



УДК 615.281 : 547.785.5.057

© 1990 г.

АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ НА ОСНОВЕ ДЕЗАЗАПУРИНОВ. СИНТЕЗ ГИДРОКСИАЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1(3)-Н-ИМИДАЗО[4,5-*b*]ПИРИДИНА (1-ДЕЗАЗАПУРИНА)

*Яворский А. Э., Туров А. В., Флорентьев В. Л.**

Химический факультет Киевского госуниверситета;

**Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Академии наук СССР,
Москва*

В последние годы в ряду ациклических аналогов нуклеозидов обнаружены противовирусные препараты нового поколения (ацикловир, BOLF-62 и др.), обладающие высокой активностью в отношении некоторых ДНК-геномных вирусов [1—2]. Недавно нами было показано, что синтез ациклонуклеозидов на основе производных бензимидазола (1,3-дидезазапурина), т. е. «дважды модифицированных» аналогов нуклеозидов, является

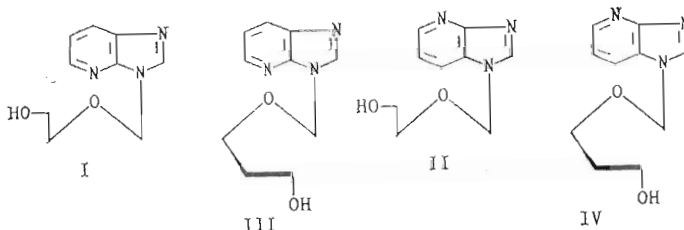
Таблица 1

Синтез ациклических аналогов нуклеозидов на основе
имидазо[4,5-*b*]пиридина

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	
			А	Б
(I)	33	55–56	0,34	0,64
(II)	28	114–117	0,16	0,47
(III)	26	Масло	0,34	0,67
(IV)	23	»	0,20	0,46

* Система А — хлороформ — метанол (9 : 1); Б — хлороформ — метанол (4 : 1).

новым перспективным путем конструирования препаратов, активных против ряда РНК-геномных вирусов [3—6]. Продолжая исследования взаимосвязи структура—активность в ряду дважды модифицированных аналогов нуклеозидов, мы осуществили синтез ациклонуклеозидов 1(3)-Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (I)–(IV), в которых гидроксиалкильный заместитель имитирует C1–O–C4–C5- и C1–O–C4–C3–C2-фрагменты рибозуринозного цикла:



ПМР- и УФ-спектры гидроксильных производных

Соединение	ПМР-спектр: δ ,				
	1'-CH ₂	3',4'-CH ₂ (3'-CH ₂)	4'-CH ₂	5'-CH ₂	H2
(I)	5,80 с	3,64 с	—	—	8,55 с
(II)	5,77 с	3,57 с	—	—	8,57 с
(III)	5,75 с	3,56 т	1,73 м	3,67 т	8,53 с
(IV)	5,72 с	3,55 т	1,74 м	3,56 т	8,56 с

* ПМР-спектры записаны в CD₃OD, УФ-спектры — в метаноле.

Аналоги (I)—(IV) были получены по усовершенствованному нами силильному методу [7] конденсацией триметилсилильного производного имидазо[4,5-*b*]пиридина с алкилирующими агентами в сухом ацетонитриле в присутствии триметилхлорсилана, трифторметансульфокислоты и избытка гексаметилдисулазана с последующим удалением ацетильных защитных групп (NH₂/MeOH). В результате проведения реакции в таких условиях образуются соответствующие 1- и 3-изомеры в соотношении 1 : 1, которые были выделены с помощью ВЭЖХ.

Выходы и физические константы соединений (I)—(IV) приведены в табл. 1. Строение полученных аналогов нуклеозидов подтверждено ¹H-ЯМР- и УФ-спектрами (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что ПМР- и УФ-спектры 1- и 3-изомеров (II), (IV) и (I), (III) соответственно практически идентичны. Здесь следует отметить, что идентификация продуктов гликозилирования имидазо[4,5-*b*]пиридина и его производных на основании данных УФ-спектров, как утверждалось ранее [8—10], не совсем корректна. Нами для однозначного ответа на этот вопрос был использован метод гомоядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО). Так, для 1-изомеров (II), (IV) обнаружен заметный ЯЭО между протонами 1'-CH₂ и H2 и H7 гетероцикла. Возрастание интенсивности (η) сигналов H2 и H7 при насыщении сигнала 1'-CH₂ составляет 3 и 6% соответственно. В случае 3-изомеров (I) и (III) ЯЭО регистрируется только между протонами 1'-CH₂ и H2 ($\eta = 3\%$).

Как и следовало ожидать, хроматографические подвижности 1- и 3-изомеров сильно различаются (табл. 1). 3-Изомеры (I) и (III) почти в два раза более подвижны, чем 1-изомеры (II) и (IV), так как в продуктах алкилирования имидазо[4,5-*b*]пиридина по положению 3 гидроксильный заместитель экранирует пиридиновый атом азота гетероцикла за счет образования внутримолекулярной водородной связи между этим атомом азота и протоном 5(6)-гидроксигруппы. Преобладание в 1-изомерах (II) и (IV) межмолекулярной водородной связи объясняет их более высокую, чем у 3-изомеров, температуру плавления (для (II) и (I) — 115 и 55° С соответственно).

Таким образом, относительная хроматографическая подвижность и температура плавления могут служить достаточно надежными критериями идентификации 1- и 3-изомеров имидазо[4,5-*b*]пиридина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chu C. K., Cutler S. J. // J. Heterocycl. Chem. 1986. V. 23. № 2. P. 289—319.
2. De Clercq E., Holy A., Rozenberg I. // Nature. 1986. V. 323. № 6087. P. 464—467.
3. Яворский А. Э., Туров А. В., Немазаный А. Г., Воловенко Ю. М., Бабичев Ф. С., Флорентьев В. Л. // Докл. АН УССР. Сер. Б. 1988. № 1. С. 57—60.

1(3)-H-имидазо[4,5-b]пиридина *

м. д. (КССВ, Гц)			УФ-спектр: λ_{max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)
H5	H6	H7	
8,44 д (4,88)	7,40 дд (7,80; 4,88)	8,11 д (7,8)	243 (3,69), 279 пл (6,74), 282 (7,54), 289 (5,49)
8,48 д (4,88)	7,40 дд (7,80; 4,88)	8,20 д (7,8)	245 (1,87), 279 пл (7,08), 282 (7,60), 288 (6,04)
8,44 дд (4,5; 1,5)	7,39 дд (8,0; 4,5)	8,12 дд (8,0; 1,5)	243 (2,84), 279 пл (6,14), 282 (6,62), 289 (5,67)
8,49 дд (4,5; 1,5)	7,41 дд (8,0; 4,5)	8,17 дд (8,0; 1,5)	240 (4,32), 279 пл (6,05), 282 (6,67), 288 (5,57)

- Яворский А. Э., Стеценко А. В., Загородний С. Г., Флорентьев В. Л. // Химия гетероцикл. соединений. 1988. № 2. С. 198—202.
- Яворский А. Э., Решотько Л. Н., Кучерявенко А. А., Флорентьев В. Л. // Хим.-фарм. журн. 1988. № 6. С. 714—719.
- Яворский А. Э., Решотько Л. Н., Кучерявенко А. А., Флорентьев В. Л. // Хим.-фарм. журн. 1988. № 7. С. 833—836.
- Яворский А. Э., Кочеткова С. В., Смирнов И. П., Шавелева И. Л., Цилевич Т. Л., Готтих В. П., Флорентьев В. Л. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 7. С. 1000—1001.
- Общая органическая химия. / Под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. Т. 8. Азот-содержащие гетероциклы. М.: Химия, 1985. С. 640—645.
- Мирошниченко Н. С., Шкробтий О. И., Стеценко А. В. // Укр. хим. журн. 1973. Т. 39. С. 277—280.
- Jain P. C., Chatterjee S. K., Anand N. // Indian J. Chem. 1963. V. 1. P. 30—35.

Поступило в редакцию
18.IV.1989

ACYCLIC ANALOGUES OF NUCLEOSIDES CONTAINING
DESAZAPURINES. SYNTHESIS OF HYDROXYALKYL DERIVATIVES
OF 1(3)-H-IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE (1-DEAZAPURINE)

YAVORSKY A. E., TUROV A. B., FLORENTIEV V. L.*

Chemical Department, Kiev State University;
*V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow

In search for new antiviral agents among «twice modified» analogues of nucleosides, the acyclonucleosides of 1(3)-H-imidazo[4,5-b]pyridine with hydroxyalkyl substituents imitating C1—O—C4—C5 or C1—O—C4—C3—C2 parts of the ribose moiety have been synthesised.