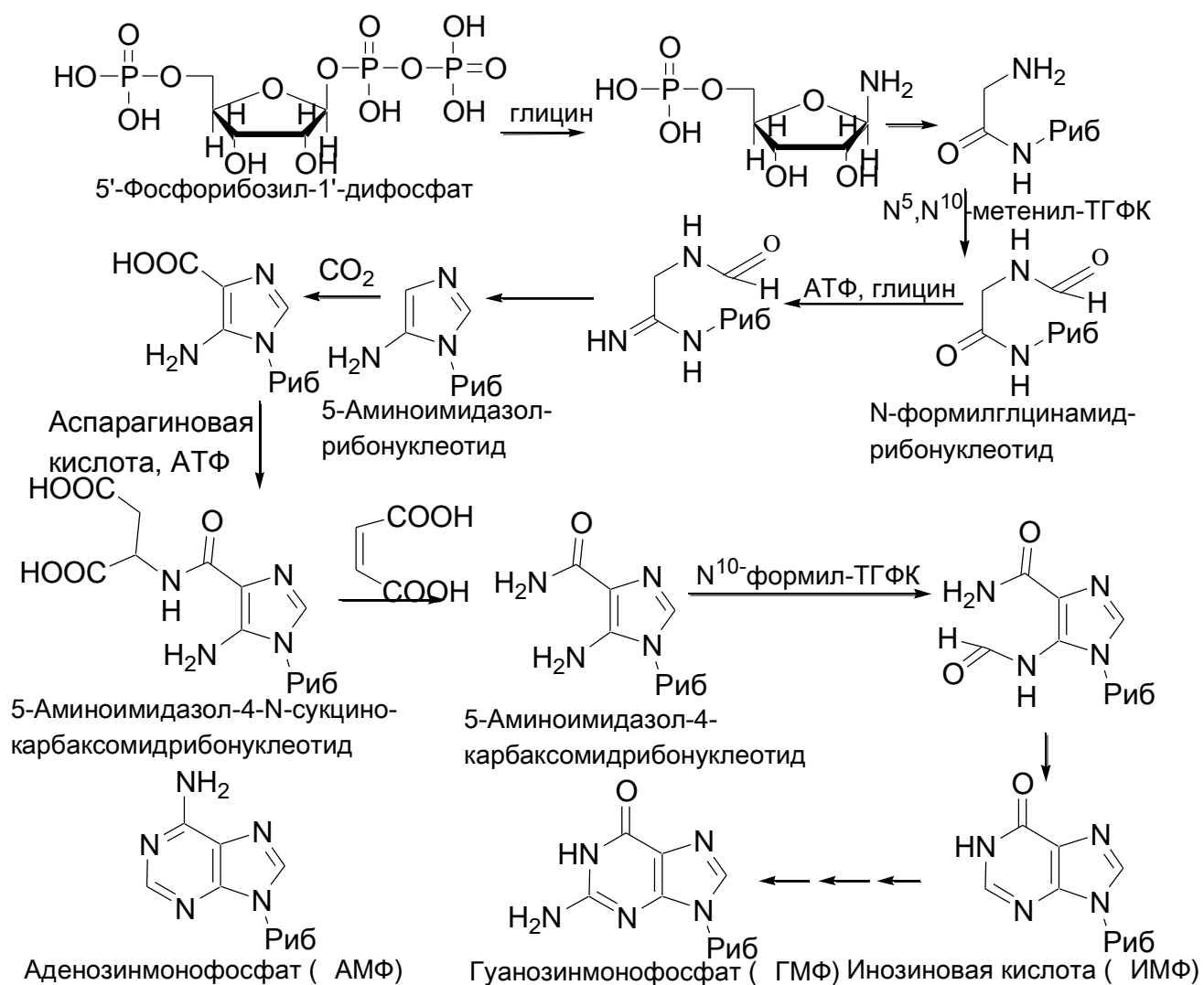


Схема 1.2 – Биосинтез пуринового цикла в организме

Природным источником получения пуриновых алкалоидов служат отходы чайной промышленности (чайная пыль, обрезки листьев и тд.), содержащие 1-3% кофеина; бобы, какао, в которых находится 1,5-2% теобромона.

Известно несколько способов получения кофеина. Один из них основан на противоточной экстракции. Водный экстракт очищают от примесей, осаждают балластные вещества с помощью солей свинца, кальция, магния. Перекристаллизацию кофеина производят из охлажденных водных растворов. Аналогичным способом выделяют из бобов какао теобромин либо в виде основания, либо в виде кальциевой соли (растворимой в воде).

Синтетические способы получения пуриновых алкалоидов отличаются более высокой экономичностью и доступностью исходного сырья. Таким сырьем является мочева кислота, которую предварительно синтезируют термической обработкой конденсацией двух молекул мочевины с ацеталем ( $110^{\circ}\text{C}$ ) или извлекают из экскрементов птиц (гуано), где ее количество достигает 25%. Кофеин и теобромин синтезируют после предварительного получения ксантина из мочево кислоты действием формамида:

Лабораторный метод синтеза пурина — циклизация 4,5-диаминопиримидина действием муравьиной кислоты или формамида (схема 1.3).

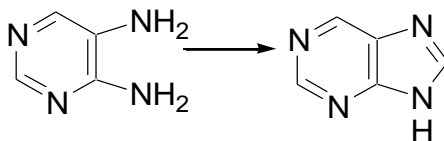


Схема 1.3 – Циклизация 4,5-диаминопиримидина

В книге [25] опубликован метод, применяемый для синтеза пуриновых нуклеозидов (схема 1.4).

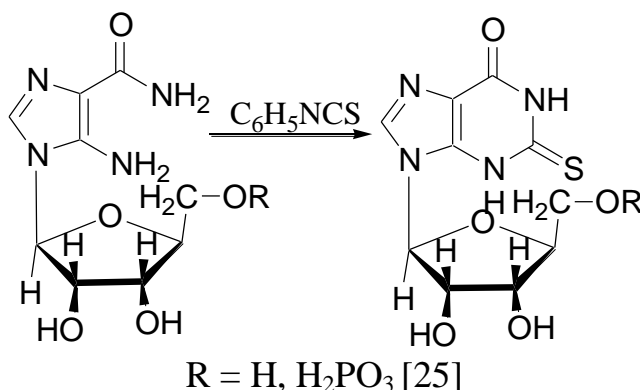


Схема 1.4 – Конденсация изотиоцианатов с амидами  $\beta$ -аминокарбоновых кислот

Значительно больший выход дает способ получения кофеина, разработанный в 1952 г Н.А. Ю.В.Шостенко, В.Д.Безуглым. Он основан на адсорбции кофеина из водных растворов с последующей десорбцией хлороформом или дихлорэтаном.

Впервые пурин был синтезирован Эмилем Фишером из мочевой кислоты замещением кислорода на хлор действием пентахлорида фосфора и дальнейшим восстановлением образовавшегося 2,6,8-трихлорпурина.

Благодаря доступности мочевой кислоты метод Фишера сохранил некоторое значение и по настоящее время, восстановление 2,6,8-трихлорпурина проводится цинковой пылью [26–28] (схема 1.5).

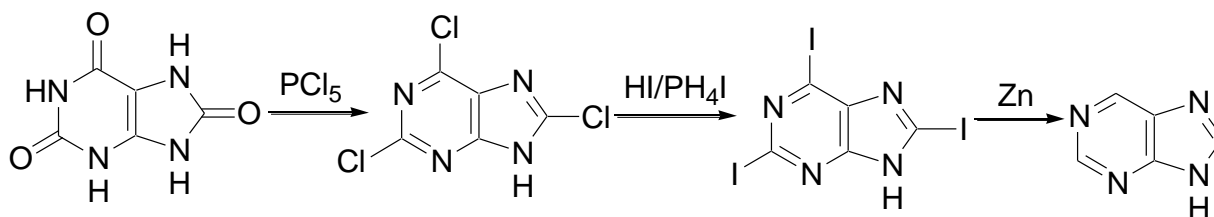


Схема 1.5 – Синтез пурина по Фишеру

При сплавлении с серой при 245°C пурин тионируется по имидазольному циклу с образованием 8-меркаптопурина (схема 1.6).

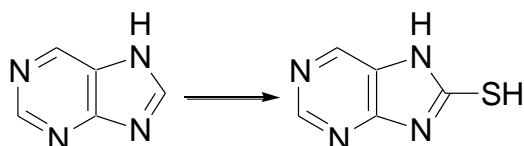


Схема 1.6 – Синтез 8-меркаптопурина

Одним из ключевых соединений в синтезе пуриновых оснований служит мочева кислота (2,6,8-тригидроксипурин) (схема 1.7), играющая у птиц и рептилий роль вещества, выводящего из организма избыток азота (как мочевины у млекопитающих). Соли мочевой кислоты (ураты) откладываются при неправильной работе организма в суставах и в виде почечных камней.

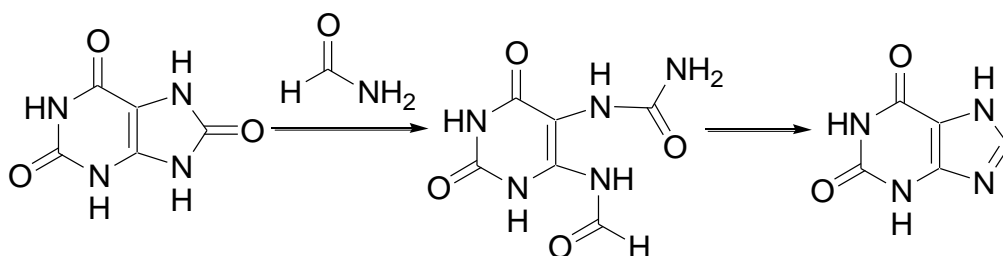


Схема 1.7 – Синтез ксантина из мочевой кислоты

Метилирование ксантина диметилсульфатом в зависимости от условий приводит к образованию кофеина или теобромина (схема 1.8) [29].

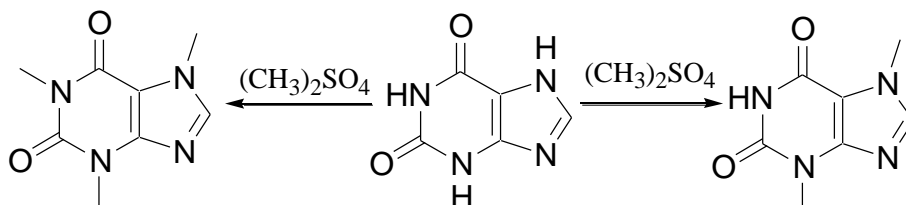


Схема 1.8 – Метилирование ксантина

### 1.3 Реакции пуринов

#### 1.3.1 Определение пуринов

Для испытания на подлинность производных ксантина используют реакции окисления, осаждения, комплексообразования. Общей реакцией, рекомендуемой для испытания подлинности производных ксантина, является мурексидная проба. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и тд.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксинтина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно – красное окрашивание. Окраска

обусловлена появлением аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты (схема 1.9) [29].

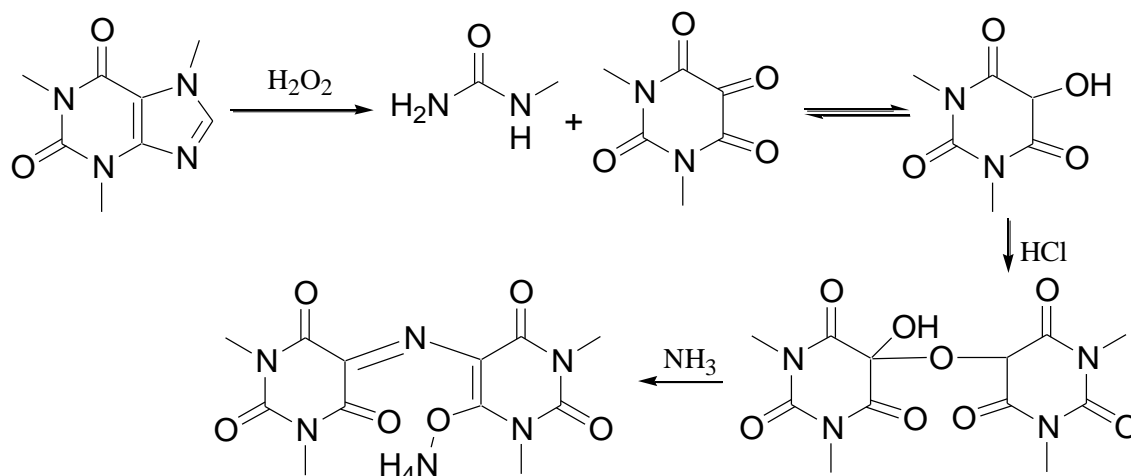


Схема 1.9 – Определение пуринов

### 1.3.2 Введение заместителей в 8 положение пуриновой системы

Согласно литературным данным эффективным методом введения галогенов в 8 положение пуринового кольца является реакция с N-галогенсукцинимидом [30, 31] (схема 1.10).

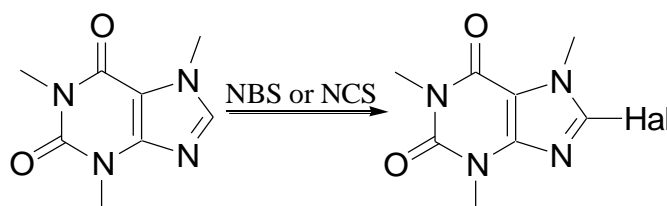
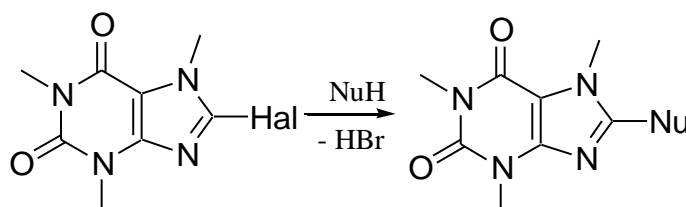


Схема 1.10 – Взаимодействие пурина с N-галогенсукцинимидом

В дальнейшем с 8-бром-кофеином проводят реакции нуклеофильного замещения с различными тиолами, аминами, с этиловым спиртом в присутствии гидроксида калия и т.д. (схема 1.11) [32–34].



Nu = S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>-*n*-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, SCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Схема 1.11 – Замещение брома в 8 положении пуринового кольца

### 1.3.3 Алкилирование пуринов

Алкилирование пурина идет по имидазольным атомам азота. Так, при ацилировании уксусным ангидридом образуется смесь 7- и 9-ацетилпуринов, при алкилировании метилиодидом серебряной соли пурина либо диметилсульфатом в щелочных условиях образуется 9-метилпурин, действие избытка йодистого метила в диметилформаиде ведет к кватернизации с образованием йодида 7,9-диметилпурина (схема 1.12).

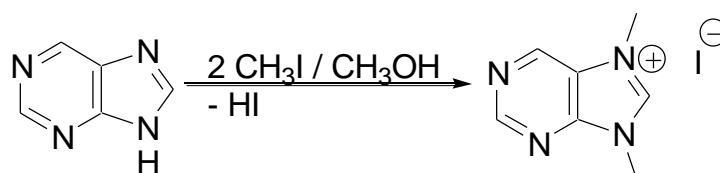


Схема 1.12 – Метилирование пурина

Алкилированию теофиллина посвящено большое количество работ, и все авторы сходятся во мнении о получении N<sup>7</sup>-замещенных производных (схема 1.13) [35–42].

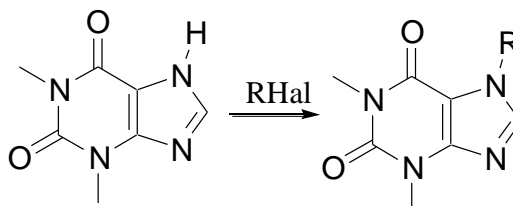


Схема 1.13 – Алкилирование теофиллина

Одним из удобных и часто применяемых методов синтеза S-производных 6-меркаптопурина является их алкилирование, так как в молекуле имеется нуклеофильная меркапто-группа. Но помимо меркапто-группы, меркаптопурин содержит еще другие нуклеофильные центры – это гетероатомы азота. Реакциям алкилирования посвящено большое количество работ и все авторы сходятся во мнении, что взаимодействие с алкилирующими агентами приводит к образованию S-производных. Данная селективность объясняется наибольшей нуклеофильностью атома серы.

В работе [19] алкилированием 6-меркаптопурина в присутствии 1н. щелочи в воде при комнатной температуре получены различные S-производные 6-меркаптопурина (схема 1.14)

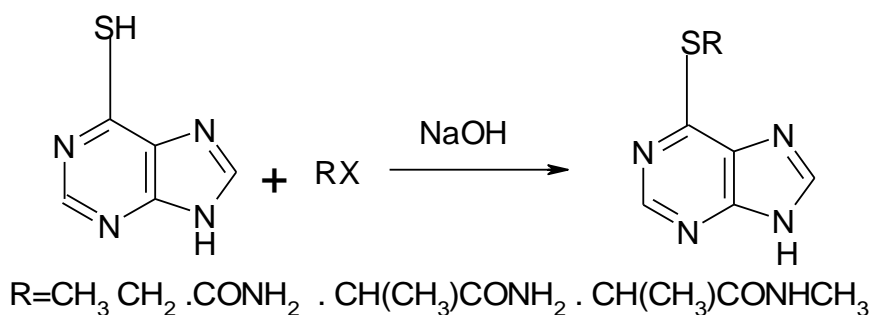


Схема 1.14 – Алкилирование 6-меркаптопурина

Аналогично алкилирование 6-меркаптопурина гидрохлоридом диметиламинхлоралканов в присутствии щелочи получены различные S-производные [43] ( $n=2,3$ ) (схема 1.15).

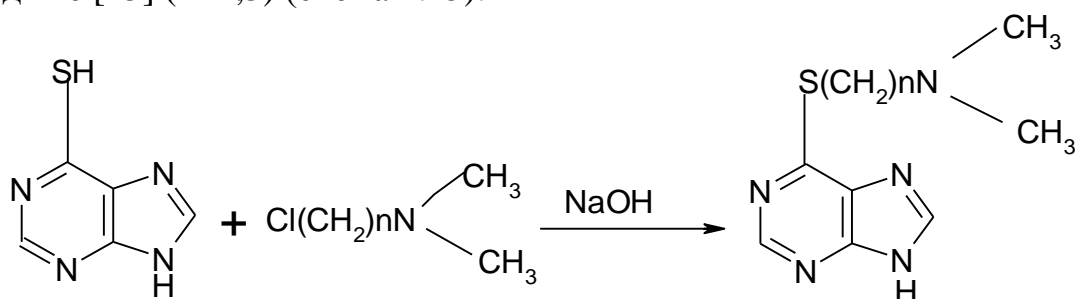


Схема 1.15 – Алкилирование 6-меркаптопурина гидрохлоридом диметиламинхлоралканов

Осуществлено также метилирование 6-меркаптопурина гидроксидом триметиланилина [44] (схема 1.16).

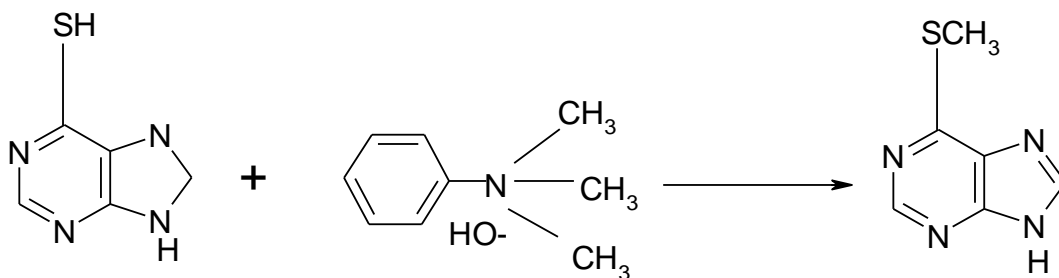


Схема 1.16 – Метилирование 6-меркаптопурина гидроксидом триметиланилина

### 1.3.4 Синтез конденсированных пуриновых систем

Интерес к производным конденсированных пуриновых систем с узловым атомом азота обусловлен наличием среди них соединений с разнообразной биологической активностью [45].

В работе [46] упоминается синтез дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина реакцией 6-меркаптопурина с 1,2-дибром(бромхлор)этаном (Схема 1.17).

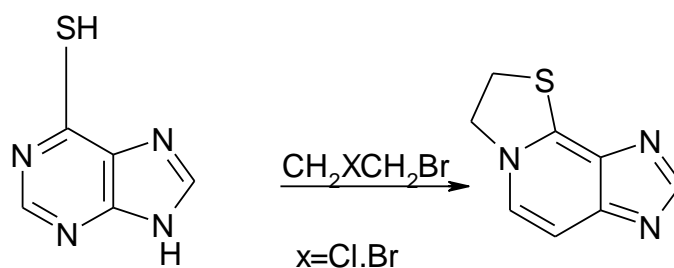


Схема 1.17 – Реакция 6-меркаптопурина с дигалогеналканами

Аналогичным образом [47] из 7- и 9-бензилтиопуринов были получены бромиды 1-бензил- и 3-бензил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (Схема 1.18).

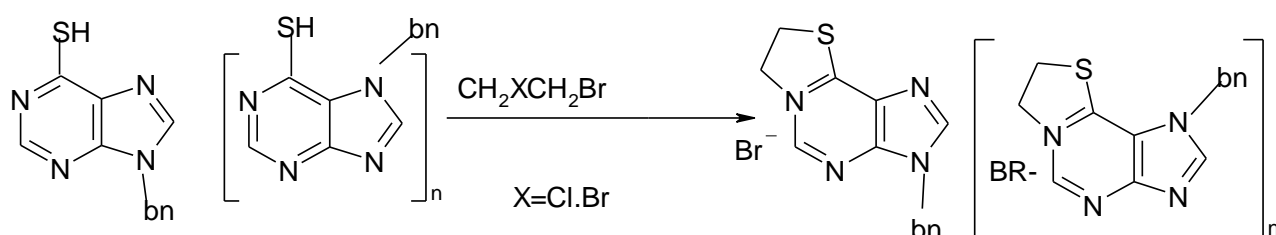


Схема 1.18 – Синтез бромидов 1-бензил- и 3-бензил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния

Получение гидрохлорида 8,9-дигидро-1,3-тиазино[2,3-*i*]пурина было осуществлено [18] нагреванием в этаноле или бутаноле 6-(γ-хлорпропилмеркапто)пурина. Последний был получен реакцией 6-меркаптопурина с бром-3-хлорпропаном при 15-20°C в ДМФА в присутствии акцептора HBr – триэтиламина (схема 1.19).

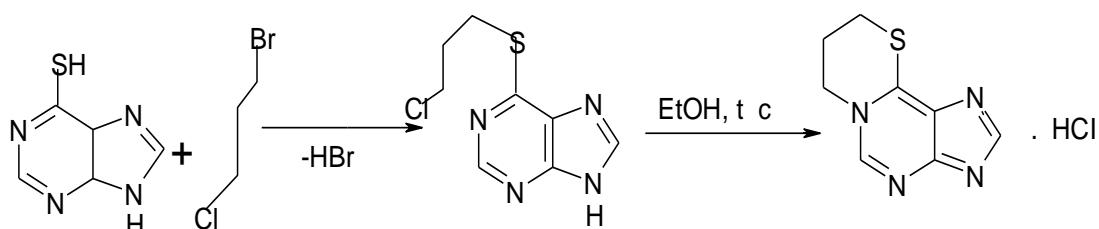
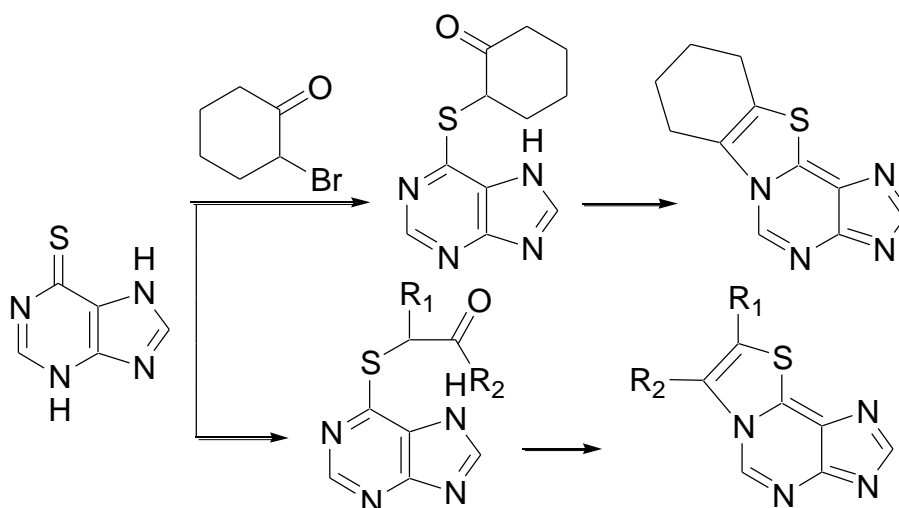


Схема 1.19 – Синтез гидрохлорида 8,9-дигидро-1,3-тиазино[2,3-*i*]пурина

Еще одним методом получения подобных трициклических систем является взаимодействие производных 6-меркаптопурина с бромциклогексаном и дальнейшая дегидратация под действием POCl<sub>3</sub> [48]. Внутримолекулярная циклизация 6-β-оксоалкил(арил, гетерил)тиопуринов и дегидратация под действием POCl<sub>3</sub> также приводит к образованию [1,3]тиазоло[2,3-*i*]-пуриновых систем [49] (схема 1.20).



$R_1 = H, R_2 = H; R_1 = H, R_2 = CH_3; R_1 = CH_3, R_2 = CH_3; R_1 = H, R_2 = C_2H_5; R_1 = H, R_2 = C(CH_3)_3; R_1 = H, R_2 = Ph; R_1 = CH_3, R_2 = Ph, R_1 = H; R_2 = C_6H_4OCH_3-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4C_6H_{11}-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4C_6H_5-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4Cl-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4Br-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4NO_2-n; R_1 = H; R_2 = C_6H_4NO_2-m; R_1 = H; R_2 = 2-C_5H_4N$  [22].

Схема 1.20

Авторы работы [50] считают, что реакция с  $\alpha$ -галогенкарбонильными соединениями приводит к алкилированию и дальнейшей внутримолекулярной циклизации по имидазольному атому азота (схема 1.21).

Таким образом, существуют доказательства получения как ангулярных, так и *пери*-аннелированных систем.

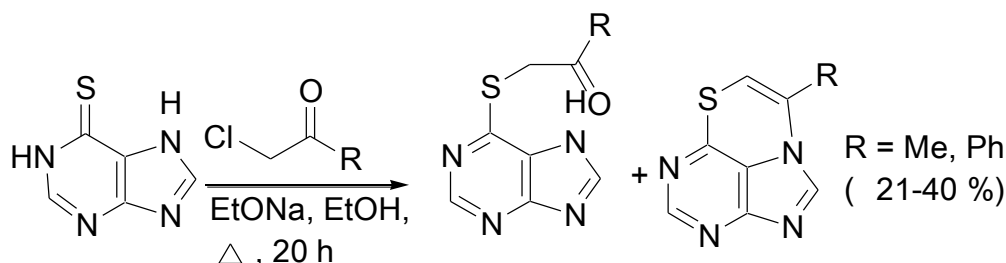


Схема 1.21

Наличие двойной или тройной связи в алкиламино- или алкилмеркаптогруппе и соседних гетероатомов азота и карбонильной группы в молекуле приводит к возможности осуществления гетероциклизации с образованием конденсированных систем.

Реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации функционально замещенных олефинов и ацетиленов широко применяются для получения различных гетероциклических систем. Такие реакции происходят под действием электрофильных циклизующих реагентов, в качестве которых могут выступать галогены, кислоты, соли переходных металлов и другие реагенты.

В основе электрофильных реакций лежит  $\pi$ -электронодонорная способность олефинов и ацетиленов по отношению к электрофилам.



В случае, когда непредельные соединения имеют в качестве заместителей гетероциклические системы, возникает возможность осуществления гетероциклизации с образованием конденсированных систем.

Примеры осуществления реакций галогенциклизации S-аллильных производных гетероциклических соединений в литературе встречаются довольно часто [51–54], но практически отсутствуют данные о галогенциклизации производных 6-меркаптопурина.

В работах [55, 56] к образованию тиазолов приводит взаимодействие с галогенами 6-аллилтиопурина (схема 1.22).

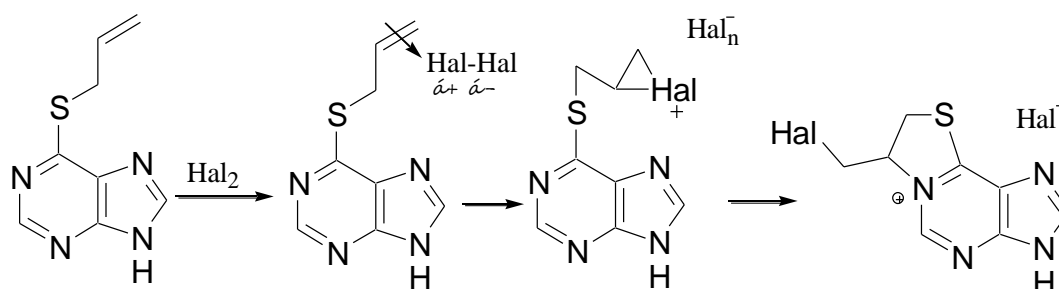


Схема 1.22 – Механизм реакции галогенциклизации на примере S-аллильных производных пурина

При этом в работе [55] взаимодействие 6-аллилсульфанилпурина было осуществлено с трехкратным избытком иода и в результате реакции был выделен пентаиодид 7-иодметил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина.

Ранее в работе [56] реакция 6-аллилсульфанилпурина была проведена с двухкратным избытком иода и в результате реакции был получен трииодид.

Авторы сходятся во мнении, что взаимодействие полученных соединений с иодидом натрия в ацетоне приводит к образованию моноиодида 7-иодметил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина.

Теоретически реакция может проходить как по атому азота пиримидинового цикла, так и по азоту имидазольного цикла. В работе [55] было осуществлено дальнейшее взаимодействие иодида с пиперидином, структура полученного продукта была доказана с помощью РСА (схема 1.23).

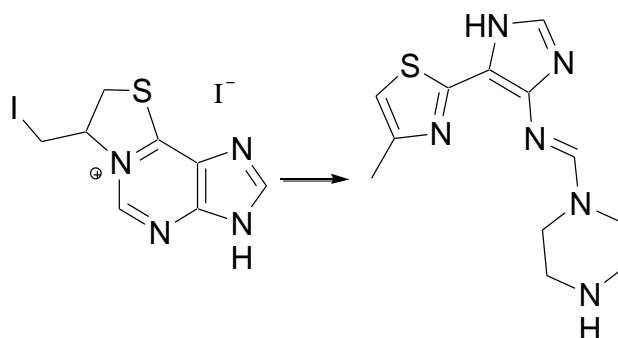


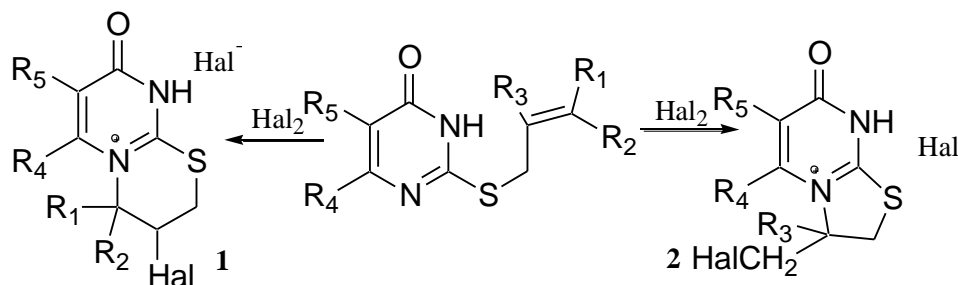
Схема 1.23 – Взаимодействие иодида 7-иодметил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина с пиперидином

Таким образом, становится очевидным, что галогенциклизация протекает по открытому атому азота N<sub>(1)</sub>.

В реакциях гетероциклизации помимо вопроса о том, какой гетероатом азота участвует в реакции, возникает вопрос и о размере образующегося цикла. Одним из механизмов реакций гетероциклизации, является образование промежуточного галогенониевого иона (схема 1.22). В зависимости от того с какой стороны будет осуществляться атака нуклеофильного гетероатома азота, возможно аннелирование тиазольного или тиазинового циклов.

В дальнейшем атака может происходить в β положении или в γ положение. Направление будет определяться наличием заместителей, т.о., как известно из литературных данных, при наличии заместителей в β-положении аллильной группы циклизация протекает с образованием тиазольного цикла, при наличии заместителей в γ-положении образуется тиазиновый цикл (схема 1.24).

Как уже говорилось выше, в литературных данных реакция галогенциклизация S-производных 6-меркаптопурина изучена только на примере 6-аллилсульфанилпурина [55, 56] и доказано, что образуется тиазолпуриновая система. Более изученными являются реакции гетероциклизации S-аллильных производных замещенных 2-тиоурацилов, существует ряд работ [57, 58], из которых видно, что галогенциклизация аллильных и метилаллильных производных приводит к аннелированию тиазольного цикла, а пренильных и циннамилльных производных – тиазинового (схема 1.24).



Hal = Br, I; 1) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H;

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> = R-

R = CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H

2) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = H; R = 6-CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>;  
R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> = H;

R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub>-R<sub>5</sub> = R-

Схема 1.24 – Галогенциклизация S-аллильных производных замещенного пиридина

Противоположного мнения придерживаются авторы [59], галогенциклизация 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)хинолина приводит к аннелированию тиазинового цикла (схема 1.25).

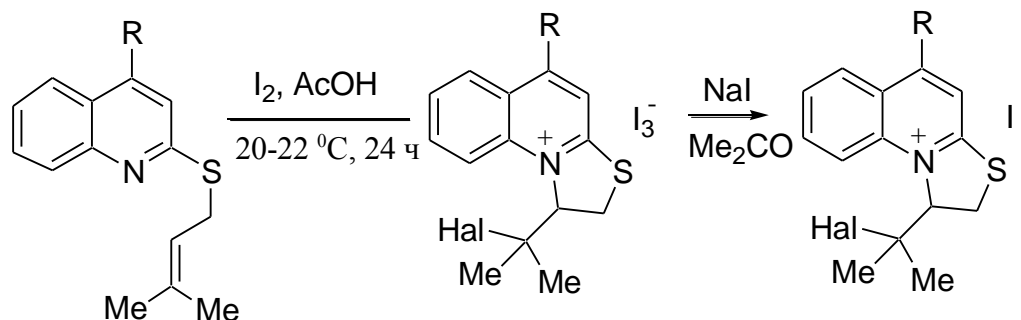


Схема 1.25 – Иодциклизация 2-(3-метилбут-2-енилсульфанил)хинолина

Известно [59], что взаимодействие 2-(3-бутенилсульфанил)хинолина с иодом и бромом (схема 1.26) приводит к образованию тригалогенидов 1-галогенметил-2,3-дигидро-1*H*-[1,3]тиазино[3,2-*a*]хинолиния.

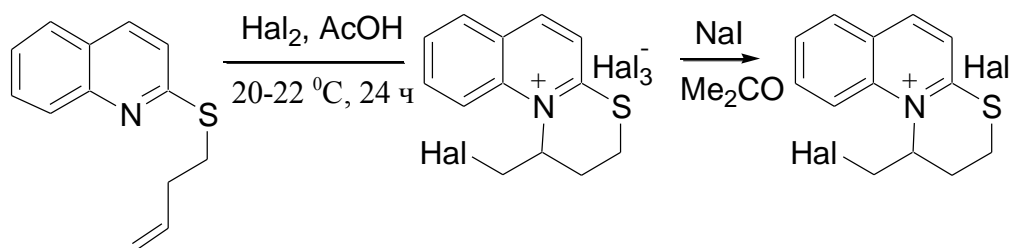


Схема 1.26 – Галогенциклизация 2-(3-бутенилсульфанил)хинолина

За последнее десятилетие новым объектом для исследования гетероциклизации стали *S*-пропаргильные производные. Все исследователи сходятся во мнении, что в результате происходит аннелирование тиазольного цикла, но спорным остается вопрос о положении двойной связи тиазольного цикла: *экзо*- или *эндо*-циклической.

В работах [57–59], изучена галогенциклизация 2-пропаргилсульфанил-6-метил-4(3*H*)-пиримидинона и 2-пропаргилсульфанилпиридо[3,4-*d*]пиримидина, авторы считают, что образуются конденсированные системы с *экзо*-циклической двойной связью (схема 1.27).

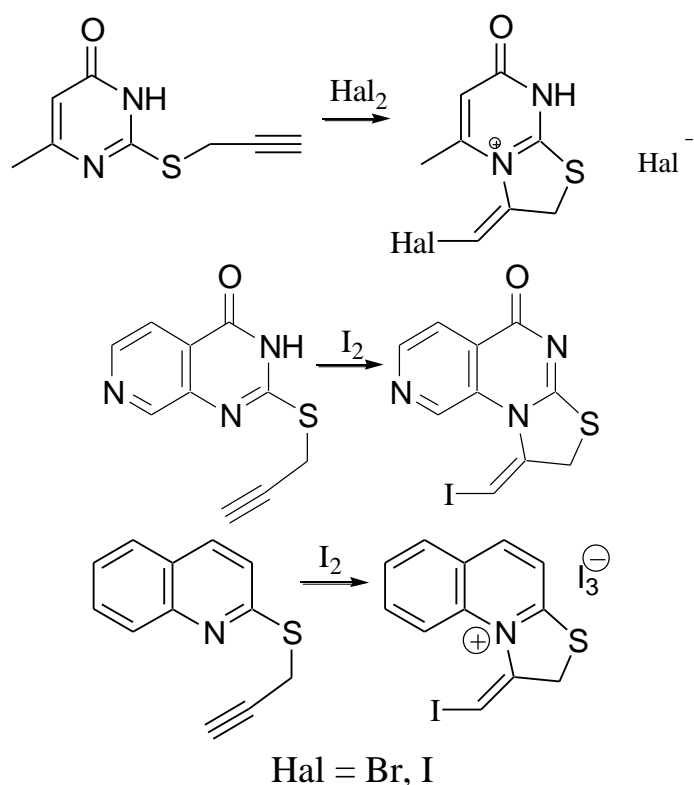


Схема 1.27 – Галогенциклизация 2-пропаргилсульфидов

Противоположного мнения придерживаются авторы работы [60], которые считают, что циклизация 2-пропаргилсульфанил-6-трифторметил-4(3*H*)-пиримидинона и 2-пропаргилсульфанил-6-метил-5-этил-4(3*H*)-пиримидинона не останавливается на образовании системы с *экзо*-циклической двойной связью, а происходит изомеризация с образованием конденсированной системы с *эндо*-циклической двойной связью (схема 1.28).

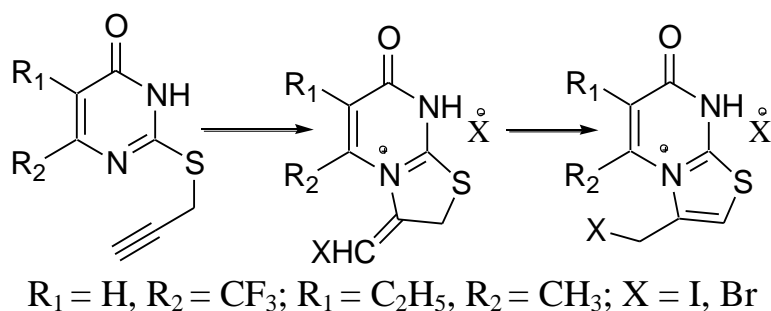


Схема 1.28 – Галогенциклизация 2-пропаргилсульфанил-4(3*H*)-пиримидинонов с образованием *эндо*-циклической двойной связи

В литературе есть примеры гетероциклизации *N*-аллильных производных, протекающие по карбонильному атому кислорода с образованием оксазолов (схема 1.29), причем доказано, что в случае отсутствия этильного заместителя при атоме серы, взаимодействие с галогенами приводит к образованию тиазольного цикла [61].

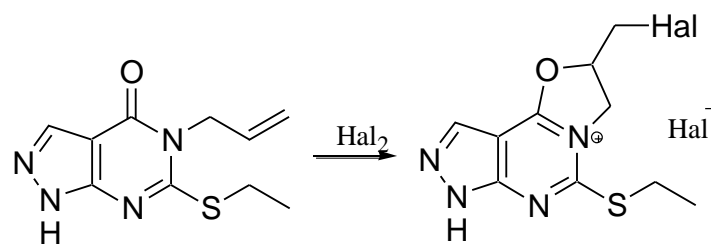


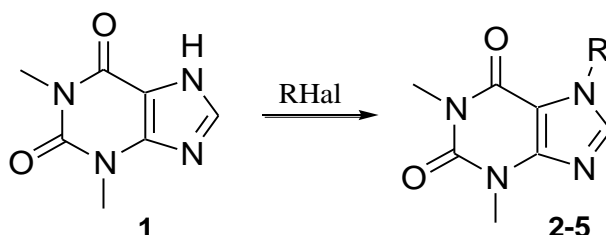
Схема 1.29 – Пример прохождения галогенциклизации по атому кислорода

Примеров осуществления реакции гетероциклизации S- или N-непредельных производных пуринового ряда под действием кислот в литературе найдено не было.

## 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 2.1 N-Алкилирование теофиллина

Нами осуществлено взаимодействие теофиллина (**1**) с алкилирующими агентами (бромистый аллил, хлористый метиллил, бромистый пропаргил и *n*-бромфенацилбромид) в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ . В результате реакций были получены N<sup>7</sup>-замещенные производные теофиллина: 7-аллил- (**2**), 7-метиллил- (**3**), 7-пропаргил- (**4**) и 7-*n*-бромфенацил-теофиллин (**5**). Соединения **2** [62–66], **4** [64,67–71] и **5** [72] ранее были получены в ряде работ. Теофиллин **3** был получен нами впервые.



R =  $CH_2-CH=CH_2$  (**2**),  $CH_2-C(CH_3)=CH_2$  (**3**),  $CH_2-C\equiv CH$  (**4**),  $CH_2-n-Br-C_6H_4$  (**5**)

Схема 2.1 – Алкилирование теофиллина

На хроматограмме продукта взаимодействия теофиллина **1** с метиллилхлоридом было обнаружено два вещества с  $m/z$  234, хотя на спектре ЯМР  $^1H$  присутствуют протоны только одного соединения. На наш взгляд это обусловлено полимеризацией соединения **3** в условиях съемки масс-спектра ( $250^\circ C$ ).

Маленький пик (8 %) с  $m/z$  219 свидетельствует об отрыве метил-радикала, а интенсивный пик (85-54 %) с  $m/z$  55 – об образовании метиллил-катиона. В масс-спектре присутствует пик с  $m/z$  193, обусловленный разрывом C-C связи в N-алкильном фрагменте. Наличие пика с  $m/z$  162 свидетельствует о перегруппировке метиллильного заместителя с атома азота на атом кислорода карбонильной группы. Катион-радикал с  $m/z$  107 образуется в результате элиминирования молекул HCN и CO от катион-радикала с  $m/z$  162, а пик с  $m/z$  81 – в результате дальнейшего раскрытия цикла и отрыва молекулы ацетилена (схема 2.2).

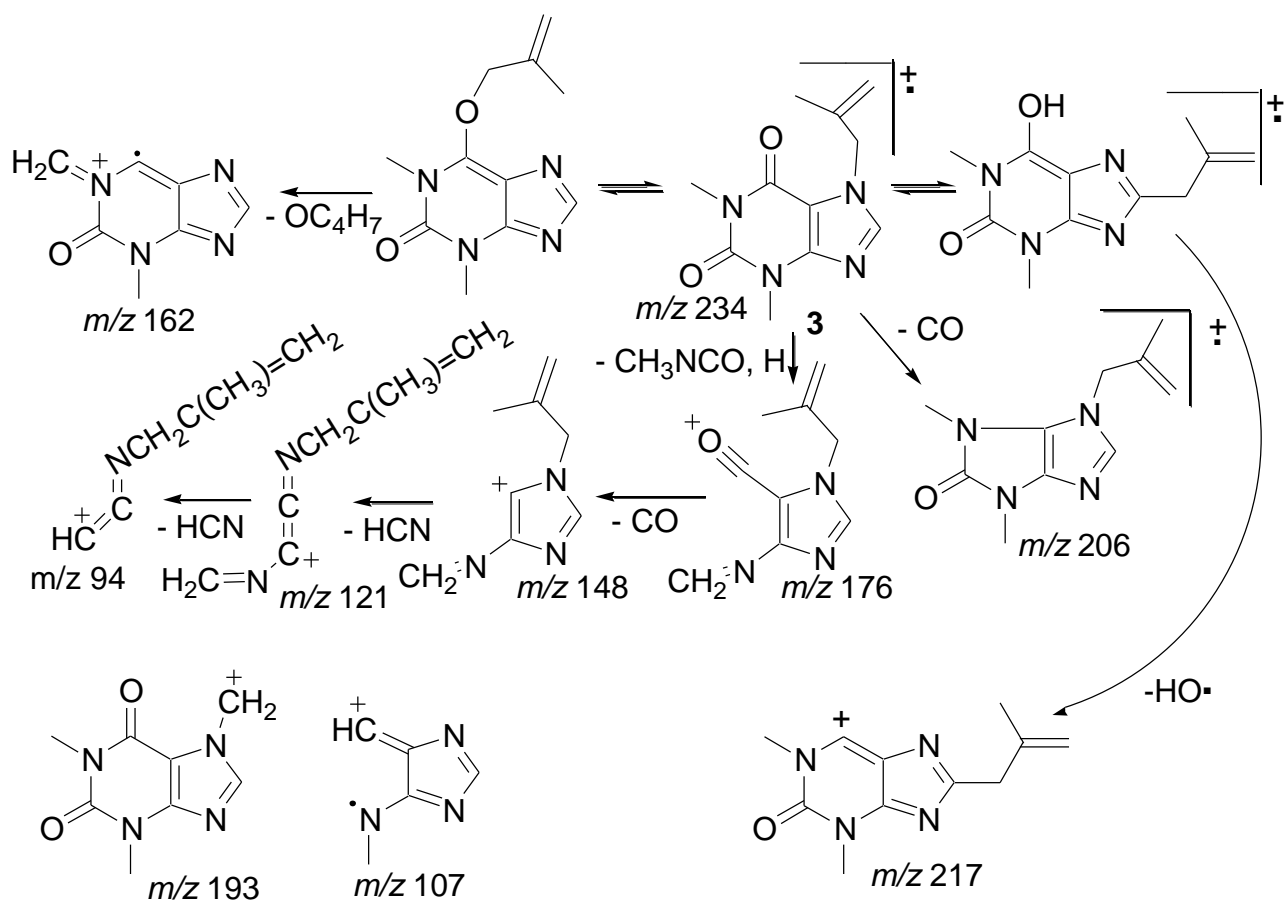


Схема 2.2 Фрагментация 7-(2-металлил)теофиллина (3)

Кроме того, было осуществлено взаимодействие соединения **1** с дихлоридиэтиловым эфиром при соотношении 1:1 в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ . В результате реакции была выделена смесь 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина (**6**) и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина (**7**). Очевидно, что эфир **7** является продуктом гидролиза соединения **6** (схема 2.3). Продукты реакции были идентифицированы с помощью хромато-масс спектрометрии (табл. 2.1).

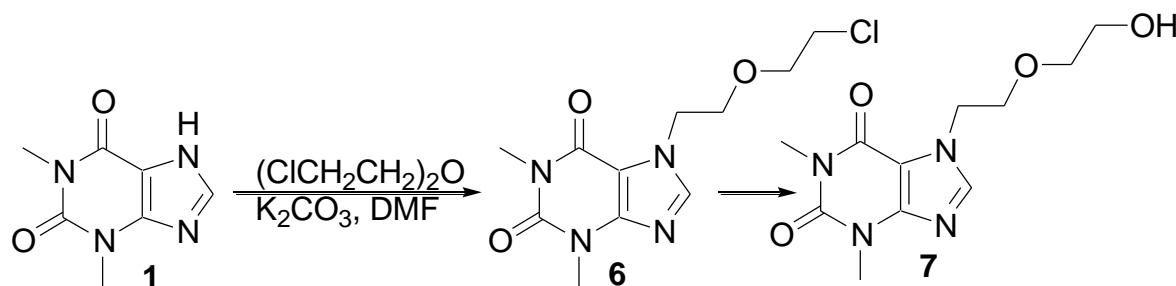


Схема 2.3 – Взаимодействие теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром

В масс-спектре эфира **6** наблюдается характерное для молекул с одним атомом хлора распределение изотопных пиков молекулярного иона в соотношении 3:1, присутствует пик с  $m/z$  251, обусловленный отрывом хлороводорода. Дальнейшее элиминирование CO приводит к образованию пика

с  $m/z$  223, который фрагментируется с отрывом метилизоцианата, CO и образованием катион-радикала с  $m/z$  166, что свидетельствует об устойчивости 2-(винилокси)этильного фрагмента. Об этом также свидетельствует образование катиона с  $m/z$  193 (схема 2.4).

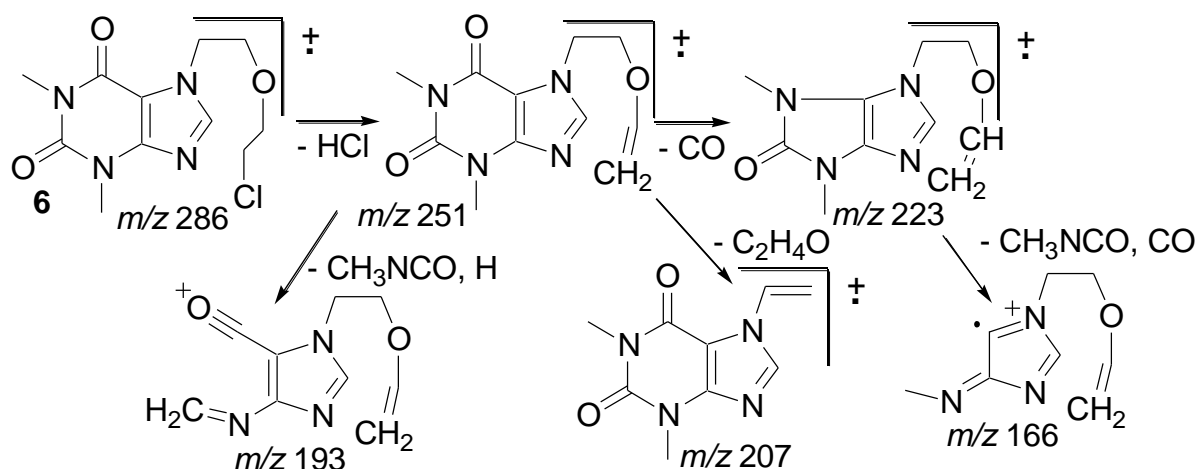


Схема 2.4 – Фрагментация 7-[2-(2-хлорэтокс)этил]теофиллина (6)

Фрагментация эфира **7** происходит аналогично фрагментации эфира **6**, в спектре присутствует пик с  $m/z$  251, свидетельствующий об элиминировании воды от молекулярного иона. Присутствуют пики с  $m/z$  223 и 207, обусловленные отрывом винильного и O-винильного радикалов, соответственно (схема 2.5).

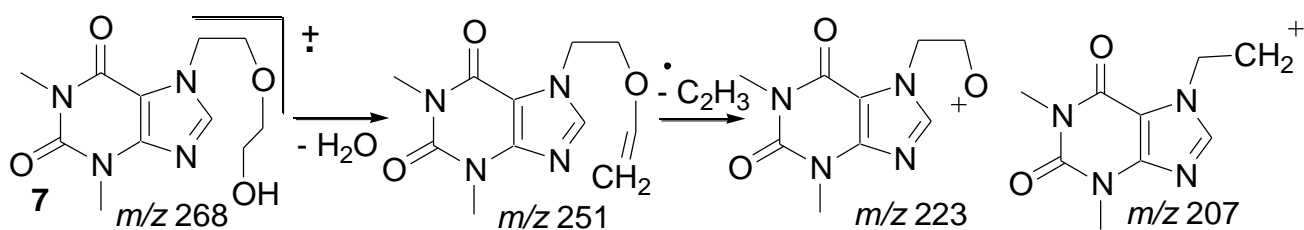


Схема 2.5. Фрагментация 7-[2-(2-гидроксиэтокс)этил]теофиллина (7)



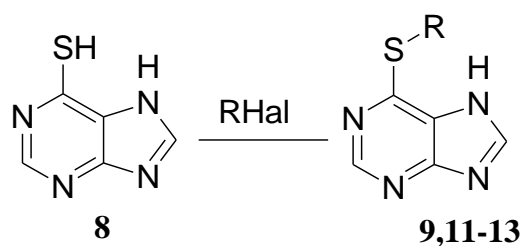
Таблица 2.1 – Фрагментация 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина (6) и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина (7)

6 C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	m/z	288 [M+2] <sup>+</sup>	286 [M] <sup>+</sup>	251 [M-HCl] <sup>+</sup>	223 [M-HCl-CO] <sup>+</sup>	207 [C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	I, %	3	10	6	12	33
	m/z	193 [C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	180 [C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	166 [C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>	151 [C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>	123 [C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>
	I, %	10	100	10	5	25
	m/z	109 [C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	95 [C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	81 [C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	67 [C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	54 [C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	I, %	15	37	11	13	17
	m/z	45 [C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O] <sup>+</sup>	42 [C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N] <sup>+</sup>			
I, %	20	19				
7 C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	m/z	268 [M] <sup>+</sup>	250 [M-H <sub>2</sub> O-H] <sup>+</sup>	223 [C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	207 [C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	193 [C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
	I, %	11	6	7	10	14
	m/z	180 [C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	166 [C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>	151 [C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>	123 [C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>	109 [C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	I, %	100	7	5	21	11
	m/z	95 [C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	81 [C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	67 [C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	45 [C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O] <sup>+</sup>	
I, %	36	10	12	50		
3 C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	m/z	235 [M+1] <sup>+</sup>	234 [M]	219 [M-CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	217 [M-OH] <sup>+</sup>	206 [M-CO] <sup>+</sup>
	I, %	15 (13)	100 (100)	8 (8)	25 (23)	13 (14)
	m/z	193 [M-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ] <sup>+</sup>	180 [M-C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> ] <sup>+</sup>	176 [C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>	162 [C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>	148 [C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
	I, %	24 (24)	5 (4)	7 (7)	10 (8)	16 (15)
	m/z	134 [C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	122 [C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O] <sup>+</sup>	121 [C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	107 [C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	94 [C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N] <sup>+</sup>
	I, %	10 (9)	20 (15)	10 (10)	8 (10)	32 (12)
	m/z	81 [C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	67 [C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>	55 [C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	53 [C <sub>2</sub> HN <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	42 [C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> N] <sup>+</sup>
I, %	33 (44)	35 (20)	85 (53)	33 (43)	25 (33)	

Таким образом, взаимодействием теофиллина с металлхлоридом впервые получен 7-(2-металлил)теофиллин, а реакцией с дихлордиэтиловым эфиром – смесь 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина, изучено поведение при электронной ионизации полученных соединений.

## 2.2 S-Алкилирование б-меркаптопурина

Как говорилось выше, алкилирование б-меркаптопурина приводит к образованию S-производных (схема 2.6).



**9** R = CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, **11** R = CH<sub>2</sub>-C≡CH, **12** R = CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4,  
**13** CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>

Схема 2.6 – Алкилирование 6-меркаптопурина

Впервые было осуществлено алкилирование 6-меркаптопурина (**8**) хлористым металлиллом, интересно, что в результате реакции помимо основного продукта 6-металлилсульфанилпурина (**9**) был получен 6-((2-метилпропен-1-ил)сульфанилпурин (**10**), что доказано методом ЯМР <sup>1</sup>H. На наш взгляд образование сульфида **10** происходит в результате частичной изомеризации металлилсульфида **9** в условиях проведения реакции (ДМФА, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 150°C) (схема 2.7).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H пропенилсульфида **10** присутствуют два синглета протонов метильных групп при 1.85 и 1.95 м.д., однопротонный сигнал протона SCH при 6.80 м.д. Протоны имидазольного и пиримидинового колец проявляются в виде двух синглетов при 8.48 и 8.70 м.д. соответственно (рис. 2.1).

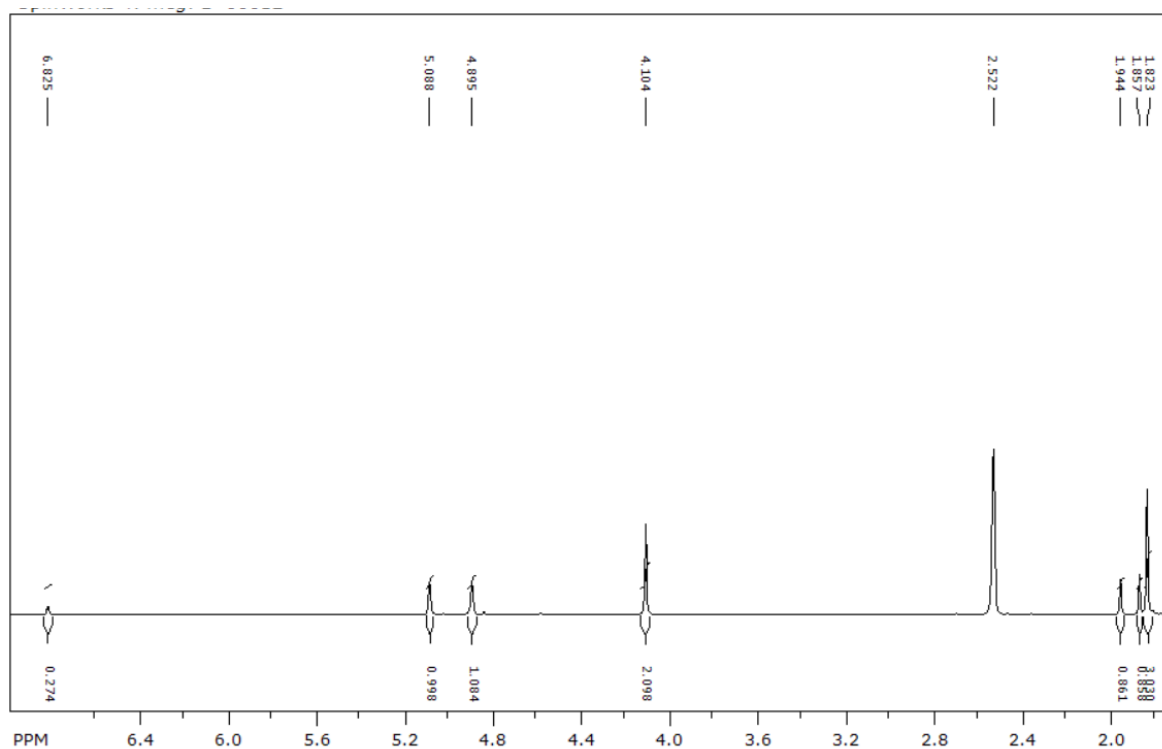


Рисунок 2.1 – Фрагмент спектра ЯМР <sup>1</sup>H смеси 6-металлилсульфанилпурина (**9**) и 6-((2-метилпропен-1-ил)сульфанил-7H-пурина (**10**))

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пропенилсульфида **9** протоны колец, как и в случае соединения **10**, проявились в слабом поле при 8.46 и 8.70 м.д., трехпротонный сигнал метильной группы – при 1.82 м.д. Концевые протоны металильного фрагмента проявились в виде двух однопротонных сигналов при 4.89 и 5.09 м.д., а сигнал  $\text{SCH}_2$  – в виде двухпротонного сигнала при 4.10 м.д.

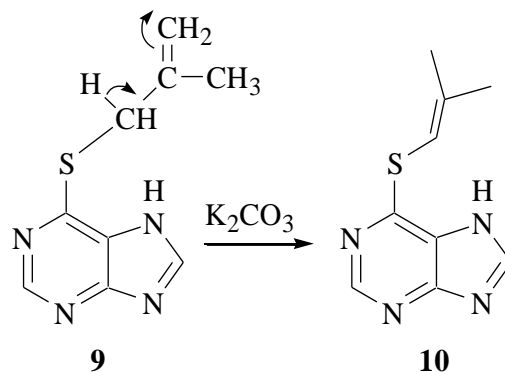


Схема 2.7 – Алкилирование 6-меркаптопурина хлористым металилом

В масс-спектре сульфида **9** присутствует пик молекулярного иона  $[\text{M}]^{+\bullet}$  с интенсивностью 8%, максимальной интенсивностью обладает пик с  $m/z$  191, обусловленный отрывом метильного радикала и образованием тиазолопуриновой системы (схема 2.8). Интенсивным является пик с  $m/z$  173, обусловленный отрывом радикала  $\text{SH}$  в результате образования катиона пирролпуриния (интенсивность пика: 26 %). В масс-спектре присутствуют пики с  $m/z$  119 и 55, свидетельствующие об образовании катионов пуриния и металила соответственно.

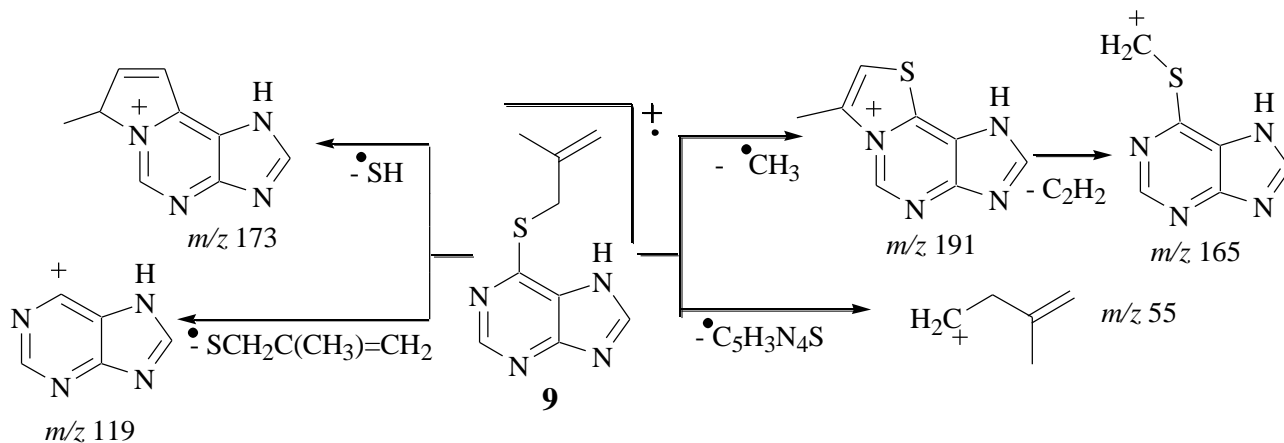


Схема 2.8 – Фрагментация 6-металилсульфанил-пурина (**9**)

Фрагментация сульфида **10** аналогична фрагментации соединения **9**, но различается по интенсивности пиков. Пик молекулярного иона имеет интенсивность 90%, что на наш взгляд обусловлено большей устойчивостью соединения с сопряженной двойной связью.

Взаимодействием пурина **8** с пропаргилбромидом в водно-спиртовой среде при комнатной температуре был синтезирован 6-пропаргилсульфанилпурин

(**11**) (схема 2.6), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. А.1). Ранее соединение **11** было получено в жидком аммиаке в присутствии амида натрия [73].

В масс-спектре пропаргилсульфида **11** присутствует пик молекулярного иона  $[\text{M}]^{+\bullet}$  (интенсивность 17%). Максимальной интенсивностью обладает пик с  $m/z$  39, являющийся пропаргил-катионом, пики с  $m/z$  119 и 92 обусловлены образованием катионов пурина и 5-цианоимидазолия (схема 2.9).

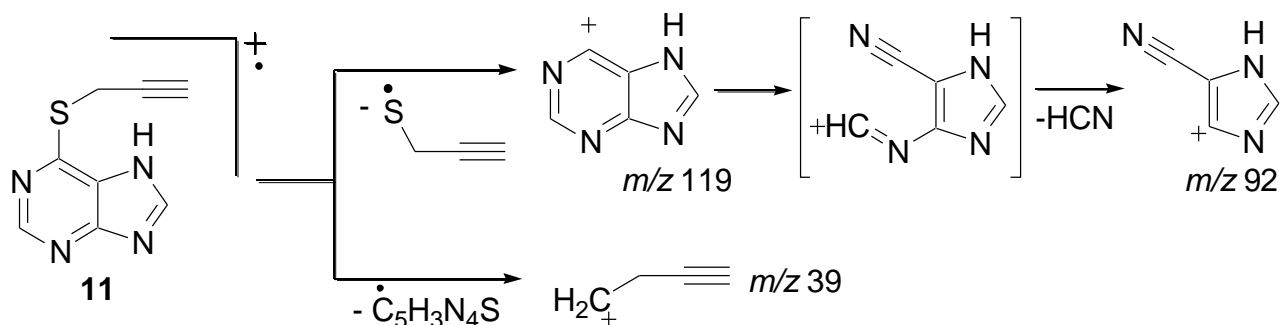


Схема 2.9 – Фрагментация 6-пропаргилсульфанил-пурина (**11**)

Взаимодействием пурина **8** с *n*-бром-фенацилбромидом получен 2-((пурин-6-ил)сульфанил)-1-(4-бромфенил)этанон (**12**) (см. схему 2.6).

Ранее соединение **12** было получено в работах [74,75]. Причем в работе [75] была получена смесь соединения **12** и *S*, *N*<sup>9</sup>-диалкильного производного в соотношении 4:1 реакцией в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия при комнатной температуре в течение 6 часов.

6-Бутенилсульфанилпурин (**13**) был получен нами впервые взаимодействием пурина **8** с бутенилбромидом в среде  $\text{KOH-H}_2\text{O-DMFA}$  при комнатной температуре (схема 2.6), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$ .

Протоны группы  $\text{SCH}_2$  сульфида **13** образуют двухпротонный триплет при 3.40 м.д., протоны метиленового фрагмента – сигнал в более сильном поле при 2.50 м.д., который слился с сигналом растворителя (ДМСО). Концевые протоны  $=\text{CH}_2$  проявляются в виде дублета дублетов в области 5.05-5.15 м.д., мультиплет  $\text{CH}=\text{}$  – в виде однопротонного мультиплета при 5.90 м.д (рис. 2.2).

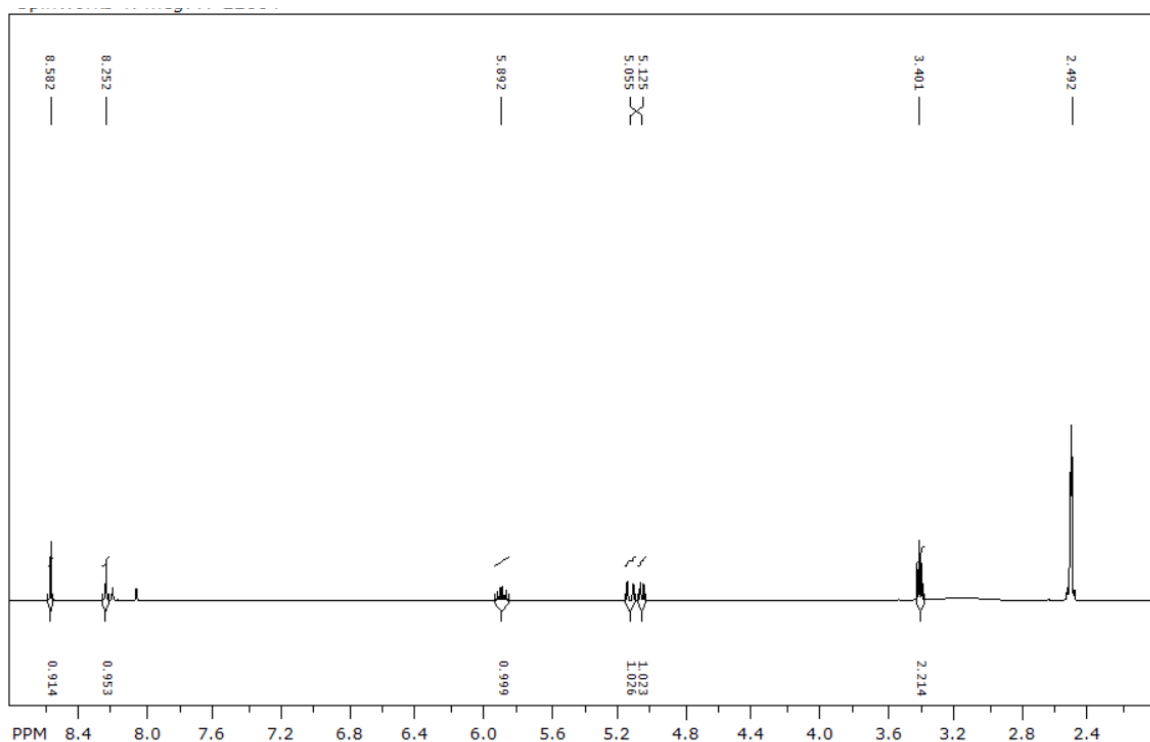


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6-бутенилсульфанилпурина (**13**)

Таким образом, взаимодействием 6-меркаптопурина с металлхлоридом впервые получены 6-металлилсульфанилпурин и 6-((2-метилпропен-1-ил)сульфанилпурин, реакцией с бутенилбромидом – 6-бутенилсульфанилпурин, что доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$  и хромато-масс-спектрометрии.

### 2.3 Функционализация пуриновой системы

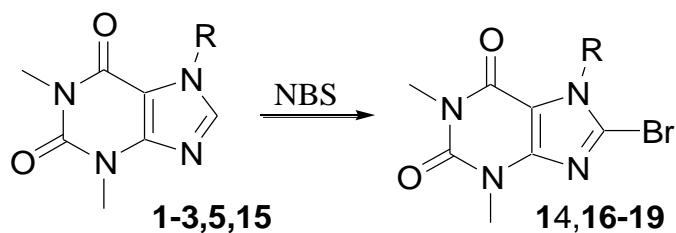
С целью поиска эффективных методов введения различных галогенов в молекулу ксантина **1** мы обратились к реакциям замещения при помощи N-бромсукцинимиды, галогенов и окислительному галогенированию.

В результате реакции ксантина **1** с NBS нами впервые получен 8-бром-теофиллин (**14**), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$ .

В спектре присутствуют два трехпротонных синглета метильных групп в сильном поле при 3,21 и 3,38 м.д., а также сигнал NH в слабом поле 14,34 м.д. Сигналы метильных групп исходного теофиллина должны проявляться при 3,24 и 3,44 м.д., а сигнал имидазольного кольца при 7.98 м.д.

8-Бром-кофеин (**16**) был получен нами взаимодействием кофеина (**15**) с N-бромсукцинимидом по известной методике [24] (схема 2.10). Соединение **16** также было получено взаимодействием ксантина **15** с бромом в уксусной кислоте.

Аналогично были синтезированы 7-аллил-, 7-металлил- и 7-(*n*-бромфенацил)-8-бром-теофиллины **17–19** взаимодействием ксантинов **2,3,5** с NBS.



R = H (**1,14**), CH<sub>3</sub> (**15,16**), CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (**2**), CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> (**3**), CH<sub>2</sub>-CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4 (**5**)

Схема 2.10 – Взаимодействие теofilлина и кофеина с N-бромсукцинимидом

При попытке проведения реакции замещения протона в 8 положении пуринового кольца с помощью взаимодействия кофеина с иодом был выделен легко разрушающийся под действием воды комплекс **20** (2.11).

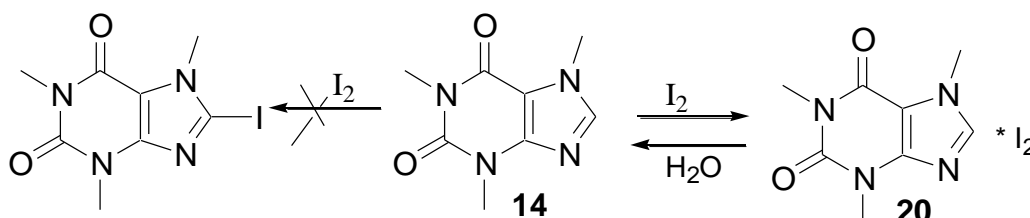


Схема 2.11 – Взаимодействие кофеина с иодом

Из литературных данных известно, что тиолы можно получать взаимодействием галогензамещенных соединений с тиомочевинной. Полученная соль алкилизотиурония разлагается под действием щелочи с образованием алкантиолята щелочного металла, который при подкислении превращается в тиол. Нами было осуществлено взаимодействие 8-бром-теofilлина с тиомочевинной в дихлорметане, теоретически реакция протекает по следующему механизму:

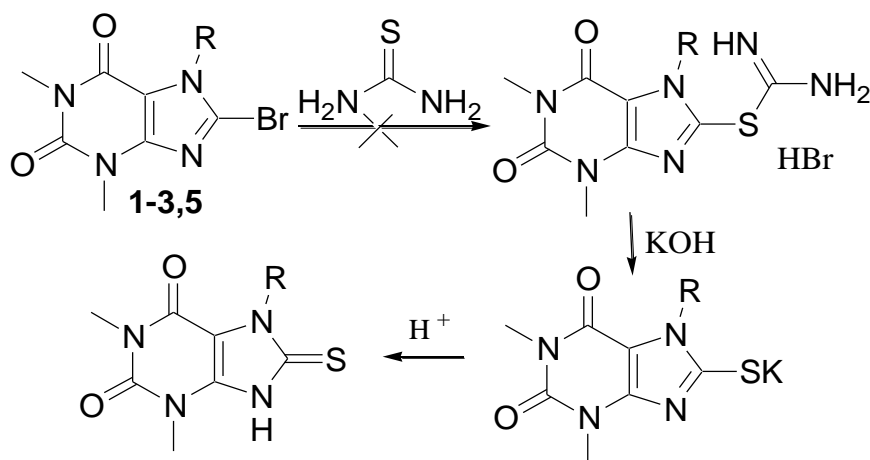


Схема 2.12 – Механизм замещения брома на меркаптогруппу

Нами в результате реакций производных **14,16–19** с тиомочевинной были выделены только исходные 8-бромксантины.

В результате реакции ксантина **14** с соляной и бромоводородной кислотами в присутствии перекиси водорода были выделены продукты протонирования гетероатома азота с образованием галогенидов **21**, **22** (схема 2.13). Об образовании этих продуктов свидетельствует изменением температуры плавления, растворимости. При этом в спектре ХМС продукта взаимодействия кофеина с бромоводородной кислотой в присутствии перекиси водорода обнаружен пик исходного соединения, что говорит об элиминировании молекулы  $\text{HBr}$  в процессе съемки масс-спектра (рис. 2.3).

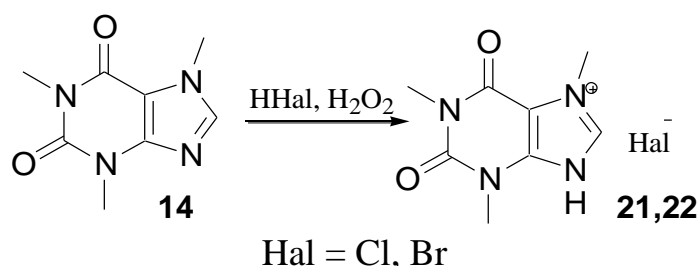


Схема 2.13 – Взаимодействие кофеина с галогеноводородными кислотами

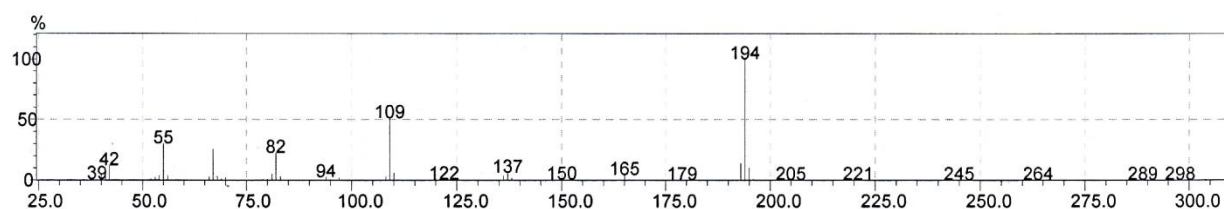


Рисунок 2.3 – Масс-спектр кофеина

Взаимодействием 8-бром-замещенного ксантина **16** с метилатом натрия в метаноле был получен 8-метокси кофеин (**23**), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$ . В спектре отсутствует сигнал протона в 8 положении пуриновой системы, но присутствует трехпротонный синглет метильной группы в сильном поле (схема 2.14).

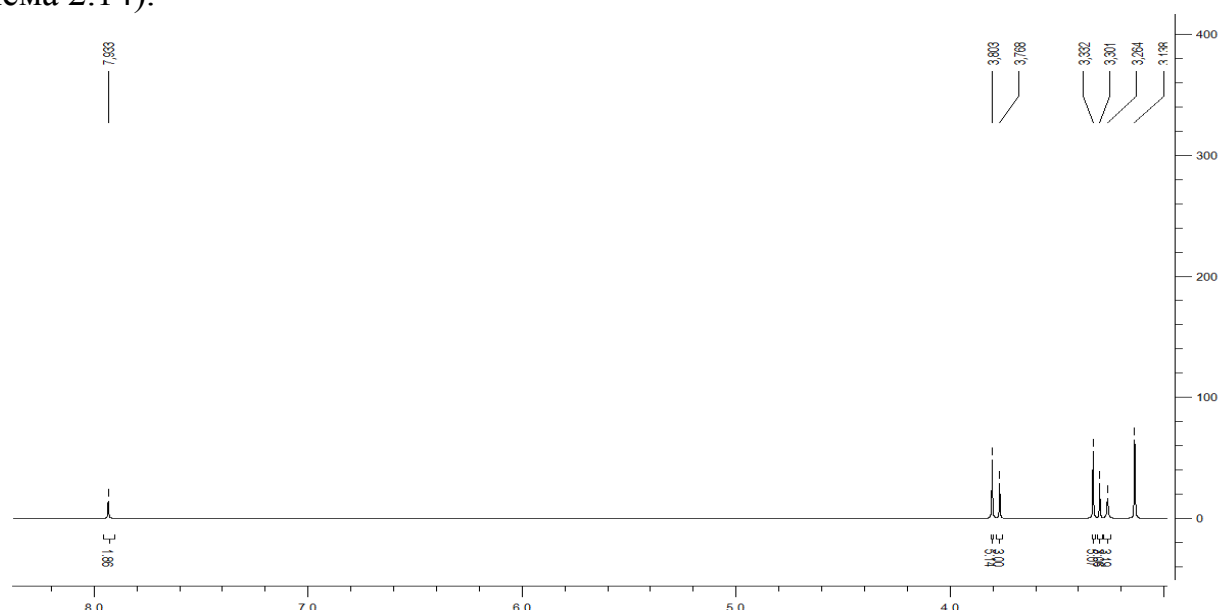


Рисунок 2.4 Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  8-метокси кофеина

Аналогично при взаимодействии ксантина **16** с аллилатом натрия в аллиловом спирте был выделен 8-аллилокси кофеин (**24**).

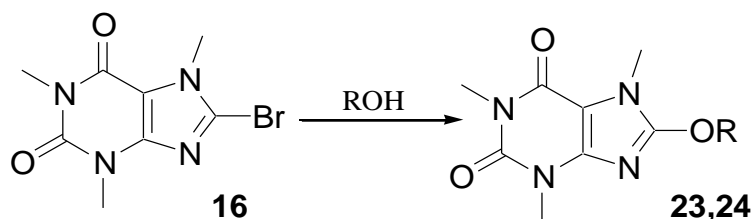


Схема 2.14 – Синтез 8-алкилокси кофеинов

Таким образом, взаимодействием теofilлина и его N<sup>7</sup>-замещенных производных с NBS впервые получены 8-бромтеofilлины, доказано, что реакция кофеина с галогеноводородными кислотами приводит к образованию гидрогалогенидов, реакцией 8-бромкофеина с алкоголятами натрия в спиртах синтезированы 8-алкилокси кофеины.

#### 2.4 Взаимодействие S-аллильных и бутенильных производных замещенных пуринов с галогенами

Как уже обсуждалось в литературном обзоре, взаимодействие 6-аллилсульфанилпурина с галогенами приводит к аннелированию тиазолопуриновой системы.

Нами было осуществлено взаимодействие металилсульфида **9** с иодом при соотношении 1:2 в уксусной кислоте, в результате был выделен триидид 7-(иодметил)-7-метил-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**25**), который при обработке иодидом натрия в ацетоне переходит в иодид 7-(иодметил)-7-метил-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**26**) (схема 2.15), что доказано методом ЯМР <sup>1</sup>H (рис. 2.4).

Взаимодействие соединения **9** с бромом было осуществлено при эквимольном соотношении реагентов в уксусной кислоте, в результате был сразу получен бромид 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**27**) (рис. А.3).

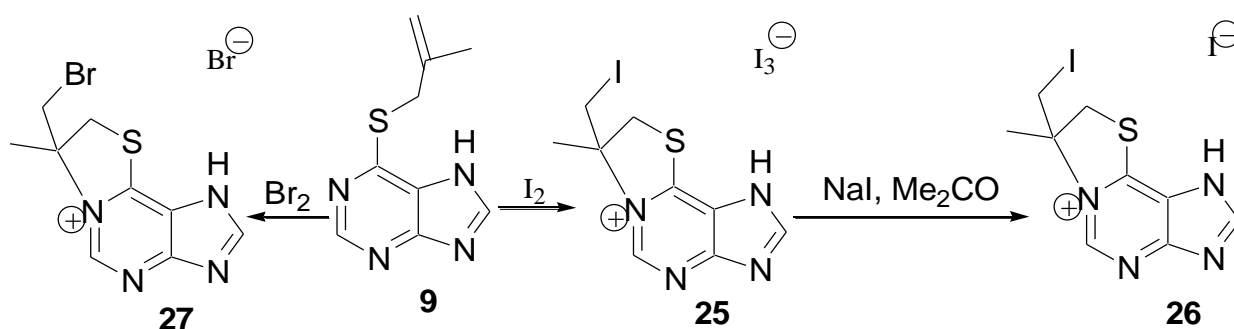


Схема 2.15 – Галогенциклизация 6-(2-металил)сульфанилпурина (**9**)



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **26,27** происходит смещение сигналов пуриновой системы в более слабое поле, что на наш взгляд связано с появлением в системе положительного заряда. В спектрах присутствуют трехпротонные синглеты метильных групп при 2.04–2.06 м.д., а также двухпротонные сигналы  $\text{SCH}_2$  при 4.10–4.17 и 4.35–4.49 м.д.

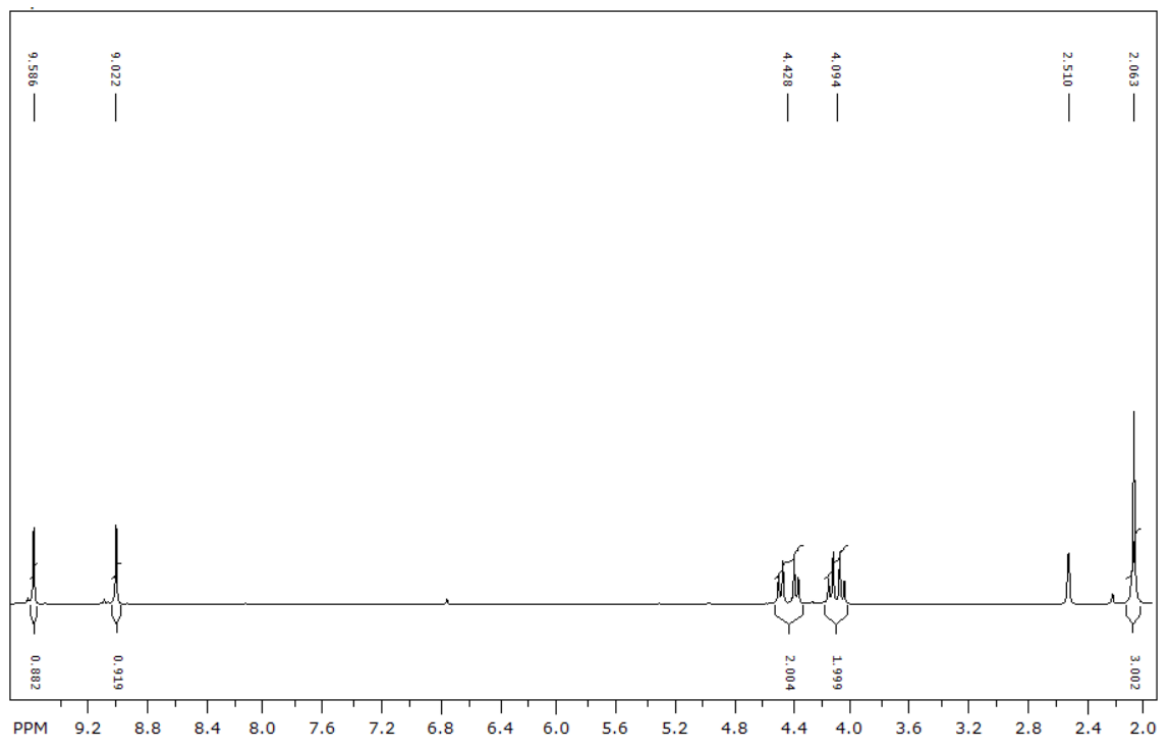


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 7-(иодметил)-7-метил -7,8-дигидро-1*H*-тиазоло [2,3-*i*]пуриния-6 (**26**)

Кроме того, нами было осуществлено взаимодействие пропаргилсульфида **11** с иодом при соотношении 1:2 в уксусной кислоте, в результате реакции был получен трииодид 7-(иодметилен)-7,8-дигидро-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**28**), который при взаимодействии с иодидом натрия в ацетоне образует иодид 7-(иодметилен)-7,8-дигидро-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**29**) (схема 2.16) (рис.2.5).

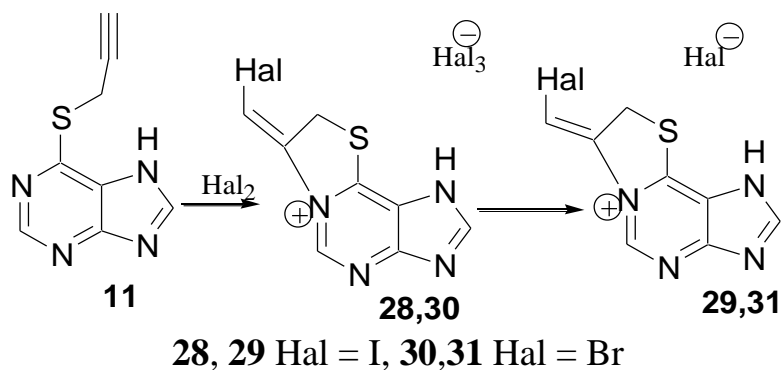


Схема 2.16 – Галогенирование 6-пропаргилсульфанилпурина (**11**)

Реакцией пропаргилсульфида **11** с бромом при соотношении 1:2 в уксусной кислоте был получен трибромид 7-(бромметилен)-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**30**), который при обработке ацетоном переходит в бромид 7-(бромметилен)-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**31**) (рис. А.4).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  галогенидов **29** и **31**, как и в случае солей **26–27**, происходит смещение сигналов пуриновой системы в слабое поле. Протоны группы  $\text{SCH}_2$  проявились в виде двухпротонных сигналов при 4.65–4.73 м.д., а сигналы  $=\text{CHBr}$  – в виде однопротонных сигналов в слабом поле при 8.10–8.20 м.д.

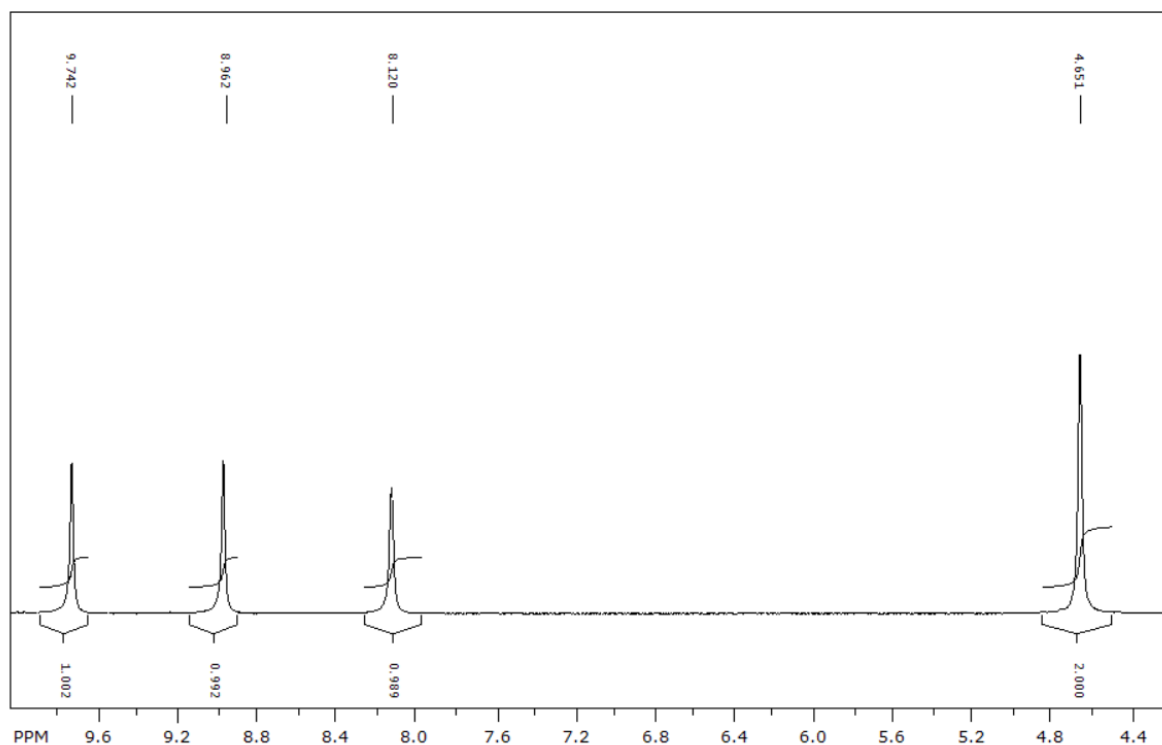


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 7-(иодметилен)-7,8-дигидро[2,3-*i*]пуриния (**29**)

При взаимодействии 6-бутенилсульфанилпурина (**13**) с двухкратным избытком иода был выделен трииодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**32**). При обработке соединения **32** иодидом натрия в ацетоне был выделен иодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**33**) (схема 2.17), что доказано методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 2.6).

В спектре иодида **33** наблюдается сдвиг протонов пуриновой системы в слабое поле. Протоны  $\text{SCH}_2$  и  $\text{CH}_2\text{I}$  проявляются при 3.50 и 3.75 м.д. соответственно, однопротонный мультиплет  $\text{NCH}$  – при 5.42 м.д.

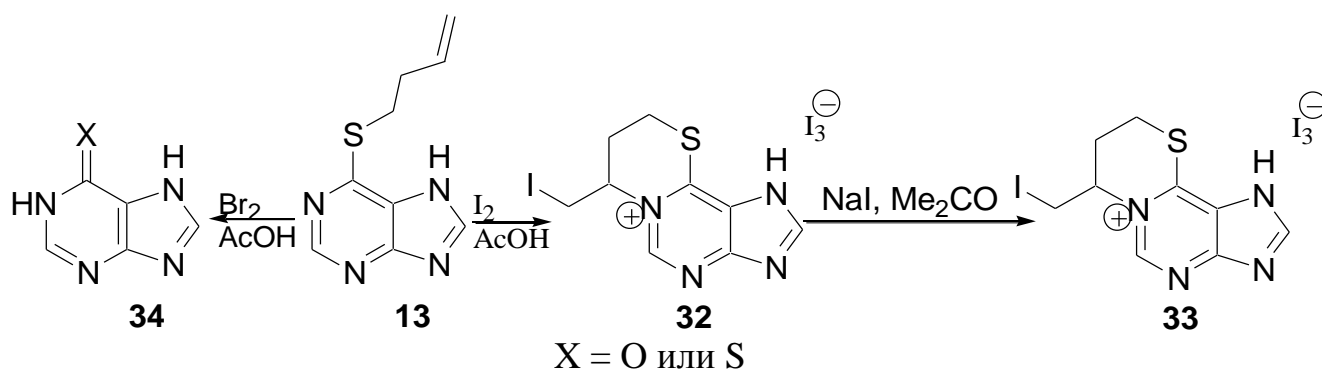


Схема 2.17 – Галогенциклизация 6-бутенилсульфанилпурина (**13**)

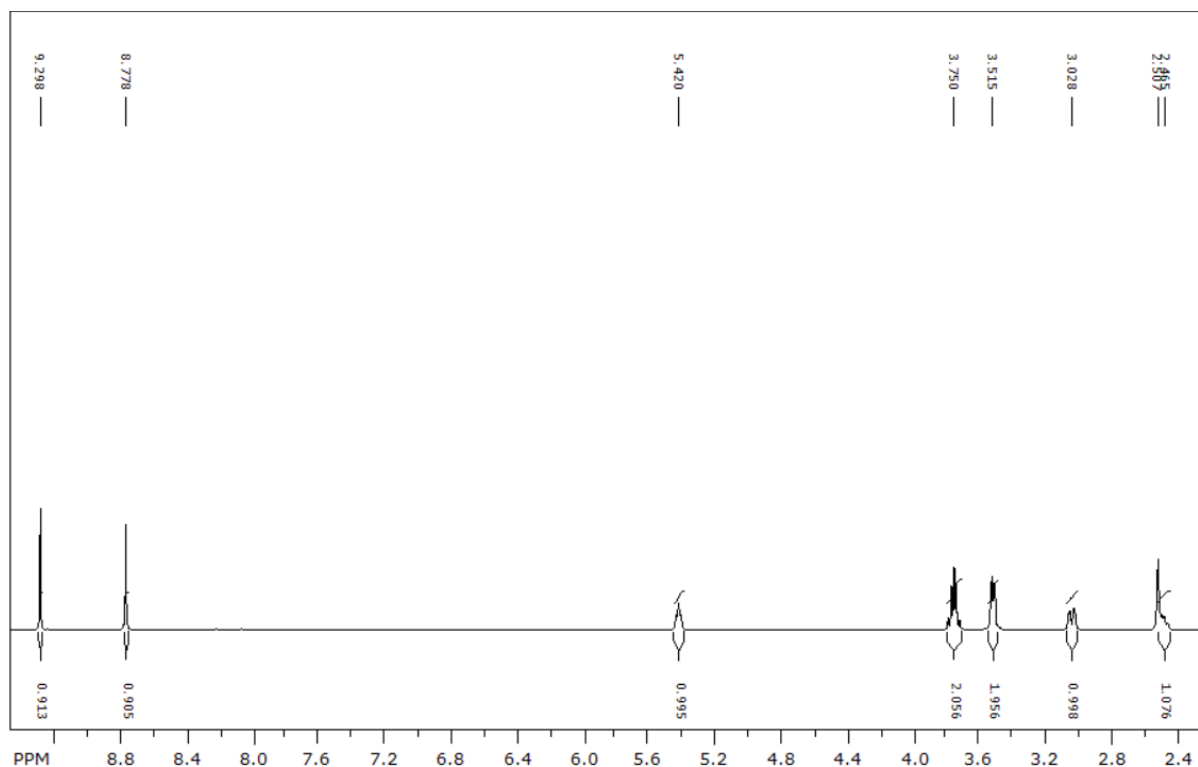


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  иодида 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пурина (**33**)

Интересно, что взаимодействие сульфида **13** с бромом в уксусной кислоте приводит к гидролизу с образованием соединения **34**, что подтверждено методом ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. А.5).

Нами было осуществлено взаимодействие бромида **26** с *S*-натриевой солью 6-метил-2-тиоурацила, теоретически реакция должна была пройти с образованием соединения **35**, методом ЯМР  $^1\text{H}$  было доказано, что реакция не прошла и в реакционной среде остается исходное соединение **26** (схема 2.18) (рис. А.6).

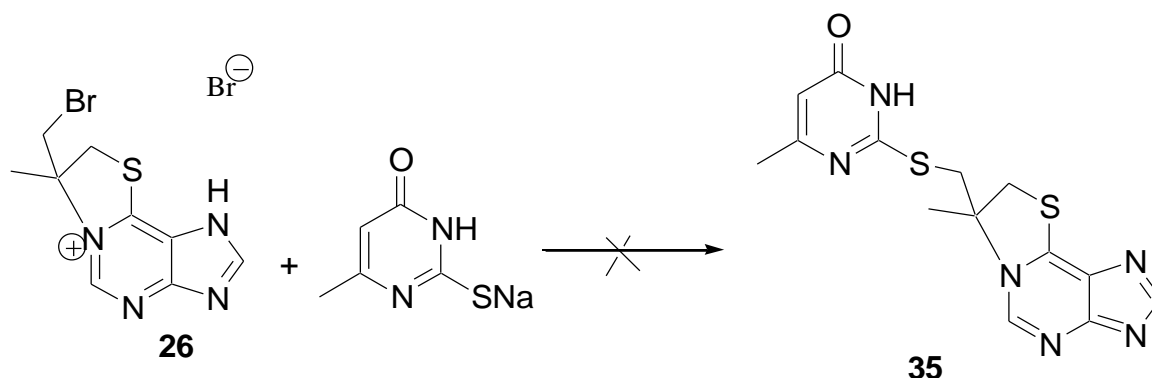


Схема 2.18 – Взаимодействие бромида 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидроthiazolo[2,3-*i*]пуриния (**26**) с S-натриевой солью 6-метил-2-тиоурацила

По аналогии с литературными данными [55] взаимодействием бромида 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**36**) с пиперидином был получен *N*-[5-(4,4-диметил-1,3-тиазин-2-ил)имидазол-4-ил]-1-(пиперидин-1-ил)метанимин (**37**) (схема 2.19).

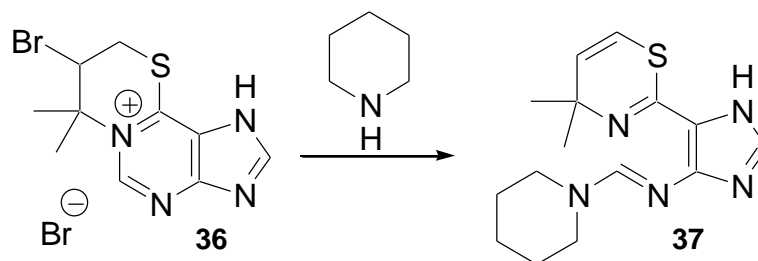


Схема 2.19 – Взаимодействие бромида 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**36**) с пиперидином

Циклизация кетона **12** ранее была осуществлена в работе [74], где на первой стадии осуществлялось восстановление карбонильной функции до гидроксильной взаимодействием с тетрагидраборатом натрия, а далее ее замещение на атом хлора тионилхлоридом, в результате реакции происходило аннелирование thiazolo[2,3-*i*]пуриновой системы. В других работах [50,76] доказано, что циклизация  $\beta$ -оксоарилсульфанилпуринов в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты и уксусного ангидрида приводит к образованию [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пуринов.

Нами была осуществлена циклизация кетона **12** по методике [76] и в результате реакции получен 7-(4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин (**38**), что доказано при помощи ЯМР  $^1\text{H}$  (схема 2.20). В спектре присутствуют два однопротонных сигнала пуриновой системы при 7.93 и 10.0 м.д., а также сигналы ароматического кольца в области 7.60–8.00 м.д. (рис. 2.7). Однопротонный сигнал тиазинового кольца проявился при 7.43 м.д., что согласуется с литературными данными [76], где такой протон проявлялся в области 7.30–7.90 м.д.

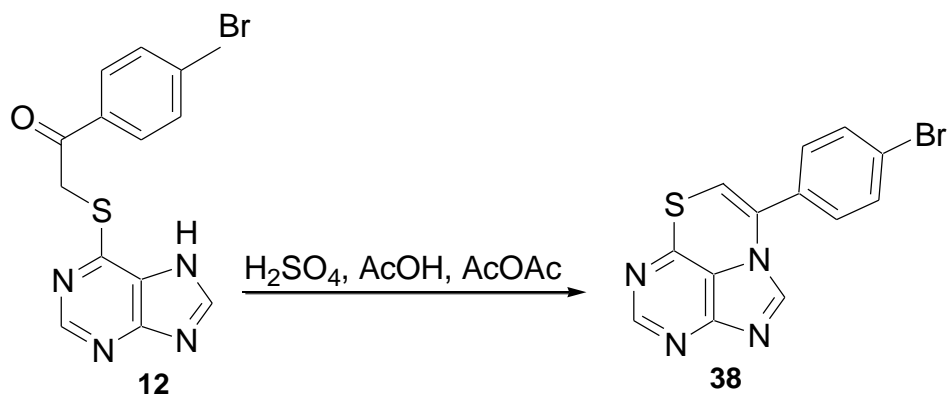


Схема 2.20 – Циклизация 2-((пурин-6-ил)сульфанил)-1-(4-бромфенил)этанона (12)

Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-(4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурина (38)

Нами было осуществлено взаимодействие теofilлина **2** с бромом, теоретически реакция могла привести к аннелированию оксазинопуриниевой системы **39**, но в результате реакции был выделен продукт присоединения по двойной связи 7-(2,3-Дибромпропил)теofilлин (**40**), что доказано методом ХМС.

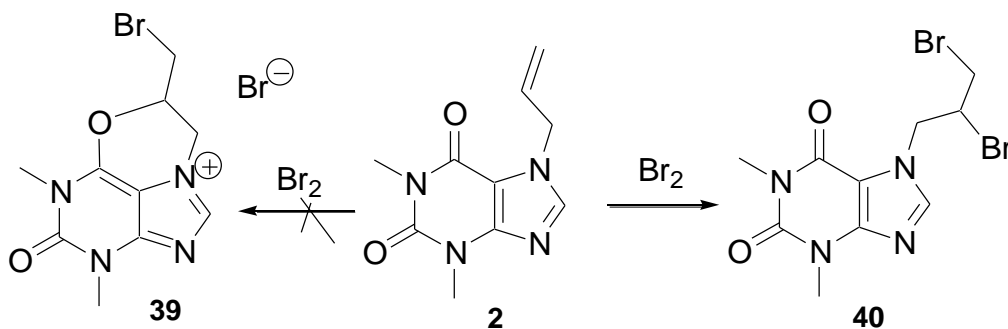


Схема 2.21 – Алкилирование теofilлина

Таким образом, взаимодействием 6-(2-металлил)сульфанилпурина с галогенами получены галогениды 7-(галогенметил)-7-метил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния, 6-пропаргилсульфанилпурина с галогенами – галогениды 7-(галогенметил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния, 6-бутенилсульфанилпурина с иодом – иодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния. Реакция бутенилсульфида с бромом в уксусной кислоте приводит к гидролизу. *N*-[5-(4,4-Диметил-1,3-тиазин-2-ил)имидазол-4-ил]-1-(пиперидин-1-ил)метанимин получен взаимодействием бромидом 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния с пиперидином, 7-(4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин – циклизацией 2-((пурин-6-ил)сульфанил)-1-(4-бромфенил)этанона под действием кислот, а 7-(2,3-Дибромпропил)теofilлин – реакцией 7-аллилтеofilлина с бромом.

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1 N-Алкилирование теофиллина

**7-(2-Металлил)теофиллин (3).** В 10 мл ДМФА растворить 0,36 г (0,002 моль) теофиллина и 0,41 г (0,003 моль) безводного карбоната калия при нагревании. Затем добавить 0,20 мл (0,002 моль) аллибромида и нагревать в течение 6 ч на водяной бане с обратным холодильником, охладить раствор, отфильтровать и испарить растворитель. Выход: 70%.  $T_{пл} = 72-74$  °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.д., J/Гц): 1,69 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,21 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3,43 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4,54 (1H, с, =CHN), 4,87 (1H, с, =CHN), 4,84 (2H, с NCH<sub>2</sub>), 8,08 (1H, с, Н-8). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 235 (15)  $[M + 1]^+$ , 234 (100)  $[M]^+$ , 219 (8)  $[M-CH_3]^+$ , 217 (25)  $[M-OH]^+$ , 206 (13)  $[M-CO]^+$ , 193 (24)  $[M-C_3H_5]^+$ , 180 (5)  $[C_7H_8N_4O_2]^+$ , 176 (7)  $[C_9H_{10}N_3O]^+$ , 162 (10)  $[C_7H_7N_4O]^+$ , 148 (16)  $[C_8H_{10}N_3]^+$ , 134 (10)  $[C_7H_8N_3]^+$ , 122 (20)  $[C_5H_4N_3O]^+$ , 121 (10)  $[C_7H_9N_2]^+$ , 107 (8)  $[C_5H_5N_3]^+$ , 94 (32)  $[C_6H_8N]^+$ , 81 (33)  $[C_3H_3N_2]^+$ , 67 (35)  $[C_5H_7]^+$ , 55 (85)  $[C_2H_3N_2]^+$ , 53 (33)  $[C_2HN_2]^+$ , 42 (25)  $[C_2H_4N]^+$ .

**Взаимодействие теофиллина с 2,2'-дихлордиэтиловым эфиром.** В 10 мл ДМФА растворить 0,36 г (0,002 моль) теофиллина и 0,41 г (0,003 моль) безводного карбоната калия при нагревании. Затем добавить 0,23 мл (0,002 моль) 2,2'-дихлордиэтилового эфира и нагревать в течение 8 ч на водяной бане с обратным холодильником, охладить раствор, отфильтровать и испарить растворитель. Остаток обработать ацетонитрилом и отфильтровать. После испарения ацетонитрила остается смесь 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина (6) и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина (7). Общий выход: 67 %.

**7-[2-(2-Хлорэтокси)этил]теофиллин (6).** Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 288 (3)  $[M + 2]^+$ , 286 (10)  $[M]^+$ , 251 (6)  $[M - HCl]^+$ , 223 (12)  $[M - HCl - CO]^+$ , 207 (33)  $[C_9H_{10}N_4O_2]^+$ , 193 (10)  $[C_9H_{11}N_3O_2]^+$ , 180 (100)  $[C_7H_8N_4O_2]^+$ , 166 (10)  $[C_8H_{12}N_3O]^+$ , 151 (5)  $[C_6H_7N_4O]^+$ , 123 (25)  $[C_5H_5N_3O]^+$ , 109 (15)  $[C_5H_7N_3]^+$ , 95 (37)  $[C_4H_5N_3]^+$ , 81 (11)  $[C_4H_5N_2]^+$ , 67 (13)  $[C_3H_3N_2]^+$ , 54 (17)  $[C_2H_3N_2]^+$ , 45 (20)  $[C_2H_5O]^+$ , 42 (19)  $[C_2H_4N]^+$ , 66 (11), 65 (11), 55 (6)  $[C_4H_6]^+$ , 53 (12), 45 (10).

**7-[2-(2-Гидроксиэтокси)этил]теофиллина (7).** Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн.}$ , %): 268 (11)  $[M]^+$ , 250 (6)  $[M-H_2O-H]^+$ , 223 (7)  $[C_{10}H_{14}N_4O_2]^+$ , 207 (10)  $[C_9H_{10}N_4O_2]^+$ , 193 (14)  $[C_9H_{11}N_3O_2]^+$ , 180 (100)  $[C_7H_8N_4O_2]^+$ , 166 (7)  $[C_8H_{12}N_3O]^+$ , 151 (5)  $[C_6H_7N_4O]^+$ , 123 (21)  $[C_5H_5N_3O]^+$ , 109 (11)  $[C_5H_7N_3]^+$ , 95 (36)  $[C_4H_5N_3]^+$ , 81 (10)  $[C_4H_5N_2]^+$ , 67 (12)  $[C_3H_3N_2]^+$ , 45 (50)  $[C_2H_5O]^+$ .

#### 3.2 S-Алкилирование 6-меркаптопурина

**Алкилирование 6-меркаптопурина хлористым металлиллом.** К раствору 276 мг (2 ммоль) безводного карбоната калия в 10 мл ДМФА добавляли 300 мг (1.8 ммоль) 6-меркаптопурингидрата, смесь нагревали на коолбонагревателе в

течение 30 минут. К полученному раствору добавили раствор 0.19 мл (2 ммоль) металлилхлорида в 1 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали на колбонагревателе в течение 2 ч. После испарения растворителя промыли остаток водой. Выход смеси: 155 мг (42 %),

**6-Металлилсульфанилпурин (9).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.858 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.944 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.82 с (1H,  $\text{SCH}=\text{}$ ), 8.48 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 8.70 с (1H,  $\text{H}^2$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 206 (8)  $[M]^+$ , 205 (6)  $[M - \text{H}]^+$ , 192 (11), 191 (100)  $[M - \text{CH}_3]^+$ , 173 (27)  $[M - \text{SH}]^+$ , 165 (13)  $[M - \text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 158 (10), 147 (6), 134 (7), 125 (6), 120 (8), 119 (9)  $[M - \text{SCH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2]$ , 97 (6), 93 (28), 92 (9)  $[\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4]^+$ , 71 (7), 70 (12), 66 (11), 65 (11), 55 (6)  $[\text{C}_4\text{H}_6]^+$ , 53 (12), 45 (10).

**6-((2-Метилпропен-1-ил)сульфанилпурин (10).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.82 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.10 с (2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4.89 и 5.08 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 8.46 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 8.70 с (1H,  $\text{H}^2$ ).

**6-Пропаргилсульфанилпурин (11).** К раствору 112 мг (2 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды добавляли 340 мг (2 ммоль) 6-меркаптопурингидрата и раствор 0.16 мл (2 ммоль) пропаргилбромида в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 330 мг (87%), серый порошок, т.пл. 180–182 °С (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.15 т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  2.5 Гц), 4.23 д (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  2.7 Гц), 8.48 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 8.74 с (1H,  $\text{H}^2$ ), 13.59 с (1H,  $\text{NH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 190 (17)  $[M]^+$ , 119 (5)  $[M - \text{SCH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}]^+$ , 97 (5), 93 (11), 92 (6)  $[\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4]^+$ , 72 (10), 71 (13), 70 (24), 69 (14), 66 (17), 65 (14), 53 (14), 45 (31), 44 (6), 40 (9), 39 (100)  $[\text{C}_3\text{H}_3]^+$ , 38 (52), 37 (18).

**2-((7H-Пурин-6-ил)сульфанил)-1-(4-бромфенил)этанон (12).** К раствору 50 мг (1 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды добавляли 169 мг (1 ммоль) 6-меркаптопурингидрата, К полученному раствору добавили 278 мг (1 ммоль) 4-бромфенацилбромида в 1 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. После испарения растворителя промыли остаток водой. Выход 160 мг (99%), серый порошок, т.пл. 217–218 °С.

**6-Бутенилсульфанилпурин (14).** К раствору 84 мг (1.5 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды добавляли 253 мг (1 ммоль) 6-меркаптопурингидрата, смесь перемешивали в течение 10 минут на магнитной мешалке. К полученному раствору добавили 10 мл ДМФА и раствор 0.16 мл (1 ммоль) бутенилбромида в 1 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. После испарения растворителя промыли остаток водой. Выход 180 мг (87%), серый порошок, т.пл. 142–143 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.49 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 т (2H,  $\text{SCH}_2$ ,  $J$  7.2, 7.4, 14.5 Гц), 5.05–5.13 м (2H,  $=\text{CH}_2$ ,  $J$  1.9, 1.8, 1.8, 1.6, 5.5, 4.7, 4.3, 4.2 Гц), 5.89 м (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  7.2, 27.6, 40.8 Гц), 8.25 с (1H,  $\text{H}^8$ ), 8.58 с (1H,  $\text{H}^2$ ).

### 3.3 Функционализация пуриновой системы

**8-Бром-теофиллин (14).** К раствору 0,724 г (4 ммоль) теофиллина и 1.408 г (8 ммоль) N-бромсукцинимиды в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили 5 мл воды,

полученную смесь перемешивали в течение 5 дней. Добавили 2М раствор NaOH до обесцвечивания раствора, отделили органической слой, промыли его водой и раствором сульфата натрия, растворитель испарили. Выход 449 мг (74%), серый порошок, т.пл. 290 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ -3), 3.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ -1), 14.34 с (1H, NH).

**8-Бром-кофеин (16).** К раствору 194мг (1 ммоль) кофеина в 7 мл ледяной уксусной кислоты добавили 1 мл (2 ммоль) брома, оставили при комнатной температуре на 6 часов. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 83 мг (55%), т.пл. 160–165 °С.

**7-Аллил-8-бром-теофиллин (17).** К раствору 351 мг (1 ммоль) 7-аллилтеофиллина и 268 мг (1.5 ммоль) N-бромсукцинимиды в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили 5 мл воды, полученную смесь перемешивали в течение 12 часов. Добавили 2М раствор NaOH до обесцвечивания раствора, отделили органической слой, промыли его водой и раствором сульфата натрия, растворитель испарили. Выход 665 мг (83%), т.пл. 168–169 °С.

**7-Металлил-8-бром-теофиллин (18).** К раствору 351мг (1.5 ммоль) 7-металлилтеофиллина и 267 мг (1.5 ммоль) N-бромсукцинимиды в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили 5 мл воды, полученную смесь перемешивали в течение 12 дней. Добавили 2М раствор NaOH до обесцвечивания раствора, отделили органической слой, промыли его водой и раствором сульфата натрия, растворитель испарили. Выход 635 мг (93%), т.пл. 190–195 °С.

**7-(*n*-Бромфенацил)-8-бром-теофиллины (19).** К раствору 350 мг (1 ммоль) 7-(*n*-бромфенацил)теофиллина и 165 мг (1.5 ммоль) N-бромсукцинимиды в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили 5 мл воды, полученную смесь перемешивали в течение 5 часов. Добавили 2М раствор NaOH до обесцвечивания раствора, отделили органической слой, промыли его водой и раствором сульфата натрия, растворитель испарили. Выход 151 мг (60%), т.пл. 142–143 °С.

**Комплекс кофеина с иодом (20).** К раствору 204 мг (1 ммоль) кофеина в 7 мл ледяной уксусной кислоты добавили 172 мг (26 ммоль) иода, оставили при комнатной температуре на 6 часов. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 110мг (88%), т.пл. 187–190 °С.

**Хлорид 1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,9-тетрагидро-пурина (21).** Раствор 194 мг (1ммоль) кофеина в 7 мл концентрированной соляной кислоты оставили при комнатной температуре на 2 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 72 мг (80%), т.пл. 142–143 °С.

**Бромид 1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,9-тетрагидро-пурина (22).** Раствор 194 мг (1 ммоль) кофеина в 7 мл концентрированной бромоводородной кислоты оставили при комнатной температуре на 2 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 232 мг (77%), т.пл. 186-188 °С.

**8-Метоксикофеин (23).** К 120 мг (1 ммоль) 8-бром-кофеина, добавили 1 ммоль Na в 5 мл  $\text{CH}_3\text{OH}$  оставили нагреваться с обратным холодильником на 2 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 170 мг (94%), т.пл. 176-180 °С.



**8-Аллилокси кофеин (24).** К 120 мг (1 ммоль) 8-бром-кофеина, добавили добавили 1 ммоль Na в 5 мл аллилового спирта оставили нагреваться с обратным холодильником на 2 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 140 мг (70%), т.пл. 154-156°C.

3.4 Взаимодействие S- и N- аллильных и бутенильных производных замещенных пуринов с галогенами

**Иодид 7-(иодметил)-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-*i*]пурина-6 (26).**

К раствору 0.254 г (1 ммоль) иода в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.103 г (0.5 ммоль) 6-металлилсульфанилпурина. Через 24 ч испаряли растворитель, остаток растворяли в ацетоне, добавляли NaI и отфильтровывали образовавшийся осадок. Выход 0.111 г (48%), т.пл. 139–140°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.04 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.99 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 4.14 д (2H, CH<sub>2</sub>Br, *J* 11.3 Гц), 8.78 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.32 с (1H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.96 (CH<sub>3</sub>), 25.62 (CH<sub>2</sub>I), 31.29 (SCH<sub>2</sub>), 43.10 (C<sup>7</sup>), 128.17 (C<sup>9b</sup>), 143.71 (C<sup>5</sup>), 155.26 (C<sup>2</sup>), 155.90 (C<sup>3a</sup>), 172.47 (C<sup>9a</sup>).

**Бромид 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-*i*]пурина-6 (27).**

К раствору 0.026 мл (0.5 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.103 г (0.5 ммоль) 6-металлилсульфанилпурина. Через 24 ч отфильтровали образовавшиеся белые кристаллы. Выход 0.119 г (65%), т.пл. (с разл.) 230–233°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.06 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.04–4.15 дд (2H, SCH<sub>2</sub>, *J* 12.3, 30.52 Гц), 4.36–4.49 дд (2H, CH<sub>2</sub>Br, *J* 11.4, 42.6 Гц), 9.02 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.59 с (1H, H<sup>5</sup>).

**Иодид (7E)-7-иодметилен-7,8-дигидро-3H-[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина-6 (29).**

К раствору 0.254 г (1 ммоль) иода в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.095 г (0.5 ммоль) 6-пропаргилсульфанилпурина. Через 24 ч отфильтровывали образовавшийся трииодид (7E)-7-иодметилен-7,8-дигидро-3H-[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина-6. Трииодид растворяли в ацетоне, добавляли NaI и отфильтровывали образовавшийся светло-желтый осадок моноиодида. Выход 0.133 г (60%), т.пл. (с разл.) 250–254 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.64 с (2H, SCH<sub>2</sub>), 8.12 с (1H, CHI), 8.97 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.73 с (1H, H<sup>5</sup>).

**Бромид (7E)-7-бромметилен-7,8-дигидро-3H-[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина-6 (31).**

К раствору 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.095 г (0.5 ммоль) 6-пропаргилсульфанилпурина. Через 24 ч отфильтровывали образовавшийся трибромид (7E)-7-бромметилен-7,8-дигидро-3H-[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пурина-6. Трибромид обрабатывали ацетоном и отфильтровывали образовавшийся желтый осадок. Выход 0.109 г (62%), т.пл. (с разл.) 137–139 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.73 д (2H, SCH<sub>2</sub>), 8.20т (1H, =CHBr), 9.00 с (1H, H<sup>2</sup>), 9.84 с (1H, H<sup>5</sup>).

**Иодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (33).**

К раствору 0.026 мл (0.5 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.103 г (0.5 ммоль) 6-бутенилсульфанилпурина. Через 24 ч испарили растворитель, растворили остаток в ацетоне, добавили NaI. Выход 0.67 мг (80%), т.пл. (с разл.) 176-180С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.46 м (1H, C $\underline{\text{H}}\text{H}$ ), 3.03 дд (1H, C $\underline{\text{H}}\text{H}$ ), 3.52 м (2H, SCH $_2$ ), 3.74 м (2H, CH $_2$ I), 5.42 м, (1H, NCH), 8.77 с (1H, H $^2$ ), 9.30 с (1H, H $^5$ ).

**N-[5-(4,4-Диметил-1,3-тиазин-2-ил)имидазол-4-ил]-1-(пиперидин-1-ил)метанимин (37).** Бромид 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния растворили в пиперидине и оставили на сутки при комнатной температуре. Через сутки отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 30 мг (62%), т.пл. (с разл.) 65–68 °С.

**7-(4-Бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин (38).** К раствору 30 мг (15 ммоль) 2-((7H-пурин-6-ил)сульфанил)-1-(4-бромфенил)этанона в ледяной уксусной кислоте добавили несколько капель концентрированной H $_2$ SO $_4$ , полученную смесь нагревали на водяной бане в течение 6 часов, добавили 1 мл (1 ммоль) уксусного ангидрида, нагревали еще в течение 4 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Выход 0.65 г (62%), т.пл. (с разл.) 166-168 °С.

**7-(2,3-Дибромпропил)теофиллин (40).** В 5 мл ледяной уксусной кислоты растворили 0,22 г (0,001 моль) 7-аллилтеофиллина. В 1 мл ледяной уксусной кислоты растворили 0,10 мл брома (0,002 моль). Влили раствор брома по каплям в раствор теофиллина и оставили на сутки. После испарения уксусной кислоты растворили остаток в ацетоне и отфильтровали, после испарения ацетона получили оранжевое масло. Выход: 62 %. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 378 (20) [M] $^+$ , 299 (100) [M-Br] $^+$ , 220 (29) [M-Br $_2$ ] $^{++}$ , 193 (21) [M-C $_2$ H $_2$ -H] $^+$ , 180 (13) [C $_7$ H $_8$ N $_4$ O $_2$ ] $^{++}$ , 162 (19) [C $_8$ H $_8$ N $_3$ O] $^+$ , 152 (13) [M-C $_3$ H $_4$ -CO] $^{++}$ , 134 (19) [C $_7$ H $_8$ N $_3$ ] $^+$ , 119 (21) [C $_3$ H $_4$ Br] $^+$ , 108 (10) [C $_5$ H $_6$ N $_3$ ] $^+$ , 94 (31) [C $_4$ H $_4$ N $_3$ ] $^+$ , 81 (16) [C $_5$ H $_7$ N] $^{++}$ , 67 (48) [C $_3$ H $_3$ N $_2$ ] $^+$ , 53 (11) [C $_2$ HN $_2$ ] $^+$ .

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rosemeyer, H. The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products / H. Rosemeyer // *Chemistry & Biodiversity*. – 2004. – N 3. – P. 361–401.
2. Gout: List of Foods High and Low in Purine Content – Dietaryfiberfood.com.
3. Weinberg, B.A. The World of Caffeine: The Science and Culture of the World's Most Popular Drug. / B.A. Weinberg, B.K. Bealer // Routledge. – 2004. — P. 235.
4. Caffeine. PubChem public chemical database. – <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/caffeine>.
5. Машковский, М.Д. Лекарственные средства, 15 издание / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2005. – 121 с.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства, 15 издание / М.Д. Машковский. – Ташкент: Медицина, 1990. – 453 с.
7. Наср, М. Гетероциклы. Структурный анализ с применением компьютера противоопухолевого активности пуринов, пуриновых нуклеозидов, а также их аза- и деаза- аналогов. / М. Наср, К.Д. Пауль, В.Л. Нараянан // *РЖ Химия*. – 1984. – V. 21, №2. – С. 442.
8. Александрова, Е.В. Синтез 2-замещенных 7-метил(нитроимидазол)тиопуринов / Е.В. Александрова, Кочергин П.М., Персанова Л.В., Корсунский В.С., Шлихунова В.С. // *Химия гетероциклических соединений*. – 2001. – №4. – С. 538–543.
9. Кочергин, П.М. Синтез и иммунотропная активность нового аналога азатиоприна-2-амино-6-(2-метил-4-нитроимидазол-5-меркапто)пурина / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, Л.С. Толвинская, И.Б. Жукова, В.Г. Пухальская, Л.Ю. Телегин, Л.А. Певницкий, В.С. Корсунский // *Хим.-фарм. журн.* – Т. 34, №11. – С. 9–11.
10. Kos, N.J. Дезаминирование 6-амино- 6-(алкиламино-9-алкилпуринов и деметилирование метилтиопуринов натрием в жидком аммиаке / N.J. Kos // *J. Org. Chem.* – 1981. – V. 46, № 24. – С. 5000–5003.
11. Balsiger, R.W. Synthesis potential anticancer agents (XXV) prepn. of 6-alkoxy-2-aminopurines / R.W. Balsiger, J.A. Montgomery // *J. Org. Chem.* – N 26. – С. 3446.
12. Montgomery, J.A. Reactions of the 7,8-dihydrothiazolo[2,3-*il*purine ring system / J.A. Montgomery, R.W. Balsiger, A.L. Fikes, T.P. Johnston // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27. – С. 195.
13. Johnston, T.P Structure of the tricyclic purine derived from the purine-6-yl analog of N mustard / T.P Johnston, A.L. Fikes, J.A. Montgomery // *J. Org. Chem.* – 1962 – N 28. – С. 1305.
14. Кочергин, П.М. Новый синтез производных 7.8 дигидротиазоло[2,3-*il*пурина / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, Е.В. Русинова // *Химия гетероцикл. соед.* – 1993. – N 10. – С. 1434–1435.

15. Кочергин, П.М. Синтез производных тиазоло[2,3-*i*]пурина / П.М. Кочергин, М.Ю. Громов, Е.В. Александрова, С.Я. Скачилова // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – №2 – С. 265–270.
16. Кочергин, П.М. Синтез производных новой гетероароматической системы тиазоло[2,3-*i*]пурина / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, М.Ю. Громов // Химия гетероциклических соединений. – 1993. – № 210 – С.1435–1436.
17. Кочергин, П.М. Синтез новой гетероциклической системы 7.8.9.10-тетрагидробензтиазоло[2,3-*i*]пурина / П.М. Кочергин, М.Ю. Громов, С.Я. Скачилова, Е.В. Александрова // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – С. 1003-1004.
18. Александрова, Е.В. Синтез новой трициклической системы с общим атомом азота 8,9-дигидро-7*H*-13-тиазино[2,3-*i*]пурина / Е.В. Александрова, П.М. Кочергин, И.Е. Валашек // Хим.-фарм. – Том 35.– С. 51–52.
19. Grigg, G.W. Аналоги пурина как усилители флеомицина. Тиоэферы нескольких гетероциклических систем. / G.W. Grigg, Y. Iwai, D.J. Braun // Austral. J. Chem. – 1979. – N 12. – С. 2713–2726.
20. Кочергин, П.М. Новый синтез производных 7.8 дигидротиазоло[2,3-*i*]пурина / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, Е.В. Русинова // Химия гетероциклических соединений. – 1993.– N 10.– С. 1434-1435.
21. Кочергин, П.М. Синтез производных тиазоло[2,3-*i*]пурина. / П.М. Кочергин, М.Ю. Громов, Е.В. Александрова, С.Я. Скачилова // Химия гетероциклических соединений. – 1996. – №2 – С. 265–270.
22. Кочергин, П.М. Синтез производных новой гетероароматической системы тиазоло[2,3-*i*]пурина / П.М. Кочергин, Е.В. Александрова, М.Ю. Громов // Химия гетероциклических соединений. – 1993. – № 210 – С.1435–1436.
23. Maddox, S.M. A Practical Lewis Base Catalyzed Electrophilic Chlorination of Arenes and Heterocycles / S.M. Maddox, C.J. Nalbandian, D.E. Smith, J.L. Gustafson // Organic Letters. – 2015. – V. 17. – P. 1042 – 1045.
24. Rad, M.S. 8-Bromocaffeine (8-BC): A New Versatile Reagent for Conversion of Aldoximes into Nitriles / M.S. Rad, S. Behrouz, A.-R. Nekoei // Synlett. – 2012. – V. 23. – P. 1191–1198
25. Джоуль, Дж. Химия гетероциклических соединений: учебник / Дж. Джоуль, К. Миллс; пер. с англ Ф.В. Зайцевой и А.В. Карчава. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. Мир, 2004. – 728 с.
26. Fischer, E. Ueber die Harnsäure. I. / E. Fischer // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1884. – N 17. – P. 328–338.
27. Fischer, E. Ueber das Purin und seine Methyl-derivate / E. Fischer // Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. – 1898. – N 31. – P. 2550–2574.
28. Scheele, C.W. Examen chemicum calculi urinary / C.W. Scheele. // Opuscula. – 1776. – N 2. – 73 p.
29. Гришин, А.В. Фармацевтическая химия: учеб. Пособие / А.В. Гришин. – Омск: Омская гос. мед. акад., 2012.– 347 с.

30. Maddox, S.M. A Practical Lewis Base Catalyzed Electrophilic Chlorination of Arenes and Heterocycles / S.M. Maddox, C.J. Nalbandian, D.E. Smith, J.L. Gustafson // *Organic Letters*. – 2015. – V. 17. – P. 1042 – 1045.
31. Rad, M.S. 8-Bromocaffeine (8-BC): A New Versatile Reagent for Conversion of Aldoximes into Nitriles / M.S. Rad, S. Behrouz, A.-R. Nekoei // *Synlett*. – 2012. – V. 23. – P. 1191–1198
32. Fischer, E. Ueber das Purin und seine Methyl-derivate / E. Fischer // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1882. – V. 215. – 267 p.
33. Hans, Z. Synthesis of 8-Substituted Xanthines and Their Oxidative Skeleton Rearrangement to 1-Oxo-2,4,7,9-tetraazaspiro[4,5]dec-2-ene-6,8,10-triones / Z. Hans, A. Adel, B. Frank, H. Michael, C. Hess, D. Ho, H.J. Huber, K. Koch, C. Schumacher, R.C. Wingfield // *European Journal of Organic Chemistry*. – 1999 – P. 2419 – 2428
34. Rad, M.S. Two-step three-component process for one-pot synthesis of 8-alkylmercaptocaffeine derivatives / M.S. Rad, S. Maghsoudi // *RSC Advances*. – 2016. – V. 6, N 74. – P. 70335 - 70342.
35. Ruddaraju, R.R. Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives / R.R. Ruddaraju, A.Ch. Murugulla, R. Kotla, M.Ch.B. Tirumalasetty, R. Wudayagiri, Sh. Donthabakthuni, R. Maraju, K. Baburao, L.S. Parasa // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016 – V. 123. – P. 379 – 396.
36. Daly, J. W. Analogs of caffeine and theophylline: effect of structural alterations on affinity at adenosine receptors / J.W. Daly, W.L. Padgett, M. T. Shamim // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1986 – V. 29, N 7. – C. 1305 – 1308.
37. Aly, S.M.R. Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles / S.M.R. Aly, H.A. Saad, M.A. Mosselhi // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25, N 14. – C. 2824 – 2830.
38. Soltani Rad, M.N. 'Click Synthesis' of 1*H*-1,2,3-Triazolyl-Based Oxiconazole (=1*Z*)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]oxime) Analogs / M.N. Soltani Rad, Z. Asrari, S. Behrouz, Gh.H. Hakimelahi, Kh.-N. Ali // *Helvetica Chimica Acta*. –2011. – V. 94, N 12. –P. 2194 – 2206.
39. Hashem, Sh. 1,4-Dihydroxyanthraquinone-copper(II) nanoparticles immobilized on silica gel: a highly efficient, copper scavenger and recyclable heterogeneous nanocatalyst for a click approach to the three-component synthesis of 1,2,3-triazole derivatives in water / Sh. Hashem, A. Khoshnood, M. M.Doroodmand, R. Khalifeh // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2012. – V. 9, N 2. – P. 231 – 250.
40. Rad, N.S.M. Copper/Graphene/Clay Nanohybrid: A Highly Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for the Synthesis of Novel 1,2,3-Triazolyl Carboacyclic Nucleosides via 'Click' Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition / N.S.M. Rad, S. Behrouz,

S.J. Hoseini, H. Nasrabadi, M.S. Zare // *Helvetica Chimica Acta*. – 2015. – V. 98, N 9. – P. 1210 – 1224.

41. Zajac, M.A. A Novel Method of Caffeine Synthesis from Uracil / M.A. Zajac, A.G. Zakrzewski, M.G. Kowal, S. Narayan // *Synthetic Communications*. – 2003. – V. 33, N 19. – P. 3291–3297.

42. Abu-Hashem, A. Synthesis and Antitumor Activity of New Pyrimidine and Caffeine Derivatives / A. Abu-Hashem, H. Hussein // *Letters in Drug Design and Discovery*. – 2015. – V. 12, N 6. – P. 471–478.

43. Barlin, G.B. Аналоги пурина в качестве синергистов флемецина / G.B. Barlin // *Austral J. Chem.* – 1982. – N 35. – P. 2299– 306.

44. Day, J. Метилирование 6-меркаптопурина при помощи гидроокиси триметиланилина / J. Day // *РЖ Химия*. – 1980 – С. 177–178.

45. Халиуллин, Ф.А. Конденсированные пурины (обзор) / Ф.А. Халиуллин, П.М. Кочергин, Ю.В. Строкин, В.А. Катаев // *Хим-фарм. Журнал*. – 1992. – Т 26, N 3. – С. 75-84.

46. Balsiger, R.W. (2-Chloroethylthio)purines and the Corresponding Dihydrothiazolopurines / R.W. Balsiger; A. L. Fikes, T.P. Johnston, J.A. Montgomery // *J. Org. Chem.* – 1961. – N 26. – P. 3446.

47. Shklyarenko, A.A. Aryl 2,3-Dibromopropyl Sulfones in S,N-Tandem Heterocyclizations. New Synthesis of Thiazinopurines / A.A. Shklyarenko, V.V. Yakovlev, V.N. Chistokletov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – V. 40, N 7. – P. 1067–1068.

48. Kochergin, P.M. Synthesis of the new heterocyclic system 7,8,9,10-tetrahydrobenzthiazolo[2,3-*i*]purine / P.M. Kochergin, M.Yu. Gromov, S.Ya. Skachilova, E.V. Aleksandrova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1997. – V. 33, N 7. – 881 p.

49. Kochergin, P.M. Synthesis of derivatives of thiazolo[2,3-*i*]purine / P.M. Kochergin, M.Yu. Gromov, E.V. Aleksandrova, S.Ya. Skachilova // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1996. – V. 32, N 2. – P. 238–242.

50. Hassan, A.Y. Design, Synthesis, and Anticancer Activity of Novel Fused Purine Analogues / A.Y. Hassan, M.T. Sarg, A.H. Bayoumi, F.G. Kalaf // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – V. 54, N 6. – P. 3458–3470.

51. Фролова, Т.В. Бромирование S-производных 6-трифторметил-2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Е.И. Бахтеева, Д.Г. Ким // *Бутлеров. сообщ.* – 2011. – Т.26, №11. – С. 75-75.

52. Slivka, N.Yu. Halocyclization of Substituted 2-(Alkenylthio)pyrimidin-6-ones/ N.Yu. Slivka, Yu.I. Gevaza, V.I. Staninets // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2004. – V. 40, N 5. – P. 660–666.

53. Il'inykh, E.S. Iodocyclization of S-allyl derivatives of 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole / E.S. Il'inykh, D.G. Kim // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2011. – V. 47, N 5. – P. 636–638.

54. Kim, D.G. Synthesis of 6,7-dihydro-5H-[1,3,4]thiadiazolo-[2,3-*b*][1,3]thiazinium system derivatives / D.G. Kim, N.M. Sudolova, P.A. Slepudin,

V.N. Charushin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. – V. 46, N 11. – P. 1420–1421.

55. Vas'kevich, R.I. Synthesis of 7-iodo(arylsulfanyl)methyl-7,8-dihydro-[1,3]thiazolo[2,3-*i*]purinium pentaiodide (perchlorates) and their transformation into 4-amino-5-(1,3-thiazol-2-yl)imidazole derivatives / R.I. Vas'kevich, A.I. Vas'kevich, E.B. Rusanov, V.I. Staninets, M.V. Vovk. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – V. 49, N 1. – P. 123–129.

56. Kim, D.G. Synthesis of derivatives of 7,8-dihydrothiazolo[2,3-*i*]purine by halocyclization of 6-allylthiopurine / D.G. Kim, Yu.R. Galina // Chem. Heterocyclic Compd. – 2004– V. 40, N 10. – С. 1339–1341.

57. Сливка, Н.Ю. Галогенциклизация замещенных 2-(алкенилтио)пиримидин-6-онов / Н.Ю. Сливка, Ю.И. Геваза, В.И. Станинец // Химия гетероциклических соединений. – 2004. – № 5. – С. 776–783.

58. Дяченко, И.В. Синтез и химические свойства конденсированных производных пиридо[3,4-*d*]пиримидинов / И.В. Дяченко, Р.И. Васькевич, А.И. Васькевич, М.В. Вовк // Успехи синтеза и комплексообразования: сб. науч. тр. – М.: РУДН, 2014. – 160 с.

59. Вершинина, Е.А. Галогенциклизация N-, O- и S-производных хинолин-2(1*H*)-онов и -тионов.: дис. ... канд. хим. наук / Е.А. Вершинина. – Самара., 2017. – 137 с.

60. Фролова, Т.В. Синтез и свойства 2-пропаргилтио-4(3*H*)-пиримидинонов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века: сб. науч. тр. – Санкт-Петербург, – 2010. – 113 с.

61. Svaljavyn, O. V. Peculiar electrophilic heterocyclization of 5-allyl-6-thioxopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one / O. V. Svaljavyn, M. Yu. Onysko, A. V. Turov, Yu. G. Vlasenko, V. G. Lendel // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2013. – V. 49, N 3. – P. 491–495.

62. Tanabe, T. The N-Alkylation of Xanthine Derivatives with Trialkyl Phosphates / T. Tanabe, K. Yamauchi, M. Kinoshita // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1976. – V. 49. – P. 3224–3226.

63. Bram, G. Solid Liquid Phase Transfer Catalysis: Alkylation of Theophylline / G. Bram, Y. Bensaid, C. Combet-Farnoux, H. Galons, M. Miocque // Pharmazie. – 1986. – V. 41. – P. 431 – 432.

64. Daly, J. W. Analogs of caffeine and theophylline: effect of structural alterations on affinity at adenosine receptors / J.W. Daly, W.L. Padgett, M. T. Shamim // Journal of Medicinal Chemistry. – 1986 – V. 29, N 7. – С. 1305 – 1308.

65. Bertrand, B.S.L. Caffeine-Based Gold(I) N-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties / B.S.L. Bertrand, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, Ph. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M.H. De Jager, G.M. Groothuis, M. Picquet, A. Casini // Inorganic Chemistry. – 2014. – V. 53. – P. 2296–2303.

66. Lysakowska, M. Design, Synthesis, Antiviral, and Cytostatic Evaluation of Novel Isoxazolidine Analogs of Homonucleotides / M. Lysakowska, J. Balzarini, D.G. Piotrowska // *Archiv der Pharmazie*. –2014. – V. 347. – P. 341–353.

67. Ruddarraju, R.R. Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives / R.R. Ruddarraju, A.Ch. Murugulla, R. Kotla, M.Ch.B. Tirumalasetty, R. Wudayagiri, Sh. Donthabakthuni, R. Maraju, K. Baburao, L.S. Parasa // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016 – V. 123. – P. 379 – 396.

68. Soltani Rad, M.N. 'Click Synthesis' of 1*H*-1,2,3-Triazolyl-Based Oxiconazole (= (1*Z*)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]oxime) Analogs / M.N. Soltani Rad, Z. Asrari, S. Behrouz, Gh.H. Hakimelahi, Kh.-N. Ali // *Helvetica Chimica Acta*. –2011. – V. 94, N 12. –P. 2194 – 2206.

69. Aly, S.M.R. Click reaction based synthesis, antimicrobial, and cytotoxic activities of new 1,2,3-triazoles / S.M.R. Aly, H.A. Saad, M.A. Mosselhi // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25, N 14. – C. 2824 – 2830.

70. Hashem, Sh. 1,4-Dihydroxyanthraquinone-copper(II) nanoparticles immobilized on silica gel: a highly efficient, copper scavenger and recyclable heterogeneous nanocatalyst for a click approach to the three-component synthesis of 1,2,3-triazole derivatives in water / Sh. Hashem, A. Khoshnood, M. M.Doroodmand, R. Khalifeh // *Journal of the Iranian Chemical Society*. – 2012. – V. 9, N 2. – P. 231 – 250.

71. Rad, N.S.M. Copper/Graphene/Clay Nanohybrid: A Highly Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for the Synthesis of Novel 1,2,3-Triazolyl Carboacyclic Nucleosides via 'Click' Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition / N.S.M. Rad, S. Behrouz, S.J. Hoseini, H. Nasrabadi, M.S. Zare // *Helvetica Chimica Acta*. – 2015. – V. 98, N 9. – P. 1210 – 1224.

72. Hori, M. Reactions of xanthinium N(7)-ylides with olefinic dipolarophiles / M. Hori, H. Shimizu, T. Kataoka, E. Imai, Yu. Matsumoto, M. Kawachi, K. Kuratani, H. Ogura, H. Takayanagi // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*. – 1987. – P. 1211–1220.

73. Ratsino, E.V. Synthesis and antiviral activity of S-alkynyl derivatives of mercaptopurines / E.V. Ratsino, S. I. Radchenko, E. B. Shtil'bans, L.A. Rachkovskaya, L.B. Sokolov, G.E. Alekseeva, M.A. Shneider // *Pharm. Chem. J.* – 1981. – V. 15, N 8. – P. 581–583.

74. Dunaev, V.V. Synthesis of 6- $\beta$ -hydroxyalkyl(aralkyl, heteryl)thiopurines and their influence on certain immunogenesis reactions / V.V. Dunaev, E.V. Aleksandrova, A.N. Krasovskii, N.P. Milonova, V.S. Tishkin, V.I. Linenko // *Khimiko-farmatsevticheski Zhurnal*. – 1986. – V. 20, N 10. – P. 1198–1202.

75. Elguero, J. On the Tautomerism of 2-Phenacyl-4-pyrimidinones and Related Compounds / J. Elguero, P. Goya, A. Martinez, I. Rozas // *Chemische Berichte*. – 1989. – V. 122, N 5. – P. 919-924.



76. Hassan, A.Y. Some Cyclization Reactions of 6-Mercaptopurine with Expected Biological Activity / A.Y. Hassan // Asian J. Chem. – 2010. – V. 22, N 1. – P. 689–698.

## ABSTRACT

Alzamili A.F. Synthesis and properties of S-, N- derivatives of purine. –  
Chelyabinsk: SUSU, Chem–241, 2018. –  
58 p., 63 fig., 1 table, 76 references, 1  
app.

Theophylline, 6-mercaptapurine, caffeine, alkylation, heterocyclization, halocyclization, [1,3]thiazolo[2,3-*i*]purine, [1,3]thiazino[2,3-*i*] purine, [1,4]thiazino[4,3,2- *gh*] purine.

The research object are S-alkynyl and alkenyl derivatives of theophylline and 6-mercaptapurine.

The aim of the study is the synthesis, functionalization and heterocyclization of purine derivatives, for further development of synthesis methods for new partly hydrated thiazolo- and thiazinopurines which are potentially bioactive substances.

In order to achieve the research aim the following objectives have been met:

- to compile the literature review in the research area;
- to carry out the alkylation of theophylline with allyl bromide, methallyl chloride, propargyl bromide and *p*-bromophenacyl bromide;
- to carry out the alkylation of 6-mercaptapurine with allyl bromide, methallyl chloride, propargyl bromide, butenyl bromide and *p*-bromophenacyl bromide;
- to carry out the functionalization of xanthines for the purpose of obtaining 8-substituted derivatives;
- to carry out the heterocyclization of S-derivatives of 6-mercaptapurine under the action of acids and halogens;
- identify the compound structures with the use of chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance.

The field of application includes: the obtained data can be used for further development of synthesis methods for new partly hydrated thiazolopyrimidines which are potentially bioactive substances.

ПРИЛОЖЕНИЕ  
ПРИЛОЖЕНИЕ А  
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$

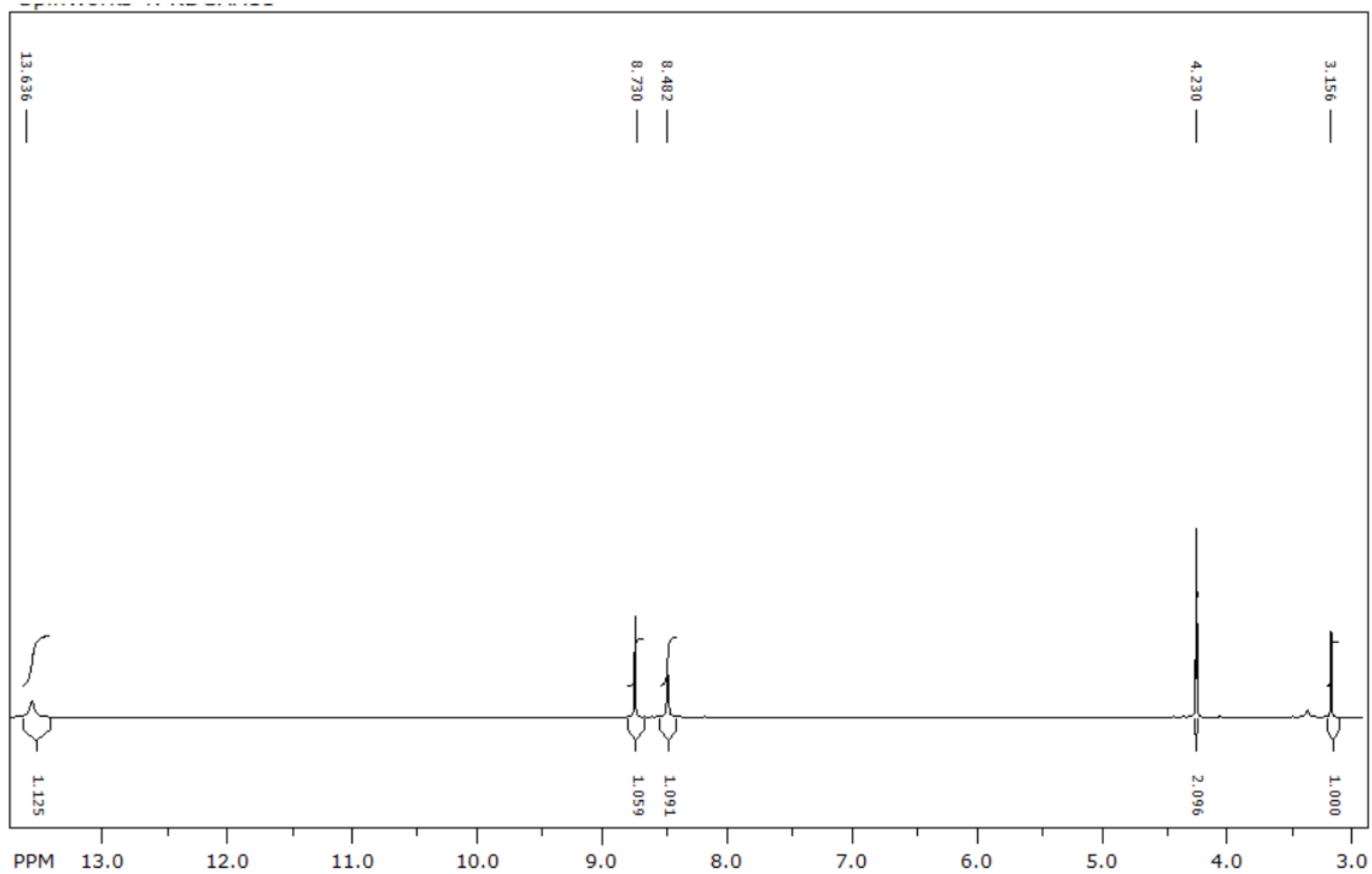


Рис. А.1 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6-пропаргилсульфанилпурина (11)

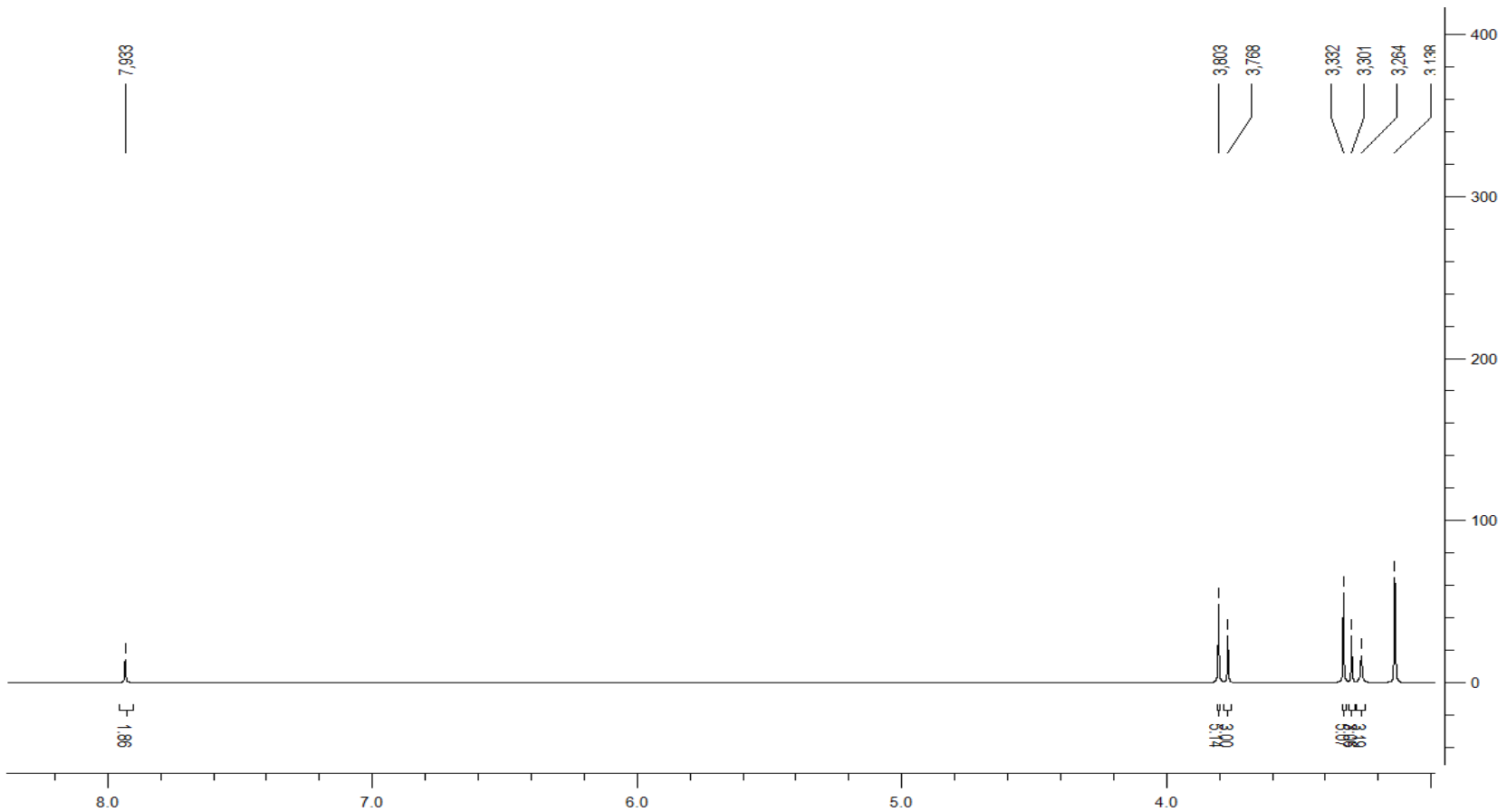


Рис А.2 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 8-метокси кофеина

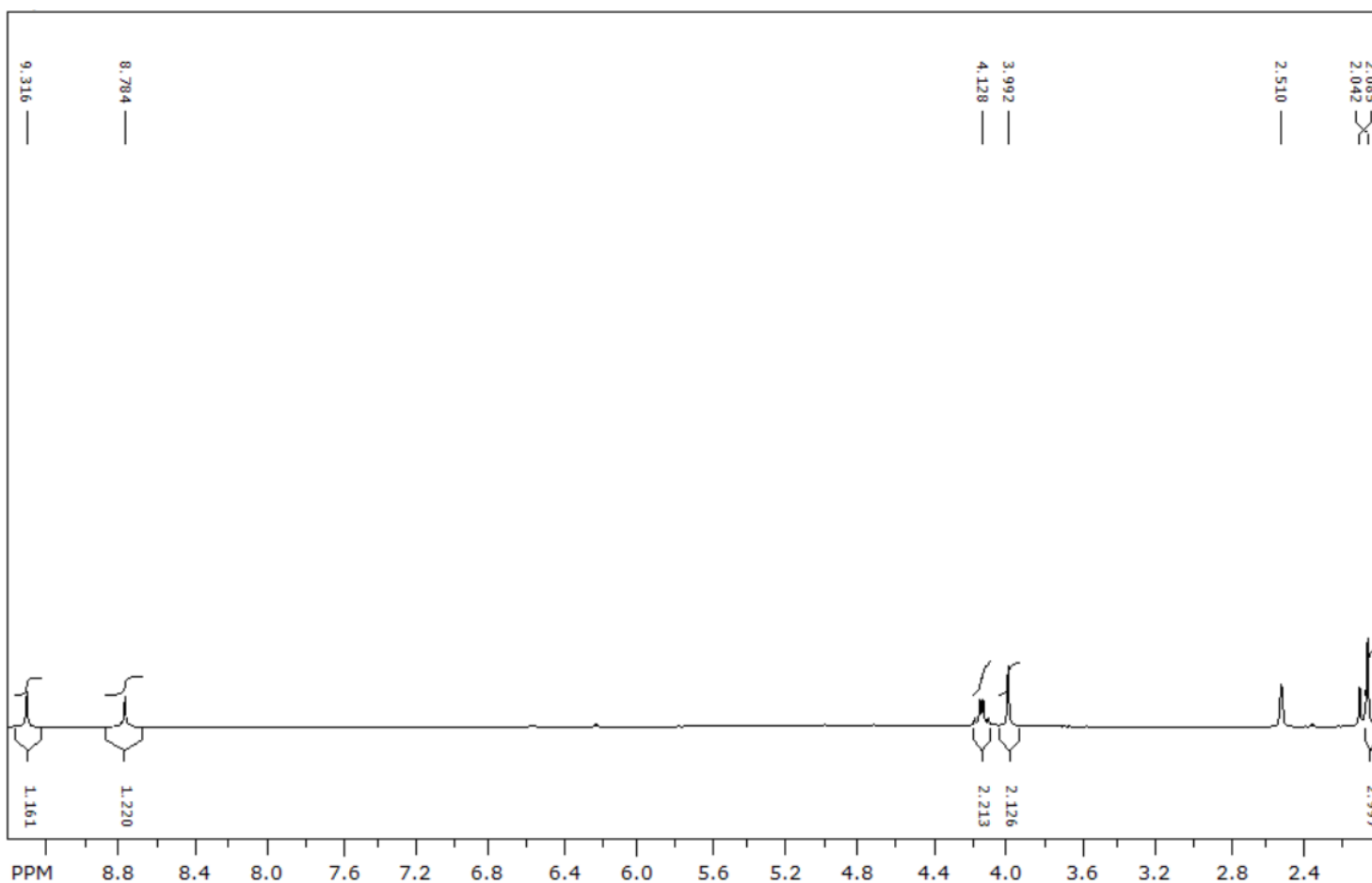


Рис А.3 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  бромида 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидроthiazоло[2,3-*i*]пурина (27)

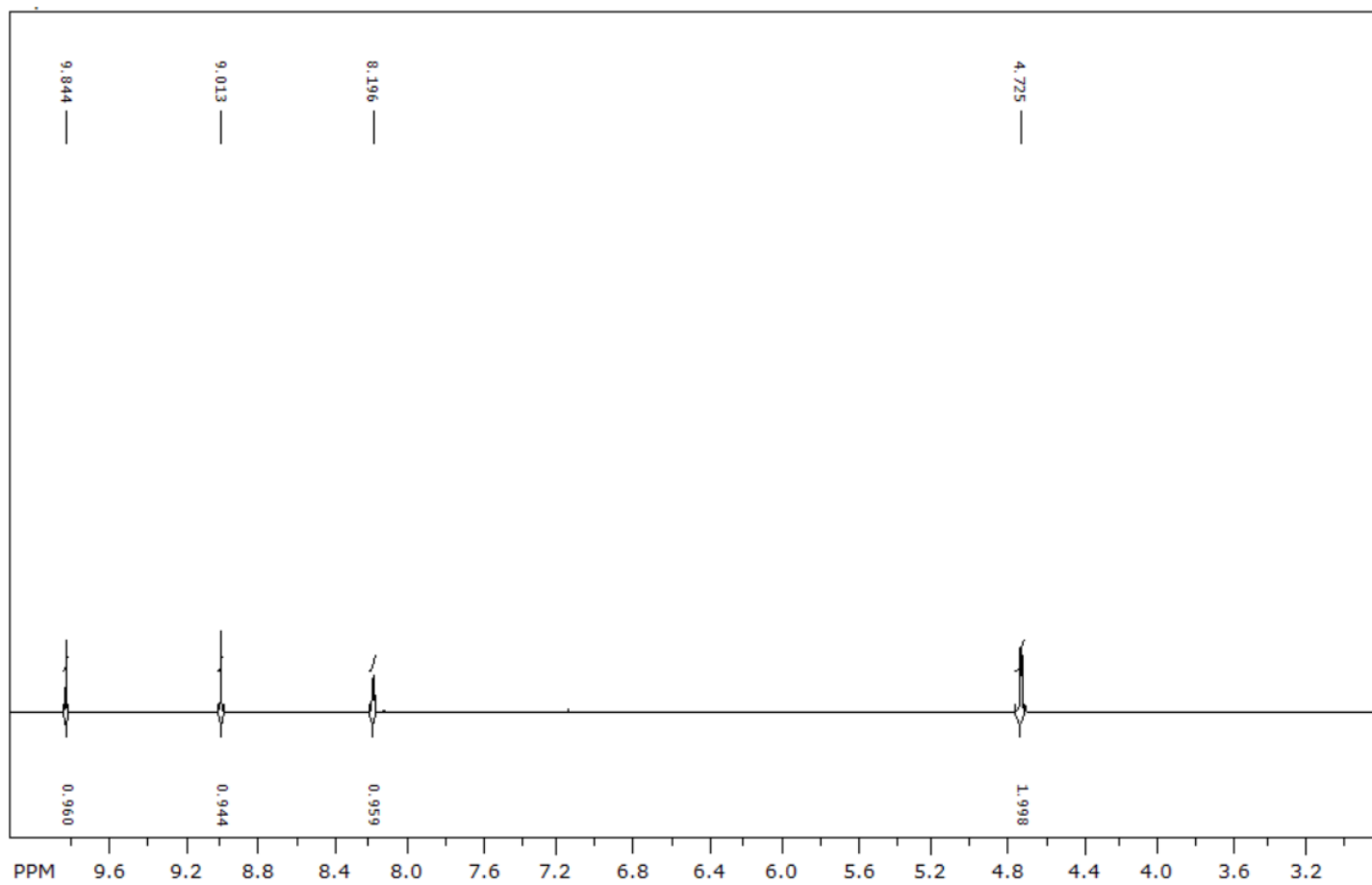


Рис А.4 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н бромида 7-(бромметилен)-7,8-дигидроthiazоло[2,3-*i*]пурина (**31**)

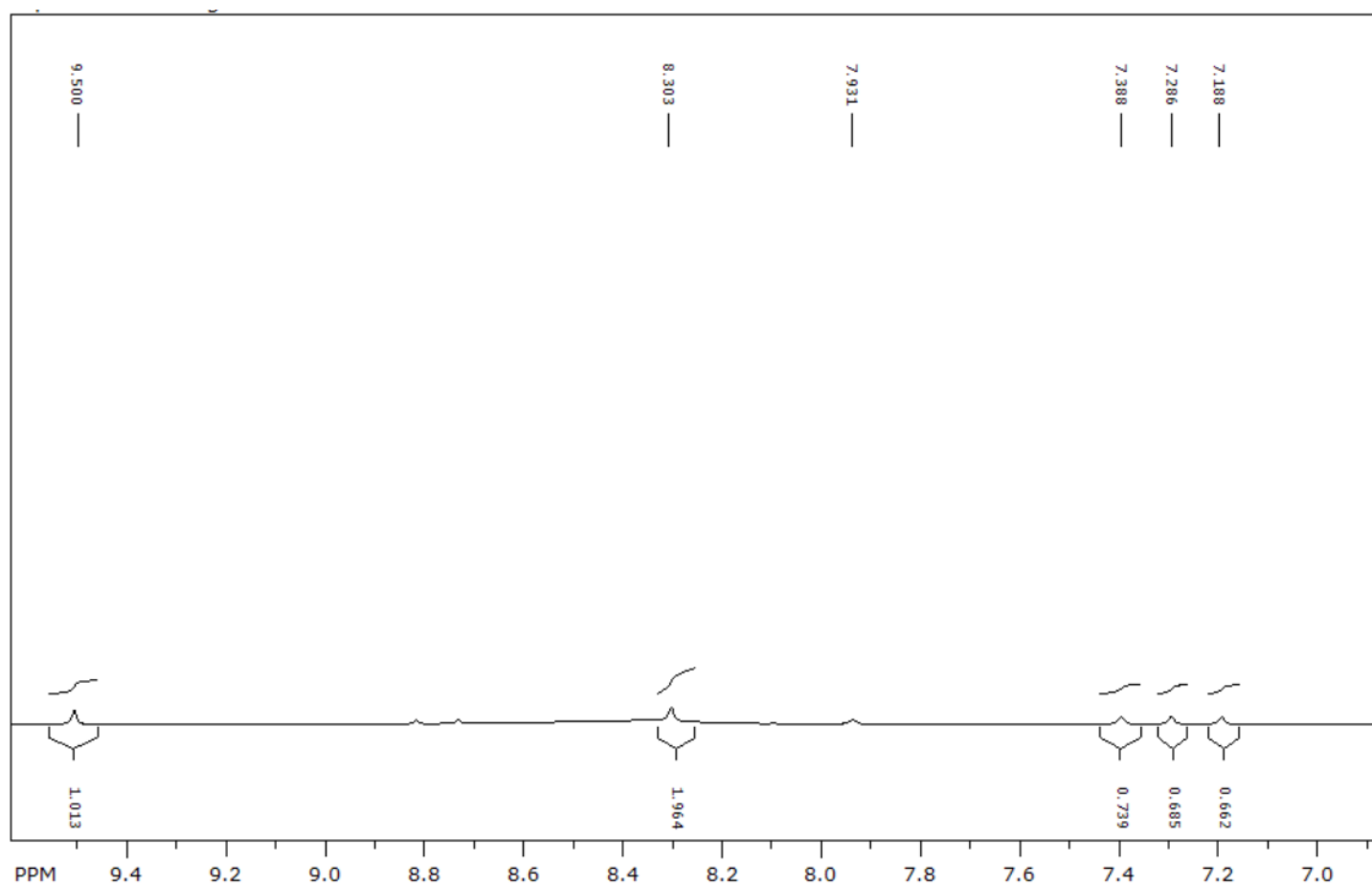


Рис А.5 – Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н продукта взаимодействия 6-бутенилсульфанилпурина (**13**) с бромом в уксусной кислоте

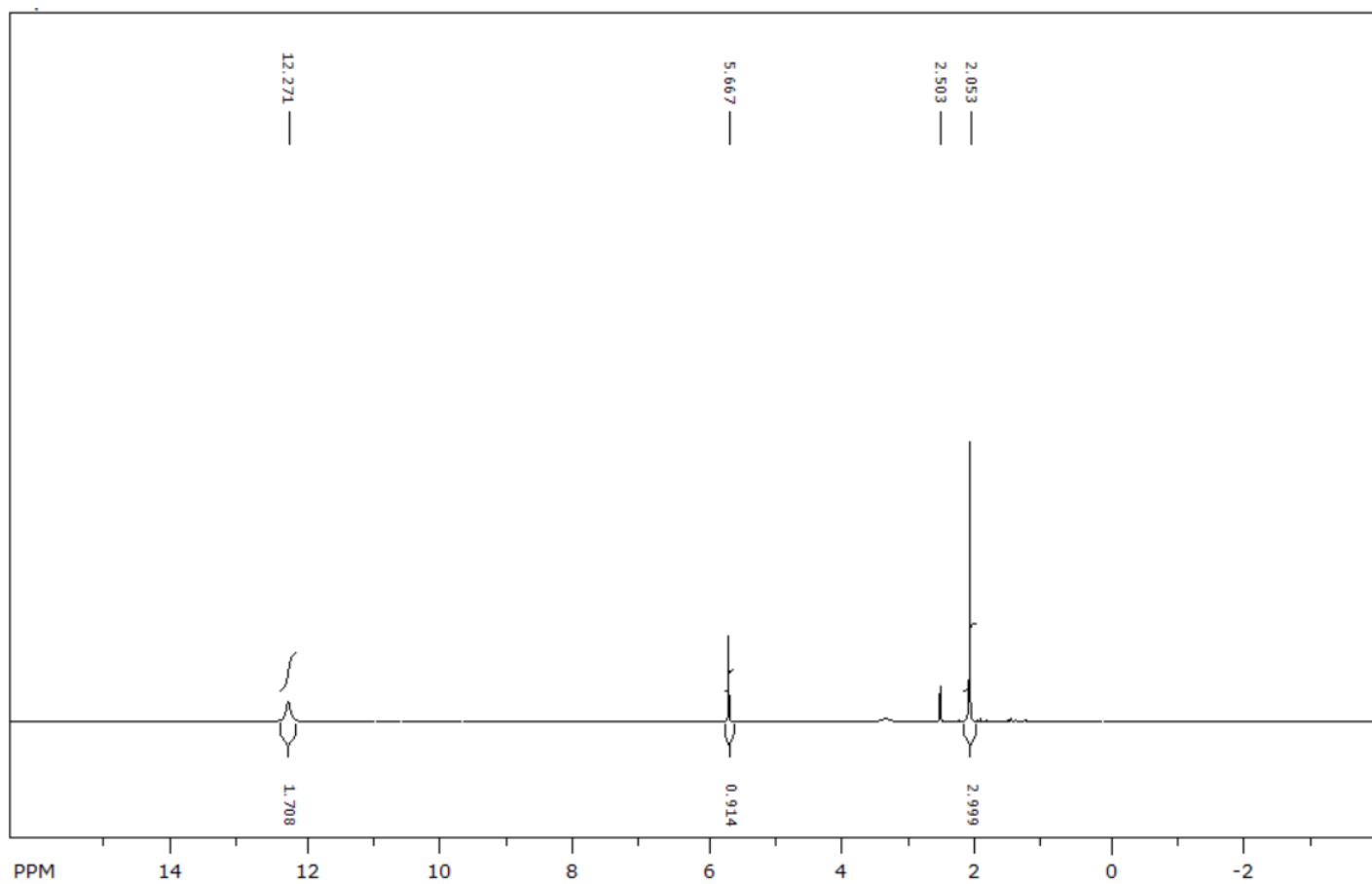


Рис А.6 – Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6-метил-2-тиоурацила