

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 8-АЗАПУРИНОВ

А. В. АДАМОВ, Н. А. НАМ, О. Г. РОДИН

(Кафедра органической химии)

С целью поиска новых биологически активных соединений был синтезирован ряд триазоло[4,5-с]пиримидинов, замещённых в положении 7.

В последнее время в синтетической химии большое внимание уделяется получению аналогов известных природных азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов на основе пиримидинов и пуринов. Интерес к таким структурам обусловлен широким спектром биологической активности. Развитие новых методов биологического тестирования соединений позволило обнаружить антиаллергическую [4], антимикробную и антивирусную активность [3, 5], а также ингибирующую способность связывания аденозин рецепторов [1].

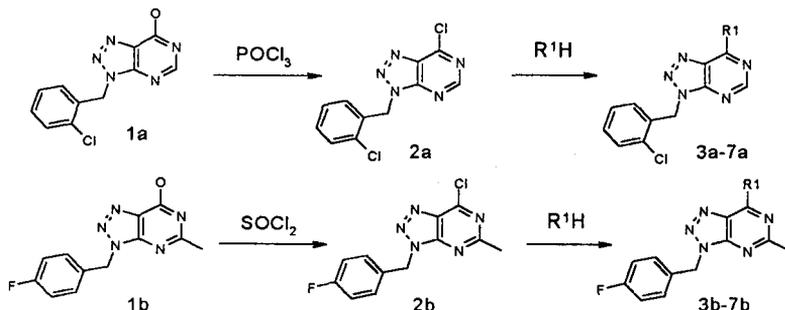
С этой целью были отработаны методики получения 7-хлорзамещённых-8-азапуринов (1,2,3-триазоло[4,5-с]пиримидинов), а также был предложен способ модификации 7-го положения 8-азапуринового цикла путем замещения хлора в 7-м положении различными нуклеофилами (схема).

Проведена оптимизация условий для замещения хлора различными

O-, S-, C- и N- нуклеофилами. Выделен и охарактеризован ряд целевых продуктов, ранее не описанных в литературе (отсутствуют в электронных базах MDDR, ACD, Belstein).

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли в запаянном капилляре на приборе «Gallenkamp», Sanyo, UK. ПМР спектры всех синтезированных соединений записаны в ДМСО-сД на приборе «Mercury», Varian, USA. Рабочая частота 400MHz. Масс-спектры получены на спектрометре «Surveyor MSQ», Thermo Finnigan, USA; колонка Waters Xterra MS Cl 8, 2.1x30mm. Детектор: фотодиодная матрица (PDA), 190-800 нм. Аналитические ТСХ осуществляли на пластинках Sorbfil UV-254, зернение 5-17 мкм, алюминиевая подложка. При этом использовали элюенты: этилацетат-гексан 1:4; этилацетат-этанол 10:1; дихлорметан-этилацетат 10:1. Препара-



Синтез новых 7-замещённых 8-азапуринов

тивную хроматографию проводили на колонках с силикагелем (зернение 40/100 мкм). Исходные соединения 3-(2-хлорбензил)-7-гидрокси-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиримидин (1а) и 3-(4-фторбензил)-5-метил-7-гидрокси-1,2,3-триазоло[4,5-с]пиримидин (1б) были синтезированы по методике, предложенной авторами [2].

3-(2-Хлорбензил)-7-хлор-1,2,3-триазоло[4,5-(1)пиримидин (2а). 8-Азапурин-7-он (1а) (2,62 г, 10 ммоль) растворяют в 25 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора и нагревают с дефлегматором при перемешивании в течение 5-6 ч (100°C). Хлорокись отгоняют при пониженном давлении, остаток выливают на лед и экстрагируют двумя порциями дихлорметана. Раствор сушат над сульфатом натрия, упаривают, остаток наносят на силикагель 40:100 и очищают методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан-этилацетат 10:1). Выделено 1,70 г хроматографически чистого продукта, выход 65%.

3-(4-Фторбензил)-5-метил-7-хлор-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (2б). 8-Азапурин-7-он (2,59 г, 10 ммоль) (1б) суспензируют в 25 мл хлористого тионила, добавляют каталитические количества диметилформамида и кипятят при перемешивании с обратным холодильником в течение 5 ч. Тионил упаривают при пониженном давлении, затем добавляют 10 мл толуола и отгоняют остаток хлористого тионила. Полученное масло растворяют в дихлорметане и очищают методом флэш-хроматографии. Получено 2,36 г (91%) хроматографически чистого вещества. Соединения крайне неустойчивы, быстро гидролизуются в присутствии влаги. При снятии ПМР спектров регистрируются сигналы ОН-группы, LC-MS также указывает на наличие 8-азапурин-7-она. Чистоту продуктов контролировали методом ТСХ. Полученные полупродукты (2а) и (2б) немедленно

использовали в следующей стадии.

3-(2-Хлорбензил)-7-фениламино-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (4а) (общая методика). 7-Хлор-8-азапурин (2а) (280 мг, 1 ммоль) растворяют в безводном этаноле, добавляют 250 мг триэтиламина (2,5 ммоль) и 206 мг анилина (1,1 ммоль). Кипятят 2 ч с дефлегматором, контроль реакции ведут по ТСХ. По окончании реакции спирт упаривают и разбавляют водой. Прозрачный раствор оставляют в холодильнике. Выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из этанола. Выделено 260 мг целевого продукта (78%). Т.пл. 220-221°C. Масс-спектр m/z (%): 335 (МН⁺, 100%), 337(МН⁺, 28%). ПМР спектр, 8 (м.д.): 5,7 (2Н, с); 7,1 (1Н, т); 7,2 (1Н, т); 7,25 (4Н, м); 7,55 (1Н, д); 7,9 (2Н, д); 8,45 (1Н, с); 10,8 (1Н, уш.с.).

3-(2-Хлорбензил)-7-М-пирролидино-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (5а). Синтез проводили по аналогичной методике. Выделено 260 мг целевого продукта (78%). Т.пл. 144-145°C. Масс-спектр m/z (%): 315 (МН⁺, 100%), 317 (МН⁺, 30%). ПМР спектр 8 (м.д.): 1,9 (2Н, м); 2,1 (2Н, м); 3,7 (2Н, т); 4,1 (2Н, т); 5,7 (2Н, с); 7,2 (1Н, д); 7,4 (2Н, м); 7,5 (2Н, д).

3-(2-Хлорбензил)-7-амино-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (6а). 7-Хлор-8-азапурин (2а) (280 мг, 1 ммоль) растворяют в безводном этаноле, добавляют 2мл концентрированного водного раствора аммиака. Кипятят 1,5 ч с дефлегматором, спирт упаривают, выпавший осадок перекристаллизовывают из этанола. Получено 110 мг продукта (42%). Т.пл. 250-251°C. Масс-спектр m/z (%): 261 (МН⁺, 100%), 263 (МН⁺, 32%). ПМР спектр 8 (м.д.): 5,7 (2Н, с, уш.с.); 7,2 (1Н, д); 7,3 (2Н, м); 7,5 (1Н, д); 8,0 (1Н, с); 8,5 (1Н, уш.с.).

3-(2-Хлорбензил)-7-(4-(1-фенил-3-метилпиразол-5-он))-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (7а). К суспензии 36 мг гидрида натрия в без-

водном диметилформамиде (3мл) добавляют 190 мг (1,1ммоль) 1-фенил-3-метилпиразол-5-она. Перемешивают при 50°C в течение 15 мин, порциями добавляют 280 мг соединения (2а). Продолжают перемешивание в течение 4 ч, реакционную смесь разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой до нейтральной среды. Выпавший мелкодисперсный осадок отделяют и перекристаллизовывают из диметилформамида. Получено 230 мг вещества (55%). Т.пл. 141-142°C. Масс-спектр m/z (%): 418 (MH^+ , 100%), 420 (MH^+ , 25%). ПМР спектр 5 (м.д.): 2,2 (3H, c); 6,0 (2H, c); 6,4 (1H, c); 7,2 (1H, т); 7,4 (4H, м); 7,5 (1H, д); 7,6 (2H, д); 8,8 (1H, c).

Ъ-(4-фторбензил)-5-метил-7-изопропоксид-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (4Б). Натрий (0,069г, 3 ммоль) растворяют в изопропанол, добавляют 278 мг (1 ммоль) соединения (2Б). Смесь кипятят 1 ч, спирт упаривают и разбавляют 5 мл воды. Выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси изопропанол-гексан. Получено 0,230 г вещества (76%). Т.пл. 104-105°C. Масс-спектр m/z (%): 302 (MH^+ , 100%), ПМР спектр 5 (м.д.): 1,5 (6H, д, 7,5Hz); 2,6 (3H, c); 5,7 (1H, м); 5,9 (2H, c); 7,1 (2H, м); 7,4 (2H, м).

3-(4-Фторбензил)-5-метил-7-тио-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (5Ъ). К раствору 370 мг (5 ммоль) гидрата гидросульфида натрия в 10 мл этанола порциями прибавляют 278 мг (1 ммоль) соединения (2Б). Реакционную смесь кипятят в течение 2 ч, упаривают до объема 1 мл и разбавляют 5 мл воды. Подкисляют разбавленной соляной кислотой, выпавший осадок отделяют и перекристаллизовывают из этанола. Получено

0,185 г вещества (67%). Т.пл. 180-181°C. Масс-спектр m/z (%): 276 (MH^+ , 100%), ПМР спектр 8 (м.д.): 2,45 (3H, c); 5,8 (2H, c); 7,0 (2H, м); 7,3 (2H, м); 14,0 (1H, уш.с.).

3-(4-Фторбензил)-5-метил-7-(4-метоксибензил)-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин (6Б). Натрий (35мг, 1,5ммоль) растворяют в изопропанол, добавляют 4-метокситиофенол (154 мг, 1,1 ммоль) и соединение (2Б) (278мг, 1ммоль). Смесь кипятят 1 ч, спирт упаривают и добавляют 5 мл воды. Выпавший осадок перекристаллизовывают из этанола. Получено 260 мг (68%) вещества. Т.пл. 143-144°C. Масс-спектр m/z (%): 382 (MH^+ , 100%), ПМР спектр 8 (м.д.): 2,4 (3H, c); 3,8 (3H, c); 5,8 (2H, c); 7,0 (2H, c); 7,1 (2H, м); 7,4 (2H, м); 7,6 (2H, м).

3-(4-Фторбензил)-5-метил-7-циклопропилметиламино-1,2,3-триазоло[4,5-й]пиримидин (7Б). Замещение проводили по общей методике. Получено 196 мг (63%). Т.пл. 168-169°C. Масс-спектр m/z (%): 313 (MH^+ , 100%). ПМР спектр 8 (м.д.): 0,4 (2H, м); 0,5 (2H, м); 1,1 (1H, м); 3,6 (2H, суперпозиция 2с, уш.с.); 5,6 (2H, c); 7,1 (2H, м); 7,5 (2H, м); 8,6 (1H, суперпозиция 2с, уш.с.).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Betty L., Biagi G., Livi O., Scartoni V.** — J. Med. Chem., 1998, 41, 668. — 2. **Biagi G., Giorgi I., Livi O., Scartoni V.** — J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1351. — 3. **Biagi G., Franchi M., Giorgi I., Livi O., Scartoni V.** — J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 39. — 4. **Da Settimo A., Livi O., Ferrarini P., Primofiore G.** — Farmaco, 1978, 35, 298. — 5. **Yokoyama M., Nakao E., Sujino K.** — Heterocycles, 1990, v. 31, 9, 1669.

**Статья поступила
6 февраля 2004 г.**

SUMMARY

In order to find new biologically active compounds a number of triazolo[4,5-d]pyrimidin substituted in 7 position were synthesized.