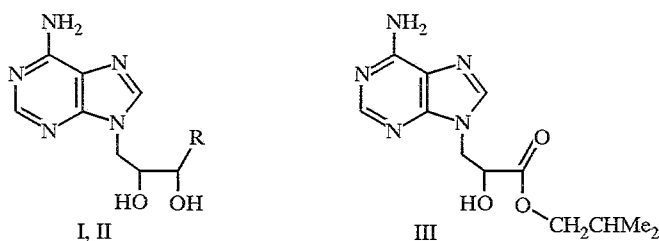


А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Брель

СИНТЕЗ 3-О-АРИЛОВЫХ ЭФИРОВ
(*R,S*)-9-(2,3-ДИГИДРОКСИПРОПИЛ)АДЕНИНА
И ЕГО ПИРИМИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ — НОВЫХ
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ
S-АДЕНОЗИЛ-*L*-ГОМОЦИСТЕИНГИДРОЛАЗЫ

С целью поиска новых противовирусных агентов ациклонуклеозидной природы осуществлен синтез 3-О-ариловых эфиров (*R,S*)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и его пириимидиновых аналогов. Алкилирование аденина и цитозина арилглицидилловыми эфирами в присутствии карбоната калия приводит с выходом 46...76% к соответствующим N^9 - и N^1 -замещенным производным. Взаимодействие арилглицидилловых эфиров с триметилсилилпроизводными урацила и тимина также приводит с выходом 41...57% к идентичным по строению ациклической цепи продуктам N^1 -монозамещения.

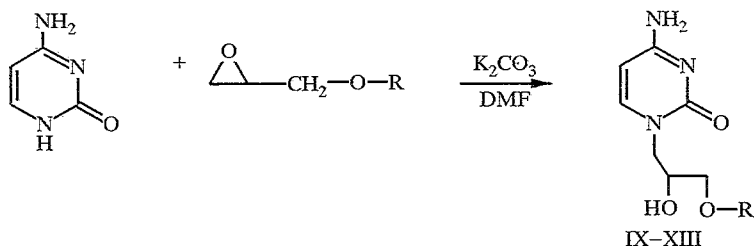
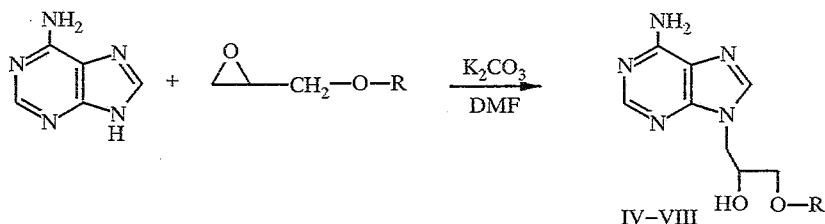
S-Аденозил-*L*-гомоцистеингидролаза является ключевым ферментом в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, катализирующим гидролиз *S*-аденозил-*L*-гомоцистеина до аденозина и гомоцистеина. Многие вирусы чувствительны к ингибиторам *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы, в связи с чем на их основе возможно создание противовирусных агентов с широким спектром действия [1, 2]. Первыми эффективными ингибиторами *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы стали (*S*)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденин (I, R = H) [3, 4] и (2*R,3R*)-4-(аденин-9-ил)-2,3-дигидроксимасляная кислота (D-эригаденин, II, R = COOH) [5], однако более выраженное ингибирующее действие продемонстрировал изобутиловый эфир (*R,S*)-3-(аденин-9-ил)-2-гидроксипропионовой кислоты (III) [6]. В сравнительных исследованиях соединение III превосходило I и II в ингибировании как *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы, так и вируса везикулярного стоматита *in vitro* [7].



Важным условием для наличия высокой ингибиторной активности у производных аденина I—III, а также у неплаиноцина А и его 9-циклопентенового аналога, продемонстрировавших мощный ингибиторный эффект в отношении *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы [8, 9], является присутствие свободной гидроксильной группы в положении 2', а также наличие того или иного кислородсодержащего заместителя в положении 3' боковой цепи. Анализ химической структуры ингибиторов *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы позволяет также предположить, что в структуре фермента в области связывания субстрата, соответствующей положениям 3' и 5' рибозидильного цикла, по-видимому, находится обширный гидрофобный карман. В этой связи нами был осуществлен синтез ряда новых 9-замещенных производных аденина, обладающих указанными особенностями строения ациклической цепи, а также соответствующих пириимидиновых аналогов.

Основным методом синтеза 3-О-ариловых эфиров (*R,S*)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина (IV—VIII) и (*R,S*)-1-(2,3-дигидроксипропил)цитозина (IX—XIII) послужило алкилирование соответствующих нуклеиновых

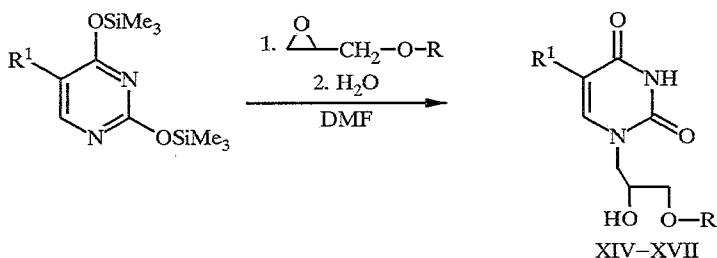
оснований арилглицидиловыми эфирами в безводном ДМФА при 105...110 °С в присутствии карбоната калия в соответствии с известным методом [10].



IV, IX R = Ph; V, X R = *p*-C₆H₄Cl; VI, XI R = *p*-C₆H₄Me;
VII, XII R = α -нафтил; VIII, XIII R = β -нафтил

Согласно данным спектроскопии ПМР и тонкослойной хроматографии, реакция алкилирования аденина использованными эпоксидами протекает в указанных условиях с достаточно высоким выходом (46...69%) целевых продуктов (IV—VIII), не затрагивает экзоциклическую аминогруппу и не приводит к побочным 7-замещенным производным.

Высокая селективность N¹-монозамещения наблюдается в случае синтеза производных цитозина (IX—XIII), выход которых в зависимости от природы ароматического заместителя в боковой цепи составляет 58...77%. Однако алкилирование в аналогичных условиях калиевых солей урацила и тимина, полученных *in situ* при нагревании свободных пиримидиновых оснований с карбонатом калия в среде диметилформамида, осложняется образованием значительных количеств N¹,N³-дизамещенных продуктов. В этой связи для получения 3-О-арильных эфиров (*R,S*)-1-(2,3-дигидроксипропил)урацила (XIV, XV) и тимина (XVI, XVII) был использован разработанный нами ранее метод алкилирования триметилсилилпроизводных урацила и тимина эпоксидами в безводном ДМФА [11, 12].



XIV, XVI R = Ph; XV, XVII R = *p*-C₆H₄Cl; XIV, XV R¹ = H; XVI, XVII R¹ = Me

Кипячение фенил- или *n*-хлорфенилглицидилового эфира с 10...15% молярным избытком триметилсилилпроизводного урацила или тимина в безводном ДМФА в течение 1 ч приводит с выходом 41...57% после препаративной хроматографии на силикагеле к желаемым продуктам N¹-монозамещения XIV—XVII.

В спектрах ПМР синтезированных соединений протоны трехуглеродного ациклического фрагмента проявляются в виде сложного мультиплета в области 3,37...4,51 м. д., при этом у производных аденина IV—VIII сигнал протона группы СН смещен в слабое поле в среднем на 0,70 м. д. по

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Нуклеиновое основание	R	T _{пл} , °C	R _f (система)	Выход, %
		C	H	N					
IV	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>58,35</u>	<u>5,44</u>	<u>24,81</u>	Аденин	Фенил	169...172	0,60 (А)	69
		58,94	5,30	24,55					
V	C ₁₄ H ₁₄ ClN ₅ O ₂	<u>52,24</u>	<u>4,68</u>	<u>22,20</u>	Аденин	<i>n</i> -Хлорфенил	202...204	0,60 (А)	64
		52,59	4,41	21,90					
VI	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>59,97</u>	<u>5,92</u>	<u>23,01</u>	Аденин	<i>n</i> -Толил	176...181	0,61 (А)	62
		60,19	5,72	23,40					
VII	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>64,71</u>	<u>5,34</u>	<u>20,38</u>	Аденин	α -Нафтил	209...211	0,62 (А)	55
		64,47	5,11	20,88					
VIII	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>64,25</u>	<u>4,86</u>	<u>20,59</u>	Аденин	β -Нафтил	216...219	0,62 (А)	46
		64,47	5,11	20,88					
IX	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>60,00</u>	<u>5,98</u>	<u>15,51</u>	Цитозин	Фенил	142...145	0,39 (А)	77
		59,76	5,79	16,08					
X	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	<u>53,03</u>	<u>4,94</u>	<u>14,03</u>	Цитозин	<i>n</i> -Хлорфенил	207...211	0,39 (А)	71
		52,80	4,77	14,21					
XI	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>60,97</u>	<u>6,04</u>	<u>15,49</u>	Цитозин	<i>n</i> -Толил	200...203	0,41 (А)	58
		61,08	6,22	15,26					
XII	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65,32</u>	<u>5,66</u>	<u>13,08</u>	Цитозин	α -Нафтил	228...230	0,33 (А)	73
		65,58	5,50	13,50					
XIII	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65,78</u>	<u>5,27</u>	<u>13,72</u>	Цитозин	β -Нафтил	240...243	0,40 (А)	68
		65,58	5,50	13,50					
XIV	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	<u>59,64</u>	<u>5,30</u>	<u>10,49</u>	Урацил	Фенил	150...153	0,57 (Б)	51
		59,53	5,38	10,68					
XV	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	<u>52,67</u>	<u>4,66</u>	<u>9,16</u>	Урацил	<i>n</i> -Хлорфенил	162...165	0,62 (Б)	45
		52,62	4,42	9,44					
XVI	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>61,07</u>	<u>5,01</u>	<u>9,82</u>	Тимин	Фенил	155...158	0,67 (Б)	57
		60,86	5,84	10,14					
XVII	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	<u>54,34</u>	<u>4,94</u>	<u>8,89</u>	Тимин	<i>n</i> -Хлорфенил	127...130	0,71 (Б)	41
		54,11	4,87	9,02					

Спектры ПМР синтезированных соединений, δ , м. д.

Соединение	Нуклеиновое основание	N—CH ₂ —CH(OH)—CH ₂ —O	Ароматический заместитель
IV	7,01 уш. с (2H, NH ₂); 7,95 с (1H, 8-H); 8,05 с (1H, 2-H)	3,77...4,48 м (5H, CH ₂ —CH—CH ₂); 5,43 уш. с (1H, OH)	6,67...7,28 м (5H, фенил)
V	7,03 уш. с (2H, NH ₂); 7,96 с (1H, 8-H); 8,04 с (1H, 2-H)	3,79...4,48 м (5H, CH ₂ —CH—CH ₂); 5,50 уш. с (1H, OH)	6,76...7,28 м (4H, <i>p</i> -хлорфенил)
VI	6,93 уш. с (2H, NH ₂); 7,99 с (1H, 8-H); 8,09 с (1H, 2-H)	3,73...4,48 м (5H, CH ₂ —CH—CH ₂); 5,52 уш. с (1H, OH)	2,17 с (3H, CH ₃); 6,56...7,22 м (4H, <i>p</i> -толил)
VII	7,00 уш. с (2H, NH ₂); 8,00 с (1H, 8-H); 8,04 с (1H, 2-H)	4,01...4,51 м (5H, CH ₂ —CH—CH ₂); 5,51 уш. с (1H, OH)	6,74...6,88 м (1H, 4'-H); 7,22...7,47 м (4H, 3', 5', 6', 7'-H); 7,63...7,79 м (1H, 8'-H); 8,10...8,28 м (1H, 2'-H)
VIII	7,01 уш. с (2H, NH ₂); 7,98 с (1H, 8-H); 8,05 с (1H, 2-H)	3,88...4,50 м (5H, CH ₂ —CH—CH ₂); 5,52 уш. с (1H, OH)	6,94...7,51 м (5H, 1', 3', 6', 7', 8'-H); 7,60...7,80 м (2H, 4', 5'-H)
IX	5,63 д (7 Гц, 1H, 5-H); 6,97 уш. с (2H, NH ₂); 7,37 д (7 Гц, 1H, 6-H)	3,38...3,70 м (1H, CH); 3,78...4,20 м (4H, CH ₂); 5,29 уш. с (1H, OH)	6,67...7,24 м (5H, фенил)
X	5,58 д (7 Гц, 1H, 5-H); 6,81 уш. с (2H, NH ₂); 7,36 д (7 Гц, 1H, 6-H)	3,43...3,68 м (1H, CH); 3,78...4,17 м (4H, CH ₂); 5,26 уш. с (1H, OH)	6,77...7,21 м (4H, <i>p</i> -хлорфенил)
XI	5,60 д (7 Гц, 1H, 5-H); 6,97 уш. с (2H, NH ₂); 7,37 д (7 Гц, 1H, 6-H)	3,37...3,68 м (1H, CH); 3,74...4,15 м (4H, CH ₂); 5,29 уш. с (1H, OH)	2,14 с (3H, CH ₃); 6,61...7,08 м (4H, <i>p</i> -толил)
XII	5,59 д (7 Гц, 1H, 5-H); 6,95 уш. с (2H, NH ₂); 7,37 д (7 Гц, 1H, 6-H)	3,47...3,77 м (1H, CH); 3,95...4,31 м (4H, CH ₂); 5,43 уш. с (1H, OH)	6,75...6,90 м (1H, 4'-H); 7,16...7,51 м (4H, 3', 5', 6', 7'-H); 7,61...7,85 м (1H, 8'-H); 8,08...8,30 м (1H, 2'-H)
XIII	5,59 д (7 Гц, 1H, 5-H); 6,82 уш. с (2H, NH ₂); 7,36 д (7 Гц, 1H, 6-H)	3,41...3,72 м (1H, CH); 3,89...4,25 м (4H, CH ₂); 5,35 уш. с (1H, OH)	6,98...7,50 м (5H, 1', 3', 6', 7', 8'-H); 7,60...7,83 м (2H, 4', 5'-H)
XIV	5,44 д (8 Гц, 1H, 5-H); 7,36 д (8 Гц, 1H, 6-H)	3,42...3,80 м (1H, CH); 3,84...4,22 м (4H, CH ₂); 4,32 уш. с (1H, OH)	6,68...7,28 м (5H, фенил)
XV	5,42 д (8 Гц, 1H, 5-H); 7,47 д (8 Гц, 1H, 6-H)	3,46...3,76 м (1H, CH); 3,86...4,14 м (4H, CH ₂); 4,35 уш. с (1H, OH)	6,82...7,30 м (4H, <i>p</i> -хлорфенил)
XVI	1,73 с (3H, CH ₃); 7,22 с (1H, 6-H)	3,37...3,70 м (1H, CH); 3,79...4,12 м (4H, CH ₂); 4,30 уш. с (1H, OH)	6,67...7,38 м (5H, фенил)
XVII	1,75 с (3H, CH ₃); 7,41 с (1H, 6-H)	3,41...3,68 м (1H, CH); 3,75...4,17 м (4H, CH ₂); 4,29 уш. с (1H, OH)	7,01...7,45 м (4H, <i>p</i> -хлорфенил)

сравнению с соответствующими сигналами у пиримидиновых аналогов IX—XVII. Вторичная гидроксильная группа представлена однопротонным уширенным синглетом с величиной химического сдвига 4,29...5,52 м. д. в зависимости от природы использованного дейтерированного растворителя. Химические сдвиги, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов протонов гетероциклических и ароматических фрагментов в целом соответствуют расчетным значениям (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Tesla BS-567A (100 МГц) в смеси ацетон-D₆ — ДМСО-D₆, 1 : 1, для соединений IV—XIII и в ацетоне-D₆ — для соединений XIV—XVII, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан. Для интерпретации спектров ПМР использовали лицензионный программный продукт фирмы Advanced Chemistry Development Inc. ACD/HNMR Predictor 3.0 Pro, расчеты выполняли на Pentium II-MMX (233 МГц). Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системах растворителей хлороформ—метанол, 4 : 1 (А), и этилацетат (Б), проявление в парах иода.

Исходные арилглицидиловые эфиры получали путем алкилирования соответствующих фенолов и нафтолов эквимолярным количеством эпихлоргидрина в водной среде в присутствии щелочи при 90...95 °С, физико-химические характеристики полученных веществ соответствуют приведенным в справочной литературе.

(*R,S*)-9-(3-Фенокси-2-гидрокси-1-пропил)аденин (IV). Смесь 1,5 г (11,1 ммоль) аденина и 1,6 г (11,6 ммоль) свежeproкаленного карбоната калия перемешивают 1 ч при 105...110 °С в 40 мл безводного ДМФА, добавляют раствор 1,7 г (11,3 ммоль) фенилглицидилового эфира в 10 мл ДМФА и перемешивают при той же температуре 2 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток дважды перекристаллизовывают из пропанола-2 и получают 2,2 г (69%) IV в виде белого кристаллического вещества. $T_{пл}$ 169...172 °С.

Соединения V—XIII получают аналогично.

(*R,S*)-1-(3-Фенокси-2-гидрокси-1-пропил)урацил (XIV). Кипятят с защитой от влаги 3,0 г (26,8 ммоль) урацила, 50 мл гексаметилдисилазана и 0,5 мл триметилхлорсилана до полного растворения осадка, избыток гексаметилдисилазана удаляют в вакууме. Получают 5,7 г (83%; 22,2 ммоль) 2,4-ди(триметилсилилокси)пиримидина. Добавляют раствор 2,9 г (19,3 ммоль) фенилглицидилового эфира в 50 мл безводного ДМФА и кипятят 1 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток гидролизуют кипячением 10 мин в 50 мл 95% этанола. Не вступивший в реакцию урацил (0,7 г) отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (40 × 1,5 см), элюент хлороформ—метанол, 10 : 1. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и упаривают. Остаток дважды перекристаллизовывают из ацетона и получают 2,6 г (51%) XIV в виде белого кристаллического вещества. $T_{пл}$ 150...153 °С.

Соединения XV—XVII получают аналогично.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Clercq E. // Biochem. Pharmacol. — 1987. — Vol. 36. — P. 2567.
2. Wolfe M. S., Borchardt R. T. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 1521.
3. De Clercq E., Descamps J., De Somer P., Holy A. // Science. — 1978. — Vol. 200. — P. 563.
4. De Clercq E., Holy A. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 510.
5. Votruba Y., Holy A. // Coll. Czech. Chem. Commun. — 1982. — Vol. 47. — P. 167.
6. De Clercq E., Holy A. // J. Med. Chem. — 1985. — Vol. 28. — P. 282.
7. Cools M., De Clercq E. // Biochem. Pharmacol. — 1989. — Vol. 38. — P. 1061.
8. De Clercq E. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1985. — Vol. 28. — P. 84.
9. Borchardt R. T., Keller B. T., Patel-Trombre U. // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — P. 4353.
10. Martin J. C., Smee D. F., Verheyden J. P. H. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 755.
11. Новиков М. С., Брель А. К., Озеров А. А., Паршева Г. И. // ЖОрХ. — 1991. — Т. 27. — С. 1919.

НИИ фармакологии при Волгоградской
медицинской академии, Волгоград 400066,
Россия
e-mail: ozerov@vlink.ru

Поступило в редакцию 04.03.98