

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АДЕНИНА И ЕГО ЗАМЕЩЕННЫХ ПО ЭКЗОЦИКЛИЧЕСКОМУ АТОМУ АЗОТА С ФЕНИЛГЛИЦИДИЛОВЫМ ЭФИРОМ

© 2020 г. О. В. Непорожнева, Е. П. Студенцов, С. М. Рамш\*

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет),  
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия  
\*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Поступило в Редакцию 10 августа 2020 г.  
После доработки 10 августа 2020 г.  
Принято к печати 20 августа 2020 г.

Изучены особенности взаимодействия аденина с фенилглицидиловым эфиром в зависимости от природы растворителя. В ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$  образуется преимущественно продукт  $N^9$ -алкилирования аденина – экспериментальный противовирусный препарат 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин. Алкилирование в уксусной кислоте приводит к образованию кроме  $N^9$ - также  $N^3$ - и  $N^7$ -замещенных. Алкилированием 6- $R(R_2)$ -аминопуринов фенилглицидиловым эфиром в ДМФА получены замещенные по экзоциклическому атому азота аналоги 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденина.

**Ключевые слова:** аденин, фенилглицидиловый эфир, 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин, 6- $R(R_2)$ -амино-9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)пурины

**DOI:** 10.31857/S0044460X20120057

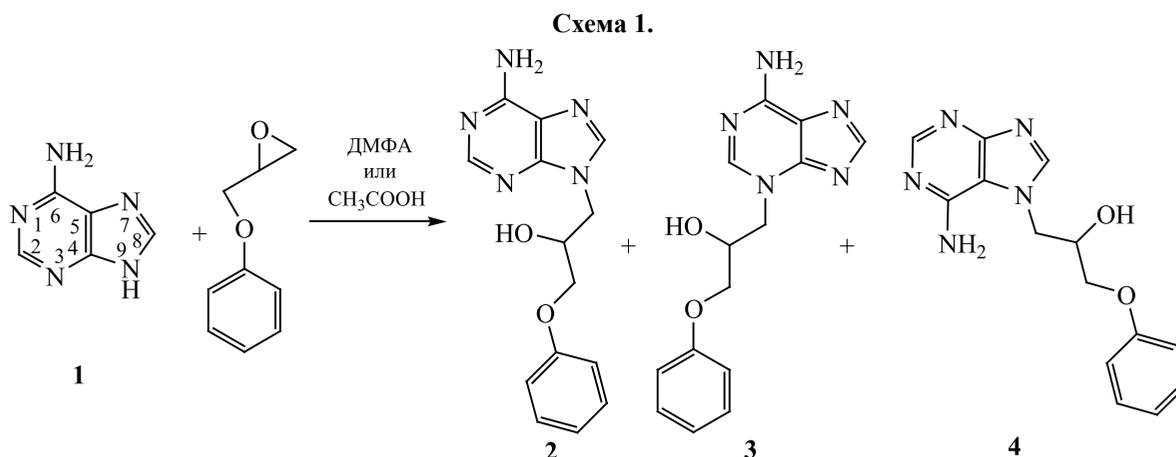
Производные гуанина и аденина **1** занимают важное место в медицинской химии. Например,  $N^9$ -производные гуанина – ацикловир, пенцикловир [1], фамцикловир [2] и др. являются мощными противовирусными агентами, широким спектром противовирусного действия обладают адениновые аналоги ацикловира – 9-(*S*)-(2,3-дигидроксипропил)аденин [4] и 9-(3-гидрокси-2-фосфонилметоксипропил)аденин [5].

Производные пиримидина с ароматическим фрагментом в боковой цепи рассматриваются как структурные предшественники для дизайна соединений с потенциальной противовирусной и противоопухолевой активностью [3]. У 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденина **2** было выявлено противовирусное действие в отношении цитомегаловируса и ВИЧ I [6, 7].

Нами изучены особенности алкилирования аденина **1** фенилглицидиловым эфиром в зависимости от природы растворителя при получении экспериментального противовирусного соеди-

нения **2** [6]. В этой реакции наряду с продуктом  $N^9$ -алкилирования могут образоваться изомерные продукты  $N^3$ - и  $N^7$ -алкилирования. Используя возможности указанного метода, из 6-[алкил(диалкил)амино]пуринов мы получили ряд аналогов соединения **2**, замещенных по экзоциклическому атому азота, потенциально обладающих противовирусными свойствами.

Спектральный (ЯМР  $^1H$ ) и ТСХ анализ неочищенного вещества **2**, полученного при взаимодействии аденина **1** с фенилглицидиловым эфиром в присутствии  $K_2CO_3$  в безводном ДМФА при 105–110°C, выявил наличие в образце продуктов  $N^3$ - и  $N^7$ -алкилирования (**3**, **4**), а также других неидентифицированных примесей (схема 1). Преобладающий  $N^9$ -изомер **2** был выделен перекристаллизацией продукта реакции из пропан-2-ола с выходом 69%. Таким образом, при взаимодействии аденина **1** с фенилглицидиловым эфиром в указанных условиях, как и при его взаимодействии с окисью пропилена в щелочной среде [8], протека-



ет параллельное алкилирование всех атомов азота пуриновой системы, кроме атома N<sup>1</sup>. Избирательный разрыв связи CH<sub>2</sub>–O эпоксидного кольца по правилу Красуского подтверждается присутствием в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов алкилирования 2–4 однопротонного уширенного синглета или дублета в области 5.49–5.68 м. д., соответствующего вторичной гидроксильной группе.

Для выяснения влияния растворителя на соотношение образующихся изомерных соединений 2–4 нами изучено взаимодействие аденина с фенилглицидиловым эфиром в уксусной кислоте, так как при проведении реакции в протонном растворителе направление конкурентного N-алкилирования аденина может измениться [9]. При взаимодействии аденина 1 и фенилглицидилового эфира, взятых в эквимольном соотношении, в уксусной кислоте при 110°C за 5 ч происходит полная конверсия аденина (данные ТСХ). При охлаждении реакционной массы кристаллизуется смесь N<sup>9</sup>-, N<sup>3</sup>- и N<sup>7</sup>-изомеров (2-гидрокси-3-феноксипропил)-аденина 2–4 (по данным ТСХ и ЯМР <sup>1</sup>H). Перекристаллизацией смеси из диоксана удалось выделить с 19%-ным выходом индивидуальный относительно трудно растворимый N<sup>3</sup>-изомер 3. Остаток после выпаривания диоксанового маточного раствора подвергли дробной кристаллизации сначала из этилацетата, затем из пропан-2-ола и получили в индивидуальном виде N<sup>9</sup>-изомер 2 с выходом 15%, а также небольшое количество (~5%) индивидуального N<sup>7</sup>-изомера 4, растворимого в пропан-2-оле.

Из вновь полученных соединений N<sup>7</sup>-изомер 4 имеет более высокую температуру плавления (262°C), чем N<sup>3</sup>-изомер 3 (255°C), тогда как известный N<sup>9</sup>-изомер 2 плавится при гораздо более

низкой температуре 166–169°C (169–172°C [6]). УФ спектры поглощения изомеров (H<sub>2</sub>O, pH 7) существенно различаются (табл. 1), их λ<sub>max</sub> соответствуют значениям λ<sub>max</sub> у модельных изомерных N-метилпроизводных аденина, которые обычно используются для определения положения заместителя в пуриновой системе [9, 10].

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения 3 отличается от спектров ЯМР <sup>1</sup>H соединений 2, 4 с ненарушенной ароматичностью пуриновой системы положением сигналов протонов при атомах C<sup>2</sup> и C<sup>8</sup>: у соединения 3 они находятся при 8.25 и 7.77 м. д. соответственно, а у соединений 2 и 4 – при 8.08 и 7.99 м. д. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения 3 по сравнению со спектром соединения 2 сигнал C<sup>8</sup> незначительно смещен в слабое поле (144.70 против 142.07 м. д.) (табл. 1). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C образцов соединения 2, полученных как в ДМФА, так и в уксусной кислоте, совпадают со спектрами образца этого соединения, полученного из силилзамещенного аденина [11, 12]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C соединения 4 записать не удалось из-за малого количества кондиционного материала.

Таким образом, при алкилировании аденина 1 фенилглицидиловым эфиром в уксусной кислоте удалось выделить с количественным выходом не только известный 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин 2, но и его ранее не описанные N<sup>3</sup>- и N<sup>7</sup>-изомеры 3 и 4.

Алкилированием 6-R(R<sub>2</sub>)-аминопуринов 5–8 фенилглицидиловым эфиром (1:1) по методу [6] (безводный ДМФА, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) получен ряд замещенных по экзоциклическому азоту аналогов 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденина 2 – 6-R(R<sub>2</sub>)-

**Таблица 1.** Спектральные характеристики 9-, 3-, 7-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденинов **2–4** и 6-R(R<sub>2</sub>)-амино-9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)пуринов **9–12**

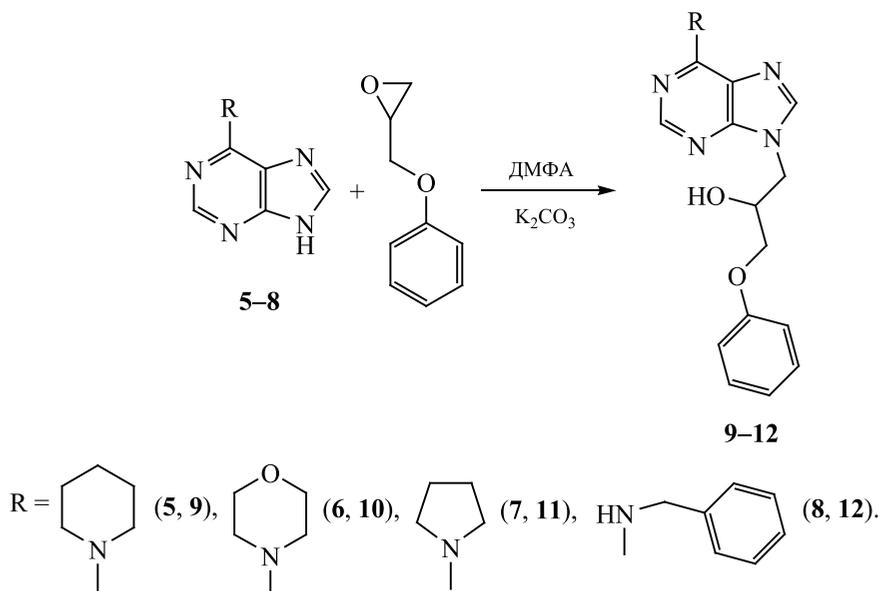
№	$\lambda_{\max}$ , нм (lgε),	$\delta_{\text{H}}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), м. д.	$\delta_{\text{C}}$ (ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ), м. д.
<b>2</b>	262 (4.15), H <sub>2</sub> O	4.23–4.64 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 3.99–4.00 м (2H, N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 5.49 уш. с (1H, OH), 6.9–7.26 м (5H <sub>Ar</sub> ), 7.05 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.99 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.08 с (1H, C <sup>2</sup> H)	46.88 (N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 66.62 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 70.37 (CHOH), 114.95 (2C <sup>o</sup> , 119.45 (C <sup>5</sup> ), 121.19 (C <sup>n</sup> ), 129.95 (2C <sup>m</sup> ), 142.07 (C <sup>8</sup> ), 150.17 (C <sup>4</sup> ), 152.76 (C <sup>2</sup> ), 156.40 (C <sup>6</sup> ), 158.81 (C <sup>u</sup> )
<b>3</b>	275 (4.14), H <sub>2</sub> O	3.99–4.03 м (2H, N <sup>3</sup> CH <sub>2</sub> ), 4.24–4.64 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 5.68 д (1H, OH, <i>J</i> = 4.0 Гц), 7.24–7.28 м (5H <sub>Ar</sub> ), 7.77 с (1H, C <sup>8</sup> H), 7.99 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 8.25 с (1H, C <sup>2</sup> H)	53.21 (N <sup>3</sup> CH <sub>2</sub> ), 66.57 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 70.50 (CHOH), 114.99 (2C <sup>o</sup> ), 120.88 (C <sup>5</sup> ), 121.26 (C <sub>n</sub> ), 129.99 (2C <sup>m</sup> ), 144.7 (C <sup>8</sup> ), 150.26 (C <sup>4</sup> ), 152.69 (C <sup>2</sup> ), 155.55 (C <sup>6</sup> ), 158.86 (C <sup>u</sup> )
<b>4</b>	270 (4.14), H <sub>2</sub> O	4.20–4.64 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 3.80–3.99 м (2H, N <sup>7</sup> CH <sub>2</sub> ), 5.49 уш. с (1H, OH), 6.9–7.26 м (5H <sub>Ar</sub> ), 7.01 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.99 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.08 с (1H, C <sup>2</sup> H)	
<b>9</b>	278 (4.56), CH <sub>3</sub> OH	1.61–1.71 м (6H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> , C <sup>γ</sup> H <sub>2</sub> ), 3.91–3.99 м (2H, N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 4.16–4.27 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 4.36–4.63 м (3H, OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 5.49 д (1H, OH, <i>J</i> = 4.4 Гц), 6.88–7.27 м (5H <sub>Ar</sub> ), 8.01 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.13 с (1H, C <sup>2</sup> H)	24.57 (C <sup>γ</sup> ), 26.16 (2C <sup>β</sup> ), 46.48 (N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 53.07 (2C <sup>α</sup> ), 67.55 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 70.38 (CHOH), 114.95 (2C <sup>o</sup> ), 119.29 (C <sup>5</sup> ), 121.18 (C <sup>n</sup> ), 129.93 (2C <sup>m</sup> ), 140.88 (C <sup>8</sup> ), 150.73 (C <sup>4</sup> ), 151.6 (C <sup>2</sup> ), 153.56 (C <sup>6</sup> ), 158.86 (C <sup>u</sup> )
<b>10</b>	278 (4.45), CH <sub>3</sub> OH	3.42–3.44 м (2H, N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 3.70–3.76 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 3.91–3.99 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 4.21–4.43 м (4H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 5.63 уш. с (1H, OH), 6.88–7.27 м (5H <sub>Ar</sub> ), 8.06 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.17 с (1H, C <sup>2</sup> H)	44.66 (N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 46.89 (2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 66.75 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 67.52 (2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 71.84 (CHOH), 114.95 (2C <sup>o</sup> ), 119.47 (C <sup>5</sup> ), 121.18 (C <sup>n</sup> ), 129.82 (2C <sup>m</sup> ), 141.43 (C <sup>8</sup> ), 151.33 (C <sup>4</sup> ), 152.08 (C <sup>2</sup> ), 153.65 (C <sup>6</sup> ), 158.86 (C <sup>u</sup> )
<b>11</b>	268 (4.43), CH <sub>3</sub> OH	1.96–2.04 м (4H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 3.64–3.73 м (2H, N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 3.90–4.06 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 4.17–4.40 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 5.60 уш. с (1H, OH), 6.88–7.26 м (5H <sub>Ar</sub> ), 7.96 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.11 с (1H, C <sup>2</sup> H)	24.26 (2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 46.78 (N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 53.03 (2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 67.61 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 70.35 (CHOH), 114.96 (2C <sup>o</sup> ), 119.71 (C <sup>5</sup> ), 121.20 (C <sup>n</sup> ), 129.94 (2C <sup>m</sup> ), 141.32 (C <sup>8</sup> ), 150.11 (C <sup>4</sup> ), 150.58 (C <sup>2</sup> ), 152.50 (C <sup>6</sup> ), 158.87 (C <sup>u</sup> )
<b>12</b>	277 (4.61), CH <sub>3</sub> OH	3.94 м (2H, N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 4.19–4.41 м (3H, OCH <sub>2</sub> CHO), 4.71 с (2H, C <sub>CH<sub>2</sub>NH</sub> ), 5.49 уш. с (1H, OH), 6.88–7.35 м (10H <sub>Ar</sub> ), 8.01 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.14 с (1H, C <sup>2</sup> H)	42.7 (NHCH <sub>2</sub> ), 46.95 (N <sup>9</sup> CH <sub>2</sub> ), 67.62 (C <sub>CH<sub>2</sub>O</sub> Ph), 70.39 (CHOH), 114.96 (2C <sup>o</sup> <sub>Ph</sub> ), 119.45 (C <sup>5</sup> ), 121.19 (C <sup>n</sup> <sub>Ph</sub> ), 127.02 (C <sup>n</sup> <sub>Bn</sub> ), 127.61 (2C <sup>o</sup> <sub>Bn</sub> ), 128.63 (2C <sup>m</sup> <sub>Bn</sub> ), 129.94 (2C <sup>m</sup> <sub>Ph</sub> ), 140.71 (C <sup>u</sup> <sub>Bn</sub> ), 142.07 (C <sup>8</sup> ), 149.63 (C <sup>4</sup> ), 152.73 (C <sup>2</sup> ), 154.85 (C <sup>6</sup> ), 158.86 (C <sup>u</sup> <sub>Ph</sub> )

амино-9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)пурины **9–12** (схема 2, табл. 2).

Соединения **9–12** образовывались в виде осадка или осаждались из соответствующего растворителя, которым обрабатывали остаток реакционной массы после отделения соли фильтрованием и отгонки ДМФА, при этом минорные N<sup>7</sup>-изомеры, по данным ТСХ, оставались в маточном растворе.

Продолжительность реакции изменялась в зависимости от заместителя в положении *b* пуриновой системы: 1 ч для морфолинового (**10**), 2 ч – для пиперидинового (**9**) и бензиламинового (**12**), 6 ч – для пирролидинового производного (**11**). Строение соединений **9–12** подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, в которых помимо набора сигналов алкильного фрагмента в положении 9 присутство-

Схема 2.



вал набор сигналов, относящихся к заместителю в положении 6.

Получение большинства 6-замещенных пуринов **5–8**, основанное на взаимодействии 6-хлорпурина **13** с соответствующим амином, довольно трудоемко и имеет другие недостатки: необходимо очищать продукт реакции на силикагеле [13], для проведения реакции необходимы инертная атмосфера [14], микроволновая активация [15], высокая температура (200–210°С) [16] либо большой избыток амина [17]; в качестве растворителя используется токсичный ацетонитрил [18].

Мы получали исходные соединения **5–8** из 6-хлорпурина **13** и соответствующего азотистого основания, взяв за основу описанный [17, 19–22] метод синтеза в бутан-1-оле в присутствии триэтиламина. В модифицированном варианте синтеза выделяющийся HCl связывали избытком исходного основания, обходясь без добавления триэтила-

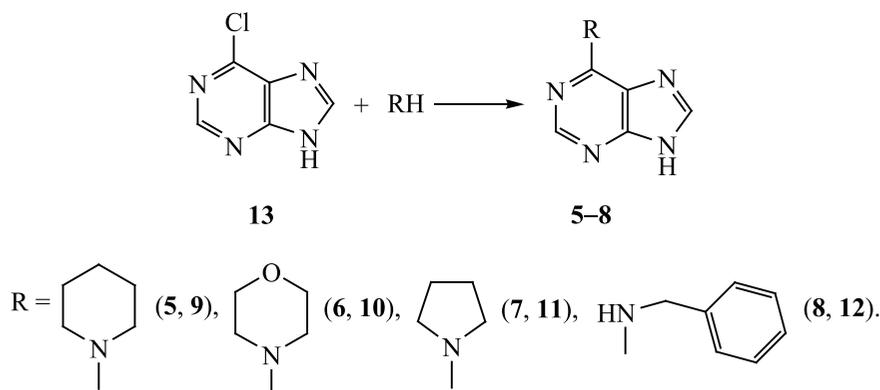
мина, а при получении соединения **8** использовали в качестве растворителя воду (схема 3).

По данным ТСХ, при взаимодействии 6-хлорпурина **13** с бензиламином (соотношение реагентов 1:2–2.5) полное замещение хлора на бензиламиногруппу при кипячении в метилцеллозольве и бутан-1-оле происходит примерно с одинаковой скоростью (за 2 ч). При использовании метилцеллозольва получалось сильно окрашенное соединение **8**, значительная часть которого оставалась в растворе, поэтому для полноты выделения нужно было выпаривать растворитель, а затем дважды перекристаллизовывать остаток из спирта с углем для достижения необходимой чистоты соединения **8**, выход которого составил 70%. В бутан-1-оле получался более чистый продукт реакции, который кристаллизовался непосредственно из реакционной массы с выходом ~80%. Наилучшие результаты были достигнуты при проведении реакции в

Таблица 2. Условия синтеза и свойства соединений **9–12**

№	Выход, %	Т. пл., °С	Время выдержки, ч	Найдено, %			Формула	Вычислено, %		
				С	Н	N		С	Н	N
<b>9</b>	52	99 разл. (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> –петролейный эфир)	2	64.40	6.63	19.95	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	64.57	6.56	19.82
<b>10</b>	85	84–86 разл. (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> –петролейный эфир)	1	60.66	6.02	19.83	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	60.83	5.96	19.71
<b>11</b>	63	135–137 разл. (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	6	63.54	6.35	20.81	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	63.70	6.24	20.64
<b>12</b>	47	145–147 разл. ( <i>i</i> -PrOH)	2	67.03	5.73	18.69	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	67.18	5.64	18.65

Схема 3.



Условия реакции: **5–7**, 110–120°C, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>OH; **8**, 100°C, H<sub>2</sub>O.

воде, полная конверсия исходного хлорпурина **13** происходила за 45 мин, и соединение **8** в чистом виде кристаллизовалось из реакционной массы с выходом 90%.

С учетом легкости выделения продукта аминолиза из реакционной массы, обусловленной его растворимостью в используемом растворителе, для аминопуринов **5–7** при двукратном избытке вторичного амина наиболее подходящей средой из трех растворителей (метилцеллозольв, бутан-1-ол, вода) оказался бутан-1-ол. Соединения **5–7** кристаллизовались непосредственно из реакционной массы практически в чистом виде с выходами 60–80% после кипячения при 120–125°C в течение 0.5 (**5**), 1.5 (**7**) или 3.5 ч (**6**).

Модернизированный нами метод получения 6-R(R<sub>2</sub>)-аминопуринов **5–8** отличается большим выходом, меньшим временем проведения реакции, не требует добавления к реакционной смеси триэтиламина, а при получении бензилпроизводного **8** используется экологичный растворитель – вода (табл. 3).

Для получения исходного хлорпурина **13** мы использовали способ [23], позволяющий синтезировать это соединение с высоким выходом при взаимодействии гипоксантина с хлорокисью фосфора при атмосферном давлении в присутствии диалкиланилинов (оптимальное соотношение гипоксантин–хлорокись фосфора–диметил- или диэтиланилин 1:4.1:2.75, продолжительность реакции не более 10–15 мин – для предотвращения образования побочных соединений). 6-Хлорпурин **13** выделяли без отгонки хлорокиси фосфора, последовательно обрабатывая реакционную массу спиртом, водой, 25%-ным раствором аммиака (до pH = 10–10.5 с количественной регенерацией диалкиланилина) и соляной кислотой (до pH = 1–1.5).

Таким образом, при взаимодействии аденина с фенилглицидиловым эфиром в ДМФА наряду с основным продуктом алкилирования по положению 9 – 9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденином **2** образуются изомерные продукты N<sup>3</sup>- и N<sup>7</sup>-алкилирования **3** и **4**. При проведении алкилирования в уксусной кислоте удалось выделить в индивиду-

Таблица 3. Условия синтеза и свойства 6-R(R<sub>2</sub>)-аминопуринов **5–8**

№	Выход, %	Т. пл., °C	Время, ч	δ <sub>H</sub> , м. д.
<b>5</b>	94	274–275 (MeOH) (277–278°C [24])	0.50	1.62–1.70 м (6H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> , C <sup>γ</sup> H <sub>2</sub> ), 4.16 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 7.86 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.11 с (1H, C <sup>2</sup> H), 12.81 уш. с (1H, N <sup>9</sup> H)
<b>6</b>	91	302–304 (EtOH) (300°C [18])	3.50	3.70–3.73 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 4.20 м (4H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 7.89 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.16 с (1H, C <sup>2</sup> H), 12.86 уш. с (1H, N <sup>9</sup> H)
<b>7</b>	90	299–301, разл. (MeOH) (297–300°C [25])	1.50	1.98 м (4H, 2C <sup>β</sup> H <sub>2</sub> ), 3.85 м (4H, 2C <sup>α</sup> H <sub>2</sub> ), 7.84 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.13 с (1H, C <sup>2</sup> H), 12.69 уш. с (1H, N <sup>9</sup> H)
<b>8</b>	92	235–236 (236°C [18])	0.75	4.71 с (2H, CH <sub>2</sub> NH), 7.17–7.35 м (5H <sub>Ar</sub> ), 7.96 с (1H, C <sup>8</sup> H), 8.04 уш. с (1H, CH <sub>2</sub> NH), 8.10 с (1H, C <sup>2</sup> H), 12.83 уш. с (1H, N <sup>9</sup> H)

альном виде 3-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин **3** и 7-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин **4**, которые могут быть использованы для идентификации примесей в экспериментальном лекарственном препарате **2**, а также могут оказаться потенциальными противовирусными агентами. Алкилированием 6-R(R<sub>2</sub>)-аминопуринов **5–8** фенилглицидиловым эфиром в ДМФА получены 6-R(R<sub>2</sub>)-амино-9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)пурины **9–12**, которые могут расширить арсенал противовирусных производных аденина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H растворов веществ в ДМ-СО-*d*<sub>6</sub> записывали на спектрометре WM-Bruker с рабочей частотой 400 МГц. Электронные спектры растворов соединений записывали на спектрофотометре СФ-26 в кварцевых кюветах (толщина слоя – 1 см, концентрация вещества – 10<sup>-4</sup>–10<sup>-5</sup> моль/л в воде или в метаноле). Индивидуальность синтезированных соединений установлена с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil UV 254, детекция в УФ свете, элюент – хлороформ–метанол, 5:1, 10:1. Температуры плавления определяли на приборе для измерения температуры плавления ПТП.

**1-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-3-феноксипропан-2-ол [9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденин] (2).** а. Смесь 1.50 г (11.1 ммоль) аденина и 1.60 г (11.6 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия перемешивали 1 ч при 105–110°C в 40 мл безводного диметилформаида, затем добавляли раствор 1.69 г (11.3 ммоль) фенилглицидилового эфира в 10 мл диметилформаида и перемешивали при той же температуре 2 ч. Реакционную массу охлаждали, затем фильтровали. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток дважды перекристаллизовали из 50 мл пропан-2-ола. Выход 2.18 г (69%), белое кристаллическое вещество, R<sub>f</sub> 0.66, т. пл. 163–165°C (т. пл. 169–172°C [6]). Найдено, %: С 58.41; Н 5.41; N 24.70. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.30; N 24.55.

б. Растворяли 1.35 г (10 ммоль) аденина в 20 мл кипящей уксусной кислоты, затем при перемешивании в течение 10 мин по каплям прибавляли 1.51 г (10 ммоль) фенилглицидилового эфира и продолжали перемешивание при кипении растворителя 5 ч. Затем растворитель удалили в вакууме, остаток – светло-коричневое масло – заливали

этилацетатом, нагревали до кипения и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом, затем диэтиловым эфиром и сушили на воздухе до постоянной массы. К высушенному осадку добавляли 20 мл диоксана, доводили до кипения и фильтровали полученную суспензию в горячем виде. Получили 0.54 г (19%) хроматографически однородного **1-(6-амино-3H-пурин-3-ил)-3-феноксипропан-2-ола [3-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденина] (3)**. R<sub>f</sub> 0.82, т. пл. 255°C. Найдено, %: С 58.39; Н 5.43; N 24.69. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.30; N 24.55.

Диоксановый маточный раствор упаривали, остаток дважды перекристаллизовывали сначала из этилацетата, затем из пропан-2-ола. Выход 0.42 г (15%), R<sub>f</sub> 0.75, т. пл. 166–169°C.

Маточный раствор в изопропиловом спирте пропускали через колонку с силикагелем, упаривали на 2/3, осадок отфильтровывали. Получили 0.14 г (5%) хроматографически однородного **1-(6-амино-7H-пурин-7-ил)-3-феноксипропан-2-ола [7-(2-гидрокси-3-феноксипропил)аденина] (4)**, R<sub>f</sub> 0.42, т. пл. 262°C. Найдено, %: С 58.38; Н 5.39; N 24.65. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 58.94; Н 5.30; N 24.55. Спектральные характеристики соединений **2–4** приведены в табл. 1.

**Общая методика синтеза 6-R(R<sub>2</sub>)-амино-9-(2-гидрокси-3-феноксипропил)пуринов 9–12.** К раствору 0.01 моль 6-R(R<sub>2</sub>)-аминопурина **5–8** в 30 мл безводного ДМФА прибавляли 1.38 г (0.01 моль) карбоната калия. Смесь нагревали при перемешивании до 105–110°C, затем по каплям прибавляли раствор 1.50 г (0.01 моль) фенилглицидилового эфира в 10 мл ДМФА, после чего перемешивали 1 ч при 105–110°C для морфолино- (**10**), 2 ч для пиперидино- (**9**) и бензиламино- (**12**) и 6 ч для пирролидинопроизводного (**11**) (контроль ТСХ до исчезновения пятна исходного соединения **5–8**). После удаления карбоната калия фильтрат упаривали в вакууме, маслообразный остаток растворяли при кипении в минимальном количестве подходящего растворителя (табл. 2). При стоянии раствора соединения **11** и **12** кристаллизовались при комнатной температуре в течение ночи, а соединения **9** и **10** осаждали на следующий день петролейным эфиром. Условия синтеза и свойства полученных соединений представлены в табл. 2, спектральные характеристики – в табл. 1.

**6-(Пиримидин-1-ил)пурин (5), 6-(морфолин-4-ил)пурин (6), 6-(пирролидин-1-ил)пурин (7).** Смесь 5.00 г (0.03 моль) 6-хлорпурина **13** с 2–2.5-кратным избытком соответствующего гетероцикла в 50 мл бутан-1-ола перемешивали при кипячении (110–120°C) до полного исчезновения 6-хлорпурина (контроль ТСХ). Реакционную массу охлаждали ледяной водой, выпавший осадок отфильтровывали, промывали бутан-1-олом и ледяной водой (до отрицательной реакции на ион хлора по Фольгардту), сушили до постоянной массы и кристаллизовали из 70–80%-ного этилового спирта. Условия синтеза и свойства соединений **5–7** представлены в табл. 3.

**6-Бензиламинопурин (8).** Смесь 5.00 г (0.03 моль) 6-хлорпурина **13** и 6.48 г (6.6 мл, 0.06 моль) бензиламина в 50 мл воды кипятили при перемешивании до полного исчезновения 6-хлорпурина (контроль ТСХ). Затем реакционную массу охлаждали ледяной водой, выпавшее кристаллическое вещество отфильтровывали, промывали сначала водой, а затем этанолом (2×3 мл) и сушили до постоянной массы. Светло-желтые хроматографически однородные кристаллы,  $R_f = 0.61$ . Условия синтеза и свойства соединения **8** представлены в табл. 3.

**6-Хлорпурин (13)** [23]. К 68.7 г (41 мл, 0.45 моль) хлорокиси фосфора приливали в течение 20–30 мин при перемешивании 34.1 г (36 мл, 0.28 моль) осушенного диметиланилина при комнатной температуре. К образовавшемуся желто-зеленому раствору прибавляли 13.6 г (0.1 моль) сухого порошкообразного гипоксантина. Смесь нагревали при перемешивании до 70–80°C, после чего реакционная масса самопроизвольно нагревалась до 90–95°C, и гипоксантин растворялся. Темный раствор кипятили при перемешивании 10–15 мин (температура бани 120–125°C). Смесь охлаждали до 10–15°C и затем осторожно при перемешивании в сильном токе азота (отдувка HCl) разлагали остаток хлорокиси фосфора, медленно прибавляя 15 мл этилового спирта, не допуская повышения температуры реакционной массы выше 30°C. Затем постепенно добавляли 28 мл ледяной воды, не допуская повышения температуры реакционной массы выше 25°C. Смесь перемешивали до растворения основной массы выпавшего осадка, после чего при 10–15°C по каплям прибав-

ляли 55–56 мл 25%-ного водного аммиака, доводя pH до 10–10.5. Смесь переносили в делительную воронку и через 15–20 мин отделяли диметиланилин. Возврат диметиланилина почти количественный. К охлажденному до 10–15°C водному раствору аммонийной соли 6-хлорпурина постепенно прибавляли 20–21 мл конц. HCl ( $d = 1.19$ ), доводя pH раствора до 1–1.5. 6-Хлорпурин кристаллизовался в виде желтого осадка. Смесь выдерживали 10–12 ч при 0–5°C, осадок (желтые кристаллы) отфильтровывали, отжимали, промывали ледяной водой и сушили на листах фильтровальной бумаги до постоянной массы. Выход 14.2 г (92%), т. пл. 300°C (т. пл. >300°C [26]),  $R_f = 0.43$  (элюент – хлороформ–этанол, 2:1). Найдено, %: С 38.85; Н 1.96; N 36.25.  $C_5H_3ClN_4$ . Вычислено, %: С 38.70; Н 2.22; N 36.05.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках программы Министерства науки и высшего образования РФ (№ 785.00X60.19).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prasse C., Wagner M., Schulz R., Ternes T.A. // *Sci. Technol.* 2011. Vol. 45. P. 2761. doi 10.1021/es103732y
2. Cirelli R., Herne K., McCrary M., Lee P., Tying S.K. // *Antiviral Res.* 1996. Vol. 29. N 2–3. P.141. doi 10.1016/0166-3542(95)00941-8
3. Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К., Солодунова Г.Н., Озерова Т.П. // ХГС. 1996. № 3. С. 380; Novikov M.S., Ozerov A.A., Brel' A.K., Solodunova G.N., Ozerova T.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1996. Vol. 32. P. 328. doi 10.1007/BF01169253
4. De Clercq E., Descamps J., De Somer P. // *Science.* 1978. Vol. 200. N 4341. P. 563. doi 10.1126/science.200.4341.563
5. Balzarini J., De Clercq E. // *J. Biol. Chem.* 1991. Vol. 266. N. 14. P. 8686.
6. Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К. // ХГС. 1999. № 1. С. 82; Ozerov A.A., Novikov M.S., Brel' A.K. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. P. 78. doi 10.1007/BF02251667
7. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Покровский В.И., Покровский В.В., Де Клерк Э., Бальзарини Я. Пат. 2233842 (2004). Россия.
8. Kondo K., Sato S., Takemoto K. // *Chem. Lett.* 1973.

- P. 967.
- Lister J.H.* The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Fused Pyrimidines London.: Wiley-Interscience, 1971. 655 p.
  - Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К.* Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 439 с.
  - Khalafi-Nezhad A., Divar M., Panahi F.* // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54. N 3. P. 220. doi 10.1016/j.tetlet.2012.11.003
  - Somayeh B., Mohammad N.S.R., Mohammad A.P.* // *Chem. Pap.* 2019. doi 10.1007/s11696-019-00863-1
  - Chen L., Chen D., Tang L., Ren J., Chen J., Zhen X., Liu Y.-C., Zhang C., Luo H., Shen J., Xiong B.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25. N 13. P. 3315. doi 10.1016/j.bmc.2017.04.019
  - Murthy B., Siva S., Bhilare S., Chrysochos N., Gayakhe V., Trentin I., Schulzke C., Kapdi A.R.* // *Org. Lett.* 2018. Vol. 20. N 2. P. 473. doi 10.1021/acs.orglett.7b03854
  - Huang L.-K., Cherng Y.-C., Cheng Y.-R., Jang J.-P., Chao Y.-L., Cherng Y.-J.* // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. N 24. P. 5323. doi 10.1016/j.tet.2007.02.124
  - Мукстаїс У.Я., Анеке И.Б.* А. с. СССР 2792363/23-24 (1983).
  - Wang Y.-N., Bheemanaboina R.R.Y., Cai G.-X., Zhou C.-H.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. N 9. P. 1621. doi 10.1016/j.bmcl.2018.03.046
  - Staderini M., Bolognesi M.L., Menndez J.C., Carlos J.* // *Adv. Synth. Catal.* 2015. Vol. 357. N 1. P. 185. doi 10.1002/adsc.201400674
  - Van De Bittner G., Hooker J.M.* Pat. WO 201611394 (2016).
  - Caldwell J.J., Davies T.G., Donald A., McHardy T., Rowlands M.G., Aherne G.W., Hunter L.K., Taylor K., Ruddle R., Raynaud F.I., Verdonk M., Workman P., Garrett M.D., Collins I.* // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. N 7. P. 2147. doi 10.1021/jm701437d
  - Wang X., Han C., Wu K., Luo L., Wang Y., Du X., He Q., Ye F.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 149. P. 10. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.018
  - Pat. CN 106632339 (2017) Chinese.
  - Студенцов Е.П., Иванов Г.В., Ивин Г.А. А. с. СССР 1089093 (1982).
  - Alves M.J., Carvalho M.A., Carvalho S., Dias A.M., Fernandes F.H., Proenca M.F.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2007. N 29. P. 4881. doi 10.1002/ejoc.200700416
  - Schering AG.* Pat. DE 2163873 (1971).
  - LaMontagne M.P., Smith D.C., Wu G.-S.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1983. Vol. 20. P. 295. doi 10.1002/jhet.5570200208

## Reactions of Adenine and Its *N*-Exo Substituted Analogues with Phenyl Glycidyl Ether

O. V. Neporozhneva, E. P. Studentzsov, and S. M. Ramsh\*

*St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), St. Petersburg, 190013 Russia*

\*e-mail: sramsh@technolog.edu.ru

Received August 10, 2020; revised August 10, 2020; accepted August 20, 2020

The features of reactions of adenine with phenyl glycidyl ether depending on the nature of the solvent were studied. In DMF in the presence of  $K_2CO_3$ , an  $N^9$ -alkyl derivative, an experimental antiviral drug 9-(3-phenoxy-2-hydroxypropyl)adenine, was formed predominantly. During alkylation in acetic acid,  $N^3$ - and  $N^7$ -alkylation products, that are isomeric to the  $N^9$ -alkyl derivative were isolated. Alkylation of 6-[alkyl(dialkyl)-amino]purines with phenyl glycidyl ether in DMF produced *N*-exo substituted 9-(3-phenoxy-2-hydroxypropyl)-adenine analogues.

**Keywords:** adenine, phenyl glycidyl ether, 9-(3-phenoxy-2-hydroxypropyl)adenine, 6- $R(R_2)$ -amino-9-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)purines