



УДК 547.857.7'421.057

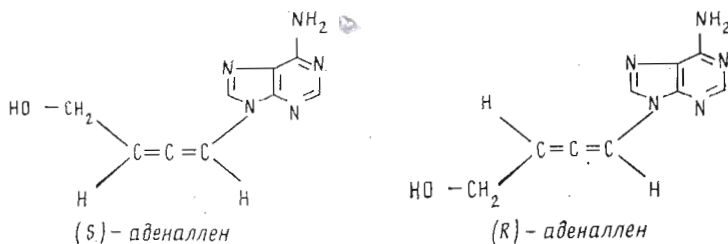
СОЕДИНЕНИЯ, ПОДОБНЫЕ АЦИКЛОВИРУ  
IV\*. УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА АДЕНАЛЛЕНА

*Хорлин А. А., Смирнов И. П., Бочеткова С. В.,  
Цилевич Т. Л., Щавелева И. Л., Готтих В. П.,  
Флорентьев В. Л.*

*Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва*

Предложен удобный метод синтеза 9-(4-гидрокси-1,2-бутадиенил)аденина — аденаллена. Конденсацией натриевого производного аденина с 4-ацетокси-1-хлор-2-бутином синтезирован 9-(4-ацетокси-2-бутинил)аденин, из которого в одну стадию после щелочной обработки с выходом 30% получали аденаллен.

Создание эффективных ингибиторов размножения вирусов — одна из центральных задач современной биоорганической химии. Ациклические нуклеозиды в настоящее время составляют тот раздел указанной области, который привлекает всеобщий интерес. Достаточно привести в качестве примера ацикловир, являющийся на сегодняшний день наиболее активным антигерпетическим препаратом. Недавно было опубликовано сообщение о синтезе нового интересного аналога ацикловира — аденаллена [2]. Указанное соединение представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров:



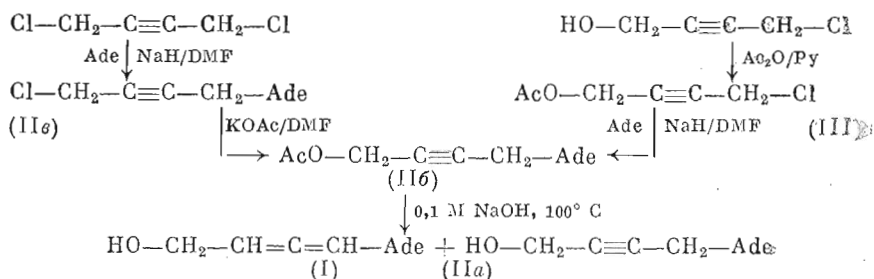
Биохимические исследования показали, что аденаллен (I) является ингибитором аденозиндезаминазы, причем этот фермент количественно дезаминирует оба энантиомера, что, безусловно, заслуживает внимания, поскольку в случае природного субстрата (аденозина) аденозиндезаминаза обладает высокой *D/L*-стереоселективностью [2, 3]. Впоследствии была продемонстрирована значительная антивирусная активность аденаллена (I) [4].

Предложенный в работе [2] метод синтеза аденаллена включал в себя алкилирование аденина 1,4-дихлорбутином с образованием соединения (IIб) и его последующим кислотным гидролизом до 9-(4-гидрокси-2-бутинил)аденина (IIа) (14 ч, 100° С, 0,1 М НСl). Соединение (IIа) изомеризовали в аденаллен кипячением в 0,1 М NaOH в течение 1 ч, при этом получали соединения (I) и (IIа) в соотношении 1 : 1. Общий выход соединения (I) по этой трехстадийной схеме составил 9—10% [2]. На наш взгляд, основным недостатком приведенной схемы — стадия получения (IIа), поскольку жесткие условия кислотного гидролиза приводят к образованию побочных продуктов.

Настоящая работа посвящена разработке более удобного метода синтеза аденаллена. Предлагается двухстадийный метод синтеза соединения

\* Сообщение III см. [1].

(I). На первой стадии, исходя из 4-ацетокси-1-хлорбутина (III) и аденина, получали 9-(4-ацетокси-2-бутинил)аденин (IIб) с выходом 38%; конденсацию проводили гидридным методом в DMF. На второй стадии нуклеозид (IIб) кипятили 15 мин в 0,1 М NaOH и получали аденааллен с выходом 30%. Кроме предлагаемой схемы синтеза нами была опробована модификация ранее предложенного метода [2]. Вместо кислотного гидролиза соединения (IIв) этот нуклеозид обрабатывали при нагревании KOAc в DMF; при этом с выходом 80–85% образуется (IIб), из которого, как сказано выше, с выходом 30% получают аденааллен. Вторым продуктом реакции изомеризации, идущей параллельно с реакцией гидролиза, является соединение (IIа), которое после выделения из реакционной смеси может быть использовано для синтеза аденааллена.



### Экспериментальная часть

Спектры ПМР записывали на спектрометре XL-100 (Varian, США). Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале  $\delta$ . УФ-спектры снимали на приборе Ultrospec (LKB, Швеция). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, ФРГ) в системах: хлороформ – этанол, 9:1 (А); хлороформ – этанол, 8:2 (Б). Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100 (ЧССР). Смесь, полученную из 5 ммоль аденина, разделяли на колонке 3×16 см, элюируя смесью этанола с хлороформом (линейный градиент концентрации этанола от 0 до 10%).

4-Ацетокси-1-хлор-2-бутин (III). Раствор 20,9 г (0,20 моль) 4-хлор-2-бутинола, полученного по методике [3, 5], в 100 мл абс. пиридина и 40 мл (0,42 моль) уксусного ангидрида выдержали 16 ч при комнатной температуре, обработали 8 мл воды (1 ч) и упарили. Остаток растворили в эфире, промыли последовательно водой, 1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 5% раствором NaHCO<sub>3</sub> и снова водой, эфирный слой высушили и после упаривания перегнали. Выход соединения (III) 27,1 г (92,5%), т. кип. 85° С/2 мм. Данные ПМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 4,87 т (2H, J 2,0 Гц, 4-CH<sub>2</sub>); 4,59 т (2H, J 2,0 Гц, 1-CH<sub>2</sub>); 2,08 с (3H, CH<sub>3</sub>CO).

9-(4-Хлор-2-бутинил)аденин (IIв). К суспензии 0,676 г (5 ммоль) аденина в 20 мл абс. DMF при перемешивании прибавили 0,180 г (6 ммоль) 80% NaN (суспензия в вазелиновом масле), а затем через 1 ч 1,23 г (10 ммоль) 1,4-дихлор-2-бутина, полученного по методике [6]. Реакционную смесь перемешивали 16 ч, отфильтровали и упарили. Остаток растворили в 100 мл кипящего этанола, отфильтровали, упарили с 15 мл силикагеля L 40/100 и нанесли на колонку. После хроматографического разделения соединение (IIв) перекристаллизовали из этанола. Выход соединения (IIв) 0,39 г (35%), т. пл.  $\geq 280^\circ \text{C}$  (разл.), R<sub>f</sub> 0,58 (Б). Данные УФ-спектров приведены в табл. 1, а данные ПМР – в табл. 2.

9-(4-Ацетокси-2-бутинил)аденин (IIб). А. Соединение (IIб) синтезировали и очистили по приведенной выше методике, исходя из 5 ммоль аденина и 7,5 ммоль (1,10 г) соединения (III). Выход после перекристаллизации из этанола 0,46 г (38%), т. пл. 198–200° С (с разл.), R<sub>f</sub> 0,58 (Б). Данные УФ-спектров приведены в табл. 1, а данные ПМР – в табл. 2.

Б. К раствору 1,11 г (5,0 ммоль) соединения (IIв) 20 мл DMF доба-

Данные УФ-спектров ациклических аналогов нуклеозидов  
(I) и (IIa-e)

Соединение	$\lambda_{\max}$ , нм (ε) при		
	pH 7	pH 13	pH 1
I	217 (19800)	224 (17100)	234 (21800)
IIa	259 (11200)	259 (10700)	264 плечо (11700)
IIб	260 (13700)	259 (13800)	257 (13800)
IIв	260 (13300)	260 (13600)	257 (13600)
IIг	259 (12700)	259 (13200)	257 (13600)

Таблица 2

Данные спектров ПМР ациклических аналогов нуклеозидов  
(I) и (IIa-e)

Соединение	Химический сдвиг, м. д. (КССВ, Гц)					
	H2, H8 (с)	NH2 (с)	H1'	H3'	H4'	CH2CO или OH
I	8,34; 8,32	7,47	7,52дт (6,1; 3,0)	6,37дт (6,1; 6,0)	4,28дл (6,0; 3,0)	5,32т (5,6)
IIa	8,18; 8,15	7,12	5,07т (2,0)	—	4,11т (2,0)	5,21т (5,9)
IIб	8,19; 8,15	7,29	5,10т (2,0)	—	4,71т (2,0)	2,03с
IIв	8,14; 8,12	7,19	5,10т (2,0)	—	4,44т (2,0)	—

вили при перемешивании 0,98 г (10 ммоль) плавленного ацетата калия, выдержали 2 ч при 80° С, охладили, отфильтровали, упарили и обработали как описано в методе А. Выход 1,00 г (81 %).

9-(4-Гидрокси-2-бутинил)аденин (IIa). Раствор 1,23 г (5 ммоль) соединения (IIб) в 50 мл полунасыщенного при 0° С метанольного раствора аммиака выдержали 16 ч при ~20° С, упарили и остаток перекристаллизовали из этанола. Выход производного (IIa) 0,82 г (80,8 %), т. пл. ≥ 200° С (разл.), R<sub>f</sub> 0,25 (Б). Данные УФ-спектров приведены в табл. 1, а данные ПМР — в табл. 2.

9-(4-Гидрокси-1,2-бутадиенил)аденин (аденааллен) (I). Раствор 0,49 г (2 ммоль) соединения (IIб) в 50 мл 0,1 н. NaOH кипятчили 15 мин, по охлаждении нейтрализовали дауэксом 50×2 (РуН<sup>+</sup>) и упарили. Остаток трижды упарили с этанолом. Очистку проводили как описано в методике получения (IIв). Выход (I) 120 мг (30 %), т. пл. 175–177° С (разл.), R<sub>f</sub> 0,28 (Б). Данные УФ-спектров приведены в табл. 1, а данные ПМР — в табл. 2. Кроме соединения (I) из реакционной смеси было выделено 105 мг (26 %) соединения (IIa), которое может быть снова использовано в реакции изомеризации для синтеза аденааллена.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Смирнов И. П., Кочеткова С. В., Щавельева И. Л., Цилевич Т. Л., Готтих Б. П., Флоренцьев В. Л. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 7. С. 921–925.
- Phadtare Sh., Zemlicka J. // 7th Symp. Chem. Nucl. Acid Compon., Bechune Castle, Aug. 30th – Sept. 5th, 1987. Oxford-Washington, 1987. P. 25–28.
- Bloch A., Robins M. J., McCarthy J. R., Jr. // J. Med. Chem. 1967. V. 10. № 6. P. 908–912.
- Nayasahi S., Phadtare Sh., Zemlicka J., Matsukura H., Mitsuya H., Broder S. // J. Cell. Biochem. 1988. Suppl. 12E. P. 178.
- Bayley W. J., Fujiwara E. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 1. P. 165–167.
- Пягнова Ю. Б., Ковтун И. А., Палешаков М. Г., Красевский А. А., Сарычева И. К., Преображенский Н. А. // Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. № 1. С. 138–141.
- Montijn P. P., Brandsm L., Arens J. F. // Rec. trav. chim. 1967. V. 86. № 1. P. 129–133.

Поступила в редакцию  
4.X.1988

COMPOUNDS RELATED TO ACYCLOVIR.  
IV. A CONVENIENT METHOD FOR THE SYNTHESIS OF ADENALLEN

KHORLIN A. A., SMIRNOV I. P., KOCHETKOVA S. V., TSILEVICH T. L.,  
TSCHAVELEVA I. L., GOTTIKH B. P., FLORENTIEV V. L.

*V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

A convenient method for the synthesis of adenallen (9-(4-hydroxy-1,2-butadienyl)adenine) is proposed. Adenallen was prepared in 30% yield by alkaline treatment of 9-(4-acetoxy-2-butynyl)adenine synthesized, in turn, by condensation of sodium derivative of adenine with 4-acetoxy-1-chlorbutine-2.