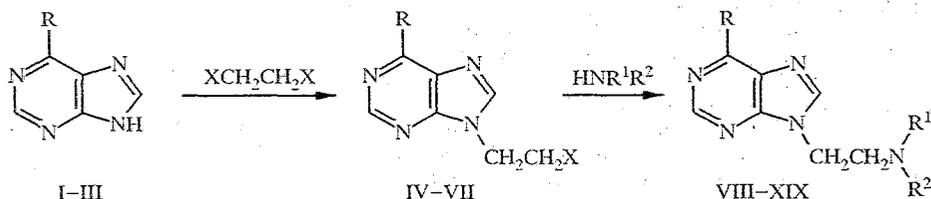


Э. Алкснис, М. Лидак

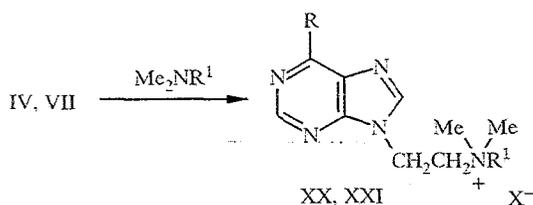
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНИНА,
СОДЕРЖАЩИХ АМИНОСПИРТОВЫЙ ФРАГМЕНТ

Изучено алкилирование аденина и N(6)-замещенных производных аденина 1,2-дигалогенэтанами и получение 9-(2-галогенэтил) производных аденина. В реакции последних с аминоспиртами синтезирован ряд производных аденина, содержащих аминоспиртовый фрагмент.

В продолжение наших исследований по синтезу производных пурина [1—4] синтезирован ряд производных аденина, содержащих аминоспиртовую группу в адиклической цепи. Интерес к подобным соединениям вызван разнообразной биологической активностью (противовирусной, противоопухолевой и др.), которой обладают природные азауглеводные алкалоиды [5, 6].



I, IV, VII—XII R = NH₂; II, V, XIII—XV R = NMe₂; III, VI, VII, XVI—XIX R = N(C₂H₅)₂;
 VII—XI, XII—XVIII R¹ = H; XII R¹ = CH₂C₆H₅; XIX R¹ = —CH₂CH₂OH; VIII, XII, XIII, XVI,
 XIX R² = CH₂CH₂OH; IX, XIV, XVII R² = CH₂CH(OH)CH₃; X, XV, XVIII R² = CH(CH₂OH)₂;
 XI R² = C(CH₂OH)₃; X = Cl, Br



XX R = NH₂, R¹ = CH₂CH₂OH, X = Cl; XXI R = NEt₂, R¹ = CH₂CH(OH)CH₃, X = Br

9-(2-Хлор(бром) этилпроизводные аденина IV—VII получены с выходами 54...76% алкилированием соответствующих пуриновых оснований I—III 1,2-дихлорэтаном, 1-бром-2-хлорэтаном или 1,2-дибромэтаном в системах: бензол — 50% водная NaOH — 0,1 экв. тетрабутиламмонийбромид (для V—VII) и бензол—тв. KOH — 0,1 экв. триэтилметиламмонийхлорида (для IV). Использованный метод по выходу и простоте значительно превосходит ранее применявшийся для синтеза 9-(2-хлорэтил)аденина (IV) (гидрид натрия—ДМФА) [7].

Структура полученных полупродуктов IV—VII доказана сравнением данных ПМР и УФ спектроскопии с данными, которые были ранее получены при исследовании алкилирования производных пурина [1—4, 8, 9].

Условия синтеза производных аденина VIII—XXI*

Соединение	Исходное	Аминоспирт ⁴ (3 моль/экв.)	Растворитель, мл/ммоль (бутанол)	Время реакции, ч	Выход, % (растворитель для кристаллизации)
VIII* ²	IV	A	0,4	2	62 (EtOH)
IX* ²	IV	B	0,5	5	56 (EtOH)
X	IV	C	0,4	5	67 (EtOH)
XI	IV	D	0,5	15	71 (EtOH)
XII* ³	IV	E	0,5	5	53 (EtOH)
XIII* ²	V	A	1,1	3	38 (эфир)
XIV* ²	V	B	1,1	5	43 (эфир)
XV* ²	V	C	1,1	10	32 (изопропанол)
XVI* ²	VI	A	0,5	3	41 (эфир)
XVII* ²	VI	B	0,5	5	34 (эфир)
XVIII* ³	VI	C	0,5	10	48 (эфир)
XIX* ³	VI	F	0,5	5	55 (ацетонитрил)
XX	IV	G	0,5	10	73 (ацетонитрил)
XXI	VI	H	0,5	10	38 (эфир)

* Температура 110 °С, для VIII и IX — 100 °С.

*² Хлоргидрат.*³ Дихлоргидрат.*⁴ А — аминокэтанол; В — 1-аминопропанол; С — 2-аминопропандиол-1,3; D — трис(оксиметил)аминометан; E — 2-бензиламиноэтанол; F — диэтанолламин; G — 2-диметиламиноэтанол; H — 1-диметиламинопропанол.

Таблица 2

Физико-химические характеристики производных V—XXI

Соединение	УФ спектр, λ_{max} , нм (метанол)	$T_{\text{пл}}$, °С	Брутто- формула	Мол. масса
V	280	117...118	C ₉ H ₁₂ ClN ₅	225,5
VI	280	56...58	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅	253,5
VII	280	70...72	C ₁₁ H ₁₆ BrN ₅	298,3
VIII	258*	235...236	C ₉ H ₁₄ N ₆ O · HCl	259,6
IX	258*	223...224	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O · HCl	272,7
X	258*	162...163	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ O ₂	252,2
XI	258*	190...191	C ₁₁ H ₁₈ N ₆ O ₃	282,1
XII	258*	220...222	C ₁₆ H ₂₀ N ₆ O · 2HCl · 2H ₂ O	421,3
XIII	280	244...245	C ₁₁ H ₁₈ N ₆ O · HCl	286,5
XIV	280	222...223	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O · HCl	300,6
XV	268* ²	104...105 (разл.)	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₂ · HCl · H ₂ O	333,5
XVI	280	195...196	C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O · HCl	315,2
XVII	280	205...206	C ₁₄ H ₂₄ N ₆ O · HCl	328,6
XVIII	280	142...143 (разл.)	C ₁₄ H ₂₄ N ₆ O ₂ · 2HCl	361,5
XIX	268* ²	157...158 (разл.)	C ₁₅ H ₂₆ N ₆ O ₂ · 2HCl · 1/2 H ₂ O	404,1
XX	258*	230...231 (разл.)	C ₁₁ H ₁₉ ClN ₆ O	285,8
XXI	280	168...169	C ₁₆ H ₂₉ BrN ₆ O	401,1

² Вода, pH 1.

Вода, pH 7.

Физико-химические характеристики 9-(2-галогенэтил)производных аденина IV—VII приведены в табл. 2 и 3.

Синтез целевых производных аденина VIII—XXI осуществляли нагреванием полупродуктов IV—VII с соответствующими аминоспиртами в бутаноле. Реакция протекает почти количественно, выходы производных VIII—XXI зависят главным образом от потерь при кристаллизации последних.

Условия синтеза, метод выделения производных аденина VIII—XXI представлены в табл. 1, физико-химические характеристики — в табл. 2 и 3. Масс-спектры FAB производных аденина VIII—XXI во всех случаях содержали четкие пики ($M+H^+$).

Таблица 3

Данные спектров ПМР производных аденина V—XXI

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (DMCO-D ₆)
V*	4,55 (6H, с, CH ₃), 4,93 (2H, т, CH ₂), 5,53 (2H, т, CH ₂), 8,80 (с), 9,35 (2H, с, пурин)
VI*	1,26 (6H, т, CH ₃), 3,98 (6H, м, NCH ₂), 4,51 (2H, т, CH ₂), 7,84 (с), 8,35 (2H, с, пурин)
VII*	1,29 (6H, т, CH ₃), 3,62...4,04 (6H, м, NCH ₂), 4,56 (2H, т, CH ₂), 7,78 (с), 8,29 (2H, с, пурин)
VIII	3,02 (2H, т, CH ₂), 3,46 (2H, т, CH ₂), 3,66 (2H, ш. с, CH ₂), 4,53 (2H, т, CH ₂), 5,24 (1H, ш. с, OH), 7,28 (2H, ш. с, NH ₂), 8,15 (2H, с, пурин)
IX	1,11 (3H, д, CH ₃), 3,44 (4H, м, CH ₂), 3,77...4,13 (1H, м, CH), 4,53 (2H, т, CH ₂), 5,36 (1H, д, OH), 7,27 (2H, ш. с, NH ₂), 8,13 (2H, с, пурин)
X	2,95 (2H, т, CH ₂), 3,28 (7H, ш. с, CH ₂ , CH), 4,33 (2H, ш. с, OH), 7,09 (2H, ш. с, NH ₂), 8,09 (2H, с, пурин)
XI	3,00 (2H, т, CH ₂), 3,40 (2H, с, CH ₂), 3,80...4,91 (10H, м, CH ₂ , OH, NH), 6,31 (2H, ш. с, NH ₂), 8,09 (с), 8,12 (2H, с, пурин)
XII	3,20 (2H, м, CH ₂ O), 3,51...3,91 (4H, м, NCH ₂), 4,44 (2H, с, CH ₂ Ph), 4,80 (2H, т, N ₉ CH ₂), 5,68...7,15 (3H, ш. с, OH+H ₂ O), 7,37 (5H, м, Ph), 7,60 (2H, ш. с, CH ₂), 8,49 (с), 8,60 (2H, с, пурин), 8,71...9,82 (2H, ш. с, HCl)
XIII	3,04 (2H, м, CH ₂), 3,38...3,78 (10H, м, 2CH ₂ , 2CH ₃), 4,53 (2H, т, CH ₂), 5,29 (1H, т, OH), 8,13 (с), 8,22 (2H, с, пурин), 9,15 (2H, ш. с, NH·HCl)
XIV	1,11 (3H, д, CH ₃), 2,65...3,11 (3H, м, CH ₂ CH), 3,44 (6H, с, 2CH ₃), 3,93 (2H, ш. с, CH ₂), 4,55 (2H, т, CH ₂), 5,37 (1H, д, OH), 8,13 (с), 8,18 (2H, с, пурин)
XV	3,44 (6H, с, CH ₃), 3,49...3,62 (7H, м, CH ₂ , CH), 4,51 (2H, т, CH ₂), 5,29 (2H, т, OH), 8,06 (с), 8,17 (2H, с, пурин), 8,95 (2H, ш. с, NH·HCl)
XVI	1,22 (6H, т, CH ₃), 3,02 (2H, м, CH ₂), 3,30...4,11 (8H, м, CH ₂), 4,51 (2H, м, CH ₂), 5,26 (1H, м, OH), 8,12 (2H, с, пурин), 9,22 (2H, ш. с, NH·HCl)
XVII	1,21 (9H, м, CH ₃), 3,02 (2H, м, CH ₂), 3,30...3,60 (6H, м, CH ₂), 3,93 (3H, ш. с, CH ₃), 4,51 (2H, м, CH ₂), 5,37 (1H, м, OH), 8,11 (с), 8,20 (2H, с, пурин)
XVIII	1,21 (6H, т, CH ₃), 3,55 (8H, т, CH ₂), 3,88 (5H, ш. с, CH ₂ CH), 4,51 (2H, м, CH ₂), 5,26 (2H, м, OH), 8,08 (с), 8,16 (2H, с, пурин), 9,10 (2H, ш. с, NH·HCl)
XIX	1,22 (6H, т, CH ₃), 3,31 (4H, ш. с, CH ₂ O), 3,55...4,33 (1H, м, NCH ₂), 4,71 (2H, т, N ₉ CH ₂), 6,33...7,66 (3H, м, OH+HCl), 8,33 (с), 8,47 (2H, с, пурин), 10,42 (1H, ш. с, HCl)
XX	3,15 (6H, с, CH ₃), 3,44...3,66 (2H, м, CH ₂ O), 3,68...4,06 (4H, м, CH ₂ N), 4,71 (2H, т, N ₉ CH ₂), 5,58 (1H, т, OH), 7,24 (2H, с, NH ₂), 8,16 (с), 8,27 (2H, с, пурин)
XXI	1,16 (9H, м, CH ₃), 3,04...3,60 (10H, м, N+CH ₂ , N ⁺ CH ₃), 3,93 (6H, м, NCH ₂), 4,27 (1H, м, CH), 4,71 (2H, т, N ₉ CH ₂), 5,38 (1H, д, OH), 8,22 (с), 8,31 (2H, с, пурин)

* Спектр снят в CDCl₃.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WH-90, химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. УФ спектры снимали на спектрофотометре Spеcord, FAB- масс-спектры — на спектрометре MS-50, используя источник ионов FAB 11 (Ion Tech., Ltd.).

Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ—этил-ацетат, 1 : 1 (А), хлороформ—метанол, 8 : 2 (В) (объемные соотношения). Колоночную хроматографию проводили на колонках (2 × 30 см) (система А) и (4 × 4 см) (система В) с силикагелем L 40/100.

9-(2-Хлорэтил)аденин (IV). Нагревают 2,71 г (20 ммоль) аденина I, 1,23 г (22 ммоль) тонкоизмельченного KOH, 0,8 г (2 ммоль) Aliquat 336 и 8 мл бензола 1 ч при 80 °С. Добавляют 20 мл 1,2-дихлорэтана и перемешивают 5 ч при 80 °С. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют, промывают бензолом. Твердый остаток дважды экстрагируют горячим хлороформом. Экстракт упаривают, сухой остаток кристаллизуют из воды. Выход соединения IV 1,62 г (41%). $T_{\text{пл}}$ 201...202 °С. Данные УФ и ПМР спектров образца продукта IV, перекристаллизованного из этанола, совпадают с литературными данными [7].

N(6),N(6)-Дизамещенные-9-(2-галогенэтил)аденины (V—VII). К суспензии 10 ммоль N(6),N(6)-диметил(диэтил)аденина (II, III) в 40 мл бензола, содержащего 0,32 г (1 ммоль) тетра-

Т а б л и ц а 4

Данные элементного анализа производных аденина V—XXI

Соединение	Найдено, % Вычислено, %		
	C	H	N
V	<u>47,85</u>	<u>5,30</u>	<u>30,94</u>
	47,89	5,30	31,04
VI	<u>52,03</u>	<u>6,31</u>	<u>27,54</u>
	52,11	6,31	27,61
VII	<u>44,32</u>	<u>5,37</u>	<u>23,50</u>
	44,60	5,35	23,34
VIII	<u>41,14</u>	<u>5,98</u>	<u>32,85</u>
	41,40	5,98	32,45
IX	<u>44,30</u>	<u>6,33</u>	<u>30,83</u>
	44,04	6,23	30,80
X	<u>47,25</u>	<u>6,23</u>	<u>33,36</u>
	47,58	6,34	33,30
XI	<u>46,62</u>	<u>6,41</u>	<u>29,43</u>
	46,83	6,38	29,78
XII	<u>45,68</u>	<u>5,86</u>	<u>19,97</u>
	45,61	6,22	19,94
XIII	<u>46,13</u>	<u>6,59</u>	<u>29,35</u>
	46,07	6,63	29,32
XIV	<u>47,64</u>	<u>7,00</u>	<u>27,23</u>
	47,84	6,99	27,84
XV	<u>42,91</u>	<u>6,95</u>	<u>24,92</u>
	43,20	6,90	25,18
XVI	<u>49,94</u>	<u>7,22</u>	<u>26,84</u>
	49,60	7,21	26,71
XVII	<u>50,83</u>	<u>7,72</u>	<u>25,47</u>
	51,04	7,61	25,57
XVIII	<u>46,75</u>	<u>7,61</u>	<u>23,62</u>
	46,50	7,47	23,24
XIX	<u>44,61</u>	<u>7,05</u>	<u>20,63</u>
	44,63	7,15	20,80
XX	<u>46,35</u>	<u>6,67</u>	<u>29,18</u>
	46,23	6,70	29,41
XXI	<u>48,07</u>	<u>7,54</u>	<u>21,17</u>
	47,92	7,23	20,94

бутиламмонийбромидом, при перемешивании добавляют 25 мл 50% водного раствора NaOH и 14,3 г (100 ммоль) 1-хлор-2-бромэтана или 18,8 г (100 ммоль) 1,2-дибромэтана. Реакционную смесь перемешивают при 80 °С до исчезновения суспензии натриевой соли пурина (~0,5 ч), смесь охлаждают, добавляют 150 мл воды и 100 мл хлороформа. Органический слой отделяют, водный слой промывают хлороформом. Объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄, упаривают и хроматографируют на силикагеле (система А). После хроматографии продукты V—VII очищают кристаллизацией из эфира. Выход V 1,71 г (76%), VI 1,57 г (62%) и VII 1,61 г (54%). Физико-химические характеристики производных аденина V—VII приведены в табл. 2 и 3.

Производные аденина VIII—XXI. Синтез производных аденина VIII—XXI проводят, нагревая 9-(2-галогенэтил)аденины IV—VII с соответствующими аминоспиртами в бутанолс (табл. 1). Реакционные смеси обрабатывают следующим образом:

а) для соединений VIII—XI — смесь разбавляют этанолом, оставляют на ночь в холодильнике, фильтруют, промывают этанолом, кристаллизуют;

б) для соединений XII—XIX — смесь упаривают, хроматографируют на колонке с силикагелем (4 × 4 см, система Б) кристаллизуют (соединения XII, XVIII, XIX перед кристаллизацией переводят в хлоргидраты);

в) соединения XX, XXI высаживают эфиром, затем кристаллизуют.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramzaeva H. П., Гольдберг Ю. Ш., Алкснис Э. Р., Лидак М. Ю., Шиманская М. В. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 1783.
2. Ramzaeva N., Goldberg Yu., Alksnis E., Lidaks M. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 1669.
3. Ramzaeva N., Goldberg Yu., Alksnis E., Lidaks M. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 3121.
4. Alksnis E., Ramzaeva N., Lidaka M., Lukevics E. // International conference on environmental and biological aspects of main-group organometals: Abstracts. — Bordeaux, 1994, PC 8.
5. Fellows L. // Chem. Brit. — 1987. — Vol. 23. — P. 842.
6. Dennis J. W., Koch K., Yuosefi S., Van der Elst I. // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50. — P. 1867.
7. Browne D. T., Eisinger J., Leonard N. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1968. — Vol. 90. — P. 7302.
8. Ramzaeva H. П., Лидак М. Ю., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1987. — № 3. — С. 113.
9. Ramzaeva H. П., Лидак М. Ю., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ЖОрХ. — 1988. — Т. 24. — С. 1090.