

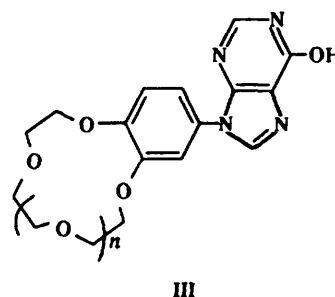
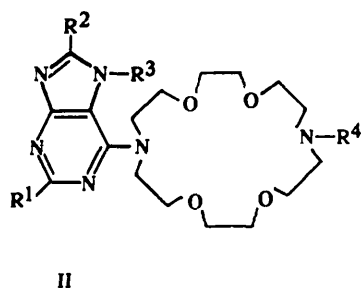
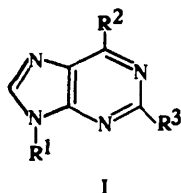
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ КРАУНСОДЕРЖАЩИХ ПУРИНОВ — МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

Г.В.Федорова, Э.И.Иванов, А.В.Лобач,
О.Н.Леус, Н.Г.Лукьяненко

УДК 547.857.4+547.857.7+547.898

Описано построение макроциклического фрагмента с участием вицинальных гидроксильных групп алкильного заместителя в положении 3 ациклических аналогов нуклеозидов с образованием цикла 15-краун-5, соединенного через метиленовый мостик с молекулой пурина. Синтезированы новые краун-эфиры на основе аденина, теофиллина и теобромина.

В последние годы природные карбоциклические нуклеозиды (непланоцин А, аристеромицин) [1–3] и их синтетические аналоги типа (I), содержащие у атома азота имидазольного кольца остатки ациклических [4–6] либо карбоциклических [7–9] фрагментов, благодаря широкому спектру противовирусного действия находятся в зоне пристального внимания исследователей.



II, R¹ = R² = H, Cl; R³ = H, CH₃, CH₂C₆H₅; R⁴ = H, пурин-6-ил; III, n = 1, 2.

Соединения (II) и (III) получены в результате функционализации соответствующих пуринов макрогетероциклами: в первом случае это достигалось конденсацией 6-хлорпурина и эфира диаза-18-краун-6, во втором — построение самой пуриновой системы шло с участием бензокраун-эфира.

По данным предварительных исследований,

Обладея заметной структурной аналогией с природными нуклеозидами, вещества формулы (I) могут оказывать регулирующее влияние на некоторые биохимические процессы с участием нуклеозидов и ингибировать, в частности, фермент S-аденозилгомоцистеингидролазу и обратную транскриптазу вируса СПИДа (HIV).

В ходе исследований последних лет [9–12] установлено, что противовирусная активность таких структур существенно зависит от характера заместителя R¹: заметную активность проявляют лишь те производные, у которых R¹ содержит один или несколько атомов кислорода в виде фрагментов спиртов или простых эфиров.

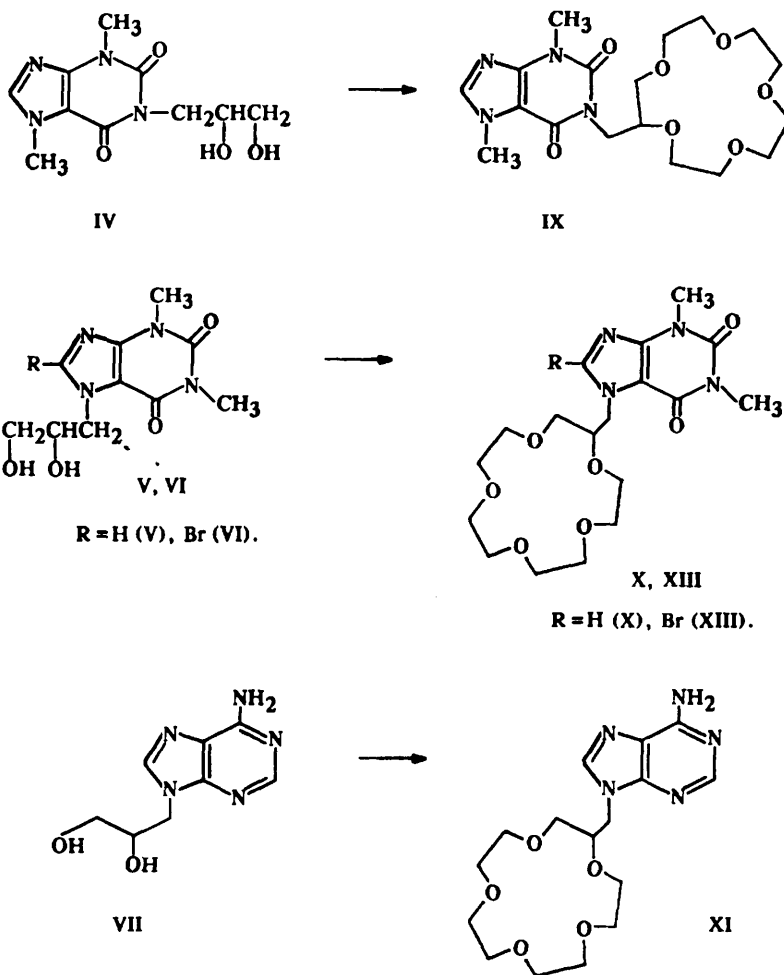
Ранее мы сообщали о синтезе новых биологически активных веществ ряда пурина: структур (II) и (III), фрагментарно включающих макрогетероциклические ядра [13, 14].

пурины (II) обладают заметной противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A₂ Victoria, а соединения (III) — средней противомикробной активностью в отношении *Bacillus Subtilis*, *Planococcus citreus*, *Streptococcus faecalis*, *Sarcina flora* и туберкулезной палочки [13,15].

Нами разработан новый подход к синтезу краунсодержащих пуринов, в ходе которого построение макрогетерокольца осуществлялось на матрице, привитой к пурину.

В качестве полупродуктов синтеза использовались теобромин, теофиллин, 8-бромтеофиллин и аденин, из калиевых солей которых были получены их β,γ -дигидроксипропильные производные (IV—VIII) при взаимодействии с 3-хлор-1,2-дигидроксипропаном [16—18]. В случае аденина образуются два изомерных продукта — 9-(2,3-дигидроксипропил)аденин (VII) и 3-(2,3-дигидроксипропил)аденин (VIII). По-

следующая реакция, в основе которой лежит конденсация дигидроксиалкилпроизводных с дитозилатами полиэтиленгликолей [19], а именно, с дитозилатом тетраэтиленгликоля, приводит к образованию эфира 15-краун-5, соединенного через метиленовый мостик с соответствующим пуриновым ядром. Реакцию проводили с использованием способа высокого разбавления в среде абсолютного диоксана в присутствии гидрида натрия при кипячении в течение 24 ч для соединений (IX) и (X) и 72 ч для краун-аденина.



Уширенный мультиплет в области δ 3.48—3.82 м.д. в спектрах ПМР (CDCl_3) подтверждает образование макроциклических колец в структурах (IX—XI). Мультиплеты метиленовых протонов CH_2N и метинового протона в области δ 4.20—4.5 и 3.94—3.99 м.д. соответственно сохраняются как в структурах соединений (IV—VIII), так и в целевых продуктах (IX—XI). Триплет и дублет протонов гидроксильных групп соединений (IV—VIII) в области δ 5.09—5.26 м.д. исчезают в спектрах ПМР

соединений (IX—XI), содержащих фрагмент эфира 15-краун-5.

В ИК спектрах соединений (IX—XI) исчезает узкая полоса свободной группы OH в области 3600 см^{-1} , и появляется сильная полоса в области 1100 см^{-1} , характерная для эфирного фрагмента краун-эфира. Кроме того, присутствуют характеристические полосы поглощения пуринового ядра: среднеинтенсивные $1380\text{—}1350\text{ см}^{-1}$ (C—N) и валентные колебания пиримидинового ядра $1240\text{—}1230, 1070\text{ см}^{-1}$.

К сожалению, нам не удалось синтезировать из 3-(2,3-дигидроксипропил)аденина (VIII) аналог нуклеозида (XI), так как даже при кипячении реакционной смеси в течение 96 ч реакция не шла, и были выделены исходный изомер аденина (VIII) и дитозилат тетраэтиленгликоля. При увеличении времени реакции >120 ч происходило смолообразование, и удалось выделить лишь небольшие количества продуктов линейной конденсации по амино- и гидроксильным группам. Причиной этого, на наш взгляд, может быть очень низкая растворимость изомера (VIII) по сравнению с (VII) в органических растворителях.

Реакция с 8-бром-7-(2,3-дигидроксипропил)-теофиллином (VI) [17] не привела к желаемому краун-пурину (XIII). Вероятно, в данном случае реализуется внутримолекулярная циклизация β,γ -диоксипропильного остатка по положению δ ксантинового кольца, либо в результате отщепления брома под действием гидрида натрия образуется соединение (X), выделенное в качестве примеси из реакционной смеси.

Физико-химические характеристики синтезированных соединений, выходы, данные масс-спектрометрического и элементного анализов представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Выходы, температуры плавления, ИК и ПМР спектры синтезированных соединений (IX-XI)

№ соединения	Выход, %	Т.пл., °C	Спектр ПМР (CDCl ₃), δ , м.д.	ИК спектр (CHCl ₃), ν , см ⁻¹
IX	37	125	7.49 с (1H, C ⁸ H), 4.07-4.12 м (2H, CH ₂ N), 3.98 с (3H, CH ₃ N ⁷), 3.77-3.82 м (1H, CH), 3.56-3.68 уш.м (17H, CH ₂ O), 3.54 с (3H, CH ₃ N ³)	3100 (=CH), 2900 (CH), 2780 (CH ₂), 1700 с (C=O), 1650 (C=N), 1470 (CH ₂ деф.), 1350 (C-N), 1230 и 1270 (пиримидин.), 1100 с (C-O-C)
X	38	95	7.88 с (1H, C ⁸ H), 4.49-4.56 д.д (1H, CH ₂ N), 4.24-4.29 м (1H, CH ₂ N), 3.87-3.93 м (1H, CH), 3.57-3.69 уш.м (17H, CH ₂ O), 3.46 с (3H, CH ₃ N ³), 3.25 с (3H, CH ₃ N ¹)	3100 (=CH), 2980 (CH), 2820 (CH ₂), 1700 с (C=O), 1650 с (-C=N), 1420 с (CH ₂ деф.), 1350 (C-N), 1240 и 1270 (пиримидин.), 1100 с (C-O-C)
XI	17	138	8.36 с (1H, C ² H), 7.94 с (1H, C ⁶ H), 5.66 уш.с (2H, NH ₂), 4.55 д.д (1H) и 4.16 (1H, CH ₂ N), 3.92 м (1H, CH), 3.43-3.66 уш.м (17H, CH ₂ O)	3500 (NH), 3380 (NH ₂ ассоц.), 2900 (CH), 1610 с (C=C), 1470 (CH ₂ деф.), 1350 (C-N), 1230 и 1265 пиримидин.), 1110 с (C-O)

Таблица 2

Данные элементного анализа и масс-спектрометрии синтезированных соединений (IX-XI)

№ соединения	Найдено, %			Формула	Вычислено, %			M ⁺ найдено	M вычислено
	C	H	N		C	H	N		
IX	52.97	6.87	12.99	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₇	52.43	6.80	13.59	412	412.44
X	52.80	7.01	12.90	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₇	52.43	6.80	13.59	412	412.44
XI	52.08	7.12	18.92	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O ₅	52.32	6.81	19.07	367	367.40

Экспериментальная часть

Масс-спектры получены на масс-спектрометре Varian MAT-112 при ионизирующем напряжении электронов 70 эВ и температуре, превышающей температуру плавления анализируемых веществ. Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker AM-250 при 250 МГц для растворов веществ в CDCl₃, внутренний стандарт — ТМС. ИК спектры сняты на спектро-

фотометре Specord 75 IR в хлороформе.

Индивидуальность соединений (IX-XI) и ход реакций контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в системе хлороформ-метанол, 8:1 и 5:1.

Общая методика получения 3-(2,5,8,11,14-пентаоксациклопентадецилметил)теобромина (IX), 7-(2,5,8,11,14-пентаоксациклопентадецилметил)теофиллина (X) и 9-(2,5,8,11,14-пентаоксациклопентадецилметил)аденина (XI). К суспен-

зии гидрида натрия (0.46 г, 0.019 моль) в 20 мл безводного диоксана при перемешивании в атмосфере азота по каплям в течение 0.5 ч прибавили раствор 0.0019 моль соответствующего 2,3-дигидроксипропилпурина (IV), (V), (VII) в 30 мл безводного диоксана. Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем, повысив температуру до 50–60°C, очень медленно прибавляли по каплям раствор дитозилата тетраэтиленгликоля (1 г, 0.0020 моль/л) в 30 мл безводного диоксана. Кипятили 24 ч для соединений (IX) и (X) и 72 ч — для (XI). Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали хлороформом, хлороформный экстракт сушили сульфатом магния, растворитель выпаривали на ротаторном испарителе, остаток подвергали разделению с помощью колоночной хроматографии, адсорбент — силикагель L 100/250, элюент — хлороформ, хлороформ—метанол, 98:2, 95:5, 90:10. Выделенные продукты перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Список литературы

- [1] Пат. 4816575 (1989). США // РЖХим. 1990. 4 О 136.
- [2] Заявка 58-183691 (1983). Япония // РЖХим. 1985. 1 О 196П.
- [3] Peel M.R., Sternbach D.D., Johnson M.N. // *J. Org. Chem.* 1991. Vol. 56. P. 4990–4993.
- [4] Пат. 4897479 (1990). США // РЖХим. 1991. 24 О 153П.
- [5] De Clercq E., Holy A., Rosenberg I., Sakuma T., Balzarini F., Mandgal P.C. // *Nature*. 1986. Vol. 323. P. 464.
- [6] Sime J.T., Barnes R.D., Elson S.W., Jarvest R.L., O'Toole K.J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1992. N 13. P. 1653–1658.
- [7] Заявка 3931557 (1991). ФРГ // РЖХим. 1992. 1 О 144П.
- [8] Bearchi J.J., Marques V.F., Dricoll J.S., Ford H., Hiroaki M., Takuma S., Shizuka A., Kelley J.A. // *J. Medic. Chem.* 1991. Vol. 34. P. 1647–1655.
- [9] Coe D.M., Roberts S.M., Storer R. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1992. N. 20. P. 2695–2704.
- [10] Ramesh K., Wolfe M., Lee Y., Velde D.V., Borchardt R.T. // *J. Org. Chem.* 1992. Vol. 57. P. 5861–5868.
- [11] Izawa I., Nishiyama S., Yamamura S., Kato K., Takita T. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* 1992. N 19. P. 2519–2525.
- [12] Пат. 801710 (1989). США // РЖХим. 1990. 3 О 122П.
- [13] Иванов Э.И., Федорова Г.В., Ясинская О.Г. // *Хим.-фарм. ж.* 1992. № 9, 10. С. 66–68.
- [14] Федорова Г.В., Шапиро Ю.Е., Иванов Э.И., Мазелна А.В., Краснощекая С.П. // *ХГС.* 1993. № 10. С. 1349–1352.
- [15] Хираока М. Краун-соединения. М.: Мир, 1986. С. 270.
- [16] Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. С. 290.
- [17] De Martis F., Botre C., Toffoli F. // *Ann. Ist. Sup. Sanit.* 1965. Vol. 1. 11–12. P. 708–725.
- [18] Holy A. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1975. Vol. 40. P. 187–196.
- [19] Maeda H., Kikeu T., Nakatsuyi Y., Ohara M. // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 47. P. 5167–5171.