ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

(НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Петрова Ксения Юрьевна

СИНТЕЗ И ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ S-, N-, С- ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель доктор химических наук, профессор Ким Дмитрий Гымнанович

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Свойства замещенных пуринов (литературный обзор)	7
1.1 Алкилирование пурин-6-тионов	7
1.2 Алкилирование ксантинов	12
1.3 Синтез конденсированных тиазоло(тиазино)- и оксазоло(оксазино)пуриниевых систе	м14
1.3.1 Синтез [1,3]тиазино[2,3- i]-, [1,3]тиазоло[2,3- i]-, [1,4]тиазино[4,3,2- gh]- и	
[1,3]тиазоло[3,4,5- gh]пуриниевых систем	15
1.3.2 Синтез [1,3]тиазино[3,2- a]-, [1,3]тиазоло[3,2- a]- и [1,3]тиазоло[2,3- b]пуриниевь	IX
систем	26
1.3.3 Синтез [1,3]тиазоло[2,3- f]-, [1,3]тиазино[2,3- f]-, [1,3]тиазоло[3,2- e]- и	
[1,3]тиазино[3,2-е]пуриниевых систем	29
1.3.4 Синтез [1,3]оксазоло- и [1,3]оксазинопуриниевых систем	35
Глава 2. Обсуждение результатов	40
2.1.1 Синтез 6-алкенил(пропаргил)сульфанилпуринов	40
$2.1.2$ Исследование 6-алкенил(пропаргил)сульфанилпуринов методом ЯМР 1 Н	44
2.1.3 Исследование 6-алкенил(пропаргил) сульфанил пуринов методом XMC	48
2.1.4 Взаимодействие с другими галогенпроизводными	53
2.2 Алкилирование теофиллинов	58
2.2.1 Синтез 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов	58
2.2.2 Особенности фрагментации 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов	61
2.3 Алкилирование теобромина	68
2.3.1 Синтез 1-алкенилтеоброминов	68
2.3.2 Особенности фрагментации 1-алкенилтеоброминов	69
2.4 Алкилирование замещенных урацил-2-тионов	71
2.4.1 Синтез 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов	71
2.4.2 Особенности фрагментации 2-органилсульфанилпиримидин- $4(3H)$ -онов	75
2.5 Изучение свойств S-производных пурин-6-тионов	78
2.5.1 Взаимодействие с галогенами	78
2.5.1.1 Гетероциклизация 6-аллил(металлил, 2-бромаллил) сульфанилпуринов по	од
действием галогенов	79
2.5.1.2 Гетероциклизация 6-пренил(циннамил, бут-3-енил)сульфанилпуринов и	(<i>E</i>)-
1,4-бис((пурин-6-ил)сульфанил)бут-2-ена под действием галогенов	87
2.5.1.3 Гетероциклизация 6-пропаргилсульфанилпуринов под действием галогег	нов 91

2.5.1.4 Изучение свойств галогенидов [1,3]тиазоло[2,3- i]пуриниевых систем95
2.5.2 Взаимодействие с солями ртути
2.5.3 Гетероциклизация 6-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)сульфанилпурина99
2.6 Изучение свойств 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов101
2.6.1 Эпоксидирование 7-алкенилтеофиллинов
2.6.2 Взаимодействие 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов с галогенами103
2.7 Взаимодействие 1-алкенилтеоброминов с галогенами
2.8 Изучение свойств 2-органилсульфанилпиримидин-4(3 <i>H</i>)-онов111
2.8.1 Взаимодействие с кислотами и бензальдегидами
2.8.2 Взаимодействие с галогенами
2.8.2.1 Гетероциклизация 2-алкенил(пропаргил)сульфанил-6-
амино(фенил)пиримидин-4(3 H)-онов под действием галогенов
2.8.2.2 Гетероциклизация 2-органилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3 H)-
онов под действием галогенов
Глава 3. Экспериментальная часть 126
Заключение
Список литературы
Список сокращений

Введение

Актуальность работы.

Соединения, содержащие пуриновый цикл, обладают широким спектром биологической активности: противораковая [1–5], антивирусная [6], антиагрегантная [7], обезболивающая и противовоспалительная [8]. Кроме того, производные пурин-6-тиона обладают иммуносупрессивным эффектом, а также могут применяться в качестве высокоэффективных противолейкозных препаратов [9–11]. 6-Бензилсульфанилпурин и его производные имеют высокую активность в отношении токсоплазмоза [12–14] и ингибируют транспорт нуклеозидов [15, 16]. Было обнаружено улучшение химиотерапевтического действия пурин-6-тиона при использовании наночастиц золота [17].

Среди производных замещенных пуринов и пиримидинов их конденсированные аналоги, с точки зрения биологической активности, представляют больший интерес. Решающую роль при этом играет увеличение возможности варьирования фармакофорных групп, а также способность взаимодействовать с более широким кругом рецепторов.

В литературе среди уже синтезированных тиазоло- и тиазинопуриниевых систем найдены соединения, перспективные в лечении онкозаболеваний. При этом синтез трициклических пуринов реакцией галогенциклизации практически не изучен. Синтез 5-фенил(амино)-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов, 5-фенил(амино)пиримидо[2,1-b][1,3]тиазинов и фуро[2,3-d]пиримидинов гетероциклизацией непредельных производных систематически не изучен. Отсутствуют литературные данные по синтезу фуро[2,3-d]тиазоло[3,2-а]пиримидинов. Поэтому синтез новых би- и трициклических производных замещенных пуринов и пиримидинов является актуальной задачей.

<u>Целью работы</u> является разработка методов синтеза новых би- и трициклических производных замещенных пуринов и пиримидинов, изучение строения и свойств тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фуро, тиазино)пиримидинов. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- синтез новых S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов, содержащих кратные связи в заместителе;
- получение конденсированных тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фуро, тиазино)пиримидинов электрофильной гетероциклизацией непредельных производных замещенных пуринов и пиримидинов и исследование свойств полученных систем;
- установление структуры полученных соединений методами хромато-масс-спектрометрии,
 РСА и ЯМР.

Научная новизна и практическая значимость.

Алкилированием замещенных пуринов и пиримидинов синтезированы неописанные ранее соединения, содержащие функциональные группы, способные принимать участие в гетероциклизации.

Разработаны эффективные синтезы производных тиазоло[2,3-i]пуриниевых, тиазино[2,3-i]пуриниевых, тиазоло[3,2-a]пиримидиниевых, фуро[2,3-d]пиримидиниевых и оксазоло[3,2-a]пуриниевых систем на основе электрофильной гетероциклизации S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов и солей ртути. Получены новые конденсированные системы, в том числе содержащие фармакофорные группы. Впервые получена новая гетероциклическая система фуро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидиния.

Разработан эффективный синтез 5,5'-(арилметилен) δuc (2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов) взаимодействием S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с замещенными ароматическими альдегидами.

Строение синтезированных соединений установлено с помощью методов хромато-массспектрометрии, ЯМР 1 H, 13 C двумерного ЯМР HMBC 1 H- 13 C, HSQC 1 H- 13 C, NOESY 1 H- 1 H и рентгеноструктурного анализа.

Для отдельных синтезированных соединений получены положительные результаты испытаний на микробиологическую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *Aspergillus niger*, что делает перспективными дальнейшие исследования в поиске лекарственных препаратов на их основе.

Положения, выносимые на защиту:

Особенности алкилирования замещенных пуринов и пиримидинов.

Метод синтеза тиазоло[2,3-i]пуриниевых, тиазино[2,3-i]пуриниевых, тиазоло[3,2-a]пиримидинониевых, фуро[2,3-d]пиримидиниевых, фуро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидиниевых и оксазоло[3,2-a]пуриниевых систем гетероциклизацией S-, N-, C- производных замещенных пуринов и пиримидинов под действием галогенов.

Синтез тиазоло[2,3-i]пуриниевой системы путем гетероциклизации 6-аллилсульфанилпурина под действием галогенидов ртути.

Результаты исследования реакции S-производных 6-аминоурацил-2-тионов с ароматическими альдегидами.

Доказательство строения полученных соединений методами хромато-масс-спектрометрии, ЯМР 1 H, 13 C двумерного ЯМР HMBC 1 H- 13 C, HSQC 1 H- 13 C, NOESY 1 H- 1 H и рентгеноструктурного анализа.

<u>Личный вклад.</u> Автором осуществлен поиск и систематизация литературных данных по теме диссертации, выполнена экспериментальная часть работы по синтезу, осуществлен анализ данных физико-химических испытаний, систематизация полученных результатов, формулировка выводов, а также написание статей и тезисов докладов.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 статей и 4 доклада в виде тезисов конференции. Основные результаты и положения диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014 г.), «ХХ Молодежной школыконференции по органической химии» (Казань, 2017 г.), «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2019 г.), «ХХІ Менделеевского съезда по общей и прикладной химии» (Санкт-Петербург, 2019 г.).

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа содержит 176 страниц и состоит из трех глав. В первой главе приведен аналитический обзор литературных данных по синтезу S- производных пурин-6-тионов и N-производных ксантинов. Представлены методы получения тиазоло(тиазино)- и оксазоло(оксазино)пуриниевых систем и их гидрированных производных с [a], [b], [e], [f], [gh] и [i] сочленениями. Отмечено, что для синтеза рассматриваемых в диссертационной работе классов конденсированных систем гетероциклизация под действием галогенов практически не применялась. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Третья глава содержит описание экспериментальных методик. Завершается рукопись выводами и списком цитируемой литературы. Работа содержит 206 ссылок на литературные источники, 153 схемы, 26 таблиц и 20 рисунков.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Изложенный материал и полученные результаты по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2. «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия (химические науки).

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

Глава 1. Свойства замещенных пуринов (литературный обзор)

В соответствии с целью настоящего исследования, задачей литературного обзора является систематизация и анализ данных свойств замещенных пуринов. Обзор включает анализ более 140 публикаций и разделен на три части. В первом и во втором разделах обобщены синтетические подходы, используемые для алкилирования пурин-6-тионов и ксантинов. В третьей части рассмотрены способы получения конденсированных трициклических систем на основе пуринов.

Основные представления о реакционной способности и методах синтеза производных пурина и его производных изложены в монографии [20] и в обзорных статьях [21–23]. Интерес к химии конденсированных пуриниевых систем в основном вызван биологической активностью многих синтезированных производных.

1.1 Алкилирование пурин-6-тионов

Одним из удобных и часто применяемых методов синтеза замещенных пуринов является их алкилирование. Зачастую исходные субстраты содержат несколько нуклеофильных центров – это гетероатомы азота, кислороды карбонильных групп в случае ксантинов, тионная группа в случае пурин-6-тионов.

Для пурин-6-тиона (**1.1a**) характерно наличие таутомерного равновесия. Прототропная таутомерия в имидазольном и пиримидиновом кольцах могут встречаться одновременно и, таким образом, можно наблюдать несколько типов равновесия (схема 1.1). В литературе доказано, что преобладающей формой в водном растворе является тион- N^1 , 7(H) [24].

Однако все авторы сходятся во мнении, что в реакциях пурин-6-тионов с различными галогенпроизводными принимает участие атом серы, что приводит к образованию 6-замещенных пуринов. Данная селективность объясняется наибольшей нуклеофильностью атома серы.

Схема 1.1

Алкилирование с образованием сульфидов **1.2а-г** чаще всего осуществляется взаимодействием пурина **1.1а** с различными галогенпроизводными в присутствии основания при комнатной температуре или при нагревании с выходами от 27 до 100 % [16, 25–36] (схема 1.2). Следует отметить, что алкилирование также может быть осуществлено в отсутствие основания при комнатной температуре (ДМСО, 1 ч., 5–62 %) [37].

Использование ионных жидкостей позволяет с высокими выходами (72–94 %) проводить алкилирование пурина **1.1a** как при комнатной температуре в течение 0.5–6 ч., так и при нагревании до 60 °C в течение 0.5–24 ч. [38].

При проведении алкилирования в ацетонитриле в присутствии карбоната калия при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. использовался катализатор межфазного переноса (ТБАБ), выход составил 77 % [39]. Длительное кипячение с обратным холодильником также используется при проведении алкилирования в смеси растворителей (ТГФ-ДМФА) в присутствии K_2CO_3 в течение 20 ч. (выход 30 %) [40]. Образование соединений **1.2** при комнатной температуре алкилированием в смесях растворителей (МеОН-Ме₂CO и Ме₂CO-ДМФА) в присутствии оснований с выходами 46–71 и 34–74 %, соответственно, было осуществлено в работах [41, 42].

6-Пропаргилсульфанилпурин ранее был получен взаимодействием пурин-6-тиона с пропаргилбромидом в жидком аммиаке в присутствии амида натрия [43], 6-аллилсульфанилпурин – реакцией с аллилбромидом в ГМФТА при комнатной температуре в течение 1.5 ч. в присутствии щелочи [29], а 6-циннамилсульфанилпурин – взаимодействием с циннамилхлоридом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 [36].

Алкилирование 6-тиогуанина **1.1b** различными галогенпроизводными может быть осуществлено в 40 % водном растворе щелочи при нагревании в течение 1–6 ч. [10, 44].

 $R_1 = H: 1.1a, R_2 = 1.2a \text{ CH}_2-Ar [16, 25, 34, 38], 1.2b (CH_2)_n-Het [16, 26-28, 33, 35, 40],$ **1.2c** (CH₂)_nCOOAlk [28, 42], **1.2d** CH(CH₃)Het [30, 33, 35], **1.2e** (CH₂)_nCOAr [32], **1.2f** C(CH₃)₂Ar [27], **1.2g** Alk [28, 32, 38], **1.2h** (CH₂)₄OAr [39], **1.2i** Alkenyl [29, 36, 45], **1.2j** CH₂COOH [28], **1.2k** Het [31], **1.2l** CH₂N(Alk)COOAlk [37], **1.2m** CH₂OCOAlk [41], **1.2n** (CH₂)₃NHAlk [28], **1.2o** CH₂OCOHet [41], **1.2p** Alkynyl [43]; $R_1 = NH_2$: **1.1b**, $R_2 = 1.2q$ Het [10, 44]

Схема 1.2

Согласно данным работы [46] взаимодействие пурина 1.1а с акрилонитрилом в жидком аммиаке приводит к образованию N^9 -алкильного продукта **1.3** (схема 1.3). По данным метода ЯМР 1 Н протоны NCH₂ проявились в виде триплета при 4.80 м.д.

$$\begin{array}{c|c}
S & H & S & \\
HN & N & \\
N & N & \\
1.1a & 1.3 & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N & N & \\
N & N & \\
N & N & \\
1.3 & \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
0.5 & 0.5 & \\
0.5 & 0.5 & \\
\end{array}$$

Схема 1.3

Другим способом получения сульфидов 1.2 является взаимодействие 6-хлорпурина 1.4 с арил(гетерил)тиолами 1.5 в 2-пропаноле при нагревании до 50 °C в присутствии *трет*-бутилата калия [47] (схема 1.4).

CI H N RSH N
$$i$$
-PrOH, 50 °C, (CH₃)₃COK N i -PrOH, 50 °C, (CH₃)₃COK N i -20-98 %

R = 1.2k Het, 1.2s Ar [47]Схема 1.4

Взаимодействие пурин-6-тиона с дигалогенсодержащими соединениями может протекать по одному из трех путей: моноалкилирование по атому серы (и дальнейшее алкилирование первоначально образовавшихся S-производных), тандемное S,N-алкилирование с образованием

конденсированных соединений, и образование сшитых *бис*-пуринильных соединений. На прохождение реакции большое влияние оказывают взаимное расположение галогенов в молекуле и концентрация реагентов. Об образовании трициклических соединений подробнее будет рассказано в главе 1.3.

В работе [32] взаимодействием пурин-6-тиона **1.1a** с 1-бром-3-хлорпропаном при соотношении 2:1 в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при температуре 50–60 °C в течение 5 ч. получено соединение **1.5** (схема 1.5).

Схема 1.5

Существуют противоречивые данные по поводу дальнейшего алкилирования S-алкильных производных пурин-6-тиона, но большинство авторов считают, что происходит образование N^9 -замещенного продукта.

В работе [47] взаимодействием сульфидов **1.2** с различными галогенпроизводными в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре в присутствии K_2CO_3 получены 6,9-дизамещенные пурины **1.6** (схема 1.6).

SR SR SR SR Br
$$R'$$
 SR R' S

Схема 1.6

e-f R' = OEt, R = **1.6e** $C_{12}H_{25}$, **1.6f** Ar; **1.6g** R = CH_2Ar , R' = $(CH_2)_nAr$

Аналогичного мнения придерживаются авторы работы [48], реакции проводились в ДМФА при комнатной температуре в присутствии NaH при двукратном избытке алкилирующего агента. Самый низкий выход (8%) наблюдался в случае *трет*-бутилкарбоксиметильного заместителя в 9 положении, что, по-видимому, связано с увеличением стерических препятствий.

Согласно данным [49] при осуществлении реакции пурина **1.1a** с алкилиодидами при соотношении 1:2 в двухфазной каталитической системе ($K_2CO_3/18$ -краун-6/толуол) в течение 9-10 ч. при нагревании (111 °C) образуются S,N^9 -диалкильные производные **1.7a-c** (схема 1.7).

Схема 1.7

Смеси продуктов моноалкилирования **1.2** и S,N^9 -диалкилирования **1.7d** получены в работе [50], реакции была осуществлены при комнатной температуре в ДМФА в присутствии K_2CO_3 в течение 5 ч (схема 1.8).

В работе [51] алкилированием тиогуанина двойным избытком метилбромацетата в ДМФА в присутствии K_2CO_3 в течение 5 ч с 72 % выходом получен продукт **1.7e**.

Интересные результаты были получены в работе [20]: метилированием 6-метилсульфанилпурина (**1.2g**) метилиодидом в ацетонитриле при 70–100 °C был получен N^3 алкильный продукт **1.8**, а при проведении реакции в ДМФА в присутствии карбоната калия при 35 °C — смесь S,N^9 -диметилпурина **1.7f** и соединения **1.9**, которое, по-видимому, образуется в результате алкилирования по атомам N^3 и N^9 и дальнейшего разрыва связи N^1 - C^2 пуриновой системы (схема 1.9).

Схема 1.9

1.2 Алкилирование ксантинов

Алкилированию теофиллина (**1.10a**) и 8-хлортеофиллина (**1.10b**) посвящено много работ [52–92], все авторы сходятся во мнении о получении N^7 -замещенных производных (**1.11a-m**).

Как правило, реакции проводят в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре или при нагревании [53–73]. В ряде статей в качестве катализатора межфазного переноса применяется ТБАБ [56, 67, 69].

Применение гидрида натрия в разных растворителях зачастую приводит к хорошим выходам целевого продукта, которые достигают 98 % [62, 81, 82, 84–87]. В работе [79] алкилирование органилгалогенидами было осуществлено при кипячении в водно-спиртовой среде в присутствии NaOH в течение 24 часов, выход продукта составил 50 %. В работе [91] в качестве основания применялся диизопропиламин, реакции осуществлялись в ДМФА при 80 °С в течение 4 ч., в качестве алкилирующих агентов выступали алкенилгалогениды (выходы 75–91 %) (схема 1.10).

1.10a R' = H, **1.10b** R' = Cl;

1.11a-g R' = H, R = **1.11a** Alk [52, 75, 78, 80, 81, 82, 84, 85], **1.11b** CH_2Ar [64, 70, 74, 76, 77, 72, 82, 88], **1.11c** CH_2CH_2Ar [79], **1.11d** Ar [66], **1.11e** CH_2COAr [63, 87], **1.11f** $(CH_2)_nOAr$ [86], **1.11g** $(CH_2)_nHet$ [60, 62],

1.11h Alkenyl [53, 61, 64, 67, 73], **1.11i** Alkynyl [54–56, 61, 68, 69];

1.11J,k R' = Cl, R = **1.11**j CH₂Ar [57, 59, 65], **1.11**k Alk [58, 90], **1.111** Alkenyl [91], **1.11m** Alkynyl [71]

Схема 1.10

Взаимодействие теобромина (1.12) с галогенпроизводными приводит к образованию 1замещенных производных (1.13а-е). Как и в случае синтеза ксантинов 1.11, большинство синтезов было осуществлено в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре или при нагревании [53, 54, 61, 69, 93, 94] (схема 1.11).

Использование в качестве основания *трет*-бутилата натрия при взаимодействии пурина **1.12** с аллилбромидом в ДМФА при нагревании привело к высокому выходу продукта (95 %) [95], существенно меньший выход (42 %) был достигнут при осуществлении реакции в ДМСО в присутствии гидрида натрия при комнатной температуре [96].

R =**1.13a**Alk [77, 89, 93, 97],**1.13b**Alkenyl [53, 61, 89, 93, 95, 96],**1.13c**Alkynyl [54, 61, 69, 93, 98],**1.13d**CH₂Ar <math>[77, 93, 94, 99], **1.13e** $(CH_2)_n$ Het [97]

Схема 1.11

На основании данных ЯМР ¹Н и ХМС авторы работы [100] считают, что взаимодействие теофиллина с 1-бром-3-хлорпропаном и 1-бром-3-хлорбутаном в ДМФА при комнатной температуре в присутствии NaH приводит к образованию 7-(ω-галогеналкил)теофиллинов **1.14**, 7-(3-хлорпропил)теофиллин был выделен с 88% выходом, а 7-(4-хлорбутил)теофиллина – с 95% выходом (схема 1.12).

1.14 n = 3, 4; **1.15** n = 1–12, Hal = Br, I

Схема 1.12

 $\mathit{Euc}(7\text{-}\mathrm{теофиллинил})$ алканы **1.15** были получены в работе [100] взаимодействием теофиллина с дигалогеналканами в ДМФА в присутствии NaH в течение 15 ч. при комнатной температуре и в течение 3 ч. при температуре 70 °C, образовавшиеся продукты охарактеризованы с помощью ЯМР 1 H, ЯМР 13 C и ХМС (выходы 26–82 %). Авторами работы [101] 1,4- $\mathit{6uc}(7\text{-}$

теофиллинил)бутан был получен в бутаноле в присутствии бутилата натрия при кипячении в течение 19 ч. (52 %).

В работе [99] взаимодействие теобромина с 1-бром-3-хлорпропаном в метаноле в присутствии метилата натрия при кипячении в течение 17 ч. приводит к образованию 1-(3-хлорпропил)теобромина **1.16** с выходом 78% (схема 1.13).

1.15 n = 1-12, Hal = Br, I; **1.17** n = 1-5, 8, 10, 12

Схема 1.13

 $\mathit{Euc}(1\text{-}\mathrm{теоброминил})$ алканы **1.17** образуются при взаимодействии теобромина с дигалогеналканами в ДМФА в присутствии NaH в течение 15 ч. при 50 °C и в течение 3 ч. при температуре 80 °C, образовавшиеся продукты охарактеризованы с помощью ЯМР 1 H, ЯМР 13 C и XMC (выходы 25–80 %) [100].

1.3 Синтез конденсированных тиазоло(тиазино)- и оксазоло(оксазино)пуриниевых систем

Поскольку среди синтезированных производных пурина выявлены вещества, обладающие фармакологической активностью, исследование конденсированных тиазоло(тиазино)- и оксазо(оксазино)пуринов с мостиковым атомом азота представляет интерес в плане поиска новых потенциально биологически активных соединений.

Ретросинтетический анализ позволяет предположить, что одним из способов получения таких систем является аннелирование нового гетероцикла в пуриновую систему. Второй подход основан на аннелировании пиримидинового или имидазольного циклов.

Пурин имеет в своей структуре 4 атома азота, что открывает широкие возможности для аннелирования третьего кольца.

В главе обобщены и систематизированы литературные данные о синтезе тиазоло(тиазино)- и оксазоло(оксазино)пуриниевых систем и их гидрированных производных с [a], [b], [e], [f], [gh] и [i] сочленениями.

1.3.1 Синтез [1,3]тиазино[2,3-*i*]-, [1,3]тиазоло[2,3-*i*]-, [1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]- и [1,3]тиазоло[3,4,5-*gh*]пуриниевых систем

Все методы синтеза тиазино- и тиазолопуриниевых систем с [i]-сочленением ($\bf A$, $\bf B$) можно разделить на две группы: ориентированные на достройку имидазольного или тиазольного (тиазинового) кольца. В случае [gh]-сочленения ($\bf C$, $\bf D$) можно дополнительно выделить подход, направленный на достройку пиримидинового цикла к готовой имидазо[1,5-c][1,3]тиазольной или имидазо[5,1-c][1,4]тиазиновой системе, но в литературе отсутствуют примеры осуществления такого подхода.

В свою очередь примеры, имеющие в качестве исходного субстрата 6-замещенный пурин, представляют собой два подхода: в первом случае исходными реагентами служат разнообразные S-производные, получаемые при алкилировании пурина 1.1 или реакцией замещения хлора в 6 положении пуриновой системы на алкилсульфидную функцию. Второй подход представляет собой тандемный процесс, в котором формирование связей S-C и C-N будущего тиазольного (тиазинового) кольца протекают одновременно.

В работе [102], найдено, что в реакции пурин-6-тиона **1.1a** с 1,2-дибромэтаном при кипячении в ДМФА в присутствии карбоната калия с обратным холодильником в течение 3 ч. образуется 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пурин (**1.18**) с 62 % выходом (схема 1.14). Строение продукта циклизации доказано получением N^1 -замещенного производного гипоксантина при щелочном гидролизе трициклической структуры.

Схема 1.14

Взаимодействие пурина **1.1a** с 1,9-дибромнонаном, 1,10-дибромдеканом, 1,11-дибромундеканом в ДМСО в присутствии гидрида натрия в течение 5 ч. 45 минут при 55 °C приводит к образованию γ-бромалкилсульфанилпуринов (**1.19**). Дальнейшая внутримолекулярная циклизация протекает в тех же условиях в течение 8 ч. и приводит к образованию конденсированных систем **1.20** [103, 104] (схема 1.15).

Схема 1.15

Внутримолекулярная циклизация в отсутствие оснований приводит к образованию солей тиазоло(тиазино)пуриния, таким образом, доказано, что 6-(2-хлорэтил)- и 6-(3-хлорпропил)сульфанилпурины 1.21 циклизуются при кипячении в этаноле с обратным холодильником в течение 1–3 ч. с образованием гидрохлоридов 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пурина и 8,9-дигидро-7H-1,3-тиазино[2,3-i]пурина (1.22) с высокими выходами (58–98 %) [34, 102, 105] (схема 1.16).

(CH₂)_n-S H EtOH,
$$\triangle$$
, 1-3 h n(H₂C) H N N 1.21 1.22 $n = 1:58 \%; n = 2:98\%$

Схема 1.16

К образованию солей тиазоло(тиазино)пуриния также приводит циклизация 7- или 9замещенных производных: взаимодействие 7- и 9-бензилпурин-6-тионов (1.23 и 1.24 соответственно) с 1,2-дибромэтаном при кипячении в ДМФА в течение 1—3 ч. в присутствии карбоната калия, по мнению авторов, приводит к [i] сочленению и при этом образуются бромиды 1-бензил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (1.25) (выход 74 %) и 3-бензил-7,8-дигидро-3H-тиазоло[2,3-i]пуриния (1.26) (выход 30 %) соответственно (схема 1.17). Продукты реакций охарактеризованы при помощи УФ-спектроскопии и элементного анализа [106], что недостаточно для подтверждения направления циклизации.

Схема 1.17

В работе [107] с помощью ЯМР ¹Н и РСА установлено, что, в отличие от 1,2-дибромэтана, его монозамещенный на арилсульфометильную группу, реагирует с пурином **1.1a** с образование *пери*-аннелированных систем (*gh*-сочленение) **1.27** (схема 1.18). Аналогично [*gh*]-сочлененный продукт **1.28** образуется при взаимодействии пуринов **1.1a,b** с 3,4-дибромсульфоланом [108]. Реакции были осуществлены в этаноле в присутствии гидроксида калия при комнатной температуре в течение 8 ч., выходы продуктов реакций составили 75–95 %.

 R_1 = **1.27** H, R_2 = CH_2SO_2Ar ; **1.28a** H, **1.28b** NH_2

Схема 1.18

Восстановлением 6-[2-оксоалкил(аралкил)сульфанилпуринов **1.29** тетраборатом натрия в водно-спиртовой среде при комнатной температуре в течение 3 ч. получены 6-[2-гидроксиалкил(аралкил)сульфанилпурины (**1.30**), которые циклизуются тионилхлоридом с образованием тиазолопуриниевых систем с [2,3-i]-сочленением **1.31** [109] (схема 1.19). Реакция, по-видимому, протекает через замещение гидроксильной функции на хлор.

R O NaBH₄, R S H H₂O-EtOH, OH N N SOCl₂
$$R$$
 S H NaBH₄, R S H H₂O-EtOH, OH N N N SOCl₂ R S Cl N N N 45-90 % 1.30 1.31 $R = C_6H_5, C_6H_4$ -NO₂- p , C_6H_4 -Br- p Cxema 1.19

Смесь ангулярных трициклических соединений ((7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуринил-7)метанола (1.34) и 8,9-дигидро-7*H*-[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуринола-8 (1.35)) при эквимольном соотношении (общий выход 85 %) образуется при взаимодействии пурина 1.1a с 2-(хлорметил)оксираном в метаноле в присутствии гидроксида натрия при комнатной температуре в течение 24 ч. [110, 111] (схема 1.20). Авторы считают, что реакция проходит через промежуточное образование 1-хлор-3-(пурин-6-илсульфанил)пропан-2-ола (1.32) и продукта его дегидрогалогенирования — 6-[(оксиран-2-илметил)сульфанил]пурина (1.33). Направление циклизации было подтверждено дальнейшим образованием из тиазолопуриниевой системы 1-(тиетан-3-ил)-1,7-дигидропурин-6-она (1.36) при взаимодействии исходного субстрата с метилатом натрия в метаноле при комнатной температуре в течение 24 ч.

Схема 1.20

Наличие двойной или тройной связи и соседних гетероатомов азота в молекуле алкенил(алкинил) сульфанил приводит к возможности осуществления гетероциклизации с образованием конденсированных пиримидиновых систем.

Доказано [32, 112], что взаимодействие 6-аллилсулфанилпурина (1.37) с галогенами в хлороформе при комнатной температуре приводит к образованию галогенидов 7-(галогенметил)-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (1.38) (схема 1.21). При этом в работе [112] было осуществлено взаимодействие аллилсульфида 1.37 с трехкратным избытком иода и в результате реакции был выделен пентаиодид, ранее в работе [32] была проведена реакция соединения 1.37 с двухкратным избытком иода и в результате 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]пуриния (1.38a). Взаимодействие иодида 1.38a с пиперидином и морфолином при комнатной температуре приводит к раскрытию пиримидинового цикла и образованию соединений 1.39a,b, структура которых доказана при помощи PCA [112].

Аналогично протекает реакция пурина **1.37** с аренсульфенилхлоридами в присутствии перхлората лития в уксусной кислоте в течение 17–18 ч. при 15–20 °C: в результате образуются перхлораты 7-арилсульфанилметил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]-пуриния **1.40**.

Схема 1.21

Авторы [113] пришли к выводу, что 6-пуринилсульфанилуксусный альдегид (1.42), образующийся в результате кислого гидролиза диэтил(дибутил)ацеталей 1.41 и окислением 3-(пурин-6-илсульфанил)пропан-1,2-диола 1.43 иодной кислотой, находится в растворах в равновесии с 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-*i*]пуринолом-7 (1.44) (схема 1.22).

RO OR O H HO HO

S H HCl, H₂O, S H HO N HO₄, N HO
N
$$\Delta$$
, 0.5 h N Δ , 0.5 h N N Δ 1.41 1.42 1.44 1.43

1.41 R = Et, Bu

Схема 1.22

Этими же авторами был разработан другой метод получения ангулярных трициклических систем: внутримолекулярная циклизация 6- β -оксоалкил(арил, гетерил)сульфанилпуринов **1.45а,b**, полученных взаимодействием пурина **1.1а** с α –галогенкарбонильными соединениями, под действием POCl₃ при нагревании приводит к образованию [1,3]тиазоло[2,3-i]-пуриниевых систем **1.46** [114, 115] (схема 1.23).

b-n $R_1 = H$; $R_2 = \mathbf{b}$ H, \mathbf{c} Me, \mathbf{d} Et, \mathbf{e} i-Bu, \mathbf{f} Ph, \mathbf{g} C_6H_4OMe -p, \mathbf{h} $C_6H_4C_6H_{11}$ -p, \mathbf{i} $C_6H_4C_6H_{5}$ -p, \mathbf{j} C_6H_4Cl -p, \mathbf{k} C_6H_4Br -p, \mathbf{l} $C_6H_4NO_2$ -p, \mathbf{m} $C_6H_4NO_2$ -m, \mathbf{n} $\mathbf{2}$ - C_5H_4N **o**, \mathbf{p} $R_1 = Me$; $R_2 = \mathbf{o}$ Ph, \mathbf{p} Me

Схема 1.23

Другого мнения придерживаются авторы работы [18]. Они считают, что реакция с α-галогенкарбонильными соединениями приводит к алкилированию с образованием соединения **1.47** и дальнейшей внутримолекулярной циклизации по имидазольному атому азота с образованием 7-замещенных [1,4]тиазино[4,3,2-gh]пуринов **1.48** (схема 1.24). Реакции были осуществлены в этаноле в присутствии этилата натрия при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч.

Схема 1.24

Разработан новый способ синтеза различных моно- и дизамещенных [1,4]тиазино[4,3,2-gh]пуринов **1.49**, обладающих высокой противоопухолевой активностью, взаимодействием пурина **1.1a** с различными кетонами в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты при кипячении с обратным холодильником [18, 19] (схема 1.25). Авторы полагают, что реакция идет через промежуточное образование β -оксоалкил(арил, гетерил)сульфанилпуринов, которые были выделены в нескольких случаях. Структура полученных соединений подтверждена данными РСА.

Схема 1.25

кипячении с обратным холодильником [18, 19] (схема 1.26).

К образованию продуктов с [gh]-сочленением **1.50а-с** также приводит реакция пурина **1.1a** с различными 1,3-дикарбонильными соединениями в уксусной кислоте в присутствии H_2SO_4 при

1.50c $R_1 = Me$, $R_2 = Me$; **1.50d** $R_1 = Ph$, $R_2 = Me$

Схема 1.26

В работе [18] был разработан метод синтеза (7-оксо-7,8-дигидро[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин-8-ил)уксусной кислоты (**1.52**) реакцией пурина **1.1a** с малеиновым ангидридом в метаноле в присутствии H_2SO_4 при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч (схема 1.27). Повидимому на первой стадии происходит атака тиольной функции по двойной связи с образованием 3-(пурин-6-илсульфанил)дигидрофуран-2,5-диона (**1.51**), затем проходит дальнейшая циклизация с раскрытием фуранового цикла.

При внутримолекулярном замещении алкоксильной группы циклизация протекает исключительно как [gh]-сочленение. Взаимодействием пурин-6-тиона **1.1a** с диэтилоксалатом и диметилацетилендикарбоксилатом были получены [1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин-7,8-дион (**1.53**) и метил-(7-оксо[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин-8(7H)-илиден)ацетат (**1.54**), а взаимодействием с этилхлорформиатом – [1,3]тиазоло[3,4,5-gh]пуринон-5 (**1.55**) (схема 1.28), продукты реакции

охарактеризованы с помощью ИК, ЯМР ¹Н спектроскопии и хромато-масс спектрометрии. При реакции с диметилацетилендикарбоксилатом была выделена смесь трициклического продукта **1.54** и диметил-2-(9*H*-пуринилсульфанил-6)малеата (**1.56**), что доказывает образование промежуточного S-алкильного производного с последующей внутримолекулярной циклизацией [18].

Примеров синтеза конденсированных тиазоло(тиазино)пуриниевых систем через стадию внутримолекулярного присоединения по связям C=N и C=N мало, но исследователи сходятся во мнении: циклизация идет по имидазольному атому азота.

Первым примером является синтез 2'-замещенных спиро[имидазолидин-2,5'-тиазоло[3,4,5-gh]пуринов] (1.59), полученные соединений были охарактеризованы только с помощью УФ и ИК спектроскопии, а также элементного анализа. На первой стадии осуществлялось взаимодействие 2-замещенного 6-хлорпурина 1.57 с 2-имидазолидинтионом с образованием связи C^{3a} -S будущей тиазолопуриниевой системы (соединение 1.58). На второй стадии происходила внутримолекулярная циклизация соединения при кипячении в пропаноле или бутаноле с образованием связи C^{5} -N⁶ [116] (схема 1.29).

1.58-1.59 $R_1 = H$, Cl, NH_2 ; **1.60a,b** $R_1 = H$, $R_2 =$ **1.60a** H, **1.60b** Et, **1.60c** $R_1 = Et$, $R_2 = H$ Cxema~1.29

5,5-Диамино[1,3]Тиазоло[3,4,5-*gh*]пурины **1.60а-с** образуются в результате реакции пурина **1.57** с тиомочевиной и 1-этилтиомочевиной при кипячении с обратным холодильником в течение 1—4 ч. в пропаноле или этаноле [116].

[1,4]Тиазино[4,3,2-*gh*]пурин-7-амин (**1.61**) был получен в результате алкилирования пурина **1.1а** хлорацетонитрилом при кипячении в этаноле в присутствии этилата натрия с обратным холодильником в течение 30 ч. [18] (схема 1.30).

Схема 1.30

При ретросинтетическом анализе [1,3]тиазоло- и [1,4]тиазино[2,3-*i*]пуриниевых систем можно выделить подход к синтезу, основанный на достройке имидазольного кольца. В литературе реакции основаны на взаимодействии 7,8-диамино-2,3-дигидро-5*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*c*]пиримидинона-5 (1.62) и 8,9-диамино-3,4-дигидро-2*H*,6*H*-пиримидо[6,1-*b*][1,3]тиазинона-6 (1.63) с мочевиной и другими соединениями, содержащими фрагмент NH₂-C=NH [117, 118]. В результате реакций были получены трициклические системы 1.64, 1.65 (схема 1.31). Тиазолопурин 1.64c оказался эффективным в ингибировании ксантиноксидазы.

1.64 R = **a** OH, **b** SH, **c** Ph; **1.65** R = **a** OH, **b** SH

Схема 1.31

1.3.2 Синтез [1,3]тиазино[3,2-*a*]-, [1,3]тиазоло[3,2-*a*]- и [1,3]тиазоло[2,3-*b*]пуриниевых систем

Как и в случае [i] и [gh] сочлененных тиазоло(тиазино)пуринов, синтезы [1,3]тиазино[3,2-a] (**E**) и [1,3]тиазоло[3,2-a]пуриниевых систем (**F**) могут быть основаны на достройке имидазольного или тиазольного(тиазинового) циклов. В литературе существуют лишь отдельные примеры синтеза [1,3]тиазоло[2,3-b]пуриниевых систем (**G**).

$$\begin{array}{c|c}
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\$$

Первый подход к синтезу структур **E**, **F** был реализован в работах [119, 120]: сплавлением 2-замещенных 6,7-диамино-2,3-дигидро-5H-тиазоло-[3,2-a]пиримидин-5-она (1.66) и 3-замещенного 7,8-диамино-3,4-дигидро-2H,6H-пиримидо[2,1-b][1,3]тиазин-6-она (1.67) с мочевиной и тиомочевиной были получены конденсированные тиазоло(тиазино)пурины с [a]-сочленением 1.68 и 1.69 (схема 1.32). Диамины 1.66 и 1.67 были получены нитрозированием тиазоло(тиазино)пиримидина при взаимодействии с нитритом натрия в растворе уксусной кислоты (25–40 °C, 6 ч.) и дальнейшим восстановлением под действием дитионита натрия в воде при 100 °C. Полученные трициклические системы 1.68 и 1.69 были исследованы на антивирусную, антибактериальную и антимикотическую активность.

Схема 1.32

В работе [121] для аннелирования ангулярного тиазолопурина **1.71** было осуществлено восстановление 5-амино-6-нитрозо-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-она до диамина и дальнейшее ацилирование ацилхлоридом с образованием 5-амино-6-ациламинотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-она (**1.70**), который циклизуется под действием полифосфорной кислоты при нагревании (100–110 °C) в течение 6 ч (схема 1.33).

NH PPA, 100-110 °C, O PPA, 100-110 °C, O NH
$$R = Ar$$

Схема 1.33

Второй подход основан на достройке тиазольного кольца. В работе [122] осуществлена внутримолекулярная циклизация замещенного 1-(2-гидроксиэтил)-2-сульфанилиденпурин-6-она (1.72) с образованием тиазолопурина 1.73, теоретически реакция может приводить к аннелированию [i]-сочлененного оксазолопурина 1.74, но этого не происходит благодаря высокой нуклеофильности атома серы (схема 1.34).

Схема 1.34

Похожий синтез был осуществлен авторами работы [123]: по их мнению, образующийся на промежуточной стадии 1-(2-хлорэтил)-2-сульфанилиденпурин-6-он (1.76) вступает во внутримолекулярную циклизацию с образованием тиазолопурина 1.77. В качестве исходных реагентов в этом синтезе выступали замещенный имидазол 1.75 и 2-хлорэтил изотиоцианат, реакционную смесь выдерживали в пиридине при 50 °C в течение 3 дней.

Авторами работы [124] аналогичные трициклические системы **1.77** и **1.78** были получены при реакции калиевой соли 2-меркаптоинозина **1.79** с 1,2-дибромэтаном и 1,3-дибромпропаном (схема 1.35).

Взаимодействие пурина **1.80** с 1,2-дибромэтаном в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при нагревании (40 °C) в течение 18 ч. протекает неселективно, в результате реакции была выделена смесь изомерных тиазолопуринов с [a] и [b]-сочленением **1.81** и **1.82** [125] (схема 1.36). Строение продуктов реакции были доказано встречным синтезом.

Как показано в работе [126], внутримолекулярная циклизация 2-(ароилметилсульфанил)-7-алкилгипоксантинов **1.83** под действием концентрированной серной кислоты (20 °C, 48 ч) приводит только к аннелированию линеарного тиазолопурина **1.84** (схема 1.37).

OH
$$R_1$$
 R_2 COCH₂Hlg H_2 O, i-PrOH, R_1 H_2 O, i-PrOH, R_1 H_2 O, R_2 H_2 O R_1 H_2 O, R_1 H_2 O, R_2 H_2 O R_2 H_2 O R_1 H_2 O R_2 H_2 H_2 O R_2 H_2 H_2 O R_2 H_2 H_2 O R_2 H_2 $H_$

1.3.3 Синтез [1,3]тиазоло[2,3-f]-, [1,3]тиазино[2,3-f]-, [1,3]тиазоло[3,2-е]- и [1,3]тиазино[3,2-е]пуриниевых систем

В литературе существует лишь несколько примеров синтеза тиазоло(тиазино)пуриниевых систем с [e]-сочленением (**H**, **I**). При этом разнообразными методами получены [1,3]тиазоло[2,3-f]- (**J**) и [1,3]тиазино[2,3-f]пуриниевые системы (**K**).

Смесь двух изомерных продуктов была получена в работе [7]: реакцией пурина **1.85** с 1,2-дибромэтаном в жидком аммиаке были получены 6,7-дигидротиазоло[2,3-f]пурин-4(1H)-он (**1.86**) и 7,8-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-e]пурин-4(1H)-он (**1.87**) (схема 1.38).

Другой группой ученых [128] взаимодействием пурина **1.88** с 2-замещенным 1,3-дибромпропаном при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии NaHCO₃ и KI получен 7-замещенный [1,3]тиазино[2,3-f]пурин **1.89** (схема 1.39).

Схема 1.39

Аналогично была осуществлена внутримолекулярная циклизация 8-бром-7-(2-хлорэтил)пурин-2,4-диона (**1.90a**) и 8-бром-7-(3-бромпропил)пурин-2,4-диона (**1.90b**) под действием сульфида натрия при кипячении в ДМФА в течение 2 ч [129] с образованием [f]-сочлененных тиазолопуринов **1.91** и **1.92** (схема 1.40).

1.90a n = 2, **1.90b** n = 3

Схема 1.40

В литературе большое количество работ посвящено синтезам через стадию внутримолекулярного присоединения в карбонильной группе или внутримолекулярного замещения гидроксильной функции.

Например, для получения [*e*]-аннелированных тиазолопуринов в работе [130] использовались производные аденин-8-тиона **1.93**, получаемые конденсацией замещенных 4,5,6-триаминопиримидинов сероуглеродом (пиридин, 60–70 °C, 0.5 ч.) или сплавлением с тиомочевиной. В дальнейшем было осуществлено взаимодействие полученного пурина с α-галогенкетонами в водно-спиртовом растворе в присутствии NaOH в течение 3 ч. и внутримолекулярная циклизация в этаноле в присутствии соляной кислоты кипячением с обратным холодильником в течение 1 ч. или под действием полифосфорной кислоты (140–150 °C, 3 ч.), которое, теоретически, может привести к образованию [*e*] или [*f*]-сочленения. Авторы считают, что образуется [*e*]-аннелированная структура **1.94** (схема 1.41), что было доказано дальнейшей модификацией с образованием известных соединений.

 $R_1 = H$, SMe; $R_2 = H$, Me; $R_3 = H$, Alk, Ar

Схема 1.41

Этой же исследовательской группой в других работах [131, 132] была осуществлена внутримолекулярная циклизация 8-ацилметилсульфанилтеофиллинов **1.95** и в результате реакции выделены тиазоло[2,3-f]теофиллины **1.96** (схема 1.42). Реакции были осуществлены кипячением в этаноле в присутствии HCl (1 ч), под действием полифосфорной кислоты (140–150 °C, 3 ч.), кипячением в избытке кетона в течение 30 минут и под действием серной кислоты при 20 °C. При взаимодействии теофиллин-8-тиона **1.97** с 2-бромциклогексаноном в кипящем ДМФА с выходом 52 % получен тиазолопурин **1.98**.

0 H R₂ O O N N S R₁ R₂

1.95 1.96

N N S N S N S N S N S N S S S 2 %

1.97 1.98

$$R_1 = Alk, Ar; R_2 = H, Alk$$

Схема 1.42

Аналогичная циклизация с аннелированием [f]-сочлененного тиазолопурина **1.100** на примере гипоксантина **1.99** была осуществлена в работе [132] (схема 1.43).

HN N S EtOH, HCl,
$$\triangle$$
, 3 h HN N 76 % 1.100

Схема 1.43

В работе [133] циклизация теофиллина **1.101** была осуществлена под действием ацетата натрия и ацетоуксусного ангидрида, в результате реакции с 72 % выходом был выделен тиазолопурин **1.102**, который также был получен при взаимодействии теофиллина **1.97** с 3-хлорпентан-2,4-дионом (схема 1.44).

Схема 1.44

Реакция пуринов **1.97** и **1.104** с разными α -галогенальдегидами в воде или в смеси H_2 О-ДМФА при нагревании дает 9-ацилалкилсульфанилпуриндионы, которые находятся в равновесии с трициклическими структурами с [f]-сочленением **1.103** и **1.105**, что было доказано встречным синтезом [134, 135] (схема 1.45).

Аналогичный подход был использован в работе [136]: синтез тиазоло[2,3-f]пуриниевых систем **1.107** основан на циклизации N^7 -замещенных производных **1.106** на тиольную функцию, находящуюся в положении 8 (схема 1.46). Внутримолекулярная циклизация и дегидратация

была осуществлена кипячением в $POCl_3$ (1.5–3 ч), кипячением в H_3PO_4 (0.5–3 ч), под действием концентрированной H_2SO_4 (20–24 ч) или кипячением в концентрированной HBr (2 ч).

Схема 1.46

Аналогично внутримолекулярная дегидратация и циклизация соединения **1.108** под действием уксусного ангидрида при кипячении в течение 20 минут приводит к образованию 1,3-диметил[1,3]тиазоло[2,3-*f*]пурин-2,4,6-триона (**1.109**) [133] (схема 1.47).

Схема 1.47

Иначе протекает внутримолекулярная циклизация ксантина **1.110** в ДМФА в присутствии гидрида натрия, в результате реакции был выделен [1,3]тиазино[2,3-e]пурин **1.111** с 70 % выходом [137] (схема 1.48).

При этом в случае наличия заместителя не в 9, а в 7 положении циклизация соединения **1.112** в ДМФА в присутствии гидрида натрия приводит к образованию [1,3]тиазино[2,3-f]пурина **1.113** [137] (схема 1.49).

Схема 1.49

Авторами работы [138] [1,3]тиазино[2,3-f]пурины **1.115а-с** (схема 1.50) были получены из 7-этоксикарбонилметил-8-этоксикарбонилметилсульфанил-1,3-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (**1.114a**) конденсацией Дикмана (с выходом 60 %), из 7-цианометил-8-цианометилсульфанил-1,3-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (**1.114b**) реакцией Торпа—Циглера (с выходом 50 %) в этаноле в присутствии метилата натрия при кипячении в течении 15 минут, а также из 7-цианометил-8-этоксикарбонилметилсульфанил-1,3-диметил-3,7-дигидро-1*H*-пурин-2,6-диона (**1.114c**) внутримолекулярной циклизацией (с выходом 57 %) в толуоле в присутствии натрия.

$$R_{4}$$
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{9}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{6}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{9}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{7}
 R_{8}
 R_{9}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5

1.114a $R_1 = COOEt$, $R_2 = CN$; **1.114b** $R_1 = R_2 = CN$; **1.114c** $R_1 = R_2 = COOEt$; **1.115a** $R_3 = COOEt$, $R_4 = NH_2$; **1.115b** $R_3 = CN$, $R_4 = NH_2$; **1.115c** $R_3 = COOEt$, $R_4 = OH$

Схема 1.50

Циклизация теофиллина **1.116** в тиазинопурин **1.117** происходит под действием ацетата натрия и уксусного ангидрида при кипячении в течение 5–6 ч., по мнению авторов реакция протекает через стадию элиминирования CO_2 [139] (схема 1.51).

Схема 1.51

Еще одним интересным способом получения [1,3]тиазоло[2,3-f]пуриниевой системы **1.119** является длительное нагревание [1,3]оксазоло[2,3-f]пуринов **1.118** с сульфидом натрия в ДМФА [140] (схема 1.52).

Схема 1.52

1.3.4 Синтез [1,3]оксазоло- и [1,3]оксазинопуриниевых систем

Данные, относящиеся к построению оксазоло- и оксазинопуринов (L-P) немногочисленны и поэтому будут рассмотрены в одной главе.

Впервые сообщение о синтезе [1,3]оксазолопуриниевой появилось в 1964 г: было показано, что соединения **1.120**а в водно-спиртовой среде в присутствии NaOH (100 °C, 40 мин) претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием [1,3]оксазоло[2,3-*f*]ксантинов **1.121** [141]. Аналогичным образом при нагревании 8-бром-7-(2-галоген-3-

гидроксипропил)теофиллинов **1.120b** в водно-спиртовой среде в присутствии NaOH (100 °C, 40 мин) получены [1,3]оксазино[2,3-f]пурины **1.122** [142] (схема 1.53).

1.120a $R_1 = OH$, $R_2 = Hlg$; **1.120b** $R_1 = Hlg$ $R_2 = OH$

Схема 1.53

При взаимодействии 8-бромтеофиллина (**1.123a**) с глицидолом и эпигалогенгидрином в присутствии NaOH при нагревании происходит аннелирование [1,3]оксазоло[2,3-*f*]пурина **1.124** с высоким выходом (71 %) [143].

Оксазолопурины **1.124** также получены взаимодействием замещенных теофиллинов **1.123b,c** с глицидолом в пропане в присутствии триэтиламина и пиридина, а также реакцией метилоксирана с теофиллинами **1.123b,c** в пропаноле в присутствии триэтиламина [144] (схема 1.54).

1.123a-c R_1 = H(K); R_2 = **1.123a** Hlg, **1.123b** SMe, **1.123c** NO₂, **1.123d** SO₂Me; R_3 = **1.124a** OH, **1.124b** Hlg

Схема 1.54

Другой подход к синтезу [1,3]оксазоло[2,3-f]пуриниевых систем был использован в работах [145, 146]: внутримолекулярная циклизация ксантинов **1.125** при кипячении в ДМФА приводит к образованию 7-арил[1,3]оксазоло[2,3-f]пуринов **1.126** (схема 1.55). Применение в качестве нуклеофильного реагента бензоата натрия привело к высоким выходам трициклических продуктов (81–97 %).

Схема 1.55

Линеарная оксазолопуриниевая система с [a]-сочленением **1.128** получена в работе [147] циклизацией 1-пропаргилксантина **1.127** под действием полифосфорной кислоты (схема 1.56). Теоретически реакция может привести к образованию [i]-аннелированного оксазолопурина **1.129**. Оксазолопурин **1.128** с высоким выходом (83 %) был получен при реакции урацила **1.130** с полифосфорной кислотой. Строение соединения **1.128** было доказано при помощи ХМС, ЯМР 1 Н, ЯМР 13 С и ИК-спектроскопии. Установлено, что оксазолопурин **1.128** является эффективным антагонистом аденозиновых рецепторов A_1 и A_2 .

Схема 1.56

Продуктами внутримолекулярной циклизации N^9 - β -гидрокси(алкокси)алкил-8-бром-пуринов **1.131а,b** являются [1,3]оксазоло- и [1,3]оксазино[3,2-e]пурины **1.132** и **1.133b** [148, 149] (схема 1.57). Оксазинопурин **1.133c** является побочным минорным продуктом при синтезе 6-амино-9-(3-амино-2-гидроксипропил)-пурин-8-ола **1.134** из 3-(6-амино-8-бром-пурин-9-ил)пропан-1,2-диола **1.131c** нагреванием в концентрированном водном растворе аммиака (100–110 °C, 8 ч) [149].

 $R = \mathbf{b} \text{ CH}_2P(O)(O-i-Pr)_2, \mathbf{c} \text{ H}$

Схема 1.57

Таким образом, приведенные выше результаты по исследованию реакций алкилирования пурин-6-тионов и ксантинов, а также синтеза тиазоло(тиазино, оксазоло, оксазино)пуринов показывают, что:

- представленные методы алкилирования пурин-6-тионов позволяют получить различные 6-органилсульфанилпурины, взаимодействие с алкилирующими агентами чаще всего осуществляется в ДМСО, ДМФА, ацетоне и других растворителях. Использование воды во всех случаях сопровождается избытком щелочи;
- дальнейшее алкилирование и взаимодействие с двукратным избытком алкилирующего агента может приводить к образованию S,N^3 или S,N^9 диалкилпуринов в зависимости от выбранных условий реакций;
- алкилированию ксантинов посвящено более 40 статей, доказано, что в зависимости от условий реакции при взаимодействии ксантинов с дигалогеналканами могут быть получены бис(пурин)алканы или ω-галогеналкилпурины;
- противоречивы литературные данные о синтезе тиазоло(тиазино)пуриниевых систем внутримолекулярного $(\beta(\gamma)$ через стадии замещения галогенов галогеналкил(гетерил))сульфанилпуринов внутримолекулярного присоединения карбонильной группе 6- β -оксоалкил(арил, гетерил) сульфанил пуринов: существуют доказательства получения как [i], так и [gh]-аннелированных систем;
- данные, относящиеся к построению тиазолопуринов с [i]-сочленением гетероциклизацией 6-алкенилсульфанилпуринов немногочисленны, показано, что галогенциклизация 6-аллилсульфанилпурина приводит к образованию тиазолопуринов, но

остается неизученным взаимодействие других 6-алкенил(алкинил)пуринов с электрофильными агентами;

• данные, представленные в литературном обзоре, показывают наличие среди данных конденсированных пуринов соединений, обладающих различными видами биологической активности, делает изучение их свойств и строения, а также разработку новых способов их синтеза, интересной и актуальной задачей.

Таким образом, целью работы является разработка методов синтеза новых би- и трициклических производных замещенных пуринов и пиримидинов, изучение строения и свойств новых тиазоло(тиазино)пуринов и тиазоло(фуро, тиазино)пиримидинов.

Глава 2. Обсуждение результатов

В литературе встречаются отдельные данные о синтезе 6-алкенилсульфанилпуринов, в данной работе мы поставили себе целью расширить спектр таких соединений, а также подобрать более удобные в препаративном плане условия для синтеза.

2.1.1 Синтез 6-алкенил(пропаргил) сульфанил пуринов

Ранее реакцией пурин-6-тиона (6-меркаптопурин, пурин-6-тиол, **2.1**) с органилгалогенидами были получены 6-аллилсульфанил- (**2.2a**) [32, 114], 6-пренилсульфанил- (**2.2c**) [45], 6-циннамилсульфанил- (**2.2f**) [36] и 6-пропаргилсульфанилпурин (**2.2g**) [43]. Соединения **2.2c** и **2.2f** были получено в ДМФА в присутствии оснований [36, 46, 50], аллилсульфид **2.2a** – в ГМФТА при комнатной температуре в течение 1.5 ч. в присутствии щелочи [32] и в 40 % водном растворе щелочи при кипячении [112], а пропаргилсульфид **2.2g** – в жидком аммиаке в присутствии амида натрия [43].

Нами впервые для синтеза соединений **2.2a**,**c**,**f**,**g**, а также 6-металлилсульфанил- (**2.2b**) и 6-(2-бромаллил)сульфанилпурина (**2.2e**), полученных нами впервые, было использовано алкилирование соединения **2.1** в водно-спиртовой среде при комнатной температуре в присутствии КОН (схема 2.1) [150–152]. Известно, что вода является самым экологически чистым растворителем, однако органилгалогениды нерастворимы в воде, поэтому реакции были осуществлены в водно-спиртовой среде (10:1) при комнатной температуре в присутствии эквимольного количества КОН. На наш взгляд, такая методика является выгодной, так как она, по сравнению с ранее используемыми способами, является более экологически приемлемой и приводит к высоким выходам продуктов алкилирования, которые достигают 89 %.

6-Бут-3-енилсульфанилпурин (**2.2d**) получен нами впервые при взаимодействии пурина **2.1** с 3-бутенилбромидом в среде КОН-H₂O-ДМФА и в спирте в присутствии NaOH при комнатной температуре [151].

a-c,e-h *i* KOH, H₂O-EtOH (10:1); **d** *ii* KOH, EtOH, *iii* KOH, H₂O-DMF (10:1)

 $R = \mathbf{a} \text{ CH}_2\text{-CH} = \text{CH}_2 \text{ (86 \%)}, \ \mathbf{b} \text{ CH}_2\text{-C(CH}_3) = \text{CH}_2 \text{ (84 \%)}, \ \mathbf{c} \text{ CH}_2\text{-CH} = \text{C(CH}_3)_2 \text{ (53 \%)},$ $\mathbf{d} \text{ CH}_2\text{-CH} = \text{CH}_2 \text{ (63 \% } ii, 87 \% iii), \ \mathbf{e} \text{ CH}_2\text{-C(Br)} = \text{CH}_2 \text{ (89 \%)},$ $\mathbf{f} \text{ CH}_2\text{-CH} = \text{CHC}_6\text{H}_5 \text{ (78 \%)}, \ \mathbf{g} \text{ CH}_2\text{-C} = \text{CH} \text{ (87 \%)}$

 $\mathbf{a}, \mathbf{c} - \mathbf{e}, \mathbf{g} \text{ Hal} = \mathbf{Br}, \mathbf{b}, \mathbf{f} \text{ Hal} = \mathbf{Cl}$

Схема 2.1

В случае алкилирования соединения **2.1** хлористым металлилом в ДМФА в присутствии K_2CO_3 (150 °C) в реакционной среде, помимо основного продукта металлилсульфида **2.2b**, был обнаружен 6-(2-метилпропен-1-ил)сульфанилпурин (**2.2h**). На наш взгляд, образование сульфида **2.2h** происходит в результате частичной изомеризации металлилсульфида **2.2b** в условиях проведения реакции (схема 2.2).

Важно отметить, что в более мягких условиях (водно-спиртовая среда (10:1), КОН, 20 °C, 2 ч.) в реакционной смеси был обнаружен только металлилсульфид **2.2b**. При нагревании металлилсульфида **2.2b** до температуры плавления без растворителя перегруппировки не происходит, таким образом, перегруппировка осуществляется под действием основания.

Схема 2.2

Нами впервые изучено взаимодействие 6-тиогуанина (2-аминопурин-6-тион, меркаптогуанин, **2.3**) с алкенил(пропаргил)галогенидами. Взаимодействием пурин-6-тиона **2.3** с пропаргилбромидом в водно-спиртовой среде при комнатной температуре получен 6-пропаргилсульфанил-2-аминопурин (**2.4c**). Выход реакции составил 32 %, поэтому с целью увеличения выхода взаимодействие пурин-6-тиона **2.3** с аллилбромидом и металлилхлоридом было осуществлено в ДМФА в присутствии К₂СО₃ при нагревании (100 °C). В результате реакций была обнаружена смесь продуктов моно- и диалкилирования. Как уже было сказано,

алкилирование в первую очередь протекает с образованием 6-замещенных производных, в данном случае 6-аллилсульфанил- и 6-металлилсульфанил-2-аминопуринов (**2.4a,b**). Вторичное алкилирование на наш взгляд, как и в литературных данных (см. схему 1.8), приводит к образованию 9-замещенных производных, а именно 9-аллил(металлил)-6-аллил(металлил)сульфанил-2-аминопуринов (**2.5a,b**) (схема 2.3).

Тиогуанин **2.3** был синтезирован взаимодействием гуанина с P_2S_5 по известной методике [10].

2.4a,b, 2.5a,b *i* DMF, K_2CO_3 , 100 °C; **2.4c** *ii* KOH, H_2O -EtOH (10:1) R = **a** CH₂-CH=CH₂, **b** CH₂-C(CH₃)=CH₂, **c** R = CH₂-C=CH Cxema 2.3

При осуществлении дальнейшего аллилирования аллилсульфида **2.2**а в ацетоне в присутствии K_2CO_3 при нагревании образуется смесь трех продуктов: 3-аллил-6-аллилсульфанилпурин (**2.6**а), 9-аллил-6-аллилсульфанилпурин (**2.6**b) и 7-аллил-6-аллилсульфанилпурин (**2.6**c) при соотношении (0.4:1:0.2). Для интерпретации спектров ЯМР ¹Н и отнесения сигналов смеси соединений **2.8**а-с был использован расчет спектров при помощи онлайн-сервиса [153] (схема 2.4).

Схема 2.4

Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу о прохождении реакций алкилирования пуринов **2.1** и **2.3** по механизму $S_N 2$, так как, в частности, при взаимодействии с циннамилхлоридом при осуществлении механизма $S_N 1$ следовало бы ожидать образование двух изомеров (схема 2.5), что не происходит на практике.

$$\begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ &$$

Схема 2.5

Нами с помощью программы PASS была спрогнозирована активность синтезированных соединений **2.2a-g**, результаты представлены в таблице. Результат описывается в PASS в виде таблицы, которая помимо названий активности включает в себя вероятности наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждой активности, имеющие значения от 0 до 1. Каждая из этих вероятностей рассчитываются независимо, таким образом, их сумма не равна единице.

Так как исследованные соединения являются структурными аналогами пуриновых антиметаболитов, то в первую очередь следовало бы ожидать проявления ими противоопухолевой активности.

При анализе полученных результатов (таблица 2.1) было обнаружено, что соединения **2.2а-е** с высокой степенью вероятности обладают цистостатической активностью (P_a 0.655–0.740) и являются антагонистами пуринов (P_a 0.638–0.691) и, следовательно, могут применяться в качестве противоопухолевых лекарственных препаратов.

Таблица 2.1 — Значения вероятности применения в качестве антагонистов пурина и цитостатической активности соединений **2.2a-g**

Соединение	Purine antagonist		Cytostatic	
	P_a	P_{i}	P_a	P_{i}
2.2a	0.676	0.001	0.655	0.011
2.2b	0.646	0.001	0.710	0.009
2.2c	0.658	0.001	0.658	0.011
2.2d	0.638	0.001	0.661	0.011
2.2e	0.691	0.001	0.740	0.009
2.2f	0.605	0.001	0.485	0.027
2.2g	0.691	0.001	0.488	0.027

Токсичность пуринов **2.2a-g** были исследована с помощью программы GUSAR, которая позволяет оценить токсическое действие соединений на основе количественной модели «структура—свойство», построенной на обучающей выборке, включающей около 10 тыс. соединений и обладающей высокой точностью прогнозирования. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что пурины **2.2a-g** относятся к слаботоксичным веществам (4 и 5 класс опасности по международными требованиями ОЭСР).

Бактерицидная активность была исследована *in vitro* на примере 1% растворов сульфидов **2.2b** и **2.2e**, иучение проводилось на условно-патогенном штамме аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, контролем служило известное антибактериальное средство — цефазолин. Исследование показало, что соединение **2.2b** интенсивно подавляет развитие грамотрицательных бактерий (100 %). Чуть в меньшей степени, но в сопоставимых величинах — соединение **2.2e** (90 %).

2.1.2 Исследование 6-алкенил(пропаргил) сульфанил пуринов методом ЯМР ¹Н

В ходе работы нами были получены и проанализированы ЯМР ¹Н спектры соединений **2.2а**-**h**, **2.4c** и **2.6a-c** (таблица 2.2).

В спектрах ЯМР 1 Н сульфидов **2.2a-h**, и **2.6a-c** присутствуют сигналы имидазольного протона H^{8} в слабом поле при 8.15-8.60 м.д. и пиримидинового протона H^{2} при 8.55-8.90 м.д. В более сильном поле протон H^{8} проявился в случае пропаргилсульфида **2.4c** (7.95 м.д.) благодаря электронодонорному влиянию аминогруппы.

Следует отметить, что в сульфидах **2.2a-h**, **2.4c** и **2.6a-c** возможны дальние спин-спиновые взаимодействия, приводящие к усложнению сигналов взаимодействующих протонов. Для анализа особенностей спектров ЯМР ¹Н полученных производных более подробно можно рассмотреть спектр бутенилсульфида **2.2d**.

Для протонов бутенильного фрагмента сульфида **2.2d**, содержащего 4 группы химически неэквивалентных протонов, схематически изображены взаимодействия протона H^c с соседними протонами и характер расщепления сигналов в спектре (дублет дублета триплетов) (рисунок 2.1).

Таблица 2.2 – Спектральные данные соединений **2.2a-h**, **2.4c** и **2.6a-c**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. (J , Γ ц)
2.2a	4.04 д (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.9 Гц), 5.10 дд (1H, CHH _{uuc} , ² <i>J</i> 1.5 Гц, ³ <i>J</i> 9.9 Гц), 5.33 дд (1H, CHH _{mpauc} , ² <i>J</i> 1.5 Гц, ³ <i>J</i> 16.9 Гц, 5.99 ддт (1H, =CH, ³ <i>J</i> 6.9 Гц,
	3 Ј 9.9 Гц, 3 Ј 16.9 Гц), 8.24 с (1H, H ⁸), 8.58 с (1H, H ²)
2.2b	1.82 с (3H, CH ₃), 4.10 с (2H, SCH ₂), 4.89 и 5.08 с (2H, =CH ₂), 8.46 с (1H,
	H^8), 8.70 c (1H, H^2)
2.2c	1.68 с (3H, CH ₃), 1.73 с (3H, CH ₃), 4.00 д (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.8 Гц), 5.38 т (1H, =CH, ³ <i>J</i> 7.8 Гц), 8.43 с (1H, H ⁸), 8.69 с (1H, H ²), 13.75 с (1H, NH)
	2.47–2.52 м (2H, CH ₂ + ДМСО), 3.40 т (2H, SCH ₂ , <i>J</i> 7.3 Гц), 5.06 дд (1H,
2.2d	$\left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 10.4 }\Gamma\text{ц}\right], \text{ 5.13 дд (1H, CHH}_{mpanc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}), \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 1.5 }\Gamma\text{ц}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{3}J \text{ 17.1 }\Gamma\text{ц}\right], \left[\text{ CHH}_{uuc}, {}^{2}J 17.$
2.2u	$[5.89 \text{ ддт } (1\text{H}, =\text{CH}, {}^{3}J 10.4 \Gamma\text{ц}, {}^{3}J 17.1 \Gamma\text{ц}), 8.25 \text{c} (1\text{H}, \text{H}^{8}), 8.58 \text{c} (1\text{H}, \text{H}^{2}),]$
	13.62 c (1H, NH)
2.2e	4.53 с (2H, SCH ₂), 5.59 д (1H, =CHH, 2J 2.0 Гц), 6.08 д (1H, =CHH, 2J 2.0
2.26	Γ ц), 8.49 с (1H, H ⁸), 8.72 с (1H, H ²), 13.56 с (1H, NH)
	4.25 д (2H, SCH ₂ , ³ J 7.1 Гц), 6.46 м (1H, =CH, ³ J 15.9, ³ J 7.1 Гц), 6.74 д
2.2f	$(1H, =C\underline{H}C_6H_5, {}^3J$ 15.9 Гц), 7.23–7.41 м (5H, CH_{apom}), 8.47 с (1H, H^8), 8.75
	$c(1H, H^2)$
2.26	3.15 т (1H, CH, ⁴ <i>J</i> 2.5 Гц), 4.23 д (2H, SCH ₂ , ⁴ <i>J</i> 2.5 Гц), 8.48 с (1H, H ⁸),
2.2g	8.74 c (1H, H ²), 13.59 c (1H, NH)
2.2h	1.86 c (3H, CH ₃), 1.94 c (3H, CH ₃), 6.83 c (2H, SCH), 8.49 c (1H, H ⁸), 8.70 c
2,211	(1H, H2)
	3.15 т (1H, CH, ⁴ J 2.5 Гц), 4.18 д (2H, SCH ₂ , ⁴ J 2.5 Гц), 6.45 с (2H, NH ₂),
2.4c	7.95 c (1H, H ⁸)
	4.00 (2H COH) 4.00 (2H NOH) 5.05 5.20 (2#2H OH) 5.05 (12
2.6a	4.08 m (2H, SCH ₂), 4.90 m (2H, NCH ₂), 5.05–5.38 m (2*2H, CH ₂), 5.95–6.13
	м (2*1H, =CH), 8.60 с (1H, H^8), 8.77 с (1H, H^2)
2.0	4.08 м (2H, SCH ₂), 4.90 м (2H, NCH ₂), 5.05–5.38 м (2*2H, CH ₂), 5.95–6.13
2.6b	м (2*1H, =CH), 8.46 c (1H, H ⁸), 8.73 c (1H, H ²)
	4.16 м (2H, SCH ₂), 4.85–4.88 м (2H, NCH ₂), 5.05–5.38 м (2*2H, CH ₂),
2.6c	$5.95-6.13 \text{ m} (2^{*}1\text{H}, =\text{CH}), 8.17 \text{ c} (1\text{H}, \text{H}^{8}), 8.87 \text{ c} (1\text{H}, \text{H}^{2})$
	0.00 0.00 (2 111, 0.11, 0.11, 11), 0.00 (111, 11)

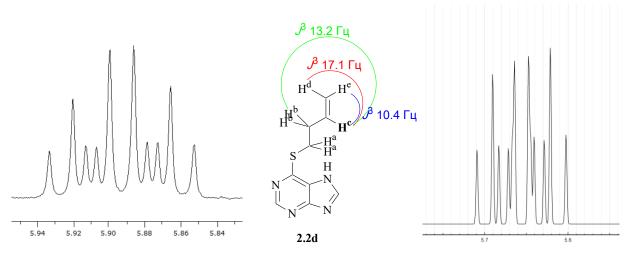


Рисунок 2.1 — Фрагменты реального (слева) и предсказанного (справа) спектров ЯМР 1 Н бутенилсульфида **2.2d**

Протон группы CH= в спектрах сульфидов **2.2a,c,d,f**, и **2.6a-с** проявляется в области 5.35—6.50. Сдвиг в более слабое поле в спектре циннамилсульфида **2.2f** обусловлен влиянием фенильного заместителя, а сдвиг в более сильное в случае пренилсульфида **2.2c** – влиянием соседних метильных групп.

Протоны группы SCH₂ сульфидов **2.2a-h**, **2.4c** и **2.6a-c** образуют сигналы в области 3.40–4.55 м.д. Диапазон сигналов протонов зависит от природы заместителя. В самом сильном поле при 3.40 м.д. находятся протоны SCH₂ группы бутенилсульфида **2.2d**, что обусловлено соседством метиленового фрагмента. Из-за электроноакцепторного влияния брома в самом слабом поле при 4.53 м.д. находятся протоны SCH₂ группы бромаллилсульфида **2.2e**.

Протоны SCH₂ группы бутенилсульфида **2.2d** образовывают триплет с константой спинспинового взаимодействия $^3J=7.3$ Γ ц из-за взаимодействия с соседней группой CH₂ (рисунок 2.2).

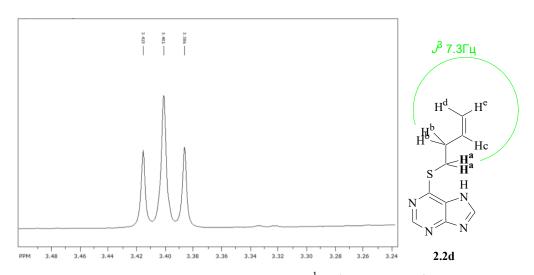


Рисунок 2.2 – Фрагмент спектра ЯМР ¹Н бутенилсульфида **2.2d**

Дальние взаимодействия между протонами группы SCH_2 и протоном тройной связи в пропаргилсульфанилпуринах **2.2g** и **2.4c** приводят к образованию однопротонных триплетов при 3.15 м.д. и двухпротонных дублетов в области 4.15–4.25 м.д. с константой $^4J=2.5$ Γ ц (рисунок 2.3).

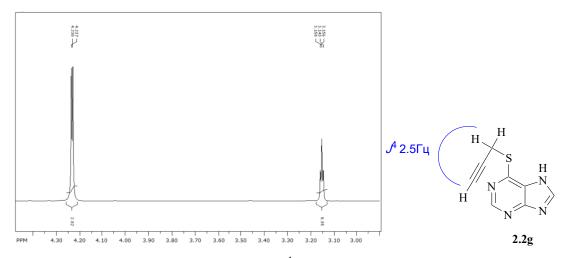


Рисунок 2.3 – Фрагмент спектра ЯМР ¹Н 6-пропаргилсульфанилпурина **2.2g**

Протоны H^d и H^e в спектре бутенилсульфида **2.2d** неэквивалентны и расщепляются в результате вицинального, геминального и дальнего взаимодействия (рисунок 2.4).

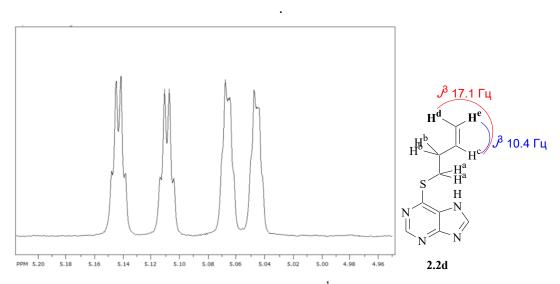


Рисунок 2.4 – Фрагмент спектра ЯМР ¹Н бутенилсульфида **2.2d**

Аналогично в спектрах сульфидов **2.2a,b,е** эти протоны проявились в виде двух групп сигналов в области 4.85–6.10 м.д. Концевые метильные группы пренилсульфида **2.2c** проявились в виде двух трехпротонных синглетов в области 1.65–1.75 м.д. Близко к ним расположились трехпротонные синглеты пропенилсульфида **2.2h** (1.85–1.95 м.д.).

Фенильное кольцо циннамилсульфида **2.2f** оказывает сильное влияние на сдвиг протона CHC_6H_5 , в результате он проявился при 6.71 м.д., а само фенильное кольцо проявилось в виде трех групп сигналов: двухпротонного дублета *орто*-протонов при 7.40, двухпротонного триплета *мета*-протонов при 7.30 и однопротонного мультиплета *пара*-протона при 7.20 м.д.

2.1.3 Исследование 6-алкенил(пропаргил) сульфанил пуринов методом ХМС

В литературе отсутствуют данные об исследовании S-производных пурин-6-тиона **2.1** методом XMC. Нами изучены масс-спектры соединений **2.2a-h**, **2.4a,b**, **2.5a,b** и **2.6a-c**, полученные в условиях электронного удара (таблица 2.3), рассмотрены общие и специфические направления распада молекул в условиях съемки масс-спектра.

В масс-спектрах всех анализируемых соединений, кроме бромаллилсульфида **2.2e**, присутствует пик молекулярного иона. Наибольшей интенсивностью (90 %) пик молекулярного иона обладает в случае сульфида **2.2h**.

На хроматограммах сульфидов **2.2a,b** присутствуют два пика с одинаковыми массами молекулярного иона. При этом согласно данным ЯМР 1 Н, соединения являются индивидуальными, и сигналы протонов соответствуют их структурам. По-видимому, различия данных ЯМР 1 Н и ХМС вызваны термическими превращениями соединений при съемке спектра (250 $^{\circ}$ C), а именно внутримолекулярной циклизацией и образованием тиазолопуринов **A**₁ (схема 2.6).

Фрагментация пропенилсульфанилпурина **2.2h** близко совпадает с фрагментацией металлилсульфида **2.2b**, но отличается по интенсивности пиков.

В случае бромаллилсульфида **2.2e** максимальный пик с m/z 191 обусловлен отрывом бром-радикала. В случае пропаргилсульфида **2.2g** — это пик с m/z 39, принадлежащий пропаргильному катиону, в масс-спектрах аллилсульфанилпуринов **2.2a**, **2.4a**, металлилсульфида **2.2b** и пропенилсульфанилпурина **2.2h** пик с максимальной интенсивностью (m/z 177, 191 и 191 соответственно) обусловлен отрывом метильного радикала и образованием тиазолопуриниевой системы **A**₂ (схема 2.7):

 $\textbf{2.4a} \; R_1 = NH_2, \; R_2 = H, \; \textit{m/z} \; 192$ $\textbf{2.2a,b,h} \; R_1 = H, \; \textbf{2.2b,h} \; R_2 = CH_3, \; \textit{m/z} \; 191, \; \textbf{2.2a} \; R_2 = H, \; \textit{m/z} \; 177$

Схема 2.7

Для пренил- и циннамилсульфидов **2.2с,f** и металлилсульфида **2.4b** максимальной интенсивностью обладают пики, обусловленные отрывом 'SH, что может происходить благодаря перегруппировке алкенильного фрагмента с атома серы в 7 положение пуриновой системы или при образовании катиона пирролопуриния A_3 (схема 2.8). На наш взгляд, второй путь более вероятен, об этом свидетельствует высокая интенсивность подобных пиков, характерная для подобных устойчивых систем.

2.2b
$$R_1 = R_2 = R_4 = H$$
, $R_3 = Me$, m/z 173;
2.2c $R_1 = R_2 = Me$, $R_3 = R_4 = H$, m/z 187;
2.2f $R_1 = Ph$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$, m/z 236;
2.4b $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = Me$, $R_4 = NH_2$, m/z 221

Схема 2.8

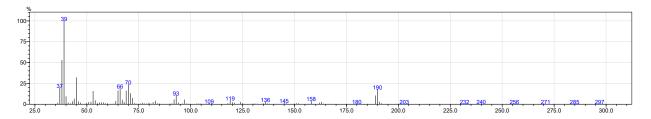


Рисунок 2.5 – Масс-спектр 6-пропаргилсульфанилпурина 2.2g

Во всех масс-спектрах производных **2.2** наблюдается отщепление RS группы в результате разрыва связей C-SR с образованием катиона A_4 с m/z 119. Разрыв связи S-CH₂ происходит по двум путям: в первом случае образуется катион-радикал A_5 с m/z 152, этот пик характерен для всех сульфидов кроме пропаргилсульфида **2.2g** (рисунок 2.5) и является максимальным для бутенилсульфида **2.2d**. Во втором случае происходит отщепление алкильной группы с образованием алкилкатионов, что наблюдается в случае сульфидов **2.2b,c,d,f,g,h**.

Пики с m/z 92, характерные для всех соединений, кроме сульфида **2.2f**, обусловлены катионом 5-цианоимидазолия (**A**₆), образующимся при отщеплении циановодорода от катиона пуриния (схема 2.9).

В случае соединений **2.4** разрыв связи C-SR происходит только с образованием катионов A_7 с m/z 134 (схема 2.10):

$$\begin{array}{c|c}
R \\
S & CH_2 \\
H_2N & N \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
- S - CH_2R & N \\
M_2N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
+ & H \\
N & N \\
\end{array}$$

Схема 2.10

Еще одним общим направлением фрагментации является отщепление группы SH, как уже упоминалось выше, этот пик является максимальным для сульфидов **2.2c,f** и **2.4b**, а также наблюдается в случае сульфидов **2.2a,b,d,h** и **2.4a** (см. схему 2.8).

Для пренилсульфида **2.2c** характерным является пик с m/z 172, который, по-видимому, обусловлен образованием пирролопуриниевой системы **A**₈ вследствие элиминирования серы и метана, а также пик с m/z 205, обусловленный отрывом метильного радикала и образованием катиона **A**₉ (схема 2.11).

Схема 2.11

Образование пирролопуриния A_{10} с m/z 173 вследствие фрагментации металлилсульфида **2.4b**, по-видимому, происходит аналогичным путем (схема 2.12).

Схема 2.12

В случае бромаллилсульфида **2.2e** катион-радикал A_{11} с m/z 158 образуется при элиминировании серы и бромоводорода (схема 2.13).

Схема 2.13

Фрагментация диалкенильных производных **2.5** и **2.6** схожа с фрагментацией соответствующих моноалкенильных производных. Отличительной особенностью масс-спектров производных **2.6** является максимальная интенсивность пика аллил-катиона (*m/z* 41). В масс-спектрах соединений **2.5** и **2.6** присутствуют пики молекулярных ионов, а также пики, обусловленные отрывом метильного, алкенильного радикалов и радикала SH.

Таблица 2.3 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений **2.2a-h**, **2.4a,b**, **2.5a,b** и **2.6a-c**

Соединение	$m/z~({ m I}_{{ m OTH}},~\%_0)$
2.2a	192 [M] ^{+•} (10.0), 177 [M–CH ₃] ⁺ (100), 165 (11.9), 159 [M–SH] ⁺ (42.7), 147 (5.0),
	[132 (8.7), 120 (8.8), 119 [M-C3H5S]+ (8.6), 97 (8.3), 93 (19.7), 70 (12.0), 66 (12.7),
	65 (12.0), 53 (6.7), 45 (14.7)
	206 [M] ^{+•} (7.7), 205 [M–H] ⁺ (5.5), 192 (11.0), 191 [M–CH ₃] ⁺ (100), 173 [M–SH] ⁺
2.2b	(26.7), $165 [M-C3H5]+ (13.2)$, $158 (9.9)$, $147 (5.5)$, $134 (7.1)$, $125 (6.0)$, $120 (7.7)$,
2.20	$119 \left[M-C_{4}H_{7}S \right]^{+} (9.3), 97 (6.0), 93 (28.0), 92 \left[C_{5}H_{3}N_{4} \right]^{+} (9.3), 71 (6.6), 70 (11.5), 66$
	$(11.0), 65 (11.0), 55 [C_4H_7]^+ (5.6), 53 (12.1), 45 (10.4)$
	220 [M] ^{+•} (22.0), 205 [M–CH ₃] ⁺ (5.0), 187 [M–SH] ⁺ (100), 177 (8.3), 172 [M–S–
2.2c	$\left[\text{CH}_4 \right]^{+\bullet}$ (18.7), 152 $\left[\text{M-C}_5 \text{H}_8 \right]^{+\bullet}$ (58.3), 134 (27.1), 125 (22.5), 119 $\left[\text{M-C}_5 \text{H}_8 - \text{SH} \right]^{+}$
2.20	(15.0) , 97 (12.5), 93 (7.9), 83 (5.0), 69 $[C_5H_9]^+$ (35.4), 57 (7.0), 55 (5.5), 53 (12.5), 45
	(10.1), 41 (75.0), 39 (15.0)
	$206 \text{ [M]}^{+\bullet} (14.1), 179 (5.5), 178 \text{ [M-C}_{2}\text{H}_{4}]^{+\bullet} (34.5), 177 (31.6), 173 \text{ [M-SH]}^{+} (33.4),$
	$165 [M-C_3H_5]^+ (53.2), 159 (8.7), 154 (5.2), 153 (12.2), 152 [M-C_4H_6]^{+\bullet} (100), 138$
2.2d	(13.0) , 125 (33.9), 124 (5.3), 121 (9.3), 120 (8.0), 119 $[M-C_4H_7S]^+$ (45.9), 98 (6.1),
	97 (9.4), 93 (13.0), 92 [C5H3N4]+ (17.3), 71 (7.1), 70 (14.8), 67 (7.5), 66 (10.6), 65
	$(14.1), 55 [C_4H_7]^+(8.6), 53 (12.5), 45 (11.9), 41 (5.8), 39 (14.8)$
2.2e	$[191 \text{ [M-Br]}^+ (100), 158 \text{ [M-HBr-S]}^+ (11.1), 152 (11.0), 125 (7.4), 119 \text{ [M-C}_3H_4S]^+$
2.20	(12.9), 97 (10.9), 71 [C3H3S]+ (6.3), 70 (9.3), 45 (8.9), 39 [C3H3]+ (14.8)
	268 [M] ^{+•} (27.0), 267 [M–H] ⁺ (<5%), 253 [M–CH ₃] ⁺ (22.2), 235 [M–SH] ⁺ (100), 223
2.2f	(7.6) , 208 (9.5), 177 (12.7), 159 (13.3), 152 $[M-C_9H_8]^{+\bullet}$ (19.0), 125 (7.0), 119 $[M-C_9H_8]^{+\bullet}$
	$\left[\text{C}_{9}\text{H}_{9}\text{S} \right]^{+}$ (11.1), $\frac{1}{1}$ 17 (68.3), $\frac{1}{1}$ 5 (73.0), $\frac{1}{1}$ 5 (6.3), $\frac{1}{9}$ 7 (9.2), $\frac{1}{9}$ 1 $\left[\text{C}_{7}\text{H}_{7} \right]^{+}$ 7 (58.7), $\frac{1}{9}$ 9
	$(10.1), 77 [C_6H_5]^+ (10.5), 70 (8.9), 65 (16.5), 63 (7.0), 51 (9.2), 45 (10.1), 39 (15.9)$
	$[190 \text{ [M]}^{+\bullet} (17.0), 189 \text{ [M-H]}^{+} (10.9), 119 \text{ [M-C}_{3}\text{H}_{3}\text{S]}^{+} (5.0), 97 (5.0), 93 (11.3),$
2.2g	$92 \left[C_5H_3N_4\right]^+ (5.6), 72 (9.9), 71 (12.7), 70 (24.0), 69 (14.1), 66 (17.0), 65 (14.0),$
	[53 (14.0), 45 (31.0), 44 (5.6), 40 (8.5), 39 [C3H3]+ (100), 38 (52.1), 37 (18.3)

Продолжение табл. 2.3.

	206 [M] ^{+•} (90.1), 191 [M–CH ₃] ⁺ (100), 173 [M–SH] ⁺ (26.2), 165 [M–C ₃ H ₅] ⁺ (24.6),
2.2h	158 (10.4), 137 (7.7), 134 (5.5), 119 $[M-C_4H_7S]^+$ (12.6), 93 (12.2), 92 $[C_5H_3N_4]^+$
	$[8.3)$, 82 (6.6), 77 (6.8), 73 (5.5), 71 (12.0), 70 (14.2), 66 (8.8), 65 (9.0), 55 $[C_4H_6]^+$
	(9.2), 53 (13.1), 45 (12.2), 41 (20.8)
2.4a	207 [M] ^{+•} (49.7), 192 [M–CH ₃] ⁺ (100), 180 (10.7), 174 [M–SH] ⁺ (61.3), 139 (13.8),
2.4a	[135 (9.3), 134 [M-C3H5S]+ (7.9), 119 (5.2), 108 (6.9), 68 (5.2)
	221 [M] ^{+•} (36.2), 220 [M–H] ⁺ (<5%), 206 [M–CH ₃] ⁺ (73.5), 188 [M–SH] ⁺ (100),
2.4b	$180 [M-C_3H_5]^+ (16.2), 173 [M-S-CH_4]^{+\bullet} (10.0), 162 (5.9), 139 (10.3), 135 (8.3), 134$
	$[M-C_4H_7S]^+$ (13.1), 119 (5.5), 108 (6.9), 107 (6.5), 68 (6.2), 53 (6.2)
	247 [M] ^{+•} (63.1), 246 [M–H] ⁺ (7.3), 232 [M–CH ₃] ⁺ (100), 220 (6.2), 214 [M–SH] ⁺
2.5a	$[48.2)$, 207 $[M-C_3H_4]^{+\bullet}$ (43.4), 206 $[M-C_3H_4-H]^+$ (30.7), 192 $[M-C_3H_4-CH_3]^+$
2.3a	(68.9) , 180 (12.1), 179 (14.8), 174 $[M-C_3H_5S]^+$ (63.1), 173 (49.3), 147 (5.9), 139
	(10.0), 134 (14.8), 108 (7.5), 68 (8.9)
	275 [M] ^{+•} (23.7), 274 [M–H] ⁺ (<5%), 260 [M–CH ₃] ⁺ (32.9), 242 [M–SH] ⁺ (42.4),
	$\left[234\ [M-C_3H_4]^{+\bullet}\ (6.1),\ 221\ [M-C_4H_6]^{+\bullet}\ (38.6),\ 220\ [M-C_4H_7]^{+}\ (15.3),\ 206\ [M-]$
2.5b	$\begin{bmatrix} C_4H_6-CH_3 \end{bmatrix}^+$ (74.9), 188 $\begin{bmatrix} M-C_4H_7S \end{bmatrix}^+$ (100), 187 (25.6), 180 $\begin{bmatrix} M-C_4H_6-C_4H_7 \end{bmatrix}^+$
	(19.9), 174 (7.6), 173 (11.0), 162 (5.7), 151 (6.4), 139 (11.0), 135 (8.8), 134
	(17.2), 119 (6.9), 108 (8.4), 107 (7.6), 85 (6.1), 68 (6.9), 55 [C4H7]+ (9.9), 53 (8.0)
	$\begin{bmatrix} 232 \ [M]^{+\bullet} \ (18.1), \ 217 \ [M-CH3]^{+} \ (18.3), \ 199 \ [M-SH]^{+} \ (21.2), \ 191 \ [M-C3H5]^{+} \end{bmatrix}$
2.6a	$[60.6]$, 158 $[M-C_3H_6S]^+$ (48.5), 132 (11.1), 119 (24.2), 106 (6.1), 92 (7.3), 83
	(10.0), 71 (9.9), 53 (9.8), 45 (12.1), 41 [C3H5]+ (100.0), 39 (65.1)
	$\begin{bmatrix} 232 \ [M]^{+\bullet} \ (12.5), \ 217 \ [M-CH_3]^{+} \ (92.2), \ 199 \ [M-SH]^{+} \ (21.9), \ 191 \ [M-C_3H_5]^{+} \end{bmatrix}$
2.6b	(12.5) , 177 (6.3), 171 (6.4), 159 $[M-C_3H_6S]^+$ (28.2), 132 (9.4), 119 (25.0), 105
	(10.9), 93 (7.8), 71 (7.5), 53 (10.0), 45 (10.1), 41 [C3H5]+ (100.0), 39 (72.5)
2.6c	232 [M] ⁺ (18.5), 217 (77.0) [M–CH ₃] ⁺ , 199 [M–SH] ⁺ (21.5), 191 (18.5) [M –
	$[All]^+$, 158 (43.1) $[M-C_3H_6S]^+$, 132 (12.3), 119 (11.7), 105 (6.3), 82 (6.2), 71
	(6.8), 53 (9.2), 45 (10.8), 41 (100) [All] ⁺ , 39 (61.5)

2.1.4 Взаимодействие с другими галогенпроизводными

Литературные данные, посвященные взаимодействию пурина **2.1** с диэлектрофилами, противоречивы. В частности известно, что реакция с α , β -дигалогенсодержащими соединениями приводит к образованию конденсированных соединений, но в литературе имеются противоречивые данные о направлении реакции с образованием [i]- и [gh]-сочлененных систем. Авторы сходятся во мнении, что взаимодействием пурина **2.1a** с α -галогенкарбонильными соединениями приводит к образованию 6- β -оксоалкил(арил, гетерил)сульфанилпуринов, при этом внутримолекулярная гетероциклизация может привести как к образованию ангулярных, так и пери-аннелированных систем.

Ранее реакцией пурина **2.1** с *пара*-бромфенацилбромидом в ДМФА в присутствии основания был получен 6-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)сульфанилпурин (**2.2i**) [49]. Нами впервые для синтеза соединения **2.2i** было использовано алкилирование соединения **2.1** в водно-спиртовой среде при комнатной температуре в присутствии КОН (схема 2.14). В ИК спектре соединения **2.2i** характерным является появление сильной полосы валентных колебаний карбонильной группы при 1678 см⁻¹.

Ранее кипячением пурина **2.1** с хлорацетонитрилом в этаноле в присутствии этилата натрия был получен тиазинопурин **1.61** (см. схему 1.30), а реакцией в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при 30−50 °C получен 6-цианометилсульфанилпурин (**2.2j**) [36]. Нами сульфид **2.2j** получен взаимодействием пурина **2.1** с хлорацетонитрилом в водно-спиртовой среде при комнатной температуре. Об образовании цианометилсульфида **2.2j** свидетельствует появление узкой полосы средней интенсивности деформационных колебаний С≡N при 2249 см⁻¹ в ИК спектре.

При проведении реакции в ДМФА в присутствии K_2CO_3 (100 °C) при эквимольном соотношении реагентов в реакционной смеси кроме сульфида **2.2j** обнаружен продукт диалкилирования – 6-цианометилсульфанил-9-цианометилпурин (**2.7**) (соотношение **2.2j** к **2.7** составило 0.65:1) (схема 2.14).

В спектре ЯМР 1 Н пурина **2.7**, в отличие от спектра цианометилсульфида **2.2j**, присутствует сигнал NCH 2 при 5.55 м.д., сигналы SCH 2 находятся в области 4.40–4.55 м.д., что согласуется с данными, полученными для сульфидов **2.2a-h**.

Схема 2.14

i KOH, H₂O-EtOH (10:1), *ii* K₂CO₃, DMF, 100°C

В масс-спектре сульфида **2.2j** присутствует пик молекулярного иона, а максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 164, обусловленный элиминированием HCN и образованием катион-радикала **A**₁₂ (схема 2.15).

Схема 2.15

При взаимодействии пурина **2.1** с *транс*-1,4-дибромбут-2-еном даже при соотношении 1:1 в водно-спиртовой среде при комнатной температуре в присутствии КОН получен (E)-1,4- $\delta uc((пурин-6-ил)сульфанил)бут-2-ен ($ **2.8**). Это, по-видимому, обусловлено тем, что продукт моноалкилирования**A**₁₃ реагирует с пурином**2.1**быстрее, чем исходный пурин**2.1**реагирует с 1,4-дибромбут-2-еном (схема 2.16).

Об образовании продукта **2.8** свидетельствует появление в спектре ЯМР 1 Н дублета группы SCH₂ при 4.03 м.д. и триплета группы = CH при 5.98 м.д.

С целью получения новых конденсированных гетероциклических систем нами было изучено взаимодействие пурина **2.1** с 1,2-дибромэтилбензолом и 1,2-дибромэтаном. Дибромэтилбензол был получен при бромировании стирола по известной методике [152].

По мнению авторов [102] при взаимодействии пурин-6-тиона **2.1** с 1,2-дибромэтаном при кипячении в ДМФА в присутствии карбоната калия с обратным холодильником в течение 3 ч. образуется *i*-сочлененный тиазолопурин (см. схему 1.14), к сожалению, данные ЯМР и РСА полученного тиазолопурина отсутствуют.

Нами взаимодействие пурин-6-тиона **2.1** с 1,2-дибромэтаном было осуществлено в этаноле в присутствии КОН при комнатной температуре. В спектре ЯМР ¹Н продукта взаимодействия протоны имидазольного и пиримидинового колец проявились при 8.28 и 8.93 м.д., что близко согласуется с результатами, полученными в работе [107], в которой строение продукта реакции пурин-6-тиона с α,β-дигалогенсодержащими соединениями было однозначно установлено

методом РСА. По аналогии с работой [107], мы считаем, что в результате образуется *пери*аннелированный тиазинопурин **2.9a**.

Нами впервые было осуществлено взаимодействие пурин-6-тиона **2.1** с 1,2-дибромэтилбензолом в этаноле в присутствии КОН при комнатной температуре. Появление фенильного заместителя приводит к возможности получения двух gh-сочлененных тиазинопуринов (**2.9b** или A_{14}).

В спектре ЯМР ¹Н продукта взаимодействия отсутствуют сигналы в области 4 м.д., что свидетельствует против образования SCH_2 группы в тиазинопурине A_2 . На основании этих данных мы считаем, что образующийся продукт является 8-фенил-7,8-дигидро-[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурином (2.9b) (схема 2.17). Появление фенильного заместителя в этой группе приводит к смещению сигнала в более слабое поле (5.80 м.д.), протоны NCH_2 проявились в виде двух дублетов дублетов в области 5.30–5.40 м.д., а сигналы пуриновой системы оказались смещены в более слабое поле (8.86 и 9.13 м.д.).

Иначе протекает взаимодействие пурина **2.1** с 2-бромпропионилбромидом в метаноле: происходит образование 2-метокси-1-(6-тиоксопурин-9-ил)пропан-1-она (**2.10**), что доказано методами ЯМР 1 Н и ХМС. По-видимому, на первой стадии идет ацилирование атома азота N^{9} и образование соединения A_{15} , а на второй стадии — дальнейшее замещение брома на метоксигруппу (схема 2.18).

Схема 2.18

В масс-спектре соединения **2.10** присутствует пик молекулярного иона. Разрыв связи СО-СН приводит к образованию пика 1-метоксиэтильного катиона A_{16} с m/z 59. Максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 179, обусловленный элиминированием 1-метоксиэтильного радикала (A_{17}). Характерным является элиминирование серы и образование пурина A_{18} . Образование катиона A_{19} с m/z 147 обусловлено элиминированием серы от катиона A_{17} (схема 2.19). В масс-спектре пурина **2.10**, как и в масс-спектрах многих органилсульфанилпуринов **2.2**, просходит образование катион-радикала пурин-6-тиона A_{5} .

Таблица 2.4 – Спектральные данные соединений **2.2j**, **2.7**, **2.8**, **2.9a**,**b**, **2.10**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
2.2j	4.40 c (2H, SCH ₂), 8.37 (c, 1H, H ⁸), 8.73 (c, 1H, H ²)
2.7	4.53 c (2H, SCH ₂), 5.55 (c, NCH ₂), 8.56 (c, 1H, H ⁸), 8.87 (c, 1H, H ²)
2.8	4.03 д (4H, SCH ₂ , ${}^{3}J$ 4.0 Гц), 5.98 т (2H, =CH, ${}^{3}J$ 4.0 Гц), 8.48 с (2H, H ⁸),
2.0	$8.66 \text{ c } (2\text{H, H}^2)$
2.9a	3.89 т (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.7 Гц), 5.03 т (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.7 Гц), 8.28 с (1H, H ⁵),
2.98	$8.93 c (1H, H^2)$
2.9b	5.31 дд (1H, NCHH, 2J 12.6 Гц, 3J 6.5 Гц), 5.40 дд (1H, NCHH, 2J 12.6 Гц,
	$ ^{3}J$ 7.7 Гц), 5.80 дд (1H, SCH, ^{3}J 6.5 Гц, ^{3}J 7.7 Гц), 7.34–7.52 м (5H,
	CH_{apom}), 8.56 c (1H, H ⁵), 9.13 c (1H, H ²)
2.10	1.63 д (3H, ССН ₃ , ³ <i>J</i> 7.3 Гц), 3.69 с (3H, ОСН ₃), 4.92 к (1H, СН, ³ <i>J</i> 7.3 Гц),
	$8.29 c (1H, H^8), 8.58 c (1H, H^2), 13.47 c (1H, NH)$

2.2 Алкилирование теофиллинов

2.2.1 Синтез 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов

Алкилирование теофиллинов протекает с образованием N^7 -производных. Реакции чаще всего проводят в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при комнатной температуре или при нагревании (см. схему 1.10). Ранее в литературе были получены 7-аллил- (**2.12a**) [53, 61, 64, 67], 7-пропаргил- (**2.12g**) [54–56, 61, 68, 69], 7-пренил- (**2.12c**) [92], 7-бут-3-енил- (**2.12d**) [92] и 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)теофиллин (**2.12h**) [87], а также 7-аллил- (**2.14a**), 7-пропаргил- (**2.14e**) и 7-пренил-8-хлортеофиллины (**2.14c**) [53, 71, 91].

Нами впервые взаимодействием теофиллина (**2.11**) с алкилирующими агентами получены N^7 -замещенные производные теофиллина: 7-металллил- (**2.12b**), 7-(2-бромаллил)- (**2.12e**), 7- циннамилтеофиллины (**2.12f**) (схема 2.20) [155]. Реакции осуществлялись в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при нагревании (100 °C).

 $\begin{aligned} \textbf{2.11, 2.12} \ R' &= \text{H, 2.12} \ R = \textbf{a} \ \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2, \textbf{b} \ \text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2, \textbf{c} \ \text{CH}_2\text{-CH=C}(\text{CH}_3)_2, \textbf{d} \ \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2\text{-CH}_2, \\ \textbf{e} \ \text{CH}_2\text{-C}(\text{Br}) = \text{CH}_2, \textbf{f} \ \text{CH}_2\text{-CH=CHC}_6\text{H}_5, \textbf{g} \ \text{CH}_2\text{-C=CH}, \textbf{h} \ \text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Br-4}, \\ \textbf{a,c-e,g,h} \ \text{Hal} = \text{Br, b,f} \ \text{Hal} = \text{Cl} \\ \textbf{2.13, 2.14} \ R' = \text{Cl, 2.14} \ R = \textbf{a} \ \text{CH}_2\text{CH=CH}_2, \textbf{b} \ \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2, \textbf{c} \ \text{CH}_2\text{CH=C}(\text{CH}_3)_2, \\ \textbf{d} \ \text{CH}_2\text{CH=CH}_2, \textbf{e} \ \text{CH}_2\text{C=CH}, \textbf{f} \ \text{CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_4\text{-Br-4}, \textbf{a,c-f} \ \text{Hal} = \text{Br, b} \ \text{Hal} = \text{Cl} \\ \text{Cxema 2.20} \end{aligned}$

При взаимодействии теофиллина **2.11** с дихлоридиэтиловым эфиром при соотношении 1:1 в ДМФА в присутствии K_2CO_3 образуется смесь 7-[2-(2-хлорэтокси)этил]теофиллина **(2.12i)** и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллина **(2.12j)** (схема 2.21). По-видимому, эфир **2.12j** является продуктом гидролиза соединения **2.12i**.

Алкилированием 8-хлортеофиллина (**2.13**) в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при нагревании (100 °C) нами впервые получены 7-металлил- (**2.14b**), 7-(бут-3-енил)- (**2.14d**) и 7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-8-хлортеофиллины (**2.14f**) [156].

Кристаллы соединения **2.14b** были исследованы методом РСА. Результаты РСА в виде сіfфайлов зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером ССDC1884115.

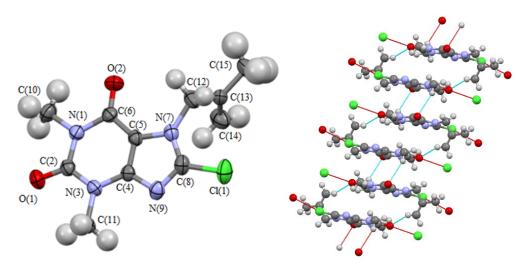


Рисунок 2.6 — Молекулярное строение соединения **2.14b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50 % вероятностью (слева) и упаковка молекул в кристаллах соединения **2.14b** (справа)

В кристаллах соединения **2.14b** существуют межмолекулярные короткие контакты между кислородом C^2O и хлором (3.13 Å), сильные водородные связи между кето-группой C^2O и концевыми протонами CH_2 металлильного фрагмента (2.41 Å), а также водородные связи средней силы между кето-группой C^6O и протонами метильной группы при атоме азота N^3 (2.70 Å), что приводит к объединению молекул в наклонные стопки.

Строение полученных N^7 -производных хорошо согласуется со спектральными данными (таблица 2.5). Общим для спектров ЯМР 1 Н анализируемых производных теофиллинов **2.12** и

2.14 является наличие двух трехпротонных синглетов метильных групп: N^1CH_3 в области 3.15—3.45 м.д. и N^3CH_3 в области 3.30—3.60 м.д. Для большинства представленных теофиллинов сигналы протонов N^7CH_2 -группы расположены в области 4.80—5.20 м.д. Исключение составляют бутенилтеофиллины **2.12d** и **2.14d**, в спектрах которых эти сигналы проявились при 4.35—4.45 м.д., а также теофиллин **2.14f**, в котором соседняя с метиленовым фрагментом карбонильная группа приводит к сдвигу сигнала в более слабое поле (6.00 м.д.).

Таблица 2.5 – Спектральные данные соединений 2.12а-h, 2.14а-f

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
2.12a	3.22 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.43 с (3H, N ³ CH ₃), 4.90 дт (2H, NCH ₂ , ${}^{3}J$ 5.6 Гц, ${}^{2}J$ 1.5 Гц), 5.08 дкв (1H, =CHH _{транс} , ${}^{2}J$ 1.6 Гц, ${}^{3}J$ 17.1 Гц), 5.20 дкв (1H, =CHH _{цис} , ${}^{2}J$ 1.4 Гц, ${}^{3}J$ 10.3 Гц), 6.06 ддт (1H, =CH, ${}^{3}J$ 17.1 Гц, ${}^{3}J$ 10.3 Гц, ${}^{3}J$ 5.6 Гц), 8.08 с
	$(1H, H^8)$ 1.69 c (3H, CH ₃), 3.21 c (3H, N ¹ CH ₃), 3.43 c (3H, N ³ CH ₃), 4.54 c (1H, =CHH),
2.12b	4.84 c (2H, NCH ₂), 4.87 c (1H, =CHH), 8.08 c (1H, H ⁸)
2.12c	1.70 c (3H, CH ₃), 1.77 c (3H, CH ₃), 3.22 c (3H, N ¹ CH ₃), 3.42 c (3H, N ³ CH ₃), 4.86 μ (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.1), 5.34 μ (1H, =CH, ³ <i>J</i> 7.1), 8.07 c (1H, H ⁸)
2.12d	2.62 дт (2H, CH ₂ , ${}^{3}J$ = 6.8 Гц, ${}^{3}J$ 7.0 Гц), 3.41 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.58 с (3H, N ³ CH ₃), 4.35 т (1H, NCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.8 Гц), 5.04 д (1H, =CHH _{mpanc} , ${}^{3}J$ 17.6 Гц), 5.08 д (1H, =CHH _{uuc} , ${}^{3}J$ 10.4 Гц), 5.74 ддт (1H, =CH, ${}^{3}J$ 17.6 Гц, ${}^{3}J$ 10.4 Гц, ${}^{3}J$ 7.0 Гц), 7.52 с (1H, H ⁸)
2.12e	3.21 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.43 с (3H, N ³ CH ₃), 5.19 с (2H, NCH ₂), 5.70 д (1H, =CHH, 2J 1.9 Γ ц), 5.85 д (1H, =CHH, 2J 1.9 Γ ц), 8.14 с (1H, H ⁸)
2.12f	3.23 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.43 с (3H, N ³ CH ₃), 5.07 д (2H, NCH ₂ , ${}^{3}J$ 5.6 Гц), 6.49 дт (1H, =CH, ${}^{3}J$ 15.9 Гц, ${}^{3}J$ 5.6 Гц), 6.58 д (1H, =CHC ₆ H ₅ , ${}^{3}J$ 15.9 Гц), 7.21–7.42 м (5H, C ₆ H ₅), 8.14 с (1H, H ⁸)
2.12g	2.62 т (1H, \equiv CH, 4J 2.6 Γ ц) 3.42 с (3H, N^1 CH ₃), 3.60 с (3H, N^3 CH ₃), 5.18 д (2H, N CH ₂ , 4J 2.6 Γ ц), 7.84 с (1H, H^8)
2.14a	3.40 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.56 с (3H, N ³ CH ₃), 4.97 д (2H, NCH ₂ , ³ J 5.0 Гц), 5.20 д (1H, =CHH, ³ J_{mpahc} 16.7 Гц), 5.29 д (1H, =CHH, ³ J_{uuc} 10.1 Гц), 5.95 ддт (1H, =CH, ³ J = 5.0, 10.1, 16.7 Гц)
2.14b	1.73 c (3H, CH ₃), 3.21 c (3H, N ¹ CH ₃), 3.40 c (3H, N ³ CH ₃), 4.45 c (1H, =C \underline{H} H), 4.85 c (2H, NCH ₂), 4.90 c (1H, =C \underline{H} H)
2.14c	1.74 с (3H, CH ₃), 1.85 с (3H, CH ₃), 3.40 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.54 с (3H, N ³ CH ₃), 4.96 д (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.1 Гц), 5.30 т (1H, =CH, ³ <i>J</i> 7.1 Гц)
2.14d	2.60 дт (2H, CH ₂ , ${}^{3}J$ 7.2 Гц, ${}^{3}J$ 6.9 Гц), 3.41 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.56 с (3H, N ³ CH ₃), 4.41 т (2H, NCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.9 Гц), 5.05 д (1H, =CHH, ${}^{3}J_{mpanc}$ 17.0 Гц), 5.09 д (1H, =CHH, ${}^{3}J_{uuc}$ 9.8 Гц), 5.80 ддт (1H, =CH, ${}^{3}J$ 7.2 Гц, ${}^{3}J$ 9.8 Гц, ${}^{3}J$ 17.0 Гц)
2.14e	3.16 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.32 с (3H, N ³ CH ₃), 3.48 т (1H, \equiv CH, ⁴ J 2.4 Γ II), 5.12 д (2H, NCH ₂ , ⁴ J 2.4 Γ II)
2.14f	3.17 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.45 с (3H, N ³ CH ₃), 6.00 с (2H, NCH ₂), 7.87 д (2H, мета-С ₆ H ₄ , ${}^3J+{}^5J$ 8.6 Γ ц), 8.04 д (2H, <i>opmo</i> -C ₆ H ₄ , ${}^3J+{}^5J$ 8.6 Γ ц)

Соединения **2.12а,d,f** и **2.14а-е** были исследованы методом ИК спектроскопии. Общей чертой, присущей исследуемым ИК спектрам, является наличие двух пиков валентных

колебаний карбонильных групп (1720–1705 см $^{-1}$ и 1670–1650 см $^{-1}$). В случае соединений **2.14а-е** в спектрах присутствуют пики валентных колебаний С-Cl в области 1050–1040 см $^{-1}$.

2.2.2 Особенности фрагментации 7-алкенил(пропаргил) теофиллинов

В настоящей главе нами впервые рассмотрены и систематизированы закономерности фрагментации N-производных теофиллинов **2.12a,b,d-j** и **2.14a-e** в условиях масс-спектрометрии (таблица 2.6).

В масс-спектрах исследуемых производных присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллина, которая была опубликована ранее в литературе [157].

В масс-спектрах **2.12a,b,d,f,g** и **2.14a-е** присутствуют пики алкенил(пропаргил)катионов, интенсивность пиков молекулярного иона [М]⁺ варьируется от 15 % до 100 %. В соединениях **2.12a,b,g** и **2.14e** пик молекулярного иона является максимальным. В масс-спектрах соединений **2.14a-е** пики молекулярных ионов имеют характерную мультиплетность, обусловленную присутствием изотопов хлора 35 и 37. В случае соединений **2.14a-е**, как и во всех других случаях галогенсодержащих соединений, расчет ведется по изотопу с меньшей молекулярной массой.

Во всех масс-спектрах анализируемых производных теофиллина, кроме производных **2.12f-h**, присутствует пик с m/z 180 (теофиллин), что свидетельствует об отщепление алкильной группы в результате разрыва связей N^7 -CH₂. Максимальной интенсивностью пик с m/z 180 обладает в случае соединений **2.12d,i,j**.

В случае производных **2.14** максимальной интенсивностью пик с m/z 214, принадлежащий катион-радикалу 8-хлортеофиллина, обладает в случае теофиллинов **2.14b,d**.

На хроматограмме продукта взаимодействия теофиллина **2.11** с пропаргилбромидом было обнаружено два вещества с m/z 218, хотя на спектре ЯМР ¹Н присутствуют сигналы протонов только одного соединения. По-видимому, в условиях съемки масс-спектра (250 °C) происходит пропаргил-алленовая изомеризация соединения **2.12g**. Такая же закономерность обнаружена в случае **2.12b**, в частности это может быть обусловлено перегруппировкой Кляйзена.

В случае бромаллилтеофиллина **2.12e** максимальной интенсивностью обладает пик с *m/z* 219, свидетельствующий об элиминировании бром-радикала, а в случае циннамилтеофиллина **2.12f** – это пик с *m/z* 117, принадлежащий циннамил-катиону. Максимальной интенсивностью в

случае бромфенацилтеофиллина **2.12h** обладает пик с m/z 183 (катион **B**₁), который, как и пик молекулярного иона, имеет изотопный пик M+2, что свидетельствует о наличии атома Br в осколочном фрагменте. На наш взгляд происходит разрыв связи CH₂-CO с образованием ацильного катиона, который в дальнейшем разрушается по двум путям: с отрывом молекул HBr (катион **B**₂) или монооксида углерода (катион **B**₃) (пики с m/z 104 и 155, соответственно) (схема 2.22).

Во всех масс-спектрах производных **2.14**, кроме пренилтеофиллина **2.14c**, наблюдается отщепление хлор-радикала, а в случае металлилтеофиллина **2.14b** этот пик является максимальным.

Для масс-спектров исследуемых соединений характерным является элиминирование метилизоцианата, в случаях теофиллинов **2.12a,b** и **2.14a** происходит дальнейший отрыв H и образование катиона B_4 . В случае бромаллилтеофиллина **2.12e** элиминирование метилизоцианата сопровождается элиминированием бром-радикала (B_5). Дальнейший отрыв СО приводит к образованию имидазолов B_6 (**2.12g**) или B_7 (**2.12a,b,e, 2.14a**) (схема 2.23).

В масс-спектре пропаргилтеофиллина **2.12g** присутствуют пики с m/z 191 (\mathbf{B}_8) и 163 (\mathbf{B}_9), обусловленные отрывом HCN и CO, отсутствует пик элиминирования метилизоцианата, но присутствуют пики, образованные при его дальнейшей фрагментации (\mathbf{B}_{10} – \mathbf{B}_{12}) (схема 2.24). Пик с m/z 39 свидетельствует об образовании пропаргил-катиона.

В масс-спектре пропаргилтеофиллина **2.14e** характерным является пик с m/z 128, принадлежащий имидазолу **B**₁₃ (схема 2.25).

$$\begin{array}{c}
O \\
O \\
N \\
N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
-CH_3NCO, CO \\
N \\
N
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
B_{13} \\
m/z 252
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
B_{13} \\
m/z 128
\end{array}$$

Схема 2.25

Наличие пиков с m/z 162 и 196 в масс-спектрах металлилтеофиллинов **2.12b** и **2.14b** свидетельствует о перегруппировке металлильного заместителя с атома азота на атом кислорода карбонильной группы и образовании катионов **B**₁₄. 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. В масс-спектрах металлилтеофиллинов **2.12b** и **2.14b** присутствуют пики с m/z 55, свидетельствующие об образовании металлил-катионов и пики с m/z 206 и 227, обусловленные образованием катионов **B**₁₅ (схема 2.26).

Схема 2.26

На первый взгляд элиминирование 'ОН и образование пика с m/z 217 в масс-спектре теофиллина **2.12b**, происходит из-за перегруппировки металлильного фрагмента в 8 положение пуриновой системы. Но в таком случае в масс-спектре теофиллина **2.14b** из-за занятости 8 положения должен отсутствовать пик $[M-OH]^+$, что не согласуется с действительностью.

На наш взгляд элиминирование 'ОН в случае теофиллина **2.14b**, как и в случае теофиллина **2.12b**, происходит вследствие образования катиона пиридинпуриния B_{16} (схема 2.27):

2.12b R = H, m/z 217 **2.14b** R = Cl, m/z 257

Схема 2.27

В масс-спектре эфира **2.12i** наблюдается характерное для молекул с одним атомом хлора распределение изотопных пиков молекулярного иона, присутствует пик с m/z 251, обусловленный отрывом хлороводорода и образованием катион-радикала **B**₁₇. Дальнейшее элиминирование СО приводит к образованию пика с m/z 223 (**B**₁₈), который фрагментируется с отрывом метилизоцианата, СО и образованием катион-радикала **B**₁₉ с m/z 166, что свидетельствует об устойчивости 2-(винилокси)этильного фрагмента. Об этом также свидетельствует образование катиона **B**₂₀ с m/z 193 (схема 2.28).

2.12i
$$B_{17}$$
 B_{18} $m/z 286$ $m/z 251$ $m/z 223$ CH_2 CH_2 CH_3 NCO, CO CH_2 CH_3 NCO, CO CH_2 CH_3 NCO, CH_3 NCO, CH_4 CH_5 CH_5

Схема 2.28

Фрагментация эфира 2.12 происходит аналогично фрагментации эфира 2.12 происходит аналогично аналогич присутствует пик с m/z 251, свидетельствующий об элиминировании воды от молекулярного иона (\mathbf{B}_{21}). Присутствуют пики с m/z 223 (\mathbf{B}_{22}) и 207 (\mathbf{B}_{23}), обусловленные отрывом винильного и О-винильного радикалов, соответственно (схема 2.29).

Схема 2.29

В масс-спектрах бутенилтеофиллинов 2.10d и 2.12d присутствуют пики с m/z 193 и 227 соответственно, обусловленные разрывом С-С связи в алкенильном фрагменте (\mathbf{B}_{24}) (схема 2.30).

2.12d R = H,
$$m/z$$
 234
2.14d R = Cl, m/z 268
2.12d R = H, m/z 2727
2.14d R = Cl, m/z 193

Схема 2.30

Как уже говорилось выше, в масс-спектре циннамилтеофиллина 2.12f максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 117, принадлежащий циннамил-катиону \mathbf{B}_{25} , а дальнейшее элиминирование ацетилена приводит к образованию пика с m/z 91, принадлежащего тропилийкатиону \mathbf{B}_{26} (схема 2.31).

$$C_{X} = \frac{1}{C_{1}}$$
 $C_{2}H_{2}$
 C_{2}

Таблица 2.6 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений 2.12а,b,d-j,

2.14a-e

Соединение	Масс-спектр
2.12a	220 [M]^{+} (100), 203 [M-OH]^{+} (10.2), $193 \text{ [M-C}_{2}\text{H}_{2}\text{-H]}^{+}$ (17.5), $180 \text{ [M-C}_{3}\text{H}_{4}]^{+}$
	$(6.4), 162 [C_8H_8N_3O]^+ (9.8), 152 [C_6H_8N_4O]^{+\bullet} (8.0), 134 [C_7H_8N_3]^+ (19.4), 122$
	$\left[C_5H_4N_3O\right]^{+}(8.1), 108\left[C_5H_6N_3\right]^{+}(15.4), 94\left[C_4H_4N_3\right]^{+}(23.0), 81\left[C_5H_7N\right]^{+\bullet}(8.2),$
	$[67 [C_3H_3N_2]^+(36.3), 53 [C_2HN_2]^+(7.5), 41 [C_2H_3N]^{+\bullet}(25.1)$
	235 [M+1] ⁺ (15.4/13.1), 234 [M] (100/100), 219 [M–CH ₃] ⁺ (8.0/8.1), 217 [M–
	$[OH]^+$ (25.5/23.6), 206 $[M-CO]^{+\bullet}$ (13.0/14.4), 193 $[M-C_3H_5]^+$ (24.3/24.4), 180
	$[M-C_4H_6]^{+\bullet}$ (5.0/4.1), 176 $[C_9H_{10}N_3O]^+$ (7.5/7.1), 162 $[C_7H_7N_4O]^+$ (10.0/8.8),
2.12b	$\begin{bmatrix} 148 & [C_8H_{10}N_3]^+ & (16.4/15.7), & 134 & [C_7H_8N_3]^+ & (10.1/9.8), & 122 & [C_5H_4N_3O]^+ \end{bmatrix}$
2.120	$(20.1/15.3)$, 121 $[C_7H_9N_2]^+$ $(10.1/9.9)$, 107 $[C_5H_5N_3]^+$ $(8.2/10.1)$, 94 $[C_6H_8N]^+$
	$[(32.1/11.9), 81 [C_3H_3N_2]^+ (32.9/43.8), 67 [C_5H_7]^+ (35.1/20.2), 55 [C_2H_3N_2]^+$
	$\left[(85.5/53.3), 53 \left[C_2 H N_2 \right]^+ (33.7/42.9), 42 \left[C_2 H_4 N \right]^+ (25.2/32.8), 39 \left[C_3 H_3 \right]^+ \right]$
	(39.1/38.0)
	$[234 \text{ [M]}^{+\bullet} (52.1), 219 \text{ [M-C}_3\text{H}_5]^{+} (25.0), 180 \text{ [M-C}_4\text{H}_6]^{+\bullet} (100), 136 (5.9), 123$
2.12d	$\left[C_5H_5N_3O\right]^{+\bullet}$ (14.4), 109 (15.0), 95 $\left[C_4H_5N_3\right]^{+\bullet}$ (23.2), 81 $\left[C_3H_3N_2\right]^{+}$ (13.8), 68
	$[C_3H_4N]^{+\bullet}$ (8.2), 55 $[C_4H_7]^+$ (7.4)
	$\begin{bmatrix} 300 \ [M+2]^+ \ (6.8), \ 298 \ [M]^{+\bullet} \ (7.5), \ 220 \ (12.6), \ 219 \ [M-Br]^+ \ (100), \ 162 \ [M-Br-$
	CH ₃ NCO] ⁺ (17.7), 135 (7.0), 134 [M–Br–CH ₃ NCO–CO] ⁺ (24.6), 107 [M–Br–
2.12e	$[CH_3NCO-CO-HCN]^+$ (23.1), 95 (9.2), 94 $[C_4H_4N_3]^+$ (17.0), 81 $[C_5H_7N]^{+\bullet}$ (5.7),
	$\begin{bmatrix} 68 \ (10.1), 67 \ (24.4), 66 \ (7.4), 53 \ [C_2HN_2]^+ (6.2), 42 \end{bmatrix}$ (10.8), 41 $[C_2H_3N]^{+\bullet}$
	(6.2), 40 (8.3), 39 (20.2)
2.12f	$296 [M]^{+\bullet} (28.0), 117 [C_9H_9]^{+} (100), 91 [C_7H_7]^{+} (14.3)$
	218 [M] ^{+•} (95.0/100), 191 [M–HCN] ^{+•} (15.2/7.7), 163 $[C_8H_9N_3O]^{+•}$ (14.9/13.1),
	$\begin{bmatrix} 134 & [C_7H_6N_2O]^{+\bullet} & (48.4/47.2), & 133 & [C_7H_7N_3]^{+\bullet} & (10.0/8.9), & 122 & [C_5H_4N_3O]^{+\bullet} \end{bmatrix}$
2.12g	$(5.1/5.0)$, 106 $[C_6H_6N_2]^{+\bullet}$ $(37.3/37.6)$, 94 $[C_4H_4N_3]^{+}$ $(51.1/19.0)$, 79 $[C_5H_5N]^{+\bullet}$
	$(11.9/12.2), 67 [C_3H_3N_2]^{+\bullet} (100/75.2), 64 [C_4H_2N]^{+} (18.3/19.0), 53 [C_2HN_2]^{+}$
	$(20.4/16.0), 41 [C_2H_3N]^{+\bullet} (13.8/9.1), 39 [C_3H_3]^{+} (85.0/62.3)$
	$[376 \text{ [M]}^{+\bullet} (15.1), 193 \text{ [C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2]^+ (8.7), 183 \text{ [C}_7\text{H}_4\text{OBr]}^+ (100), 155 \text{ [C}_6\text{H}_4\text{Br]}^+$
2.12h	$[(20.4), 109 [C_5H_7N_3]^+ (8.2), 104 [C_7H_3O]^+ (8.0), 81 [C_3HN_2O]^+ (12.9), 76$
	$\left[C_4 H_4 \right]^{+\bullet} (13.3), 68 \left[C_3 H_4 N_2 \right]^{+\bullet} (6.4), 53 \left[C_2 H N_2 \right]^{+} (6.2)$

Продолжение табл. 2.6.

	288 [M+2] ^{+•} (3), 286 [M] ^{+•} (10), 251 [M–HCl] ^{+•} (6), 223 [M–HCl–CO] ^{+•} (12),
2.12i	$[207 [C_9H_{10}N_4O_2]^{+\bullet}]$ (33), 193 $[C_9H_{11}N_3O_2]^{+\bullet}$ (10), 180 $[C_7H_8N_4O_2]^{+\bullet}$ (100), 166
	$[C_8H_{12}N_3O]^{+\bullet}$ (10), 151 $[C_6H_7N_4O]^{+}$ (5), 123 $[C_5H_5N_3O]^{+\bullet}$ (25), 109 $[C_5H_7N_3]^{+\bullet}$
	(15), 95 $[C_4H_5N_3]^{+\bullet}$ (37), 81 $[C_4H_5N_2]^{+\bullet}$ (11), 67 $[C_3H_3N_2]^{+\bullet}$ (13), 54 $[C_2H_3N_2]^{+\bullet}$
	(17) , 45 $[C_2H_5O]^+$ (20), 42 $[C_2H_4N]^+$ (19)
	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
	$\left[C_{9}H_{10}N_{4}O_{2}\right]^{+\bullet}$ (10.0), 193 $\left[C_{9}H_{11}N_{3}O_{2}\right]^{+}$ (14.0), 180 $\left[C_{7}H_{8}N_{4}O_{2}\right]^{+\bullet}$ (100), 166
2.12j	$\left[\left[C_8 H_{12} N_3 O \right]^{+\bullet} \right] (7.5), 151 \left[\left[C_6 H_7 N_4 O \right]^{+\bullet} \right] (5.3), 123 \left[\left[C_5 H_5 N_3 O \right]^{+\bullet} \right] (21.4), 109$
	$\left[C_{5}H_{7}N_{3}\right]^{+\bullet}$ (11.7), 95 $\left[C_{4}H_{5}N_{3}\right]^{+\bullet}$ (36.2), 81 $\left[C_{4}H_{5}N_{2}\right]^{+}$ (10.0), 67 $\left[C_{3}H_{3}N_{2}\right]^{+}$
	$(12.1), 45 \left[C_2H_5O\right]^+ (50.1)$
	254 [M] ⁺ (100), 237 [M–OH] ⁺ (17.4), 227 (11.6), 219 [M–Cl] ⁺ (76.8), 214 [M–
2.14a	$C_{3}H_{4}]^{+}(10.1), 196 (5.8), 168 (9.9), 162 (17.4), 156 (7.2), 152 (34.8), 136 (11.0), 134$
20110	(5.8), 128 (20.3), 108 (5.6), 67 (18.9)
	268 [M] ⁺ (82.7), 251 [M–OH] ⁺ (24.7), 233 [M–Cl] ⁺ (100), 227 [M–C ₃ H ₅] ⁺ (8.0),
2.47	
2.14b	$214 [M-C_4H_6]^{+\bullet}$ (5.5), $196 [M-C_4H_8O]^{+}$ (5.5), $176 (12.3)$, $152 (18.5)$, $148 (7.4)$, 128
	$(12.4), 81 (8.0), 67 (14.8), 55 [C_4H_7]^{+} (21.0)$
2.14	$282 \text{ [M]}^{+\bullet} (7.4), 214 \text{ [M-C}_5H_8]^{+\bullet} (100), 157 (7.0), 129 (13.0), 69 \text{ [C}_5H_9]^{+} (19.1), 53$
2.14c	(7.4), 41 (17.3)
	$268 \text{ [M]}^{+\bullet} (18.8), 233 \text{ [M-Cl]}^{+} (6.9), 227 \text{ [M-C}_{3}\text{H}_{5}]^{+} (10.0), 214 \text{ [M-C}_{4}\text{H}_{6}]^{+\bullet} (100),$
2.14d	170 (7.5), 152 (10.0), 129 (19.1), 109 (7.9), 81 (12.5), 67 (11.3), 55 [C ₄ H ₇] ⁺ (9.4)
	252 [M] ^{+•} (100), 217 [M–Cl] ⁺ (94.0), 163 (12.5), 152 (36.0), 134 (16.0), 128 (28.0),
2.14e	
	105 (9.6), 78 (8.0), 67 (14.8), 64 (7.6), 39 [C3H3]+ (32.8)

^{*} Через косую черту приведены интенсивности пиков масс-спектров продуктов термической перегруппировки

2.3 Алкилирование теобромина

2.3.1 Синтез 1-алкенилтеоброминов

Взаимодействие теобромина (**2.15**) с галогенпроизводными приводит к образованию N^1 -производных. В частности аллилированием теобромина в ДМФА или изопропиловом спирте в присутствии основания (*i*-BuONa, NaOH или K_2CO_3) [53, 61, 89, 94] получен 1-аллилтебромин (**2.16a**).

Нами аллилтеобромин **2.16а** впервые получен в ДМФА (100 °C) в присутствии K_2CO_3 . Взаимодействием теобромина **2.15** с металлилхлоридом в ДМФА в присутствии безводного карбоната калия впервые получен 1-металлилтеобромин (**2.16b**) (схема 2.32) [158].

Близко совпадают с полученными данными по теофиллинам **2.12** сигналы метильных групп N^3 CH₃ производных теобромина **2.16a,b** (3.35–3.45 м.д.), но в немного более слабом поле находятся сигналы протонов N^7 CH₃ (3.90–3.95 м.д.) (таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Спектральные данные соединений **2.16а,b**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
2.16a	3.45 с (3H, N³CH ₃), 3.91 с (3H, N ⁷ CH ₃), 4.46 дт (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 5.7 Γ ц, ² <i>J</i> 1.4 Γ ц), 5.13 дд (1H, =CHH _{транс} , ² <i>J</i> 1.4 Γ ц, ³ <i>J</i> 15.9 Γ ц), 5.09 дд (1H, =CHH _τ), ² <i>J</i> 1.4 Γ ц, ³ <i>J</i> 10.7 Γ ц), 5.86 ддт (1H, =CH, ³ <i>J</i> 15.9 Γ ц, ³ <i>J</i> 10.7 Γ ц, ³ <i>J</i> 5.7 Γ ц), 7.91 с (1H, H ⁸)
2.16b	1.76 c (3H, CH ₃), 3.39 c (3H, N ³ CH ₃), 3.94 c (3H, N ⁷ CH ₃), 4.39 c (2H, NCH ₂), 4.59 μ 4.75 c (1H, CHH), 7.88 c (1H, H ⁸)

2.3.2 Особенности фрагментации 1-алкенилтеоброминов

В масс-спектрах алкенилтеоброминов **2.16а,b** присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^{+\bullet}$, а максимальной интенсивностью обладают пики с m/z 205 и 220 соответственно, обусловленные отрывом метильного радикала (таблица 2.8). Отрыв CH_3^{\bullet} может происходить как от атомов азота N^3 или N^7 , так и в случае образования оксазолопуриниевых систем C_1 или C_2 . На наш взгляд высокая интенсивность сигнала свидетельствует об образовании устойчивой трициклической системы.

Для фрагментации аллилтеобромина **2.16a** характерен отрыв аллилизоцианата (C_3) и дальнейшее элиминирование СО (C_4) (пики с m/z 137 и 109 соответственно). Иначе протекает фрагментация в случае металлилтеобромина **2.16b**: для него характерно элиминирование металлилизоцианат-радикала с образованием катиона C_4 с m/z 138 и дальнейший отрыв HCN с образованием катиона C_5 (m/z 111).

В отличие от теофиллинов **2.12** для масс-спектров теоброминов **2.16** не характерен отрыв алкильного радикала и образование пиков с m/z 180. При этом в случае соединения **2.16b** разрыв связи N^1 -С происходит с образованием металлил-катиона с m/z 55 (схема 2.33).

Таблица 2.8 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений 2.16а, в

Соединение	Масс-спектр
2.16a	220 [M] ⁺⁺ (82.5), 219 [M–H] ⁺ (20.0), 205 [M–CH ₃] ⁺ (100), 203 [M–OH] ⁺ (20.0), 191 (7.5), 175 (5.0), 165 (5.0), 150 (7.4), 138 (15.0), 137 [M–CH ₂ =CH-CH ₂ NCO] ⁺⁺ (6.4), 136 [M–CH ₂ =CH-CH ₂ NCO–H] ⁺ (12.5), 109 [M–CH ₂ =CH-CH ₂ NCO–CO] ⁺⁺ (37.5), 82 (24.5), 70 (13.5), 67 (37.0), 56 (9.9), 55 (24.4), 42 (22.5), 40 (25)
2.16b	235 [M+1] ⁺ (8.1), 234 [M] ⁺ (57.8), 220 (13.2), 219 [M-CH ₃] ⁺ (100), 217 [M-OH] ⁺ (22.3), 165 (9.1), 138 [C ₆ H ₈ N ₃ O] ⁺ (24.5), 136 (7.7), 111 (24.5), 110 (8.0), 109 [M-CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂ NCO-CO] ⁺ (28.6), 82 (18.5), 81 (10.6), 70 (18.8), 69 (8.5), 68 (6.5), 67 (32.5), 56 (8.3), 55 [CH ₂ =C(CH ₃)-CH ₂] ⁺ (23.6), 54 (6.5), 53 (7.1), 42 (26.8), 41 (10.8), 39 (8.6)

2.4 Алкилирование замещенных урацил-2-тионов

2.4.1 Синтез 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов

Несмотря на наличие нескольких нуклеофильных центров, алкилирование урацил-2тионов в первую очередь протекает с образованием S-производных [159–167].

взаимодействием Ранее работе [161] 6-аминоурацил-2-тиона (2.17)алкенилгалогенидами в спирте в присутствии КОН при нагревании были получены 2-2-металлилсульфанил-2-пренилсульфанил-6аллилсульфанил-(2.18a),(2.18b)И аминопиримидин-4(3H)-оны (2.18c) в виде темно-желтых масел, хорошо растворимых в воде. В нашем случае сульфиды 2.18а-с представляют собой кристаллические соединения, которые плохо растворимы в воде.

2-Бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (**2.18h**) ранее был получен в работе [162] в водно-спиртовой среде в присутствии NaOH при нагревании (17 ч., T = 20-50 °C) и в работах [163, 164] в спирте в присутствии триэтиламина.

Нами взаимодействие урацил-2-тиона **2.17** с алкилирующими агентами было осуществлено в водно-спиртовой среде в присутствии щелочи при комнатной температуре. В результате реакции были получены аллилсульфиды **2.18a-c,h** и впервые 2-бут-3-енилсульфанил- (**2.18d**), 2-(2-бромаллил)сульфанил- (**2.18e**), 2-циннамилсульфанил- (**2.18f**), 2-пропаргилсульфанил (**2.18g**) и 2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-оны (**2.18h**) (схема 2.34) [168, 169].

$$\begin{split} R = \textbf{a} \ CH_2\text{-}CH = & CH_2, \ \textbf{b} \ CH_2\text{-}C(CH_3) = CH_2, \ \textbf{c} \ CH_2\text{-}CH = C(CH_3)_2, \ \textbf{d} \ CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH = CH_2, \\ \textbf{e} \ CH_2\text{-}C(Br) = & CH_2, \ \textbf{f} \ CH_2\text{-}CH = CHC_6H_5, \ \textbf{g} \ CH_2\text{-}C \equiv CH, \ \textbf{h} \ CH_2C_6H_5 \end{split}$$

Схема 2.34

Известно, что 2-аллилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-он (**2.20a**) ранее был получен алкилированием натриевой соли 6-фенилурацил-2-тиона (**2.19**) аллилбромидом в ДМФА в присутствии КОН [165]. Нами сульфид **2.20a** получен в водно-спиртовой среде.

Взаимодействием соединения **2.19** с органилгалогенидами получены 2-металлилсульфанил-(**2.20b**) и 2-пренилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3*H*)-оны (**2.20c**) (схема 2.35) [170].

В литературе алкилированием 5-аллил-6-метилурацил-2-тиона (2.21) получен 2-метилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он [166, 167].

Нами впервые взаимодействием натриевой соли **2.21** в водно-спиртовой среде получены 2-аллилсульфанил- (**2.22a**), 2-металлилсульфанил-(**2.22b**), 2-пренилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3H)-оны (**2.22c**). 2-бут-3-енилсульфанил- (**2.22d**), 2-пропаргилсульфанил-(**2.22e**), 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-оны (**2.22f**) и 2-((5-аллил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил)уксусная кислота (**2.22g**) [171, 172].

$$R_1$$
 или ii RHal R_2 R_3 R_4 R_5 R_5 R_6 R_6 R_7 R_8 R_8 R_8 R_9 R

Кристаллы соединения **2.22f** были исследованы методом РСА (рисунок 2.6). Результаты РСА в виде сіf-файлов зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером ССDС 1971127. В кристалле соединения **2.22f** присутствуют по два типа кристаллографически независимых молекул. В кристалле у протонов группы N³H существуют межмолекулярные водородные связи с кето-группой С⁴O.

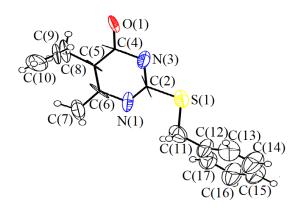


Рисунок 2.6 – Молекулярное строение соединения **2.22f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Строение полученных сульфидов хорошо согласуется со спектральными данными (таблица 2.9). Протоны группы SCH₂ сульфидов **2.18**, **2.20** и **2.22** образуют сигналы в области 3.10–4.40 м.д., что близко согласуется с данными, полученными для сульфидов **2.2**, **2.4** и **2.6** (3.40–4.55 м.д.). По аналогии сдвиг в сильное поле (3.12 м.д.) обусловлен соседством метиленового фрагмента в случае бутенилсульфида **2.18d**. Из-за электроноакцепторного влияния фенильного кольца в самом слабом поле (при 4.38 м.д.) находятся протоны SCH₂ группы бензилсульфида **2.20f** (рисунок 2.7). В более сильном поле находятся протоны группы С⁵CH₂ сульфидов **2.22**: 3.10–3.30 м.д.

Мультиплетность и химический сдвиг протонов аллильных групп сульфидов **2.18**, **2.20** и **2.22** коррелируют с данными, полученными для сульфидов **2.2**, **2.4** и **2.6**.

Протоны пиримидинового кольца в сульфидах **2.18** проявляются в области 4.85–5.05 м.д. благодаря электронодонорному влиянию аминогруппы, а в сульфидах **2.22** – в области 6.60–6.75 м.д. из-за электроноакцепторного влияния фенильного кольца.

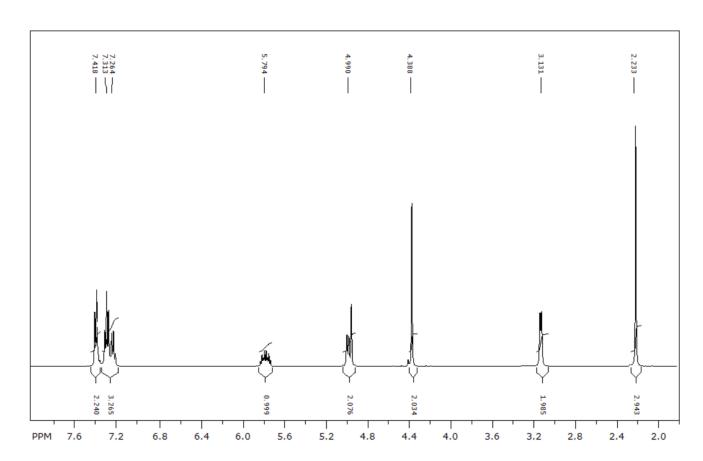


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР 1 Н бензилсульфида $\mathbf{2.20f}$

Таблица 2.9 – Спектральные данные соединений **2.18а-h**, **2.20а-c**, **2.22a-g**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
Содинони	3.75 д (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.9 Гц), 5.00 с (1H, H ⁵), 5.10 д (1H, CHH _{транс} , ³ <i>J</i> 16.9
2.18a	Гц), 5.33 д (1H, СНН _{иис} , ³ <i>J</i> 10.0 Гц), 6.00 м (1H, СН, ³ <i>J</i> 6.9 Гц, ³ <i>J</i> 10.0 Гц,
	^{3}J 16.9 Γ _{II}), 6.49 c (2H, NH ₂)
0.401	1.76 c (3H, CH ₃), 3.78 c (2H, SCH ₂), 4.84 c (1H, CH ₂), 4.92 c (1H, CH ₂),
2.18b	5.04 c (1H, H ⁵), 6.47 c (2H, NH ₂)
2.10	1.70 с (3H, CH ₃), 1.72 с (3H, CH ₃), 3.69 д (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.8 Гц), 4.88 с (1H,
2.18c	H^5), 5.29 т (1H, CH, 3J 7.8 Γ ц), 6.33 с (2H, NH ₂), 11.40 с (1H, NH)
	2.37 к (2H, CH ₂ , ³ J 7.2 Гц), 3.12 т (2H, SCH ₂ , ³ J 7.2 Гц), 4.89 с (1H, H ⁵),
2 10 3	5.04 дд (1H, CHH _{uuc} , ³ J 10.3 Гц, ² J 1.8 Гц), 5.11 дд (1H, CHH _{mpanc} , ³ J 17.2
2.18d	Γ ц, 2 J 1.8 Γ ц), 5.83 ддт (1H, =CH, 3 J 17.2 Γ ц, 3 J 10.3 Γ ц, 3 J 7.2 Γ ц), 6.42 с
	(2H, NH ₂)
2.100	4.18 с (2H, SCH ₂), 5.00 с (1H, H ⁵), 5.56 д (1H, 2J 1.9 Гц), 6.12 д (1H, 2J 1.9
2.18e	Гц), 6.56 c (2H, NH ₂)
	3.92 д (2H, SCH ₂ , ${}^{3}J$ 7.4 Гц), 4.95 с (1H, H ⁵), 6.37 м (1H, =CH, ${}^{3}J$ 15.3 Гц,
2.18f	^{3}J 7.4 Гц), 6.58 с (2H, NH ₂), 6.70 д (1H, =С <u>Н</u> С ₆ H ₅ , ^{3}J 15.3 Гц), 7.23-7.45 м
	$(5H, C_6H_5)$
2.18g	3.16 т (1H, ≡CH, ${}^{4}J$ 2.6 Гц), 3.92 д (2H, SCH ₂ , ${}^{4}J$ 2.6 Гц), 5.04 с (1H, H ⁵),
2.10g	6.55 c (2H, NH ₂).
	4.31 с (2H, SCH ₂), 4.93 с (1H, H ⁵), 6.31 с (2H, NH ₂), 7.18–7.23 т (1H, <i>napa</i> -
2.18h	C_6H_5 , J 7.4 Γ ц), 7.24–7.31 Γ (2H, мета- C_6H_5 , J 7.4 Γ ц), 7.37–7.43 Γ д (2H,
	<i>opmo</i> -C ₆ H ₅ , <i>J</i> 7.4 Γ _{II}), 11.60 c (1H, NH).
	3.93 д (2H, SCH ₂ , ³ J 5.1 Гц), 5.15 д (1H, =CHH _{иис} , ³ J 9.3 Гц), 5.36 д (1H,
2.20a	$=$ CHH _{транс} , ${}^{3}J$ 17.2 Γ ц), 6.00 м (1H, =CH, ${}^{3}J$ 5.1 Γ ц, ${}^{3}J$ 9.3 Γ ц, ${}^{3}J$ 17.2 Γ ц),
	$6.71 \text{ c } (1\text{H}, \text{H}^5), 7.50 \text{ m } (3\text{H}, \text{H}_{\text{apom}}), 8.08 \text{ m } (2\text{H}, \text{H}_{\text{apom}})$
2.20b	1.82 c (3H, CH ₃), 3.98 c (2H, SCH ₂), 4.90 c (1H, =CH), 5.08 c (1H, =CH),
	6.70 c (1H, H ³), 7.50 m (3H, H _{apom}), 8.08 m (2H, H _{apom})
2.20c	1.70 с (6H, 2 CH ₃), 3.88 д (2H, SCH ₂ , ³ J 7.7 Гц), 5.38 т (1H, =CH, ³ J 7.7
	Γ ц), 6.63 с (1H, H ⁵), 7.48 м (3H, H _{аром}), 8.06 м (2H, H _{аром})
	2.29 с (3H, CH ₃), 3.29 д (2H, CCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.0 Гц), 3.86 д (2H, SCH ₂ , <i>J</i> 6.9 Гц),
2.22a	5.05 дд (2H, =CH ₂ , ${}^{3}J$ 9.2 Гц, ${}^{3}J$ 16.3 Гц), 5.16 д (1H, CHH _{иис} , ${}^{3}J$ 9.9 Гц),
	5.33 д (1H, СНН _{транс} , ${}^{3}J$ 16.9 Гц), 5.89 м (1H, =СH, ${}^{3}J$ 6.0 Гц, ${}^{3}J$ 9.2 Гц, ${}^{3}J$
	16.3 Γ ц), 5.95 м (1H, =CH, ${}^{3}J$ 6.9 Γ ц, ${}^{3}J$ 9.9 Γ ц, ${}^{3}J$ 16.9 Γ ц) 1.80 с (1H, CH ₃), 2.17 с (1H, CH ₃), 3.11 д (2H, CCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.2 Γ ц), 3.79 с (2H,
2 226	1.80 с (1H, CH ₃), 2.17 с (1H, CH ₃), 3.11 д (2H, CCH ₂ , J 6.2 г ц), 3.79 с (2H, SCH ₂), 4.84 с (1H, =CHH), 4.96 м (2H, CHH, 3J 16.4 Γ ц, 3J 10.1 Γ ц), 5.01 с
2.22b	$(1H, = CHH), 5.76 (1H, ddt, ^3J 16.4 \Gamma ц, ^3J 10.1 \Gamma ц), 5.01 С (1H, = CHH), 5.76 (1H, ddt, ^3J 16.4 Г ц, ^3J 10.1 Г ц, ^3J 6.2 Г ц)$
	1.68 с (6H, CH ₃), 2.16 с (3H, CH ₃), 3.11 д (2H, CCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.1 Гц), 3.73 д
2.22c	(2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.7 Гц), 4.96 дд (2H, CHH, ³ <i>J</i> 16.7 Гц, ³ <i>J</i> 10.4 Гц), 5.28 т
2.220	(211, SCH ₂ , 3 7.7 Гц), 4.30 дд (211, СПП, 3 10.7 Гц, 3 10.4 Гц), 3.28 Г (1H, CH, 7.7 Гц), 5.78 ддт (1H, =CH, ³ J 16.7 Гц, ³ J 10.4 Гц, ³ J 6.2 Гц)
	1.99 c (3H, CH ₃), 2.30 m (2H, CCH ₂), 3.00 m (2H, SCH ₂), 4.91 m (2H,
2.22d	=CH ₂), 4.86 M (1H, CHH _{uuc}), 5.04 M (1H, CHH _{mparc}), 5.73 M (1H, =CH), 5.83
2.22u	м (1H, =CH)
	2.16 с (3H, CH ₃), 3.16 д (2H, CCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.0 Гц), 3.67 с (1H, \equiv CH), 4.17 с
2.22e	$(2H, SCH_2), 4.95 \text{ м} (2H, =CH_2), 5.77 \text{ м} (1H, CH, ^3J 6.0 \Gammaц).$
	2.23 с (3H, CH ₃), 3.13 д (2H, CCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.1 Гц), 4.38 с (2H, SCH ₂), 4.97 дд
2.22f	$(2H, CHH, ^3J 10.3 \ \Gamma u, ^3J 16.6 \ \Gamma u), 5.78 \ ддт (1H, =CH, ^3J 6.1 \ \Gamma u, ^3J 10.3 \ \Gamma$
2.221	^{3}J 16.6 Γ _{II}), 7.24–7.42 M (5H, C ₆ H ₅).
	2.20 с (3H, CH ₃), 2.90 т (1H, \equiv CH, 4J 2.6 Γ ц), 3.13 д (2H, CCH ₂ , 3J 6.1 Γ ц),
2.22g	3.92 д (2H, SCH ₂ , ⁴ <i>J</i> 2.6 Гц), 4.99 дд (2H, CHH, ³ <i>J</i> 16.3 Гц, ³ <i>J</i> 10.1 Гц),
	5.76 ддт (1H, CH, 3J 16.3 3 3 3 3 3 3 3 4 6 6 6 6 6 6 6 6
L	

2.4.2 Особенности фрагментации 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов

Нами изучена фрагментация в масс-спектрах соединений **2.18** и **2.22**, полученных в условиях электронного удара (таблица 2.10), рассмотрены общие и специфические направления распада молекул в условиях съемки масс-спектра.

В масс-спектрах всех анализируемых соединений присутствует пик молекулярного иона. Максимальной интенсивностью пик молекулярного иона обладает в случае сульфида **2.22f**.

В случае соединений **2.18а,b** и **2.22а,b** максимальной интенсивностью обладает пик, который обусловлен образованием устойчивых ароматических тиазолопиримидинонов \mathbf{D}_1 вследствие элиминирования метил-радикала (схема 2.36):

$$\begin{array}{c|c}
 & O \\
 & R_{3} \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 & & \\
 &$$

Схема 2.36

бромаллилсульфида Как случае 2.2e максимальной интенсивностью ДЛЯ бромаллилсульфида 2.18e обладает пик, обусловленный отрывом бром-радикала. Максимальной интенсивностью в случае бутенилсульфида 2.18d обладает катион-радикал 6аминоурацил-2-тиона (m/z 143). В масс-спектрах соединений **2.18с,f** максимальной интенсивностью обладают пики алкенил-катионов. Максимальной интенсивностью в случае бензилсульфида 2.18h обладает пик тропилий-катиона (B_{26}). В масс-спектрах сульфидов 2.18g и 2.22d максимальной интенсивностью обладают пики, обусловленные элиминированием пропаргил(аллил)радикала и молекулы CO ($\mathbf{D_2}$ и $\mathbf{D_3}$) (схема 2.37).

Схема 2.37

В масс-спектрах соединений **2.18а**,**c**,**h** и **2.22а**,**b**,**d**,**f**,**g** проявляется тенденция к образованию пиков, принадлежащих имидазолам типа $\mathbf{D_4}$, для соединений **2.22** характерно образование пиков, свидетельствующих о разрыве C-S связи и образовании катионов типа $\mathbf{D_5}$ (схема 2.38).

Для масс-спектров многих сульфидов характерным является элиминирование 'SH (2.18а- \mathbf{d} , \mathbf{f} , \mathbf{h} , 2.22 \mathbf{b} , \mathbf{d} , \mathbf{f} , \mathbf{g}) или серы (2.22 \mathbf{a} , \mathbf{b} , \mathbf{g}), например в случае бензилсульфида 2.22 \mathbf{f} это происходит вследствие перегруппировки и образования катиона \mathbf{D}_6 . Элиминирование фенил-радикала в масс-спектре бензилсульфида 2.22 \mathbf{f} приводит к образованию катиона \mathbf{D}_7 (схема 2.39).

$$CH_{2}$$
 M/z 195
 M/z 272
 M/z 239
 M/z 239
 M/z 239

Для соединений **2.18d** и **2.18g** характерным является отрыв монооксида углерода и образование катион-радикалов D_8 (схема 2.40).

2.18d,g

$$R = C_4H_7, m/z = 169$$
2.18g $R = C_3H_3, m/z = 153$

Схема 2.40

Таблица 2.10 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений

Соединение	$m/z~({ m I}_{{ m OTH}},~\%_0)$
	183 [M] ^{+•} (38.6), 168 [M–CH ₃] ⁺ (100), 150 [M–SH] ⁺ (45.5), 127 [M–CO–HCN–H] ⁺
2.18a	(9.1), $110 [M-SC3H5]+ (31.8), 101 (8.2), 95 (20.0), 83 [M-SC3H4-CO]++ (21.8), 68$
	(53.6), 55 (13.6), 45 (9.1), 43 (15.9), 41 [C3H5]+ (29.5), 39 (20.5)
	197 [M] ⁺ (35.7), 182 [M–CH ₃] ⁺ (100), 164 [M–SH] ⁺ (78.6), 156 [M–C ₃ H ₅] ⁺ (9.5),
2.18b	$138 (7.1), 127 (9.4), 115 [M-C_4H_6-CO]^{+\bullet} (21.4), 110 [M-S-C_4H_7]^{+} (54.8), 97 (31.0),$
	95 (21.4), 85 (30.5), 68 (73.8), 55 $[C_4H_7]^+$ (40.4), 53 (14.3), 45 (14.7)
	211 [M] ^{+•} (33.1), 179 [M–S] ^{+•} (9.4), 178 [M–SH] ⁺ (83.0), 168 [M–CO–CH ₃] ⁺
	(10.4) , 144 $[M-C_5H_7]^+$ (9.4), 143 $[M-C_5H_8]^{+\bullet}$ (75.3), 139 (6.1), 127 (13.3), 125
2.18c	(11.5) , 115 (54.3), 111 $[M-SC_5H_8]^{+\bullet}$ (20.0), 110 (17.2), 101 $[SC_5H_9]^+$ (7.1), 95
	(6.6) , 85 (37.3), 84 (18.9), 83 (8.6) $[M-SC_5H_8-CO]^{+\bullet}$, 70 (8.6), 69 $[C_5H_9]^+$ (100), 68
	(59.6), 67 (25.8), 65 (5.4), 60 (7.1), 59 (7.0), 55 (25.8), 53 (16.0), 45 (9.9)
	197 [M] ^{+•} (21.0), 182 [M–CH ₃] ⁺ (5.3), 169 [M–CO] ^{+•} (11.8), 168 [M–CO–H] ⁺ (9.2),
2.18d	$164 [M-SH]^{+} (21.1), 156 [M-C_3H_5]^{+} (12.6), 143 [M-C_4H_6]^{+} (100), 127 (31.6), 115$
	$[M-C_4H_6-CO]^{+\bullet}$ (43.4), 110 $[M-C_4H_7S]^+$ (33.2), 97 (15.3), 85 (18.4), 68 (47.4), 55
	$[C_4H_7]^+$ (18.3), 43 (15.8)
2.10	261 [M] ⁺ (2.5), 182 [M–Br] ⁺ (100), 165 (9.0), 127 (13.0), 115 (40.5), 110 [M–
2.18e	$[SC_3H_4Br]^+$ (15.0), 85 (7.4), 73 (10.1), 68 (45.0), 55 $[M-SC_3H_4Br-CO-HCN]^+$ (15.0),
	45 (8.9) 259 [M] ^{+•} (41.4), 244 [M–CH ₃] ⁺ (7.3), 242 (6.8), 226 [M–SH] ⁺ (88.8), 168 [M–
	$[CH_{2}C_{6}H_{5}]^{+}$ (19.5), 159 (9.8), 150 (5.9), 147 (9.8), 139 (6.3), 117 $[C_{3}H_{4}C_{6}H_{5}]^{+}$ (100),
2.18f	[115, (99.6), 111, (9.8), 91, (9.6), 130, (9.6), 130, (9.6), 130, (9.6), 130, (9.6), 111, (9.8), 91, (9.6), 110, (9.6), 111, (9.8), 91, (9.6), 110,
	(14.6), 55 [M-SC ₃ H ₄ C ₆ H ₅ -CO-HCN] ⁺ (22.3), 51 (9.8), 45 (9.7)
	181 [M] ^{+•} (72.5), 153 [M–CO] ^{+•} (66.1), 141 (11.4), 123 (52.4), 114 [M–CO–C ₃ H ₃] ⁺
2.18g	(100), 110 [M–SC ₃ H ₃] ⁺ (35.2), 95 (36.1), 84 (19.3), 81 (11.5), 68 (99.8), 55 (37.4), 45
20108	(19.7)
	234 [M+1] ⁺ (23.7), 233 [M] ⁺ (99.3), 201 [M–S] ⁺ (9.7), 200 [M–SH] ⁺ (65.1), 156
	$[M-C_6H_5]^+$ (8.0), 155 (6.9), 133 (29.9), 123 $[C_7H_7S]^+$ (5.0), 121 (12.3), 112 (7.0), 111
2.18h	$[M-C_7H_6S]^{+\bullet}$ (44.2), 110 $[M-C_7H_7S]^{+}$ (18.4), 106 (7.0), 95 (17.8), 92 (15.3), 91
2.1811	$[C_7H_7]^+$ (100), 89 (10.2), 85 (14.2), 84 (15.3), 83 (13.9), 77 $[C_6H_5]^+$ (11.0), 69 (16.0),
	68 (39.6), 67 (8.4), 65 (50.1), 63 (10.4), 55 [M–C ₇ H ₇ S–CO-HCN] ⁺ (15.6), 51 (8.9), 45
	(19.2), 43 (13.7), 42 (8.7), 41 (13.2), 40 (7.9), 39 (15.2)
	$222 [M]^{+\bullet} (47.6), 221 [M-H]^{+} (33.3), 207 [M-CH3]^{+} (100), 195 [M-HCN]^{+\bullet} (7.1),$
2.22a	$190 [M-S]^{+\bullet} (45.7), 181 [M-C_3H_5]^{+} (40.5), 180 [M-HCN-CH_3]^{+} (80.9), 164 (12.9),$
	$161 (11.9), 149 [M-C_3H_5S]^+ (5.7), 136 (9.5), 122 [M-C_3H_5S-HCN]^+ (54.8), 107$
	(16.7), 105 (6.7), 94 [M-C3H5S-HCN-CO]+ (38.1), 86 (5.7), 81 (26.2), 79 (50.0), 77
	(49.6), 67 (19.0), 65 (9.5), 53 (48.1), 41 [C3H5]+ (62.9), 39 (45.2).

Продолжение табл. 2.10.

	236 [M] ^{+•} (21.6), 223 (5.5), 222 (13.7), 221 [M–CH ₃] ⁺ (100), 204 [M–S] ^{+•} (8.5), 203
2.22b	$[M-SH]^+$ (61.5), 181 $[M-C_4H_7]^+$ (22.8), 180 (38.5), 177 (6.2), 175 (11.9), 167 (5.1),
	$164 (7.9), 163 [M-S-C_3H_5]^+ (5.2), 149 [M-C_4H_7S]^+ (5.6), 136 (5.2), 124 (10.2), 123$
	(8.2) , 122 (36.1), 121 $[M-C_4H_7S-CO]^+$ (10.2), 114 (7.6), 108 (6.3), 107 (13.9), 106
	(5.1) , 105 (5.4) , 96 (14.4) , 95 (12.6) , 94 $[M-C_4H_7S-CO-HCN]^+$ (32.1) , 93 (7.8) , 86
	(8.1), 85 (5.7), 82 (5.1), 81 (24.2), 80 (23.2), 79 (42.1), 78 (12.2), 77 (43.8), 71 (5.3),
	69 (9.2), 68 (7.4), 67 (18.7), 66 (7.2), 65 (9.8), 59 (5.5), 56 (6.0), 55 [C4H7]+ (54.1),
	54 (14.7), 53 (61.6), 52 (15.4), 51 (15.8), 45 (8.6), 43 (12.0), 42 (29.5), 41 [C3H5]+
	(24.6), 39 (40.9)
	236 [M] ⁺ (15.7), 221 [M–CH ₃] ⁺ (10.5), 207 [M–C ₂ H ₅] (5.8), 203 [M–SH] ⁺ (8.4), 195
	$[M-C_3H_5]^+$ (8.35), 189 (7.9), 182 (74.0), 181 $[M-C_4H_7]^+$ (16.2), 167 $[M-C_3H_5-CO]^+$
	(100), 150 (5.7), 142 (7.7), 136 (5.7), 124 (15.2), 122 (13.2), 107 (7.9), 100 (5.4), 96
2.22d	(14.6) , 95 (12.9) , 94 $[M-C_4H_7S-CO-HCN]^+$ (28.7) , 84 (6.0) , 79 (23.0) , 77 (24.2) , 69
	(6.5) , 67 (13.5) , 65 (6.5) , 60 (24.9) , 55 $[C_4H_7]^+$ (49.7) , 53 (34.6) , 51 (11.1) , 45 (33.6) ,
	(0.5), 07 (13.5), 05 (0.5), 06 (24.9), 35 [C4117] (49.7), 35 (34.6), 31 (11.1), 45 (35.6), 43 (39.0), 39 (31.5)
	272 [M] ⁺ (100), 252 (5.4), 239 [M–SH] ⁺ (41.9), 195 [M–C ₆ H ₅] ⁺ (5.8), 181 [M–
2 226	
2.22f	$[C_7H_7]^+$ (9.5), 150 $[M-C_7H_6S]^+$ (5.1), 122 (5.8), 105 (5.4), 91 $[C_7H_7]^+$ (56.9), 79 (5.1),
	$77 [C_6H_5]^+ (12.2), 65 (10.9), 53 (5.1), 51 (6.5).$
	240 [M] ⁺ (37.2), 239 [M–H] ⁺ (5.0), 225 [M–CH ₃] ⁺ (29.5), 223 [M–OH] ⁺ (11.9), 222 [M–H ₂ O] ⁺ (57.1), 208 [M–S] ⁺ (10.3), 207 [M–SH] ⁺ (78.3), 197 (8.9), 196 [M–CO ₂] ⁺
	(68.4), 195 (35.4), 194 (42.7), 193 (11.1), 186 (8.1), 183 (10.7), 182 (61.0), 181 [M-
	$[CH_2CO_2H]^+$ (88.3), 180 (28.9), 179 (45.0), 167 (57.1), 166 (15.4), 165 (16.7), 164
	(12.8) , 163 (43.9), 162 (9.4), 152 (9.3), 151 (30.1), 150 $[M-C_2H_2O_2S]^{+\bullet}$ (26.0), 149
	[M-SCH2CO2H]+ (16.2), 148 (6.9), 147 (6.6), 140 (7.4), 139 (14.7), 138 (14.0), 137
	(11.6), 136 (36.3), 135 (16.1), 134 (7.7), 133 (10.4), 128 (7.0), 127 (8.5), 124 (10.2),
	123 (13.9), 122 [M-C ₂ H ₂ S-CO] ^{+•} (81.3), 121 [M-SCH ₂ CO ₂ H-CO] ⁺ (27.7), 120
2.22g	(19.9), 119 (15.7) , 111 (9.0) , 110 $[M-C2H2O2S-C3H4]+• (11.5), 109 (12.9), 108 (39.3),$
	107 (46.3), 106 (21.4), 105 (15.5), 104 (8.8), 97 (9.5), 96 (35.1), 95 (29.3), 94 (87.2),
	93 (31.9), 92 (16.6), 86 (19.3), 84 (8.9), 83 (11.9), 82 (15.5), 81 [M-C ₂ H ₂ S-CO-
	C_3H_5] ⁺ (49.1), 80 (55.8), 79 (93.2), 78 (31.1), 77 (90.3), 72 (27.2), 70 (8.0), 69 (21.4),
	68 (20.0), 67 (61.9), 66 (23.4), 65 (26.3), 60 (14.5), 59 [CH ₂ CO ₂ H] ⁺ (17.3), 58 (9.1),
	56 (13.7), 55 (40.5), 54 (39.4), 53 (98.7), 52 (42.5), 51 (39.4), 50 (13.7), 47 (11.9), 46
	(24.3) , 45 $[CO_2H]^+$ (39.8), 44 (34.0), 43 (35.5), 42 $[C_2H_2O]^{+\bullet}$ (100.0), 41 $[C_3H_5]^+$
	(47.9), 40 (12.8), 39 (55.0)

2.5 Изучение свойств S-производных пурин-6-тионов 2.5.1 Взаимодействие с галогенами

Как известно, одним из методов синтеза трициклических систем на основе пурин-6-тиона является гетероциклизация 6-алкенилсульфанилпуринов под действием электрофильных агентов.

2.5.1.1 Гетероциклизация 6-аллил(металлил, 2-бромаллил)сульфанилпуринов под действием галогенов

Ранее в работах [32, 112] показано, что иодциклизация 6-аллилсульфанилпурина **2.2a** приводит к образованию полииодида, который под действием иодида натрия в ацетоне переходит в иодид 7-(иодметил)-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (**2.23a**).

В литературе существуют противоречивые данные о строении аниона продукта иодциклизации 6-аллилсульфида **2.2a**. С целью решения этой проблемы нами были осуществлены реакции соединений **2.2a** с иодом в соотношениях 1:1, 1:2 и 1:3. Данные ЯМР ¹Н полученных трициклических структур **2.23a** близко совпадают с литературными данными [32, 112].

На основании выходов полученных реакций и ЯМР ¹Н спектроскопии нами было обнаружено, что эквимольного соотношения реагентов недостаточно для полного перехода аллилсульфида **2.2a** в трициклический тиазолопурин **2.23a**.

При осуществлении реакции аллилсульфида с двукратным избытом иода выход реакции позволяет предполагать образование трииодида (100 % выход), исходного соединения в реакционной смеси не было обнаружено. В случае трехкратного избытка предположение трииодида к качестве продукта реакции невозможно по причине более 100 % выхода, согласно литературным данным [112] в результате реакции может образоваться пентаиодид. При этом в литературе существуют примеры исследования с помощью РСА продуктов иодциклизации S-алкенильных производных разных гетероциклов [173, 174], показано, что в результате реакции могут образоваться сокристаллизаты иода и двух молекул трииодидов тиазолоазинов. Таким образом, строение аниона образующегося соединения зависит от соотношения реагентов. Тем не менее все авторы сходятся во мнении об образовании моноиодидов при обработке полииодида иодидом натрия в ацетоне [32, 112, 173, 174], а в случае взаимодействия алкенилсульфанилазинов(азолов) с бромом переход полибромидов в монобромиды осуществляется обработкой ацетоном [32, 173, 174].

Как известно, полииодиды хорошо растворимы в ацетоне, поэтому мы предположили, что при проведении реакции в ацетоне и наличии в реакционной среде исходного субстрата образующийся на первой стадии полииодид может реагировать с ним с образованием нерастворимого в ацетоне моноиодида. Для подтверждения этого, нами было осуществлено взаимодействие аллилсульфида 2.2a с иодом при соотношении 1:2 в ацетоне. Как и предполагалось, в результате реакции нами был выделен иодид 2.23a, таким образом,

использование ацетона в качестве растворителя позволяет получать иодид **2.23а** в одну стадию (схема 2.41).

Кристаллогидрат соединения **2.23а**, полученный при перекристаллизации из воды, был исследован методом РСА (рисунок 2.8). Результаты РСА в виде сіf-файлов зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC1905741.

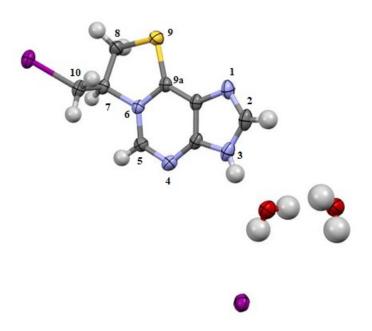


Рисунок 2.8 – Молекулярное строение соединения **2.23а** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В кристаллах соединения **2.23а** существуют короткие контакты между внутримолекулярным иодом и иодид анионом (3.80 Å) и водородные связи между протоном имидазольного кольца и кислородом сокристаллизовавшейся воды (2.57 Å).

Взаимодействием аллибромида **2.2a** с бромом нами получен бромид 7-(бромметил)-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23b**), что совпадает с данными, полученными ранее моим научным руководителем [32].

В литературе примеров проведения хлорциклизации мало [175, 176]. Нами впервые изучено взаимодействие аллилсульфида **2.2a** с хлором. В результате реакции образуется смесь хлорида 7-(хлорметил)-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23c**) и 6-(2,3-дихлорпропилсульфанил)пурина (**2.24a**) (схема 2.42).

Схема 2.42

По-видимому, взаимодействие алкенилсульфанилпуринов с галогенами является примером реакций сопряженного электрофильного присоединения, в которых конкурируют между собой нуклеофилы: галогенид-анион и атом азота (схема 2.43).

$$R_1$$
 R_2
 R_3
 R_3
 R_4
 R_2
 R_3
 R_4
 R_4
 R_5
 R_4
 R_5
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_9
 R_9

Известно, что реакции галогенциклизации могут быть осуществлены при взаимодействии с галогенами, полученными *in situ* окислительно-восстановительной реакцией галогеноводородных кислот с пероксидом водорода (окислительная галогенциклизация).

Нами при попытке проведения окислительной галогенциклизации сульфида **2.2a** были получены галогениды 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния **2.25a-c**, что доказано по предварительным данным РСА и методом ЯМР ¹Н (схема 2.44). Было сделано предположение, что на первой стадии происходит взаимодействие сульфида **2.2a** с пероксидом водорода с

образованием сульфонов или сульфоксидов, которые гидролизуются с образованием соединений **2.25а-с**. Для подтверждения этого утверждения нами было осуществлено взаимодействие 6-аллилсульфанилпурина с пероксидом водорода в уксусной кислоте и в результате реакции был выделен ацетат **2.25d**.

Y = SOR или SO_2R ; X = a Cl, b I, c Br, d AcO Схема 2.44

В ИК спектрах гипоксантинов **2.25а,b** характерным является появление сигналов карбонильной группы (1676–1678 см⁻¹).

Важно отметить, что взаимодействие аллилсульфида **2.2a** с соляной кислотой при комнатной температуре приводит к образованию хлорида **2.26** (схема 2.45). В спектрах ЯМР 1 Н и 13 С сохранились сигналы протонов аллильной группы.

Схема 2.45

С помощью ЯМР 1 Н (таблица 2.11) установлено, что при иодировании металлилсульфида **2.2b** при соотношении 1:2 в уксусной кислоте образуется иодид 7-иодметил-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23d**). Об этом свидетельствует наличие дублета дублетов при 4.04—4.15 м.д., принадлежащего протонам $CH_{2}I$ -группы. В случае образования тиазинопурина E_{1} сигнал $N^{+}CH_{2}$ в спектре проявился бы в более слабом поле.

Аннелирование тиазольного цикла, по-видимому, обусловлено протеканием реакции через образование третичного карбкатиона, так как в случае иодониевого иона из-за стерических препятствий происходило бы замыкание тиазинопурина E_1 (схема 2.46).

При взаимодействии 6-металлилсульфанилпурина **2.2b** с бромом в уксусной кислоте выпадает белый осадок бромида 7-бромметил-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23e**). На наш взгляд, образующийся на первой стадии полибромид E_2 вступает в реакцию с металлилсульфидом **2.2b** с образованием бромида **2.23e** (схема 2.47):

Схема 2.47

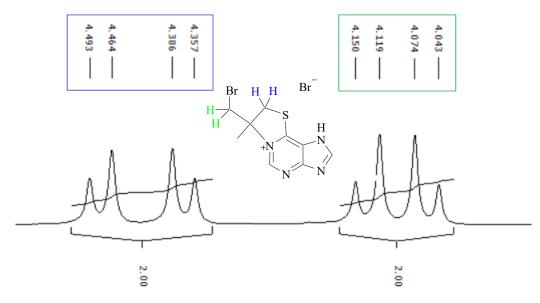


Рисунок 2.9 — Фрагмент спектра бромида 7-(бромметил)-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23**e)

В спектрах ЯМР ¹Н тиазолопуринов **2.23d**,**е** трехпротонный синглет метильной группы оказался смещен в более слабое поле по сравнению с исходным металлилсульфидом $(1.82\rightarrow2.00-2.10)$, характерным также является сдвиг протонов пиримидинового $(8.70\rightarrow9.30-9.60)$ и имидазольного $(8.46\rightarrow8.75-9.05)$ колец пуриновой системы. В случае бромида **2.23d** группы CH₂Br и SCH₂ представляют собой две AB-системы $(^2J = 12 \Gamma_{\rm H})$ (рисунок 2.9).

Появление при β -атоме углерода аллильного фрагмента электроноакцепторной группы (бром) вместо электронодонорной (СН₃) не влияет на направление реакции: происходит образование [i]-сочлененного тиазолопурина.

Так нами впервые было исследовано взаимодействие бромаллилсульфида **2.2e** с иодом в хлороформе при соотношении 1:2.

В спектре ЯМР ¹Н продукта, полученного при взаимодействии с NaI в ацетоне, присутствуют два однопротонных мультиплета при 5.77 и 6.35 м.д. и один двухпротонный триплет при 4.75 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия $^4J = 2.1$ Гц (табл. 2.10). Такая мультиплетность и химические сдвиги свидетельствуют об образовании иодида 7-метилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (2.27a), образующегося в результате элиминирования монобромида иода от молекулы иодида E_3 (схема 2.48).

Схема 2.48

В спектре ЯМР 1 Н иодида **2.23а** наблюдается выявленная нами закономерность: протоны пуриновой системы сдвинуты в более слабое поле (8.49 \rightarrow 8.99 м.д. и 8.72 \rightarrow 9.82 м.д.) по сравнению с исходным сульфидом **2.2e**. Спектр ЯМР 1 Н близко совпадает с синтезированным ранее в работе [112] 7-метилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пурином.

Иначе протекает взаимодействие бромаллилсульфида **2.2e** с бромом: в результате реакции был выделен бромид 7-бром-7-(бромметил)-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23f**), о чем свидетельствует наличие сигналов протонов CH₂Br при 4.60 м.д. и SCH₂ при 4.78 м.д. и сдвиг протонов пуриновой системы в более слабое поле по сравнению с исходным сульфидом **2.2e**.

Таблица 2.11 – Спектральные данные соединений 2.23а-f, 2.24а, 2.27а

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma$ ц)
2.23a	3.86 дд (1H, SCHH, 2J 12.1 Γ ц, 3J 4.3 Γ ц), 3.94 дд (2H, CHHI, 3J 9.5 Γ ц, 3J 5.4 Γ ц), 4.26 дд (1H, SCHH, 2J 12.1 Γ ц, 3J 8.6 Γ ц), 5.78 м (1H, NCH, 3J 8.6 Γ ц, 3J 4.1 Γ ц, 3J 9.5 Γ ц, 3J 5.4 Γ ц), 8.89 с (1H, H ²), 9.45 с (1H, H ⁵)
2.23c	3.77 м (1H, SCHH), 3.99 м (1H, SCHH), 4.10 д (2H, CH ₂ Cl, ³ <i>J</i> 6.5 Гц), 4.89 м (1H, NCH, ³ <i>J</i> 6.5 Гц), 8.87 с (1H, H ²), 9.47 с (1H, H ⁵)
2.23d	2.04 c (3H, CH ₃), 3.99 c (2H, CH ₂ Br), 4.10 c (1H, SCHH), 4.17 c (1H, SCHH), 8.78 c (1H, H ²), 9.32 c (1H, H ⁵)
2.23e	2.06 с (3H, CH ₃), 4.06 д (1H, CHHBr, ² <i>J</i> 12.4 Гц), 4.13 д (1H, CHHBr, ² <i>J</i> 12.4 Гц), 4.37 д (1H, SCHH, ² <i>J</i> 11.5 Гц), 4.48 д (1H, SCHH, ² <i>J</i> 11.5 Гц), 9.07 с (1H, H ²), 9.63 с (1H, H ⁵)
2.23f	4.60 c (2H, SCH ₂), 4.77 c (2H, CH ₂ Br), 8.77 c (1H, H ²), 9.37 c (1H, H ³).
2.24a	3.86 м (2H, SCH ₂), 4.02 м (2H, CH ₂ Cl), 4.63 м (1H, CHCl), 8.56 с (1H, H ⁸), 8.68 с (1H, H ²)
2.26	4.00 д (2H, SCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.8 Гц), 5.07 дд (1H, CHH _{иис} , ${}^{2}J$ 1.4 Гц, ${}^{3}J$ 10.0 Гц), 5.31 дд (1H, CHH _{пранс} , ${}^{2}J$ 1.4 Гц, ${}^{3}J$ 16.9 Гц), 5.92 ддт (1H, =CH, ${}^{3}J$ 6.8 Гц, ${}^{3}J$ 10.0 Гц, ${}^{3}J$ 16.9 Гц), 8.65 с (1H, H ⁸), 8.69 с (1H, H ²)
2.27a	4.74 c (2H, SCH ₂), 5.77 c (1H, =CHH), 6.35 c (1H, =CHH), 8.99 c (1H, H ²), 9.82 c (1H, H ⁵).

С помощью программы PASS обнаружено, что намного меньшей вероятностью проявления противоопухолевой активности обладают трициклические пурины **2.23a,b,d–f**, **2.27a**, при этом существует вероятность, что они могут применяться для лечения болезней мочеполовой

системы (таблица 2.12). Иодид **2.27a** с 99 % вероятностью является агонистом апоптоза, а бромид **2.23b** с 79 % вероятностью является антагонистом железа.

Таблица 2.12 – Значения вероятности проявления активности соединений **2.23a,b,d-f**, **2.27a**

Соединение	Kidney function stimulant		Соединение	-	function ulant
	P_a	P_{i}		P_a	P_{i}
2.23b	0.545	0.069	2.23a	0.493	0.034
2.23e	0.553	0.064	2.23d	0.498	0.098
2.23f	0.600	0.041	2.27a	0.581	0.049

На основании оценки токсичности пуринов **2.23a**,**b**,**d**–**f**, **2.27a** с помощью программы GUSAR можно сделать вывод, что они относятся к слаботоксичным веществам (4 и 5 класс опасности по международными требованиями ОЭСР).

Исследования *in vitro* были осуществлены на примере соединений **2.23d** и **2.27a** [177]. Изучение бактерицидной активности проводилось на условно-патогенных штаммах аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*. Изучение фунгицидной активности проводилось на грибках *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Контролем служили известные противогрибковые и антибактериальные средства — клотримазол и цефазолин. Процент подавления площади сектора каждой из культур микроорганизмов и грибов представлен в таблице 2.13.

Таблица 2.13 — Результаты чувствительности отдельных групп организмов к исследуемым веществам в концентрации 1 %.

Исследуемая культура	Staphyllococcus aureus	Candida albicans	Aspergillus niger
2.27a	50	50	*
2.23d	60	70	50

Примечание * - отсутствие чувствительности.

Таким образом, тиазолоазин **2.27а** не проявил противогрибкого эффекта в отношении *Aspergillus niger*.

Также у исследуемых веществ было выявлено подавление биопленкообразования. Эксперименты повторялись в 5-кратной повторности (таблица 2.14).

Исследуемая культура	Staphyllococcus aureus	Candida albicans
2.27a	7±0.7	5.6±0.9
2.23d	8±0.7	8±0.7
Цефазолин	15±1.4	12±0.7
Клотримазол	15±1.5	18±0.7

Таблица 2.14 – Подавление биопленкообразования культур микроорганизмов (мм).

2.5.1.2 Гетероциклизация 6-пренил(циннамил, бут-3-енил)сульфанилпуринов (E)-1,4- $\mathit{бuc}$ ((пурин-6-ил)сульфанил)бут-2-ена под действием галогенов

Установлено, что взаимодействие пренилсульфида **2.2c** с иодом при соотношении 1:2 в уксусной кислоте протекает региоспецифично и приводит к аннелированию иодида 7,7-диметил-8-иод-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-i]пуриния (**2.28a**) (схема 2.49).

В спектре ЯМР 1 Н тиазинопурина **2.28а** присутствуют две группы сигналов протонов SCH $_{2}$ при 3.77 и 4.24 м.д. и однопротонный сигнал СНІ при 5.42 м.д. (таблица 2.15), что согласуется с сигналами аналогичных протонов в близких по структуре производных тиазиноазолов и тиазиноазинов [161, 178–180].

Схема 2.49

Взаимодействие пренилсульфида **2.2c** с бромом 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 (**2.28b**) и 6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурин (**2.24b**) в соотношении 1:0.2 (схема 2.50). Спектр ЯМР 1 Н бромида **2.28b** близко совпадает со спектром иодида **2.28a**.

Образование тиазинопуринов **2.28а,b**, на наш взгляд, происходит через образование устойчивого третичного карбкатиона E_4 , при этом образование аддукта **2.24b** объясняется конкуренцией между внутренним (атом азота) и внешним (бромид анион) нуклеофилами.

Реакция бутенилсульфида **2.2d** с иодом приводит к образованию светло-желтого иодида 7- (иодметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-i]пуриния (**2.28c**) (схема 2.51). В спектре ЯМР ¹Н тиазинопурина **2.28c** присутствует двухпротонный мультиплет при 3.74 м.д., принадлежащий группе CH₂I, и однопротонный мультиплет NCH при 5.42 м.д. Следует отметить, что в этих же областях проявляются в спектре ЯМР ¹Н сигналы групп CH₂I и NCH близкого по структуре иодида 4-иодметил-3,4-дигидро-2H-бензотиазоло[2,3-b][1,3]тиазиния [181].

Схема 2.51

При взаимодействии бутенилсульфида **2.2d** с бромом в дихлорметане образуется смесь бромида 7-(бромметил)-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-i]пуриния (**2.28d**) и 6-[(3,4-дибромбутил)сульфанил]пурина (**2.24c**) при соотношении 0.5:1 (схема 2.52).

S
H
N
N
1. Br₂, CH₂Cl₂

$$2$$
. Me₂CO

2.28d

Br
S
Br
S
H
N
N
N
N

2.24c

Схема 2.52

Для тиазинопуринов **2.28а-d**, как и для тиазолопуринов **2.23а-f** и **2.27а**, характерно смещение сигналов ароматического кольца в спектрах ЯМР 1 Н в более слабое поле (8.75–9.45 м.д.), что не происходит в случае аддуктов **2.24а-c**.

Взаимодействие циннамилсульфида **2.2f** с бромом приводит к аннелированию тиазольного цикла с образованием желтого бромида 7-бром(фенил)метил-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23g**) (схема 2.53). Ранее в работе [182] иодциклизация циннамильного производного пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она привела к образованию пиразоло[4',3':5,6]пиримидо[2,1-b][1,3]тиазин-4-она, в спектре ЯМР ¹Н образующегося конденсированного тиазина сигнал N⁺CH проявился при 6.30–6.40 м.д.

В спектре ЯМР ¹Н продукта взаимодействия циннамилсульфида **2.2f** с бромом отсутствует сигнал в этой области, что свидетельствует против образования тиазинопурина **E**₄. Для интерпретации спектра ЯМР ¹Н был использован расчет спектров с помощью web-сервиса [153]. В случае тиазолопурина **2.23g** сигналы протонов СНВг и N⁺СН находятся в более сильном поле (4.95–5.15 м.д. [153]), что близко согласуется с сигналами в полученном спектре (5.20–5.30 м.д.). Как и в случае тиазолопуринов **2.23a-f** в спектре ЯМР ¹Н соединения **2.23g** сигналы протонов пуриновой системы оказались смещены в более слабое поле по сравнению с исходным циннамилсульфидом **2.2f** (8.47—8.32 м.д. и 8.75—9.42 м.д.).

В отличие от брома взаимодействие циннамилсульфида 2.2f с иодом не идет.

Аналогично взаимодействием сульфида **2.8** с бромом был получен бромид 7-(2-(пурин-6-илсульфанил)-1-бромэтил)-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.23h**), что доказано методом ЯМР 1 H (схема 2.54).

Протоны пиримидинового и имидазольного колец тиазолопуриниевой системы, как и в случае других конденсированных систем, проявились в более слабом поле $(8.48 \rightarrow 8.98 \text{ м.д.})$ и $8.66 \rightarrow 9.45 \text{ м.д.}$). Протоны второго пуринового кольца проявились близко к сигналам исходного сульфида $2.8 (8.48 \rightarrow 8.57 \text{ м.д.})$ и $8.66 \rightarrow 8.75 \text{ м.д.}$).

Схема 2.54

Таблица 2.15 – Спектральные данные

Саажимамиа	Спектр ЯМР ¹ Н,
Соединение	δ, м.д. (Ј, Гц)
2 22 9	3.55 м (2H, SCH ₂), 5.22 м (CHBr), 5.28 м (NCH), 7.34–7.45 м (5H, C ₆ H ₅),
2.23g	$8.33 \text{ c} (1\text{H}, \text{H}^2), 9.37 \text{ c} (1\text{H}, \text{H}^5)$
2.23h	4.23 м (2H, SCH ₂), 4.39 м (2H, SCH ₂), 5.31 м (CHBr), 5.72 м (NCH), 8.56 с
2.2311	(1H, H2), 8.69 c (1H, H8), 8.99 c (1H, H2), 9.46 c (1H, H5)
2.24b	1.23 c (3H, CH ₃), 1.90 c (3H, CH ₃), 3.44–3.65 м (2H, SCH ₂), 4.51 м (1H, CH),
2.240	$8.14 c (1H, H^8), 8.34 c (1H, H^2)$
2.24c	2.17 м (1H, С <u>Н</u> H), 2.29 м (1 <u>H</u> , СН <u>Н</u>), 3.37 м (2H, SCH ₂), 3.97–4.08 м (3H,
2.240	$C\underline{H}BrC\underline{H}_2Br), 7.59 c (1H, H^8), 8.00 c (1H, H^2)$
2.28a	1.80 с (3H, CH ₃), 2.11 с (3H, CH ₃), 3.77 м (1H, SCHH, ² J 12.3 Гц), 4.24 м (1H
2.20a	SCHH, ² <i>J</i> 12.3 Гц), 5.42 м (1H, CHI), 8.90 с (1H, H ²), 9.41 с (1H, H ⁵)
2.28b	1.79 с (3H, CH ₃), 2.15 с (3H, CH ₃), 3.79 м (1H, SCHH, ² J 14.6 Гц), 4.28 м (1H,
2.200	SCHH, ² <i>J</i> 14.6 Гц), 5.59 м (1H, CHBr), 8.92 с (1H, H ²), 9.45 с (1H, H ⁵)
2.28c	2.46 м (1H, С $\underline{\text{H}}$ H, 2J 14.0 Γ ц), 3.03 м (1H, СН $\underline{\text{H}}$, 2J 14.0 Γ ц), 3.52 м (2H,
	CH_2I), 3.75 м (2H, SCH ₂), 5.42 м (1H, NCH), 8.77 с (1H, H ²), 9.30 с (1H, H ⁵)
2.28d	2.50 м (1H, С <u>Н</u> H), 2.96 м (1H, С <u>Н</u> <u>H</u>), 3.53 м (2H, СН ₂ Br), 3.81 м (2H, SCH ₂),
	5.47 м, (1H, NCH), 8.82 с (1H, H ²), 9.29 с (1H, H ⁵)

2.5.1.3 Гетероциклизация 6-пропаргилсульфанилпуринов под действием галогенов

В литературе отсутствуют примеры галогенциклизации пропаргильных производных пурин-6-тионов.

При реакции пропаргилсульфида **2.2g** с бромом в уксусной кислоте при соотношении 1:2 при охлаждении нами получен бромид (7E)-7-бромметилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.27b**), а при взаимодействии соединения **2.2g** с иодом при двукратном избытке иода – иодид (7E)-7-иодметилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.27c**) (схема 2.55).

При взаимодействии соединения **2.2g** с иодом и бромом при соотношении 1:1 в реакционной среде остается исходное соединение и выход не превышает 50%.

Поскольку реакция может протекать с образованием соединений как с $9h\partial o$ -, так и с 9k3o-циклической двойной связью, данных ЯМР 1 H, 13 C спектров недостаточно для установления структуры продуктов. Нами методами ЯМР 2D 1 H- 13 C HSQC, HMBC и 2D 1 H- 1 H NOESY установлено, что при взаимодействии пропаргилсульфида **2.2g** с иодом и последующей обработки иодидом натрия в ацетоне образуется соединение, содержащее тиазольный цикл с 9k3o-циклической двойной связью — E-изомер **2.27c**. Спектры ЯМР 1 H и ЯМР 13 C соединения соединения **2.27c** представлены на рисунках 2.9 и 2.10 соответственно.

Характеристичными являются химические сдвиги 1 H и 13 C группы CHI экзоциклической двойной связи в тиазолопурине: слабопольное смещение сигнала протона ($\delta_{\rm H}$ 8.12 м.д.) и сильнопольное смещение сигнала углерода ($\delta_{\rm C}$ 75.47 м.д.) за счет стерического экранирования атомом иода.

Относительная конфигурация экзоциклической двойной связи определена с помощью измерения ЯЭО в эксперименте 2D NOESY (рисунок 2.11). В спектре наблюдаются кросс-пики протона 2 положения пуринового цикла с протоном СНІ, что возможно только при E-конфигурации двойной связи.

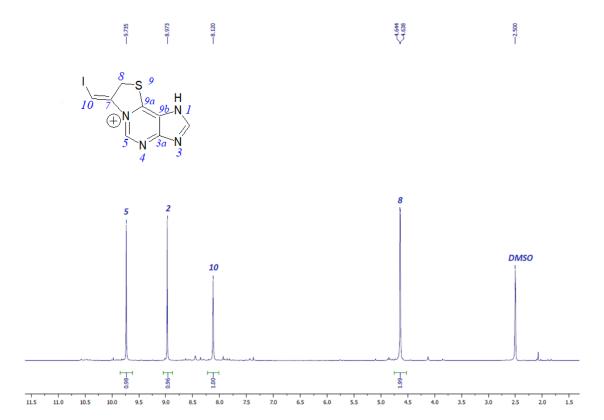


Рисунок 2.9 — Спектр ЯМР 1 Н соединения $\mathbf{2.27c}$

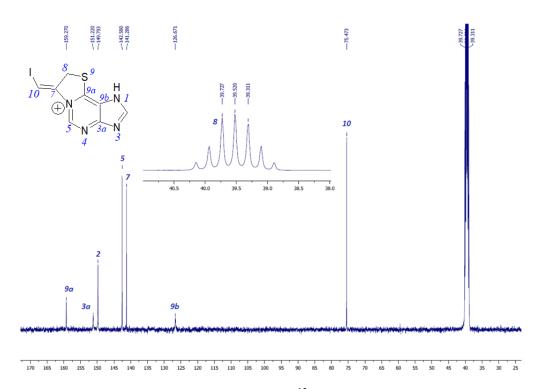


Рисунок 2.10 — Спектр ЯМР 13 С соединения **2.27с**

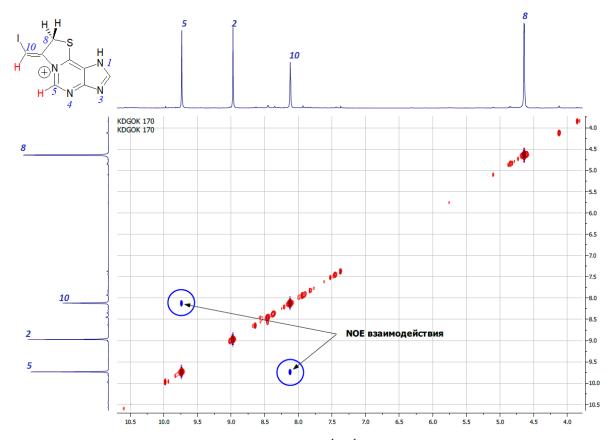


Рисунок 2.11 -Спектр ЯМР $2D \, ^{1}H \, ^{1}H \, NOESY$ соединения 2.27c

Анализ спектров ЯМР 2D 1 H- 13 C HSQC (рисунок 2.12), HMBC (рисунок 2.13) позволил сделать полное отнесение сигналов углерода и протонов в тиазолопурине. Из-за наложения сигнала растворителя химический сдвиг углерода CH_{2} группы был определен за счет кросспика корреляции прямых C-H взаимодействий. Наиболее информативными кросс-пиками спектра 2D 1 H- 13 C HMBC являются пики H^{2}/C^{9a} , C^{3a} ; H^{8}/C^{9a} , C^{7} , C^{10} ; H^{5}/C^{9a} , C^{3a} , C^{7} .

Схема 2.55

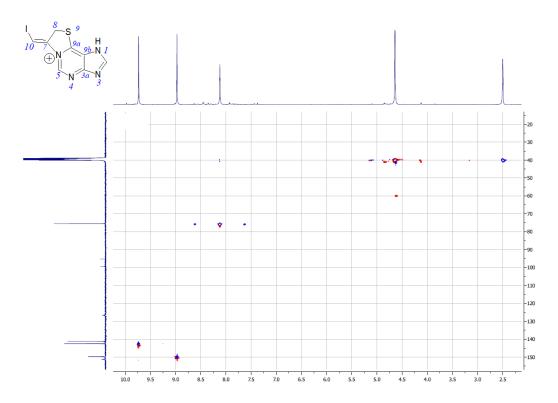


Рисунок 2.12 – Спектр ЯМР 2D 1 H- 13 C HSQC соединения **2.27c**

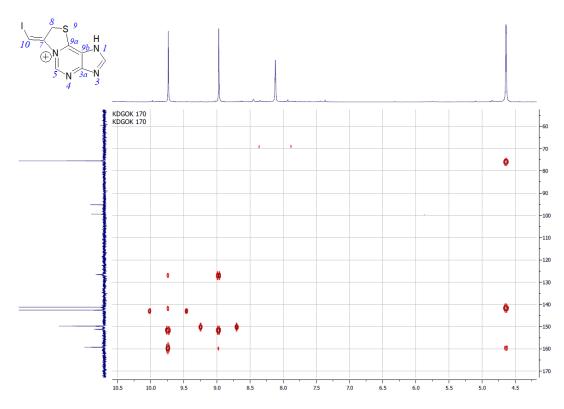


Рисунок 2.13 — Спектр ЯМР 2D 1 H- 13 С HMBC соединения **2.27с**

Аналогично при взаимодействии пропаргилсульфида **2.4c** с бромом нами получен бромид (7E)-5-амино-7-бромметилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния (**2.27d**) (схема 2.56), что доказано методом ЯМР 1 Н.

Таблица 2.16 – Спектральные данные

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma$ ц)
2.27b	4.73 д (2H, SCH ₂ , ⁴ <i>J</i> 2.8 Гц), 8.20 т (1H, CHBr, ⁴ <i>J</i> 2.8 Гц), 9.00 с (1H, H ²), 9.84 с (1H, H ⁵)
2.27c	4.64 c (2H, SCH ₂), 8.12 c (1H, CHI), 8.97 c (1H, H ²), 9.73 c (1H, H ³)
2.27d	4.55 c (2H, SCH ₂), 8.50 c (1H, CHBr), 7.42 c (2H, NH ₂), 8.64 c (1H, H ²)

2.5.1.4 Изучение свойств галогенидов [1,3]тиазоло[2,3-і]пуриниевых систем

Как известно, использование таких методов термического анализа, как ДСК и ТГ позволяет получить качественную и количественную информацию о разложении органических веществ. Метод ДСК позволяет фиксировать зависимость теплового потока dH/dT (Дж/мин), требуемого для поддержания одинаковой температуры образца и эталона, от температуры, таким образом, по площади пиков количественно рассчитываются тепловые эффекты. ТГ-анализ позволяет регистрировать изменение массы образца в зависимости от температуры. Эксперименты проводились при температурах от 25 до 400 °C со скоростью нагрева 5 К/мин в оксидированных алюминиевых тиглях в среде газообразного аргона класса 5.

В результате исследования гидрата **2.1** получена кривая (рисунок 2.14), на которой присутствуют два эндотермических пика (при 140.3 и 319.6 °C). Первый пик соответствует потере гидратной воды (Δ TГ 10.7 %, -0.777 Дж/г), второй пик – плавлению. Потеря массы во втором случае обусловлена элиминированием двух молекул НСN (Δ TГ 35 %, -0.766 Дж/г), что, по-видимому, приводит к образованию N-(тиоксовинилиден)формимидамида **E**₅ (схема 2.57).

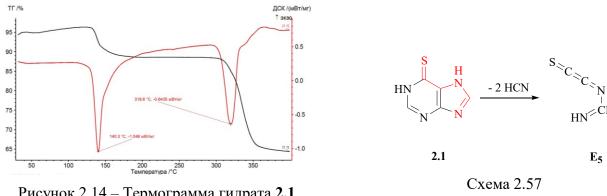


Рисунок 2.14 – Термограмма гидрата 2.1

По аналогии нами были исследованы галогениды 2.23а, b, d, е. Дальнейшее исследование продуктов разложения показало, что происходит образование смеси соединений.

Для бромидов 2.23b,е характерной является постоянная потеря массы и большое число эндотермических пиков (рис. 2.15). В случае бромида 2.23е потеря массы, по-видимому, обусловлена элиминированием молекулы Br_2 , а также HCN и серы ($\Delta T\Gamma$ 60.3 %).

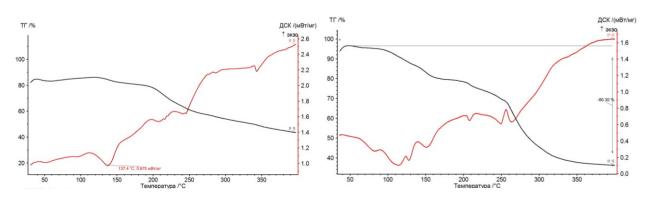


Рисунок 2.15 – Термограмма бромидов **2.23b** (слева) и **2.23e** (справа)

Для термограмм иодидов 2.23a и 2.23d характерным является наличие сильных эндотермических пиков при 208.1 (-0.059 Дж/г) и 181.7 °C (-0.026 Дж/г), обусловленных плавлением веществ, и последующих уширенных эндотермических пиков, обусловленных разложением и потерей массы (рис. 2.16).

Потеря массы при разложении иодида 2.23а (ДТГ 35.8 %, -0.099 Дж/г), а также исследование полученной смеси методом ЯМР ¹Н свидетельствует о преимущественном образовании 7иодметил-7,8-дигидротиазоло[2,3-i]пурина (\mathbf{E}_{6}), вследствие элиминирования молекулы HI (схема 2.58). Важно отметить, что в спектре соединения Е₆, по сравнению со спектром исходного иодида **2.23а**, произошел сдвиг сигнала NCH в более сильное поле $(5.78 \rightarrow 5.03 \text{ м.д.})$.

Схема 2.58

В случае иодида **2.21d** на термограмме присутствует эндотермический пик потери гидратной воды при 147.6 °C (Δ TГ 3.3 %, -0.013 Дж/г), а разложение обусловлено потерей I_2 (Δ TГ 55.3 %, -0.142 Дж/г).

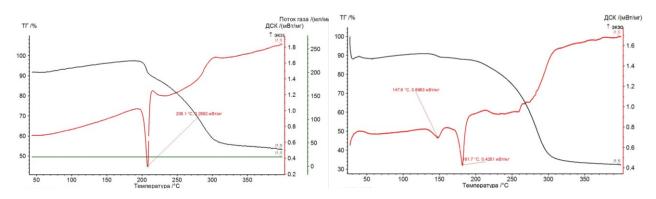


Рисунок 2.16 – Термограмма иодидов 2.23а (слева) и 2.23с (справа)

Ранее в работе [112] было изучено взаимодействие иодида **2.21a** с вторичными аминами (пиперидином и морфолином). Нами были выбраны третичный (триэтиламин) и первичный (анилин) амины. Было обнаружено, что соединение **2.21a** при комнатной температуре не реагирует с анилином, при этом взаимодействие с триэтиламином приводит к отрыву двух молекул НІ и образованию тиазолопурина **2.27e** (схема 2.59). Соединение **2.27e** ранее было получено в работе [112] при взаимодействии иодида **2.21a** с ацетатом натрия в этаноле при комнатной температуре.

Схема 2.59

2.5.2 Взаимодействие с солями ртути

С целью расширения методологических приемов синтеза тиазоло[2,3-*i*]пуриниевых систем, нами было осуществлено взаимодействие аллилсульфида **2.2a** с хлоридом и иодидом ртути.

Установлено, что при взаимодействии соединения **2.2a** с галогенидами ртути при комнатной температуре происходит внутримолекулярная гетероциклизация и образование галогенидов 7-галогенмеркурометил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (**2.23i**,**j**) (схема 2.60).

В спектрах ЯМР 1 Н галогенидов **2.23i,j** (таблица 2.17) о прохождении гетероциклизации свидетельствуют появление сигнала группы N^{+} СН в области 5.90–5.95 м.д. и сдвиг сигналов пуринового кольца в более слабое поле (8.24 \rightarrow 8.60–8.65 и 8.58 \rightarrow 9.15–9.30 м.д.) (рисунок 2.17).

Стоит отметить, что сигналы CH_2Hg проявились в более сильном поле, чем сигналы CH_2Hal (3.55–4.77 \rightarrow 2.20–2.30 м.д.), что близко согласуется с литературными данными, в которых были получены соединения, содержащие группу CH_2Hg [179].

Таблица 2.17 – Спектральные данные соединений 2.23і, і

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
2.23i	2.20 м (2H, CH ₂ Hg, ${}^{3}J$ 4.7 Γ ц), 3.81 дд (1H, SCHH, ${}^{3}J$ 4.9 Γ ц, ${}^{2}J$ 11.4 Γ ц), 4.13 дд (1H, SCHH, ${}^{3}J$ 7.5 Γ ц, ${}^{2}J$ 11.4 Γ ц), 5.92 м (1H, NCH, ${}^{3}J$ 4.7 Γ ц, ${}^{3}J$ 4.9 Γ ц, ${}^{3}J$ 7.5 Γ ц), 8.65 с (1H, H ²), 9.30 с (1H, H ⁵)
2.23j	2.28 м (2H, CH ₂ Hg, ${}^{3}J$ 5.7 Гц), 3.75 дд (1H, SCHH, ${}^{3}J$ 4.6 Гц, ${}^{2}J$ 11.3 Гц), 4.00 дд (1H, SCHH, ${}^{3}J$ 6.9 Гц, ${}^{2}J$ 11.3 Гц), 5.90 м (1H, NCH, ${}^{3}J$ 4.6 Гц, ${}^{3}J$ 5.7 Гц, ${}^{3}J$ 6.9 Гц), 8.63 с (1H, H ²), 9.16 с (1H, H ⁵)

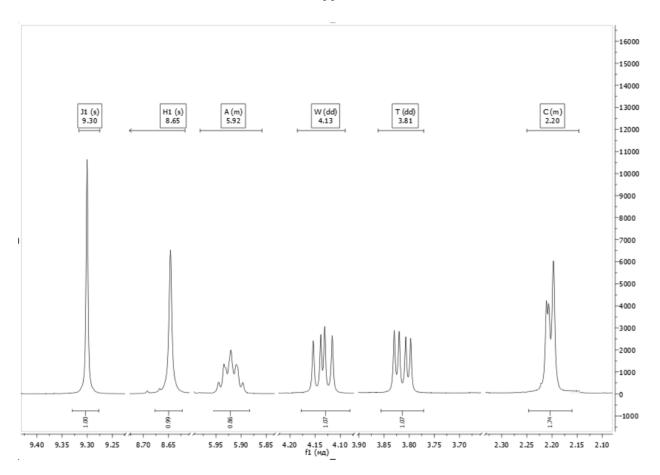


Рисунок 2.17 – Спектр ЯМР ¹Н хлорида **2.23**і

2.5.3 Гетероциклизация 6-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)сульфанилпурина

Как говорилось выше, в литературе существуют противоречивые данные по поводу внутримолекулярной гетероциклизации 6-β-оксоорганилсульфанилпуринов.

Ранее циклизация кетона **2.2i** уже была осуществлена под действием под действием $POCl_3$ при нагревании и авторы считают, что образующийся продукт имеет ангулярное строение (E_7), к сожалению, спектральные данные полученного соединения в статье отсутствуют.

Нами циклизация была осуществлена по методике [183]. Для интерпретации спектра ЯМР ¹Н был использован расчет спектра с помощью web-сервиса [153], согласно которому в случае тиазолопурина **E**₇ сигналы протонов пуриновой системы находились бы в области 8.50–8.75 м.д., а в случае *пери*-аннелированного тиазинопурина **2.29а** произошло бы смещение (8.40–9.80 м.д.), что близко согласуется с сигналами в полученном спектре (7.90–10.00 м.д.).

Таким образом, на основании данных ЯМР, мы считаем, что в результате реакции получен 7- (4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-*gh*]пурин (**2.29a**) (схема 2.61). В спектре также присутствуют сигналы ароматического кольца в области 7.60–8.00 м.д. (таблица 2.18). Однопротонный сигнал тиазинового кольца проявился при 7.43 м.д., что согласуется с литературными данными [183], где такой протон проявлялся в области 7.30–7.90 м.д.

Также нами была осуществлена гетероциклизация сульфида **2.2h** под действием брома, в спектре ЯМР 1 Н продукта реакции присутствуют только сигналы пуриновой системы и мультиплет, принадлежащий фенильному кольцу. Важно отметить, что химические сдвиги протонов пуриновой системы близко согласуются с аналогичными протонами в тиазинопурине **2.29a**. На основании этих данных мы пришли к выводу об образовании 8-бром-7-(4-бромфенил)[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурина (**2.29b**). По-видимому, на первой стадии происходит образование бром-замещенного производного **E**₈, который вступает в реакцию дальнейшей внутримолекулярной дегидратации (схема 2.62).

Таблица 2.18 – Спектральные данные соединений **2.29а,b**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$	
2.29a	7.43 с (1H, SCH), 7.61 д (2H, мета-С ₆ H ₄ , ${}^{3}J+{}^{5}J$ 8.5 Γ ц), 7.98 д (2H, орто-С ₆ H ₄ , ${}^{3}J+{}^{5}J$ 8.5 Γ ц), 7.93 с (1H, H ⁵), 10.02 с (1H, H ²)	
2.29b	7.60–7.90 м (4H, Ph), 8.36 с (1H, H ⁵), 9.46 с (1H, H ²)	

2.6 Изучение свойств 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов 2.6.1 Эпоксидирование 7-алкенилтеофиллинов

Нами была исследована возможность получения оксиранового цикла при взаимодействии 7алкенилтеофиллинов **2.12b,c,f** и **2.14b-d** с *м*-хлорнадбензойной кислотой по реакции Прилежаева, в результате реакций были выделены соединения **2.30a-f** (схема 2.63).

Полученные производные были исследованы методом масс-спектрометрии (таблица 2.19). В масс-спектрах оксиранов **2.30**, как и в масс-спектрах алкенилтеофиллинов **2.12b,c,f** и **2.14b-d**, присутствуют пики, характерные для фрагментации теофиллинов **2.11** и **2.13**.

В масс-спектрах оксиранов **2.30** присутствуют пики молекулярных ионов $[M]^{+}$, максимальной интенсивностью обладают пики с m/z 180 и 224, принадлежащие катионрадикалам теофиллинов **2.11** и **2.13**. Для всех полученных оксиранов, кроме соединения **2.30d**, характерно наличие пиков, обусловленных образованием катиона F_1 . Пики, принадлежащие катионам типа F_2 , образованным в результате фрагментации эпоксипропильной группы присутствуют в масс-спектрах соединений **2.30a,b** (схема **2.64**).

$$R_1$$
 R_2
 R_3
 R_4
 R_5
 R_6
 R_7
 R_8
 R_8
 R_8
 R_9
 R_9

Нами была предпринята попытка получения оксирана **2.30**а взаимодействием теофиллина **2.13** с 1,3-дихлорпропан-2-олом, но в результате реакции был выделен только 7-(хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазоло[2,3-*f*]пурин-2,4-дион (**2.31**), что доказано методами ЯМР ¹Н и ХМС (схема 2.65). Оксазолопурин **2.31** ранее был получен в работе [184] при взаимодействии 8-хлортеофиллина с 2-(хлорметил)оксираном. Данные спектра ЯМР ¹Н близко совпадают с литературными данными.

В масс-спектре оксазолопурина **2.31** пик молекулярного иона имеет характерный для хлорсодержащих соединений спутник с массой на две единицы больше и в 3 раза меньшей интенсивностью, максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 235, свидетельствующий об отрыве хлор-радикала (**F**₃). Характерным пиком в масс-спектре является пик с m/z 221, обусловленный отрывом ${}^{\bullet}$ CH₂Cl (**F**₄) (схема 2.66).

Схема 2.66

При попытке получения оксазолопурина внутримолекулярной циклизацией оксирана **2.30a** под действием HCl при комнатной температуре в реакционной среде было обнаружено только исходное соединение.

Таблица 2.19 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений **2.30a-f** и **2.31**

Соединение	$m/z~({ m I}_{ m oth},~\%)$
2.30a	$250 \text{ [M]}^{+\bullet}$ (8.3), 208 (8.0), 193 $\text{ [M-C}_3\text{H}_5\text{O]}^+$ (14.1), 180 $\text{ [M-C}_4\text{H}_7\text{O]}^+$ (100), 151 $\text{ [M-C}_4\text{H}_7\text{O]}^+$
	$[C_4H_7O-CO-H]^+$ (9.2), 136 (7.4), 123 $[M-C_4H_7O-CH_3NCO]^+$ (21.4), 107 $[C_5H_5N_3]^+$
	$[(7.5), 95 [C_4H_5N_3]^+ (27.7), 81 [C_4H_5N_2]^+ (16.6), 68 [C_3H_4N_2]^+ (12.5), 57 [C_3H_5O]^+$
	(5.0)
2.30b	264 [M] ^{+•} (64.9), 207 [M–CH ₃ NCO] ⁺ (31.5), 193 [M–C ₄ H ₇ O] ⁺ (56.3), 180 [M–
	$\left[C_{5}H_{9}O\right]^{+}$ (100.0), 177 (16.4), 151 $\left[M-C_{5}H_{9}O-CO-H\right]^{+}$ (6.0), 136 (7.1), 123 $\left[M-H\right]^{+}$
	$[C_5H_9O-CH_3NCO]^+$ (11.9), 109 $[C_5H_7N_3]^+$ (27.4), 95 $[C_4H_5N_3]^+$ (18.5), 85 $[C_5H_9O]^+$
	$[(5.8), 81 [C_4H_5N_2]^+ (32.7), 71 [C_4H_7O]^+ (9.2), 68 [C_3H_4N_2]^+ (10.7), 67 (17.3), 59$
	(13.1), 54 (10.7)
2.30c	312 [M] ^{+•} (13.3), 283 [M–CO–H] ⁺ (5.2), 252 (12.5), 235 (7.9), 226 (6.8), 206 (13.5),
	$[193 \text{ [M-C}_8\text{H}_7\text{O}]^+ (33.4), 180 \text{ [M-C}_9\text{H}_9\text{O}]^+ (100), 177 (21.8), 133 \text{ [C}_8\text{H}_7\text{O}]^+ (9.8), 122]$
	(8.0), 115 (9.7), 109 (11.3), 105 (20.0), 94 (9.3), 91 (15.7), 77 (23.4), 67 (5.0), 51
	(11.5)
2.30d	284 [M] ^{+•} (41.9), 249 [M–Cl] ⁺ (25.6), 233 (7.7), 227 [M–C ₃ H ₅ O] ⁺ (9.9), 214 [M–
	$\left[\text{C}_{4}\text{H}_{7}\text{O} \right]^{+}$ (100), 185 (6.5), 157 (14.6), 129 (27.5), 109 (5.5), 81 (8.1), 67 (15.7), 43
	(17.2)
2.30e	298 [M] ^{+•} (7.4), 280 (11.1), 270 [M–CO] ⁺ (12.3), 252 (24.2), 250 (20.4), 235 (23.1),
	$214 \text{ [M-C}_5\text{H}_8\text{O]}^+$ (100), 207 (6.2), 203 (8.1), 195 (19.1), 185 (15.2), 157 (15.8), 129
	(37.0), 81 (7.7), 67 (17.3), 53 (10.5), 44 (13.0), 41 (15.2).
2.30f	284 [M] ^{+•} (53.7), 249 [M–C1] ⁺ (9.9), 247 (9.3), 241 (6.2), 227 [M–C ₃ H ₆] ^{+•} (14.8), 214
	$[M-C_5H_9O]^+$ (100), 196 $[M-C_4H_8O]^+$ (5.5), 176 (12.3), 152 (18.5), 148 (7.4), 128
	(12.4), 81 (8.0), 67 (14.8), 55 [C4H7]+ (21.0)
2.31	270 [M] ^{+•} (89.9), 235 [M–Cl] ⁺ (100), 233 (6.0), 221 [M–CH ₂ Cl] ⁺ (9.3), 208 (13.4), 195
	(5.9), 193 (6.0), 181 (14.5), 168 (19.4), 150 (5.5), 124 (7.3), 110 (6.9), 108 (6.6), 83
	(58.4), 67 (9.7), 56 (9.1), 54 (5.5), 41 (7.3)

2.6.2 Взаимодействие 7-алкенил(пропаргил)теофиллинов с галогенами

Примеров осуществления реакций 7-алкенил(пропаргил) теофиллинов с бромом и иодом в литературе найдено не было, теоретически в результате взаимодействия возможно протекание гетероциклизации с образованием конденсированных систем с [gh]-сочленением или присоединение галогена по двойной или тройной связи.

Нами взаимодействием аллилтеофиллинов **2.12a** и **2.14a** с бромом получены 7-(2,3-дибромпропил)теофиллины **2.32a** и **2.33a** (схема 2.67), реакцией 7-металлилтеофиллина **2.12b** и 7-циннамилтеофиллина **2.12f** – получены аддукты **2.32b,c**. Кристаллы соединения **2.33a** были исследованы методом РСА (рисунок 2.18) [156]. Результаты РСА в виде сіf-файла зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером ССDC1884123.

В кристаллах соединения **2.33а** у протонов группы CH_2Br существуют межмолекулярные сильные водородные связи с кето-группой C^2O (2.43 Å) одной молекулы, а также водородные связи средней силы с азотом N^9 (2.74 Å) другой молекулы, кроме того в молекуле присутствуют короткие межмолекулярные контакты между углеродом C^6O и бромом группы CHBr (3.40 Å) и между бромом группы CH_2Br и протоном метильной группы N^1CH_3 (2.94 Å), что приводит к объединению молекул в островные структуры, представленные на рисунке 2.19.

Аналогично протекает взаимодействие с бромом бутенилтеофиллинов **2.12d** и **2.14d**, в результате реакций выделены 7-(3,4-дибромбутил)теофиллины **2.32d** и **2.33b**. В случае бутенилтеофиллина **2.12d** в реакционной смеси был обнаружен второй минорный продукт – 8-бром-7-(3,4-дибромбутил)теофиллин (**2.34**).

7-(2,2,3-Трибромпропил)теофиллин (2.32e) был получен при бромировании 7-(2-бромаллил)теофиллина 2.12e, кристаллы соединения 2.32e были исследованы методом РСА (рисунок 2.18) [185]. Результаты РСА в виде сіf-файлов зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером ССDС1905740.

В кристалле соединения **2.32e** присутствуют по два типа кристаллографически независимых молекул, геометрические параметры которых незначительно отличаются. В кристалле у протонов группы CH_2Br существуют межмолекулярные водородные связи с азотом N^9 (2.67 Å), а также межмолекулярные короткие контакты между водородом C^8H и кето-группой C^6O (2.14 Å), кроме того в молекуле присутствуют короткие контакты между протонами метильной группы N^1CH_3 одной молекулы и бромом группы $CHBr_2$ другой молекулы (3.03 Å).

 $\begin{aligned} \textbf{2.32 a} & \text{ a} = 1, \, R_1 = R_2 = R_3 = H \text{ (62 \%), } \textbf{b} \text{ n} = 1, \, R_1 = CH_3, \, R_2 = R_3 = H \text{ (60 \%),} \\ \textbf{c} & \text{n} = 1, \, R_1 = R_2 = H, \, R_3 = C_6H_5 \text{ (70 \%), } \textbf{d} & \text{n} = 2, \, R_1 = R_2 = R_3 = H \text{ (65 \%), } \textbf{e} & \text{n} = 1, \, R_1 = Br, \, R_2 = R_3 = H \text{ (62 \%);} \\ \textbf{2.33 a} & \text{n} = 1, \, R_1 = R_2 = R_3 = H \text{ (78 \%), } \textbf{b} & \text{n} = 2, \, R_1 = R_2 = R_3 = H \text{ (80 \%), } \textbf{2.34} & \text{n} = 2, \, R_1 = R_2 = R_3 = H \text{ (10 \%),} \\ \textbf{2.32 } & \text{R} = H, \, \textbf{2.33 } & \text{R} = Cl, \, \textbf{2.34} & \text{R} = Br, \end{aligned}$

Схема 2.67

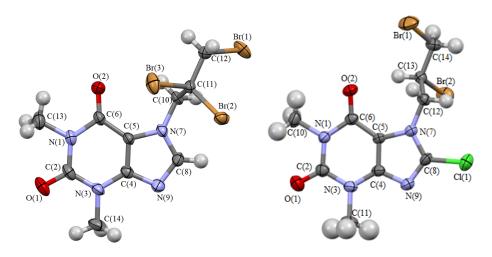


Рисунок 2.18 — Молекулярное строение соединений **2.32e** (слева) и **2.33a** (справа) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

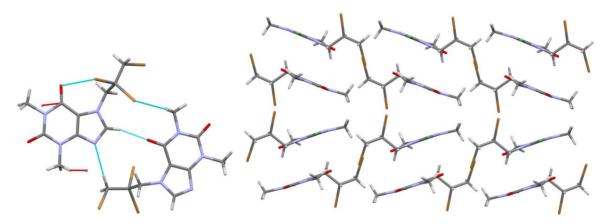


Рисунок 2.19 – Упаковка молекул в кристаллах соединений 2.32е (слева) и 2.33а (справа)

Методом ЯМР 1 Н было обнаружено, что взаимодействие пренилтеофиллина **2.14c** с бромом не останавливается на стадии образования дибромпроизводного \mathbf{F}_{5} , а происходит дальнейшее элиминирование HBr с образованием 7-(2-бром-3-метилбут-2-ен-1-ил)-8-хлортеофиллина (**2.35**) (схема 2.68).

Br O N CI
$$\xrightarrow{Br_2}$$
 O N N CI $\xrightarrow{Br_2}$ O N N CI $\xrightarrow{-HBr}$ O N N CI $\xrightarrow{-HBr}$ O N S CXEMA 2.68

Теоретически взаимодействие пропаргилтеофиллина **2.12g** с бромом может приводить к образованию как 2,3-дибромаллилтеофиллина (**2.36**), так и 2,2,3,3-тетрабромпропилтеофиллина (**F**₆), методами ЯМР 1 Н и ХМС нами доказано, что реакция останавливается на образовании соединения **2.36** (схема 2.69), в спектре ЯМР характерным является однопротонный триплет = CHBr при 7.24 м.д.

Соединения 2.32а,с,е, 2.33а, 2.36 и 2.35 были исследованы методом масс-спектрометрии (таблица 2.21). В масс-спектрах всех анализируемых соединений, кроме теофиллина 2.35, присутствует пик молекулярного иона. Молекулярные ионы проявляются в виде характерных для соединений с галогенами мультиплетов. Максимальной интенсивностью в всех случаях 2.32а,е, 2.33а и 2.35 обладает пик, обусловленный элиминированием бром-радикала, для соединения 2.36 – это пики, обусловленные элиминированием НВг, а для теофиллина 2.32с – пик, принадлежащий циннамил-катину. Для масс-спектров соединений 2.32а,е, 2.33а и 2.35 характерно образование исходных теофиллинов с *m/z* 180 или 214, а для соединений 2.32а,с,е, 2.36 и 2.33а также характерно отщепление молекулы брома с образованием исходных

аллилтеофиллинов. Рассмотрим в качестве примера дибромпропилтеофиллин **2.32a** (схема 2.70), отрыв бром-радикала и дальнейшее элиминирование метилизоцианата приводят к образованию имидазола \mathbf{F}_7 , а также катиона \mathbf{F}_8 .

Взаимодействие алкенилтеофиллинов с иодом было исследовано на примере металлилтеофиллина **2.12b** в хлороформе и методом ЯМР ¹Н установлено, что в этих условиях ни иодциклизация, ни присоединение иода не происходят.

На примере соединения **2.32a** впервые показано, что реакция дибромпропилтеофиллина с o-фенилендиамином приводит к образованию 7-[(1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-ил)метил]теофиллин (**2.37**) (схема 2.71).

Схема 2.71

Таблица 2.20 – Спектральные данные соединений **2.32а-е**, **2.33а,b**, **2.34**, **2.35**, **2.36**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma$ ц)
2.32a	3.24 c (3H, N ¹ CH ₃), 3.44 c (3H, N ³ CH ₃), 3.99 м (2H, CH ₂ Br), 4.60 м (3H, NCH ₂ +CHBr), 8.12 с (1H, H ⁸)
2.32b	1.81 с (3H, CH ₃), 3.27 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.46 с (3H, N ³ CH ₃), 3.90 д (1H, CHHBr, 2J 11.2 Γ ц), 4.03 дд (3H, NCH ₂ , 2J 11.0 Γ ц), 4.26 д (1H, CHHBr, 2J 11.2 Γ ц), 8.09 с (1H, H ⁸)

Продолжение табл. 2.20.

3.27 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.44 с (3H, N ³ CH ₃), 4.66 дд (1H, NCHH, ³ <i>J</i> 10.7 Гц, ² <i>J</i> 14.4
Γ ц), 5.25 дд (1H, NCHH, 3J 3.0 Γ ц, 2J 14.4 Γ ц), 5.38 тд (1H, CHBr, 3J 10.7 Γ ц, 3J
3.0Γ ц, ${}^3J 10.0 \Gamma$ ц), $5.72 \mathrm{д} (1\mathrm{H, CHBrC}_6\mathrm{H}_5, {}^3J 10.0 \Gamma$ ц), $7.34 \mathrm{д} (1\mathrm{H, } napa-\mathrm{Ph, } {}^3J)$
7.3 Гц), 7.41 т (2H, мета-Ph, ³ J 7.3 Гц), 7.51 д (2H, орто-Ph, ³ J 7.3 Гц), 8.14 с
$(1H, H^{\delta})$
2.27 м (1H, CHH), 2.56 м (1H, CHH), 3.23 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.43 с (3H, N ³ CH ₃),
3.98 м (2H, CH ₂ Br), 4.43 м (3H, NCH ₂ и CHBr), 8.11 с (1H, H ⁸)
$3.26 \text{ c } (3\text{H}, \text{ N}^{1}\text{CH}_{3}), 3.50 \text{ c } (3\text{H}, \text{N}^{3}\text{CH}_{3}), 4.40 \text{ c } (2\text{H}, \text{CH}_{2}\text{Br}), 5.35 \text{ c } (3\text{H}, \text{NCH}_{2}),$
$8.18 c (1H, H^8)$
$3.24 c (3H, N^1CH_3), 3.41 c (3H, N^3CH_3), 4.10 д (2H, CH_2Br, ^3J 5.5 Гц), 4.61 м$
(1H, NCHH), 4.79 м (1H, NCHH), 4.88 м (1H, CHBr, ³ J 5.5 Гц)
2.56 M (1H, CHH), 2.71 M (1H, CHH), 3.23 c (3H, $N^{1}\text{CH}_{3}$), 3.39 c (3H, $N^{3}\text{CH}_{3}$),
3.93–4.02 м (2H, CH ₂ Br), 4.38–4.50 м (3H, NCH ₂ и CHBr)
2.27 м (1H, CHH), 2.56 м (1H, CHH), 3.23 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.40 с (3H, N ³ CH ₃),
3.98 м (2H, CH ₂ Br), 4.43 м (3H, NCH ₂ и CHBr)
1.89 c (3H, CH ₃), 2.05 c (3H, CH ₃), 3.22 c (3H, N 1 CH ₃), 3.40 c (3H, N 3 CH ₃), 5.35 c
(2H, NCH ₂)
3.22 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.44 с (3H, N ³ CH ₃), 5.36 д (2H, NCH ₂ , ⁴ <i>J</i> 1.2 Гц), 4.88 т (1H,
=CHBr, ${}^{4}J$ 1.2 Γ II), 8.16 c (1H, H 8)
3.21 с (3H, N ¹ CH ₃), 3.42 с (3H, N ³ CH ₃), 3.99 д (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 5.4 Гц), 4.59 дд
$(1H, NHCHH, {}^{2}J 14.3 \ \Gamma \text{ц}, {}^{3}J 9.1 \ \Gamma \text{ц}), 4.79 \ дд (1H, NHCHH, {}^{2}J 14.3 \ \Gamma \text{ц}, {}^{3}J 4.7 \ \Gamma \text{ц}),$
4.87 м (1H, NHCH, ³ <i>J</i> 5.4 Гц, ³ <i>J</i> 9.1 Гц, ³ <i>J</i> 4.7 Гц), 6.89–7.01 м (4H, С ₆ H ₄), 8.14 с
$(1H, H^8)$

Таблица 2.21 — Результаты масс-спектрометрического исследования соединений **2.32a**,e, **2.33a** и **2.35**

Соединение	m/z (I_{oth} , %)
2.32c	456 [M (Br ⁷⁹)] ^{+•} (4.9), 378 (6.7), 377 [M–Br] ⁺ (31.6), 376 (6.7), 375 (35.3), 296 [M–
	$[Br_2]^{+\bullet}$ (6.6), 193 (34.8), 118 (10.6), 117 $[C_9H_9]^+$ (100), 116 (41.3), 115 (88.8), 109
	$(6.2), 94 (4.99), 91 \left[C_7H_7\right]^+ (23.1), 81 (7.3), 67 (5.1), 32 (13.3), 28 (37.9)$
2.32a	$[378 \text{ [M]}^{+\bullet} (20.0), 299 \text{ [M-Br]}^{+} (100), 220 \text{ [M-Br_2]}^{+\bullet} (29.2), 193 \text{ [M-C}_2H_2-H]^{+} (21.4), 180$
	$\left[C_{7}H_{8}N_{4}O_{2}\right]^{+\bullet}$ (12.9), 162 $\left[C_{8}H_{8}N_{3}O\right]^{+}$ (19.3), 152 $\left[M-C_{3}H_{4}-CO\right]^{+\bullet}$ (12.8), 134 $\left[C_{7}H_{8}N_{3}\right]^{+}$
	$[(19.0), 119 [C_3H_4Br]^+ (21.5), 108 [C_5H_6N_3]^+ (10.3), 94 [C_4H_4N_3]^+ (31.2), 81 [C_5H_7N]^{+\bullet}$
	$(16.0), 67 [C_3H_3N_2]^+ (47.8), 53 [C_2HN_2]^+ (11.2)$
2.32e	462 (10.8), 460 (27.0), 458 (29.8), 456 [M] ^{+•} (10.9), 381 (49.7), 379 (100), 377 [M–Br] ⁺
	(50.0) , 299 (8.1), 297 $[M-Br_2]^{+\bullet}$ (8.2), 219 $[M-Br_3]^{+}$ (77.0), 218 $[M-Br_2-HBr]^{+\bullet}$ (29.7),
	$[193 \text{ [M-Br}_3-\text{HCN]}^+ (52.7), 180 \text{ [C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2]^{+\bullet} (27.0), 162 (18.9), 152 (16.2), 134 (28.4),$
	128 (32.4), 109 (28.4), 107 (29.7), 95 (43.2), 94 (54.0), 81 (25.0), 67 (62.1), 53 (12.2), 42
	(24.5), 39 (39.2)
2.33a	$418 \left[C_{10}H_{11}N_4O_2^{81}Br_2^{37}C1\right]^{+\bullet} (2.8), 412 \left[M\right]^{+\bullet} (6.5), 335 \left[M-Br\right]^{+} (100), 254 \left[M-Br_2\right]^{+\bullet}$
	(9.6) , 219 $[M-Br_2-C1]^+$ (9.3) , 214 $[M-C_3H_4Br_2(^{35}C1)]^+$ (23.4) , 168 (8.3) , 152 (10.7) , 128
	(27.2) , 119 $[C_3H_4Br]^+$ (19.0), 107 (9.3), 93 (7.6), 81 $[C_5H_7N]^{+\bullet}$ (10.0), 67 $[C_3H_3N_2]^+$
	(24.1), 56 (10.0), 41 (14.5)
2.35	283 [M–Br (³⁷ Cl)] ⁺ (34.6), 281 [M–Br (³⁵ Cl)] ⁺ (100), 216 [M–C ₅ H ₈ Br (³⁷ Cl)] ⁺ (16.9), 214
	$[M-C_5H_8Br(^{35}C1)]^+$ (50.0), 207 (7.7), 196 (6.2), 152 (7.8), 128 (15.4), 67 (44.6), 65 (9.9),
	53 (6.9), 41 (19.2)

Продолжение табл. 2.21.

	380 [M] ⁺ , (7.7), 300 (13.3), 299 [M–HBr] ⁺ , (99.9), 298 (14.7), 297 [M–HBr] ⁺ , (100), 218
	$[M-Br_2]^{+\bullet}$ (31.7), 193 (8.1), 185 (13.5), 183 (8.5), 163 (9.8), 162 (10.3), 161 (11.0),
	160 (17.6), 158 (7.9), 152 (12.0), 134 $[C_7H_6N_2O]^{+\bullet}$ (13.4), 133 $[C_7H_7N_3]^{+\bullet}$ (15.1), 122
2.36	$[C_5H_4N_3O]^+$ (8.0), 119 (9.5), 117 (8.8), 106 $[C_6H_6N_2]^{+\bullet}$ (11.9), 105 (7.5), 95 (9.9), 94
	$[C_4H_4N_3]^+$ (48.2), 82 (19.7), 81 (19.8), 80 (23.5), 79 $[C_5H_5N]^{+\bullet}$ (16.2), 68 (11.2), 67
	$[C_3H_3N_2]^{+\bullet}$ (54.0), 66 (11.0), 64 $[C_4H_2N]^+$ (8.9), 53 $[C_2HN_2]^+$ (9.4), 42 (15.7), 41
	$[C_2H_3N]^{+\bullet}$ (8.2), 40 (8.8), 39 $[C_3H_3]^+$ (19.5)

2.7 Взаимодействие 1-алкенилтеоброминов с галогенами

Взаимодействие аллилтеоброминов **2.16а,b** с бромом может протекать по различным направлениям: галогенциклизация в [1,3]оксазоло[2,3-*i*]пуриниевые системы или присоединение брома к двойной связи. Нами найдено, что взаимодействие теобромина **2.16a** с бромом в хлороформе приводит к образованию 1-(2,3-дибромпропил)теобромина (**2.38a**) (схема 2.72). В спектре ЯМР ¹Н соединения **2.38a** имеются сигналы протонов CH₂Br в виде двух однопротонных дублетов дублетов в области 3.95–4.05 м.д., сигналы NCH₂ – при 4.25 и 4.43 м.д., протон группы CHBr при 4.68 м.д., что близко совпадает с сигналами аналогичных протонов в N-(2,3-дибромпропил)изатине [184].

Схема 2.72

Сложнее протекает взаимодействие металлилтеобромина **2.16b** с бромом в уксусной кислоте и дихлорметане. Из реакционного раствора выпадает смесь двух изомеров: бромидов 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния (**2.38a**) и 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9b-гексагидро-1*H*-оксазоло[2,3-*i*]пуриния (**2.39**) в соотношении 1.57:1 в уксусной кислоте и 1:0.95 в хлороформе (схема 2.73). Спектры ЯМР ¹Н бромидов **2.38a** и **2.39** очень близки, а сигнал протона имидазольного кольца смещен в

слабое поле относительно исходного соединения **2.16b** ($7.88 \rightarrow 8.45 - 8.80$ м.д.). Для интерпретации спектров ЯМР ¹Н и отнесения сигналов смеси бромидов **2.38a** и **2.39** был использован расчет спектров [187]. Было обнаружено, что в случае линеарной структуры **2.38a** сигнал протона имидазольного кольца находится в более слабое поле, чем сигнал того же протона в случае ангулярной системы **2.39**.

В растворе уксусной кислоты после отделения бромидов **2.38a** и **2.39** нами обнаружен продукт присоединения брома по двойной связи: 1-(2,3-дибром-2-метилпропил)теобромин **(2.37b)**. Как и в случае аддукта **2.37a**, в спектре ЯМР ¹Н соединения **2.37b** протон Н⁸ проявился в виде синглета в той же области, что и в случае исходного соединения **2.16b**.

Схема 2.73

При реакции теобромина **2.16a** с иодом образуется комплекс иода с 1-аллилтеобромином, выпадающий в виде темного порошка и не имеющий определенного состава. В спектре ЯМР ¹Н комплекса имеются сигналы протонов аллильной группы.

Иначе протекает взаимодействие с иодом металлилтеобромина **2.16b**: в результате реакции был выделен светло-желтый порошок иодида 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]пуриния (**2.38b**) (схема 2.74). На спектре ЯМР ¹Н протон имидазольного кольца проявился при 8.75 м.д., что свидетельствует об образовании линеарной оксазолопуриниевой системы.

Схема 2.74

Таблица 2.22 – Спектральные данные соединений **2.37а,b**, **2.38а,b**, **2.39**

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. (J , Γ ц)
	3.41 с (3H, N ³ CH ₃), 3.89 с (3H, N ⁷ CH ₃), 3.95–4.02 м (2H, CH ₂ Br, ³ <i>J</i> 6.0 Гц), 4.27–4.44 м (2H, NCH ₂ , ³ <i>J</i> 7.5 Гц), 4.69 м (1H, CHBr, ³ <i>J</i> 6.0 Гц, ³ <i>J</i> 7.5
2.37a	Γ ц), 4.27–4.44 м (2H, NCH ₂ , 3J 7.5 Γ ц), 4.69 м (1H, CHBr, 3J 6.0 Γ ц, 3J 7.5
	Γ ц), 8.07 с (1H, H ⁸)
2.37b	1.21 c (3H, CH ₃), 3.48 c (3H, N 3 CH ₃), 3,94 c (3H, N 7 CH ₃), 3.46 c (2H,
2.370	CH ₂ Br), 4.13–4.15 м (2H, NCH ₂), 7.94 с (1H, H ⁸)
2.20	1.91 с (3H, ССН ₃), 3.62 с (3H, N ⁴ -СН ₃), 3.94 с (3H, N ¹ -СН ₃), 4.15 и 4.22 м
2.38a	(2H, CH ₂ Br), 4.19 м (2H, NCH ₂), 8.79 с (1H, H ²)
2 201	1.21 c (3H, CCH ₃), 3.48 c (3H, N ³ -CH ₃), 3,94 c (3H, N ⁷ -CH ₃), 3.46 c (2H,
2.38b	CH ₂ Br), 4.13–4.15 м (2H, NCH ₂), 7.94 с (1H, H ⁸)
2.20	1.92 с (3H, CCH ₃), 3.85 с (3H, N ⁴ -CH ₃), 4.02 с (3H, N ¹ -CH ₃), 4.38 и 4.45 м
2.39	(2H, CH ₂ Br), 4.41 м (2H, NCH ₂), 8.47 с (1H, H ²)

2.8 Изучение свойств 2-органилсульфанилпиримидин-4(3H)-онов

2.8.1 Взаимодействие с кислотами и бензальдегидами

Ретросинтетический анализ пуринового кольца позволяет предполагать, что все синтезы пуриновых систем можно разделить на две основные группы, ориентированные на достройку пиримидинового или имидазольного кольца (схема 2.75).

Схема 2.75

К первому типу относится довольно широко распространенный синтез пуриновой системы — синтез Траубе. Он позволяет получать различные производные варьированием заместителями в обоих компонентах. В качестве циклизующих агентов могут выступать эфиры хлормуравьиной

кислоты [188], формамид [189], мочевина или тиомочевина [190], муравьиная кислота и т.д. (схема 2.76).

Схема 2.76

В случае наличия заместителей при аминогруппе в 5 положении 5-амино-6-нитрозо-урацила возможно получение 7 – замещенных ксантинов (схема 2.77).

R = Me, Et, Alk, Ar реагент HCONH₂ [191],

 $R = Bn, R_1 = CH_3, R_2 = H$ pearent $HC(OEt)_3[192]$

Схема 2.77

Аналогично 9-замещенные ксантины могут быть получены в случае наличия заместителей при аминогруппе в 6 положении 6-амино-5-нитрозо-урацила (схема 2.78).

 R_1, R_2, R_3 = Alk, Ar, гликозил, реагент HCONH₂ [191]

Схема 2.78

Из литературных данных известно, что для участия пиримидинового кольца в реакциях нитрозирования необходимо наличие в нем активирующих заместителей [194], в качестве нитрозирующего агента используют нитрит натрия или изоамилнитрит в кислой среде. В ряде работ [195–196] показано, что нитрозирование производных 6-аминопиримидин-2,4-диона приводит к образованию 5-нитрозопроизводных. Кроме того, в работах [163, 197]

нитрозирование было осуществлено на примере 2-метилсульфанил-, 2-этилсульфанил и 2-бензилсульфанил-6-амино-4(3H)-пиримидинонов.

Нами было осуществлено взаимодействие сульфидов **2.17а,b,g** с азотистой кислотой, полученной *in situ* реакцией нитрита натрия с уксусной кислотой. Методами ЯМР 1 Н и ИК спектроскопии доказано образование 5-нитрозопроизводных **2.40а-с** (схема 2.79).

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **2.40а-с** сохраняются сигналы протонов алкенильных (пропаргильного) фрагментов и отсутствует сигнал протона, принадлежащий пиримидиновому кольцу. В ИК спектрах имеются полосы при 1559 и 1256–1253 см⁻¹, характерные для N=O группы. Продукты реакций окрашены в синий цвет, что характерно для нитрозоаренов [198].

Далее нами было осуществлено восстановление сульфидов **2.40а-с** дитионитом натрия с образованием диаминов **2.41а-с**, что подтверждено методами ЯМР ¹Н и ХМС (схема 2.80).

Реакцией диаминов **2.41а,b** с муравьиной кислотой были получены пурины **2.42а,b**. К сожалению, нам не удалось получить пурины **2.42** с высоким выходом (схема 2.81).

Схема 2.81

С целью поиска альтернативных способов синтеза пурина мы обратились к реакции Вильсмейера [199]. Нами в качестве исходного реагента был выбран аллилсульфид **2.41b**, в результате реакции был выделен 2-аллилсульфанил-8-диметиламинопурин-6(7*H*)-он (**2.43**) (схема 2.82), что доказано методом ЯМР ¹H.

Схема 2.82

Из литературных данных известно, что конденсация 6-замещенных пиримидин-4(3H)-онов с альдегидами может привести к образованию *бис*-пиримидиновых [183, 200, 201] или трициклических систем [183, 201].

Нами впервые реакцией 2-органилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов **2.18a,b,g** с бензальдегидом, а также соединений **2.18a,g,h** с 4-диметиламинобензальдегидом и **2.18a,h** с 3,4-диметоксибензальдегидом в соотношении 2:1 в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре получены *бис*-пиримидиновые соединения **2.44a-c**, **2.45a-c**, **2.46a,b** (схема 2.83) [202], структура которых доказана при помощи методов ЯМР ¹H, и ХМС.

Аналогично взаимодействием урацила **2.17** с бензальдегидом и 4диметиламинобензальдегидом получены дипиримидины **2.44d** и **2.45d**.

$$R_{3}$$
 R_{2}
 R_{3}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5

 $\begin{array}{c} \textbf{2.44} \ R_2 = R_3 = H, \textbf{2.45} \ R_2 = N(Me)_2, \ R_3 = H, \textbf{2.46} \ R_2 = R_3 = OMe \\ R_1 = \textbf{2.44a}, \textbf{2.45a}, \textbf{2.46a} \ CH_2CH=CH_2, \textbf{2.44b}, \textbf{2.45b} \ CH_2C\equiv CH, \\ \textbf{2.46b} \ Bn, \textbf{2.44c} \ CH_2C(Me)=CH_2, \textbf{2.45c} \ Bn, \textbf{2.44d}, \textbf{2.45d} \ H \\ Cxema \ 2.83 \end{array}$

Было обнаружено, что заместители не оказывают влияния на прохождение реакции: варьирование разных типов R_1 (алкенильные, пропаргильный, бензильный) и R_2 (H, N(Me)₂,

OMe), как и проведение реакции при нагревании, не привело к образованию трициклических систем \mathbf{G}_1 .

С целью изучения механизма реакции нами было осуществлено взаимодействие сульфида **2.18b** с бензальдегидом при соотношении 1:1. Методом ЯМР 1 Н нами доказано, что в результате реакции образуется 6-амино-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-(2-металлилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (2.47) (схема 2.84).

Схема 2.84

По-видимому реакция протекает в две стадии: на первой происходит атака атома углерода карбонильной группы альдегида на углерод C^5 пиримидиновой системы с образованием спиртов **2.47**, на второй стадии аналогичная атака и элиминирование воды приводят к образованию *бис*-пиримидинов **2.44**—**2.46**.

Известно [161], что 2-аллилсульфанил-6-амино-4(3*H*)-пиримидинон с иодом вступает в реакцию иодциклизации с образованием тиазолопиримидинона.

Нами взаимодействие с иодом изучено на примере δuc -пиримидина **2.44a**. Методом ЯМР 1 Н спектроскопии доказано, что реакция приводит к образованию иодида 6,6'- (фенилметилен)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.48**) (схема 2.85). Спектр ЯМР 1 Н близко совпадает со спектром, полученным в работе [161].

Схема 2.85

Таблица 2.23 – Спектральные данные

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H,
	δ, м.д. (<i>J</i> , Γц)
2.40a	3.29 c (1H, ≡CH), 4.07 c (2H, SCH ₂), 9.13 c (1H, NH), 11.24 c (1H NHH), 12.768 c (1H NHH)
	3.84 д (2H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.9 Гц), 5.13 д (1H, =CHH, ³ <i>J</i> _{uuc} 9.8 Гц), 5.39 д (1H,
2.40b	$=$ СНН, $^{3}J_{mpahc}$ 17.0 Гц), 5.92 ддт (1H, $=$ СН, $^{3}J_{uuc}$ 9.8 Гц, $^{3}J_{mpahc}$ 17.0 Гц, $^{3}J_{uuc}$
	6.9 Гц), 8.88 с (1H NH), 11.17 с (1H NHH), 11.25 с (1H NHH)
2.40c	1.78 c (3H, CH ₃), 3.87 c (2H, SCH ₂), 4.89 c (1H, =CHH), 5.12 c (1H,
	=CHH), 9.04 c (1H NH), 11.33 c (1H NHH), 12.61 c (1H NHH)
2.41a	2.85 т (1H, \equiv CH, ^{3}J 2.6 Γ ц), 3.87 д (2H, SCH ₂ , ^{3}J 2.6 Γ ц), 5.67 с (2H, NH ₂).
2 411	3.72 д (2H, SCH ₂ , ${}^{3}J$ 6.9 Гц), 5.07 д (1H, =CHH, ${}^{3}J_{\mu\nu}$ 10.0 Гц), 5.28 д (1H,
2.41b	=СНН, ${}^{3}J_{mpahc}$ 16.9 Гц), 5.75 с (2H, NH ₂), 5.89 ддт (1H, =СH, ${}^{3}J_{uuc}$ 10.0 Гц,
2.42a	3 J_{mpahc} 16.9 Γ ц, 3 J 6.9 Γ ц) 3.19 c (1H, \equiv CH), 4.02 c (2H, SCH ₂), 8.05 c (1H, H ⁸)
	3.83 д (2H, SCH ₂ , ³ J 7.0 Гц), 5.09–5.36 м (2H, =CHH), 5.86 м (1H, =CH, ³ J
2.42b	7.0Γ ц), $8.37 c (1H, H^8)$
	2.51 с (6H, N(CH ₃) ₂), 3.80 м (2H, SCH ₂ , ^{3}J 7.4 Γ ц), 5.12 м (1H, =CHH, $^{3}J_{uuc}$
2.43	10.2Γ ц), 5.35 м (1H, =CHH, $^3 J_{mpanc}$ 17.8 Γ ц), 5.93 ддт (1H, =CH, $^3 J_{uuc}$ 10.2
	$\Gamma_{\rm II}$, $^3 J_{mpanc}$ 17.8 $\Gamma_{\rm II}$, $^3 J$ 7.4 $\Gamma_{\rm II}$)
	3.80 д (4H, SCH ₂ , ³ J 5.7 Гц), 5.14 д (2H, CHH _{4µc} , ³ J 9.9 Гц), 5.35 д (2H
2.44a	СНН _{транс} , ^{3}J 17.0 Гц), 5.50 с (1H, CHPh), 5.95 м (2H, =CH, ^{3}J 5.7 Гц, ^{3}J
	9.9 Гц, ${}^{3}J$ 17.0 Гц), 7.06–7.21 м (5H, Ph), 11.91 с (2H, NH) 3.21 с (2H, \equiv CH), 4.02 с (4H, SCH ₂), 5.50 с (1H, CHPh), 7.03 д (2H, <i>opmo-</i>
2.44b	Рh, ^{3}J 7.6 Γ ц), 7.11 д (1H, <i>napa</i> -Ph, ^{3}J 6.7 Γ ц), 7.21 м (2H, <i>мета</i> -Ph, ^{3}J 7.6,
2.440	6.7 Гц), 12.07 с (2H, NH)
2.44	1.80 c (6H, CH ₃), 3.85 c (4H, SCH ₂), 4.89 и 5.10 c (2H, CHH), 5.45 c (1H,
2.44c	СНРh), 7.01–7.23 м (5H, Ph), 12.00 с (4H, NH)
2.44d	5.39 с (1H, CHPh), 7.09–7.21 м (5H, Ph), 11.69 с (2H, NH ₂), 11.84 с (2H,
2.114	NH ₂)
	2.80 с (6H, NCH ₃), 3.76 д (4H, SCH ₂ , ² J 6.1 Гц), 5.11 д (2H, CHH _{цис} , ³ J
2.45a	$10.0 \Gamma_{\rm H}$), 5.32 д (2H CHH _{транс} , ³ J 16.9 $\Gamma_{\rm H}$), 5.40 с (1H, CHPh), 5.92 м (2H, =CH, ³ J 6.1 $\Gamma_{\rm H}$, ³ J 10.0 $\Gamma_{\rm H}$, ³ J 16.9 $\Gamma_{\rm H}$), 6.55 д (2H, мета-Ph, J 8.4 $\Gamma_{\rm H}$),
	6.87 д (2H, opmo-Ph, J 8.4 Гц), 11.81 с (2H, NH).
2.45	2.82 c (6H, NCH ₃), 3.16 c (2H, \equiv CH), 4.00 c (4H, SCH ₂), 5.42 c (1H,
2.45b	СНРh), 6.59–6.87 м (5H, Ph), 11.91 (4H, NH ₂)
	2.87 c (6H, NCH ₃), 4.37 c (4H, SCH ₂), 5.35 c (1H, CHPh), 6.56 д (2H,
2.45c	мета-Ph, ${}^{3}J+{}^{5}J$ 8.4 Гц), 6.89 д (2H, opmo-Ph, ${}^{3}J+{}^{5}J$ 8.4 Гц), 7.23 д (2H,
2.130	пара-Ph, ³ J 7.5 Гц), 7.30 т (4H, мета-Ph, ³ J 7.5 Гц), 7.42 д (2H, орто-Ph,
	³ <i>J</i> 7.5 Гц), 11.41 (2H, NH) 2.83 с (6H, NCH ₃), 5.27 с (1H, CHPh), 6.61 д (2H, мета-Ph, ³ <i>J</i> + ⁵ <i>J</i> 8.5 Гц),
2.45d	2.83 с (6H, NCH ₃), 3.27 с (1H, CHPh), 6.61 д (2H, <i>Mema</i> -Ph, J+ J 8.5 Гц), 6.87 д (2H, <i>opmo</i> -Ph, ³ J+ ⁵ J 8.5 Гц), 11.85 с (4H, NH ₂)
	3.66 c (3H, napa-OCH ₃), 3.72 c (3H, mema-OCH ₃), 4.35 c (4H, SCH ₂), 5.45
	с (1H, CHPh), 6.59 д (1H, ³ <i>J</i> 8.1 Гц), 6.61 с (1H), 6.71 д (1H, ³ <i>J</i> 8.1 Гц),
2.46a	7.22 т (2H, opmo-Ph, ³ J 7.3 Гц), 7.28 т (4H, мета-Ph, ³ J 7.3 Гц), 7.42 т
	(2H, <i>napa</i> -Ph, ³ <i>J</i> 7.3 Гц), 11.87 (4H, NH ₂)
	3.67 с (3H, <i>napa</i> -OCH ₃), 3.72 с (3H, <i>мета</i> -OCH ₃), 3.77 с (4H, SCH ₂ , ³ <i>J</i> 6.3
2.46b	Γ ц), 5.11 д (2H, CHH _{иис} , 3 <i>J</i> 10.0 Γ ц), 5.33 д (2H CHH _{пранс} , 3 <i>J</i> 16.9 Γ ц), 5.43
	$c (1H, CHPh), 5.92 м (2H, =CH, ^3J 6.3 \Gamma \mu, ^3J 10.0 \Gamma \mu, ^3J 16.9 \Gamma \mu), 6.58 д$
	$(1H, {}^{3}J7.8 \Gamma \mu), 6.61 c (1H), 6.71 д (1H, {}^{3}J7.8 \Gamma \mu), 11.75 (4H, NH2)$

Продолжение табл.2.23

2.47	1.91 c (3H, CH ₃), 3.33 c (2H, SCH ₂), 4.71 и 5.36 c (2H, CHH), 6.36 c (1H, CHPh), 6.77 c (2H, NH ₂), 6.80 c (1H, OH), 7.05–7.23 м (5H, Ph)
2.48	3.46 д (2H, SCH ₂ , J 9.0 Гц), 3.62 м (4H, CH ₂ I), 3.99 д (2H, SCH ₂ , J 9.0 Гц), 5.29 м (2H, NCH), 5.63 с (1H, CHPh), 7.11–7.28 м (5H, Ph), 7.97 с (4H, NH ₂)

Таблица 2.24 – Результаты масс-спектрометрического исследования соединений **2.44а**–с

Соедине	m/z ($\mathrm{I}_{\mathtt{OTH}},$ %)
ние	
2.44a	454 [M] ^{+•} (100), 413 [M–C ₃ H ₅] ⁺ (14.6), 396 (7.3), 354 [M–CO–C ₃ H ₄] ^{+•} (24.4), 337 [M–CO–C ₃ H ₄ –NH ₃] ^{+•} (68.3), 311 [M–CO–C ₃ H ₄ –NH ₃ –C ₂ H ₂] ^{+•} (9.8), 297 [M–CO–C ₃ H ₄ –NH ₃ –C ₃ H ₄] ^{+•} (15.1), 272 [C ₁₄ H ₁₄ N ₃ OS] ⁺ (19.5), 254 (10.4), 238 (10.8), 230 (14.6), 221 (6.3), 210 (5.4), 195 (9.8), 183 (22.4), 168 (49.31), 155 (21.0), 150 (24.4), 143 (19.0), 140 (12.2), 128 (19.5), 122 (9.8), 117 (29.3), 115 (17.0), 110 (17.2), 105 (16.9), 95 (12.2), 91 (20.0), 85 (14.6), 83 (14.1), 77 [C ₆ H ₅] ⁺ (25.0), 68 (43.4), 60 (12.7), 55 (14.6), 51 (14.1), 45 (24.3)
2.44b	$\begin{bmatrix} 450 \text{ [M]}^{+\bullet} \text{ (10.3)}, 336 \text{ (5.1)}, 309 \text{ (5.0)}, 269 \text{ [C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_{3}\text{OS]}^{+\bullet} \text{ (10.2)}, 181 \text{ [M-C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_{3}\text{OS]}^{+\bullet} \text{ (35.9)}, 156 \text{ (20.5)}, 153 \text{ (15.4)}, 141 \text{ (9.8)}, 127 \text{ (12.8)}, 114 \text{ [C}_{3}\text{H}_{4}\text{N}_{3}\text{S]}^{+} \text{ (100)}, 105 \text{ (10.0)}, 77 \text{ (15.4)}, 72 \text{ (41.0)}, 71 \text{ (50.3)}, 68 \text{ (24.6)}, 45 \text{ (27.3)}$
2.44c	482 [M] ^{+•} (9.5), 351 (7.1), 285 (9.4), 270 (11.9), 268 (14.3), 230 (22.4), 197 (33.3), 182 (90.5), 172 (8.5), 164 (59.5), 143 (69.0), 128 (16.7), 115 (45.2), 110 (50.0), 104 (16.7), 102 (9.5), 97 (23.8), 95 (19.5), 91 (32.4), 85 (28.6), 77 (14.3), 68 (100), 59 (17.1), 55 (69.0), 53 (23.8), 51 (13.3), 45 (16.7)

2.8.2 Взаимодействие с галогенами

2.8.2.1 Гетероциклизация 2-алкенил(пропаргил)сульфанил-6-амино(фенил)пиримидин-4(3H)-онов под действием галогенов

Ранее в работе [161] показано, что иодциклизация 2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она (**2.18a**) в этаноле приводит к образованию иодида 5-амино-3-иодометил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]-пиримидиния (**2.49a**). Нами аналогичная реакция была осуществлена в уксусной кислоте (схема 2.86), температура плавления полученного продукта совпадает с температурой плавления иодида **2.49a**, полученного в работе [161]. Очень близко совпадают в спектре ЯМР ¹Н сигналы большинства протонов, за исключением сигнала протона 6-*H*,

который проявляется у нас при 5.72 м.д., а в работе [161] – при 6.99 м.д., что является довольно удивительным фактом.

Иодид **2.49а** был получен нами также при взаимодействии аллилсульфида **2.17а** с иодом, полученным *in situ*. Сущность метода заключается в растворении аллилсульфида в иодоводородной кислоте и дальнейшем прибавлении пероксида водорода (окислительная иодциклизация).

Авторами работы также [161] показано, что при взаимодействии соединения **2.18a** с бромом при соотношении 1:2 в хлороформе образуется бромид 5-амино-3-бромметил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*] пиримидиния. При этом сигнал протона пиримидинового кольца в спектре ЯМР ¹Н проявился при 6.97 м.д., что маловероятно.

Нами найдено, что при взаимодействии сульфида **2.18**а с бромом в уксуной кислоте при таком же соотношении происходит циклизация и замещение водорода пиримидинового цикла на атом брома с образованием бромида 5-амино-6-бром-3-бромметил-7-оксо-2,3-дигидротиазоло[3,2-*а*]пиримидиния (**2.49b**). По литературным данным замещение и циклизация происходит также при бромировании 1-аллил-6-амино-2-тиоурацила [203].

Для того, чтобы разобраться с полученным несоответствием, нами было осуществлено взаимодействие сульфида **2.18b** с иодом. Полученный иодид 5-амино-3-иодометил-3-метил-7-оксо-2,3-дигидро[3,2-*a*]-пиримидиния (**2.49c**) имеет в спектре ЯМР ¹Н сигнал протона 6-*H* при 5.83, что близко согласуется с результатами, полученными в работе [161], где этот протон проявился при 6.16 м.д. Возможно, что в работе [161] произошла опечатка, и вместо 6.99 и 6.97 м.д. должно было быть 5.99 и 5.97 м.д. соответственно.

Взаимодействие с бромом металлилсульфида **2.18b** в уксусной кислоте, как и в случае аллилсульфида **2.18a**, приводит к образованию 6-бромзамещенного тиазоло[3,2-a]пиримидинона (**2.49d**).

По аналогии с алкенилсульфидами **2.18а,b**, взаимодействие с бромом аллилсульфида **2.20а** и металлилсульфида **2.20b**, а также взаимодействие с иодом аллисульфида **2.20a** приводит к образованию ангулярных тиазоло[3,2-*a*]пиримидинонов **2.50a-c** (схема 2.87).

Обнаружено, что реакция бромаллилсульфида **2.18e** с иодом не останавливается на стадии образования иодида (G_2), а происходит дальнейшее отщепление бромистого иода с образованием иодида 5-амино-3-метилен-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.51a**) (схема 2.88). В спектре ЯМР 1 Н соединения **2.51a** наблюдаются характерные синглеты = CH_2 -группы при 5.61–5.74 м.д.

Установлено, что бромциклизация бромаллилсульфида **2.18e** останавливается на образовании бромида 5-амино-3-бром-3-бромметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.49e**), в спектре ЯМР 1 Н характерными являются сигналы SCH₂ и CH₂Br (при 4.47 и 4.21 м.д. соответственно).

Циннамилсульфид **2.18f** циклизуется под действием брома с образованием бромида 5-амино-3-(бром(фенил)метил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.49f**) (схема 2.89). Как уже писалось выше, теоретически, при взаимодействии цинамилсульфидов с Br_2 возможно аннелирование тиазольного или тиазинового циклов. Нами в спектре не обнаружено сигнала при 6.30–6.40 м.д., характерного для группы N^+ CH пиримидотиазина G_3 , но присутствует сингнал CHBrPh при 5.58 м.д., что свидетельствует об образовании 5-членного цикла

При взаимодействии циннамилсульфида с иодом в реакционной среде было обнаружено только исходное соединение, что, по-видимому, обусловлено стерическими препятствиями.

Взаимодействие 2-пренилсульфанил-6-фенил-4(3H)-пиримидинона (2.20c) с бромом, согласно данным ЯМР 1 Н, приводит к образованию бромида 3-бром-4,4-диметил-6-фенил-8-оксо-2,3-дигидропиримидо[2,1-b][1,3]тиазиния (2.52) (схема 2.90). В спектре ЯМР 1 Н характерным является сдвиг сигналов метильных групп в более слабую область (1.70 \rightarrow 1.92-1.99 м.д.), а также появление однопротонного дублета дублетов группы СНВг при 4.75 м.д.

Схема 2.90

Реакцией бутенилсульфида **2.18d** с бромом впервые получен бромид 6-амино-4-бромметил-8-оксо-3,4,8,9-тетрагидро-2H-пиримидо[2,1-b][1,3]тиазиния (**2.53**) (схема 2.91), об этом свидетельствует появление сигналов NCH при 4.48 м и CH₂Br при 3.91 м.

Схема 2.91

При взаимодействии пропаргилсульфида **2.18g** с иодом и бромом нами впервые получены галогениды 5-амино-3-(галогенметилен)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния **(2.51b,c)**. Протоны пиримидинового кольца продуктов галогенциклизации проявились при 5.70–5.80 м.д., что согласуется с результатами, полученными нами для галогенидов **2.49**. На

наш взгляд, галогениды 2.51b,с, как и в работе [204], представляют собой E-изомеры (схема 2.92).

i1) I $_2$, AcOH, 2) Me $_2$ CO, NaI, ii1) Br $_2$, CHCl $_3$, 2) Me $_2$ CO

Схема 2.92

По аналогии с 6-аллилсульфанилпурином на примере пропаргилсульфида **2.18g** была изучена гетероциклизация под действием хлорида ртути, в результате реакции был получен хлорид (E)-5-амино-3-(хлормеркурометилен)-7-оксо-7,8-дигидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (2.51d).

Реакция пропаргилсульфида **2.18g** с NBS приводит к замещению протона в 5 положении на бром и образованию 2-пропаргилсульфанил-5-бром-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она (**2.18i**), а его дальнейшая иодциклизация протекает с аннелированием тиазольного цикла и образованием иодида 5-амино-6-бром-3-(иодометилен)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (**2.51e**), что доказано методом ЯМР ¹H (схема 2.93).

Таблица 2.25 – Спектральные данные

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma$ ц)
	3.49 дд (1H, CHHI, 2J 11.2 Гц, 3J 2.6 Гц), 3.60 м (1H, SCHH, 2J 12.1 Гц),
2.49a	3.64 дд (1H, CHHI, 2J 11.2 Гц, 3J 8.4 Гц), 4.01 дд (1H, SCHH, 2J 12.1 Гц,
2.49a	3J 8.4 Гц), 5.25 ддт (1H, NCH, $3J$ 8.4 Гц, $3J$ 2.6 Гц), 5.72 с (1H, H ⁶), 8.59–
	8.63 уш.с (2H, NH ₂)
2.49b	3.70 м (1H, CHHBr, 3.99 м (1H, CHHBr), 4.08 м (1H, SCHH), 4.40 м (1H,
2.490	SCHH), 4.72 м (1H, NCH), 8.59–8.63 уш.с (2H, NH ₂)
2.49d	1.87 c (3H, CH ₃), 3.90 c (1H, SCH ₂), 4.06 c (2H, CH ₂ Br)
2.49e	4.21 c (2H, CH ₂ Br), 4.47 c (1H, SCH ₂), 5.57 c (1H, H ⁶), 6.15 c (2H, NH ₂)

Продолжение табл. 2.25.

2.49f	3.57 дд (1H, SCHH, 2J 14.5 Γ ц, 3J 8.2 Γ ц), 4.26 дд (1H, SCHH, 2J 14.5 Γ ц, 3J 2.9 Γ ц), 5.02 м (1H, SCHH, 3J 2.9 Γ ц, 3J 8.2 Γ ц, 3J 9.1 Γ ц), 5.54 д (CHBr,
	^{3}J 9.1 Гц), 5.28 м (NCH), 5.60 с (1H, H ⁶), 7.12–7.58 м (5H, C ₆ H ₅)
2.50a	3.27-3.36 м (2H, SCH ₂), 3.94 м (2H, CH ₂ Br), 5.12 м (1H, H ³), с 5.85 (1H,
	H^6), 7.59 m (5H, H_{apom})
	2.96 дд (1H, CHHI, ² J 10.9 Гц, ³ J 2.3 Гц), 3.04 дд (1H, CHHI, ² J 10.9 Гц, ³ J
•	8.6 Гц), 3.32 д (2H, SCHH, ² J 11.8 Гц), 3.95 дд (2H, SCHH, ² J 11.8 Гц),
2.50b	5.03 м (1H, NCH, 3J 8.6 Гц, 3J 2.3 Гц), с 5.94 (1H, H ⁶), 7.55–7.65 м (5H,
	H_{apom})
	1.81 с (3H, CH ₃), 3.45 и 3.71 м (2H, SCH ₂), 4.05 и 4.54 м (2H, CH ₂ Br), 7.48
2.50c	м (3H, H _{аром}), 7.64 м (2H, H _{аром})
	4.32 c (2H, SCH ₂), 5.61 c (1H, =CHH), 5.74 c (1H, =CHH), 5.80 c (1H, H ⁶),
2.51a	8.60 c (2H, NH ₂)
2.51b	4.34 c (2H, SCH2), 5.70 c (1H, H ⁶), 7.21 c (1H, CHI), 8.51 c (2H, NH ₂)
	4.35 c (2H, SCH ₂), 5.79 c (1H, H ⁶), 7.26 c (1H, CHBr), 8.24 c (1H, NH), 8.64
2.51c	c (2H, NH ₂)
2.51d	4.52 c (2H, SCH ₂), 5.77 c (1H, H ⁶), 6.37 c (1H, CHHg), 8.46 c (2H, NH ₂)
2.51e	4.78 c (2H, SCH ₂), 7.24 c (1H, CHBr), 6.98–7.11 c (2H, NH ₂)
	1.92 c (3H, 4-CH ₃), 1.99 c (3H, 4-CH ₃), 3.66 м (1H, SCH), 4.60 м (1H,
2.52	SCH), 4.73-4.75 m (1H, CHBr), 6.67 c (1H, H ⁷), 7.48 m (3H, H _{apom}), 8.10 m
	(2H, H _{apom})
	2.14 д (1H, CCH ₂ , ³ J 8.8 Гц), 2.46 дд (1H, CCH ₂ , ³ J 5.8 Гц), 3.12 дд (1H,
2.53	SCHH, ² J 12.2 Гц, ³ J 5.8 Гц),), 3.26 дд (1H, SCHH, ² J 12.2 Гц, ³ J 8.8 Гц),
	3.91 м (2H, CH ₂ Br), 4.48 м (1H, NCH)
<u> </u>	/: /

2.8.2.2 Гетероциклизация 2-органилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-онов под действием галогенов

Взаимодействие сульфида **2.22g** с галогенами теоретически может идти по нескольким направлениям: с аннелированием фуранового цикла или продукта присоединения галогена по двойной связи. Нами найдено, что в отличие от гетероциклизации S-аллильных производных, взаимодействие бензилсульфида **2.22g** с иодом и бромом сопровождается элиминированием молекул HHlg и приводит к образованию 2-бензилсульфанил-6-галогенметил-4-метил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидинов (**2.54a,b**) (схема 2.94).

$$\begin{array}{c|c} & & & & & & & & \\ & & & & & & \\ & & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & &$$

Схема 2.94

Структура соединения **2.54a** была подтверждена методом РСА. Результаты РСА в виде сіf-файлов зарегистрированы в Кембриджской базе структурных данных под номером CCDC1913598.

В кристалле существуют межмолекулярные короткие контакты между *орто*-фенильным углеродом C^{14} и водородом группы C^5H_2 (2.88 Å), а также между азотом N^3 и атомом водорода, находящемся при углероде C^6 (2.71 Å).

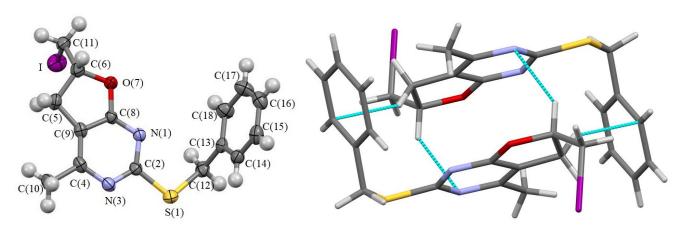


Рисунок 2.20 — Молекулярное строение соединения **2.54a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (слева) и упаковка молекул в кристаллах соединения **2.54a** (справа)

В масс-спектре фуро[2,3-d]пиримидина **2.54а** присутствует пик молекулярного иона с m/z 398, максимальной интенсивностью обладает пик с m/z 91, принадлежащий тропилий-катиону. Пики с m/z 271 и 148 свидетельствуют об образовании катионов G_4 и G_5 соответственно (схема 2.95).

Взаимодействие аллилсульфида **2.22a** с иодом в CH_2Cl_2 при соотношении 1:2 протекает с образованием смеси иодидов 6-аллил-3-иодметил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.55**) и 3,7- δ ис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидиния (**2.56a**) (схема 2.96).

Схема 2.96

Важно отметить, что при осуществлении реакции аллилсульфида **2.22a** с иодом в диэтиловом эфире при эквимольном соотношении происходит образование только одного продукта — фуро[2,3-*d*]тиазоло[3,2-*a*]пиримидина **2.56a**. По-видимому, это обусловлено низкой растворимостью исходного аллилсульфида **2.22a** и высокой растворимостью промежуточного тиазолопиримидина **2.55** в диэтиловом эфире.

При взаимодействии аллилсульфида **2.22a** с бромом нами получен бромид 3,7- $\mathit{бuc}$ (бромметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуро[2,3- d]тиазоло[3,2- a]пиримидиния (**2.56b**).

Таблица 2.26 – Спектральные данные

Соединение	Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д. $(J, \Gamma \mathfrak{U})$
	2.33 с (3H, CH ₃), 2.89 дд (1H, CHH, <i>J</i> 6.2, 16.3), 3.37 дд (1H, CHH, <i>J</i> 9.3,
2.54a	16.3), 3.56 м (2H, CH ₂ I, <i>J</i> 5.1), 4.33 с (1H, SCHH), 4.34 с (1H, SCHH), 4.99
	м (1H, CH, J 5.1, 6.2, 9.3), 7.21-7.39 м (5H, Ph)
	2.37 с (3H, CH ₃), 3.04 дд (1H, CHH, <i>J</i> 5.8, 16.2), 3.41 дд (1H, CHH, <i>J</i> 9.4,
2.54b	16.2), 3.85 м (2H, CH ₂ Br, <i>J</i> 4.3), 4.38 м (2H, SCH ₂), 5.31 м (1H, CH, <i>J</i> 4.3,
	5.8, 9.4), 7.20-7.40 м (5H, Ph)

Продолжение табл. 2.26.

2.55	2.32 с (3H, CH ₃), 3.05 м (2H, CCH ₂), 3.80 м (4H, SCH ₂ , CH ₂ I), 4.98 м (2H,
	=CH ₂), 5.24 м (1H, NCH), 5.75 м (1H, =CH)
2.56a	2.67 с (3H, CH ₃), 3.06 м (1H, CHHI), 3.54 м (1H, CHHI), 3.67 м (4H, CCH ₂
	и CH ₂ I), 3.80 м (1H, SCHH), 4.11 м (1H, SCHH), 5.42 м (1H, NCH), 5.68 м
	(1H, OCH)
2.56b	2.36 с (3H, CH ₃), 3.01 дд (1H, ССНН, 2J 16.3 Гц), 3.38 дд (1H, ССНН, 2J
	16.3 Гц), 3.70–4.00 м (6H, CH ₂ Br, SCH ₂ и CH ₂ Br), 4.61 м (1H, NCH), 5.25
	м (1Н, ОСН)

Глава 3. Экспериментальная часть

Физико-химические методы анализа строения соединений

Спектры ЯМР ¹Н растворов органилсульфидов и продуктов циклизации сняты в ДМСО-*d6* и в CDCl₃, на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 МГц), Bruker Avance-500 (500 МГц) и Bruker AVANCE II (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ¹³С растворов веществ сняты в ДМСО-d6 на спектрометре Bruker AVANCE II (126 М Γ ц), внутренний стандарт ТМС. Применялись методики двумерной спектроскопии ЯМР HMBC ¹H-¹³C, HSOC ¹H-¹³C, ¹H-¹H NOESY с использованием ЯМР-Фурье спектрометра Bruker AVANCE II (400 МГц) внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры (ЭУ, 70 эВ) сняты на газовом хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra Shimadzu (пики с интенсивностью менее 5 % учитывались для значимых фрагментов). ИК спектры снимались на спектрофотометре Bruker Tensor 27 (в таблетке KBr). PCA проведен на автоматическом четырехкружном дифрактометре D8 QUEST фирмы Bruker (Мо K_{α} -излучение, $\lambda = 0.71073$ Å, графитовый монохроматор). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus [203]. Все расчеты по определению и уточнению структур выполнены по программам SHELXL/PC [204]. Структура соединений определена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Температуры плавления определяли на приборе для определения температуры плавления ПТП (M). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль конверсии реагентов осуществлен методом TCX на пластинках «SilufolUV-254». Проявляли хроматограммы парами иода. Термогравиметрический анализ проводили на термоанализаторе Netzsch-449 F1.

Биологические испытания синтезированных соединений на антимикотическую и бактерицидную активности были проведены сотрудниками Челябинского государственного университета (г. Челябинск).

Алкилирование

Метод А

К раствору 112 мг (2 ммоль) гидроксида калия в 10 мл воды добавляли 2 ммоль 6-меркаптопурингидрата или гидрата 6-амино-2-тиоурацила и раствор 2 ммоль алкенил(пропаргил)галогенида в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Метод Б. К раствору 276 мг (2 ммоль) безводного карбоната калия в 10 мл ДМФА добавляли 2 ммоль 6-меркаптопурингидрата, теофиллина, 8-хлортеофиллина или теобромина, смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 минут. К полученному раствору добавили раствор 2 ммоль алкилирующего агента в 1 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 1–8 ч. Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат испаряли. Продукт перекристаллизовывали из подходящего растворителя

Метод В. Алкилирование 6-меркаптопурина хлористым металлилом. К раствору 276 мг (2 ммоль) безводного карбоната калия в 10 мл ДМФА добавляли 340 мг (2 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.

Метод Г.

К раствору 112 мг (2 ммоль) гидроксида калия в 5 мл воды добавляли 340 мг (2 ммоль) 6-меркаптопурингидрата, смесь перемешивали в течение 10 минут на магнитной мешалке. К полученному раствору добавили 10 мл ДМФА и раствор 2 ммоль алкилирующего агента в 1 мл ДМФА. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2 ч. После испарения растворителя промыли остаток водой.

Метод Д.

К раствору 112 мг (2 ммоль) гидроксида калия в 10 мл этанола добавляли 340 мг (2 ммоль) 6-меркаптопурингидрата и раствор 2 ммоль алкенил(пропаргил)галогенида в 1 мл этанола. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 2–8 ч. Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат испаряли. Остаток от фильтрата перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

Метод Е.

К раствору 408 мг (2 ммоль) натриевой соли 5-аллил-6-метил-2-тиоурацила в 10 мл воды добавили раствор 2 ммоль алкилирующего агента в 1 мл этанола. Полученную смесь

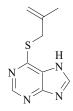
перемешивали на магнитной мешалке при нагревании до 50°C в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из метанола.

6-Аллилсульфанилпурин (2.2а)

S H N N N 630 (C-S).

Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 154–155 °C (лит. 153 [32]). Выход 330 мг (86 %) — метод А, выход 180 мг (47 %) — метод Б (2 часа). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3417 (NH), 3064 (=CH₂), 1421 (S-CH₂), 1382 (=CH), 952 (=CH),

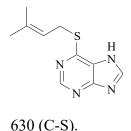
6-Металлилсульфанилпурин (2.2b)



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 159–160 °C. Выход 351 мг (84 %) – метод A, выход смеси **2.2b** и **2.2h** 175 мг (42 %) – метод B. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИКспектр, v, см $^{-1}$: 3105 (NH), 3077 (=CH₂), 1420 (SCH₂), 1385 (=CH), 950 (=CH), 630

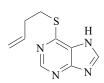
(C-S). Найдено, %: С 52.45; Н 4.93; N 27.14. С₉ H_{10} N₄S. Вычислено, %: С 52.41; Н 4.89; N 27.16.

6-Пренилсульфанилпурин (2.2с)



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 165–166 °C (лит. 165.5–167 [116)]. Выход 233 мг (53 %) — метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИКспектр, v, см $^{-1}$: 3433 (NH), 1419 (S-CH₂), 1409 (CH₃), 1380 (=CH), 940 (=CH),

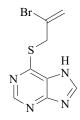
6-Бут-3-енилсульфанилпурин (2.2d)



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 142–143 °C. Выход 360 мг (87 %) – метод Γ , 260 мг (63 %) – метод Π (4 часа). Спектр ЯМР Π (ДМСО- Π 0) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИК-

спектр, v, см $^{-1}$: 3094 (NH), 3094 (=CH $_2$), 1419 (S-CH $_2$), 1385 (=CH), 921 (=CH), 644 (C-S). Найдено, %: C 52.45; H 4.90; N 27.17. С $_9$ Н $_{10}$ N $_4$ S. Вычислено, %: C 52.41; H 4.89; N 27.16.

6-(2-Бромаллил)сульфанилпурин (2.2е)



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 151–152 °C. Выход 480 мг (89 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3100 (NH), 3100 (=CH₂), 1420 (S-CH₂), 1387 (=CH), 1000 (C-Br), 950 (=CH), 630 (C-S). Найдено, %: С 35.50; Н

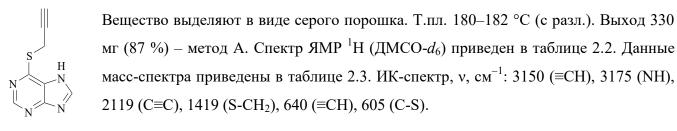
2.69; N 20.59. С₈H₇BrN₄S. Вычислено, %: С 35.44; Н 2.60; N 20.66.

6-Циннамилсульфанилпурин (2.2f)

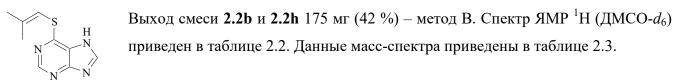
Рh Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 207–208 °C (лит. 210 °C [206]). Выход 420 мг (78 %) – метод А. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3089 (NH), 3036 (ар. С-Н), 1589 (ар. С-С), 1497 (ар. С-С), 1489 (ар. С-С), 1422 (S-CH₂), 1379 (=CH), 940 (=CH), 886 (C-H), 630 (C-S). Найдено, %: С 62.72; Н 4.56; N 20.81. С₁₄Н₁₂N₄S.

Вычислено, %: C 62.66; H 4.51; N 20.88.

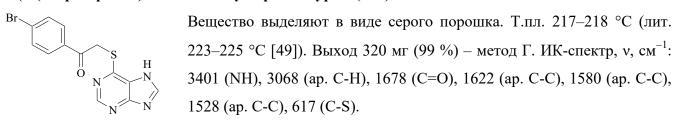
6-Пропаргилсульфанилпурин (2.2g)



6-((2-Метилпропен-1-ил)сульфанилпурин (2.2h).



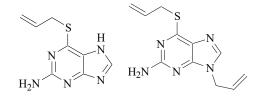
6-(2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтилсульфанилпурин (2.2i)



6-Цианометилсульфанилпурин (2.2j)

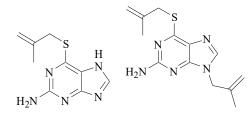
Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 250–252 °C (лит [206] 258 °C). Выход 280 мг (73 %) – метод А, выход смеси **2.2j** и **2.7** 145 мг (60 %) – метод Б. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4. Масс-спектр: 191 [M] $^{+*}$ (41.5), 164 [M–HCN] $^{+*}$ (100), 152 (12.8), 124 [M–SH] $^{+}$ (10.0), 120 (10.0), 119 [M–SCH $_{2}$ C \equiv N] $^{+}$ (14.0), 97 (18.7), 93 (52.1), 70 (19.1), 66 (18.1), 53 (8.6), 45 (11.7), 40 [CH $_{2}$ C \equiv N] $^{+}$ (5.3). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3430 (NH), 2249 (C \equiv N), 1419 (S-CH $_{2}$), 640 (C-S). Найдено, %: С 43.93; Н 2.68; N 36.55. С $_{7}$ H $_{5}$ N $_{5}$ S. Вычислено, %: С 43.97; Н 2.64; N 36.63.

6-Аллилсульфанил-2-аминопурин (2.4а) и 9-аллил-6-аллилсульфанил-2-аминопурин (2.5а) в соотношении 1:2



Смесь выделяют в виде желтого масла. Выход 110 мг — метод Б (5 часов), 180 мг — метод Е. Данные масс-спектров приведены в таблице 2.3.

6-Металлилсульфанил-2-аминопурин (2.4b) и 9-металлил-6-металлилсульфанил-2аминопурин (2.5b) в соотношении 1:2



Смесь выделяют в виде желтого масла. Выход 130 мг – метод Б (5 часов). Данные масс-спектров приведены в таблице 2.3.

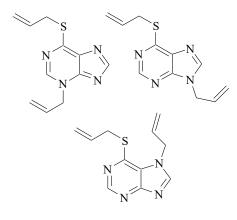
9-Пропаргил-6-пропаргилсульфанил-2-аминопурин (2.4с)

S H N N

Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 130 мг (32 %) — метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.2. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.3. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3474 (NH₂), 3091 (=CH₂), 1656

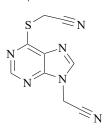
(C=O), 1373 (=CH), 924 (=CH). 3456 (NH₂), 3271 (=CH), 2122 (C=C), 1672 (C=O), 1365 (=CH), 686 (=CH). Найдено, %: С 46.77; Н 3.50; N 34.01. $C_8H_7N_5S$. Вычислено, %: 46.82; Н 3.44; N 34.12.

3-Аллил-6-аллилсульфанилпурина (2.6a), 9-аллил-6-аллилсульфанилпурина (2.6b) и 7-аллил-6-аллилсульфанилпурина (2.6c) в соотношении 0.4:1:0.2



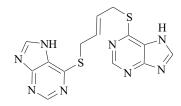
К раствору 60 мг (0.3 ммоль) 6-аллилсульфанилпурина и 64 мг (0.45 ммоль) безводного карбоната калия в 10 мл ацетона добавили 0.04 мл (0.3 ммоль) аллилбромида. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при нагревании в течение 2 ч. Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат испаряли. Смесь выделяют в виде оранжевого масла. Выход 80 мг. Спектры ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведены в таблице 2.2. Данные масс-спектров приведены в таблице 2.3.

6-Цианометилсульфанил-9-цианометилпурин (2.7)



Выход смеси **2.2j** и **2.7** 145 мг (60 %) — метод Б. Спектр ЯМР 1 Н (500 МГц, ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4.

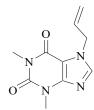
(E)-1,4-бис((пурин-6-ил)сульфанил)бут-2-ен (2.8)



Вещество выделяют в виде желтого порошка. Т.пл. 190–192 °C. Выход 368 мг (65 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3310 (NH), 1419 (S-CH₂), 1387 (=CH), 937 (=CH), 644 (C-S). Найдено, %: С 47.25; Н 3.33; N 31.37.

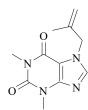
 $C_{14}H_{12}N_8S_2$. Вычислено, %: С 47.18; Н 3.39; N 31.44.

7-Аллилтеофиллин (2.12а).



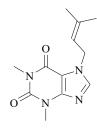
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 109–110 °C. Выход 400 мг (91 %) — метод Б (8 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3120 (=CH₂), 1716 (C=O), 1668 (C=O), 927 (=CH).

7-Металлилтеофиллин (2.12b).



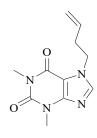
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 121–126 °C. Выход 325 мг (69 %) — метод Б (6 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. Найдено, %: С 56.46; Н 6.09; N 23.85. $C_{11}H_{14}N_{4}O_{2}$. Вычислено, %: 56.40; Н 6.02; N 23.92.

7-Пренилтеофиллин (2.12с).



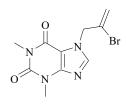
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 127–129 °C (лит. 130–133 °C [207]). Выход 330 мг (67 %) – метод Б (8 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Найдено, %: С 58.11; Н 6.52; N 22.49. $C_{12}H_{16}N_{4}O_{2}$. Вычислено, %: 58.05; Н 6.50; N 22.57.

7-Бут-3-енилтеофиллин (2.12d).



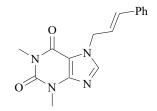
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 109–110 °C (лит. 112–114 °C [208]). Выход 430 мг (92 %) – метод Б (8 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3113 (=CH₂), 1710 (C=O), 1653 (C=O), 914 (=CH). Найдено, %: С 58.09; Н 6.54; N 22.51. $C_{12}H_{16}N_{4}O_{2}$. Вычислено, %: С 58.05; Н 6.50; N 22.57.

7-(2-Бромаллил)теофиллин (2.12е).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 95–97 °C. Выход 514 мг (86 %) – метод Б (6 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. Найдено, %: С 40.19; Н 3.64; N 18.67. С $_{10}$ Н $_{11}$ ВгN $_{4}$ О $_{2}$. Вычислено, %: С 40.15; Н 3.71; N 18.73.

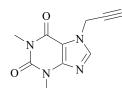
7-Циннамилтеофиллин (2.12f).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 94–95 °C. Выход 440 мг (74 %) – метод Б (6 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3099 (=CH₂), 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1598 (C-C_{ap}), 1475

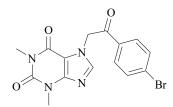
 $(C-C_{ap})$, 923 (=CH). Найдено, %: С 64.80; Н 5.37; N 18.84. $C_{16}H_{16}N_4O_2$. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

7-Пропаргилтеофиллин (2.12g).



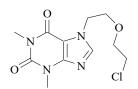
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 204—205 °C (лит. 222 [60]). Выход 326 мг (75 %) — метод Б (6 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.5.

7-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтилтеофиллин (2.12h).



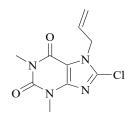
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 200–202 °С (лит. 201–203 [86]). Выход 265 мг (35 %) — метод Б (8 часов). Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6.

7-[2-(2-Хлорэтокси)этил]теофиллин (2.12i) и 7-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]теофиллин (2.12j)



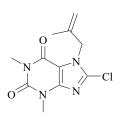
Выход смеси **2.10i** и **2.12j** 380 мг — метод Б (8 часов). Данные масс-спектров приведены в таблице 2.6.

7-Аллил-8-хлор-теофиллин (2.14а).



Вещество выделяют в виде желтых кристаллов. Т.пл. 109–110 °C. Выход 428 мг (84 %) метод Б (6 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 3086 (=CH₂), 1712 (C=O), 1661 (C=O), 1380 (=CH), 1041 (C-Cl), 924 (=CH).

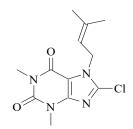
7-Металлил-8-хлортеофиллин (2.14b).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 93–94 °C. Выход 300 мг (56 %) – метод Б (5 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3103 (=CH₂), 1708 (C=O), 1660 (C=O), 1043 (C-Cl). Найдено, %: С 49.16; Н

4.87; N 20.86. С₁₁H₁₃ClN₄O₂. Вычислено, %: 49.17; Н 4.88; N 20.84.

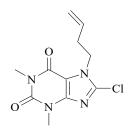
7-Пренил-8-хлортеофиллин (2.14с).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 77–78 °C. Выход 486 мг (86 %) – метод Б (5 часов). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м.д.: 18.25 (CH₃), 25.65 (CH₃), 28.02 (N 1 CH₃), 29.85 (N 3 CH₃), 44.37 (NCH₂), 107.65 (С 5), 117.63 (=CH), 138.09 (= $\underline{\rm C}$ (CH₃)₂), 138.33 (С 8), 147.19 (С 4), 151.31 (С 2), 154.31 (С 6). Спектр ЯМР 1 Н (CDCl₃) приведен в таблице 2.5. Данные масс-

спектра приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1705 (C=O), 1666 (C=O), 1373 (=CH), 1045 (C-Cl), 931 (=CH).

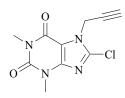
7-Бут-3-енил-8-хлортеофиллин (2.14d).



Вещество выделяют в виде белых кристаллов. Т.пл. 69–70 °C. Выход 400 мг (75 %) — метод Б (5 часов). Спектр ЯМР 13 С (CDCl₃), $\delta_{\rm C}$, м.д.: 28.04 (CH₂), 29.83 (N 1 CH₃), 34.42 (N 3 CH₃), 45.62 (NCH₂), 107.70 (С 5), 118.75 (=CH₂), 132.88 (=CH), 138.49 (С 8), 147.23 (С 4), 151.30 (С 2), 154.26 (С 6). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра

приведены в таблице 2.6. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3082 (=CH $_2$), 1709 (C=O), 1667 (C=O), 1375 (=CH), 1041 (C-Cl), 924 (=CH). Найдено, %: C 49.15; H 4.89; N 20.87. $C_{11}H_{13}ClN_4O_2$. Вычислено, %: 49.17; H 4.88; N 20.84.

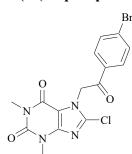
7-Пропаргил-8-хлортеофиллин (2.14е).



Вещество выделяют в виде белых кристаллов. Т.пл. 159–160 °С. Выход 375 мг (74 %) – метод Б (5 часов). Спектр ЯМР 13 С (ДМСО- d_6), δ_C , м.д.: 27.66 (N 1 CH $_3$), 29.59 (N 3 CH $_3$), 35.08 (NCH $_2$), 76.68 (\equiv CH), 106.71 (С 5), 107.37 (С \equiv), 137.31 (С 8), 146.69 (С 4), 150.62 (С 2), 153.67 (С 6). Спектр ЯМР

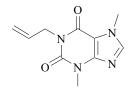
 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.6. ИКспектр, v, см $^{-1}$: 3248 (≡СН), 2129 (С≡С), 1705 (С=О), 1666 (С=О), 1050 (С-С1), 632 (≡СН). Найдено, %: С 47.52; Н 3.58; N 22.20. С $_{10}$ Н $_{9}$ СІN $_{4}$ О $_{2}$. Вычислено, %: 47.54; Н 3.59; N 22.18.

7-(2-(4-бромфенил)- 2-оксоэтил-8-хлортеофиллин (2.14f).



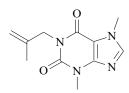
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 146–147 °C. Выход 330 мг (40 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.5. Найдено, %: С 43.70; Н 2.96; N 13.55. $C_{15}H_{12}BrClN_{4}O_{3}$. Вычислено, %: С 43.77; Н 2.94; N 13.61.

1-Аллилтеобромин (2.16а).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 147–148 °C (лит 142–143 °C [98], 143 °C [53]). Выход 352 мг (80 %) – метод Б (8 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.7. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.8.

1-Металлилтеобромин (2.16b).

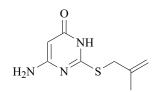


Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 68-72 °C. Выход 384 мг (82 %) – метод Б (8 часов). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.7. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.8. Найдено, %: С 56.42; Н 5.99; N 23.90. С₁₁H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: С 56.40; Н 6.02; N 23.92.

2-Аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (2.18a).

Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 188-190 °C. Выход 320 мг (87 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3474 o.c (NH₂), 3091 (=CH₂), 1656 c (C=O), 1454 (S-CH₂), 1373 (=CH), 924 (=CH), 609 (C-S).

2-Металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он (2.18b).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 264–266 °C. Выход 315 мг (80 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10.

2-Пренилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (2.18c).

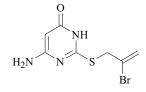
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 268-270 °C. Выход 390 мг (92 %) — метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИКспектр, v, см⁻¹: 3484 о.с (NH₂), 3323 (NH₂), 1624 с (C=O), 1438 (S-CH₂),1300 (=CH), 925 (=CH),

613 (C-S).

2-(Бут-3-енил) сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-он (2.18d).

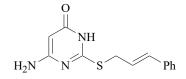
Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 255-256 °C. Выход 236 мг (60 %) — метод Д. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИКспектр, v, см⁻¹: 3473 о.с (NH₂), 3080 (=CH₂), 1667 с (C=O), 1448 (S-CH₂),1299 (=CH), 930 (=CH), 633 (C-S). Найдено, %: С 48.74; Н 5.60; N 21.25. С₈Н₁₁N₃OS. Вычислено, %: С 48.71; Н 5.62; N 21.30.

2-(2-Бромаллил) сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H***)-он (2.18e).**



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 206-208 °C. Выход 455 мг (87 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. Найдено, %: С 32.10; Н 3.04; N 15.97. С₇H₈BrN₃OS. Вычислено, %: С 32.07; Н 3.08; N 16.03.

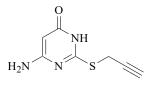
2-Циннамилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (2.18f).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 175–178 °C. Выход 390 мг (76 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10.

Найдено, %: С 60.25; Н 5.08; N 16.16. С₁₃Н₁₃N₃OS. Вычислено, %: С 60.21; Н 5.05; N 16.20.

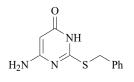
2-Пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (2.18g).



Вещество выделяют в виде серого порошка. Т.пл. 206–208 °C. Выход 315 мг (87 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3456 o.c (NH₂), 3271 o.c (≡CH), 2122 (C≡C), 1672 c (C=O), 1454 (S-CH₂), 1365

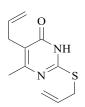
(≡СН), 686 (≡СН), 593 (С-S). Найдено, %: С 46.34; Н 3.94; N 23.23. С₇Н₇N₃OS. Вычислено, %: С 46.39; H 3.89; N 23.19.

2-Бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он (2.18h).



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 243-244 °C (лит. 248-253 [201)]. Выход 415 мг (89 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИК-спектр, у, cm⁻¹: 3448 o.c (NH₂), 3028 (ap. C-H), 1635 c (C=O), 1598 (ap.C-C), 1444 (S-CH₂), 605 (C-S).

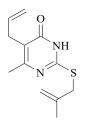
2-Аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2.22а)



Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 110–111 °C. Выход 318 мг (87 %) – метод E, 130 мг (36 %) – метод Б (1 час). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3081 (=CH₂), 1651 (C=O), 1435 (S-CH₂), 910 (=CH), 624 (C-S). Найдено (%): С.

59.44; H, 6.34; N, 12.58. С₁₁H₁₄N₂OS. Вычислено (%):С, 59.43; H, 6.35; N, 12.60.

2-Металлилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2.22b).

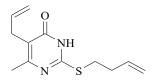


Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 84–85 °C. Выход 200 мг (42 %) – метод Е. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. Найдено (%): C, 60.96; H, 6.83; N, 11.79. $C_{12}H_{16}N_2OS$. Вычислено (%): С, 60.99; Н, 6.82; N, 11.85.

2-Пренилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2.22с).

Вещество выделяют в виде желтого порошка. Т.пл. 268–270 °C. Выход 140 мг (30 %) – метод Е. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Найдено (%): C, 62.34; H, 7.28; N, 11.14. $C_{13}H_{18}N_{2}OS$. Вычислено (%): C, 62.37; H, 7.25; N, 11.19.

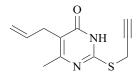
2-(Бут-3-енил)сульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3*H*)-он (2.22d).



Вещество выделяют в виде желтого порошка. Т.пл. 262–264 °C. Выход 245 мг (52 %) – метод Е. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. Найдено (%): С,

60.97; H, 6.80; N, 11.82. С₁₂H₁₆N₂OS. Вычислено (%): С, 60.99; H, 6.82; N, 11.85.

2-Пропаргилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2.22e).



Вещество выделяют в виде белого масла. Выход 120 мг (27 %) – метод Е. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 2175 (С=С), 1575 (С=О), 1419 (S-CH₂), 923 (=CH), 650 (=CH), 619 (C-S).

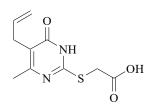
Найдено (%): C, 60.01; H, 5.52; N, 12.65. C₁₁H₁₂N₂OS. Вычислено (%):C, 59.97; H, 5.49; N, 12.72.

2-Бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-он (2.22f)

Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 140–143 °C. Выход 470 мг (86 %) – метод Е. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3077 (=CH₂), 3061 (ар. С-H), 1629 (C=O), 1583 (ар.С-С), 1429 (S-CH₂), 922 (=CH), 599 (C-S). Спектр ЯМР ¹H

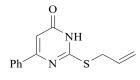
(ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. Найдено (%): C, 66.18; H, 5.94; N, 10.28. $C_{15}H_{16}N_2OS$. Вычислено (%): C, 66.15; H, 5.92; N, 10.29.

2-((5-Аллил-4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил)уксусная кислота (2.22g)



Вещество выделяют в виде коричневого масла. Выход 100 мг (21 %) – метод Б (8 часов). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.10. Найдено (%): C, 50.03; H, 5.01; N, 11.59. $C_{10}H_{12}N_{2}O_{3}S$. Вычислено (%): C, 49.99; H, 5.03; N, 11.66.

2-Аллилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (2.20а)

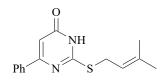


Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 213–215 °C (лит. 205–208 [202]). Выход 146 мг (30 %) — метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.9.

2-Металлилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (2.20b).

Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 115–116 °C. Выход 154 мг (30 %) — метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Найдено, %: С 65.03; Н 5.50; N 10.78; С $_{14}$ Н $_{14}$ N $_{2}$ OS. Вычислено, %: С 65.08; Н 5.46; N 10.84.

2-Пренилсульфанил-6-фенилпиримидин-4(3H)-он (2.20с).

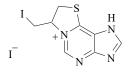


Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 157–158 °С. Выход 170 мг (31 %) – метод А. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.9. Найдено, %: С 66.22; Н 5.84; N 10.20; $C_{15}H_{16}N_{2}OS$. Вычислено, %: С 66.17; Н 5.88; N 10.29.

Метод Ж. Общая методика иодирования. К раствору алкенил(пропаргил) азинов в 5—10 мл растворителя (CH₂Cl₂, CHCl₃, диэтилового эфира, изопропилового спирта, уксусной кислоты, ацетона) при перемешивании прибавляют раствор I_2 в 5 мл того же растворителя. Смесь выдерживают 24—48 ч при комнатной температуре. Растворитель испаряют, остаток обрабатывают раствором NaI в ацетоне. Выпавший желтый осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Метод И. Общая методика бромирования. К раствору алкенил(пропаргил)азинов в 5–10 мл растворителя (CH₂Cl₂, CHCl₃, уксусной кислоты) при перемешивании прибавляют раствор Br₂ в 5 мл того же растворителя при охлаждении льдом в течение 10 мин. Смесь выдерживают 24–48 ч при комнатной температуре. Растворитель испаряют, остаток обрабатывают ацетоном. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

Иодид 7-иодметил-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.23а).



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 96 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2а** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 48 ч. Желтого порошок, выход 201 г (90 %). Т.пл. 203–204 °C (лит. 223–225 [110], 204 [32]). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в

таблице 2.11.

Бромид 7-бромметил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (2.23b).

$$\begin{array}{c|c} Br & & H \\ & + N & N \\ Br & & N \end{array}$$

Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 96 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2a** в 5 мл $CHCl_3$ в течение 24 ч. Белый порошок, выход 123 мг (70 %). Т.пл. 190–191°C (лит. 191 [32]). Спектр $SMP^{-1}H$, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11.

Хлорид 7-(хлорметил)-7,8-дигидро-1*H*-тиазоло[2,3-*i*]пуриния (2.23c) и 6-(2,3-дихлорпропилсульфанил)пурин (2.24a).

К раствору 96 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2а** в 5 мл СНС l_3 при перемешивании прибавляют раствор Cl_2 в 5 мл СС l_4 при охлаждении льдом в течение 10 мин. Смесь выдерживают 48 ч при комнатной температуре. Выпавший

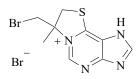
осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Желтое масло, выход 60 мг. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11.

Иодид 7-иодметил-7-метил-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (2.23d).

Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 103 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый порошок, выход 111 мг (48 %). Т.пл. 139–140 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11.

Спектр ЯМР 13 С, δ , м.д.: 13.96 (CH₃), 25.62 (CH₂I), 31.29 (SCH₂), 43.10 (С⁷), 128.17 (С^{9b}), 143.71 (С⁵), 155.26 (С²), 155.90 (С^{3a}), 172.47 (С^{9a}). Найдено, %: С 23.47; Н 2.17; N 12.21. С₉H₁₀I₂N₄S. Вычислено, %: С 23.50; Н 2.19; N 12.18.

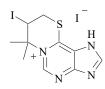
Бромид 7-бромметил-7-метил-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.23е).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 103 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Белые кристаллы, выход 119 мг (65%). Т.пл. 230–233 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице

2.11. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=N), 1446 (S-CH₂), 1068 (C-Br), 686 (C-Br), 615 (C-S). Найдено, %: С 29.49; Н 2.76; N 15.21. С₉H₁₀Br₂N₄S. Вычислено, %: С 29.53; Н 2.75; N 15.30.

Иодид 8-иод-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i***]пуриния (2.28а).**



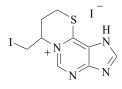
Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 110 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2с** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 145 мг (61 %). Т.пл. 284–285 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.15. Найдено, %: С 25.31; Н 2.56; N 11.85. $C_{10}H_{22}I_2N_4S$. Вычислено, %: С 25.33; Н

2.55; N 11.82.

Бромиды 8-бром-7,7-диметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (2.28b) и 6-(2,3-дибром-3-метилбутил)сульфанилпурин (2.24b).

Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 110 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2с** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход смеси 124 мг. Спектры ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведены в таблице 2.15.

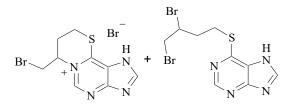
Иодид 7-иодметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i***]пуриния (2.28с).**



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 103 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2d** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый порошок, выход 103 мг (45 %). Т.пл. 192–193 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.15. Найдено, %: С 23.52; Н 2.20; N 12.15. С₉Н $_{10}$ I $_{2}$ N $_{4}$ S. Вычислено, %: С 23.50; Н

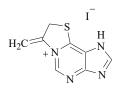
2.19; N 12.18.

Бромид 7-бромметил-1,7,8,9-тетрагидро[1,3]тиазино[2,3-*i*]пуриния (2.28d) и 6-(3,4-дибромбутилсульфанил)пурин (2.24c).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 103 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2d** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 24 ч. Желтый порошок, выход смеси 167 мг. Спектры ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведены в таблице 2.15.

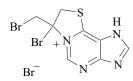
Иодид 7-метилен-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.27а).



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 136 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2e** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Белый порошок, выход 122 мг (77 %). Т.пл. 236–238 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 1616 (C=N), 1521 (C=N), 1463 (CH₂), 1435 (S-CH₂), 638 (C-S). Найдено,

%: С 30.26; Н 2.24; N 17.53. С $_8$ Н $_7$ IN $_4$ S. Вычислено, %: С 30.20; Н 2.22; N 17.61.

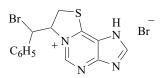
Бромид 7-бром-7-(бромметил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (2.23f).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 136 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2e** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый порошок, выход 160 мг (71 %). Т.пл. 150–151 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11

Найдено, %: С 22.28; Н 1.60; N 12.95. $C_8H_7Br_3N_4S$. Вычислено, %: С 22.30; Н 1.64; N 13.00.

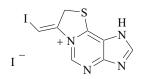
Бромид 7-(бром(фенил)метил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.23g).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 134 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2f** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Белый порошок, выход 150 мг (70 %). Т.пл. 128-130 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в

таблице 2.15. Найдено, %: С 39.30; Н 2.82; N 13.05. $C_{14}H_{12}Br_2N_4S$. Вычислено, %: С 39.27; Н 2.83; N 13.09.

Иодид (E)-7-(иодметилен)-7,8-дигидротиазоло[2,3-i]пуриния (2.27c).

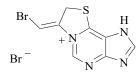


Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 95 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2g** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 133 мг (60 %). Т.пл. 250–254 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице

2.16. Спектр ЯМР 13 С, δ , м.д.: 39.73 (SCH₂), 75.47 (CHI), 126.67 (С 9b), 141.28 (С 7), 142.58 (С 5),

149.79 (C²), 151.22 (C^{3a}), 159.27 (С^{9a}). Найдено, %: С 21.61; Н 1.38; N 12.65. С₈H₆I₂N₄S. Вычислено, %: С 21.64; Н 1.36; N 12.62.

Бромид (E)-7-(бромметилен)-7,8-дигидротиазоло[2,3-i]пуриния (2.27b).

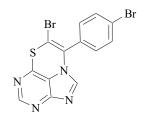


Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 95 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2g** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый порошок, выход 109 мг (62%). Т.пл. 137-139 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице

2.16. Найдено, %: С 27.49; Н 1.75; N 16.00. С $_8$ Н $_6$ Вг $_2$ N $_4$ S. Вычислено, %: С 27.45; Н 1.73; N 16.01.

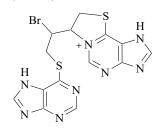
8-Бром-7-(4-бромфенил)-[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин (2.29b).

Br



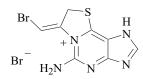
Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 175 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2h** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Коричневый порошок, выход 119 мг (58 %). Т.пл. > 300 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.18. Найдено, %: С 38.15; Н 1.45; N 13.59. $C_{13}H_6Br_2N_4S$. Вычислено, %: С 38.07; Н 1.47; N 13.66.

Бромид 7-(2-((пурин-6-ил)сульфанил)-1-бромэтил)-7,8-дигидротиазоло[2,3-*i*]пуриния (2.23h).



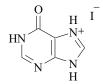
Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 178 мг (0.5 ммоль) соединения **2.4** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Белый порошок, выход 160 мг (44 %). Т.пл. 224–225 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.15. Найдено, %: С 32.55; H 2.32; N 21.64. $C_{14}H_{12}Br_2N_8S$. Вычислено, %: С 32.57; H 2.34; N 21.71.

Бромид (7E)-5-амино-7-(бромметилен)-7,8-дигидротиазоло[2,3-i]пуриния (2.23d).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 103 мг (0.5 ммоль) соединения **2.6c** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый порошок, выход 91 мг (50 %). Т.пл. 181–182 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице

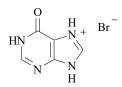
2.16. Найдено, %: С 26.35; Н 1.95; N 19.10. С $_8$ Н $_7$ Вг $_2$ N $_5$ S. Вычислено, %: С 26.32; Н 1.93; N 19.18. Иодид 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния (2.25b).



К раствору 96 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2а** в 5 мл иодоводородной кислоты добавляли 0.1 мл 30 %-ной перекиси водорода. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, растворяли в ацетоне, добавляли NaI и снова отфильтровывали. Вещество выделяют в виде белых кристаллов. Т.пл. 300–305

°С. Выход 66 мг (50 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 8.27 с (1H, H 2), 9.19 с (1H, H 8).

Бромид 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния (2.25с).

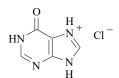


К раствору 96 мг (0.5 ммоль) соединения ${\bf 2.2a}$ в 5 мл бромоводородной кислоты добавляли 0.1 мл 30 %-ной перекиси водорода. Через 24 ч образовавшийся осадок обрабатывали ацетоном и снова отфильтровывали.

Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 70 мг (65 %). Спектр

ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 7.48 c (1H, NH), 7.80 c (1H, NH), 8.14 c (1H, H 2), 8.82 c (1H, H 8). ИКспектр, v, см $^{-1}$: 2767 (NH $^{+}$), 1579 (NH $^{+}$), 1516 (NH $^{+}$), 1678 (C=O).

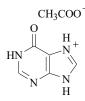
Хлорид 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния (2.25а).



К раствору 96 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2а** в 5 мл соляной кислоты добавляли 0.1 мл 30 %-ной перекиси водорода. Через 24 ч образовавшийся осадок обрабатывали ацетоном и снова отфильтровывали. Вещество

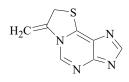
выделяют в виде белых кристаллов. Т.пл. 248–250 °C. Выход 45 мг (52 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 8.27 с (1H, H 2), 9.18 с (1H, H 8). ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 2765 (NH $^{+}$), 1579 (NH $^{+}$), 1514 (NH $^{+}$), 1676 (C=O).

Ацетат 6-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пуриния (2.25d).



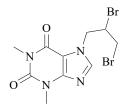
К раствору 40 мг (0.21 ммоль) соединения **2.2а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.05 мл 30 %-ной перекиси водорода. Через 24 ч растворитель испаряют. Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 30 мг (73 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}), δ , м.д.: 8.27 с (1H, H²), 9.18 с (1H, H⁸).

7-Метилен-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пурин (2.27е).



К раствору 100 мг (0.2 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл этилового спирта добавляли 0.03 мл триэтиламина. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывали. Вещество выделяют в виде кристаллов. Т.пл. > 300 °C (лит. > 320 °C [110]. Выход 25 мг (60 %).

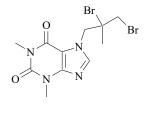
7-(2,3-Дибромпропил)теофиллин (2.32а).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 110 мг (0.5 ммоль) соединения **2.10а** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Оранжевое масло, выход 118 мг (62 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.21. Найдено, %: С 31.57; Н 3.16; N 14.69.

 $C_{10}H_{12}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 31.60; Н 3.18; N 14.74.

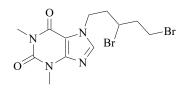
7-(2,3-Дибром-2-метилпропил)теофиллин (2.32b).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.10b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Оранжевое масло, выход 118 мг (60 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Найдено, %: С 33.57; Н 3.56; N 14.19. $C_{11}H_{14}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 33.53; Н 3.58; N

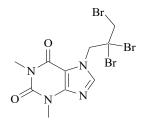
14.22.

7-(3,4-Дибромбутил)теофиллин (2.32d)



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.10d** в 5 мл дихлорметана в течение 24 ч. Вещество **2.32d** представляет собой масло, выход 256 мг (65 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20.

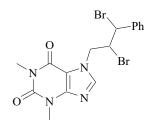
7-(2,2,3-Трибромпропил)теофиллин (2.32е).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 150 мг (0.5 ммоль) соединения **2.10e** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтые кристаллы, выход 93 мг (62 %). Т.пл. 160–162 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.21. Найдено, %: С 26.10; Н 2.45; N 12.15. $C_{10}H_{11}Br_3N_4O_2$. Вычислено, %: С 26.17; Н 2.42; N

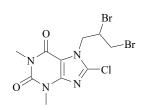
12.21.

7-(2,3-Дибром-3-фенилпропил)теофиллин (2.32с).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 148 мг (0.5 ммоль) соединения **2.10f** в 5 мл хлороформа в течение 48 ч. Белый порошок, выход 96 мг (70 %). Т.пл. 146-148 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.21. Найдено, %: С 42.13; Н 3.54; N 12.28. $C_{16}H_{16}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 42.13; Н 3.54; N 12.28.

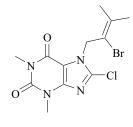
7-(2,3-Дибромпропил)-8-хлортеофиллин (2.33а).



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 127 мг (0.5 ммоль) соединения **2.12a** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Желтые кристаллы, выход 162 мг (78 %). Т.пл. 132–133 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.21. Спектр ЯМР 13 С

(ДМСО- d_6), δ_C , м.д.: 27.72 (N 1 CH $_3$), 29.57 (N 3 CH $_3$), 34.95 (CH $_2$ Br), 50.37 (CHBr), 50.82 (NCH $_2$), 107.21 (С 5), 138.66 (С 8), 146.90 (С 4), 150.56 (С 2), 153.62 (С 6). Найдено, %: С 28.97; Н 2.70; N 13.51. С $_{10}$ H $_{11}$ Br $_2$ CIN $_4$ O $_2$. Вычислено, %: С 28.98; Н 2.67; N 13.52.

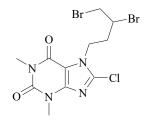
7-(2-Бром-3-метилбут-2-енил)-8-хлортеофиллин (2.35)



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 141 мг (0.5 ммоль) соединения **2.12с** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Белый порошок, выход 130 мг (72 %). Т.пл. 165–166 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.21. Спектр ЯМР 13 С (ДМСО- d_6), δ_C , м.д.: 27.35 (ССН₃), 27.55 (ССН₃), 27.73 (N 1 CH₃), 29.56 (N 3 CH₃),

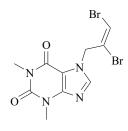
48.46 (NCH₂), 107.19 (C⁵), 113.46 (=CBr), 138.49 (= \underline{C} (CH₃)₂), 138.80 (C⁸), 146.86 (C⁴), 150.57 (C²), 153.58 (C⁶). Найдено, %: C 39.88; H 3.93; N 15.47. C₁₂H₁₄BrClN₄O₂. Вычислено, %: C 39.86; H 3.90; N 15.49.

7-(3,4-Дибромбутил)-8-хлортеофиллин (2.33b).



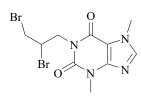
Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 134 мг (0.5 ммоль) соединения **2.12d** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Белый порошок, выход 170 мг (80 %). Т.пл. 131–133 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Найдено, %: С 30.82; Н 3.09; N 13.05. $C_{11}H_{13}Br_2ClN_4O_2$. Вычислено, %: С 30.83; Н 3.06; N 13.07.

7-(2,3-Дибромаллил) теофиллин



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 109 мг (0.5 ммоль) соединения **2.12g** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Оранжевые кристаллы, выход 132 мг (70 %). Т.пл. 176–177 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.20. Найдено, %: С 31.79; Н 2.70; N 14.77. $C_{10}H_{10}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 31.77; Н 2.67; N 14.82.

1-(2,3-Дибромпропил)теобромин (2.37а).

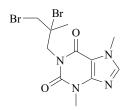


Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 110 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14а** в 5 мл хлороформа в течение 48 ч. Желтое масло, выход 137 мг (72 %). Спектр ЯМР 1 H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.22. Найдено, %: С 31.57; H 3.17; N 14.77. $C_{10}H_{12}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 31.60; H 3.18; N 14.74.

Бромиды 6-(бромметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1H-оксазоло[3,2-a]пуриния (2.38а) и 8-(бромметил)-1,4,8-триметил-5-оксо-3а,4,5,7,8,9b-гексагидро-1H-оксазоло[2,3-i]пуриния (2.39).

- Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 48 ч. Желтое масло, выход смеси 69 мг (35 %). Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 48 ч. Желтое масло, выход смеси бромидов в соотношении 1.57:1 69 мг (35 %).
- Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 48 ч. Желтое масло, выход смеси 69 мг (35 %). Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 48 ч. Выход смеси бромидов в соотношении 1:0.95 138 мг (70 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.22.

1-(2,3-Дибром-2-метилпропил)теобромин (2.37b).



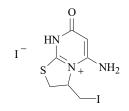
Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 48 ч. Желтое масло, выход 77 мг (39 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.22. Найдено, %: С 33.51; Н 3.59; N 14.19. $C_{11}H_{14}Br_2N_4O_2$. Вычислено, %: С 33.53; Н 3.58; N 14.22.

Иодид 6-(иодметил)-1,4,6-триметил-9-оксо-3а,4,6,7,9,9а-гексагидро-1*H*-оксазоло[3,2-*a*]- пуриния (2.38b).

Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.14b** в 5 мл хлороформа в течение 48 ч. Светло-желтый порошок, выход 146 мг (60 %). Т.пл. 97–98 °C. Спектр ЯМР ¹Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.22. ИК-спектр, v, см⁻¹: 1720 (C=O), 1670 (C=C), 1581 (C=N),

1076 (C-O-C), 941 (C-O-C), 486 (C-I).

Иодид 5-амино-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-а] пиримидиния (2.49а)

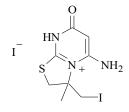


- Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 100 мг (46 %).
- Исходя из 5 мл HI, 0.2 мл 30 % раствора H_2O_2 и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 129 мг (59 %). Т.пл. 178–179 °C (лит. 177–178 °C [161]). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23.

Бромид 5-амино-6-бром-3-бромметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-а] пиримидиния (2.49b)

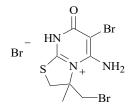
Исходя из 0.052 мл Br₂ (1 ммоль) и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Желтый осадок, выход 64 мг (30 %). Т.пл. >310 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25.

5-амино-3-метил-3-иодметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-а]пиримидиния Иодид (2.49c)



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 99 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 115 мг (51 %), т.пл. 181–182 °С (лит. 182–183 °С [161]). Спектр ЯМР ¹Н, (ДМСО d_6) приведен в таблице 2.25

5-амино-6-бром-3-метил-3-бромметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-Бромид *а*]пиримидиния (2.49d)

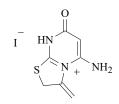


Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 99 мг (0.5 ммоль) соединения ${\bf 2.18b}$ в 5 $_{\rm S}^{\rm HN}$ мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Выход 74 мг (34 %), т.пл. >310 °C. $_{\rm S}^{\rm N}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$ Спектр ЯМР $^{\rm 1}$ Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25.

Бромид 6-амино-4-бромметил-8-оксо-3,4,8,9-тетрагидро-2H-пиримидо[2,1-b][1,3]тиазиния (2.53)

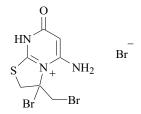
Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 99 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18d** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Выход 104 мг (58 %), т.пл. >310 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.25.

Иодид 5-амино-3-метилен-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-а] пиримидиния (2.51а)



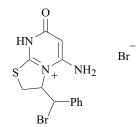
Исходя из 155 мг I_2 (0.6 ммоль) и 80 мг (0.3 ммоль) соединения **2.18е** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Коричневое масло, выход 55 мг (60 %). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.25.

Бромид 5-амино-3-бром-3-бромметил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (2.49e)



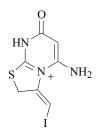
Исходя из 0.032 мл Br₂ (0.6 ммоль) и 80 мг (0.3 ммоль) соединения **2.18e** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 80 мг (63 %), т.пл. (с разл.) > 300 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.25.

Бромид 5-амино-3-(бром(фенил)метил)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*а*]пиримидиния (2.49f)



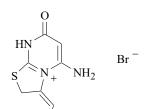
Исходя из 0.032 мл Br_2 (0.6 ммоль) и 78 мг (0.3 ммоль) соединения **2.18f** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 78 мг (62 %), т.пл. (с разл.) 111–112 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25.

Иодид (E)-5-амино-3-(иодметилен)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (2.51b)



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 91 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 111 мг (51 %). Т.пл. 184–186 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. Найдено, %: С 19.30; Н 1.60; N 9.67. $C_7H_7N_3OSI_2$. Вычислено, %: С 19.33; Н 1.62; N 9.66.

Бромид (E)-5-амино-3-бромметилен-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (2.51c)



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 91 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл хлороформа в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 94 мг (55%). Т.пл. 169-170 °C.

2-Пропаргилсульфанил-6-амино-5-бромпиримидин-4(3H)-он (2.18i)

HN Br

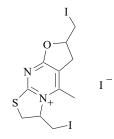
К раствору 125 мг (0.69 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл CH_2Cl_2 добавляют раствор 123 мг (0.69 ммоль) NBS в 2 мл CH_2Cl_2 , полученную смесь перемешивают в течение 2.5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и

высушивают. Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 111–113 °C. Выход 117 мг (65 %). Найдено (%): C, 32.30; H, 2.37; N, 16.11. $C_7H_6BrN_3OS$. Вычислено (%):C, 32.32; H, 2.33; N, 16.15.

Иодид (E)-5-амино-6-бром-3-(иодметилен)-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (2.51e)

Исходя из 178 мг I_2 (0.7 ммоль) и 91 мг (0.35 ммоль) соединения **2.18i** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 48 ч. Коричневый порошок, выход 55 мг (36 %), т.пл. 259–262 °C. Спектр ЯМР 1 Н, δ , м.д.: 4.78 с (2H, SCH₂), 7.24 с (1H, CHBr), 6.98 с (1H, NH), 7.11 с (2H, NH₂). Найдено (%): C, 16.39; H, 1.20; N, 8.13. $C_7H_6BrI_2N_3OS$. Вычислено (%): C, 16.36; H, 1.18; N, 8.18.

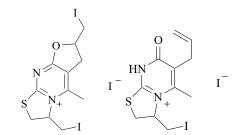
Иодид 3,7-бис(иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидиния



Исходя из 57 мг I_2 (0.23 ммоль) и 50 мг (0.23 ммоль) соединения **2.22а** в 5 мл диэтилового эфира в течение 48 ч при -10 °C. Коричневый порошок, выход 55 мг (40 %). Т.пл. 78–80 °C. Найдено (%): C, 21.97; H, 2.17; N, 4.63. $C_{11}H_{13}I_3N_2OS$. Вычислено (%): C, 21.95; H, 2.18; N, 4.65.

Иодиды а]пиримидиния а]пиримидиния

3,7-бис (иодметил)-5-метил-2,3,6,7-тетрагидрофуро [2,3-d] тиазоло [3,2-d0 б-аллил-3-иодметил-5-метил-7-оксо-2,3,7,8-тетрагидротиазоло [3,2-d1 гиазоло [3,2-d2 гидротиазоло [3,2-d3 гидротиазоло [3,2-d4 гидротиазоло [3,2-d5 гидротиазоло [3,2-d6 гидротиазоло [3,2-d7 гидротиазоло [3,2-d8 гидротиазоло [3,2-d8 гидротиазоло [3,2-d9 гидротиазоло



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 111 мг (0.5 ммоль) соединения **2.22а** в 5 мл дихлорметана в течение 48 ч. Желтое масло, выход смеси 300 мг, соотношение 1.5:1.

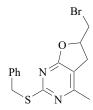
2-Бензилсульфанил-6-иодметил-4-метил-5,6-дигидрофуро[2,3-d]пиримидин (2.54а)

Ph N

Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 100 мг (0.37 ммоль) соединения **2.22g** в 5 мл изопропилового спирта в течение 48 ч. Желтые кристаллы, выход 52 мг (71 %). Т.пл. 116–118 °C. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3057 (ар. С-Н), 1583 (ар.С-С), 1421 (S-CH₂), 1062 (C-O-C), 918 (C-O-C), 636 (C-S), 460 (C-I). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm отн.}$,

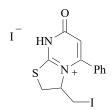
%): 398 (40.7) $[M]^+$, 276 (5.2) $[M-C_7H_7S]^+$, 272 (13.4), 271 (67.7) $[M-I]^+$, 239 (6.8), 238 (38.3), 237 (5.3), 223 (11.6), 148 (8.7) $[M-C_7H_8S-HI]^+$, 122 (11.0), 121 (17.8), 108 (5.5), 107 (18.1), 106 (5.8), 94 (7.2), 92 (10.7), 91 (100) $[CH_2Ph]^+$, 89 (6.0), 86 (6.9), 81 (6.4), 80 (6.9), 79 (17.4), 78 (9.2), 77 (21.0) $[Ph]^+$, 67 (8.6), 66 (5.4), 65 (35.5), 63 (5.8), 53 (18.4), 52 (8.5), 51 (10.3), 45 (10.5), 42 (7.6), 41 (8.1), 39 (14.1). Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.26. Найдено (%): C, 45.23; Н, 3.82; N, 7.01. $C_{15}H_{15}IN_2OS$. Вычислено (%): C, 45.24; Н, 3.80; N, 7.03.

2-Бензилсульфанил-6-бромметил-4-метил-5,6-дигидрофуро[2,3-d]пиримидин (2.54b)



Исходя из 0.02 мл Br_2 (0.37 ммоль) и 100 мг (0.37 ммоль) соединения **2.22g** в 5 мл хлороформа в течение 48 ч. Желтое масло, выход 115 мг (89 %). Спектр ЯМР 1 H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.26. Найдено (%): C, 51.32; H, 4.30; N, 7.97. $C_{15}H_{15}BrN_2OS$. Вычислено (%): C, 51.29; H, 4.30; N, 7.98.

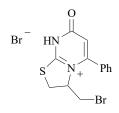
Иодид 3-иодметил-7-оксо-5-фенил-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-a] пиримидиния (2.50b)



Исходя из 254 мг I_2 (1 ммоль) и 122 мг (0.5 ммоль) соединения **2.20а** в 5 мл CH_2Cl_2 в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 87 мг (35 %). Выход 0.174 г (35 %), т.пл. 95–110 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. Найдено (%): C, 31.29; H, 2.38; N, 5.67. $C_{13}H_{12}I_2N_2OS$.

Вычислено (%): С, 31.35; Н, 2.43; N, 5.62.

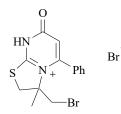
Бромид 6-бром-3-бромметил-7-оксо-5-фенил-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2-*a*]пиримидиния (2.50a)



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 122 мг (0.5 ммоль) соединения **2.20а** в 5 мл $CHCl_3$ в течение 24 ч. Желтый осадок, выход 61 мг (30 %), т.пл. (с разл.) 238–240 °C. Спектр ЯМР 1 H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. Спектр ЯМР 1 H, δ , м.д.: 3.27-3.36 м (2H, SCH_2), 3.94 м (2H, CH_2Br), 5.12 м

 $(1H, H^3)$, с 5.85 $(1H, H^6)$, 7.59 м $(5H, H_{apom})$. Найдено (%): С 38.57; H 2.95; N 6.99. С₁₃H₁₂Br₂N₂OS. Вычислено (%): С 38.61; H 2.97; N 6.93.

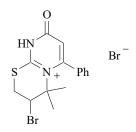
Бромид 3-бромметил-3-метил-7-оксо-5-фенил-2,3,7,8-тетрагидротиазоло[3,2- *а*]пиримидиния (2.50c)



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 129 мг (0.5 ммоль) соединения **2.20b** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 67 мг (32 %), т.разл. 217–220 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. Выход 0.06 г (14 %). Найдено (%): С 40.25; Н 3.42; N 6.64.

 $C_{14}H_{14}Br_2N_2OS$. Вычислено (%): С 40.21; Н 3.37; N 6.70.

Бромид 3-бром-4,4-диметил-6-фенил-8-оксо-2,3-дигидропиримидо[2,1-*b***][1,3]тиазиния (2.52)**



Исходя из 0.052 мл Br_2 (1 ммоль) и 136 мг (0.5 ммоль) соединения **2.20с** в 5 мл $CHCl_3$ в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 56 мг (26 %), т.пл. 215–216 °C. Спектр $SMP^{-1}H$, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. Найдено (%): С 41.61; H, 3.68; N, 6.45. $C_{15}H_{16}Br_2N_2OS$. Вычислено (%): С, 41.69; H, 3.73; N, 6.48.

Иодид

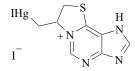
6,6'-(фенилметилен)бис(5-амино-3-(иодометил)-7-оксо-2,3,7,8-

тетрагидротиазоло[3,2-а]пиримидиния (2.48)

Исходя из 102 мг I_2 (0.4 ммоль) и 45 мг (0.1 ммоль) соединения **2.44а** в 5 мл уксусной кислоты в течение 24 ч. Светло-желтый порошок, выход 30 мг (32 %), т.пл. 219–220 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23.

Метод П. Взаимодействие с солями ртути. К раствору алкенил(пропаргил) азинов в 5—10 мл растворителя (изопропилового, метилового, этилового спирта) при перемешивании прибавляют раствор HgHal $_2$ (где Hal = Cl, Br, I) в 5 мл того же растворителя. Смесь выдерживают 24—168 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

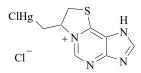
Иодид 7-иодмеркурометил-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.23j)



Исходя из 213 мг HgI_2 (0.47 ммоль) и 90 мг (0.47 ммоль) соединения **2.2а** в 10 мл этилового спирта в течение 72 ч. Желтый порошок, выход 60 мг (55 %). Т.пл. 124–125 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в таблице

2.17. ИК-спектр, v, см $^{-1}$: 1604 (C=N), 1521 (C=N), 1456 (CH₂), 1436 (S-CH₂), 711 (CH₂), 648 (C-S). Найдено, %: С 14.84; Н 1.23; N 8.60. С $_8$ Н $_8$ Н $_9$ І $_2$ N $_4$ S. Вычислено, %: С 14.86; Н 1.25; N 8.66. M 646.64.

Хлорид 7-хлормеркурометил-7,8-дигидротиазоло[2,3-і]пуриния (2.23і)



Исходя из 197 мг $HgCl_2$ (0.72 ммоль) и 70 мг (0.36 ммоль) соединения **2.2а** в 10 мл метилового спирта в течение 96 ч. Белый порошок, выход 60 мг (55 %). Т.пл. 174–175 °C. Спектр ЯМР 1 Н, (ДМСО- d_6) приведен в

таблице 2.17. Найдено, %: С 20.75; Н 1.70; N 12.00. С₈H₈Cl₂HgN₄S. Вычислено, %: С 20.72; Н 1.74; N 12.08. M 463.74.

Хлорид (E)-5-амино-3-(хлормеркурометилен)-7-оксо-7,8-дигидротиазоло[3,2-a]пиримидиния (2.51d)

Исходя из 163 мг $HgCl_2$ (0.6 ммоль) и 54 мг (0.3 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл изопропилового спирта в течение 48 ч. Белые кристаллы, выход 100 мг (46 %). Т.пл. 104–107 °C. Спектр ЯМР ¹H, (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.25. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3402 (NH₂), о.с 1645 (C=O), 1427 (S-CH₂), 813 (C=C), 630 (C-S). Найдено, %: С 18.60; H 1.55; N 9.21.

С₇H₇Cl₂HgN₃OS. Вычислено, %: С 18.57; Н 1.56; N 9.28.

Метод Р. Взаимодействие с азотистой кислотой. К раствору алкенил(пропаргил, бензил) сульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она в уксусной кислоте добавляли раствор нитрита натрия в 1 мл воды и перемешивали в течение 2 ч, после испарения растворителя промывали осадок водой.

Метод С. Восстановление нитрозо-группы дитионитом натрия. К раствору 2-алкенил(пропаргил) сульфанил-5-нитрозо-6-аминопиримидин-4(3H)-она в этиловом спирте добавляли раствор дитионита натрия в воде и перемешивали в течение 2 ч, отфильтровывали образовавшийся осадок.

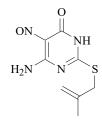
Метод Т. Общая методика синтеза 5,5'-(арилметилен) *бис* (6-аминопиримидин-4(3*H*)-онов). К раствору алкенил(пропаргил) азинов или 6-аминоурацил-2-тиона в 5 мл ледяной уксусной кислоты добавляли раствор бензальдегида, 4,4-диметиламинобензальдегида или 3,4-диметоксибензальдегида в 5 мл ледяной уксусной кислоты и оставляли на 48 часов. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

2-Аллилсульфанил-6-амино-5-нитрозопиримидин-4(3H)-он (2.40b)

ON NH H₂N N Исходя из 104 мг NaNO₂ (1.5 ммоль) и 183 мг (1 ммоль) соединения **2.18a** в 10 мл уксусной кислоты. Зелёно-голубой порошок, выход 91 мг (43 %) — метод Р. Т.пл. 173 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.24. ИК спектр, v, см–1: 3303 с

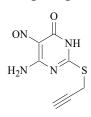
 (NH_2) , о.с 1692 (C=O), 1559 (N=O), 1462 (S-CH₂), 1389 (=CH), 1256 (N=O), 965 (=CH), 653 (C-S). Найдено, %: С 39.65; Н 3.79; N 26.44. С₇H₈N₄O₂S. Вычислено, %: С 39.61; Н 3.80; N 26.40.

2-Металлилсульфанил-6-амино-5-нитрозопиримидин-4(3H)-он (2.40с)



Исходя из 104 мг NaNO₂ (1.5 ммоль) и 197 мг (1 ммоль) соединения **2.18b** в 10 мл уксусной кислоты. Зелёный порошок, выход 130 мг (58 %) — метод Р. Т.пл. 109—112 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.25. Найдено, %: С 42.45; Н 4.46; N 24.73. С₈Н₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: С 42.47; Н 4.45; N 24.76.

2-Пропаргилсульфанил-6-амино-5-нитрозопиримидин-4(3H)-он (2.40а)



Исходя из 104 мг NaNO₂ (1.5 ммоль) и 181 мг (1 ммоль) соединения **2.18g** в 10 мл уксусной кислоты. Голубой порошок, выход 160 мг (76 %) — метод Р. Т.пл. 181—183 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.25. ИК-спектр, ν , см $^{-1}$: 3280 (NH₂), 3222

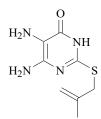
с. (\equiv CH), 2100 (C \equiv C), о.с 1696 (C \equiv O), 1559 (N \equiv O), 1437 (S-CH₂), 1384 (\equiv CH), 1253 (N \equiv O), 693 (\equiv CH), 630 (C-S). Найдено, %: С 39.97; Н 2.86; N 26.69. С₇H₆N₄O₂S. Вычислено, %: С 39.99; Н 2.88; N 26.65.

2-Аллилсульфанил-5,6-диаминопиримидин-4(3*H*)-он (2.41b)

Исходя из 348 мг $Na_2S_2O_4$ (2 ммоль) и 106 мг (0.5 ммоль) соединения **2.40b** в 10 мл этилового спирта. Светло-желтый порошок, выход 40 мг (40 %) – метод С. Т.пл. 173–174 °C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23. ИК спектр, v, см–1: 3358 с (NH₂), о.с 1643 (C=O), 1465 (S-CH₂), 1417

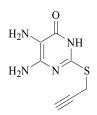
(=CH), 962 (=CH), 636 (C-S). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 198 [M]^{+•} (100.0), 183 [M–CH₃]⁺ (29.2), 165 [M–SH]⁺ (61.4), 157 [M–C₃H₅]⁺ (40.9), 129 (7.7), 112 (12.1), 100 (11.6), 98 [M–SC₃H₄–CO]^{+•} (63.7), 95 (8.4), 86 (24.9), 85 (43.4), 83 (23.4), 81 (14.9), 73 [SC₃H₅]⁺ (18.9), 71 (73.7), 70 (44.9), 69 (30.0), 68 (18.8), 60 (53.5), 57 (33.5), 56 (27.4), 55 (68.7), 53 (18.4), 45 (36.2), 44 (79.8), 43 (93.0), 42 (22.2), 41 [C₃H₅]⁺ (78.1), 39 (52.1), Найдено, %: C 42.45; H 5.10; N 28.20. C₇H₁₀N₄OS. Вычислено, %: C 42.41; H 5.08; N 28.26.

2-Металлилсульфанил-5,6-диаминопиримидин-4(3H)-он (2.41c)



Исходя из 348 мг $Na_2S_2O_4$ (2 ммоль) и 113 мг (0.5 ммоль) соединения **2.40c** в 10 мл этилового спирта. Светло-желтое масло, выход 48 мг (45 %) — метод С. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 42.45; Н 5.10; N 28.20. $C_7H_{10}N_4OS$. Вычислено, %: С 42.41; Н 5.08; N 28.26.

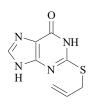
2-Пропаргилсульфанил-5,6-диаминопиримидин-4(3H)-он (2.41a)



Исходя из 348 мг $Na_2S_2O_4$ (2 ммоль) и 105 мг (0.5 ммоль) соединения **2.40а** в 10 мл этилового спирта. Светло-желтый порошок, выход 70 мг (71 %) — метод С. Т.пл. 174–175 °C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 196 $[M]^{+\bullet}$ (6.5), 141 (5.4), 93 (10.1), 92 (9.8), 91

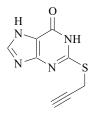
 $[C_5H_3N_2]^+$ (100.0), 90 (8.5), 71 $[SC_3H_3]^+$ (6.7), 62 (5.9), 61 (13.6), 60 (96.3), 59 (28.3), 58 (12.1), 57 (5.4), 55 (6.9), 48 (7.0), 47 (8.2), 46 (6.8), 45 (13.9), 44 (19.4), 43 (55.2), 42 (20.1), 41 $[C_2H_3N]^{+\bullet}$ (8.2), 39 $[C_3H_3]^+$ (7.3). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3454 (NH₂), 3375 (NH₂), 3275 с. (\equiv CH), 2104 (C \equiv C), о.с 1632 (C=O), 1427 (S-CH₂), 1271 (\equiv CH), 679 (\equiv CH), 632 (C-S). Найдено, %: С 42.86; H 4.12; N 28.52. $C_7H_8N_4OS$. Вычислено, %: С 42.84; H 4.11; N 28.55.

2-(Аллилсульфанил)пурин-6-он (2.42b)



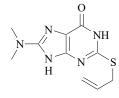
Раствор 85 мг (0.43 ммоль) соединения **2.41b** в 5 мл НСООН нагревали на водяной бане в течение 1 часа, оставили при комнатной температуре на 24 часа. Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 30 мг (34 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23.

2-(Пропаргилсульфанил)пурин-6-он (2.42а)



Раствор 80 мг (0.41 ммоль) соединения **2.41а** в 5 мл НСООН нагревали на водяной бане в течение 1 часа, оставили при комнатной температуре на 24 часа. Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 25 мг (30 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23.

2-Аллилсульфанил-8-диметиламинопурин-6(7H)-он (2.43)



К раствору 212 мг (1 ммоль) соединения **2.40b** в 5 мл ДМФА при 0 °C прибавляли 0.1 мл (1 ммоль) POCl₃, смесь нагревали м обратным холодильником в течение 1 часа, оставили при комнатной температуре на 24 часа. Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 85 мг (34 %). Спектр

ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23.

5,5'-(Фенилметилен) δuc (6-амино-2-меркаптопиримидин-4(3H)-он) (2.44d)

Исходя из 0.04 мл бензальдегида (0.36 ммоль) и 114 мг (0.71 ммоль) моногидрата 6-аминоурацил-2-тиона **2.17** в 3 мл концентрированной уксусной кислоты. Светло-желтый порошок, выход 70 мг (52 %) — метод Т. Т.пл. 279—280 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 48.20; Н 3.79; N 22.35. $C_{15}H_{14}N_{6}O_{2}S_{2}$.

Вычислено, %: С 48.11; Н 3.77; N 22.44.

5,5'-((4-Диметиламино)фенилметилен) δuc (6-амино-2-меркаптопиримидин-4(3H)-он) (2.45d)

Исходя из 54 мг 4,4-диметиламинобензальдегида (0.36 ммоль) и 114 мг (0.71 ммоль) моногидрата 6-аминоурацил-2-тиона **2.17** в 3 мл ледяной уксусной кислоты. Светло-желтый порошок, выход 72 мг (43 %) — метод Т. Т.пл. 280–281 °C. Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 48.95; Н 4.63; N 23.41. С₁₇H₁₉N₇O₂S₂. Вычислено, %: С 48.90; Н 4.59; N 23.48.

5,5'-(Фенилметилен) δuc (2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.44a)

Исходя из 0.026 мл бензальдегида (0.25 ммоль) и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Бежевый порошок, выход 82 мг (72 %) — метод Т. Т.пл. 279—282 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.27. Найдено, %: С 55.52; Н 4.86; N 18.45. $C_{21}H_{22}N_{6}O_{2}S_{2}$. Вычислено, %: С 55.49; Н 4.88; N 18.41.

5,5'-((4-Диметиламино)фенилметилен) δuc (2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.45a)

Исходя из 37 мг 4,4-диметиламинобензальдегида (0.25 ммоль) и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Голубой порошок, выход 108 мг (87 %) — метод Т. Т.пл. 267–268 °C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3337 (NH₂), 3180 (NH₂), 3084 (=CH₂), 1608 (C=O), 1568 (ар. C-C), 1492 (ар. C-C), 1441 (S-CH₂), 794 (ар. C-C), 596 (C-S). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С

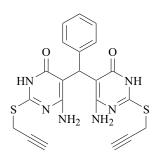
55.45; H 5.51; N 19.62. С₂₃H₂₇N₇O₂S₂. Вычислено, %: С 55.51; H 5.47; N 19.70.

5,5'-(Фенилметилен) δuc (2-металлилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.44c)

Исходя из 0.026 мл бензальдегида (0.25 ммоль) и 99 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18b** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Бежевый порошок, выход 90 мг (75 %) — метод Т. Т.пл. 251–254 °C. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3178 (NH₂), 3082 (=CH₂), 3026 (ар. C-H), 1687 (C=C), 1614 (C=O), 1562

(ар. С-С), 1492 (ар. С-С), 1440 (S-СН₂), 588 (С-S). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.24. Найдено, %: С 55.45; Н 5.51; N 19.62. С₂₃Н₂₇N₇O₂S₂. Вычислено, %: С 55.51; Н 5.47; N 19.70.

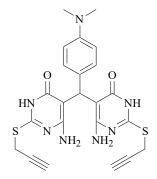
5,5'-(Фенилметилен) δuc (2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.44b)



Исходя из 0.026 мл бензальдегида (0.25 ммоль) и 91 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Бежевый порошок, выход 105 мг (93 %) — метод Т. Т.пл. 225–226 °C. ИК-спектр, v, см⁻¹: 3444 о.с (NH₂), 3342 о.с (NH₂), 3184 (NH₂), 3292 (\equiv CH), 3026 (ар. C-H), 1614 (C=O), 1568 (ар. C-C), 1494 (ар. C-C), 1440 (S-CH₂) 1290 (\equiv C-H), 651 (\equiv C-H), 586 (C-S). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6) приведен в таблице

2.23. Данные масс-спектра приведены в таблице 2.24. Найдено, %: С 55.99; Н 4.05; N 18.62. $C_{21}H_{18}N_6O_2S_2$. Вычислено, %: С 55.98; Н 4.03; N 18.65.

5,5'-((4-Диметиламино)фенилметилен) δuc (2-пропаргилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.45b)



Исходя из 37 мг 4,4-диметиламинобензальдегида (0.25 ммоль) и 91 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18g** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Синее масло, выход 92 мг (74 %) — метод Т. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 55.91; Н 4.71; N 19.80. $C_{23}H_{23}N_{7}O_{2}S_{2}$. Вычислено, %: С С 55.96; Н 4.70; N 19.86.

5,5'-((4-Диметиламино)фенилметилен) δuc (2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.45c)

Исходя из 0.026 мл бензальдегида (0.25 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18h** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Голубой порошок, выход 120 мг (80 %) — метод Т. Т.пл. 208–210 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 62.27; Н 5.26; N 16.34. $C_{31}H_{31}N_{7}O_{2}S_{2}$. Вычислено, %: С 62.29; Н 5.23; N 16.40.

5,5'-((3,4-диметоксифенил)метилен) δuc (2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.46a)

Исходя из 42 мг 3,4-диметоксибензальдегида (0.25 ммоль) и 92 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18а** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 98 мг (76 %) — метод Т. Масло. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: 53.72; Н 5.15; N 16.24. $C_{23}H_{26}N_{6}O_{4}S_{2}$. Вычислено, %: C 53.68; Н 5.09; N 16.33.

5,5'-((3,4-диметоксифенил)метилен) δuc (2-бензилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-он) (2.46b)

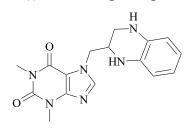
Исходя из 42 мг 3,4-диметоксибензальдегида (0.25 ммоль) и 117 мг (0.5 ммоль) соединения **2.18h** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Бежевый порошок, выход 115 мг (75 %) — метод Т. Т.пл. 272—273 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 60.59; Н 4.93; N 13.64. $C_{31}H_{30}N_{6}O_{4}S_{2}$. Вычислено, %: С 60.57; Н 4.92; N 13.67.

6-Амино-5-(гидрокси(фенил)метил)-2-(2-металлилсульфанил)пиримидин-4(3H)-он (2.47)

Исходя из 0.026 мл бензальдегида (0.25 ммоль) и 50 мг (0.25 ммоль) соединения **2.18b** в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Бежевое масло, выход 45 мг (60 %) — метод Т. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.23. Найдено, %: С 59.33; Н 5.71; N 13.77. $C_{15}H_{17}N_{3}O_{2}S$.

Вычислено, %: С 59.38; Н 5.65; N 13.85.

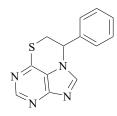
7-((1,2,3,4-Тетрагидрохиноксалин-2-ил)метил)-теофиллин (2.36).



К раствору 300 мг (0.79 ммоль) 7-(2,3-дибромпропил)теофиллина в 10 мл ацетонитрила добавить раствор 85 мг (0.79 ммоль) *о*фенилендиамина в 5 мл ацетонитрила. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке в течение 4 ч. Растворитель испаряли и экстрагировали продукт этиловым спиртом. Вещество

выделяют в виде коричневого масла. Выход 50 мг (20 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.20. Найдено, %: С 57.90; Н 4.84; N 26.90. С $_{15}$ Н $_{15}$ N $_{6}$ О $_{2}$. Вычислено, %: С 57.87; Н 4.86; N 26.99. M 311.32.

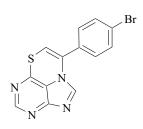
7-Фенил-7,8-дигидро-[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин (2.9b)



К раствору 168 мг (1 ммоль) соединения **2.1** в этаноле добавили 112 мг (2 ммоль) КОН и 264 мг (1 ммоль) дибромстирола, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Отфильтровали образовавшийся осадок, фильтрат испаряли. Вещество выделяют в виде желтого порошка. Т.пл. 198–200 °C. Выход 92 мг (36 %).

Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4.

7-(4-Бромфенил)-[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин (2.29а)



К раствору 174 мг (0.5 ммоль) соединения **2.2h** в ледяной уксусной кислоте добавили несколько капель концентрированной H_2SO_4 , полученную смесь нагревали на водяной бане в течение 6 часов, добавили 0.35 мл уксусного ангидрида, нагревали еще в течение 4 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Вещество выделяют в

виде серого порошка. Т.пл. 215–220 °C. Выход 160 мг (97 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.18.

7,8-Дигидро-[1,4]тиазино[4,3,2-gh]пурин (2.9а)



К раствору 168 мг (1 ммоль) соединения **2.1** в этаноле добавили 112 мг (2 ммоль) КОН и 0.09 мл (1 ммоль) 1,2-дибромэтана, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Отфильтровали образовавшийся

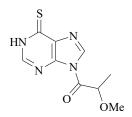
осадок, фильтрат испаряли. Вещество выделяют в виде желтого масла. Выход 55 мг (31 %). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4.

Хлорид 6-аллилсульфанилпуриния (2.26)

Раствор 96 мг (0.5 ммоль) соединения 2.2а в 1 мл соляной кислоты оставили на 24 часа. Отфильтровали образовавшийся осадок. Вещество выделяют в виде белого порошка. Т.пл. 142–143 °C. Выход 90 мг (79 %). Спектр ЯМР

 13 С (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 30.73 (SCH₂), 118.29 (=CH₂), 127.71 (С⁵), 133.59 (=CH), 143.48 (С⁸), 149.82 (С²), 151.83 (С⁴), 157.27 (С⁶). Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.11.

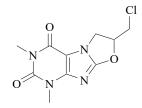
2-Метокси-1-(6-тиоксопурин-9-ил)пропан-1-он (2.10)



К раствору 170 мг (1 ммоль) пурин-6-тиона в 10 мл метанола добавляли 112 мг (2 ммоль) КОН и раствор 0.105 мл (1 ммоль) 2-бромпропионилбромида в 1 мл метанола, перемешивали полученную смесь в течение 8 часов. Отфильтровали полученный осадок, остаток от фильтрата перекристаллизовывали из метанола. Выход 180 мг (76 %), белые

кристаллы, т.пл. 168–170 °C. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6}) приведен в таблице 2.4. Найдено, %: С 45.32; Н 4.24; N 23.45. С $_{9}$ Н $_{10}$ N $_{4}$ О $_{2}$ S. Вычислено, %: С 45.37; Н 4.23; N 23.51.

7-Хлорметил-1,3-диметил-6,7-дигидрооксазоло[2,3-f]пурин-2,4-дион (2.31)



К раствору 215 мг (1 ммоль) 8-хлортеофиллина в 10 мл ДМФА добавляли 138 мг (1 ммоль) безводного K_2CO_3 и нагревали полученную смесь на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения добавляли раствор 0.09 мл (1 ммоль)

1,3-дихлорпропан-2-ола в 5 мл ДМФА. Полученную смесь нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 5 ч. Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат испаряли. Продукт экстрагировали хлороформом, растворитель испаряли. Выход 100 мг (37 %), белый порошок, т.пл. 166–167 °C. [лит. 206–208]. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1710 (C=O), 1655 (C=O), 1078 (C-O-C), 1051 (C-Cl), 966 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹Н (ДМСО- d_6) приведен в таблице 2.19.

Заключение

По итогам работы были сформулированы следующие выводы:

- 1. Разработан метод алкилирования пурин-6-тиона, 6-аминоурацил-2-тиона, 6-фенилурацил-2-тиона и 5-аллил-6-метилурацил-2-тиона органилгалогенидами в водно-спиртовой среде (10:1) с образованием неизвестных ранее S-производных пурин-6-тионов и пиримидин-2-тионов. Осуществлен синтез ранее неизвестных производных теофиллина, 8-хлортеофиллина и теобромина алкилированием в ДМФА в присутствии К₂CO₃. Строение доказано методами хромато-масс спектрометрии и ЯМР.
- 2. Найдено, что S-аллильные, S-металлильные, S-циннамильные и S-пропаргильные производные пурин-6-тионов, 6-аминоурацил-2-тиона и 6-фенилурацил-2-тиона реагируют с бромом и иодом с аннелированием тиазолового цикла, S-пренильные и S-бут-3-енильные производные тиазинового цикла, а при иодциклизации 6-(2-бромаллил)сульфанилпурина и 2-(2-бромаллил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3*H*)-она тиазольного цикла с элиминирование бромистого иода.
- 3. Показано, что иодциклизация 5,5'-фенилметилен-6uc(2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она), полученного конденсацией 2-аллилсульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-она с бензальдегидом, приводит к аннелированию двух тиазольных колец.
- 4. Впервые получена новая гетероциклическая система ϕ уро[2,3-d]тиазоло[3,2-a]пиримидин взаимодействием 2-аллилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом и бромом. Реакцией 2-бензилсульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-она с иодом и бромом синтезированы неизвестные ранее замещенные ϕ уро[2,3-d]пиримидины, структура которых доказана методом РСА.
- 5. Разработан метод синтеза тиазоло[2,3-i]пуриниевых систем гетероциклизацией 6-аллилсульфанилпурина под действием хлорида и иодида ртути (II).
- 6. Установлено, что реакция 1-металлилтеобромина с иодом приводит к образованию линеарного оксазолопурина, а взаимодействие 8-хлортеофиллина с 1,3-дихлорпропан-2-олом к образованию замещенного оксазоло[2,3-f]пурин-2,4-диона.
- 7. Показано, что иодиды 7-иодметил-7-метил-7,8-дигидро-1H-тиазоло[2,3-i]пуриния и 7-метилиден-7,8-дигидро[1,3]тиазоло[2,3-i]пуриния проявляют антибактериальную и антимикотическую активность, а 6-металлилсульфанил- и 6-(2-бромаллил)сульфанилпурин проявляют антибактериальную активность.

Список литературы

- 1. Drawbaugh, R. Synthesis and biological activity of 3,5-dinitro-4- and -2-(1H-purin-6-ylthio)benzoates, prodrugs of 6-mercaptopurine / R. Drawbaugh, C. Bouffard, M. Strauss // Journal of Medicinal Chemistry. − 1976. − № 19. P. 1342–1345.
- 2. Zercher, C.K. Purin-6-yl 6-deoxy-1-thio-β-d-glucopyranoside. Enzymology, chemistry, and cytotoxicity / C.K. Zercher, L.R. Fedor // Carbohydrate Research. 1987. V. 165, № 2. P. 299–305.
- 3. Finch, R.A. Oxidation of 2-amino-9- β -d-ribofurnosylpurine-6-sulfenamide to the corresponding 6-sulfonamide facilitates changes in biologic characterization that include activity against thiopurine-refractory experimental leukemia / R.A. Finch, K.M. Vasquez, N.B. Hanna, G.R. Revankar, R.K. Robins, T.L. Avery // Cancer Letters. 1990. V. 50, N0 1. P. 63–70.
- 4. Presta, M. Purine analogue 6-methylmercaptopurine riboside inhibits early and late phases of the angiogenesis process / M. Presta, M. Rusnati, M. Belleri, L. Morbidelli, M. Ziche, D. Ribatti // Cancer Reseach. − 1999. − V. 59, № 10. − P. 2417–2424.
- 5. Hanna, N.B. Sulfinosine Congeners: Synthesis and Antitumor Activity in Mice of Certain N9-Alkylpurines and Purine Ribonucleosides / N.B. Hanna, B.K. Bhattacharya, R.K. Robins, T.L. Avery, G.R. Revankar // Journal of Medicinal Chemistry. − 1994. − V. 37, № 1. − P. 177–183.
- 6. Kim, H.O. 1,3-Dioxolanylpurine Nucleosides (2R,4R), e.g. (II), and (2R,4S) with Selective Anti-HIV-1 Activity in Human Lymphocytes. / H.O. Kim, R.F. Schinazi, S. Nampalli, K. Shanmuganathan, D.L. Cannon, A.J. Alves, L.S. Jeong, J.W. Beach, C.K. Chu // Journal of Medicinal Chemistry. − 1993. V. 36, № 1. − P. 30–37.
- 7. Shabalina, Y. V. Synthesis and antiaggregant activity of 8-substituted 1-alkyl-3-methyl-7- (1-oxothietan-3-yl)xanthines / Y. V. Shabalina, F.A. Khaliullin, A.A. Spasov, L. V. Naumenko, V.A. Kuznetsova // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2013. V. 47, № 3. P. 151–153.
- 8. Romanenko, N.I. Synthesis and physicochemical and biological properties of 8-amino-substituted 7-(2-aryl-2-oxoethyl)xanthenes / N.I. Romanenko, M. V. Nazarenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura // Pharmaceutical Chemistry Journal. − 2014. V. 48, № 8. − P. 509–512.
- 9. Miko, M. Cloturin: Effect on energy-producing processes in ehrlich ascites and P388 murine leukaemia cells / M. Miko, J. Krepelka, M. Melka // Cell Biochemistry and Function. − 1992. − V. 10, № 2. − P. 115–122.

- 10. Kochergin, P.M. The synthesis and immunotropic activity of a new azathioprine analog 2-amino-6-(1-ethyl-2-methyl-4-nitroimidazolyl-5-mercapto)purine / P.M. Kochergin, E. V. Aleksandrova, I.B. Tolvinskaya, L.S. Zhukova, V.G. Pukhal'skaya, L.Y. Telegin, L.A. Pevnitskii, V.S. Korsunskii // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2000. V. 34, № 11. P. 579–581.
 - 11. Александрова Е.В. Дис. ... докт. хим. наук. Запорожье. 2006.
- 12. Yadav, V. Synthesis, Biological Activity and Molecular Modeling of 6-Benzylthioinosine Analogues as Subversive Substrates of ToxoplasmagondiiAdenosine Kinase / V. Yadav, C.K. Chu, R.H. Rais // Journal of Medicinal Chemistry. 2004. –. V. 47, № 8. P. 1987–1996.
- 13. Rais, R.H. 6-Benzylthioinosine analogues as subversive substrate of Toxoplasma gondii adenosine kinase: Activities and selective toxicities / R.H. Rais, O.N. Al SafarJalani, V. Yadan // Biochemical Pharmacology. − 2005. − V. 69, № 10. − P. 1409–1419.
- 14. Al SafarJalani, O.N. Uptake of Nitrobenzylthioinosine and Purine -L-Nucleosides by Intracellular Toxoplasma gondii / O.N. Al SafarJalani, F.N.M. Naguib, M.H. El Kouni // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. − 2003. − V. 47, № 10. − P. 3247–3251.
- 15. Tramp, R.A. Inhibition of Nucleoside Transport Proteins by C8-Alkylamine-Substituted Purines / R.A. Tramp, J.K. SpanJersberg, R.F. Küncel, Drable // Journal of Medicinal Chemistry. 2005. V. 48, № 1. P. 321–329.
- 16. Deghati, P.Y.F. Inhibition of nucleoside transport by new analogues of nitrobenzylthioinosine / P.Y.F. Deghati, A. Borghini, A.M.C.H. van den NieuwendiJk, M. Dissen-de Groote, A.P. IJzerman // Bioorganic & Medicinal Chemistry. − 2003. − V. 11, № 6. − P. 899–908.
- 17. Bahng, J.H. Gold Nanoparticles Enhance the Anti-Leukemia Action of a 6-Mercaptopurine Chemotherapeutic Agent / J.H. Bahng, P. Podsiadlo, N.A. Kotov, N.W.S. Kam, V.A. Sinani, J. Lee // Langmuir. − 2007. − V. 24, № 2. − P. 568–574.
- 18. Hassan, A.Y. Some cyclization reactions of 6-mercaptopurine with expected biological activity / A.Y. Hassan // Asian Journal of Chemistry. 2010. V. 22, № 1. P. 689–698.
- 19. Hassan, A.Y. Design, Synthesis, and Anticancer Activity of Novel Fused Purine Analogues / A.Y. Hassan, M.T. Sarg, A.H. Bayoumi, F.G.A. Kalaf // Journal of Heterocyclic Chemistry. 2017. V. 54, № 6. P. 3458–3470.
- 20. Lister J.H., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Purines (Supplement 1). / J.H. Lister.; под ред. Е.С. Taylor. New York: Willey, 1996.
- 21. Osheko, K.Y. Synthesis of Fused Thiazolo- and Thiazinopurine Ring Systems Containing a 6-Thiopurine Moiety / K.Y. Osheko, D.G. Kim // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2018. V. 54, № 7. P. 675–679.

- 22. Rybár, A. Annulated heterocyclo-purines I. Fused five-membered heterocyclo- purinediones, purinones, and -purineimines / A. Rybár // Advances in Heterocyclic Chemistry. 2004. V. 87, № 4. P. 85–139.
- 23. Rybár, A. Annulated heterocyclo-purines II: Fused six- and more-membered heterocyclo-purinediones, -purinones and -purineimines / A. Rybár // Advances in Heterocyclic Chemistry. 2005. V. 88, № 4. P. 175–229.
- 24. Ünal Civcir, P. A theoretical study of tautomerism of 2,6-dithioxanthine in the gas and aqueous phases using AM1 and PM3 methods / P. Ünal Civcir // Journal of Molecular Structure. THEOCHEM. 2001. V. 572, № 1–3. P. 5–13.
- 25. Laufer, S.A. Synthesis and biological testing of purine derivatives as potential ATP-competitive kinase inhibitors / S.A. Laufer, D.M. Domeyer, T.R.F. Scior, W. Albrecht, D.R.J. Hauser // Journal of Medicinal Chemistry. − 2005. − V. 48, № 3. − P. 710–722.
- 26. Патент Riera, M.C. Imidazopyridine derivatives as PI3K inhibitors / M.C. Riera, J.G. Ferrer, V.G. Matassa, E.T. Belart // EP2518071. 2012.
- 27. Патент IJzermann, A.P. New analogs of nitrobenzylthioinosine / A.P. IJzermann, C. Putz, B. Sundermann, C. Sundermann, R. Tromp, J. FriJtag, D. Kuenzel // EP1352910. 2003.
- 28. Патент White, S.L. Thienopyrimidinones for treatment of inflammatory disorders and cancers / S.L. White, E.A. Kesicki, E. Thorsett, F. Ruan, F. Farouz // WO2008/64018. 2007.
- 29. Doyama, K. Synthesis, Structure, and Hypochromism of Pyrimidinopurinophanes / K. Doyama, T. Higashii, F. Seyama, Y. Sakata, S. Misumi // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1988. V. 61, № 10. P. 3619–3627.
- 30. Патент Biagetti, M. Isochromene Derivatives as Phosphoinositide 3-Kinases Inhibitors / M. Biagetti, A.M. Capelli, A. Accetta, L. Carzaniga // WO2015/91685. 2015.
- 31. Braga, F.G. Synthesis and biological evaluation of some 6-substituted purines / F.G. Braga, E.S. Coimbra, M. de Oliveira Matos, A.M. Lino Carmo, M.D. Cancio, A.D. da Silva // European Journal of Medicinal Chemistry. − 2007. − V. 42, № 4. − P. 530–537.
- 32. Kim, D.G. Synthesis of derivatives of 7,8-dihydrothiazolo[2,3-i]purine by halocyclization of 6-allylthiopurine / D.G. Kim, Y.R. Galina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2004. V. 40, № 10. P. 1339–1341.
- 33. Ronsisvalle, G. Synthesis of Substituted Pyrimidines, Pyrazolo(3,4-d)pyrimidines, and Imidazo(4,5-d)pyrimidines and Evaluation of Their Antifungal Activity / G. Ronsisvalle, M.S. Pappalardo, F. Vittorio, L. Pasquinucci, E. Bousquet, S. Oliveri, E. Cammarata // ChemInform. − 1989. − V. 20, № 47.

- 34. Aleksandrova, E. V. The synthesis of 8,9-dihydro-7h-1,3-thiazino[2,3-i]purine A new tricyclic system with a common nitrogen atom / E. V. Aleksandrova, P.M. Kochergin, I.E. Valashek // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001. V. 35, № 3. P. 172–173.
- 35. Waranis, R.P. Effects of vehicles and prodrug properties and their interactions on the delivery of 6-mercaptopurine through skin: 6-acyloxymethyl-6-mercaptopurine prodrugs / R.P. Waranis, K.B. Sloan // Journal of Pharmaceutical Sciences. − 1988. − V. 77, № 3. − P. 210–215.
- 36. Johnston, T.P. Synthetis of Potential Anticancer Agents. XVI. S-Substituted Derivatives of 6-Mercaptopurine / T.P. Johnston, L.B. Holum, J.A. Montgomery // Journal of the American Chemical Society. − 1958. − V. 80, № 23. − P. 6265–6271.
- 37. Siver, K.G. Alkylation of 6-Mercaptopurine (6-MP) with N-Alkyl-N-alkoxycarbonyl)aminomethyl Chlorides: 6-(N-Alkyl-N-alkoxycarbonyl)aminomethyl-6-MP Prodrug Structure Effect on the Dermal Delivery of 6-MP / K.G. Siver, K.B. Sloan // Journal of Pharmaceutical Sciences. − 1990. − V. 79, № 1. − P. 66–73.
- 38. Hu, X. Modification of Thionucleobases in Ionic Liquids / X. Hu, B. Zhang, S. Dong, Y. Gao // Journal of Chemistry. 2014. P. 1–4.
- 39. Bahrami, F. Synthesis of new α-aminophosphonate derivatives incorporating benzimidazole, theophylline and adenine nucleobases using 1-cysteine functionalized magnetic nanoparticles (LCMNP) as magnetic reusable catalyst: evaluation of their anticancer properties / F. Bahrami, F. Panahi, F. Daneshgar, R. Yousefi, B.M. Shahsavani, A. Khalafi-Nezhad // RSC Advances. 2016. V. 6, № 7. P. 5915–5924.
- 40. Патент Wilde, R.G. Imidazoles linked to bicyclic heterocyclic groups for the treatment of atherosclerosis / R.G. Wilde // US5364875. 1994.
- 41. Harada, N. Water-Soluble Antitumor Agents. I. Synthesis and Biological Activity of 6-S-Aminoacyloxymethyl Mercaptopurine Derivatives / N. Harada, M. Hongu, T. Tanaka, T. Kashida, N. Narasaki, M. Ohohashi, K. Oda, T. Hashiyama, K. TsuJihara // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. − 1995. − V. 43, № 10. − P. 1793–1796.
- 42. Патент Klaveness, J. Drug ConJugates of Long Chain Fatty Acid or Ester Moieties as Protein Binding Prodrugs / J. Klaveness, B. Brudeli // WO2006/30217. 2006.
- 43. 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. // Pharmaceutical Chemistry Journal. − 1981. − V. 15, № 8. − P. 581–583.
- 44. Kochergin, P.M. Synthesis of 2-amino-6-(nitroimidazolyl)thiopurines / P.M. Kochergin, E. V. Aleksandrova, V.S. Korsunskii, V.S. Shlikhunova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2000. V. 36, № 2. P. 182–184.

- 45. Skoog, F. Cytokinins: Structure/activity relationships / F. Skoog, H.Q. Hamzi, A.M. Szweykowska, N.J. Leonard, K.L. Carraway, T. FuJii, J.P. Helgeson, R.N. Loeppky // Phytochemistry. 1967. V. 6, № 9. P. 1169–1192.
- 46. Ratsino, E. V. Reaction of Hypoxanthine and Its Analogs with Acrylonitrile in Liquid Ammonia / E. V. Ratsino, S.I. Radchenko // Russian Journal of General Chemistry. 2001. V. 71, № 10. P. 1666–1667.
- 47. Pathak, A.K. Antimycobacterial Agents. 1. Thio Analogues of Purine / A.K. Pathak, V. Pathak, L.E. Seitz, W.J. Suling, R.C. Reynolds // Journal of Medicinal Chemistry. − 2004. − V. 47, № 1. − P. 273–276.
- 48. Tromp, R.A. Inhibition of nucleoside transport by new analogues of 4- nitrobenzylthioinosine: Replacement of the ribose moiety by substituted benzyl groups / R.A. Tromp, S. Van AmeiJde, C. Pütz, C. Sundermann, B. Sundermann, J.K. Von FriJtag Drabbe Künzel, A.P. IJzerman // Journal of Medicinal Chemistry. − 2004. − V. 47, № 22. − P. 5441–5450.
- 49. Abele, E. Phase transfer catalytic synthesis of silyl derivatives of heterocyclic thiols / E. Abele, K. Rubina, R. Abele, I. Sleiksha, E. Lukevics // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1999. − V. 35, № 9. − P. 1052–1058.
- 50. 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, № 5. P. 919–924.
- 51. Ramos, A. In the search of a new prototype in the design of CK2 inhibitors / A. Ramos, M. Maslyk, J.M. Zapico, R. Swider, S. Martin-Santamaria, B. Pascual-Teresa // Arkivoc. 2011. № 3. P. 54–71.
- 52. Schmidt, E. Ueber einige Alkylderivate des Theophyllins / E. Schmidt, W. Schwabe // Archiv der Pharmazie. 1907. V. 245, № 1. P. 312–325.
- 53. 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, № 5. − P. 341–353.
- 54. Hashem, S. 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 / S. Hashem, K. Abbas, D. Mohammad Mahdi, K. Reza // Journal of the Iranian Chemical Society. − 2012. − V. 9, № 2. − P. 231–250.
- 55. 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.C. Murugulla, R. Kotla, M.C.B.

- Tirumalasetty, R. Wudayagiri, S. Donthabakthuni, R. MaroJu, K. Baburao, L.S. Parasa // European Journal of Medicinal Chemistry. 2016. V. 123. P. 379–396.
- 56. Soltani, Rad M.N. 'Click Synthesis' of 1H-1,2,3-Triazolyl-Based Oxiconazole (=(1Z)-1-(2,4-Dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone O-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]oxime) Analogs / M.N. Soltani Rad, Z. Asrari, S. Behrouz, Gh.H. Hakimelahi, A. Khalafi-Nezhad // Helvetica Chimica Acta. − 2011. −V. 94, № 12. − P. 2194–2206.
- 57. Yang, S.-M. Discovery of NCT-501, a Potent and Selective Theophylline-Based Inhibitor of Aldehyde Dehydrogenase 1A1 (ALDH1A1)/ S.-M. Yang, A. Yasgar, B. Miller, M. Lal-Nag, K. Brimacombe, X. Hu, H. Sun, A. Wang, X. Xu, K. Nguyen, U. Oppermann, M. Ferrer, V. Vasiliou, A. Simeonov, A. Jadhav, D.J. Maloney // Journal of Medicinal Chemistry. − 2015. − V. 58, № 15. − P. 5967–5978.
- 58. Vollmann, K. Synthesis of 8-Substituted Xanthine Derivatives by Suzuki Cross-Coupling Reaction / K. Vollmann, C.E. Mueller // Heterocycles. 2002. V. 57, № 5. P. 871–879.
- 59. Petch, D. Design and synthesis of EGFR dimerization inhibitors and evaluation of their potential in the treatment of psoriasis / D. Petch, R.J. Anderson, A. Cunningham, S.E. George, D.E. Hibbs, R. Liu, S.P. MacKay, A. Paul, D.A.P. Small, P.W. Groundwater // Bioorganic & Medicinal Chemistry. − 2012. − V. 20, № 19. − P. 5901–5914.
- 60. Itahara, T. NMR study of stacking interactions between adenine and xanthine rings / T. Itahara // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. − 1998. − № 6. − P. 1455–1462.
- 61. 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, № 7. − P. 1305–1308.
- 62. Lopatina, K.I. et al. Synthesis and pharmacological activity of benzothiazine derivatives / K.I. Lopatina, G.N. Artemenko, T. V. Sokolova, N.A. Avdulov, V.A. Zagorevskii // Pharmaceutical Chemistry Journal. − 1982. − V. 16, № 2. − P. 110−113.
- 63. Kozai, S. Reaction of 7-(2-Mesyloxy-2-phenylethyl)theophylline with Amines: Synthesis of 1,2,3,6-Tetrahydro-6-imino-2-oxo-7 H -purine Derivatives / S. Kozai, K. Ogimoto, T. Maruyama // Tetrahedron. 2000. V. 56, № 39. P. 7685–7690.
- 64. Bertrand, B. Caffeine-Based Gold(I) N-Heterocyclic Carbenes as Possible Anticancer Agents: Synthesis and Biological Properties / B. Bertrand, L. Stefan, M. Pirrotta, D. Monchaud, E. Bodio, P. Richard, P. Le Gendre, E. Warmerdam, M.H. Jager, G.M.M. Groothuis, M. Picquet, A. Casini // Inorganic Chemistry. − 2014. − V. 53, № 4. − P. 2296–2303.
- 65. Патент Rasmussen, K.G. Hemisuccinate Salts of Heterocyclic DPP-IV Inhibitors / K.G. Rasmussen, A.F. Jensen, L. Nygaard // WO2004/33455. 2004.

- 66. Mohamed, H.A. Synthesis and anticancer activity of silver(i)–N-heterocyclic carbene complexes derived from the natural xanthine products caffeine, theophylline and theobromine / H.A. Mohamed, B.R.M. Lake, T. Laing, R.M. Phillips, C.E. Willans // Dalton Transactions. − 2015. − V. 44, № 16. − P. 7563–7569.
- 67. 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, № 6. P. 431–432.
- 68. Sayed Aly, M.R. Click Reaction Based Synthesis, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities of New 1,2,3-Triazoles / M.R. Sayed Aly, H.A. Saad, M.A.M. Mohamed // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. − 2015. − V. 25, № 14. − P. 2824–2830.
- 69. Soltani Rad, M.N. Copper/Graphene/Clay Nanohybrid: A Highly Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for the Synthesis of Novel 1,2,3-Triazolyl Carboacyclic Nucleosidesvia 'Click' Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition / M.N. Soltani Rad, S. Behrouz, S.J. Hoseini, H. Nasrabadi, M.S. Zare, Copper/Graphene/Clay Nanohybrid // Helvetica Chimica Acta. − 2015. − V. 98, № 9. − P. 1210–1224.
- 70. Andrs, M. Novel caffeine derivatives with antiproliferative activity / M. Andrs, D. Muthna, M. Rezacova, M. Seifrtova, P. Siman, J. Korabecny, O. Benek, R. Dolezal, O. Soukup, D. Jun, K. Kuca // RSC Advances. 2016. V. 6, № 39. P. 32534–32539.
- 71. Патент SeiJi, Y. Xanthine derivatives as DPP-IV inhibitors / Y. Seiji, E. Eita, M. Fumiyoshi, C. Richard, I. Hirunori, Y. Nobuyuki, N. Tadashi, Y. Kazuto, A. Mika // EP1338595. 2003.
- 72. Патент Aono, T. Heterocyclic compounds, their production and use / T. Aono, Sh. Marui, F. Itoh, M. Yamaoka, M. Nakao // US5753664. 1998.
- 73. Hierrezuelo, J. Synthesis of theophylline derivatives and study of their activity as antagonists at adenosine receptors / J. Hierrezuelo, J.M. López-Romero, R. Rico, J. Brea, M.I. Loza, C. Cai, M. Algarra // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2010. V. 18, № 6. P. 2081–2088.
- 74. Bhushan, K. Purine studies. XVIII. The C- and N-alkylation of theophylline and derivatives / K. Bhushan, J.H. Lister // Australian Journal of Chemistry. − 1976. − V. 29, № 4. − P. 891.
- 75. Biltz, H. 8-Jodxanthine / H. Biltz, A. Beck // Journal für Praktische Chemie. 1928. V. 118, № 1. P. 149–165.
- 76. Malakar, C.C. Double C-H Activation: The Palladium-Catalyzed Direct C-Arylation of Xanthines with Arenes / C.C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss // Organic Letters. 2011. V. 13, № 6. P. 1378–1381.
- 77. Bram, G. N-Alkylation of Pyrimidine and Purine Derivatives (Uracils, Xanthines, Adenine) using Solid/Liquid Phase-Transfer Catalysis without Solvent / G. Bram, G. Decodts, Y. Bensaïd, C.C. Farnoux, H. Galons, M. Miocque // Synthesis. 1985. № 5. P. 543–545.

- 78. Bonacchi, G. A New Class of Antibronchospastic Agents: 7-(2,2-Dimethyl)propyl Substituted Xanthines / G. Bonacchi, O. Agostini, G. Di Marco, S. Evangelista, A. Castellucci, M. Borgianni, P. Boni, L. Ballati, E. ToJa // Farmaco. − 1995. − V. 50, № 5. − P. 333–339.
- 79. Патент Auvin, S. Amidine derivatives, their preparation and application as medicines and pharmaceutical compositions containing same / S. Auvin, P.-E. de Lassauniere, J. Harnett, D. Pons, G. Ulibarri // US6653312. 2003.
- 80. Sergeeva, N.V. Synthesis and antiaggregate and antiplatelet activity of nonylxanthines / N. V. Sergeeva, R.P. Evstigneeva, S. V. Shorshnev // Pharmaceutical Chemistry Journal. 1990. V. 24, № 8. P. 557–559.
- 81. Siering, C. Direct Assignment of Enantiofacial Discrimination on Single Heterocyclic Substrates by Self-induced CD / C. Siering, S. Grimme, S.R. Waldvogel // Chemistry A European Journal. 2005. V. 11, № 6. P. 1877–1888.
- 82. Hedayatullah, M. Les systèmes biphasiques.3. Alkylation des purines en catalyse par transfert de phase / M. Hedayatullah // Journal of Heterocyclic Chemistry. − 1982. − V. 19, № 2. − P. 249–251.
- 83. Hager, G.P. Bifunctional Theophylline Derivatives and Corresponding Imidazolines / G.P. Hager, C. Kaiser // Journal of the American Pharmaceutical Association. − 1954. − V. 43, № 3. − P. 148–151.
- 84. 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, № 19. − P. 3291–3297.
- 85. Abu-Hashem, A.A., Synthesis, Antitumor of New Pyrimidineand Caffeine Derivatives / A.A. Abu-Hashem, H.A. Raouf Hussein // Letters in Drug Design & Discovery. 2015. V. 12, № 6. P. 471–478.
- 86. Akgün, H. Some new 7-aryloxyalkyltheophyllines as bronchodilators / H. Akgün, A. Balkan, S. Günay, K. Erol, S. Boydağ // European Journal of Medicinal Chemistry. 1997. V. 32, № 2. P. 175–179.
- 87. Hori, M. Reactions of Xanthinium N(7)-Ylides with Olefinic Dipolarophiles / M. Hori, H. Shimizu, T. Kataoka, E. Imai, Y. Matsumoto, M. Kawachi, K. Kuratani, H. Ogura, H. Takayanagi // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. 1987. P. 1211–1220.
- 88. Wright, B.D. Anti-tumor activity of lipophilic imidazolium salts on select NSCLC cell lines / B.D. Wright, M.C. Deblock, P.O. Wagers, E. Duah, N.K. Robishaw, K.L. Shelton, M.R. Southerland, K.M. Debord, Michael A. Kersten, L.J. McDonald, J.A. Stiel, M.J. Panzner, C.A. Tessier, S. Paruchuri, W.J. Youngs // Medicinal Chemistry Research. − 2015. − V. 24, № 7. − P. 2838–2861.

- 89. Madyastha, K.M. Highly efficient C-8 oxidation of substituted xanthines with substitution at the 1-, 3-, and 7- positions using biocatalysts / K.M. Madyastha, G.R. Sridhar // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. − 1999. − № 6. − P. 677–680.
- 90. Döge, U. A simple HPLC-UV method for the determination of dimenhydrinate and related substances identification of an unknown impurity / U. Döge, K. Uger // Pharmazie. 2007. V. 62, № 3. P. 174–178.
- 91. Eckhardt, M. 8-(3-(R)-Aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a Highly Potent, Selective, Long-Acting, and Orally Bioavailable DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes / M. Eckhardt, E. Langkopf, M. Mark, M. Tadayyon, L. Thomas, H. Nar, W. Pfrengle, B. Guth, R. Lotz, P. Sieger, H. Fuchs, F. Himmelsbach // Journal of Medicinal Chemistry. − 2007. − V. 50, № 26. − P. 6450–6453.
- 92. Soltani Rad, M. N 7-Tosyltheophylline (TsTh): A Highly Efficient Reagent for the One-Pot Synthesis of N 7-Alkyltheophyllines from Alcohols / M. Soltani Rad, S. Behrouz, H. Najafi // Synthesis. − 2014. − V. 46, № 10. − P. 1380–1388.
- 93. Патент Albert, Waer M.J. Immunosuppressive effects of 8-substituted xanthine derivatives / M.J. Albert Waer, P.A. HerdewiJn, W.Eu. Pfleiderer // US7253176. 2007.
- 94. Cui, X.-R. Preparations of Anthraquinone and Naphthoquinone Derivatives and Their Cytotoxic Effects / X.-R. Cui, R. Saito, T. Kubo, D. Kon, Yu. Hirano, S. Saito // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. − 2011. − V. 59, № 3. − P. 302–314.
- 95. Lo, H.-K. Synthesis of PS-supported NHC-Pd Catalyst Derived from Theobromine and its Applications in Suzuki-Miyaura Reaction / H.-K. Lo, F.-T. Luo // Journal of the Chinese Chemical Society. − 2012. − V. 59, № 3. − P. 394–398
- 96. Патент Underiner, G. Olefin substituted long chain compounds / G. Underiner, D. Porubek, J.P. Klein, E. Eiseman, A. Leigh, A. Kumar, J. Michnick // US5521315. 1996.
- 97. Larsen, A. T. Predictable Stereoselective and Chemoselective Hydroxylations and Epoxidations with P450 3A4 / A. T. Larsen, E. M. May, K. Auclair // Journal of the American Chemical Society. − 2011. − V. 133, № 20. − P. 7853−7858.
- 98. Casaschi, A. Palladium Catalysed Tandem Cyclisation–Anion Capture. Part 6: Synthesis of Sugar, Nucleoside, Purine, Benzodiazepinone and β-lactam Analogues via Capture of in situ Generated Vinylstannanes / A. Casaschi, R. Grigg, J. M. Sansano // Tetrahedron. 2000. V. 56, № 38. P. 7553–7560.
- 99. Zlatkov, A. Synthesis, brain antihypoxic activity and cell neuroprotection of 1-substituted-3,7-dimethylxanthines / A. Zlatkov, P. Peikov, J. Rodriguez-Alvarez, N. Danchev, I. Nikolova, J. Mitkov // European Journal of Medicinal Chemistry. − 2000. − V. 35, № 10. − P. 941–948.

- 100. Itahara, T. Preparation and NMR Study of 7.7'- $(\alpha,\omega$ -Alkanediyl)bis[theophylline], 1.1'- $(\alpha,\omega$ -Alkanediyl)bis[theobromine], and 1.1'- $(\alpha,\omega$ -Alkanediyl)bis[3-methyluracil] / T. Itahara, K. Imamura // Bulletin of the Chemical Society of Japan. -1994. V. 67, No. 1. P. 203–209.
- 101. Parikh, J. R. Analogs of Nucleotides. I. Theophyllinylalkylphosphonic Acids and Related Compounds / J. R. Parikh, A. Burger // Journal of the American Chemical Society. 1955. V. 77, № 9. P. 2386–2388.
- 102. Balsiger, R.W. (2-Chloroethylthio)purines and the Corresponding Dihydrothiazolopurines / R.W. Balsiger, A.L. Fikes, T.P. Johnston, J.A. Montgomery // The Journal of Organic Chemistry. − 1961. V. 26, № 9. P. 3446–3451.
- 103. Sakata, Y. Unusual Reactivity of Purinophanes Due to Stereoelectronic Effect / Y. Sakata, H. Higuchi, K. Doyama, T. Higashii, M. Mitsuoka, S. Misumi // Bulletin of the Chemical Society of Japan. − 1989. − V. 62, № 10. − P. 3155–3160.
- 104. Higuchi, H. Unusual reactivity of (6,9)purinophanes due to stereoelectronic effect / H. Higuchi, M. Mitsuoka, Y. Sakata, S. Misumi // Tetrahedron Letters. 1985. V. 26, № 32. P. 3849–3852.
- 105. Montgomery, J.A. Some Reactions of the 7,8-Dihydrothiazolo[2,3-i]purine Ring System / J.A. Montgomery, R.W. Balsiger, A.L. Fikes, T.P. Johnston // The Journal of Organic Chemistry. 1962. V. 27, № 1. P. 195–199.
- 106. 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 // Russian Journal of Organic Chemistry. 2004 V. 40, № 7. P. 1067–1068.
- 107. Yakovlev, V.V. 3,4-Dibromosulfolane in S,N-tandem heterocyclizations. Synthesis and crystalline structure of tetrahydrothienothiazinopurines / V.V. Yakovlev, A.A. Shklyarenko // Russian Journal of Organic Chemistry. − 2008. − V. 44, № 4. − P. 629–631.
- 108. Aleksandrova, E.V. New synthesis of 7,8-dihydrothiazolo[2,3-i]purine derivatives / E.V. Aleksandrova, E.V. Rusinova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1993. V. 29, № 10. P. 1236–1237.
- 109. Zakharkin, L.I. Synthesis of 7-[(Methyl-o-carboranyl)methyl]thiazolo[2,3-i]purine and 7-[(Methyl-o-carboranyl)methyl]-7,8-dihydrothiazolo[2,3-i]purine / L.I. Zakharkin, V.A. Ol'shevskaya, V.V.Guseva, E.V. Aleksandrova, P.M. Kochergin // Russian Journal of General Chemistry. − 1996. − V. 66, № 10. − P. 1700–1703.
- 110. Press, J.B. A remarkable thietane formation from a 6-mercaptopurine derivative / J.B. Press, Z.O. HaJos, R.A. Sawyers // Tetrahedron Letters. 1990. V. 31, № 10. P. 1373–1376.

- 111. Press, J.B. Synthesis of N-thietan-3-yl-.alpha.-oxo nitrogen heterocycles from iminothioethers. A novel transformation // J.B. Press, J.J. McNally, Z.G. HaJos, R.A. Sawyers // The Journal of Organic Chemistry. − 1992. − V. 57, № 23. − P. 6335–6339.
- 112. 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, № 1. P. 123–129.
- 113. Kochergin, P.M. Synthesis and some properties of 6-?-oxoalkyl(aralkyl, hetaralkyl, cycloalkyl)thiopurines / P.M. Kochergin, M.Y. Gromov, E.V. Aleksandrova, S.Y. Skachilova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1993. V. 29, № 11. P. 1335–1339.
- 114. Kochergin, P.M. Synthesis of the new heterocyclic system 7,8,9,10-tetrahydrobenzthiazolo[2,3-i]purine / P.M. Kochergin, M.Y. Gromov, S.Y. Skachilova, E.V. Aleksandrova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1997. − V. 33, № 7. − P. 881–881.
- 115. Kochergin, P.M. Synthesis of derivatives of thiazolo[2,3-i]purine / P.M. Kochergin, M.Y. Gromov, E.V. Aleksandrova, S.Y. Skachilova // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1996. − V. 32, № 2. − P. 238–242.
- 116. Temple, C. Some Unusual Reactions of 6-Chloropurines with Thioureas. 6-Alkylthiopurines and 2,2-Diamino-2H-thiazolo[3,4,5-gh]purines from 2-(Purin-6-yl)-2-thiopseudoureas / C. Temple, J.A. Montgomery // The Journal of Organic Chemistry. V. 31, № 5. P. 1417–1422.
- 117. Biagi, G. Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazole, Pyrimidine, and Purine Derivatives and Analogs as Inhibitors of Xanthine Oxidase / G. Biagi, A. Costantini, L. Costantino, I. Giorgi, O. Livi, P. Pecorari, M. Rinaldi, V. Scartoni // Journal of Medicinal Chemistry. − 1996. − V. 39, № 13. − P. 2529–2535.
- 118. Rinaldi, M. Synthesis and Biological Activity of Pyrimido(2,1-b)(1,3)thiazine, -(1, 3)thiazino(3,2-a)purine, and (1,2,3)Triazolo(4,5-d)(1,3)thiazino(3,2-a) pyrimidine Derivatives and Thiazole Analogues. / M. Rinaldi, P. Pecorari, M. Rinaldi, L. Costantino, A. Provvisionato, C. Cermelli, M. Portolani // ChemInform. −2010. − V. 23, № 19.
- 119. Pecorari, P. New heterocyclic structures. [1,3]Thiazino[3,2-a]purine and [1,2,3]triazolo[4,5-d][1,3]thiazino[3,2-a]pyrimidine / P. Pecorari, M. Rinaldi, M.P. Costi // Journal of Heterocyclic Chemistry. − 1989. − V. 26, № 6. − P. 1701−1705.
- 120 Pecorari, P. Synthesis and biological activity of pyrimido[2,1-b][1,3]thiazine, [1,3]thiazino[3,2-a]purine and [1,2,3]triazolo[4,5-d][1,3]thiazino[3,2-a]pyrimidine derivatives and thiazole analogues./
 P. Pecorari, M. Rinaldi, L. Costantino, A. Provvisionato, C. Cermelli, M. Portolani // Farmaco. − 1991. − V. 46, № 7. − P. 899–911.

- 121. Giudice, M.R.D. Synthesis of pyrido[2,1-b]- and thiazolo[2,3-b]purines / M.R.D. Giudice, A. Borioni, C. Mustazza, F. Gatta // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1995. V. 32, № 6. P. 1725–1730.
- 122. Dorre, R. Synthesis of Purine Heterocycles with a Dihydrothiazole or 1, 3-Dihydrothiazine Ring Linear Anellated to the Pyrimidine Moiety / R. Dorre, G. Wagner // Pharmazie. 1989. № 44. P. 533.
- 123. Chern, J.W. Nucleosides. 3. Reactions of AICA-riboside with isothiocyanates. A convenient synthesis of isoguanosine and xanthosine derivatives / J.W. Chern, G.S. Lin, C.S. Chen, L.B. Townsend // The Journal of Organic Chemistry. − 1991. − V. 56, № 13. − P. 4213–4218.
- 124. Marumoto, R. Synthesis of Tricyclic Ribonucleosides / R. Marumoto, Y. Yoshioka, M. HonJo // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1974. V. 22, № 2. P. 342–348, 1974.
- 125. Montgomery, J. A. Dihydrothiazolopurines / J.A. Montgomery, H.J. Thomas // Journal of Heterocyclic Chemistry. 1980. V. 17, № 3. P. 583–584.
- 126. Romanenko, N. Synthesis of Substituted Thiazolo (3, 2-a) purin-9-ones / N. Romanenko, N. Ponomarenko, N. Klyuev, B. Priimenko, I. Fedulova, N. Gnatov. 1990. ChemInform. –№ 21.
- 127. Ratsino, E.V. Reaction of 8-mercaptohypoxanthine with dihaloalkanes in liquid ammonia / E.V. Ratsino, S.I. Radchenko // Russian Journal of General Chemistry. 2000. V. 70., № 1. P. 160-161.
- 128. Bagrii, O.K. Synthesis of [1, 3] thiazino [3, 2-a] imidazole and its condensed analogues / O.K. Bagrii, G.F. Galenko, P.M. Kochergin // Dopovidi Akademii Nauk Ukrainskoi RSR Seriya B. − 1975. − № 9. − P. 801-804.
- 129. Romanenko, N.I. Synthesis and diuretic activity of N-substituted condensed derivatives of 3-methylxanthine with endocyclic sulfur atom / N.I. Romanenko, I.V. Fedulova, B.A. Priimenko, N.A. Klyuev, T.A. Pereverzeva, B.A. Samura, E.V. Aleksandrova // Pharmaceutical chemistry Journal. − 1996. − V. 30, № 3. − P. 194-196.
- 130. Uno, H. Syntheses Of Thiazolo[3, 2-e]Purines / H. Uno, A. Irie, K. Hino // Chemical & Pharmaceutical Bulletin/ 1973. V. 21, № 1. P. 34–39.
- 131. Uno, H. Syntheses of Thiazolo[2, 3-f]xanthine and Thiazolo[2, 3-f]hypoxanthine / H. Uno, A. Irie, K. Hino // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1973. V. 21, № 2. P. 256–259.
- 132. Uno, H. Syntheses of Thiazolo [3, 2-e] purines / H. Uno, A. Irie, K. Hino // Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1973. V. 21, № 1. P. 34–39.
- 133. Krasovskii, A.N. 2,3-Dihydro-6,8-Dimethylthiazolo(3,2-f)Xanthin-3-One and its Derivatives at the Methylene Group / A.N. Krasovskii, N.M. Turkevich, M.I. Yurchenko, P.M. Kochergin, I.I. Soroka // Chemischer Informationsdienst. − 1982. − V. 13, № 46.

- 134. Yurchenko, M.I. Investigations in the imidazole series / M.I. Yurchenko, B.V. Kurmaz, P.M. Kochergin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1972. V. 8, № 7. P. 906–909.
- 135. Garmash, S.N. Synthesis, Physicochemical Properties, and Mass Spectrometric Analysis of 1-Methylthiazolo(2,3-f)xanthine Derivatives / S.N. Garmash, N.V. Koval', B.A. Priimenko, N.A. Klyuev, E.A. Skul'skaya // ChemInform. − 1988. − V. 19, № 23.
- 136. Krasovskii, A.N. Research in the imidazole series / A.N. Krasovskii, M.I. Yurchenko, P.M. Kochergin, I.I. Soroka // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1975. V. 11, № 8. P. 979–981.
- 137. Hesek, D. The Convergent Synthesis of [1, 3]-Thiazino[2, 3-f]-Theophylline and [1, 3]-Thiazino[3, 2-e] Theophylline Ring Systems / D. Hesek, J. Svetlik // Synthetic Communications. 1988. V. 18, № 11. P. 1299–1310.
- 138. Hesek, D. New [f]-Fused Theophyllines via Intramolecular Nucleophilic Addition of Alkyl (E)-4-[(8-Substituted)theophyllin-7-yl]-2-butenoate/ D. Hesek, A. Rybár, and J. Bella // Synthesis. V. 1991, № 8. P. 625–628.
- 139. Garmash, S.N. Synthesis and properties of derivatives of 7-aroylalkylxanthinyl-8-thioacetic acid / S.N. Garmash, E.A. Skul'skaya, B.A. Priimenko, and N.A. Klyuev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1990. − V. 26, № 7. − P. 807–811.
- 140. Garmash, S.N. Electrophilic and nucleophilic substitution in oxazolo[3,2-f]xanthines / S.N. Garmash, E.A. Skul'skaya, B.A. Priimenko, and N.A. Klyuev // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1990. V. 26, № 10. P. 1164–1167.
- 141. Eckstein, M. A Search for New Drugs in the Group of Xanthine Derivatives. XXII. Chemical Properties of 1,3-Dimethyl-6H,7H-ozazolo-[2,3-f]xanthine System / M. Eckstein, M. Gorczyca, A. ZeJc // The Journal of Organic Chemistry. − 1964. − V. 29, № 10. − P. 3126–3128.
- 142. Kleine, K.H. Synthese halogensubstituierter Hexahydro-oxazinopurine / K.H. Kleine, R. Haller // Archiv der Pharmazie. 1971. V. 304, № 2. P. 117–120.
- 143. Strokin, Y.V. Synthesis, transformations, and biological properties of 7,8-disubstituted xanthines / Y.V. Strokin, F.S. Zarudii, A.A. Kremzer, N.M. Nazinov, N.V. Chvalyuk, D.N. Lazareva // Pharmaceutical Chemistry Journal. − 1987. − V. 21, № 5. − P. 338–341.
- 144. Harsányi, K. Theophyllin-Derivate. IV. Die Rolle des Substituenten in 8-Stellung bei intramolekularen nucleophilen Substitutionen an Theophyllin-Derivaten, / K. Harsányi, R. Szebeni, D. Korbonits // Journal für Praktische Chemie. − 1975. − V. 317, № 5. − P. 745–751.
- 145. Romanenko, N.I. Reaction of 7-acylmethyl-8-bromo-3-methylxanthines with formamide / N.I. Romanenko, A.A. Klyuev, I.V. Fedulova, B.A. Priimenko, S.N. Garmash, A.Y. Chervinskii, A.N. Stepanov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1986. − V. 22, № 8. − P. 923–925.

- 146. Garmash, S.N. Synthesis and properties of oxazolo[3,2-f]xanthines / S.N. Garmash, B.A. Priimenko, N.A. Klyuev, N.I. Romanenko, V.A. Golets, T.A. Kozik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. − 1988. − V. 24, № 4. − P. 442–445.
- 147. Mueller, C.E. Formation of Oxazolo[3,2-a]purinones from Propynyluracils / C.E. Mueller // The Journal of Organic Chemistry. 1994. V. 59, № 7. P. 1928–1929.
- 148. Janeba, Z. Synthesis of acyclic nucleoside and nucleotide analogs derived from 6-amino-7H-purin-8 (9H)-one / Janeba Z., Holý A., MasoJidkova M. // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. − 2000. − V. 65, № 7. − P. 1126-1144.
- 149. Holý, A. 9-(Aminoalkyl)-8-hydroxyadenines: Preparation, mechanism of formation and use in affinity chromatography of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase / A. Holý, J. Kohoutová, A. Merta, I. Votruba // Collection of Czechoslovak chemical communications. − 1986. − V. 51, № 2. − P. 459-477.
- 150. Ошеко, К.Ю. Синтез [1,3]тиазоло[2,3-i]пуриниевых систем / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Журнал органической химии. 2018. Т. 54, №9. С. 1390–1394.
- 151. Петрова, К.Ю. Синтез [1,3]тиазино[2,3-i]пуриниевых систем галогенциклизацией 6-пренилсульфанил- и 6-(бут-3-енил)сульфанилпуринов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким // Журнал органической химии. 2019. Т. 55, №2. С. 186–191.
- 152. Петрова, К.Ю. Синтез и галогенциклизация замещенных 6-аллилсульфанилпуринов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Тез. докл. XXI Менделеевсого съезда по общей и прикладной химии, Санкт-Петербург, 2019. С. 266.
 - 153. http://www.nmrdb.org
- 154. Некрасов В.В. Руководство к малому практикуму по органической химии. Учебное пособие / В.В. Некрасов. Москва «Химия», 1964. 382 с.
- 155. Ошеко, К.Ю. Исследование N-алкильных производных теофиллина методом хроматомасс-спектрометрии / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким, А.Ф. Алзамили, Т.Д. Еременко // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2018. Т. 10, №4. С. 12–24.
- 156. Петрова, К.Ю. Синтез и исследование свойств 7-алкенил(пропаргил)-8-хлортеофиллинов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин, О.С. Ельцов, Т.С. Штукина // Журнал общей химии. -2019. Т. 89, №11. С. 1679–1685.
- 157. Chou C.-H. Isolation and Identification by Mass Spectrometry of Phytotoxines in Coffea Arabica / C.-H. Chou, G. R. Waller // Botanical Bulletin of Academia Sinica. 1980. V. 21. P. 25–34.
- 158. Петрова, К.Ю. Взаимодействие 1-аллил(металлил)теобромина с галогенами / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, О.С. Ельцов, Т.Д. Еременко // Журнал общей химии. 2019. Т. 89, №4. С. 561—565.

- 159. Ким, Д.Г. Йодциклизация 2-аллилтио-4(3H)-пиримидинонов / Д.Г. Ким, В.И. Шмыгарев // Химия гетероциклических соединений. 1995. № 2. С. 214—223.
- 160. Фролова, Т.В. Синтез и исследования S-аллильных производных 2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Вестник ЮУрГУ. Серия: Химия. 2010. № 11. С. 9–15.
- 161. 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.
- 162. Nguyen, H.N. Discovery and optimization of aminopyrimidinones as potent and state-dependent Nav1.7 antagonists / H.N. Nguyen, H. Bregman, J.L. Buchanan, B. Du, E. Feric, L. Huang, X. Li, J. Ligutti, D. Liu, A.B. Malmberg, D.J. Matson, J.S. McDermott, V.F. Patel, B. Wilenkin, A. Zou, S.I. McDonough, E.F. DiMauro // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. − 2012. − V. 22, № 2. − P. 1055–1060.
- 163. Guiney, D. Syntheses of highly functionalised 6-substituted pteridines / D. Guiney, C.L. Gibson, C.J. Suckling // Organic & Biomolecular Chemistry. 2003. V. 1, № 4. P. 664–675.
- 164. Gibson, C.L. The synthesis of 7-deazaguanines as potential inhibitors of guanosine triphosphate cyclohydrolase I / C.L. Gibson, S. La Rosa, K. Ohta, P.H. Boyle, F. Leurquin, A. Lemaçon, C.J. Suckling // Tetrahedron. V. 60, № 4. P. 943–959.
- 165. Yoshimura, M. Analytical Studies on Thiouracils. I. Synthesis and Thin-Layer Chromatography of Thiouracils / M. Yoshimura, T. Hatada, M. Deki, M. Sugii // Yakugaku Zasshi. 1976. V. 96, № 9. P. 1094–1102.
- 166. Johnson T.B. Researches on Pyrimidines. Lxvii. The Condensation of Thiourea with Ethyl Allylacetoacetate // Journal of the American Chemical Society. 1914. V. 36, № 2. P. 364–372.
- 167. Senda, S. Uracil Derivatives and Related Compounds. I. Condensation of Monosubstituted Urea and Ethyl Acetoacetate / S. Senda, A. Suzui / Chemical & Pharmaceutical Bulletin. − 1958. − V. 6, № 5. − P. 476–479.
- 168. Ким, Д.Г. Галогенциклизация 2-аллил(пропаргил)сульфанил-6-аминопиримидин-4(3H)-онов / Д.Г.Ким, К.Ю.Ошеко, Т.В.Фролова // Журнал органической химии. 2017. Т. 53, №12. С. 1863–1866.
- 169. Ошеко, К.Ю. Синтез, галогенирование и нитрозирование 2-аллилсульфанил- и 2-пропаргилсульфанил-6-амино-4(3H)-пиримидинонов / К.Ю. Ошеко, Д.Г. Ким // Тез. докл. XX Российской молодежной школы-конференции по органической химии «Пчелка», Казань, 2017. С. 185.
- 170. Ошеко, К.Ю. Синтез и гетероциклизация S-аллильных производных 6-фенил-2-тиоурацила / К.Ю. Ошеко, Т.В. Фролова, Д.Г. Ким // Тез. докл. Всероссийской молодежной

- школы-конференции с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», Санкт-Петербург, 2014. С. 95.
- 171. Захарова, Д.М. Синтез и взаимодействие с галогенами 2-арил(алкенил, пропаргил) сульфанил-5-аллил-6-метил-4(3H)-пиримидинонов / Д.М. Захарова, К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким // Тез. докл. XXIX Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии», Екатеринбург, 2019. С. 361.
- 172. Петрова, К.Ю. Синтез и галогенциклизация 2-бензил(аллил)сульфанил-5-аллил-6-метилпиримидин-4(3H)-онов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин, Д.М. Захарова // Журнал органической химии. -2020. Т. 56, №1. С. 41-46.
- 173. Барташевич, Е. В. Три- и полииодиды комплексного строения продуктов иодциклизации 2-аллилтиохинолина / Е. В. Барташевич, И. Д. Юшина, Е. А. Вершинина, П. А. Слепухин, Д. Г. Ким // Журнал структурной химии. 2014. № 1. С. 117–124.
- 174. Ким, Д.Г. Синтез и галогенциклизация аллильных производных 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона / Д.Г. Ким, Е.В. Калита, В.В. Шарутин, И.Г. Овчинникова, М.А. Ежикова, М.И. Кодесс, П.А. Слепухин, А.В. Василенко // Химия гетероциклических соединений. 2019. № 6. С. 566—572.
 - 175. Вершинина Е.А. Дис. ... канд. хим. наук. Челябинск. 2017.
- 176. Zhou, Q. Enantioselective Chlorocyclization of Olefinic Amides with 1,3-Dichloro- 5, 5-Dimethylhydantoin (DCDMH) Catalyzed by (DHQD)2PHAL / Q. Zhou, C. Guo, X. Li, P. He, G. Yang, C. Dong / Wuhan University Journal of Natural Sciences. − 2018. − V. 23, № 3. − P. 259–264.
- 177. Заявка на изобретение 2019128323. Синтез, фунгицидная и бактерицидная активность конденсированных [1,3]тиазолоазиниевых систем с мостиковым атомом азота / Калита Е. В., Петрова К. Ю., Ким Д.Г., Корляков К. А.
- 178. Фролова, Т.В. Бромирование S-производных 6-трифторметил-2-тиоурацилов / Т.В. Фролова, Е.И. Бахтеева, Д.Г. Ким // Бутлеровские сообщения. 2011. Т.26, №11. С. 75—75.
- 179. Il'inykh, E.S. Iodocyclization of S-allyl derivatives of 3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazole / Il'inykh E.S., Kim D.G. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. V. 47, № 5. P. 636–638.
- 180. 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. Slepuhin, V.N. Charushin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2011. V. 46, № 11. P. 1420–1421.
 - 181. Тарасова Н.М. Дис. ... канд. хим. наук. Челябинск. 2017.
- 182. Бентя, А.В. Электрофильная гетероциклизация 6-алкенил(алкинил)тиопиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-онов / А.В. Бентя, Р.И. Васькевич, В.И. Станинец // Украинский химический журнал. 2008. Т.74, №12. С. 94–98.

- 183. Youssif, Sh. 6-Amino-2-thio- and 6-Aminouracils as Precursors for the Synthesis of Antiviral and Antimicrobial Methylenebis(2-thiouracils), Tricyclic Pyrimidines, and 6-Alkylthiopurine-2-ones / Sh. Youssif, S.F. Mohamed // Monatshefte fur Chemie. − 2008. − V. 139, № 2. − P. 161–168.
- 184. Jin, R.-H. Reaction between 8-chlorotheophylline and epoxides. A simple preparation of oxazolido[2,3-f]purines / R.-H. Jin, Nishikubo T. // Tetrahedron Letters. 1992. V. 33, № 42. P. 6307–6308.
- 185. Петрова, К.Ю. Синтез и исследование свойств 7-замещенных теофиллинов / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, В.В. Шарутин // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2020. Т. 12, № 1. С. 93–100.
- 186. Ukrainets, I.V. 4-hydroxy-2-quinolones 170. Synthesis and bromination of N-allylisatin / I.V. Ukrainets, N.L. Bereznyakova, O.V. Gorokhova, S.V. Shishkina // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2009. V. 45, № 10. P. 1241–1247.
 - 187. http://www.cambridgesoft.com/software/ChemBioOffice/
- 188. Traube, W. Der synthetische Aufbau der Harnsäure, des Xanthins, Theobromins, Theophyllins und Caffeïns aus der Cyanessigsäure / W. Traube // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. − 1900. − V. 33, № 3. − P. 3035–3056.
- 189. Сарири, Р. Синтез пуриновых антивирусных агентов гипоксантина и 6-меркаптопурина / Р. Сарири, Г. Халили // Журнал органической химии. 2002. Т. 38, № 7. С. 1096–1098.
- 190. Юровская, М.А. Методы синтеза и химические свойства ароматических гетероциклических соединений. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2005.
- 191. Gulevskaya, A. V. Synthesis of N-substituted xanthines (review) / A. V. Gulevskaya, A. F. Pozharskii // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1991. V. 27, № 1. P. 1–23.
- 192. Balssa, F. Easy preparative scale syntheses of labelled xanthines: Caffeine, theophylline and theobromine / F. Balssa, Y. Bonnaire // Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. − 2007. − № 50. − P. 33–41.
- 193. Кочергин, П.М. Рациональные химические схемы получения медицинских препаратов пуринового ряда (обзор) / П.М. Кочергин, Е В. Александрова, П.В. Персанова // Химикофармацевтический журнал. 2001. Т. 35, № 7. С. 41–45.
- 194. Мещерякова, С.А. Исследование реакции нитрозирования производных пиримидин-2,4-диона / С.А. Мещерякова, Т.А. Иванова, Д.А. Мунасипова, В.А. Катаев // Башкирский химический журнал. 2011. № 18. С. 55–57.
- 195. Yavolovskii, A.A. Reaction of 6-Aminouracils with Excess Nitrosating Agent / A.A. Yavolovskii, E.I. Ivanov // Russian Journal of General Chemistry. 2001. V. 71, № 11. P. 1828–1829.

- 196. Рубцов, М.В. Синтетические химико-фармацевтические препараты: справочник / М.В. Рубцов, А.Г. Байчиков. М.: Медицина, 1971. 328 с.
- 197. Kang, Y. Synthesis of 2-Ethylthio-6-(3-hydroxy- 1,2-O-isopropylidenepropyl)pteridin- 4(3H)-one / Y. Kang, S. Kim, Y. Myoung, D. Baek // Heterocycles. 2000. V. 53, № 7. P. 1551.
 - 198. Бартон Д., Оллис У.Д. Общая органическая химия. М.: Химия, 1982. 736.
- 199. Melguizo, M. A new one-step synthesis of 8-aminopurine nucleoside analogs from 6-(glycosylamino)-5-nitrosopyrimidines / M. Melguizo, M. Nogueras, A. Sanchez // The Journal of Organic Chemistry. − 1992. − V. 57, № 2. − P. 559–565.
- 200. Moskvin, A.V. Hydroxypyrimidines Condensation with Carbonyl Compounds: II. Hydroxy-, Sulfanyl-, and Aminopyrimidines / A.V. Moskvin, N.R. Reznikova, B.A. Ivin // Russian Journal of Organic Chemistry. − 2004. − V. 40, № 2. − P. 143−161.
- 201. Yoneda, F. A new synthesis of pyrimido[4,5-b]quinoline-2,4(1H,3H)diones (5-deazaalloxazines) by oxidative cyclization of aryl-bis(6-amino-1,3-dimethyluracil-5-yl)-methanes with diethyl azodicarboxyle / F. Yoneda, F. Takayama, A. Koshiro // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1979. V. 27, № 10. P. 2507–2510.
- 202. Петрова, К.Ю. Конденсация S-замещенных 6-амино-2-тиоурацилов с бензальдегидами / К.Ю. Петрова, Д.Г. Ким, М.Ю. Сергеев // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2019. Т. 12, N01. С. 76—83.
- 203. Sokolov, V.B. Intramolecular cyclization of 1-allyl- and 1-methallyl-6-amino-2-thiouracils / V.B. Sokolov, A.Yu. Aksinenko, A.N. Pushin. I.V. Martynov // Russian Chemical Bulletin. 2005. V. 54, № 7. P. 1744–1746.
 - 204. Фролова Т.В. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. Уфа. 2016
- 205. Bruker (2000) SMART. Bruker Molecular Analysis Research Tool, Versions 5.625 Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.
- 206. Bruker (2000) SAINTPlus Data Reduction and Correction Program Versions 6.02a, Bruker AXS, Madison, Wisconsin, USA.

Список сокращений

Наименование Обозначение NBS N-бромсукцинимид Гексаметилфосфортриамид ГМФТА N,N-диметилформамид ДМФА Дифференциальная сканирующая калориметрия ДСК ИК Инфракрасный ТБАБ Тетрабутиламмоний бромид Тетрагидрофуран ТГФ Термогравиметрия ТΓ TCX Тонкослойная хроматография Триэтиламин ТЭА Диметилсульфоксид ДМСО Изопропиловый спирт ИПС Реагент Лоусона LR Рентгеноструктурный анализ **PCA** КССВ Константа спин-спинового взаимодействия Миллионная доля м.д. TMC Тетраметилсилан Хромато-масс-спектрометрия XMC Ядерный магнитный резонанс ЯМР

OER

Ядерный эффект Оверхаузера