ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, Том 55, № 2, с. 186–191

УДК 547.857.3/.7 + 547.859.3

СИНТЕЗ [1,3]ТИАЗИНО[2,3-*i*]ПУРИНИЕВЫХ СИСТЕМ ГАЛОГЕНЦИКЛИЗАЦИЕЙ 6-ПРЕНИЛСУЛЬФАНИЛ- И 6-(БУТ-3-ЕНИЛ)СУЛЬФАНИЛПУРИНОВ

© 2019 г. К. Ю. Петрова*, Д. Г. Ким

«Южно-Уральский государственный университет (НИУ)», (ЮУрГУ (НИУ)
454080, Россия, г. Челябинск, пр. им. Ленина 76
**e-mail: osheko_kseniya@mail.ru*

Поступила в редакцию 31 августа 2018 г.
После доработки 9 сентября 2018 г.
Принята к публикации 14 сентября 2018 г.

Алкилированием пурин-6-тиона пренилбромидом и 3-бутенилбромидом в присутствии щелочи получены 6-пренилсульфанил- и 6-(бут-3-енил)сульфанилпурины. Взаимодействие их с галогенами протекает с образованием [1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриниевых систем.

Ключевые слова: пурин-6-тион, галогенид 8-галоген-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния, галогенид 7-(галогенметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния, галогенциклизация, 6-пренилсульфанилпурин, 6-(бут-3-енилсульфанил)пурин, [1,3]тиазино[2,3-*i*]пурин.

DOI: 10.1134/S0514749219020034

Известно, что производные пурин-6-тиона (**1**) проявляют различную биологическую активность [1–4], в частности замещенные [1,3]тиазино[2,3-*i*]-пурины эффективны в ингибировании ксантин-оксидазы [4].

В литературе [1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриниевые системы получены внутримолекулярной циклизацией 6-(3-хлорпропил)сульфанилпуринов [5], при взаимодействии пурина **1** с 2-(хлорметил) оксираном [6, 7] и реакцией 8,9-диамино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[6,1-*b*][1,3]тиазин-6-она с мочевиной, тиомочевиной и бензамидином [8, 9].

В настоящей работе с целью получения новых конденсированных тиазинопуриниевых систем нами изучено взаимодействие 6-пренилсульфанилпурина (**2a**) и 6-(бут-3-енилсульфанил)пурина (**2b**) с галогенами.

Ранее соединение **2a** было получено в ДМФА в присутствии Na_2CO_3 [10]. Нами пренилсульфид **2a** получен алкилированием пурина **1** пренилбромидом в водно-спиртовой среде в присутствии KOH (схема 1).

В масс-спектре пренилсульфида **2a** присутствует пик молекулярного иона $[M]^{+\bullet}$, а максимальной интенсивностью обладает пик с *m/z* 187, обусловленный отрывом радикала SH, что, вероятно, происходит в результате образования катиона пирролопуриния **A**. Пик с *m/z* 172, по-видимому, обусловлен образованием пирролопуриниевой системы **B** вследствие элиминирования серы и метана (схема 2).

Разрыв связи $S–CH_2$ происходит по двум путям: в первом случае образуется катион-радикал пурин-6-тиола с *m/z* 152, от которого происходит элиминирование $SH^\bullet$ и цианистого водорода (пики с *m/z* 119 и 92). Во втором случае происходит образование пренил-катиона (пик с *m/z* 69) (схема 3).

Схема 1.

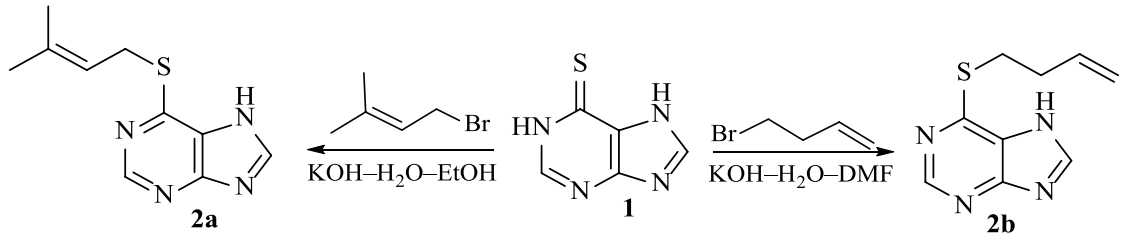


Схема 2.

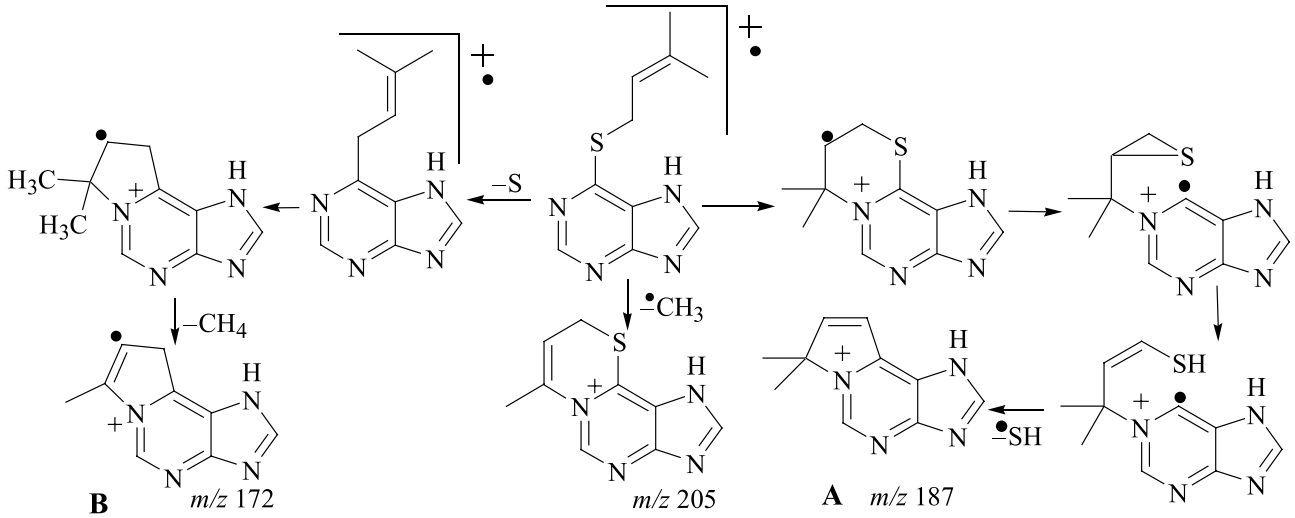
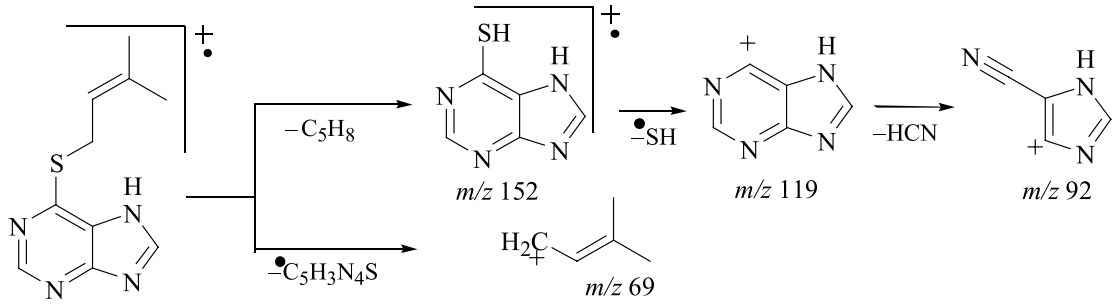


Схема 3.



Бутенилсульфид **2b** получен нами впервые при взаимодействии пурина **1** с 3-бутенилбромидом в среде KOH–H_2O–ДМФА при комнатной температуре (схема 1). В спектре ЯМР ^{1}H соединения **2b** протоны группы SCH_2 находятся в более сильном поле (3.40 м.д.) по сравнению с сульфидом **2a** (4.00 м.д.), что обусловлено удаленностью двойной связи.

Одним из методов синтеза трициклических систем на основе пурина является гетероциклизация 6-алкенилсульфанилпуринов под действием электрофильных агентов. Ранее в работах [11, 12]

Схема 4.

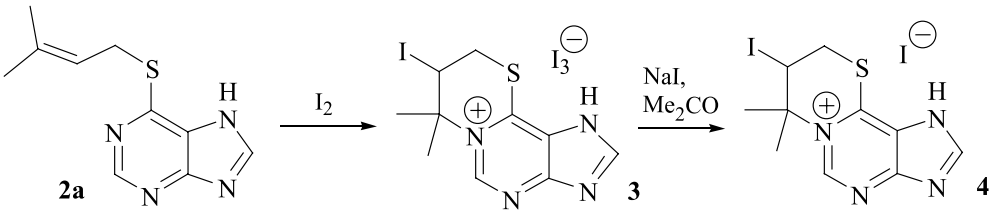
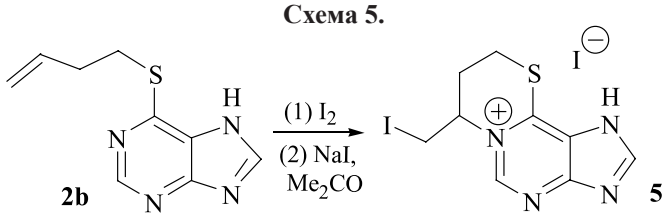


Схема 5.



показано, что при взаимодействии 6-аллилсульфанилпурина с галогенами образуются [1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуриниевые системы.

Нами впервые изучено взаимодействие сульфидов **2a, 2b** с галогенами, которое теоретически может идти по нескольким направлениям: с образованием тиазепинового, тиазинового, тиазолового циклов или продукта присоединения галогена по двойной связи.

Установлено, что взаимодействие пренилсульфида **2a** с иодом при соотношении 1 : 2 в уксусной кислоте протекает региоспецифично и приводит к аннелированию трииодида 7,7-диметил-8-иод-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**3**), который при взаимодействии с иодидом натрия в ацетоне переходит в желтый иодид 7,7-диметил-8-иод-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**4**) (схема 4).

В спектре ЯМР ^{1}H тиазинопурина **4** сигналы протонов SCH_2 диастереотопны, что обусловлено соседством асимметрического атома углерода (группа CHI), что согласуется с сигналами аналогичных протонов в близких по структуре производных тиазиноазолов и тиазиноазинов [13–16].

Реакция бутенилсульфида **2b** с иодом в уксусной кислоте приводит к образованию темного осадка трииодида 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния, который при взаимодействии с иодидом натрия в ацетоне образует светло-желтый иодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**5**) (схема 5). В спектре ЯМР ^{1}H тиазинопурина **5** присутствует двухпротонный мультиплет при 3.74 м.д., принадлежащий группе CH_2I, и однопротонный мультиплет NCH при 5.42 м.д. Следует отметить, что в этих же областях проявляются в спектре ЯМР ^{1}H сигналы групп CH_2I и NCH близкого по структуре иодида 4-иодметил-3,4-дигидро-2*H*-бензотиазоло[2,3-*b*][1,3]тиазиния [17].

В отличие от иода, взаимодействие соединения **2a** с двухкратным избытком брома в уксусной кислоте приводит к образованию смеси бромида 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**6**) и 6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурина (**7**) в соотношении 1 : 0.2 (схема 6). Спектр ЯМР ^{1}H бромида **6** близко совпадает со спектром иодида **4**.

При взаимодействии сульфида **2b** с бромом в дихлорметане образуется смесь бромида 7-(бромметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (**8**) и 6-[(3,4-дибромбутил)сульфанил]пурина (**9**) при соотношении 0.5 : 1 (схема 7).

Для продуктов гетероциклизации **4–6** и **8** характерно смещение сигналов ароматического кольца в спектрах ЯМР ^{1}H в более слабое поле (8.75–9.45 м.д.), что не происходит в случае продуктов присоединения брома по двойной связи **7** и **9**. Таким образом, в отсутствие циклизации, протоны пуриновой системы проявляются в области 8.10–8.35 м.д. в случае соединения **7** и в области 7.60–8.00 м.д. для пурина **9**.

Схема 6.

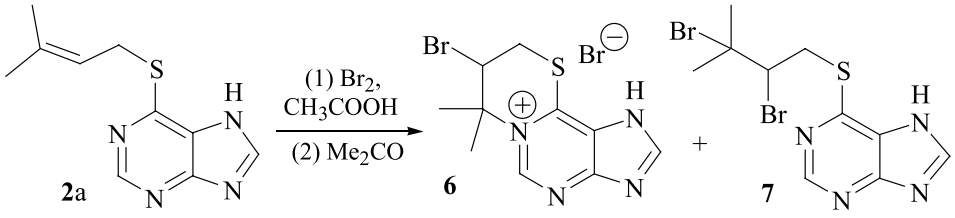
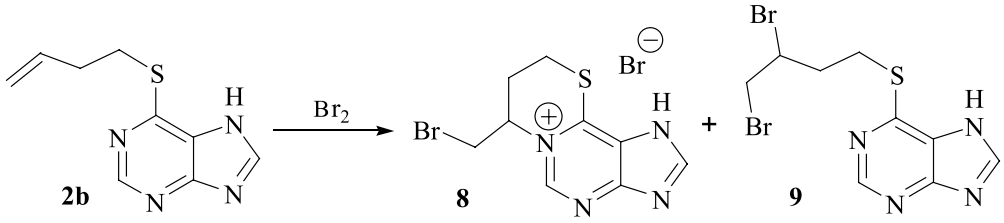


Схема 7.



Таким образом, при взаимодействии 6-пренилсульфанилпурина и 6-(бут-3-енилсульфанил)пурина с иодом происходит иодциклизация, а с бромом конкурируют между собой реакции бромциклизации и электрофильного присоединения брома.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

6-Пренилсульфанилпурин (2a). К раствору 112 мг (2 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды добавляли 340 мг (2 ммоль) пурин-6-тион гидрата и раствор 0.23 мл (2 ммоль) пренилбромида в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 233 мг (53%), серый порошок, т.пл. 165–166°C (лит. 165.5–167 [9)]. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 220 (22.0) $[M]^+$, 205 (5.0) $[M–CH_3]^+$, 187 (100.0) $[M–SH]^+$, 177 (8.3), 172 (18.7) $[M–S–CH_4]$, 152 (58.3) $[M–C_5H_8]$, 134 (27.1), 125 (22.5), 119 (15.0) $[M–C_5H_8–SH]^+$, 97 (12.5), 93 (7.9), 83 (5.0), 69 (35.4) $[C_5H_9]$, 57 (7.0), 55 (5.5), 53 (12.5), 45 (10.1), 41 (75), 39 (15).

6-(Бут-3-енил)сульфанилпурин (2b). К раствору 84 мг (1.5 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды добавляли 170 мг (1 ммоль) 6-меркаптопурингидрата, смесь перемешивали в течение 10 мин 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 °C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.47–2.52 м (2H, CH_2 + ДМСО), 3.40 м (2H, SCH_2, *J* 7.3 Гц), 5.05–5.13 м (2H, $=CH_2$), 5.89 м (1H, CH), 8.25 с (1H, H^8), 8.58 с (1H, H^2). Найдено, %: C 52.45; H 4.90; N 27.17. $C_9H_{10}N_4S$. Вычислено, %: C 52.41; H 4.89; N 27.16. *M* 206.27.

Иодид 7,7-диметил-8-иод-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (4). К раствору 0.110 г (0.5 ммоль) 6-пренилсульфанилпурина в хлороформе добавляли 7.08 мл насыщенного раствора иода в хлороформе (1 ммоль, *C* = 0.14 M). Через 24 ч отфильтровывали образовавшийся осадок, который растворяли в ацетоне, добавляли NaI и отфильтровывали повторно образовавшийся светло-желтый осадок. Выход 0.145 г (61%), т.пл. (с разл.) 284–285°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.80 с (3H, CH_3), 2.11 с (3H, CH_3), 3.77 м (1H, SCH_2), 4.24 м (1H SCH_2, *J* 12.3), 5.42 м (1H, CHI), 8.90 с (1H, H^2), 9.41 с (1H, H^5). Найдено, %: C 25.31; H 2.56; N 11.85. $C_{10}H_{22}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 25.33; H 2.55; N 11.82. *M* 474.10.

Иодид 7-(иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]-тиазино[2,3-*i*]пуриния (5). К раствору 0.198 г

(0.78 ммоль) иода в 5 мл уксусной кислоты добавляли 0.080 г (0.39 ммоль) 6-(бут-3-енил)-сульфанилпурина. Через 24 ч отфильтровывали образовавшийся осадок, который растворяли в ацетоне, добавляли NaI и отфильтровывали повторно образовавшийся светло-желтый осадок. Выход 0.080 г (45%), т.пл. (с разл.) 192–193°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.46 м (1H, C<u>H</u>H), 3.03 м (1H, CH<u>H</u>), 3.52 м (2H, SCH_2), 3.74 м (2H, CH_2I), 5.42 м, (1H, NCH), 8.77 с (1H, H^2), 9.30 с (1H, H^5). Найдено, %: C 23.52; H 2.20; N 12.15. $C_9H_{10}I_2N_4S$. Вычислено, %: C 23.50; H 2.19; N 12.18. *M* 460.08.

Взаимодействие 6-пренилсульфанилпурина с бромом. К раствору 0.110 г (0.5 ммоль) 6-пренилсульфанилпурина в 1 мл уксусной кислоты добавляли 0.052 мл (1 ммоль) брома в 5 мл уксусной кислоты. Через 24 ч отфильтровывали образовавшуюся смесь, обрабатывали ацетоном и отфильтровывали образовавшийся светло-желтый осадок смеси бромида 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния и 6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурина. Выход 0.124 г.

Бромид 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (6) (в смеси с 7). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.79 с (3H, CH_3), 2.15 с (3H, CH_3), 3.79 д (1H, SCH_2, *J* 14.5), 4.28 д (1H, SCH_2, *J* 14.7), 5.59 м (1H, CHBr), 8.92 с (1H, H^2), 9.45 с (1H, H^5).

6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурин (7) (в смеси с 6). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.23 с (3H, CH_3), 1.90 с (3H, CH_3), 3.44–3.65 м (2H, SCH_2), 4.51 м (1H, CH), 8.14 с (1H, H^8), 8.34 с (1H, H^2).

Взаимодействие 6-(бут-3-енил)сульфанилпурина с бромом. К раствору 0.02 мл (0.3 ммоль) брома в 5 мл дихлорметана добавляли 0.030 г (0.15 ммоль) 6-(бут-3-енил)сульфанилпурина. Через 24 ч отфильтровали образовавшийся светло-желтый осадок смеси бромида 7-бромметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния и 6-(3,4-дибромбутил)сульфанилпурина. Выход 0.050 г.

Бромид 7-бромметил-1,7,8,9-тетрагидро-[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (8) (в смеси с 9). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.50 м (1H, C<u>H</u>H), 2.96 м (1H, CH<u>H</u>), 3.53 м (2H, SCH_2), 3.81 м (2H, CH_2I), 5.47 м, (1H, NCH), 8.82 с (1H, H^2), 9.29 с (1H, H^5).

6-(3,4-Дибромбутил)сульфанилпурин (9) (в смеси с 8). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 2.17 м (1H, C<u>H</u>H), 2.29 м (1H, CH<u>H</u>), 3.37 м (2H, SCH_2), 3.97–4.08 м (3H, C<u>H</u>BrC<u>H$_2$</u>Br), 7.59 с (1H, H^8), 8.00 с (1H, H^2).

Спектры ЯМР ^{1}H (400 МГц) записаны на приборах Bruker DRX-400, внутренний стандарт – ТМС, растворитель – ДМСО-d_6. Масс-спектры сняты на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 UltraShimadzu (ЭУ, 70 эВ).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (Постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.A03.21.0011) и в рамках государственного задания (номер 4.9665.2017/8.9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Volonte C., Greene L.A. *Neurochem*. 1992, *58*(2), 700.
2. Kochergin P.M., Aleksandrova E.V., Tolvin-skaya L.S. *Pharm. Chem. J*. **2000**, *34*(11), 579.
3. Yadav V., Chu C.K., Rais R.H. *J. Med. Chem*. **2004**, *47*(8), 1987.
4. Biagi G., Costantini A., Costantino L., Giorgi I., Livi O., Pecorari P., Rinaldi M., Scartoni V. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*(13), 2529.
5. Aleksandrova E.V., Kochergin P.M., Valashek I.E. *Pharm. Chem. J.*, **2001**, *35*(3), 172.
6. Press J.B., Hajos Z.G., Sawyers R.A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*(10), 1373.
7. Press J.B., McNally J.J., Hajos Z.G., Sawyers R.A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*(23), 6335.
8. Biagi G., Costantini A., Costantino L., Giorgi I., Livi O., Pecorari P., Rinaldi M., Scartoni V. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*(13), 2529.

9. Rinaldi M., Pecorari P., Costantino L., Provvisionato A., Malagoli M., Cermelli C. *Farmaco*, **1992**, *47*(10), 1315.
10. Skoog F., Hamzi H.Q., Szweykowska A.M., Leonard N.J., Carraway K.L., Fujii T., Helgeson J.P., Loeppky R.N. *Phytochemistry,* **1967**, *6*(9), 1169.
11. Kim D.G., Galina Yu.R. *Chem. Heterocyclic Compd*., **2004**, *40*(10), 1339.
12. Vas'kevich R.I., Vas'kevich A.I., Rusanov E.B., Staninets V.I., Vovk M.V. *Russ. J. Org. Chem*., **2013**, *49*(1), 123.
13. Frolova T.V., Bahteeva E.I., Kim D.G. *Butlerov Comm.*, **2011**, *26*(11), 70.
14. Slivka N.Yu., Gevaza Yu.I., Staninets V.I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2004**, *40*(5), 660.
15. Il'inykh E.S., Kim D.G. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2011**, *47*(5), 636.
16. Kim D.G., Sudolova N.M., Slepuhin P.A., Charushin V.N. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2010**, *46*(11), 1420.
17. Тарасова Н.М. Дис. … канд. хим. наук. Челябинск. **2017**.

Synthesis of [1,3]Thiazino[2,3-*i*]purinium Systems by Halocyclization of 6-Prenylsulphanyl and 6-(But-3-enyl)sulfanylpurines

K. Yu. Petrova* and D. G. Kim

South Ural State University NRU, 454080, Russia, Chelyabinsk, pr. im. Lenina 76
**e-mail: osheko_kseniya@mail.ru*

Received August 31, 2018
Revised September 9, 2018
Accepted September 14, 2018

The alkylation of purine-6-thiol with prenyl bromide and 3-butenyl bromide in the presence of alkali gave 6-[prenyl(but-3-enyl)sulfanyl]purines which reacted with halogens to afford fused [1,3]thiazino[2,3-*i*]purinium systems.

Keywords: purine-6-thione, 8-halo-7,7-dimethyl-1,7,8,9-tetrahydro[1,3]thiazino[2,3-*i*]purinium halide, 7-halomethyl-1,7,8,9-tetrahydro[1,3]thiazino[2,3-*i*]purinium halide, halocyclization, [1,3]thiazino[2,3-*i*]purine