

Э. Алкснис, М. Лидак, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ N-(ω -ТРИМЕТИЛСИЛИЛАЛКИЛ)ПУРИНОВ В УСЛОВИЯХ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Разработан метод синтеза N-(ω -триметилсилилалкил) пуринов алкилированием калиевых солей пуриновых оснований 3-хлорпропилтриметилсиланом и хлорметилтриметилсиланом в условиях межфазного катализа. Впервые в пуриновом ряду проведено гидросилилирование N-аллильной группы диметилфенилсиланом, что является альтернативным путем синтеза кремнийсодержащих производных пурина. Строение полученных соединений установлено методами ПМР и УФ спектроскопии.

Продолжая исследования N-алкилирования пуриновых оснований [1—3], мы осуществили алкилирование калиевых солей теофиллина (I), теобромина (II), аденина (III), 6-бензиладенина (IV) и 2-амино-6-метилмеркаптопурина (V) 3-хлорпропилтриметилсиланом и 6-бензиладенина (IV) — хлорметилтриметилсиланом.

Интерес к кремнийсодержащим производным пурина вызван повышенной липофильностью триметилсилилалкильной группы, наличие которой может способствовать транспорту соединения через биологические мембраны и связыванию с липофильной частью активного центра ингибируемого фермента.

Алкилирование калиевых солей пуриновых оснований (I—IV) 3-хлорпропилтриметилсиланом протекает гладко и региоселективно в условиях межфазного катализа (МФК) без растворителя (160 °С, катализатор краун-эфир 18-К-6), с выходом 42...79% образуются соответственно 7-(3-триметилсилилпропил)теофиллин (VI), 1-(3-триметилсилилпропил)теобромин (VII), 9-(3-триметилсилилпропил)аденин (VIII), 6-бензил-9-(3-триметилсилилпропил)аденин (IX).

Алкилирование калиевой соли 6-бензиладенина (IV) хлорметилтриметилсиланом, а также алкилирование калиевой соли 2-амино-6-метилтиопурина (V) 3-хлорпропилтриметилсиланом протекает при температуре 80 °С с использованием в первом случае МФК эквимолярного количества катализатора триэтилбензиламмонийхлорида (5 ч, выход 6-бензил-9-(триметилсилилметил)аденина (XI) 82%), во втором — 0,1 экв катализатора Aliquat 336 (2 ч, выход 2-амино-6-метилтио-9-(3-триметилсилилпропил)пурина (X) 68%). Направление алкилирования пуриновых оснований (I—V) в целом соответствовало литературным данным [4]. При алкилировании калиевых солей аденина (III) и 2-амино-6-метилмеркаптопурина (V) в реакционных смесях в небольших количествах присутствовали другие продукты алкилирования (данные ТСХ), которые не были выделены.

Гидролизом 3 N соляной кислотой производного 2-амино-6-метилмеркаптопурина (X) синтезирован 9-(3-триметилсилилпропил)гуанин (XII).

В качестве альтернативного пути синтеза кремнийсодержащих производных пурина нами опробовано гидросилилирование N-аллильной группы. Объектом исследований служил N⁶,N⁶-диэтил-9-аллиладенин (XIV), который мы синтезировали с выходом 51% из N⁶,N⁶-диэтиладенина (XIII) и аллилбромидом в условиях МФК.

Физико-химические характеристики производных пурина (VI—XII, XIV)

Соединение	Брутто-формула	Т _{пл.} °С	Молекулярная масса	УФ спектр, λ_{max} , нм	Найдено, %			Вычислено, %		
					С	Н	N	С	Н	N
VI	$C_{13}H_{22}N_4O_2Si$	100...101	294,5	272	53,21	7,70	18,96	52,97	7,55	19,03
VII	$C_{13}H_{22}N_4O_2Si$	88...89	294,5	276	53,12	7,69	18,99	52,97	7,55	19,03
VIII	$C_{11}H_{19}N_5Si$	186...187	249,5	263	53,21	7,90	28,51	52,96	7,69	28,08
IX	$C_{18}H_{25}N_5Si$	97...98	339,4	273	63,96	7,55	20,72	63,70	7,36	20,62
X	$C_{12}H_{21}N_5SSi$	154...155	295,5	248, 313	48,94	7,15	23,68	48,72	7,18	23,70
XI	$C_{16}H_{21}N_5Si$	98...99	311,3	273	61,53	6,84	22,52	61,69	6,81	22,47
XII	$C_{11}H_{19}N_5OSi \cdot 0,75 H_2O$	*	279,7	256 (268)	47,17	7,31	24,97	47,31	7,34	25,08
XIV	$C_{12}H_{17}N_5$	Масло	231,3	280	62,40	7,44	30,14	62,31	7,41	30,28

* Не плавится при температуре ниже 250 °С.

Спектры ПМР производных пурина (VI—XII, XIV) в ДМСО-D₆

Соединение	SiMe ₃	SiCH ₂	CH ₂	N(9)CH ₂	Пуринный цикл	Другие протоны
VI	0,04 (с)	0,47 (м)	1,80 (м)	4,18 (т)	8,04 (с)	3,22 (с, 3H, NCH ₃), 3,42 (с, 3H, NCH ₃)
VII	0,05 (с)	0,53 (м)	1,58 (м)	3,82 (т)	8,00 (с)	3,42 (с, 3H, NCH ₃), 3,89 (с, 3H, NCH ₃)
VIII*	0,04 (с)	0,53 (м)	1,96 (м)	4,22 (т)	7,80 (с), 8,38 (с)	5,78 (уш. с, 2H, NH ₂)
IX	0,06 (с)	0,53 (м)	1,80 (м)	4,11 (т)	8,18 (м, 3H, NH)	4,75 (уш. с, 2H, N ⁶ CH ₂), 7,27 (м, 5H, Ph)
X	0,04 (с)	0,47 (м)	1,78 (м)	4,02 (т)	7,96 (с)	2,60 (с, 3H, SCH ₃), 6,44 (с, 2H, NH ₂)
XI*	0,04 (с)	—	—	3,64 (с)	7,48 (с), 8,33 (с)	4,76 (д, 2H, N ⁶ CH ₂), 6,00 (уш. с, 1H, NH), 7,24 (м, 5H, Ph)
XII	0,04 (с)	0,49 (м)	1,73 (м)	3,91 (т)	7,69 (с), 10,62 (с)	6,42 (с, 2H, NH ₂)
XIV*	—	—	—	4,62 (м)	7,55 (с), 8,18 (с)	1,13 (т, 6H, CH ₃), 3,84 (кв, 4H, CH ₂), 4,87...5,20 (м, 2H, =CH ₂), 5,64...6,13 (м, 1H, CH)

* Спектр снят в CDCl₃.

трех метиленовых групп при 0,73 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 3,93 (перекрывается с сигналами N⁶-CH₂), а также протонов фенилдиметилсилановой группы при 0,33 (м, 6H) и 7,27 м. д. (м, 5H). Структура синтезированных пуриновых производных (VI—XII, XIV) подтверждена сравнением их ЯМР и УФ спектров (табл. 1 и 2) с литературными данными [1—3].

Таблица 3

Результаты синтеза производных пурина VI—XII, XIV

Соединение	Алкилирующий агент	Продукт реакции	Растворитель для кристаллизации	R _f	Система	Выход, %
I	Q	VI	Гексан	0,56	A	79
II	Q	VII	Эфир/гексан	0,51	A	51
III	Q	VIII	Эфир	0,45	B	42
IV	Q	IX	Эфир	0,29	A	65
IV	W	XI	Гексан	0,25	A	82
V	Q	X	Эфир	0,62	A	68
X	—	XII	Эфир	0,45	B	91
XIII	Z	XIV	Масло	0,59	B	51

* Q — 3-хлорпропилтриметилсилан, W — хлорметилтриметилсилан, Z — аллил бромистый.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker WH-90; химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. УФ спектры снимали на спектрофотометре Spesord. Аналитическую ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ—этилацетат, 1 : 1 (А), хлороформ—этанол, 9 : 1 (Б), хлороформ—этанол, 3 : 1 (В) (объемные соотношения), колоночную хроматографию — на колонке (2 × 30 см) с силикагелем Silasorb 600 (LC), 30 мк в тех же системах.

Общий метод алкилирования пуриновых оснований (I—V) 3-хлорпропилтриметилсилапом. Суспензию, содержащую 10 ммоль пурина (I—V), 0,62 г (11 ммоль) тонкоизмельченного КОН, 10 мл бензола и 0,264 г (1 ммоль) 18-К-6, нагревают при перемешивании 1 ч при 80 °С. Прибавляют 5 мл 3-хлорпропилтриметилсилана, повышают температуру до 160 °С, отгоняют бензол и продолжают нагревание при 160 °С (80 °С для соединения V) 2 ч (см. табл. 3). Реакционную смесь охлаждают, разбавляют хлороформом, фильтруют. Фильтрат упаривают, продукты реакции (VI—X) очищают хроматографированием на силикагеле, кристаллизуют (табл. 1 и 3).

Синтез 6-бензил-9-(триметилсилилметил)аденина (XI). Суспензию, содержащую 2,25 г (10 ммоль) 6-бензиладенина (IV), 0,62 г (11 ммоль) тонкоизмельченного КОН, 10 мл бензола и 0,4 г (1 ммоль) триэтилметиламмонийхлорида, нагревают, перемешивая, 1 ч при 80 °С. Добавляют 2,09 г (9 ммоль) триэтилбензиламмонийхлорида и 1,84 г (15 ммоль) хлорметилтриметилсилана. Нагревание и перемешивание продолжают 5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 10 мл воды, дважды экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты высушивают над Na_2SO_4 , упаривают и хроматографируют в системе А. Выход 2,5 г (82%). Физико-химические характеристики соединения XI представлены в табл. 1 и 2.

9-(3-Триметилсилилпропил)гуанин (XII). Растворяют 0,89 г (3 ммоль) 2-амино-6-метилтио-9-(3-триметилсилилпропил)пурина (X) в смеси 1 мл уксусной кислоты и 3 мл 3 N соляной кислоты, помещают в 5 мл герметичный сосуд «Ригсе» и нагревают 4 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждают, нейтрализуют концентрированным раствором аммиака, фильтруют, промывают водой, ацетонитрилом, высушивают. Получают 0,71 г (85%) аналитически чистого 9-(3-триметилсилилпропил)гуанина XII. Физико-химические свойства соединения XII представлены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рамзаева Н. 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., Alksnis E., Goldberg Yu., Lidaks M. // Synth. Commun. — 1989. — Vol. 19. — P. 3121.
4. Fused Pyrimidines / Ed. D. Z. Brown. — New York, 1971. — Part 2.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 25.10.94