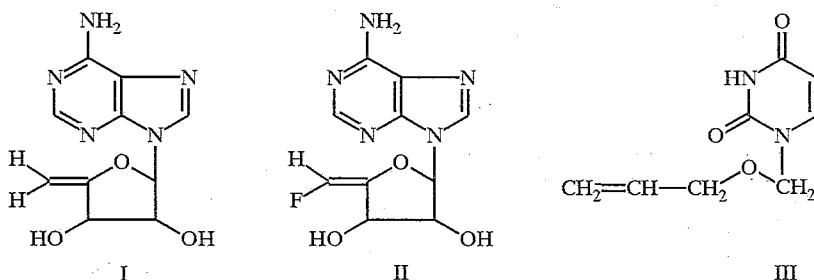


А. А. Озеров, М. С. Новиков

**СИНТЕЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНИНА,
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ
S-АДЕНОЗИЛ-L-ГОМОЦИСТЕИН-ГИДРОЛАЗЫ**

Описан синтез 9-замещенных производных аденина, содержащих ненасыщенный фрагмент на конце ациклической цепи, заключающейся в алкилировании солей аденина ненасыщенными α -галогенэфирами, тозилатами и эпоксидами. Показано, что соединения данного ряда обладают умеренной противовирусной активностью.

S-Аденозил-*L*-гомоцистеин-гидролаза является ключевым ферментом в реакциях метилирования нуклеиновых кислот. Многие вирусы чувствительны к ингибиторам *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин-гидролазы, вследствие чего на их основе возможно создание противовирусных агентов с широким спектром действия [1, 2].



S-Аденозил-*L*-гомоцистеин-гидролаза катализирует гидролиз *S*-аденозил-*L*-гомоцистеина до аденоцистозина и *L*-гомоцистеина, причем одним из интермедиатов этого процесса является 4',5'-дидегидро-5'-дезоксиаденоцистозин (I) [3]. Его фторированный аналог (*Z*)-4',5'-дидегидро-5'-дезокси-5'-фтораденоцистозин (II) и некоторые другие производные соединения II проявили мощные ингибиторные свойства в отношении *S*-аденозил-*L*-гомоцистеин-гидролазы [4—6]. Известны ациклические ингибиторы этого фермента, которые содержат ненасыщенный фрагмент в середине боковой цепи [7—9]. Недавно был описан синтез и изучены ингибиторные свойства ациклических аналогов аденоцистозина, которые содержат терминальный ацетиленовый фрагмент, — 9-(проп-2-инилоксиметил)- и 9-(3-йодпроп-2-инилоксиметил)аденоцистозинов [10].

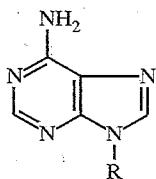
Ранее мы синтезировали N-замещенные урацилы и цитозины, содержащие в боковой цепи терминальную аллильную группу [11—14]. Некоторые из них, например 1-(аллилоксиметил)урацил (III), проявили заметную противовирусную активность *in vitro* и *in vivo* [11].

В продолжение исследований в области поиска новых противовирусных агентов мы синтезировали 9-замещенные производные аденина, содержащие ненасыщенный (этиленовый, ацетиленовый) фрагмент на конце ациклической цепи, имеющей различную длину и конформационную подвижность.

Основным путем синтеза ненасыщенных производных аденина послужило алкилирование калиевой соли аденина, полученной *in situ* путем нагревания свободного основания аденина и карбоната калия в безводном ДМФА при температуре 80 °С в течение 1...2 ч, ненасыщенными

Таблица 1

Физико-химические свойства 9-замещенных производных аденина



Соединение	Ациклическая цепь R	T _{пл.} , °C	R _f *	Выход, %
IV	CH ₂ —O—CH ₂ —CH=CH ₂	178...179	0,37 (A)	48
V	CH ₂ —O—CH ₂ —C≡CH	172...173	0,32 (A)	31
VI	CH ₂ —O—CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH=CH ₂	144...146	0,48 (A)	31
VII	CH ₂ —O—CH(CH ₂ Cl)—CH ₂ —O—CH=CH ₂	152...156	0,54 (A)	49
VIII	CH ₂ —CH ₂ —O—CH=CH ₂	169...173	0,66 (B)	46
IX	CH ₂ —CH ₂ —O—CH ₂ —CH=CH ₂	142...143	0,52 (A)	42
X	CH ₂ —C(O)—O—CH ₂ —CH=CH ₂	206...208	0,41 (B)	39
XI	CH ₂ —CH(OH)—CH ₂ —O—CH ₂ —CH=CH ₂	120...122	0,54 (B)	47

* А — хлороформ—этанол, 10 : 1; Б — хлороформ—метанол, 3 : 1.

Таблица 2

Спектры ПМР 9-замещенных аденинов IV—XI

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.
IV	4,28 (2H, д, J = 5 Гц, O—CH ₂); 5,42 (2H, м, =CH ₂); 5,80 (2H, с, N—CH ₂ —O); 6,07 (1H, м, —CH=); 7,59 (2H, уш. с, NH ₂); 8,49 (1H, с, 2-H); 8,59 (1H, с, 8-H)
V	2,75 (1H, т, J = 2,5 Гц, =CH); 4,48 (2H, д, J = 2,5 Гц, O—CH ₂); 5,83 (2H, с, N—CH ₂ —O); 7,68 (2H, уш. с, NH ₂); 8,44 (1H, с, 2-H); 8,50 (1H, с, 8-H)
VI	3,86 (4H, м, O—CH ₂ —CH ₂ —O); 4,14 (2H, д, J = 5 Гц, O—CH ₂); 5,36 (2H, м, =CH ₂); 5,32 (2H, с, N—CH ₂ —O); 5,88 (1H, м, —CH=); 7,40 (2H, уш. с, NH ₂); 8,01 (1H, с, 2-H); 8,19 (1H, с, 8-H)
VII	3,46 (4H, м, O—CH ₂ , CH ₂ Cl); 3,89 (1H, м, O—CH); 3,82 (2H, дт, J = 1 Гц, O—CH ₂); 5,06 (2H, м, =CH ₂); 5,16 (1H, м, —CH=); 8,10 (1H, с, 2-H); 8,26 (1H, с, 6-H)
VIII	4,48 (4H, м, O—CH ₂ , =CH ₂); 4,74 (2H, т, J = 5 Гц, N—CH ₂); 6,76 (1H, д. д, J = 14 Гц, O—CH=); 7,58 (2H, уш. с, NH ₂); 8,36 (1H, с, 2-H); 8,43 (1H, с, 8-H)
IX	3,68 (2H, т, O—CH ₂); 3,84 (2H, дт, J = 1 Гц, O—CH ₂); 5,00 (2H, м, =CH ₂); 5,66 (1H, м, —CH=); 7,95 (1H, с, 2-H); 8,04 (1H, с, 8-H)
X	4,86 (2H, д, O—CH ₂); 5,47 (2H, м, =CH ₂); 5,34 (2H, с, N—CH ₂); 6,14 (1H, м, —CH=); 7,51 (2H, уш. с, NH ₂); 8,39 (2H, с, 2-, 8-H)
XI	3,64 (2H, д, J = 5 Гц, O—CH ₂); 4,16 (5H, м, N—CH ₂ —CH—CH ₂ —O); 5,32 (2H, м, =CH ₂); 6,10 (1H, м, —CH=); 6,95 (2H, уш. с, NH ₂); 7,99 (2H, с, 2-H); 8,12 (1H, с, 8-H)

* Спектры ПМР зарегистрированы в ДМСО-D₆ (соединения IV, V, VIII, X), метаноле-D₄ (IX), ацетоне-D₆ (VI, VII, XI).

α-галоидэфирами, тозилатами и эпоксидами. Использование в качестве субстрата натриевой соли аденина, полученной обработкой аденина метанольным раствором метилата натрия с последующим осаждением диэтиловым эфиром, не обеспечивает каких-либо преимуществ и приводит к близким значениям выхода целевых соединений. Как и в случае

алкилирования триметилсиллипроизводного урацила [15], использование аллилбромметилового эфира, полученного *in situ* из аллилформалия и ацетилбромида, лишь на несколько процентов уступает по выходу 9-(аллилоксиметил)аденина (IV) аллилхлорметиловому эфиру, полученному по реакции Анри из аллилового спирта, параформа и газообразного хлористого водорода и очищенному перегонкой в вакууме.

Использование алкилирующих агентов с различной реакционной способностью: повышенной (α -галоидэфиры, аллиловый эфир бромуксусной кислоты), средней (тозилат 2-аллилоксигетанола, аллилглицидиловый эфир) и пониженной (винил- β -хлорэтиловый эфир), в отличие от алкилирования в аналогичных условиях пиримидиновых оснований [11—14], не продемонстрировало значительного влияния природы алкилирующего агента на выход целевых соединений (табл. 1).

Препартивная хроматография и последующая перекристаллизация полученных веществ позволяют получить индивидуальные, по данным тонкослойной хроматографии и спектроскопии ПМР, 9-замещенные производные аденина, практически не содержащие 7-изомеров.

Предварительные исследования противовирусного действия соединений IV—XI *in vitro*, проведенные в Белорусском НИИ эпидемиологии и микробиологии (Минск), показали умеренную активность полученных ненасыщенных производных аденина в отношении вирусов осповакцины (VII) и венесуэльского энцефалита лошадей (IV, V) в концентрациях 5...25 мкг/мл.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Tesla BS-567 A (100 МГц) в режиме FT, внутренний стандарт ГМДС. Характеристики спектров ПМР и использованные растворители представлены в табл. 2. Для тонкослойной хроматографии использовали пластины Silufol UV-254.

Данные элементного анализа на С, Н и N для соединений IV—XI соответствуют вычисленным.

9-(Аллилоксиметил)аденин (IV). А. Суспензию 1,0 г (7,4 ммоль) аденина и 1,15 г (8,3 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл безводного ДМФА перемешивают в течение 1 ч при 80 °C, охлаждают и добавляют раствор 1,3 г (8,6 ммоль) аллилхлорметилового эфира в 15 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток экстрагируют 50 мл кипящего хлороформа, экстракт фильтруют и упаривают. Кристаллический остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (20 × 1,5 см), элюент хлороформ—метанол, 9 : 1. Фракции, содержащие, по данным ТСХ, соединение IV, объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта и получают 0,75 г светло-бежевого мелкокристаллического соединения IV, выход 48%.

Б. К суспензии 1,9 г (12,1 ммоль) натриевой соли аденина в 25 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 10 мин добавляют раствор 1,4 г (13,1 ммоль) аллилхлорметилового эфира в 10 мл ДМФА, перемешивают в течение 20 ч, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, соединение IV выделяют, как описано в методе А, выход 1,05 г (42%).

В. Смесь 2,0 г (14,8 ммоль) аденина и 2,1 г (15,2 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия перемешивают в 25 мл ДМФА при 80 °C в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют смесь 2,7 г (18,8 ммоль) диаллилформалия и 1,1 мл (14,9 ммоль) ацетилбромида, выдержанную предварительно при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение суток, фильтруют и фильтрат упаривают в вакууме. Соединение IV выделяют, как описано в методе А, выход 1,25 г (41%).

9-(Пропаргилоксиметил)аденин (V). Суспензию 1,8 г (13,0 ммоль) аденина и 2,0 г (15,0 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл ДМФА перемешивают при температуре 80 °C в течение 2 ч, охлаждают, добавляют 1,7 г (16,0 ммоль) пропаргилхлорметилового эфира и перемешивают при комнатной температуре в течение суток. Реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток дважды перекристаллизовывают из 10 мл 95% водного этианола и получают 0,85 г светло-желтого кристаллического соединения V, выход 31%.

9-[[2-(Аллилокси)этокси]метил]аденин (VI). Суспензию 1,0 г (7,4 ммоль) аденина и 1,15 г (8,3 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл ДМФА перемешивают в течение 1 ч при 80 °C, охлаждают, добавляют раствор 1,3 г (8,6 ммоль) 2-(аллилокси)этоксиметилхлорида в 15 мл ДМФА, перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме и выделяют соединение VI по методу А. Остаток перекристаллизовывают из 95% водного этанола и получают 0,55 г (31%) соединения VI.

9-[[1-(Аллилокси)-3-хлор-2-пропокси]метил]аденин (VII). Суспензию 2,0 г (14,8 ммоль) аденина и 2,1 г (15,2 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 40 мл ДМФА перемешивают в течение 1 ч при 80 °C, охлаждают, добавляют раствор 3,0 г (15,1 ммоль) 1-(аллилокси)-3-хлор-2-пропоксиметилхлорида в 20 мл ДМФА, перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, соединение VII выделяют аналогично предыдущему. После перекристаллизации из изопропилового спирта получают 2,15 г соединения VI, выход 49%.

9-[(Винилокси)этил]аденин (VIII). Суспензию 5,0 г (37,0 ммоль) аденина и 4,5 г (32,6 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 100 мл ДМФА перемешивают при 80 °C в течение 1 ч, добавляют 3,4 г (33,5 ммоль) винил-β-хлорэтилового эфира, реакционную смесь кипятят 6 ч, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток экстрагируют 100 мл кипящего хлороформа, экстракт фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (35 × 2,5 см), элюент хлороформ—метанол, 9 : 1. Фракции, содержащие, по данным ТСХ, целевой продукт, объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из метанола и получают 3,50 г соединения VIII, выход 46%.

9-[(Аллилокси)этил]аденин (IX). Суспензию 1,2 г (8,9 ммоль) аденина и 1,3 г (9,4 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл ДМФА перемешивают при 80 °C в течение 1 ч, добавляют 2,25 г (8,8 ммоль) 2-(n-толуолсульфонилокси)-1-(аллилокси)этана в 15 мл ДМФА, перемешивают в течение 12 ч при 95...100 °C, охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме. Соединение IX выделяют по методу А, перекристаллизовывают из 95% водного этанола и получают 0,80 г соединения IX, выход 42%.

9-[(Аллилокси)карбонилметил]аденин (X). Суспензию 1,5 г (11,1 ммоль) аденина и 1,5 г (10,9 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл ДМФА перемешивают 2 ч при 95...100 °C, добавляют 2,0 г (11,2 ммоль) аллилового эфира бромуксусной кислоты, перемешивают при той же температуре в течение 6 ч. Горячий раствор фильтруют, упаривают в вакууме, остаток экстрагируют 25 мл кипящего 95% водного этанола, горячий экстракт фильтруют, выдерживают в течение суток при -5...0 °C, отфильтровывают выделившийся осадок, повторно перекристаллизовывают их этанола и получают 1,0 г соединения X в виде желтых пластинчатых кристаллов, выход 39%.

9-[(3-Аллилокси)-2-гидроксипропил]аденин (XI). Суспензию 1,5 г (11,1 ммоль) аденина и 1,5 г (10,9 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 25 мл ДМФА перемешивают 2 ч при 95...100 °C, добавляют 1,25 г (11,0 ммоль) аллилглицидилового эфира, перемешивают при той же температуре в течение 12 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток экстрагируют 50 мл кипящего хлороформа, экстракт фильтруют, упаривают в вакууме, остаток хроматографируют, как описано в методе А, перекристаллизовывают из изопропилового спирта и получают 1,3 г соединения XI, выход 47%.

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. Marquez V. E., Lim M.-I. // Med. Res. Rev. — 1986. — Vol. 6. — P. 1.
4. Mehdi S., Jarvi E. T., Koehl J. R., McCarthy J. R., Bey P. // J. Enzyme Inhibition. — 1990. — Vol. 4. — P. 1.
5. Jarvi E. T., McCarthy J. R., Mehdi S., Matthews D. P., Edwards M. L., Prakash N. J., Bowlin T. L., Sunkara P. S., Bey P. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 647.
6. Prakash N. J., Davis G. F., Jarvi E. T., Edwards M. L., McCarthy J. R., Bowlin T. L. // Life Sciences. — 1992. — Vol. 50. — P. 1425.
7. Borchardt R. T., Narayanan S., Hasobe M., McKee J. G., Keller B. T., Borchardt R. T. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 1729.
8. Hua M., Korkowski P. M., Vince R. // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 30. — P. 198.
9. Haines D. R., Tseng C. K. H., Marquez V. E. // J. Med. Chem. — 1987. — Vol. 30. — P. 943.
10. Hasan A., Srivastava P. C. // J. Med. Chem. — 1992. — Vol. 35. — P. 1435.

11. Озеров А. А., Новиков М. С., Брель А. К., Владыко Г. В., Андреева О. Т., Бореко Е. И., Коробченко Л. В., Вервиченко С. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25. — С. 44.
12. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., Владыко Г. В., Коробченко Л. В. // Хим.-фарм. журн. — 1991. — Т. 25. — С. 35.
13. Новиков М. С., Брель А. К., Озеров А. А. // ХГС. — 1993. — № 3. — С. 393.
14. Новиков М. С., Озеров А. А., Брель А. К., Бореко Е. И., Коробченко Л. В., Владыко Г. В. // Хим.-фарм. журн. — 1994. — Т. 28, № 2. — С. 26.
15. Озеров А. А., Брель А. К., Озерова Т. П., Бореко Е. И., Николаева С. Н., Коробченко Л. В., Владыко Г. В. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — Т. 27, № 7. — С. 42.

Волгоградская медицинская академия, НИИ
фармакологии, Волгоград 400066

Поступило в редакцию 14.02.95