



УДК 547.854'4.057

ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ С ω -ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ V. γ -БУТИРОФЕНОНЫ ПИРИМИДИНОВ И ПУРИНОВ

© 2005 г. А. М. Крицын[#], В. В. КомиссаровИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Поступила в редакцию 22.04.2005 г. Принята к печати 21.05.2005 г.

Алкилированием нуклеиновых оснований 2-(3-хлорпропил)-2-фенил-1,3-диоксоланом с последующим деблокированием кетогруппы получены новые полиметиленовые аналоги нуклеозидов, несущие в γ -положении углеродной цепи кетофункцию; изучены их физико-химические свойства.

Ключевые слова: нуклеозиды, полиметиленовые аналоги, бутирофеноны, алкилирование.

ВВЕДЕНИЕ

Среди ациклических аналогов нуклеозидов, в том числе и полиметиленовых производных нуклеиновых оснований, найдены практически значимые противовирусные препараты. Получению и свойствам таких широко используемых современной медициной лекарств, как ацикловир, валацикловир, ганцикловир, буцикловир, пенцикловир, фемцикловир и т.п., посвящен ряд обстоятельных обзоров [2–5]. Ациклические аналоги нуклеозидов представляют интерес и для изучения механизмов действия ферментов, а выявленные зависимости их действия от строения служат рациональной основой для создания лекарственных средств нового поколения [6–8].

Специфическим субстратом тимидинкиназы вирусов герпеса HSV-1 и HSV-2, не влияющим на клеточную киназу, является 9-(4-гидроксибутил)гуанин (HBG) [9, 10]. В молекуле этого ациклического аналога нуклеозидов содержится полиметиленовая цепь из четырех атомов углерода, заканчивающаяся функциональной гидроксильной группой.

Известен ряд высокоактивных нейролептических препаратов, получивших групповое название “бутирофеноны” (галоперидол, трифлуперидол, дроперидол и др.) [11]. Они являются антипсихотическими средствами с сильным блокирующим действием на дофаминовые рецепторы и не оказывают, как правило, гипноседативного действия, обладая стимулирующим компонентом. В структуре указанных соединений в качестве аналога нукле-

инового основания выступает модифицированный пиперидиновый гетероцикл, по атому азота которого присоединен остаток *n*-фторбутирофенона.

В рамках проводимых в нашей лаборатории систематических исследований ациклических производных нуклеиновых оснований, несущих в ω -положении полиметиленовой цепи различные функциональные группы, и в связи с изложенным представляли интерес синтез и изучение физико-химических свойств γ -бутирофенонов пиримидинов и пуринов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидным путем получения γ -бутирофенонов пиримидинов и пуринов является алкилирование гетероциклических оснований γ -хлорбутирофеноном (I). Исходный алкилирующий реагент получали по описанным методикам [12] (схема 1). Обработкой хлористым тионилем γ -бутиролактон превращали в хлорангидрид γ -хлорбутановой кислоты, которым в стандартных условиях реакции Фриделя-Крафтса ацилировали бензол. Попытка алкилирования тимина бутирофеноном (I) по разработанной нами ранее методике с применением DBU [13] приводила, вместо ожидаемых N^1 -моно- и N^1, N^3 -биспроизводных, к циклопропилфенилкетону (II) с выходом 55%, продуктов же алкилирования нуклеинового основания в реакционной смеси обнаружено не было. Сопоставимый выход соединения (II) (78%) был получен в классических условиях синтеза производных циклопропана обработкой водной щелочью γ -хлоркетонов [12]. Для подтверждения того, что азотсодержащие органические основания (например, DBU) в данном случае действуют аналогичным

Сообщение IV см. [11].

Сокращение: DBU – 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен.

[#] Автор для переписки (факс: (095) 135-14-05; эл. почта: amk@cimb.ru).

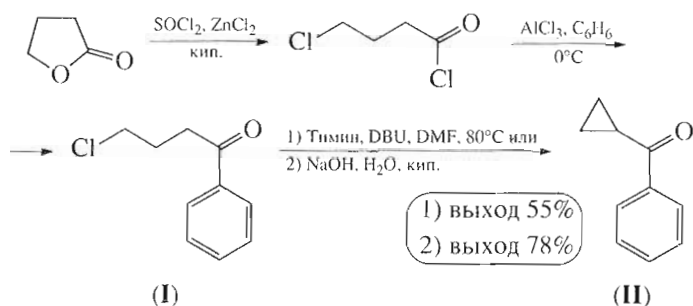


Схема 1.

образом, а присутствие нуклеинового основания не влияет на ход реакции, мы нагревали в DMF эквимольные количества фенола (I) и DBU в течение 20 ч при 80–100°C, при этом циклопропилфенон (II) был получен с выходом ~60%. Таким образом, мы установили, что кетогруппа алкилирующего агента должна быть защищена и удобной защитной группировкой оказалась 1,3-диоксолановая, которая легко вводится кипячением в толуоле γ -хлорбутирофенона (I) с избытком этиленгликоля в присутствии триэтилортоформиата и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты.

С выходом 84% получено соединение (III) (схема 2), которое использовали для алкилирования нуклеиновых оснований.

Реакцию урацила и тимина с хлорфеноном (III) проводили в описанных нами ранее стандартных условиях [13] с использованием DBU в качестве основания (метод А). Этим способом были получены N^1 -алкилированные (IVа), (IVб) и N^1, N^3 -бисалкилированные (Va), (Vб) производные урацила и тимина. Цитозин алкилировали по методу В:

нуклеиновое основание предварительно переводили в Na-соль посредством реакции с гидридом натрия в DMF; последующее взаимодействие с реагентом (III) позволило получить соединение (IVв) с выходом 31% [13].

Синтезированные производные пиримидинов выделены и очищены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Их строение подтверждено элементным анализом, масс-спектрами, а также данными УФ- и ЯМР-спектров (табл. 1 и 2, “Эксперимент. часть”).

Реагент (III) также был использован и для алкилирования гипоксантина, N^2 -(2-метилпропионил)гуанина и аденина. Реакция с гипоксантином по методу А в DMF приводила с выходом ~50% к N^9 -производному (IVе), которое выделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

В аналогичных условиях алкилирование N^2 -(2-метилпропионил)гуанина давало смесь N^9 - (IVж) и N^7 -производных (IVз) ацилированного гуанина, которые легко разделяются колоночной хроматографией на силикагеле.

Таблица 1. Данные ^1H -ЯМР-спектров синтезированных соединений (VIа)–(VIз)

Протоны	Соединение (VI), δ , м.д.							
	а	б*	в	г	д	е	ж	з
1 H, H1 или H3	11.17, с	11.12, с	–	–	–	12.26, с	10.52, с	10.67, с
1 H, H2 или H5	5.50, д**	–	5.63, д***	8.10, с	7.76, с	7.85, с	–	–
1 H, H6 или H8	7.63, д**	7.49, с	7.15, д***	8.15, с	8.35, с	8.18, с	7.69, с	7.89, с
2 H, 2-NH ₂ или 4-NH ₂ или 6-NH ₂	–	–	6.91, с	7.14, с	7.90, с	–	6.36, с	6.03, с
2 H, J 7.16, H1'	3.74, т	3.71, т	3.70, т	4.23, т	4.41, т	4.48, т	4.03, т	4.25, т
2 H, H2'	1.94, м	1.94, м	1.91, м	2.18, м	2.26, м	2.17, м	2.10, м	2.14, м
2 H, J 6.88, H3'	3.07, т	3.07, т	3.02, т	3.06, т	3.10, т	3.07, т	3.04, т	3.00, т
2 H, J 7.48, H6' и H10'	7.93, д	7.94, д	7.93, д	7.91, д	7.90, д	7.92, д	7.90, д	7.90, д
2 H, H7' и H9'	7.51, м	7.51, м	7.52, м	7.50, м	7.51, м	7.50, м	7.50, м	7.50, м
1 H, J 7.16, H8'	7.61, т	7.62, т	7.63, т	7.62, т	7.62, т	7.60, т	7.61, т	7.62, т

* Для соединения (VIб) сигналы протонов 5-CH₃-группы: 1.73, с, 3 H, C11₃.

** J 7.8.

*** J 7.16.



Схема 2.

При взаимодействии Na-соли аденина с реагентом (III) по методу В продуктом реакции было *N*⁹-производное (IVг), выделенное с невысоким выходом (29%), при этом образования продукта *N*³-алкилирования не наблюдалось (ср. [1]). Однако при алкилировании аденина по методу А выход *N*⁹-изомера существенно увеличился (56%). Из реакционной смеси было выделено также и небольшое количество сильно загрязненного *N*³-изомера (IVд) [1, 14], который очищали ионообменной хроматографией на сульфокатионите Dowex 50 × 8 (H⁺-форма). При этом 1,3-диоксолановая группировка количественно удалялась. Выход чистого *N*³-изомера (VIд) составил 6%.

Строение полученных производных пуриновых оснований подтверждено элементным анализом, масс-спектрами и данными УФ- и ЯМР-спектров (табл. 1 и 2, “Эксперимент. часть”).

Диоксолановую защитную группу производных нуклеиновых оснований количественно удаляли кипячением с 50% уксусной кислотой в течение 30 мин (метод С). Таким образом получены соединения (VIа)–(VIе). Для выхода к целевым производным гуанина (VIж), (VIз) первоначально деблокировали 2-NH₂-группу в соединениях (IVж) и (IVз) посредством продолжительного кипяче-

ния в водно-спиртовой смеси в присутствии триэтиламина (метод D).

После упаривания растворителей в вакууме, без очистки соответствующих промежуточных соединений, проводили кислотный гидролиз 1,3-диоксоланового фрагмента в вышеописанных условиях. Производные (VIж) и (VIз) были получены с хорошими выходами.

В ультрафиолетовых спектрах синтезированных соединений полоса поглощения, обусловленная переносом электрона от карбонильной группы к фенильному радикалу, находится в области 245 нм (ϵ 13000 M⁻¹ см⁻¹), перекрываясь для большинства синтезированных соединений с полосой поглощения хромофора нуклеинового основания, что делает УФ-спектры малоинформативными.

Строение синтезированных соединений полностью доказывают их ¹H-ЯМР- и ¹³C-ЯМР-спектры (табл. 1 и 2). В ЯМР-спектрах присутствуют три группы сигналов: сигналы соответствующих атомов ядра нуклеинового основания, сигналы атомов полиметиленовой цепи и сигналы концевой функциональной группы. Изомерным соединениям (VIг) и (VIд); (VIж) и (VIз) строение приписывалось на основании наличия “характерных эффектов алкилирования” в спектрах ¹³C-ЯМР [1, 14].

Таблица 2. Данные ^{13}C -ЯМР-спектров синтезированных соединений (VIa)–(VIз)

Атомы углерода	Соединение (VI), δ , м.д.							
	а	б*	в	г	д	е	ж	з
C2	151.0	150.9	155.8	152.3	143.4	147.7	153.5	154.5
C4	163.7	164.2	165.9	149.6	149.7	148.8	151.2	152.6
C5	101.0	108.5	93.2	118.8	120.4	114.5	116.7	108.1
C6	145.5	141.2	145.9	155.9	155.0	153.0	156.8	159.9
C8	–	–	–	140.8	152.4	139.5	137.4	143.1
C1'	47.0	46.7	48.0	42.4	48.93	48.5	42.2	45.6
C2'	23.0	23.0	23.5	24.1	23.4	24.1	24.0	25.1
C3'	34.7	34.7	34.9	34.9	34.9	34.5	34.9	34.7
C4'	199.0	199.0	199.2	198.9	198.9	200.1	198.9	198.9
C5'	136.6	136.6	136.6	136.5	136.1	135.7	136.6	136.6
C6 'и C10'	128.6	128.6	128.7	128.6	128.6	128.7	128.6	128.6
C7' и C9'	127.8	127.8	127.8	127.8	127.8	127.8	127.8	127.7
C8'	133.0	133.0	133.1	133.1	133.1	133.5	133.1	133.0

* Для соединения (VIб) сигнал 5- CH_3 -группы: 11.8, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$.

По сравнению с N^9 -изомером (VIг) для N^3 -изомера (VIд) наблюдается сдвиг сигнала C2 в сильное поле (~ 8.9 м.д.) и сигнала C8 в слабое поле (~ 11.6 м.д.). Для N^7 -изомера (VIз) по сравнению с N^9 -изомером (VIж) наблюдается сдвиг сигнала C5 в сильное поле (~ 8.6 м.д.), а сигнала C8 в слабое поле (~ 5.7 м.д.) (см. табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали гуанин, аденин, гипоксантин, урацил, тимин, цитозин (Sigma, США), 1,8-диазабидило[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (Aldrich, США), гидрид натрия, 80% суспензию в минеральном масле (Fluka, Швейцария), треххлористый алюминий (Fluka, Швейцария), моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (Pierce, США), триэтилортоформиат, этиленгликоль (Acros Organics, Бельгия), Dowex 50 \times 8 (Serva, Германия).

Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [12]. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 50 (Varian, Австралия) при pH 1, 7 и 14; приведены значения λ_{max} , нм (ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$). Масс-спектры регистрировали на приборе MS-30 (Kratos, Япония); метод ионизации – электронный удар. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AMXIII-400 (Германия) с рабочей частотой 400.13 МГц для ^1H -спектров и 100.6 МГц для ^{13}C -спектров, при 300 К в $\text{DMSO}-d_6$ (Acros Organics, Бельгия) или в CDCl_3 (Acros Organics, Бельгия). Химические сдвиги указаны в миллионных долях, КССВ – в герцах, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F_{254} (Merck, Германия), используя хлороформ (А)

и системы: хлороформ – этанол, 19 : 1 (Б); 18 : 2 (В); 17 : 3 (Г); 17.5 : 2.5 (Д). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (Chemapol, ЧССР).

4-Хлор-1-фенилбутанон-1 (I). К охлажденному до 0°C раствору 28.2 г (0.2 моль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты [12] в 40 мл сухого бензола при перемешивании за 25 мин прибавляли порциями 28 г (0.21 моль) безв. треххлористого алюминия. Полученный раствор перемешивали 1 ч при 0°C и 1 ч при 20°C , а затем выливали в 200 г льда. Органический слой отделяли, водный экстрагировали (2 \times 30 мл) бензолом, экстракты объединяли, сушили безв. сульфатом натрия и растворитель упаривали. Остаток перегоняли в вакууме. Выход соединения (I) 31.3 г (85.9 %), т. кип. $145\text{--}147^\circ\text{C}/8$ мм рт. ст. Масс-спектр: m/z 182.6 [M] $^+$. Рассчитана M 182.6 ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}$). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 2.08 (2 H, м, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.01 (2 H, т, J 7.0, COCH_2); 3.54 (2 H, т, J 6.2, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$); 7.33 (2 H, м, *m*-HPh); 7.43 (1 H, т, J 7.5, *n*-HPh); 7.84 (2 H, д, J 8.1, *o*-HPh). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 26.78 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 35.21 (COCH_2); 44.61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$); [127.89 (2 C); 128.54 (2 C); 133.04; 136.69] ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 198.69 ($\underline{\text{C}}\text{O}$).

2-(3-Хлорпропил)-2-фенил-1,3-диоксолан (III). В 250 мл сухого толуола смешивали 30 г (0.164 моль) 4-хлор-1-фенилбутанона-1 (I), 21 мл (0.378 моль) этиленгликоля, 3 г (0.015 моль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты и 68.4 мл (0.411 моль) триэтилортоформиата. Полученный раствор кипятили 8 ч с насадкой Дина-Старка, и затем растворители удаляли в вакууме водоструйного насоса. К остатку прибавляли 50 мл холодного CH_2Cl_2 , выпавшую *n*-толуолсульфокислоту отфильтро-

вывали, CH_2Cl_2 упаривали, а остаток перегоняли в вакууме. Выход 31.3 г (84%), т. кип. 126–127°C/1 мм рт. ст. Масс-спектр: m/z 226.7 $[M]^+$. Рассчитана M 226.7 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 1.74 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 1.96 (2 H, т, J 7.5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.59 (2 H, т, J 6.9, CH_2Cl); [3.68; 3.97] (2 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.28–7.42 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 26.86 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 37.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 45.21 (CH_2Cl); 64.19 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 109.29 (OCO); [125.29 (2 C); 127.78; 128.10 (2 C); 142.24] (Ph).

Алкилирование нуклеиновых оснований 2-(3-хлорпропил)-2-фенил-1,3-диоксоланом (III) с использованием в качестве основания DBU (метод А). К суспензии 10 ммоль нуклеинового основания или его защищенного производного в 25 мл абсолютного DMF прибавляли 3.4 г (15 ммоль) алкилирующего реагента (III) и 2.3 г (15 ммоль) DBU и нагревали 20 ч при 80–100°C. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали и упаривали в вакууме досуха. Остаток суспендировали в минимальном объеме хлороформа и хроматографировали на колонке (5 \times 28 см) с 200 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 \rightarrow 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из спирта или смеси EtOAc/октан.

Алкилирование натриевых солей аденина и цитозина 2-(3-хлорпропил)-2-фенил-1,3-диоксоланом (III) (метод В). К суспензии 10 ммоль нуклеинового основания в 25 мл абсолютного DMF при перемешивании прибавляли 0.33 г (11 ммоль) гидрида натрия (80% суспензия в минеральном масле), перемешивали 30 мин при 20°C и затем добавляли 2.7 г (12 ммоль) алкилирующего реагента (III). Реакционную массу нагревали при 80–100°C в течение 20 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. DMF упаривали в вакууме, остаток встряхивали со смесью 20 мл воды и 50 мл хлороформа. Органическую фазу отделяли, водную экстрагировали (5 \times 30 мл) хлороформом. Экстракты объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, остаток после упаривания растворителя хроматографировали на колонке как в методе А. Фракции, содержащие целевые продукты, упаривали и перекристаллизовывали из спирта или смеси EtOAc/октан.

1-[3-(2-Фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]урацил (IVa) получен по методу А, выход 41%, R_f 0.78 (Б), т. пл. 186–187°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 302.3 $[M]^+$, 303.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 302.3 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 1.59 (2 H, м, H_2'); 1.82 (2 H, т, J 7.5, H_3'); 3.61 (2 H, т, J 7.16, H_1'); [3.68; 3.97] (2 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.50 (1 H, д, J 7.8, H_5); 7.29–7.39 (5 H, м, Ph); 7.58 (1 H, д, J 7.8, H_6); 11.14 (1 H, с, H_1). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 22.87 (C_2'); 36.52 (C_3'); 47.34 (C_1'); 64.10 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 106.65 (C_5); 109.18 (C_4'); [125.13 (2 C); 127.62;

127.91 (2 C); 142.19] (Ph); 145.41 (C_6); 150.71 (C_2); 163.45 (C_4).

1,3-Бис[3-(2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]урацил (Va) получен по методу А, выход 13%, R_f 0.9 (Б), масло. УФ-спектр, pH 1: 266 (8300); pH 7: 266 (8300); pH 14: 266 (8300). Масс-спектр: m/z 492.6 $[M]^+$, 493.6 $[M + H]^+$. Рассчитана M 492.6 ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.73 (4 H, м, H_2' и H_2''); 1.92 (4 H, м, H_3' и H_3''); 3.71 (2 H, т, J 7.48, H_1'); [3.75; 3.99] (4 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.92 (2 H, т, J 7.48, H_1''); 5.63 (1 H, д, J 7.8, H_5); 7.04 (1 H, д, J 7.8, H_6); 7.23–7.44 (10 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 22.00 (C_2'); 23.32 (C_2''); 36.95 (C_3'); 37.86 (C_3''); 41.26 (C_1'); 49.57 (C_1''); [64.62 (2 C) и 64.67 (2 C)] ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 101.52 (C_5); 110.01 (C_4'); 110.2 (C_4''); [125.69 (2 C); 125.78 (2 C); 127.82 (2 C); 128.13 (2 C); 128.35 (2 C); 142.23 (2 C)] (Ph); 142.79 (C_6); 151.38 (C_2); 163.13 (C_4).

1-[3-(2-Фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]тимин (IVб) получен по методу А, выход 54%, R_f 0.47 (А), т. пл. 167–168°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 316.3 $[M]^+$, 317.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 316.3 ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (2 H, м, H_2'); 1.73 (3 H, с, 5- CH_3); 1.81 (2 H, т, J 7.5, H_3'); 3.58 (2 H, т, J 7.16, H_1'); [3.66; 3.96] (2 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 7.29–7.38 (5 H, м, Ph); 7.46 (1 H, с, H_6); 11.10 (1 H, с, H_1). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 11.80 (5- CH_3); 23.09 (C_2'); 36.73 (C_3'); 47.20 (C_1'); 64.20 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 108.42 (C_5); 109.29 (C_4'); [125.30 (2 C); 127.80; 128.10 (2 C); 142.30] (Ph); 141.39 (C_6); 150.80 (C_2); 164.23 (C_4).

1,3-Бис[3-(2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]тимин (Vб) получен по методу А, выход 22%, R_f 0.87 (А), масло. УФ-спектр, pH 1: 273 (7600); pH 7: 273 (7600); pH 14: 273 (7600). Масс-спектр: m/z 506.6 $[M]^+$, 507.6 $[M + H]^+$. Рассчитана M 506.6 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): [1.52; 1.61] (2 H \times 2, 2м, H_2' и H_2''); 1.77 (3 H, с, 5- CH_3); 1.83 (4 H, м, H_3' и H_3''); 3.66 (2 H, т, J 6.88, H_1'); [3.66; 3.95] (4 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.77 (2 H, т, J 6.88, H_1''); 7.37 (10 H, м, Ph); 7.50 (1 H, с, H_6). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 12.49 (5- CH_3); 21.70 (C_2'); 22.96 (C_2''); 36.68 (C_3'); 37.37 (C_3''); 40.40 (C_1'); 48.36 (C_1''); 64.18 (4 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 107.6 (C_5); 109.29 (C_4'); 109.35 (C_4''); [125.29 (4 C); 127.70; 127.78; 128.03 (2 C); 128.07 (2 C); 142.29; 142.40] (C_6H_5); 139.92 (C_6); 150.69 (C_2); 162.99 (C_4).

1-[3-(2-Фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]цитозин (IVв) получен по методу В, выход 31%, R_f 0.19 (В), т. пл. 230–231°C (этанол). Масс-спектр: m/z 301.3 $[M]^+$, 302.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 301.3 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$). ^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 1.57 (2 H, м, H_2'); 1.80 (2 H, т, J 7.5, H_3'); 3.60 (2 H, т, J 7.16, H_1'); [3.67; 3.97] (2 H \times 2, 2м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 5.61 (1 H, д, J 7.16, H_5); 6.83 (2 H, уш.с, 4- NH_2); 7.27–7.38 (5 H, м, Ph); 7.48 (1 H, д, J 7.16, H_6). ^{13}C -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): 23.34 (C_2'); 36.92 (C_3'); 48.54 (C_1'); 64.21 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 93.05 (C_5); 109.41 (C_4'); [125.30 (2 C);

127.73; 128.06 (2 C); 142.42 (Ph); 145.91 (C6); 155.72 (C2); 165.82 (C4).

9-[3-(2-Фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]аденин (IVг) получен по методу А, выход 56%, R_f 0.65 (Д), т. пл. 151–152°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 325.4 $[M]^+$, 326.4 $[M + H]^+$. Рассчитана M 325.4 (C₁₇H₁₉N₅O₂). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.82 (4 H, м, H2' и H3'); [3.64; 3.93] (2 H × 2, 2м, OCH₂CH₂O); 4.13 (2 H, т, *J* 7.16, H1'); 7.19 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.25–7.33 (5 H, м, Ph); 8.08 (1 H, с, H2); 8.28 (1 H, с, H8). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 24.14 (C2'); 36.87 (C3'); 42.78 (C1'); 64.12 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.29 (C4'); 118.74 (C5); [125.21 (2 C); 127.70; 127.99 (2 C); 142.17] (Ph); 140.73 (C8); 149.45 (C4); 152.31 (C2); 155.89 (C6).

По методу В выход 29%. Физико-химические характеристики идентичны характеристикам соединения, полученного по методу А.

9-[3-(2-Фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]гипоксантин (IVе) получен по методу А, выход 29%, R_f 0.27 (Б), т. пл. 212–213°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 326.3 $[M]^+$, 327.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 326.3 (C₁₇H₁₈N₄O₃). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.74–1.85 (4 H, м, H2' и H3'); [3.64; 3.94] (2 H × 2, 2м, OCH₂CH₂O); 4.30 (2 H, т, *J* 6.84, H1'); 7.25–7.35 (5 H, м, Ph); 7.95 (1 H, с, H2); 8.18 (1 H, с, H8); 12.26 (1 H, с, H1). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 24.33 (C2'); 36.78 (C3'); 46.24 (C1'); 64.18 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.21 (C4'); 114.77 (C5); [125.24 (2 C); 127.78; 128.07 (2 C); 142.22] (Ph); 140.22 (C8); 145.40 (C2); 148.29 (C4); 154.24 (C6).

N²-(2-Метилпропионил)-9-[3-(2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]гуанин (IVж) получен по методу А, выход 15%, R_f 0.52 (Б), т. пл. 171–172°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 411.5 $[M]^+$, 412.5 $[M + H]^+$. Рассчитана M 411.5 (C₂₁H₂₅N₅O₄). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.10 (6 H, д, *J* 6.84, COCH(CH₃)₂); 1.79 (4 H, м, H2' и H3'); 2.78 (1 H, м, COCH(CH₃)₂); [3.64; 3.94] (2 H × 2, 2м, OCH₂CH₂O); 4.03 (2 H, т, *J* 6.38, H1'); 7.26–7.33 (5 H, м, Ph); 7.93 (1 H, с, H8); 11.94 (2 H, уш.с, H1 и 2-NH). ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 18.84 (2 C, COCH(CH₃)₂); 24.23 (C2'); 34.66 (COCH(CH₃)₂); 36.79 (C3'); 43.04 (C1'); 64.20 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.17 (C4'); 120.10 (C5); [125.26 (2 C); 127.81; 128.10 (2 C); 142.15] (Ph); 139.75 (C8); 147.79 (C4); 148.52 (C2); 154.88 (C6); 180.13 (COCH(CH₃)₂).

N²-(2-Метилпропионил)-7-[3-(2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]гуанин (IVз) получен по методу А, выход 10%, R_f 0.46 (Б), т. пл. 215–216°C (EtOAc/октан). Масс-спектр: m/z 411.5 $[M]^+$, 412.5 $[M + H]^+$. Рассчитана M 411.5 (C₂₁H₂₅N₅O₄). ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆): 1.11 (6 H, д, *J* 6.84, COCH(CH₃)₂); 1.73–1.83 (4 H, м, H2' и H3'); 2.74 (1 H, м, COCH(CH₃)₂); [3.64; 3.94] (2 H × 2, 2м, OCH₂CH₂O); 4.25 (2 H, т, *J* 6.84, H1'); 7.25–7.33 (5 H, м, Ph); 8.11 (1 H, с, H8); 11.75 (2 H, уш.с, H1 и 2-NH); ¹³C-ЯМР (DMSO-*d*₆): 18.85 (2 C, COCH(CH₃)₂); 25.17 (C2'); 34.69 (C3'); 36.47 (COCH(CH₃)₂); 46.16 (C1'); 64.19

(2 C, OCH₂CH₂O); 109.22 (C4'); 111.17 (C5); [125.25 (2 C); 127.76; 128.07 (2 C); 142.24] (Ph); 144.24 (C8); 147.00 (C4); 152.46 (C2); 157.26 (C6); 179.91 (COCH(CH₃)₂).

Удаление 1,3-диоксолановой защитной группы, получение производных (VIa)–(VIz).

(Метод С). К 3 ммоль производного (IVa)–(IVe) прибавляли 15 мл лед. AcOH и 15 мл воды, реакционную массу кипятили 30 мин. Растворители удаляли в вакууме. Остаток перемешивали с 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали ~10 мл воды и 5 мл холодного этанола.

1-(4-Оксо-4-фенилбутил)урацил (VIa) получен по методу С с выходом 98%, R_f 0.78 (Б), т. пл. 165–166°C (этанол). УФ-спектр, pH 1: 251 (14000); pH 7: 249 (13100); pH 14: 249 (12800). Масс-спектр: m/z 258.3 $[M]^+$, 259.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 258.3 (C₁₄H₁₄N₂O₃).

1-(4-Оксо-4-фенилбутил)тимин (VIб) получен по методу С с выходом 97%, R_f 0.47 (А), т. пл. 182–183°C (этанол). УФ-спектр, pH 1: 249 (12500), 272 (8700) (плечо); pH 7: 249 (12500), 272 (8700) (плечо); pH 14: 249 (12200), 272 (7200) (плечо). Масс-спектр: m/z 272.3 $[M]^+$, 273.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 272.3 (C₁₅H₁₆N₂O₃).

1-(4-Оксо-4-фенилбутил)цитозин (VIв) получен по методу С с выходом 99%, R_f 0.19 (В), т. пл. 232°C разл. (этанол). УФ-спектр, pH 1: 247 (11200), 283 (11300); pH 7: 245 (13700), 274 (8000) (плечо); pH 14: 245 (13700), 274 (8000) (плечо). Масс-спектр: m/z 257.3 $[M]^+$, 258.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 257.3 (C₁₄H₁₅N₃O₂).

9-(4-Оксо-4-фенилбутил)аденин (VIг) получен по методу С с выходом 96%, R_f 0.65 (Д), т. пл. 220–221°C (этанол). УФ-спектр, pH 1: 253 (18600); pH 7: 253 (18600); pH 14: 253 (18600). Масс-спектр: m/z 281.3 $[M]^+$, 282.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 281.3 (C₁₅H₁₅N₅O).

3-(4-Оксо-4-фенилбутил)аденин (VIд) получен при очистке вещества (IVд) на колонке с Dowex 50 × 8 (H⁺-форма). Фракцию, содержащую соединение (IVд), полученное по методу А, в 30 мл EtOH наносили на колонку с Dowex. Колонку промывали: EtOH; H₂O; 5% раствором аммиака. Целевое производное (VIд) элюировали EtOH; растворитель удаляли в вакууме, а остаток кристаллизовали из смеси EtOAc–октан 5 : 1. Выход 6%, R_f 0.45 (Д), т. пл. 210°C, разл. УФ-спектр, pH 1: 249 (13300)–278 (14300) (плато); pH 7: 249 (12100)–275 (11700) (плато); pH 14: 249 (11700)–275 (10900) (плато). Масс-спектр: m/z 281.3 $[M]^+$, 282.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 281.3 (C₁₅H₁₅N₅O).

9-(4-Оксо-4-фенилбутил)гипоксантин (VIе) получен по методу С с выходом 98%, R_f 0.17 (Б), т. пл. 225°C (этанол), разл. УФ-спектр, pH 1: 248 (14000); pH 7: 248 (16600); pH 14: 248 (13000).

Масс-спектр: m/z 282.3 $[M]^+$, 283.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 282.3 ($C_{15}H_{14}N_4O_2$).

Удаление изобутироильной группы в производных гуанина (метод D). К раствору 0.33 г (0.8 ммоль) защищенного производного гуанина (IVж) или (IVз) в 9 мл спирта и 1.5 мл воды добавляли 0.23 мл (1.6 ммоль) триэтиламина, полученный раствор кипятили, ход реакции контролировали ТСХ. Через 16 ч горячий раствор фильтровали, растворители и триэтиламин упаривали в вакууме. Полученные производные использовали далее без дополнительной очистки.

9-(4-Оксо-4-фенилбутил)гуанин (VIж) получен из соединения (IVж) при последовательном использовании методов D, C с выходом 73%, R_f 0.25 (Г), т. пл. 255–256°C (этанол). УФ-спектр, рН 1: 250 (18900), 279 (7500) (плечо); рН 7: 249 (19500), 272 (8800) (плечо); рН 14: 248 (19500), 271 (10500) (плечо). Масс-спектр: m/z 297.3 $[M]^+$, 298.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 297.3 ($C_{15}H_{15}N_5O_2$).

7-(4-Оксо-4-фенилбутил)гуанин (VIз) получен из соединения (IVз) при последовательном использовании методов D, C с последующей очисткой колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 46%, R_f 0.36 (Г). УФ-спектр, рН 1: 248 (24400), 279 (8200) (плечо); рН 7: 245 (15800), 285 (7200); рН 14: 243 (16900), 283 (7100). Масс-спектр: m/z 297.3 $[M]^+$, 298.3 $[M + H]^+$. Рассчитана M 297.3 ($C_{15}H_{15}N_5O_2$).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарны А.Р. Хомутову за плодотворное обсуждение полученных результатов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-04-49224).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крицын А.М., Вепсалайнен Й., Комиссаров В.В. // Биоорган. химия. 2005. Т. 31. С. 288–294.
2. Hodge R.A.V. // Antivir. Chem. Chemother. 1993. V. 4. P. 67–71.
3. Darby G. // Antivir. Chem. Chemother. 1995. V. 6. P. 54–59.
4. De Clercq E. // Rev. Med. Virol. 1995. V. 5. P. 149–157.
5. Perry C.M., Faulds D. // Drugs. 1996. V. 52. P. 754–772.
6. Крицын А.М., Флорентьев В.Л. // Биоорган. химия. 1977. Т. 3. С. 149–171.
7. Phadtare S., Zemlicka J. // J. Am. Chem. Soc. 1989. V. 111. P. 5925–5931.
8. Ashton W.T., Meurer L.C., Tolman R.L., Karkas J.D., Liou R., Perry H.C., Czelusniak S.M., Klein R.J. // Nucleosides Nucleotides. 1989. V. 8. P. 1157–1158.
9. Brinbaum K.B., Johnsson N.G., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1987. V. 6. P. 775–783.
10. Brinbaum K.B., Stolarski R., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 1359–1377.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2000. Т. 1. С. 75–80.
12. Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Пер. с нем. М.: Мир, 1999.
13. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Невинский Г.А. // Биоорган. химия. 2000. Т. 26. С. 735–742.
14. Meszarosova K., Holy A., Musojidkova M. // Coll. Czech. Chem. Commun. 2000. V. 65. P. 1109–1125.

Polymethylene Derivatives of Nucleic Bases with ω -Functional Groups: V. Pyrimidine- and Purine-Containing γ -Butyrophenones

A. M. Kritzyn[#] and V. V. Komissarov

[#]Fax: +7 (095) 135-1405; e-mail: amk@eimb.ru
Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

New polymethylene derivatives of nucleic bases containing a keto function in the ω -position were synthesized by alkylation of nucleic bases with 2-(3-chloropropyl)-2-phenyl-1,3-dioxolane and the subsequent deblocking of the keto group; their physicochemical properties were studied. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: alkylation, butyrophenones, nucleosides, polymethylene analogues