

СИНТЕЗ НОВЫХ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ГИДРОКСИ-8-АЗАПУРИНОВ (8-АЗАГИПОКСАНТИНОВ)

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва

Интерес к пуринам и их азааналогам не ослабевает в связи с поиском в рядах этих соединений новых лекарственных средств для лечения вирусных, аллергических, раковых и других заболеваний [1 – 6]. Известно [7], что 8-азапурины, обладая широким спектром биологического действия, проявляют значительно большую антивирусную [8], противоопухолевую [6, 8] и антимикробную [9] активность, чем соответствующие пурины. Так, 8-азааналоги проявляли в 5 – 8 раз большую антивирусную активность, чем соответствующие 9-ксилофуранозилпурины [8]. Большое влияние на биологическую активность пуриновых производных оказывает строение заместителей во втором и девятом положениях. 2,6-Диамино-9-толил-8-азапурины проявляли в 15 – 60 раз большую цитотоксичность в отношении клеток *Streptococcus faecalis*, чем родственные 2,6-диамино-8-азапурины [9]. С другой стороны, присоединение во второе положение пиримидинового кольца массивного 2-пропоксифенильного заместителя значительно повышало антиаллергическую активность 8-азапурин-6-она [7].

Одной из наиболее вероятных причин проявления биологической активности пуринами и 8-азапуринами является их способность встраиваться в структуру нуклеиновых кислот [7], в частности, в РНК [6]. Эта способность определяется плоским строением пуринового фрагмента [10], и должна существенно зависеть от электронных свойств молекул данных соединений. С целью поиска перспективных биологически активных веществ мы получили ряд новых производных 9-(*o*-хлорбензил)-6-гидрокси-8-азапуринов (8-азагипоксантинов) с массивным заместителем в положении

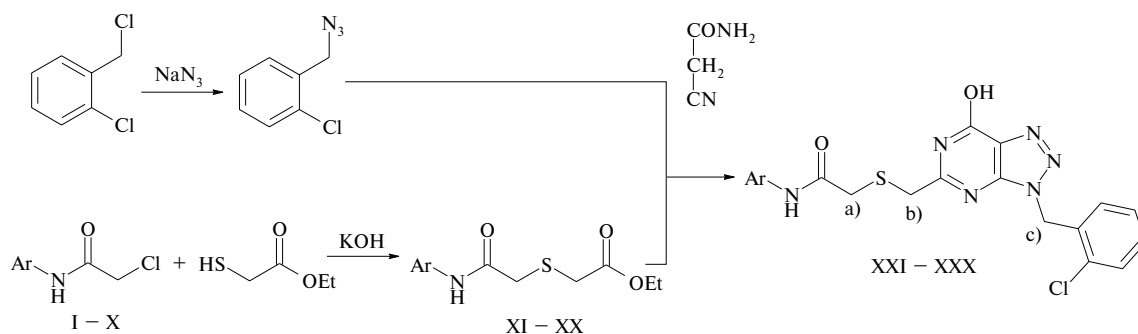
2 и определили влияние заместителя на электронные и пространственные характеристики их молекул.

Все методы синтеза 8-азапуринов можно разделить на 2 группы [7]: образование триазольного кольца при взаимодействии функциональных групп, связанных с пиримидиновым циклом, или образование пиримидинового кольца при взаимодействии функциональных групп, связанных с триазольным циклом. Синтезы первой группы основаны на ставшем уже классическим методе W. Traube — нитрозировании 4,5-диаминопиримидинов — и связаны с применением достаточно сложных исходных соединений. Среди второй группы методов одним из наиболее привлекательных является синтез 8-азапуринов из цианацетамида, азиды и сложного эфира, поскольку данный метод позволяет использовать более простые соединения. Кроме того, метод позволяет исключить выделение промежуточного триазола, т.е. проводить синтез в одном сосуде (так называемый “one-pot” метод); поэтому он и был использован для получения целевых соединений (XXI – XXX).

o-Хлорбензилазид синтезировали из *o*-хлорбензилхлорида и азиды натрия, а сложные эфиры (XI – XX) получали из замещенных в ароматическое кольцо хлорцетанилидов (I – X) и этилового эфира 2-тиогликолевой кислоты (этилмеркаптоацетата).

Результаты представлены в табл. 1.

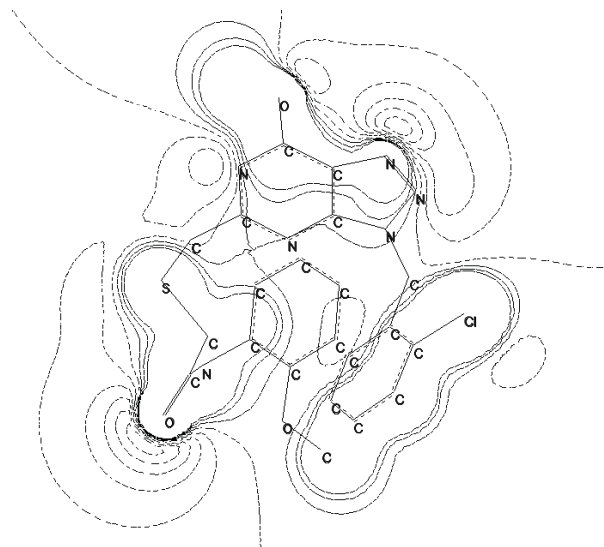
Спектры ПМР (табл. 2) хорошо согласуются со структурой полученных соединений. Наиболее характерными являются пики метиленовых протонов в положениях а), б) и в), химические сдвиги которых практически неизменны во всех соединениях. Столь же характеристичны сигналы гидроксильных и амидных



Соединение:	I, XI, XXI	II, XII, XXII	III, XIII, XXIII	IV, XIV, XXIV
Ar =	2-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂
Соединение:	V, XV, XXV	VI, XVI, XXVI	VII, XVII, XXVII	VIII, XVIII, XXVIII
Ar =	2-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄
Соединение:	IX, XIX, XXIX	X, XX, XXX		
Ar =	4-FC ₆ H ₄	2-CF ₃ C ₆ H ₄		

протонов. Отчетливо видны сигналы протонов *o*- и *p*-метильных заместителей арилацетамидных фрагментов в спектрах соединений XXIII и XXIV. Для всех соединений интегральная обработка спектров показала строгое соответствие интенсивностей сигналов количеству протонов каждого вида. Совокупность результатов ТСХ-анализа, данных ПМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и четкие температуры плавления свидетельствует о достаточно высокой степени чистоты полученных 6-гидрокси-8-азапуринов XXI – XXX.

На рисунке представлена проекция пространственной структуры полученных 8-азагипоксантинов на примере соединения XXVI (Ar = *o*-метоксифенил). Расчет выполнен полуэмпирическим методом PM3 по программе HyperChem (HyperChem™, Hypercube, Inc.) с оптимизацией геометрии молекулы по величине ее полной энергии методом Полака – Рибера. Расчет электростатического потенциала молекулы показывает, что в области электроотрицательных атомов азапуринового фрагмента сохраняется повышенная электронная плотность; это может свидетельствовать о способности молекул рассматриваемых соединений к образованию водородных связей и встраиванию таким образом в молекулы нуклеиновых кислот. Сохранение при этом плоского строения азагипоксантинового фрагмента дополнительно подтверждает указанную возможность встраивания [10]. Обращает на себя внимание высокая электронная плотность на атоме кислорода ацетамидного фрагмента молекулы. Данный центр может дополнительно способствовать образованию водородных связей, а также обуславливать возможность взаимодействия с какими-либо электрофильными реагентами. Наибольший отрицательный заряд сосредоточен на карбонильном атоме кислорода — расчетное значение – 0,355, что согласуется с распределением электростатического потенциала в молекуле рассматриваемого соединения. Наконец, полученные 8-азагипоксантины являются, по-видимому, достаточно полярными соединениями, о чем свидетельствует относительно высокое расчетное значение дипольного момента: $\mu = 3,18 \text{ D}$.



Распределение электростатического потенциала в соединении XXVI. Начальное значение – 0,15, инкремент 0,03; сплошные линии показывают область положительных значений, пунктирные — отрицательных.

Экспериментальная часть

o-Хлорбензилазид и сложные эфиры XI – XX использовали без дополнительной очистки. Конечные продукты XXI – XXX очищали перекристаллизацией, степень чистоты контролировали методом ТСХ (пластины Sorbfil®, проявление йодом под УФ-лампой с $\lambda = 254 \text{ nm}$). Температуры плавления приведены в табл. 1. ПМР-спектры регистрировали на приборе марки WM-250 фирмы Bruker с рабочей частотой 250 МГц, растворитель — ДМСО, стандарт — ТМС. Масс-спектры были получены на приборе MS-790 фирмы Kratos методом электронного удара, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

***o*-Хлорбензилазид.** К раствору 30 ммоль *o*-хлорбензилхлорида в 100 мл ацетонитрила прибавляют 60 ммоль азид натрия и кипятят реакционную массу в течение 6 ч. Затем растворитель отгоняют, остаток раз-

Т а б л и ц а 1

2-({[3-(2-хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил]метил}сульфанил)-N-арилацетамиды (XXI – XXX)

Соединение	Молекулярный вес	Исходный хлорацетанилид	Выход,* %	Т.пл., °С	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$)	Брутто-формула
XXI	454	I	29,0	169,0 – 170,5	454 (2), 275 (44), 125 (83), 106 (100)	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXII	454	II	26,0	178,0	454 (2), 275 (29), 125 (82), 106 (100)	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXIII	468	III	34,0	170,0 – 172,0	468 (2), 275 (35), 125 (89), 120 (100)	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXIV	482	IV	43,0	180,0	482 (3), 275 (59), 134 (100), 125 (98)	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXV	468	V	34,0	154,0 – 155,0	468 (1), 275 (38), 125 (100), 106 (78)	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXVI	470	VI	30,0	165,0 – 167,0	470 (4), 275 (51), 165 (66), 125 (100)	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$
XXVII	470	VII	47,8	183,0 – 184,5	470 (3), 275 (28), 165 (55), 125 (100)	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$
XXVIII	484	VIII	30,0	179,5 – 182,0	484 (3), 275 (22), 137 (51), 108 (100)	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$
XXIX	458	IX	28,0	167,0 – 168,0	458 (2), 275 (45), 125 (100), 111 (94)	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_6\text{O}_2\text{S}$
XXX	508	X	26,0	159,0 – 161,0	508 (3), 275 (41), 168 (40), 125 (100)	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$

* В расчете на исходный цианацетамид

ПМР-Спектры 2-([3-(2-хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил]метил)сульфанил)-N-арилацетамидов (XXI – XXX)

Соединение	δ, м.д.							
	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	a)-CH ₂	b)-CH ₂	c)-CH ₂	аром. Н	-NH	-OH
XXI	2,18 с <i>o</i> -CH ₃	–	3,52 с	3,88 с	5,72 с	7,03 – 7,51 м	9,28 с	12,62 с
XXII	2,25 с <i>n</i> -CH ₃	–	3,45 с	3,83 с	5,64 с	7,06 – 7,51 м	9,82 с	12,60 с
XXIII	2,15 с <i>o</i> -CH ₃ 2,23 с <i>n</i> -CH ₃	–	3,50 с	3,88 с	5,72 с	6,91 – 7,52 м	9,20 с	12,61 с
XXIV	2,10 с бН, <i>o</i> -CH ₃ 2,22 с зН, <i>n</i> -CH ₃	–	3,49 с	3,88 с	5,80 с	6,86 – 7,52 м	9,20 с	12,65 с
XXV	1,11 т <i>o</i> -CH ₂ CH ₃	2,57 кв	3,52 с	3,87 с	5,73 с	7,11 – 7,51 м	9,28 с	12,65 с
XXVI	3,78 с <i>o</i> -OCH ₃	–	3,60 с	3,83 с	5,61 с	6,82 – 7,95 м	9,11 с	12,63 с
XXVII	3,73 с <i>n</i> -OCH ₃	–	3,45 с	3,85 с	5,68 с	6,83 – 7,50 м	9,80 с	12,63 с
XXVIII	1,31 т <i>n</i> -OCH ₂ CH ₃	3,99 кв	3,43 с	3,83 с	5,68 с	6,81 – 7,50 м	9,76 с	12,60 с
XXIX	–	–	3,47 с	3,84 с	5,68 с	7,07 – 7,53 м	9,97 с	12,61 с
XXX	–	–	3,55 с	3,85 с	5,77 с	7,28 – 7,73 м	9,52 с	12,65 с

бавляют водой и *o*-хлорбензилазид экстрагируют метиленхлоридом. После удаления метиленхлорида в вакууме *o*-хлорбензилазид, представляющий собой вязкую желтоватую жидкость, используют без дальнейшей очистки.

Общая методика получения этил-2-[(2-анилидо-2-оксоэтил)сульфанил]ацетатов (XI – XX). К 10 ммоль метанольного раствора КОН прибавляют 10 ммоль этилмеркаптоацетата и 10 ммоль метанольного раствора 2-хлорацетанилида (I – X) и кипятят реакционную массу в течение 20 мин. Затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток разбавляют водой и экстрагируют метиленхлоридом. После удаления из экстракта метиленхлорида целевые эфиры (маслянистые жидкости) используют без дальнейшей очистки. Полученные эфиры анализируют методом ТСХ с элюентом метиленхлорид — *n*-гексан, 18:1.

Общая методика получения 2-([3-(2-хлорбензил)-7-гидрокси-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-ил]метил)сульфанил)-N-арилацетамидов (XXI – XXX). Растворяют 10 ммоль металлического натрия в 20 мл изопропилового спирта, в полученный раствор вносят 5 ммоль цианацетамида, около 7 ммоль *o*-хлорбензилазида и кипятят реакционную массу в течение 2 ч. Затем к реакционной массе

прибавляют около 5 ммоль эфира (XI – XX) и кипятят в течение 4 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой до pH = 7; при этом образуются кристаллы, взвешенные в маслянистой жидкости. Целевой продукт перекристаллизовывают из смеси растворителей ацетон – метанол, 9:1.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. Biagi, M. Franchi, and V. Scartoni, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 39 – 43 (1989).
2. М. Ф. Гордеев, А. В. Комков, В. С. Богданов и др., *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 6, 1392 – 1397 (1990).
3. P. L. Barili, G. Biagi, and V. Scartoni, *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1351 – 1355 (1991).
4. A. Bozová, A. Rybár, and G. Bašnáková, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **57**, 1314 – 1352 (1992).
5. F. Seela and S. Lampe, *Helv. Chim. Acta*, **76**, 2388 – 2397 (1993).
6. M. J. Konkel, R. Vince, *J. Org. Chem.*, **61**, 6199 – 6204 (1996).
7. A. Albert, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **39**, 117 – 180 (1986).
8. Европейский патент 215759; *Chem. Abstr.*, **107**, 23661h (1987).
9. D. Sen, A. Dasgupta, P. Sengupta, *Indian J. Chem.*, **24B**(9), 952 – 958 (1985).
10. В. Г. Граник, *Основы медицинской химии*, Вузовская книга, Москва (2001), с. 39.

Поступила 25.03.02