

К. В. Саватеев¹, Е. Н. Уломский^{1*}, С. С. Борисов¹,
Е. К. Воинков¹, В. В. Федотов¹, В. Л. Русинов¹

8-АЛКИЛ[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*b*]ПУРИНЫ

Разработан новый региоспецифичный способ синтеза 8-алкил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пуринов из 6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов последовательными реакциями хлордезоксигенирования фосфорилхлоридом, аминодегалогенирования, восстановлением до 7-алкиламино-6-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и их циклизацией действием муравьиной кислоты.

Ключевые слова: азотистые гетероциклы, аномальные нуклеозиды, пурины, триазолопиримидины, хлордезоксигенирование, восстановление нитрогруппы.

Структурные аналоги биогенных пуринов и неприродные нуклеозиды на их основе традиционно привлекают особо пристальное внимание специалистов в области медицинской химии, поскольку соединения этой группы широко представлены в качестве наиболее эффективных лекарственных средств, проявляющих противоопухолевое и противовирусное действие [1]. В области создания новых аналогов природных нуклеозидов используются три основных подхода: модификация фуранозного фрагмента [2–4], вариации гетероциклической составляющей [5–8] и сочетание обоих типов структурных изменений [9–11]. Одним из перспективных и малораспространённых вариантов структурных модификаций пуриновых нуклеозидов являются азоло[5,1-*b*]пурины, проявляющие широкий спектр лекарственного действия [12, 13].

Химический синтез неприродных пуриновых нуклеозидов при всём совершенстве и многообразии разработанных методов имеет общее ограничение, обусловленное необходимостью использования процесса алкилирования гетероциклического компонента. Эти процессы в большинстве случаев сопряжены с образованием по крайней мере двух региоизомеров [14–18], из которых целевыми являются только 9-алкилпурины. Это приводит не только к необходимости разделения продуктов реакции, но и к нерациональному расходованию материалов на одной из последних ключевых стадий синтеза неприродных нуклеозидов.

В настоящей работе приведены результаты исследований по созданию общего региоселективного способа синтеза 8-алкил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пуринов в качестве структурных аналогов пуриновых нуклеозидов, сочетающих в себе модификации и фуранозного фрагмента, и гетероциклической составляющей.

Предлагаемый метод включает синтез аномальных нуклеозидов ряда триазоло[5,1-*b*]пуринов посредством соответствующих вицинальных диаминопроизводных.

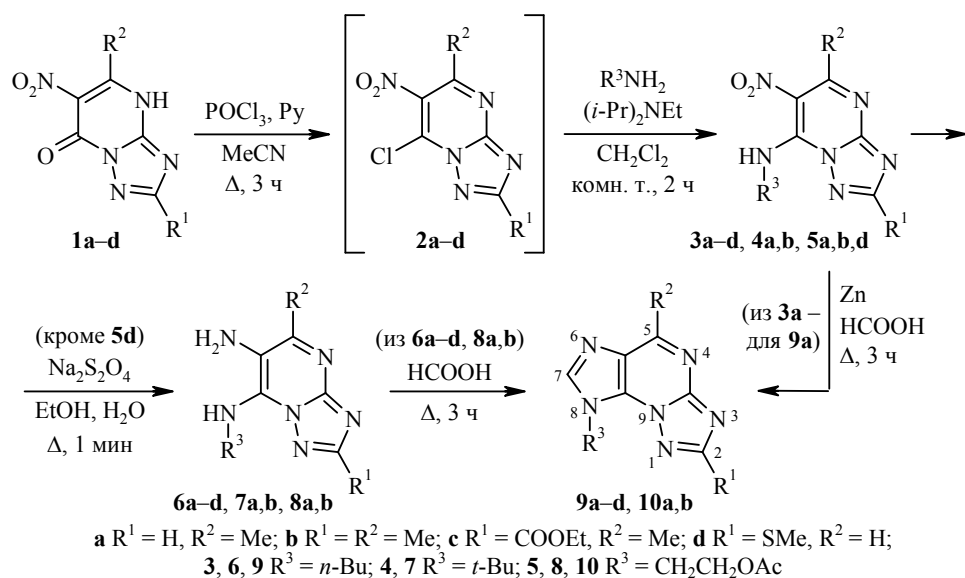
Триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-оны с азотсодержащим фрагментом в положении 6 являются прямыми предшественниками соответствующих вицинальных диаминопроизводных. В свою очередь, методы превращения оксогруппы пиримидинов, позволяющие впоследствии получить алкиламиногруппу, моделирующую фрагмент неприродного нуклеозида, фактически

ограничены хлордезоксигенированием, трифенилфосфиновым, силильным и хлорсульфовым методами, причём последние три описаны в нескольких публикациях и используются для работ с узким кругом азолопиримидонов [19–21]. Для проведения хлордезоксигенирования в ряду азинов, как правило, используют фосфорилхлорид с добавлением третичных аминов. Самым распространённым основанием является *N,N*-диметиланилин, кроме того, используются *N,N*-диэтиланилин, ДМАП и различные алифатические третичные амины [22–23].

В литературе встречаются лишь отдельные упоминания о хлордезоксигенировании 5-метил-6-нитротриазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она (**1a**) [24]. Ранее нами было показано, что использование *N,N*-диметиланилина при хлордезоксигенировании соединения **1a** под действием фосфорилхлорида приводит к 7-(4-диметиламинофенил)-5-метил-6-нитротриазоло[1,5-*a*]пиримидину, что свидетельствует о высокой реакционной способности 6-нитро-7-хлортриазолопиримидинов, образующихся в процессе реакции [25]. Таким образом, *N,N*-диметиланилин не является подходящим основанием при хлордезоксигенировании 6-нитротриазолопиримидонов с использованием фосфорилтрихлорида.

Для этой цели в рамках настоящей работы был испытан ряд третичных аминов, в том числе *N,N*-диэтиланилин, *N,N*,2,4,6-пентаметиланилин, ДМАП, триэтиламин, трипропиламин, трибутиламин, пиридин. Выделить образующиеся хлорпроизводные **2a–d** не удалось ни в одном из случаев, однако превращение их в 7-алкиламинотриазолопиримидины **3–5** наиболее успешно происходит при использовании трибутиламина и пиридина. Последний был применён нами в качестве наиболее подходящего основания для получения аминов **3–5** из-за более высокого выхода и лёгкости выделения целевых продуктов.

Таким способом нами был синтезирован ряд 7-алкиламино-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов **3a–d**, **4a,b**, **5a,b,d** с выходами 35–46%.



Полученные соединения **3–5** представляют собой вещества, растворимые в хлороформе и этилацетате и кристаллизующиеся из воды. Строение и состав полученных соединений были установлены на основании данных спектро-

скопии ЯМР и элементного анализа. Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–d** и **5a,b,d** неизменно присутствует двупротонный (часто уширенный) дублет триплетов при 4.17–4.69 м. д., соответствующий протонам группы NCH_2 , и уширенный однопротонный триплет при 9.20–9.89 м. д., соответствующий протону группы R^3NH , что является свидетельством присутствия алкиламиногруппы в полученных 7-алкиламино-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинах **3–5**. Альтернативными продуктами реакции могли бы быть алкиламмониевые соли триазолопиримидин-7-онов **1a–d** [26], однако для них невозможна была бы спиновая картина в виде однопротонного триплета группы NH , наблюдаемая в спектре ЯМР ^1H .

Следующей стадией синтеза азолопуринов является восстановление нитрогруппы в 7-алкиламино-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинах **3–5**. Для этой цели нами были использованы как цинк в концентрированной муравьиной кислоте, так и дитионит натрия. Цинк в качестве восстановителя изначально представлялся более перспективным реагентом, поскольку при проведении реакции в муравьиной кислоте после восстановления нитрогруппы весьма вероятно последующее формилирование и конденсация, сопровождающаяся образованием имидазольного цикла с получением целевых триазоло[5,1-*b*]пуринов **9, 10**. После нескольких часов кипячения 7-амино-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина **3a** в муравьиной кислоте с добавкой 4 экв. цинковой пыли с выходом 6% был выделен продукт, которому на основании данных спектра ЯМР ^1H и элементного анализа была приписана структура 8-бутил-5-метил-1,2,4-триазоло[5,1-*b*]пурина (**9a**). Однако, ввиду сложности выделения и низкого выхода продукта, данный метод представился нам бесперспективным. Восстановление дитионитом натрия привело к получению вицинальных диаминов **6a–d, 7a,b, 8a,b** с хорошими выходами (60–75%).

7-Алкиламино-6-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины **6–8** в большинстве случаев являются моногидратами, что установлено на основании данных элементного анализа (табл. 1). В спектрах ЯМР ^1H соединений **6–8** присутствуют все резонансные пики, необходимые для их однозначного описания (табл. 2). В спектрах ЯМР ^1H соединений **6–8**, в отличие от спектров нитропроизводных **3–5**, присутствует двупротонный уширенный синглет при 2.63–3.31 м. д., соответствующий протонам первичной аминогруппы, и наблюдается сдвиг в сильное поле однопротонного сигнала при 4.52–6.51 м. д. ($\Delta\delta$ 3.38–4.25 м. д., табл. 2), соответствующего протону вторичной аминогруппы. В свою очередь, в спектрах ЯМР ^{13}C диаминов **6, 8** можно отметить сдвиг в сильное поле сигнала атома углерода C-6 (109.8–112.2 м. д.) по сравнению с исходными нитросоединениями **3, 5** (118.5–121.2 м. д., $\Delta\delta$ 6.3–10.8 м. д., табл. 3).

Наконец, для замыкания имидазольного цикла и получения целевых 8-алкил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пуринов диамины **6a–d, 8a,b** кипятили в концентрированной муравьиной кислоте в течение нескольких часов. Преимуществом такого метода является то, что в ходе реакции не образуются побочные продукты. Выходы 2- R^1 -5- R^2 -8-алкил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пуринов **9, 10** – структурных аналогов пуриновых нуклеозидов аденозина и гуанозина – на последней стадии циклоконденсации составили 90–95%.

В спектрах ЯМР ^1H полученных 8-алкилтриазолопуринов **9, 10** присутствует однопротонный синглет при 7.79–7.87 м. д. (табл. 2), соответствующий протону имидазольного фрагмента.

Физико-химические характеристики соединений 3–10

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл. *, °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>47.88</u>	<u>5.89</u>	<u>33.47</u>	134–136	36
		47.99	5.64	33.58		
3b	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ O ₂	<u>49.89</u>	<u>6.04</u>	<u>31.96</u>	134–136	39
		49.99	6.10	31.80		
3c	C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₄	<u>48.62</u>	<u>5.65</u>	<u>26.32</u>	114–116	35
		48.44	5.63	26.07		
3d	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₂ S	<u>42.46</u>	<u>5.06</u>	<u>29.70</u>	119–121	40
		42.54	5.00	29.77		
4a	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>47.79</u>	<u>5.49</u>	<u>33.43</u>	132–134	35
		47.99	5.64	33.58		
4b	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ O ₂ ·0.5H ₂ O	<u>48.49</u>	<u>6.36</u>	<u>30.68</u>	134–136	40
		48.35	6.23	30.76		
5a	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄	<u>42.81</u>	<u>4.40</u>	<u>30.05</u>	134–136	43
		42.86	4.32	29.99		
5b	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₄	<u>45.48</u>	<u>5.00</u>	<u>28.49</u>	109–111	45
		44.90	4.80	28.56		
5d	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄ S	<u>38.32</u>	<u>4.03</u>	<u>26.95</u>	114–116	46
		38.46	3.87	26.91		
6a	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ ·H ₂ O	<u>50.30</u>	<u>7.48</u>	<u>35.25</u>	139–141	60
		50.40	7.61	35.27		
6b	C ₁₁ H ₁₈ N ₆ ·H ₂ O	<u>52.42</u>	<u>8.16</u>	<u>33.33</u>	125–127	65
		52.36	7.99	33.31		
6c	C ₁₃ H ₂₀ N ₆ O ₂ ·H ₂ O	<u>50.33</u>	<u>7.16</u>	<u>27.06</u>	187–189	60
		50.31	7.15	27.08		
6d	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ S·H ₂ O	<u>44.43</u>	<u>6.85</u>	<u>30.80</u>	109–111	75
		44.43	6.71	31.08		
7a	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ ·0.5H ₂ O	<u>52.48</u>	<u>7.46</u>	<u>36.78</u>	129–131	65
		52.38	7.47	36.65		
7b	C ₁₁ H ₁₈ N ₆ ·H ₂ O	<u>52.38</u>	<u>7.97</u>	<u>33.12</u>	117–119	74
		52.36	7.99	33.31		
8a	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ O ₂	<u>47.56</u>	<u>5.80</u>	<u>33.51</u>	139–141	60
		47.99	5.64	33.58		
8b	C ₁₁ H ₁₆ N ₆ O ₂ ·H ₂ O	<u>46.76</u>	<u>6.73</u>	<u>29.91</u>	147–149	63
		46.80	6.43	29.77		
9a	C ₁₁ H ₁₄ N ₆	<u>57.23</u>	<u>6.02</u>	<u>36.62</u>	159–161	92
		57.38	6.13	36.50		
9b	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ ·H ₂ O	<u>55.15</u>	<u>6.88</u>	<u>31.89</u>	132–134	92
		54.95	6.92	32.04		
9c	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₂	<u>55.71</u>	<u>6.14</u>	<u>28.00</u>	184–186	90
		55.62	6.00	27.80		
9d	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ S·H ₂ O	<u>47.14</u>	<u>5.79</u>	<u>29.95</u>	129–131	95
		47.13	5.75	29.98		
10a	C ₁₁ H ₁₂ N ₆ O ₂ ·H ₂ O	<u>47.66</u>	<u>5.18</u>	<u>29.99</u>	125–127	90
		47.48	5.07	30.20		
10b	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₂ ·0.5H ₂ O	<u>50.85</u>	<u>5.25</u>	<u>29.66</u>	152–154	92
		50.88	5.34	29.67		

* После перекристаллизации из воды.

Спектры ЯМР ^1H соединений 3–10

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	0.99 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.45–1.51 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.74–1.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.82 (3H, с, 5- CH_3); 4.21–4.27 (2H, м, NCH_2); 8.27 (1H, с, H-2); 9.34–9.40 (1H, м, NH)
3b	1.00 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.46–1.52 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.74–1.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.52 (3H, с, 2- CH_3); 2.82 (3H, с, 5- CH_3); 4.20–4.26 (2H, м, NCH_2); 9.28–9.34 (1H, м, NH)
3c	1.00 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.28–1.34 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.76–1.82 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.83 (3H, с, 5- CH_3); 4.14–4.20 (2H, м, NCH_2); 4.51 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 9.17–9.23 (1H, м, NH)
3d	0.95 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.41–1.47 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.74–1.80 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.53 (3H, с, SCH_3); 4.29–4.35 (2H, м, NCH_2); 9.13 (1H, с, H-5); 9.63–9.69 (1H, м, NH)
4a	1.69 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.74 (3H, с, 5- CH_3); 8.27 (1H, с, H-2); 9.84 (1H, с, NH)
4b	1.71 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.52 (3H, с, 2- CH_3); 2.77 (3H, с, 5- CH_3); 9.77 (1H, с, NH)
5a	1.99 (3H, с, COCH_3); 2.71 (3H, с, 5- CH_3); 4.34 (2H, т, $J = 4.8$, CH_2O); 4.50–4.56 (2H, м, NCH_2); 8.20 (1H, с, H-2); 9.53–9.59 (1H, м, NH)
5b	2.03 (3H, с, COCH_3); 2.44 (3H, с, 2- CH_3); 2.74 (3H, с, 5- CH_3); 4.36 (2H, т, $J = 4.8$, CH_2O); 4.55 (2H, к, $J = 4.8$, NCH_2); 9.53–9.59 (1H, м, NH)
5d	2.10 (3H, с, COCH_3); 2.67 (3H, с, SCH_3); 4.43 (2H, т, $J = 4.8$, CH_2O); 4.66–4.72 (2H, м, NCH_2); 9.30 (1H, с, H-5); 9.86–9.92 (1H, м, NH)
6a	0.89 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.33–1.39 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.57–1.63 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.46 (3H, с, 5- CH_3); 3.05 (2H, уш. с, NH_2); 3.96–4.02 (2H, м, NCH_2); 6.25–6.31 (1H, м, NHBU); 8.13 (1H, с, H-2)
6b	0.92 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.36–1.42 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.59–1.65 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.46 (6H, с, 2- CH_3 , 5- CH_3); 2.78 (2H, уш. с, NH_2); 3.93–3.99 (2H, м, NCH_2); 6.02–6.08 (1H, м, NHBU)
6c	0.94 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.43–1.49 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.63–1.69 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.57 (3H, с, 5- CH_3); 2.93 (2H, уш. с, NH_2); 3.89–3.95 (2H, м, NCH_2); 4.52 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 6.00–6.06 (1H, м, NHBU)
6d	0.89 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.33–1.39 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.58–1.64 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.60 (3H, с, SCH_3); 3.08 (2H, уш. с, NH_2); 3.93–3.99 (2H, м, NCH_2); 6.19–6.25 (1H, м, NHBU); 7.98 (1H, с, H-5)
7a	1.47 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.58 (3H, с, 5- CH_3); 3.20 (2H, уш. с, NH_2); 5.05 (1H, уш. с, NH); 8.22 (1H, с, H-2)
7b	1.42 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.47 (3H, с, 5- CH_3); 2.48 (3H, с, 2- CH_3); 3.31 (2H, уш. с, NH_2); 4.52 (1H, уш. с, NH)
8a	1.98 (3H, с, COCH_3); 2.50 (3H, с, 5- CH_3); 2.96 (2H, с, NH_2); 4.27–4.33 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.48–6.54 (1H, м, NH); 8.16 (1H, с, H-2)
8b	2.05 (3H, с, COCH_3); 2.50 (3H, с, 5- CH_3); 2.53 (3H, с, 2- CH_3); 2.63 (2H, с, NH_2); 4.31–4.37 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6.22–6.28 (1H, м, NH)
9a	0.99 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.40–1.46 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.97–2.03 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.96 (3H, с, 5- CH_3); 4.68 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.81 (1H, с, H-7); 8.44 (1H, с, H-2)
9b	0.89 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.29–1.35 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.86–1.92 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.52 (3H, с, 2- CH_3); 2.79 (3H, с, 5- CH_3); 4.59 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.81 (1H, с, H-7)
9c	0.94 (3H, т, $J = 7.6$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.35–1.41 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.43 (3H, т, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.94–2.00 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.91 (3H, с, 5- CH_3); 4.48 (2H, к, $J = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.72 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.90 (1H, с, H-7)
9d	0.94 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.35–1.41 (2H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.92–1.98 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Et}$); 2.67 (3H, с, SCH_3); 4.63 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.85 (1H, с, H-7); 9.01 (1H, с, H-5)
10a	1.99 (3H, с, COCH_3); 2.98 (3H, с, 5- CH_3); 4.58 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2O); 4.95 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.84 (1H, с, H-7); 8.45 (1H, с, H-2)
10b	2.00 (3H, с, COCH_3); 2.63 (3H, с, 2- CH_3); 2.93 (3H, с, 5- CH_3); 4.57 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2O); 4.92 (2H, т, $J = 7.2$, NCH_2); 7.79 (1H, с, H-7)

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 3–10

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.									
	C-2	C-3a	C-5	C-5a	C-6	C-7	C-8a	R ¹	5-CH ₃	R ³
3a	156.4	154.9	163.0	–	120.5	145.9	–	–	27.2	13.5 (CH ₃); 19.7 (CH ₂); 32.5 (CH ₂); 46.4 (NCH ₂)
3b	166.8	155.3	162.6	–	120.3	145.4	–	15.0 (CH ₃)	27.2	13.6 (CH ₃); 19.7 (CH ₂); 32.6 (CH ₂); 46.2 (NCH ₂)
3c	159.0	155.0	158.2	–	121.2	145.4	–	14.1 (CH ₃); 62.6 (CH ₂); 163.5 (CO)	26.8	13.5 (CH ₃); 19.7 (CH ₂); 32.3 (CH ₂); 46.3 (NCH ₂)
3d	169.6	157.8	152.8	–	118.5	144.7	–	13.6 (SCH ₃)	–	13.4 (CH ₃); 19.6 (CH ₂); 32.7 (CH ₂); 46.4 (NCH ₂)
4a	156.0	162.7	155.0	–	121.6	146.2	–	–	27.1	31.4 (C(CH ₃) ₃); 59.2 (C(CH ₃) ₃)
4b	166.5	162.5	155.6	–	121.6	145.8	–	15.0 (CH ₃)	27.2	31.6 (C(CH ₃) ₃); 59.0 (C(CH ₃) ₃)
5a	156.2	162.6	154.6	–	120.8	145.9	–	–	26.9	20.4 (CH ₃); 45.0 (NCH ₂); 62.9 (CH ₂ O); 170.5 (CO)
5b	166.8	155.1	162.5	–	120.6	145.5	–	14.8 (CH ₃)	27.2	20.5 (CH ₃); 45.1 (NCH ₂); 63.1 (CH ₂ O); 170.5 (CO)
5d	170.6	157.9	153.0	–	119.0	145.0	–	13.9 (SCH ₃)	–	20.6 (CH ₃); 45.4 (NCH ₂); 63.1 (CH ₂ O); 170.6 (CO)
6a	154.1	152.9	157.2	–	110.5	143.4	–	–	21.8	13.6 (CH ₃); 19.6 (CH ₂); 33.5 (CH ₂); 44.1 (NCH ₂)
6b	164.0	153.5	157.1	–	109.9	143.0	–	14.9 (CH ₃)	21.8	13.7 (CH ₃); 19.6 (CH ₂); 33.5 (CH ₂); 44.1 (NCH ₂)
6c	159.2	152.6	155.8	–	112.1	141.9	–	14.2 (CH ₃); 62.1 (CH ₂); 160.9 (CO)	22.2	13.7 (CH ₃); 19.7 (CH ₂); 32.5 (CH ₂); 44.2 (NCH ₂)
6d	166.4	154.4	147.8	–	112.2	142.9	–	13.8 (SCH ₃)	–	13.6 (CH ₃); 19.6 (CH ₂); 33.6 (CH ₂); 43.9 (NCH ₂)
7a	153.8	156.6	151.9	–	120.1	138.3	–	–	22.1	31.3 (C(CH ₃) ₃); 57.3 (C(CH ₃) ₃)
7b	163.5	155.8	152.4	–	119.2	138.1	–	14.9 (CH ₃)	21.9	31.2 (C(CH ₃) ₃); 56.9 (C(CH ₃) ₃)
8a	154.3	153.0	158.0	–	110.7	143.1	–	–	21.3	21.3 (CH ₃); 43.0 (NCH ₂); 64.3 (OCH ₂); 170.9 (CO)
8b	164.6	146.2	158.1	–	109.8	143.1	–	15.0 (CH ₃)	21.9	20.8 (CH ₃); 43.1 (NCH ₂); 64.4 (OCH ₂); 170.9 (CO)
9a	154.9	154.1	159.6	127.4	–	139.3	133.8	–	20.6	13.4 (CH ₃); 19.6 (CH ₂); 33.5 (CH ₂); 46.9 (NCH ₂)
9b	164.3	153.8	158.8	126.6	–	139.3	133.2	14.5 (CH ₃)	20.1	13.2 (CH ₃); 19.3 (CH ₂); 32.8 (CH ₂); 46.4 (NCH ₂)
9c	160.2	153.9	159.5	128.1	–	139.7	133.2	14.1 (CH ₃); 62.2 (CH ₂); 161.2 (CO)	20.6	13.3 (CH ₃); 19.4 (CH ₂); 32.9 (CH ₂); 46.8 (NCH ₂)
9d	167.9	154.7	147.7	127.6	–	140.5	134.3	13.9 (SCH ₃)	–	13.3 (CH ₃); 19.4 (CH ₂); 33.1 (CH ₂); 46.6 (NCH ₂)
10a	155.0	154.1	159.9	127.4	–	139.4	133.6	–	20.6	20.6 (CH ₃); 45.7 (NCH ₂); 62.7 (CH ₂ O); 170.2 (CO)
10b	165.1	154.5	159.0	128.0	–	139.2	133.3	14.9 (CH ₃)	20.5	20.4 (CH ₃); 45.6 (NCH ₂); 62.8 (CH ₂ O); 170.2 (CO)

Стоит отметить, что в спектрах ЯМР ^1H диаминов **6**, **8** дупротонный мультиплет при 3.92–4.34 м. д., соответствующий протонам углеводородного фрагмента алкиламиногруппы NCH_2 , находится в более сильном поле по сравнению с соответствующими сигналами в спектрах продуктов **9**, **10** (4.66–4.95 м. д., табл. 2). Кроме того, проявление указанного сигнала в виде триплета свидетельствует об отсутствии протона при соседнем атоме азота. В спектрах ЯМР ^{13}C триазолопуринов **9**, **10** наблюдается сигнал имидазольного атома углерода С-7 при 139.3–140.5 м. д. (табл. 3). Кроме того, сигналы атомов С-6 и С-7 исходных диаминов **5**, **8** в спектрах продуктов **9**, **10** сдвигаются в сильное поле (126.6–128.1 м. д. для атома С-5а, $\Delta\delta$ 15.4–18.2 м. д.; 133.2–134.3 м. д. для атома С-8а, $\Delta\delta$ 8.7–9.8 м. д.).

При проведении реакции *трет*-бутиламинопроизводных **7a,b** с муравьиной кислотой получить соответствующие триазолопурины не удалось. По всей видимости, реакция конденсации не протекает в виду пространственных затруднений, обусловленных присутствием *трет*-бутильного фрагмента.

Таким образом, в ходе исследования разработан новый региоспецифичный метод синтеза 8-алкил[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пуринов – структурных аналогов неприродных нуклеозидов, который включает в себя ранее неописанное хлордезоксигенирование 6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов с последующим аминированием, восстановлением и достройкой имидазольного фрагмента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin Elmer 2400 CHN. Температуры плавления определены на приборе Staffordshire, ST15 0SA. Контроль за ходом реакций осуществлён методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент EtOAc . При разделении веществ с помощью колоночной флеш-хроматографии использован силикагель Silica 60 (0.04–0.063 мм) в системах: А) EtOAc , Б) CHCl_3 , В) $\text{EtOAc}-\text{Et}_2\text{O}$, 4:1.

Хлордезоксигенирование 6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-онов 1a–d (общая методика). К суспензии 0.01 моль 6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-она **1a–d** в 30 мл сухого MeCN при перемешивании добавляют 4.60 мл (0.05 моль) POCl_3 и нагревают реакционную смесь до 60 °С. При этой температуре к реакционной смеси добавляют 0.82 мл (0.01 моль) абс. пиридина (для соединений **3d**, **5d** – 1.64 мл (0.02 моль) пиридина), реакционную смесь кипятят в течение 3 ч и упаривают в вакууме при 35 °С. Остаток промывают 40 мл охлаждённого до 5 °С гексана и растворяют в 30 мл охлаждённого до 5 °С CH_2Cl_2 . Полученный раствор приливают к раствору 0.015 моль соответствующего алкиламина и 5.11 мл (0.03 моль) $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ (для соединений **5a,b,d** – 6.81 мл (0.04 моль) $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$) в 25 мл CH_2Cl_2 , поддерживая температуру реакционной смеси не выше 10 °С. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, промывают H_2O (3×50 мл), органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и обрабатывают способом, описанным ниже для каждого из соединений **3a–d**, **4a,b**, **5a,b,d**.

(*N*-Бутил-5-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амин (3a). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток перекристаллизовывают из H_2O .

(*N*-Бутил-2,5-диметил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амин (3b). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растирают с 30 мл Et_2O и отфильтровывают.

Этиловый эфир 7-(бутиламино)-5-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты (3c). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растворяют в 30 мл EtOAc и очищают с помощью флеш-хроматографии (А), собирая фракцию с R_f 0.6 (EtOAc).

(*N*-Бутил-2-метилсульфанил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-амин (3d). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растворяют в 30 мл смеси EtOAc–Et₂O, 4:1, и очищают с помощью флеш-хроматографии (В), собирая фракцию с *R_f* 0.7 (EtOAc).

(*N*-трет-Бутил-5-метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амин (4a). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растворяют в 30 мл EtOAc и очищают с помощью флеш-хроматографии (А), собирая фракцию с *R_f* 0.6 (EtOAc).

(*N*-трет-Бутил-2,5-диметил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-амин (4b). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растворяют в 30 мл EtOAc и очищают с помощью флеш-хроматографии (Б), собирая фракцию с *R_f* 0.6 (EtOAc).

2-[(5-Метил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амино]этилацетат (5a). Продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (Б), собирая фракцию с *R_f* 0.6 (EtOAc).

2-[(2,5-Диметил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амино]этилацетат (5b). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растирают с 30 мл Et₂O и фильтруют.

2-[(2-Метилсульфанил-6-нитро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)амино]-этилацетат (5d). Реакционную смесь упаривают в вакууме при 30 °С досуха, остаток растворяют в 30 мл смеси EtOAc–Et₂O, 4:1, и очищают с помощью флеш-хроматографии (В), собирая фракцию с *R_f* 0.7 (EtOAc).

7-Алкиламино-6-амино[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидины 6a–d, 7a,b, 8a,b (общая методика). К раствору 0.01 моль нитропроизводного **3a–d, 4a,b, 5a,b** в 80 мл водного EtOH, 1:1, при кипении добавляют 8.19 г (0.04 моль) Na₂S₂O₄ и кипятят полученный раствор в течение 1 мин. Этанол упаривают в вакууме, продукт экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 20 мл). Экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. В случае соединений **6b,d** после охлаждения реакционной смеси выпавший продукт отфильтровывают, промывают небольшим количеством (~7 мл) H₂O и сушат на воздухе.

8-Бутил-5-метил-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурин (9a). К раствору 0.250 г (0.001 моль) нитропроизводного **3a** в 5 мл 97% HCOOH добавляют порциями 0.262 г (0.004 моль) цинковой пыли, реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. Суспензию фильтруют, осадок промывают небольшим количеством EtOH, фильтрат упаривают в вакууме при 45 °С. Остаток заливают EtOAc, промывают водой (3 × 10 мл), органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и очищают флеш-хроматографией (А), собирая фракцию с *R_f* 0.7 (EtOAc). Выход 6%.

8-Алкил-8H-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]пурины 9a–d, 10a,b (общая методика). Раствор 0.01 моль диамина **6a–d, 8a,b** в 20 мл 97% HCOOH кипятят в течение 3 ч и охлаждают до комнатной температуры. Растворитель упаривают досуха, остаток растирают с небольшим количеством Et₂O и отфильтровывают.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 14-13-01301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. J. Corey, B. Czako, L. Kürti, *Molecules and Medicine*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2007, p. 272.
2. J. Wirsching, J. Voss, J. Balzarini, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1339 (2000).
3. A. Jarrahpour, J. Sheikh, I. El Mounsi, H. Juneja, T. Ben Hadda, *Med. Chem. Res.*, **22**, 1203 (2013).
4. L. Scagnelli, M. G. Memeo, S. Carosso, B. Bovio, P. Quadrelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 3835 (2013).

5. D. E. Bergstrom, *Unnatural Nucleosides with Unusual Base Pairing Properties. Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, 37:1.4:1.4.1–1.4.32, John Wiley & Sons, Inc, 2009. DOI: 10.1002/0471142700.nc0104s37
6. R. K. Ujjinamatada, P. Phatak, A. M. Burger, R. S. Hosmane, *J. Med. Chem.*, **51**, 694 (2008).
7. S. Nakano, M. Fujii, N. Sugimoto, *J. Nucleic Acids*, 2011. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/967098>.
8. C. Burkholder, W. R. Dolbier, Jr., M. Médebielle, S. Ait-Mohand, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3077 (2001).
9. B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A. F. Greslin, X. Cheng, J. Sennelo, M. Cattaneo, M. L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H. S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.*, **45**, 5694 (2002).
10. M. Lhassani, O. Chavignon, J.-M. Chezal, J.-C. Teulade, J.-P. Chapat, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. De Clercq, A. Gueiffier, *Eur. J. Med. Chem.*, **34**, 271 (1999).
11. T. Fonseca, B. Gigante, M. M. Marques, T. L. Gilchrist, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 103 (2004).
12. D. Combs, C. M. Langevine, Y. Qiu, F. C. Zusi, WO Pat. Appl. 2005011609.
13. L. Cosyn, K. K. Palaniappan, S.-K. Kim, H. T. Duong, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, S. Van Calenbergh, *J. Med. Chem.*, **49**, 7373 (2006).
14. L. A. Januar, T. F. Molinski, *Org. Lett.*, **15**, 2370 (2013).
15. D. González-Rodríguez, P. G. A. Janssen, R. Martín-Rapún, I. De Cat, S. De Feyter, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4710 (2010).
16. B. C. Bookser, N. B. Raffaele, *J. Org. Chem.*, **72**, 173 (2007).
17. J.-Q. Wang, Q.-H. Zheng, X. Fei, X. Liu, T. A. Gardner, C. Kao, S. P. Raikwar, B. E. Glick-Wilson, M. L. Sullivan, B. H. Mock, G. D. Hutchins, *Synth. Commun.*, **34**, 917 (2004).
18. J.-Q. Wang, Q.-H. Zheng, X. Fei, B. H. Mock, G. D. Hutchins, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3933 (2003).
19. Y. Fuchi, Y. Koga, O. Nakagawa, S. Sasaki, *Tetrahedron*, **67**, 6746 (2011).
20. A. E. A. Hassan, P. Wang, A. K. Watanabe, R. T. McBrayer, J. M. Otto, J. L. Stuyver, M. P. Tharnish, F. R. Schinazi, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **24**, 961 (2005).
21. N. Bomholt, P. T. Jørgensen, E. B. Pedersen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7376 (2011).
22. S. Ikeda, K. Sugizaki, H. Yanagisawa, A. Okamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 4176 (2011).
23. T. Shiota, T. Yamamori, K. Sakai, M. Kiyokawa, T. Honma, M. Ogawa, K. Hayashi, N. Ishizuka, K. Matsumura, M. Hara, M. Fujimoto, T. Kawabata, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **47**, 928 (1999).
24. U. Hempel, E. Lippmann, E. Tenor, *Z. Chem.*, **30**, 320 (1990).
25. В. Л. Русинов, М. Н. Кушнир, О. Н. Чупахин, *Журн. орган. химии*, **27**, 2461 (1991).
26. В. Л. Русинов, Е. Н. Уломский, О. Н. Чупахин, М. М. Зубаиров, А. Б. Капустин, Н. И. Митин, М. И. Жировецкий, И. А. Виноградов, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 9, 41 (1990). [*Pharm. Chem. J.*, **24**, 646 (1990).]

¹ Уральский федеральный университет
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия
e-mail: ulomsky@yandex.ru

Поступило 7.04.2014