

УДК 547.466:547.857

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ α - И ω -АМИНОКИСЛОТ

© 2019 г. В. В. Мусияк, И. А. Низова, Т. В. Матвеева, Г. Л. Левит,
В. П. Краснов*, В. Н. Чарушин

ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН»,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая 22/20

*e-mail: ca@ios.uran.ru

Поступила в редакцию 15 апреля 2019 г.

После доработки 23 апреля 2019 г.

Принята к публикации 24 апреля 2019 г.

Синтезированы новые конъюгаты пурина и 2-аминопурина с различными α - и ω -аминокислотами. Для получения целевых соединений использовали два подхода, основанные на реакции конденсации или нуклеофильного замещения. Энантиомерная чистота синтезированных продуктов подтверждена методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, и установлено, что предложенные синтетические подходы не приводят к рацемизации целевых соединений. Полученные конъюгаты не проявили ингибирующую активность в отношении штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Ключевые слова: производные пурина, аминокислоты, энантиомеры, пептидный синтез, нуклеофильное замещение.

DOI: 10.1134/S0514749219060041

Фрагмент пурина (имидазо[4,5-*d*]пиримидина) широко распространен в живой природе и входит в состав важнейших биомолекул (ДНК, РНК, АТФ, кофермента НАД, алкалоидов и др.), поэтому не удивительно, что многие производные пурина выделяют из природных источников [1]. В то же время, разработаны методы синтеза разнообразных по строению производных пурина [2]. Наиболее распространенным подходом, применяющимся для модификации пуринового цикла, является синтез его N^9 -замещенных производных, в частности, модифицированных нуклеозидов и нуклеотидов [3–5], мономеров пептидно-нуклеиновых кислот (ПНК) [6, 7], структурных аналогов *S*-аденозил-(*S*)-гомоцистеина [8]. При этом в литературе в значительно меньшей степени представлены производные пурина, содержащие заместители в положении C^6 [9]. Синтез и исследование этих соединений представляет значительный интерес с точки зрения создания веществ, обладающих биологической активностью. Известны примеры C^6 -замещенных пуринов, проявляющих противо-

опухолевую [10, 11], противовирусную [12] и антибактериальную [13] активность, в том числе в отношении микобактерий [14–16], а также ингибирующие свойства в отношении различных типов киназ [17, 18]. Для модификации пуринового цикла по положению C^6 широко применяется реакция нуклеофильного замещения хлора [12, 13, 15, 16, 18]; целевые соединения также могут быть получены по реакциям кросс-сочетания [14], алкилированием замещенных 6-меркаптопуринов [11] и в результате каскадных реакций между 4,5-дизамещенными имидазолами и первичными ароматическими аминами [10].

Ранее, с использованием реакции нуклеофильного замещения хлора в 6-хлорпурине или 2-ацетамидо-6-хлорпурине, нами были получены конъюгаты (*S*)-**1a**, **b**, в которых фрагмент пурина связан с остатком дипептида глицил-(*S*)-глутаминовая кислота (Gly-(*S*)-Glu) (см. рисунок) [19]. Установлено, что эти соединения проявляют высокую ингибирующую активность *in vitro* в отношении ряда

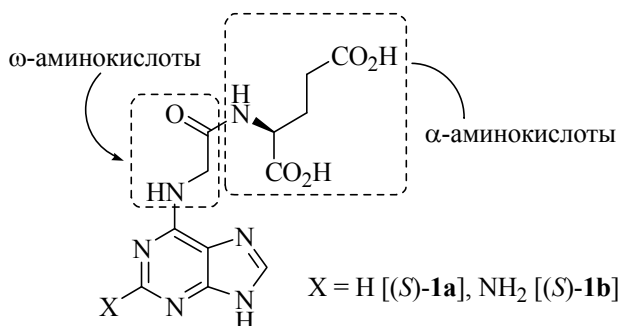


Рис. 1. Структуры соединений (S)-1a, b и возможные направления их модификации

штаммов микобактерий (МИК* (*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv) 0.7 мкг/мл), в том числе в отношении штамма с множественной лекарственной устойчивостью.

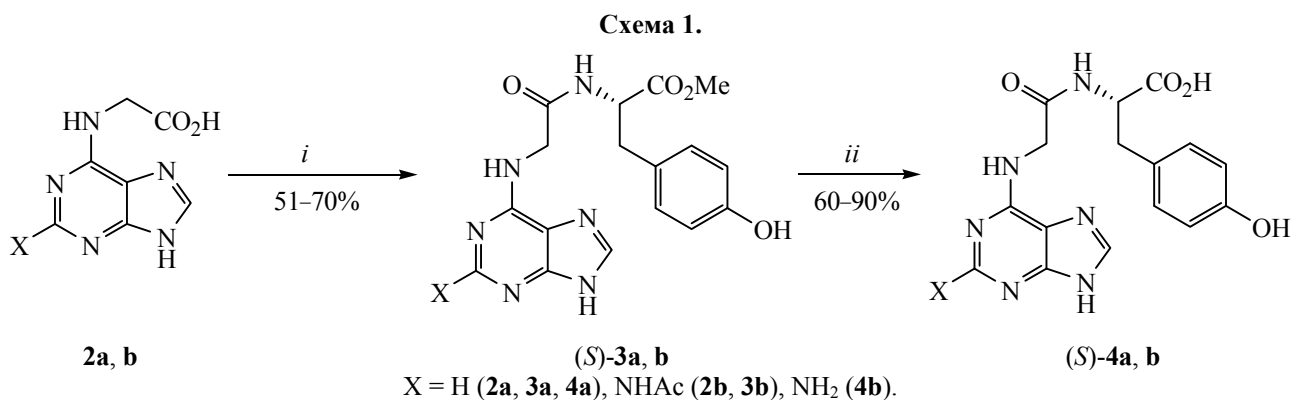
Целью настоящей работы являлось получение новых производных пурина, содержащих остатки различных α - и ω -аминокислот, – структурных аналогов соединений (S)-1a, b и изучение их антимикобактериальной активности в экспериментах *in vitro*. Модификацию структуры соединений (S)-1a, b проводили по двум направлениям: замена фрагмента (S)-глутаминовой кислоты на остатки других α -аминокислот, а также замена фрагмента глицина на фрагменты других ω -аминокислот для увеличения длины линкера между остатками пурина и глутаминовой кислоты.

Для получения производных (S)-тирозина в качестве исходных соединений использовали *N*-(пурин-6-ил)глицин 2a [20] или *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицин 2b [19] (схема 1). Взаимодействие соединений 2a, b с гидрохлоридом метилового эфира (S)-тирозина в присутствии *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий тетрафторбората (ТВТУ) в качестве конденсирующего

агента и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIEA) в качестве основания приводило к метиловым эфирам (S)-3a, b. В результате последующего щелочного гидролиза происходило удаление защитных групп и образование целевых конъюгатов (S)-4a, b, содержащих фрагмент (S)-тирозина.

Следует отметить, что удаление *N*-ацетильной группы в соединении (S)-3b требует проведения щелочного гидролиза в течение существенно более длительной выдержки (96 ч) по сравнению со временем гидролиза соединения (S)-3a (4 ч). При этом попытки синтезировать целевые соединения из *N*-(2-аминопурин-6-ил)глицина, содержащего незащищенную аминогруппу, не привели к удовлетворительному результату: на стадии конденсации происходило образование большого количества побочных продуктов, что снижало выход целевого соединения и затрудняло его очистку.

Для определения энантиомерного состава соединений (S)-3a, b использовали обращенно-фазовую ВЭЖХ на хиральной колонке (*S,S*)-Whelk-O1. Анализ проводили в условиях, использованных ранее для разделения (*R*)- и (*S*)-энантиомеров *N*-(пурин-6-ил)глицилфенилаланина и *N*-(2-ацетамидо-



i: (S)-ТурОМе-НCl, ТВТУ, DIEA, ДМСО/ДМФА, rt, 48 ч; *ii*: 1 М NaOH, rt, 4 ч (3a), 96 ч (3b).

* Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) – минимальная концентрация исследуемого вещества, необходимая для полного ингибирования роста микобактерий.

Схема 2.

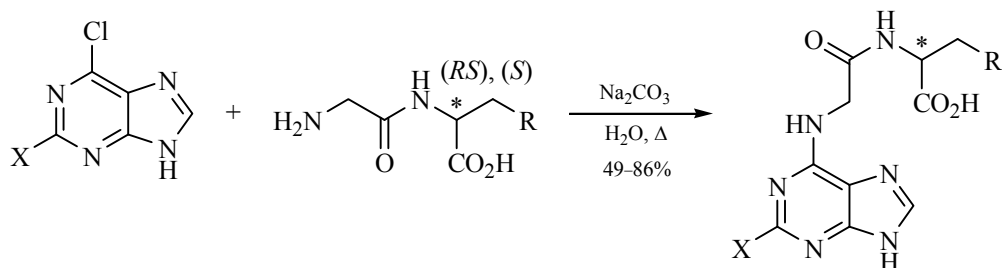
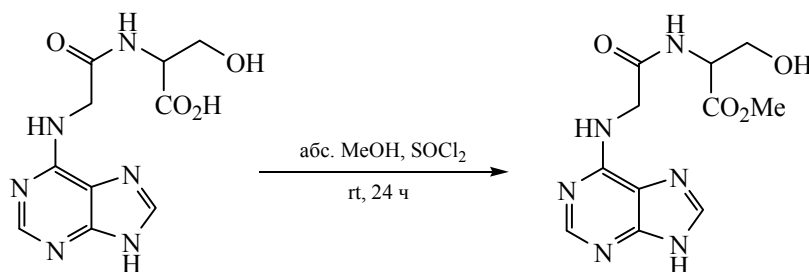
(RS)-, (S)-**5a, b**, (S)-**6a, b**X = H, R = OH (**5a**); X = NH₂, R = OH (**5b**); X = H, R = CH₂CONH₂ (**6a**); X = NH₂, R = CH₂CONH₂ (**6b**).

Схема 3.

(RS)-**5a**
(S)-**5a**(RS)-**7a**
(S)-**7a**, > 99% ee

допури-6-ил)глицилфенилаланина [19]. Высокая энантиомерная чистота соединений (*S*)-**3a, b** (*ee* > 99%) свидетельствует об отсутствии рацемизации на стадии конденсации. Отсутствие рацемизации на стадии щелочного гидролиза установлено нами ранее на примере производных (*R*)- и (*S*)-фенилаланина [19].

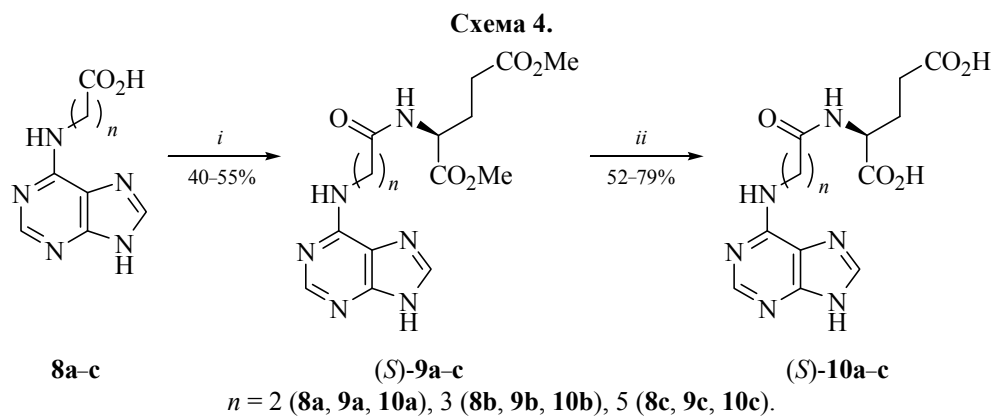
Синтезированы структурные аналоги соединений (*S*)-**1a, b**, в которых фрагмент (*S*)-глутаминовой кислоты заменен на остаток (*S*)-серина. В то время как реакция конденсации метилового эфира (*S*)-тирозина (со свободной гидроксигруппой) с соединениями **2a, b** проходила с удовлетворительными выходами (схема 1), этот подход оказался непригодным в случае метилового эфира (*S*)-серина: реакция конденсации приводила к образованию большого количества побочных продуктов. Для синтеза целевых производных (*S*)-серина (*S*)-**5a, b** был применен альтернативный подход, основанный на реакции нуклеофильного замещения хлора в 6-хлорпурине или 2-амино-6-хлорпурине дипептидом Gly-(*S*)-Ser при кипячении в водном растворе карбоната натрия (схема 2).

Взаимодействие 6-хлорпурина или 2-амино-6-хлорпурина с дипептидом Gly-(*S*)-Gln в тех же усло-

виях приводило к конъюгатам (*S*)-**6a, b** (схема 2) – структурным аналогам соединений (*S*)-**1a, b**, в которых фрагмент (*S*)-глутаминовой кислоты заменен на остаток (*S*)-глутамин.

Поскольку нам не удалось подобрать условия определения энантиомерной чистоты кислоты (*S*)-**5a** методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе, мы получили её метиловый эфир (*S*)-**7a** (схема 3). Для корректного отнесения пиков на хроматограмме из специально синтезированного рацемического соединения (*RS*)-**5a** (схема 2) аналогичным образом получен метиловый эфир (*RS*)-**7a**. ВЭЖХ анализ (в обращенно-фазовом варианте на хиральной колонке (*S,S*)-Whelk-O1) показал энантиомерную чистоту соединения (*S*)-**7a** и, следовательно, соединения (*S*)-**5a**. Таким образом, в условиях реакции нуклеофильного замещения (схема 2) рацемизации хирального центра серина не происходит.

N-(Пури-6-ил)-ω-аминокислоты **8a–c** [21] использованы в качестве исходных соединений в синтезе структурных аналогов соединения (*S*)-**1a**, в которых фрагмент глицина заменен на остатки различных ω-аминокислот: β-аланина, γ-амино-масляной и ε-аминокапроновой кислот (схема 4).



i: (S)-Glu(OMe) $_2$ ·HCl, DCC, HOBT, DIEA, ДМСО, rt, 48 ч; *ii*: 0.5 M LiOH, rt, 24 ч.

Взаимодействие соединений **8a–c** с гидрохлоридом диметилового эфира (S)-глутаминовой кислоты в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) в качестве конденсирующего агента, 1-гидроксibenзотриазола (HOBT) в качестве вспомогательного нуклеофила и DIEA в качестве основания приводило к диметилowym эфирам (S)-**9a–c** с умеренными выходами. Удаление сложноэфирных групп в ходе щелочного гидролиза приводило к образованию целевых продуктов (S)-**10a–c** высокими выходами (схема 4).

Анализ энантиомерного состава соединения (S)-**9a** проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе. Для корректного отнесения пиков на хроматограмме по аналогичной методике, исходя из гидрохлорида диметилового эфира (R)-глутаминовой кислоты, синтезировали конъюгат (R)-**9a**. В подобранных условиях разделения энантиомеров показана энантиомерная чистота индивидуальных соединений (R)-**9a** и (S)-**9a**. Таким образом, на данном примере показано, что в условиях конденсации *N*-(пурин-6-ил)- ω -аминокислот с диметилowym эфиром (R)- или (S)-глутаминовой кислоты не происходит рацемизации хирального центра.

Исследование ингибирующей активности соединений (S)-**4a, b**, (S)-**5a, b**, (S)-**6a, b**, (S)-**10a–c** в отношении штамма микобактерий *M. Tuberculosis* H37Rv проведено в Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (г. Екатеринбург) методом вертикальной диффузии на плотной питательной среде «Новая» в соответствии с описанной методикой [22]. Показано, что изученные соединения не проявляют активность в отношении микобактерий (МИК 12.5 мкг/мл).

В результате проведенной работы получены новые производные пурина, которые можно рассматривать в качестве структурных аналогов *N*-(пурин-6-ил)- и *N*-(2-аминопурин-6-ил)-глицил-(S)-глутаминовых кислот, в которых фрагмент (S)-глутаминовой кислоты заменен на остатки других α -аминокислот, либо фрагмент глицина на остатки других ω -аминокислот. Целевые соединения получены в результате конденсации *N*-(пурин-6-ил)- или *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)-глицина с метилowymi эфирами α -аминокислот или нуклеофильного замещения хлора в 6-хлорпурине или в 2-амино-6-хлорпурине аминогруппой дипептида. Энантиомерная чистота синтезированных соединений подтверждена методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе. Хотя синтезированные соединения не обладают ингибирующей активностью в отношении штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, полученные результаты важны для дальнейших исследований, направленных на выяснение взаимосвязей между структурой и антимикубактериальной активностью конъюгатов пурина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-(Пурин-6-ил)глицин **2a** [20], *N*-(пурин-6-ил)- ω -аминокислоты **8a–c** [21] получены по известным методикам, *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицин **2b** описан нами ранее [19], остальные реагенты коммерчески доступны. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборах Bruker DRX-400 (400 МГц) или Bruker Avance 500 (500 МГц), спектры ЯМР ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance 500 (125 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления соединений определяли на приборе Stuart SMP3 (Barloworld

Scientific, Великобритания). Удельное вращение [(град·мл)/(г·дм)] определяли на поляриметре Perkin Elmer Model 341, концентрация раствора в г/100 мл. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHN(S)-анализаторе Perkin Elmer 2400 II. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker maXis Impact HD, ионизация электрораспылением (ESI), скорость газа-носителя – азот, 4 л/мин, давление в небулайзере 0.4 бар, напряжение на игле 4.5 кВ. ВЭЖХ анализ соединений (*S*)-**3a**, **b**, (*RS*)-, (*S*)-**7a**, **b**, (*R*)-, (*S*)-**9a** проводили на приборе Agilent 1100 (колонка (*S,S*)-Whelk-O1 250×4.6 мм, 5 мкм); длины волн, при которых проводилось детектирование; подвижные фазы, скорость элюирования и времена удерживания (τ) указаны в конкретных методиках. Колоночную флеш-хроматографию проводили на силикагеле Silica gel 60, 0.063–0.040 мм (Alfa Aesar). Для ТСХ использовали пластинки Sorbfil (ООО «Имид», Россия); проявление в УФ свете.

Метилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)глицил-(*S*)-тирозина полугидрат [(*S*)-3a**].** К раствору 0.500 г (2.47 ммоль) соединения **2a** в 15 мл ДМСО последовательно прибавляли 4 мл ДМФА, 0.573 г (2.47 ммоль) гидрохлорида метилового эфира (*S*)-тирозина, 0.334 г (2.47 ммоль) HOBT, затем смесь охлаждали до 0°C и прибавляли 1.3 мл (7.42 ммоль) DIEA, 0.474 г (2.47 ммоль) EDC гидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C, 48 ч при комнатной температуре, затем выливали в 200 мл воды и экстрагировали *n*-бутанолом (5×30 мл). Органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO₃ (3×10 мл) и водой (3×10 мл), растворитель отгоняли в вакууме. К остатку прибавляли 10 мл этилацетата, осадок отфильтровывали. Выход 0.478 г (51%), светло-желтый порошок, т.пл. 216–218°C (разл.), $[\alpha]_D^{20} +12.2$ (*c* 1, ДМСО). ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, H₂O–MeOH–AcOH 69.5:30:0.5, 0.8 мл/мин, детектирование при 254 нм]: τ 27.9 мин, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д. (таутомеры **A** и **B**, 9:1): 2.79–2.89 м (2H, H³_{Тур}), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.10 уш.с (2H, H²_{Gly}), 4.42 д.д (1H, H²_{Тур}, *J* 7.6, 6.8 Гц), 6.58 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 6.92 д (2H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.48 уш.с (0.1H, NH_{Gly}, **B**), 7.64 уш.с (0.9H, NH_{Gly}, **A**), 8.12 с (0.9H, H⁸_{пурин}, **A**), 8.17 с (0.9H, H²_{пурин}, **B**), 8.23 д (0.9H, NH_{Тур}, *J* 7.5 Гц, **A**), 8.26 уш.с (0.2H, H⁹ и H²_{пурин}, **B**), 8.52 уш.д (0.1H, NH_{Тур}, *J* 8.6 Гц, **B**), 9.21 с (1H, OH), 12.25 с (0.1H, NH_{пурин}, **B**), 12.97 с (0.9H, NH_{пурин}, **A**). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 36.02, 42.93,

51.70, 53.73, 114.97 (2C), 118.83, 126.81, 129.93 (2C), 139.09, 149.72, 152.03, 154.08, 155.96, 169.34, 171.84. Найдено, %: С 54.07; Н 5.27; N 21.88. C₁₇H₁₈N₆O₄×0.5H₂O. Вычислено, %: С 53.82; Н 5.05; N 22.15. *M* 379.38.

Метилловый эфир *N*-(2-ацетамидопурин-6-ил)глицил-(*S*)-тирозина полугидрат [(*S*)-3b**].** К раствору 0.500 г (1.86 ммоль) соединения **2b** в 20 мл ДМСО прибавляли 5 мл ДМФА и 0.432 г (1.86 ммоль) метилового эфира (*S*)-тирозина гидрохлорида, затем смесь охлаждали до 0°C и прибавляли 974 мкл (5.59 ммоль) DIEA и 0.599 г (1.86 ммоль) TBUTU. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C, затем 20 ч при комнатной температуре, после чего выливали в 100 мл воды, выдерживали 12 ч при 0°C, осадок отфильтровывали, очищали переосаждением из смеси ДМСО–вода. Выход 0.558 г (70%), светло-коричневый порошок, т.пл. 269–271°C (разл.), $[\alpha]_{546}^{20} +2.4$ (*c* 1, ДМСО). ВЭЖХ (H₂O–MeOH–AcOH, 69.5:30:0.5, 0.8 мл/мин, детектирование при 254 нм): τ 19.3 мин, *ee* > 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д. (таутомеры **A** и **B**, 9:1): 2.19 с (3H, Ac), 2.81 д.д (1H, H^{3b}_{Тур}, *J* 13.7, 8.2 Гц), 2.87 д.д (1H, H^{3a}_{Тур}, *J* 13.7, 5.6 Гц), 3.56 с (3H, OCH₃), 4.03 уш.с (2H, H²_{Gly}), 4.41 д.д (1H, H²_{Тур}, *J* 7.8, 6.0 Гц), 6.55 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 6.90 д (2H_{аром}, *J* 8.2 Гц), 7.59 уш.с (0.1H, NH_{Gly}, **B**), 7.80 уш.с (0.9H, NH_{Gly}, **A**), 8.00 с (0.9H, H⁸_{пурин}, **A**), 8.17 уш.с (0.1H, H⁸_{пурин}, **B**), 8.35 д (0.9H, NH_{Тур}, *J* 7.5 Гц, **A**), 8.61 уш.д (0.1H, NH_{Тур}, *J* 8.3 Гц, **B**), 9.18 с (1H, OH), 9.75 с (0.1H, NHAc, **B**), 9.81 с (0.9H, NHAc, **A**), 12.04 с (0.1H, NH_{пурин}, **B**), 12.81 с (0.9H, NH_{пурин}, **A**). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСO-*d*₆), δ , м.д.: 24.59, 35.97, 43.22, 51.67, 53.81, 114.94 (2C), 115.85, 126.93, 129.86 (2C), 138.32, 150.58, 152.47, 154.12, 155.89, 169.21, 169.46, 171.85. Найдено, %: С 52.56; Н 5.26; N 22.34. C₁₉H₂₁N₇O₅×0.5H₂O. Вычислено, %: С 52.31; Н 5.08; N 22.48. *M* 436.23.

Синтез соединений (*S*)-4a**, **b** (общая методика).** Раствор 0.100 г (0.270 ммоль) соединения (*S*)-**3a** или 0.100 г (0.229 ммоль) соединения (*S*)-**3b** в 1 М NaOH [1.1 мл в случае (*S*)-**3a** или 1.9 мл в случае (*S*)-**3b**] перемешивали при комнатной температуре 4 ч в случае (*S*)-**3a** или 4 дня в случае (*S*)-**3b**. К реакционной смеси прибавляли 1 М HCl до pH 4 и выдерживали 24 ч при 0°C, затем осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (3×0.2 мл).

***N*-(Пурин-6-ил)глицил-(*S*)-тирозин моногидрат [(*S*)-**4a**].** Выход 0.058 г (60%), светло-желтый порошок, т.пл. 196–198°C (разл.), $[\alpha]_D^{20} +30.8$ (*c* 1,

ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.80 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Tyr}}^{3b}$, J 13.7, 8.1 Гц), 2.90 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Tyr}}^{3a}$, J 13.7, 4.3 Гц), 3.97–4.20 м (2H, H_{Gly}^2), 4.40 д.д (1H, H_{Tyr}^2 , J 7.7, 5.3 Гц), 6.57 д (2H_{аром}, J 7.9 Гц), 6.93 д (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.67 уш.с (1H, NH Gly), 8.05 уш.с (1H, NH_{Tyr}), 8.15 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^8$), 8.20 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^2$), 9.20 с (1H, OH), 12.96 уш.с (2H, NH_{пури} и COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.04, 43.07, 53.55, 114.89 (2C), 118.79, 127.16, 130.02 (2C), 139.23, 149.76, 152.07, 153.98, 155.87, 169.16, 172.72. Найдено, %: С 51.09; Н 4.86; N 22.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 51.34; Н 4.85; N 22.45. M 374.36.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(S)-тирозин [(S)-4b]**. Выход 0.765 г (90%), светло-желтый порошок, т.пл. 246–248°C (разл.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28.0$ (с 1, ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.80 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Tyr}}^{3b}$, J 13.8, 7.7 Гц), 2.89 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Tyr}}^{3a}$, J 13.8, 5.1 Гц), 3.90–4.10 м (2H, H_{Gly}^2), 4.40 д.д.д (1H, H_{Tyr}^2 , J 7.7, 7.7, 5.3 Гц), 5.73 с (2H, NH₂), 6.56 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 6.93 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.18 уш.с (1H, NH_{Gly}), 7.69 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^8$), 7.96 д (1H, NH_{Tyr}, J 7.5 Гц), 9.17 с (1H, OH), 12.14 уш.с (2H, NH_{пури} и COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.14, 43.15, 53.55, 112.56, 114.93 (2C), 127.12, 130.07 (2C), 135.99, 152.34, 154.13, 155.86, 159.76, 169.33, 172.79. Найдено, %: С 51.46; Н 4.79; N 26.25. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_4$. Вычислено, %: С 51.75; Н 4.62; N 26.40. M 371.37.

Синтез соединений (RS)-, (S)-5a, b и (S)-6a, b (общая методика). К суспензии 0.108 г (0.700 ммоль) 6-хлорпурина или 0.119 г (0.700 ммоль) 2-амино-6-хлорпурина в 3.0 мл воды прибавляли 0.227 г (1.40 ммоль) глицил-(S)-серина [глицил-(RS)-серина] или 0.284 г (1.40 ммоль) глицил-(S)-глутамина, затем прибавляли Na_2CO_3 до pH 9. Реакционную смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали до 0°C и прибавляли конц. HCl до pH 3. Смесь выдерживали 12 ч при 0°C, после чего осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (3×0.2 мл).

***N*-(Пурин-6-ил)глицил-(S)-серин моногидрат [(S)-5a]**. Выход 0.163 г (78%), белый порошок, т.пл. 209–211°C (разл.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.1$ (с 1, ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.61 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Ser}}^{3b}$, J 10.9, 4.1 Гц), 3.71 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Ser}}^{3a}$, J 10.9, 4.9 Гц), 4.18 уш.с (2H, H_{Gly}^2), 4.29–4.33 м (1H, H_{Ser}^2), 5.01 уш.с (1H, OH), 7.67 уш.с (1H, NH_{Gly}), 8.09 д (1H, NH_{Ser}, J 7.5 Гц), 8.15 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^8$), 8.20 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^2$), 12.50–13.10 м (2H, NH_{пури} и COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.:

43.08, 54.52, 61.35, 117.97, 139.50, 150.71, 152.05, 153.70, 169.35, 171.79. Найдено, %: С 40.09; Н 4.71; N 27.95. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 40.27; Н 4.73; N 28.18. M 298.27.

***N*-(Пурин-6-ил)глицил-(RS)-серин моногидрат [(RS)-5a]**. Выход 0.180 г (86%), белый порошок, т.пл. 209–211°C (разл.) Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны спектрам соединения (S)-5a. Найдено, %: С 40.22; Н 4.55; N 28.20. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 40.27; Н 4.73; N 28.18. M 298.27.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(S)-серин [(S)-5b]**. Соединение очищали перекристаллизацией из смеси ДМСО–вода. Выход 0.119 г (54%), белый порошок, т.пл. 235–237°C (разл.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.4$ (с 1, ДМСО). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.62 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Ser}}^{3b}$, J 10.8, 4.0 Гц), 3.72 д.д (1H, $\text{H}_{\text{Ser}}^{3a}$, J 10.8, 4.7 Гц), 4.10 уш.с (2H, H_{Gly}^2), 4.29–4.33 м (1H, H_{Ser}^2), 5.05 уш.с (1H, OH), 5.77 уш.с (2H, NH₂), 7.20 уш.с (1H, NH_{Gly}), 7.70 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^8$), 8.05 уш.д (1H, NH_{Ser}, J 5.3 Гц), 12.13 уш.с (2H, NH_{пури} и COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, D_2O –NaOD), δ , м.д.: 46.90, 59.69, 64.87, 117.58, 153.52, 156.71, 161.00, 163.37, 175.59, 180.90. Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 (5.3), 296 (48.3) $[M + \text{H}]^+$, 279 (4.2), 278 (33.8), 210 (6.7), 209 (100), 208 (68.8), 192 (3.9), 191 (61.4), 163 (21.8).

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(RS)-серин [(RS)-5b]**. Соединение очищали перекристаллизацией из смеси ДМСО–вода. Выход 0.108 г (49%), белый порошок, т.пл. 235–237°C (разл.) Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны спектрам соединения (S)-5b. Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 297 (5.5), 296 (55.2) $[M + \text{H}]^+$, 279 (4.3), 278 (16.2), 209 (25.4), 208 (100), 192 (3.4), 191 (49.3), 163 (16.6).

***N*-(Пурин-6-ил)глицил-(S)-глутамин моногидрат [(S)-6a]**. Выход 0.202 г (85%), белый порошок, т.пл. 191–193°C (разл.), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -27.0$ (с 0.8, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.72–1.82 м (1H, $\text{H}_{\text{Gln}}^{3b}$), 1.91–2.00 м (1H, $\text{H}_{\text{Gln}}^{3a}$), 2.12 д.д (2H, H_{Gln}^2 , J 7.8, 7.7 Гц), 4.13 уш.с (2H, H_{Gly}^2), 4.22 д.д.д (1H, H_{Gln}^2 , J 8.1, 8.1, 5.1 Гц), 6.77 с (1H, CONH₂), 7.27 с (1H, CONH₂), 7.59 уш.с (1H, NH_{Gly}), 8.13 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^8$), 8.19 с (1H, $\text{H}_{\text{пури}}^2$), 8.21 д (1H, NH_{Gln}, J 8.3 Гц), 12.63 уш.с (1H, COOH), 12.96 уш.с (1H, NH_{пури}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 27.03, 31.18, 42.94, 51.48, 118.88, 139.08, 149.79, 152.09, 154.20, 169.31, 173.20, 173.40. Найдено, %: С 42.31; Н 5.01; N 28.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 42.47; Н 5.05; N 28.89. M 339.31.

***N*-(2-Аминопурин-6-ил)глицил-(*S*)-глутамин моногидрат [(*S*)-6b].** Выход 0.164 г (66%), белый порошок, т.пл. 201–203°C (разл.), $[\alpha]_D^{20} -11.4$ (*c* 0.7, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.74–1.81 м (1H, H^{3b}_{Gln}), 1.95–2.01 м (1H, H^{3a}), 2.08–2.17 м (2H, H⁴_{Gln}), 4.09 уш.с (2H, H²_{Gly}), 4.23 д.д.д (1H, H²_{Gln}, *J* 8.3, 8.3, 5.0 Гц), 5.85 уш.с (2H, NH₂пурин), 6.78 с (1H, CONH₂), 7.18 уш.с (1H, NH_{Gly}), 7.26 с (1H, CONH₂), 7.73 с (1H, H⁸пурин), 8.12 д (1H, NH_{Gln}, *J* 7.7 Гц), 11.50–13.30 м (2H, NH_{пурин} и COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 27.09, 31.23, 43.08, 51.48, 112.54, 135.98, 152.21, 154.20, 159.65, 169.49, 173.27, 173.49. Найдено, %: С 40.60; Н 5.06; N 31.63. C₁₂H₁₆N₈O₄·*x*H₂O. Вычислено, %: С 40.68; Н 5.12; N 31.62. *M* 354.33.

Синтез соединений (*RS*)- и (*S*)-7а (общая методика). К суспензии 0.100 г (0.335 ммоль) соединения (*RS*)-5а или (*S*)-5а в 3 мл абсолютного метанола при перемешивании и 0°C прибавляли 97 мкл (0.838 ммоль) SOCl₂. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C, затем 24 ч при комнатной температуре, после чего растворитель отгоняли в вакууме, остаток растирали в 3 мл сухого Et₂O и отфильтровывали. После высушивания осадок растворяли в 5 мл абсолютного этанола, прибавляли 100 мкл триэтиламина, осадок отфильтровывали.

Метилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)глицил-(*RS*)-серина [(*RS*)-7а]. Выход 0.052 г (53%), белый порошок, т.пл. 212–214°C (разл.). ВЭЖХ (H₂O–MeOH, 65:35, 0.8 мл/мин, детектирование при 254 нм): $\tau_{(R)}$ 13.3 мин, $\tau_{(S)}$ 14.3 мин. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.56–3.64 м (1H, H^{3b}_{Ser}), 3.62 с (3H, OMe), 3.68–3.74 м (1H, H^{3a}_{Ser}), 4.18 уш.с (2H, H²_{Gly}), 4.37–4.41 м (1H, H²_{Ser}), 5.08 д.д (1H, OH, *J* 5.4, 5.4 Гц), 7.65 уш.с (1H, NH_{Gly}), 8.14 с (1H, H⁸пурин), 8.19 с (1H, H²пурин), 8.23 уш.с (1H, NH_{Ser}), 12.94 уш.с (1H, NH_{пурин}). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 42.96, 51.78, 54.52, 61.24, 118.87, 139.05, 149.71, 152.08, 154.19, 169.54, 170.92. Найдено, %: С 44.62; Н 4.87; N 28.41. C₁₁H₁₄N₆O₄. Вычислено, %: С 44.90; Н 4.79; N 28.56. *M* 294.27.

Метилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)глицил-(*S*)-серина [(*S*)-7а]. Выход 0.039 г (40%), белый порошок, т.пл. 214–215°C (разл.), $[\alpha]_D^{20} -3.2$ (*c* 0.7, ДМСО). ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, H₂O–MeOH 65:35, 0.8 мл/мин, детектирование при 254 нм]: τ 14.3 мин, *ee* > 99%. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны спектрам соединения (*RS*)-7а. Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %):

612 (4.2), 611 (15.3), 589 (23.9), 318 (4.2), 317 (34.7), 296 (12.4), 295 (100) [*M* + H]⁺, 277 (9.0), 176 (15.5).

Синтез соединений (*R*)-9а и (*S*)-9а-с (общая методика). К суспензии 0.410 г (1.98 ммоль) соединения 8а, 0.438 г (1.98 ммоль) соединения 8b или 0.494 г (1.98 ммоль) соединения 8с в 10 мл ДМСО последовательно прибавляли 345 мкл (1.98 ммоль) DIEA, 0.268 г (1.98 ммоль) HOBT и 0.409 г (1.98 ммоль) DCC. Смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, затем прибавляли 0.419 г (1.98 ммоль) гидрохлорида диметилового эфира (*R*)- или (*S*)-глутаминовой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали ДМСО (3×0.5 мл). Маточный раствор выливали в 150 мл ледяной воды, экстрагировали *n*-бутанолом (4×25 мл), органический слой промывали 5%-ным водным NaHCO₃ (3×20 мл), насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле (элюент хлороформ–этанол, 9:1).

Диметилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)аминопропаноил-(*S*)-глутаминовой кислоты [(*S*)-9а]. Выход 0.289 г (40%), белый порошок, т.пл. 180–181°C, $[\alpha]_D^{20} -18.0$ (*c* 1, MeOH). ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, H₂O–MeOH, 55:45, 0.8 мл/мин, детектирование при 254 нм]: τ 21.9 мин. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д. (таутомеры **A** и **B**, 9:1): 1.77–1.86 м (1H, H^{3b}_{Glu}), 1.93–2.01 м (1H, H^{3a}_{Glu}), 2.36 д.д (2H, H⁴_{Glu}, *J* 7.9, 7.1 Гц), 2.47–2.57 м (2H, H³пропаноил, перекрывание сигналом ДМСО), 3.58 с (3H, OMe), 3.62 с (3H, OMe'), 3.68 уш.с (2H, H²пропаноил), 4.28 д.д.д (1H, H²_{Glu}, *J* 8.6, 7.5, 5.9 Гц), 7.29 уш.с (0.1H, NH_{пропаноил}, **B**), 7.49 уш.с (0.9H, NH_{пропаноил}, **A**), 8.08 с (0.9H, H⁸пурин, **A**), 8.19 уш.с (1H, H²пурин, **A** и H⁸пурин, **B**), 8.27 уш.с (0.1H, H²пурин, **B**), 8.34 д (1H, NH_{Glu}, *J* 7.5 Гц), 12.08 с (0.1H, NH_{пурин}, **B**), 12.91 с (0.9H, NH_{пурин}, **A**). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 26.01, 29.58, 34.91, 36.34, 51.04, 51.28, 51.81, 118.75, 138.70, 149.46, 152.27, 154.23, 170.93, 172.12, 172.48. Масс спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 751 (20.7), 388 (13.7), 387 (84.3), 366 (16.0), 365 (100) [*M* + H]⁺, 351 (6.5), 350 (31.6), 190 (5.9).

Диметилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)аминопропаноил-(*R*)-глутаминовой кислоты [(*R*)-9а]. Выход 0.217 г (30%), белый порошок, т.пл. 180–181°C, $[\alpha]_D^{20} +17.9$ (*c* 1, MeOH). ВЭЖХ [(*S,S*)-Whelk-O1, H₂O–MeOH, 55:45, 0.8 мл/мин, детекти-

рование при 254 нм]: τ 20.6 мин. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C идентичны спектрам соединения (S)-9a. Найдено, %: С 49.43; Н 5.43; N 23.05. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 49.45; Н 5.53; N 23.07. M 364.36.

Диметилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)аминобу- таноил-(S)-глутаминовой кислоты [(S)-9b]. Выход 0.420 г (56%), белый порошок, т.пл. 149–151°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –14.4 (*c* 1, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д. (таутомеры **A** и **B**, 9:1): 1.77–1.86 м (3H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3b}$ и $\text{H}_{\text{бутаноил}}^3$), 1.93–2.03 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3a}$), 2.17–2.19 м (2H, $\text{H}_{\text{бутаноил}}^4$), 2.33–2.42 м (2H, H_{Glu}^4), 3.47 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{бутаноил}}^2$), 3.58 с (3H, OMe), 3.61 с (3H, OMe'), 4.26 д.д.д (1H, H_{Glu}^2 , J 8.7, 7.8, 5.4 Гц), 7.23 уш.с (0.1H, $\text{NH}_{\text{бутаноил}}$, **B**), 7.67 уш.с, (0.9H, $\text{NH}_{\text{бутаноил}}$, **A**), 8.07 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^8$), 8.17 уш.с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^2$), 8.28 д (1H, NH_{Glu} , J 7.5 Гц), 11.98 с (0.1H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$, **B**), 12.89 с (0.9H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$, **A**). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.43, 26.02, 29.62 (2C), 32.56, 51.03, 51.29, 51.78, 118.62, 138.61, 149.44, 152.26, 154.37, 172.19, 172.23, 172.49. Найдено, %: С 50.77; Н 5.75; N 21.96. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 50.79; Н 5.86; N 22.21. M 378.38.

Диметилловый эфир *N*-(пурин-6-ил)аминогек- саноил-(S)-глутаминовой кислоты моногидрат [(S)-9c]. Выход 0.437 г (52%), белый порошок, т.пл. 118–120°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –16.0 (*c* 1, MeOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д. (таутомеры **A** и **B**, 9:1): 1.27–1.33 м (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^4$), 1.47–1.62 м (4H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^3$ и $\text{H}_{\text{гексаноил}}^5$), 1.75–1.83 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3b}$), 1.88–2.02 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3a}$), 2.08–2.13 м (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^6$), 2.35 д.д (2H, H_{Glu}^4 , J 7.7, 6.9 Гц), 3.45 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^2$), 3.58 с (3H, OMe), 3.61 с (3H, OMe'), 4.24 д.д.д (1H, H_{Glu}^2 , J 8.2, 7.0, 6.8 Гц), 7.17 уш.с (0.1H, $\text{NH}_{\text{гексаноил}}$, **B**), 7.60 уш.с (0.9H, $\text{NH}_{\text{гексаноил}}$, **A**), 8.06 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^8$), 8.16 уш.с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^2$), 8.19 д (1H, NH_{Glu} , J 7.6 Гц), 11.98 уш.с (0.1H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$, **B**), 12.86 с (0.9H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$, **A**). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.94, 25.94, 25.98, 28.89, 29.60, 34.89, 40.41, 50.96, 51.29, 51.74, 118.66, 138.40, 149.26, 152.33, 154.46, 172.21, 172.42, 172.48. Найдено, %: С 51.16; Н 6.36; N 19.54. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 50.93; Н 6.65; N 19.80. M 424.45.

Синтез соединений (S)-10a–с (общая методика). Раствор 0.182 г (0.500 ммоль) соединения (S)-9a, 0.189 г (0.500 ммоль) соединения (S)-9b или 0.212 г (0.500 ммоль) соединения (S)-9c в 3.0 мл 0.5 М LiOH перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, прибавляли конц. HCl до pH 3 и выдерживали 24 ч при

0°C, осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (3×0.2 мл).

***N*-(Пурин-6-ил)аминопропаноил-(S)-глутами- новая кислота моногидрат [(S)-10a].** Выход 0.087 г (49%), белый порошок, т.пл. 193–135°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –30.1 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.72–1.82 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3b}$), 1.91–1.98 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3a}$), 2.22–2.32 м (2H, H_{Glu}^4), 2.53 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{пропаноил}}^3$, перекрывание сигналом ДМСО), 3.68 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{пропаноил}}^2$), 4.22 д.д.д (1H, H_{Glu}^2 , J 8.4, 8.4, 4.9 Гц), 7.53 уш.с (1H, $\text{NH}_{\text{пропаноил}}$), 8.10 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^8$), 8.21 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^2$), 8.22 с (1H, NH_{Glu}), 12.39 уш.с [2H, (COOH) $_2$], 12.92 с (1H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.29, 30.07, 34.95, 36.46, 51.11, 117.80, 139.13, 150.17, 152.17, 153.75, 170.83, 173.29, 173.65. Найдено, %: С 43.96; Н 4.86; N 23.52. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_5 \times \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 44.07; Н 5.12; N 23.72. M 354.32.

***N*-(Пурин-6-ил)аминобу- таноил-(S)-глутами- новая кислота сесквигидрат [(S)-10b].** Выход 0.075 г (40%), белый порошок, т.пл. 166–168°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –14.0 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.72–1.86 м (3H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3b}$ и $\text{H}_{\text{бутаноил}}^3$), 1.92–1.99 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3a}$), 2.15–2.23 м (2H, $\text{H}_{\text{бутаноил}}^4$), 2.25–2.35 м (2H, H_{Glu}^4), 3.48 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{бутаноил}}^2$), 4.20 д.д.д (1H, H_{Glu}^2 , J 8.4, 8.3, 4.9 Гц), 7.67 уш.с (1H, $\text{NH}_{\text{бутаноил}}$), 8.08 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^8$), 8.15 д (1H, NH_{Glu} , J 7.9 Гц), 8.17 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^2$), 12.37 уш.с [2H, (COOH) $_2$], 12.88 с (1H, $\text{NH}_{\text{пуриин}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.55, 26.33, 30.11 (2C), 32.69, 51.09, 118.28, 138.82, 149.83, 152.28, 154.14, 172.13, 173.37, 173.66. Найдено, %: С 44.58; Н 5.41; N 22.17. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 44.56; Н 5.61; N 22.27. M 377.36.

***N*-(Пурин-6-ил)аминогексаноил-(S)-глутами- новая кислота сесквигидрат [(S)-10c].** Выход 0.15 г (74%), белый порошок, т.пл. 149–151°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –21.6 (*c* 1.0, 1 н. NaOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.27–1.36 м (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^4$), 1.48–1.63 м (4H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^3$ и $\text{H}_{\text{гексаноил}}^5$), 1.68–1.80 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3b}$), 1.89–2.00 м (1H, $\text{H}_{\text{Glu}}^{3a}$), 2.08–2.16 м (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^6$), 2.23–2.32 м (2H, H_{Glu}^4), 3.45 уш.с (2H, $\text{H}_{\text{гексаноил}}^2$, перекрывание сигналом H_2O), 4.19 д.д.д (1H, H_{Glu}^2 , J 8.4, 8.4, 5.0 Гц), 7.69 уш.с (1H, $\text{NH}_{\text{гексаноил}}$), 8.05 д (1H, NH_{Glu} , J 7.8 Гц), 8.10 с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^8$), 8.19 уш.с (1H, $\text{H}_{\text{пуриин}}^2$), 12.10–12.30 м [3H, (COOH) $_2$ и $\text{NH}_{\text{пуриин}}$]. Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.00, 26.00, 26.29, 28.87, 30.09, 35.01, 40.41, 51.02, 117.04, 139.14, 150.53, 152.00, 153.64, 172.35, 173.40, 173.65. Найдено, %: С 47.18;

H 6.08; N 20.53. C₁₆H₂₂N₆O₅×1.5H₂O. Вычислено, %: C 47.40; H 6.22; N 20.73. M 405.41.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают признательность к.х.н. М.И. Кодессу и М.А. Ежековой за регистрацию спектров ЯМР, к.х.н. И.Н. Ганебных за регистрацию масс-спектров высокого разрешения, группе элементного анализа ИОС УрО РАН (рук. к.х.н. Л.Н. Баженова), к.х.н. А.А. Тумашову за проведение ВЭЖХ анализа и к.б.н. М.А. Кравченко за проведение биологических исследований *in vitro*.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений» (ЦКП «САОС»).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00231).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rosemeyer H. *Chem. Biodiversity*. **2004**, *1*, 361. doi 10.1002/cbdv.200490033
- Legraverend M. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 8585. doi 10.1016/j.tet.2008.05.115
- Savić D., Stanković T., Lavrnja I., Podolski-Renić A., Banković J., Peković S., Stojiljković M., Rakić L., Ruždijić S., Pešić M. *Mol. Inhib. Target Ther.* **2015**, *1*, 3. doi 10.1515/motth-2015-0002
- Wang C., Song Z., Yu H., Liu K., Ma X. *Acta Pharm. Sin. B*. **2015**, *5*, 431. doi 10.1016/j.apsb.2015.07.002
- Mehellou Y. *ChemMedChem*. **2016**, *11*, 1114. doi 10.1002/cmde.201600156
- Nielsen P.E. *Chem. Biodiversity*. **2010**, *7*, 786. doi 10.1002/cbdv.201000005
- Деженков А.В., Чешков Д.А., Прохоров И.А., Деженкова Л.Г., Швец В.И., Кириллова Ю.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, 1100. [Dezhenkov A.V., Cheshkov D.A., Prokhorov I.A., Dezhenkova L.G., Shvets V.I.,

- Kirillova Yu.G. *Russ. Chem Bull., Int. Ed.* **2015**, *64*, 1100. doi 10.1007/s11172-015-0986-3
- Sohtome Y., Sodeoka M. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1. doi 10.1002/tcr.201800118
- Груздев Д.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 604. [Gruzdev D.A., Musiyak V.V., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 604.] doi 10.1070/RCR4772
- Figueiredo P., Costa M., Pontes O., Baltazar F., Proença F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3943. doi 10.1002/ejoc.201800629
- Fosu-Mensah N.A., Jiang W., Brancale A., Cai J., Westwell A.D. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 182. doi 10.1007/s00044-018-2275-9
- Zhou D., Xie D., He F., Song B., Hu D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 2091. doi 10.1016/j.bmcl.2018.04.042
- Modi J.A., Patel K.C. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 1660. doi 10.1007/s00044-011-9682-5
- Brændvang M., Bakken V., Gundersen L.-L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6512. doi 10.1016/j.bmc.2009.08.012
- Pathak A.K., Pathak V., Seitz L.E., Suling W.J., Reynolds R.C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1685. doi 10.1016/j.bmc.2013.01.054
- Gruzdev D.A., Chulakov E.N., Levit, G.L. Kravchenko M.A., Krasnov V.P., Charushin V.N. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 547. doi 10.1016/j.mencom.2017.11.002
- Zhang G., Ren Y. *Molecules*. **2018**, *23*, 2924. doi 10.3390/molecules23112924
- Gucký T., Řezníčková E., Radošová Muchová T., Jorda R., Klejová Z., Malínková V., Berka K., Bazgier V., Ajani H., Lepšík M., Divoký V., Kryštof V. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3855. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01529
- Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Musiyak V.V., Nizova I.A., Gruzdev D.A., Matveeva T.V., Levit G.L., Kravchenko M.A., Skorniyakov S.N., Bekker O.B., Danilenko V.N., Charushin V.N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 2645. doi 10.1016/j.bmcl.2016.04.017
- Ward D.N., Wade J., Walborg Jr. E.F., Osdex T.S. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5000. doi 10.1021/jo01070a054
- Lettré H., Ballweg H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *633*, 171. doi 10.1002/jlac.19616490115
- Краснов В.П., Вигоров А.Ю., Груздев Д.А., Левит Г.Л., Кравченко М.А., Скорняков С.Н., Беккер О.Б., Маслов Д.А., Даниленко В.Н., Чарушин В.Н. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, *51*, 20. [Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Gruzdev D.A., Levit G.L., Kravchenko M.A., Skorniyakov S.N., Bekker O.B., Maslov D.A., Danilenko V.N., Charushin V.N. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 769.] doi 10.1007/s11094-017-1690-4

Synthesis of Novel Purine Derivatives Containing Fragments of α - and ω -Amino Acids

V. V. Musiyak, I. A. Nizova, T. V. Matveeva, G. L. Levit,
V. P. Krasnov*, and V. N. Charushin

Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB RAS, 620990, Russia, Yekaterinburg, ul. S. Kovalevskoi/Akademicheskaya 22/20
*e-mail: ca@ios.uran.ru

Received April 15, 2019; revised April 23, 2019; accepted April 24, 2019

Novel purine and 2-aminopurine derivatives in which the purine core is conjugated with various α - and ω -amino acids were synthesized. Two approaches based on the coupling or nucleophilic substitution reactions were used to obtain the target compounds. Enantiomeric purity of the synthesized products was established by reversed-phase chiral HPLC. It has been found that the proposed synthetic approaches do not lead to racemization of the target compounds. It has been demonstrated that the synthesized compounds do not exhibit an inhibitory activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv strain.

Keywords: purine derivatives, amino acids, enantiomers, peptide synthesis, nucleophilic substitution, antimycobacterial activity