



УДК 547.857.7

СИНТЕЗ  $\omega$ -ЗАМЕЩЕННЫХ 9-ПЕНТИЛАДЕНИНОВ  
И 9-(1'-МЕТИЛЕНОКСИ-2'-ХЛОРЕТИЛ)АДЕНИНА

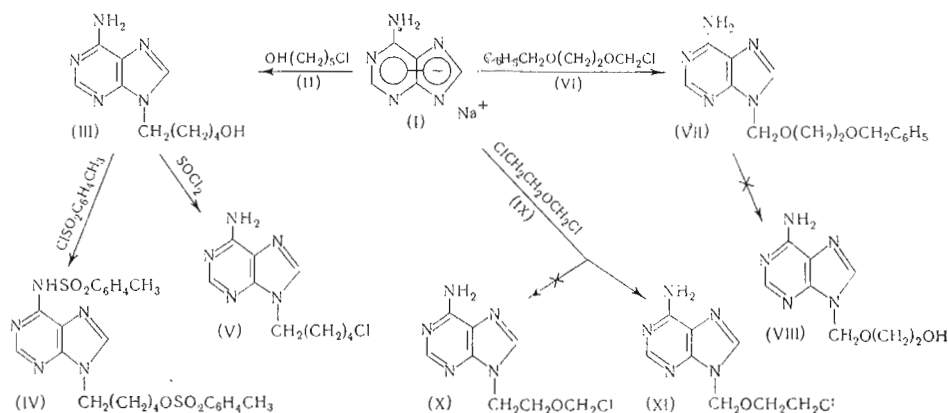
Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Дрижова С. Ю.,  
Замуренко В. А., Торосян Ж. К., Юркевич А. М.

Всесоюзный научис-исследовательский витаминный институт, Москва

Синтезированы 9-замещенные аденины: 9-(1'-метиленокси-2'-хлорэтил)аденин, 9-( $\omega$ -хлорпентил)аденин и 6-экзо-N-тозил-9-( $\omega$ -О-тозилпентил)аденин и доказано их строение с использованием УФ-, ИК- и масс-спектрометрии.

Исходными веществами в синтезе (9-аденилил)алкилкобаламинов\* явились 9-замещенные аденины: 6-экзо-N-тозил-9-( $\omega$ -О-тозилпентил)аденин (IV), 9-( $\omega$ -хлорпентил)аденин (V) и 9-(1'-метиленокси-2'-хлорэтил)аденин (XI), синтезу и доказательству строения которых посвящено настоящее сообщение.

Для получения 9-замещенных аденинов мы использовали конденсацию натриевой соли аденина (I) с соответствующими алкилирующими агентами [2].



В качестве такового в синтезе 9-( $\omega$ -оксилпентил)аденина (III) был применен 5-хлорпентанол-1\*\* [3] (II). Соединение (III) является исходным в

\* Синтез (9-аденилил)алкилкобаламинов описан в предыдущей статье [1].

\*\* Авторы благодарят В. Б. Мочалина (Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова) за любезно представленный 5-хлорпентанол-1.

УФ-спектры 9-N-замещенных аденинов

Соединение	1 н. HCl в 95%-ном этаноле		95%-ный этанол		0,1 н. NaOH в 95%-ном этаноле	
	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$
(VII)	257		259	16,0	259	
(XI)	256	14,9	258	14,7	258	15,0
(III)	258	15,0	261	14,8	261	15,3
(V)	259	14,8	261	14,3	261	15,2
(IV)	243	50,1	236	41,7	267	27,1
			253	31,7		
			273—275 (плечо)			

в синтезе  $\omega$ -замещенных 9-пентиладенинов: 6-экто-N-тозил-9-( $\omega$ -O-тозилпентил)аденина (IV) и 9-( $\omega$ -хлорпентил)аденина (V). Ранее [4] соединение (III) было получено путем алкилирования 5-хлорамилацетатом с последующим гидролизом образующейся 9-( $\omega$ -ацетоксиамил)аденина. Несмотря на то, что среди полученных нами соединений 9-алкиладенины (III), (V) и (VII) синтезированы ранее [2, 4, 5, 13], в литературе отсутствовали какие-либо данные, характеризующие их свойства и подтверждающие их строение.

Для доказательства строения полученных соединений (III) — (V), (VII) и (XI) нами были использованы физико-химические методы (УФ-, ИК- и масс-спектрометрия). Соединение (III), а также соединения (V), (VII) и (XI), строение которых будет обсуждаться ниже, имеют УФ-спектры, в которых отсутствует батохромное смещение максимумов поглощения при pH 12 (табл. 1), это характерно для производных аденина, имеющих заместители в 9-м положении пуринового ядра [5,6,7].

В ИК-спектре соединения (III) имеются полосы в области 1205—1255  $\text{см}^{-1}$ , отсутствующие в спектре исходного аденина и характеризующие колебания полиметиленовой цепочки [8]. Полосы в области 1060—1075  $\text{см}^{-1}$  относятся к колебаниям C—O—H группировки. Структура вещества (III) подтверждена также данными масс-спектрометрии (табл. 2).

Ковард и соавт. [4] сообщили о неудачной попытке синтеза 9-( $\omega$ -O-тозилпентил)аденина, исходя из 9-( $\omega$ -оксипентил)-аденина (III). Мы провели тозилрование вещества (III) и выделили соединение (IV), которое по своей хроматографической подвижности и по спектральным характеристикам отличалось от исходного. Полученное вещество содержало серу и азот (качественные реакции на серу и азот по Лассеню). Электронейтральность полученного вещества при электрофорезе в кислых системах позволила предположить замещение также и во экзоциклической аминогруппе. Подобное замещение аналогично реакциям арилсульфонирования по экзоциклической аминогруппе аденина при действии таких реагентов, как *m*-ацетиламинобензилсульфохлорид и *n*-нитробензилсульфохлорид, наблюдаемым в близких условиях [9,10].

УФ-спектр соединения (IV) отличается от спектров других 9-замещенных аденинов (см. рисунок и табл. 1). Это объясняется, по-видимому, введением тозильной группировки, которая приводит к появлению второго максимума в области более низких значений длин волн [11]. Как следует из рассмотрения модели Драйдинга, пространственная структура соединения (IV) делает возможными внутримолекулярные взаимодействия бензольных колец с пуриновым, что, безусловно, может влиять на спектр поглощения. В щелочной среде соединение (IV) лабильно, и спектр его становится подобным спектру аденина при pH 12 ( $\lambda_{\text{макс}}$  267 нм) (см. табл. 1). Образование аденина при гидролизе соединения (IV) в щелочных усло-

Относительная интенсивность пиков ионов ( $I$ ), образующихся при фрагментации боковой цепи соединений (VII), (III), (V), (IV), % от  $I_{\text{макс}}$

(VII)			(III)		
ионы	$m/e$	$I$	ионы	$m/e$	$I$
$M^+$	299	2,7	$M^+$	221	29,8
$[M-C_3H_7O_2]^+$	224	11,8	$[M-OH]^+$	204	21,7
$[M-C_7H_7]^+$	208	12,3	$[M-CH_3O]^+$	190	48,9
$[M-C_7H_6O]^+$	193	28,7	$[M-C_2H_5O]^+$	176	19,3
$[M-C_6H_{11}O]^+$	164	78,5	$[M-C_3H_7O]^+$	162	21,5
$[M-C_9H_{11}O_2]^+$	148	31,2	$[M-C_4H_9O]^+$	148	1,0
$M-C_{10}H_{14}O_2]^+$	135	16,5	$[M-C_5H_{10}O]^+$	135	67,8

Таблица 2 (продолжение)

(V)			(IV)		
ионы	$m/e$	$I$	ионы	$m/e$	$I$
$M^+$	227	8,9	$M^+$	529	—
$[M-CCl]^+$	192	48,5	$[M-C_{12}H_{16}O_3S]^+$	289	30,4
$[M-CHCl]^+$	178	1,4	$[M-C_{12}H_{16}S-O_2S]^+$	225	66,9
$[M-C_2H_4Cl]^+$	164	21,8	$[M-C_9H_{10}O_3S]^+$	198	7,4
$[M-C_2H_4OCl]^+$	148	100	$[M-C_8H_7O_3S]^+$	183	7,2
$[M-C_3H_5OCl]^+$	135	15,9	$[M-C_7H_7O_2S]^+$	155	13,9
			$[M-C_{10}H_{22}O_5S]^+$	135	13,1
			$[M-C_7H_8O]^+$	108	7,9

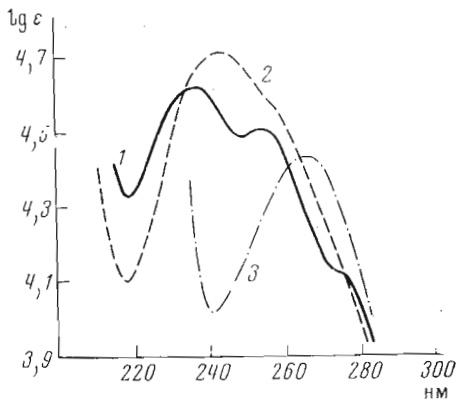
виях доказано хроматографически и спектрофотометрически сравнением с аденином.

В ИК-спектре соединения (IV) наряду с полосами поглощения, характерными для адениновой части молекулы, появляются полосы валентных колебаний  $\nu_{SO_2}$ -группы в области  $1150-1200 \text{ см}^{-1}$  и  $1380 \text{ см}^{-1}$ . О введении в структуру молекулы  $n$ -замещенного ароматического ядра свидетельствует полоса поглощения при  $1810 \text{ см}^{-1}$ . Полосы валентных колебаний  $\nu_{S-N}$  в области  $900 \text{ см}^{-1}$  [12] подтверждают замещение по экзоциклической аминогруппе. Исчезновение полос валентных колебаний  $\nu_{C-O-H}$  в области  $1060-1075 \text{ см}^{-1}$  свидетельствует о замещении по гидроксильной группе, вероятно, в результате введения тозилной группировки. Наличие тозилной группировки в  $\omega$ -положении соединения (IV) подтвердила также реакция его с нуклеофильным  $Co(I)$ -кобаламином. Одним из полученных в результате этой реакции соединений был  $\omega$ -(9-аденилил) пентилкобаламин, идентичный соединению, полученному встречным синтезом — реакцией алкилирования  $Co(I)$ -кобаламина 9-( $\omega$ -хлорпентил)аденином (V). Масс-спектр соединения (IV) также подтверждает его структуру (см. табл. 2).

9-( $\omega$ -Хлорпентил)аденин (V) был получен взаимодействием 9-( $\omega$ -окси-пентил)аденина (III) с тионилхлоридом [4, 5]. О синтезе хлорпроизводного (V) методом прямого алкилирования натриевой соли аденина избытком 5-бром-1-хлорпентанола было сообщено в работе [2]. Соединение (V), полученное нами, не отличалось по физическим константам и хроматографической подвижности от соответствующего соединения, описанного ранее, и было дополнительно охарактеризовано УФ-спектрами при различных значениях pH (см. табл. 1).

Синтез 9-(1'-метиленокси-2'-бензилокси)аденина (VII) путем конденсации 1'-бензилокси-2'-хлорметоксиэтана (VI) с 6-хлорпурином и последую-

щего аминирования полученного продукта метанольным раствором аммиака описан в работе [13]. Мы применили метод прямого алкилирования натриевой соли аденина (V) [2], что привело к повышению выхода искомого соединения (VII). Однако мы не смогли воспроизвести следующую стадию — гидролиз бензильной группы ни с катализатором 5%-Pd/C, описанный ранее [13], ни с другими катализаторами (Pd-чернь в уксусной кислоте и метиловом спирте и катализатор Адамса (PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O) в метиловом спирте). При реакции в присутствии Pd-черни в метиловом спирте наблюдалось



УФ-спектры 6-экто-N-тозил-9-(ω-О-тозилпентил) аденина (IV) в спирте (1), в кислоте (рН1) (2) и в щелочи (рН 12) (3)

частичное расщепление соединения (VII), о чем судили по образованию аденина. В остальных случаях было выделено исходное вещество (VII).

Для получения 9-(1'-метиленокси-2'-хлорэтил)аденина (XI) мы использовали в качестве алкилирующего агента хлорметил-2-хлорэтиловый эфир [14] (IX). Поскольку алкилирующий агент (IX) имеет два реакционноспособных атома хлора, можно было предположить образование второго вещества, имеющего структуру (X). Однако в результате реакции было выделено единственное соединение, что было доказано данными хроматографии в различных системах растворителей и электрофореза (см. «Экспериментальную часть»).

Масс-спектрометрия соединения (XI) однозначно установила строение алкильной цепочки, фрагментация которой подобна фрагментации цепочки в соединении (VII). Ионы характеристичных пиков, показывающих отщепление соответствующих фрагментов с разрывом боковой цепи, приведены в табл. 2

### Экспериментальная часть

Хроматографирование продуктов реакции проводили на бумаге FN-11 в следующих системах растворителей: А — изопропиловый спирт — 25%-ный аммиак — вода, 85:1,3:15; Б — *n*-бутиловый спирт — ледяная уксусная кислота — вода, 4:1:5; В — изопропиловый спирт — 25%-ный аммиак — вода, 7:1:2. Для хроматографирования полученных соединений в тонком слое на пластинках силуфол UV<sub>254</sub> использовали следующие системы растворителей: Г — ацетон — вода, 1:1; Д — метиловый спирт — вода, 4:1; Е — хлороформ — метиловый спирт, 3:1; Ж — этиловый спирт — вода, 4:1. Электрофорез проводили в приборе УЭФ (СССР) в 1 н. уксусной кислоте при градиенте потенциала 16 В/см. Спектры в УФ-области снимали на регистрирующем спектрофотометре «Hitachi» M-124 (Япония). ИК-спектры снимали на спектрофотометре UR-10 в вазелиновом масле. Масс-спектры снимали на приборе IMS-01-SG-2 (Япония), температура ионизационной камеры 130°, ионизирующее напряжение 75 эВ.

9-(ω-Окспентил)аденин (III). Смесь 1 г аденина и 0,2 г гидроксида натрия в 12 мл безводного *N,N*-диметилформамида перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем к перемешиваемой суспензии прибавляли по каплям 1,22 г 5-хлорпентанола [3] в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали при нагревании (~40°) 3 ч и оставляли при комнатной температуре на ночь. Осадок непрореагировавшего аденина отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха, промывали небольшим количеством эфира и дважды перекристаллизовывали из 95%-ного этилового спирта. Получа-

ли 0,64 г 9-( $\omega$ -оксипентил)аденина (III). Выход (50,0%). Т. пл. 186—187°. Вычислено, %: С 54,27; Н 6,83; N 31,65.  $C_{10}H_{15}N_5O$ . Найдено, %: С 53,80; Н 6,86; N 31,25.  $R_f$  0,78 (А); 0,45 (Ж).

6-Экзо-N-тозил-9-( $\omega$ -О-тозилпентил)аденин (IV). Суспензию 1 г 9-( $\omega$ -оксипентил)аденина (III) в 20 мл сухого пиридина охлаждали до 0° и добавляли 0,6 г *n*-толуолсульфохлорида. Смесь перемешивали в течение 5 ч при 0°, оставляли на ночь в холодильнике при 3°, после чего выливали в охлажденный ( $\sim 10^\circ$ ) раствор  $NaHCO_3$  (40 мл) и экстрагировали охлажденным хлороформом. Хлороформные экстракты промывали охлажденным раствором бикарбоната натрия и холодной водой, сушили над сульфатом магния двое суток, отфильтровывали, остаток промывали хлороформом. Фильтрат упаривали в вакууме до сиропообразного состояния, добавляли абс. этанол и упаривали снова. Операцию повторяли несколько раз. Образующиеся кристаллы отфильтровывали. Выход 6-экзо-N-тозил-9-( $\omega$ -О-тозилпентил)аденина (IV) 0,24 г (10%). Т. пл. 201—202°.  $R_f$  0,86 (А). При электрофорезе в 1 н. уксусной кислоте соединение (XII) неподвижно.

9-( $\omega$ -Хлорпентил)аденин (V) [4]. 9-( $\omega$ -Оксипентил)аденин (0,49 г) прибавляли к 15 мл тионилхлорида, и полученную смесь нагревали 30 мин. Избыток тионилхлорида отгоняли на роторном испарителе, и полученный желтый осадок перекристаллизовывали из 95%-ного этилового спирта. Получали 0,29 г (55%) 9-( $\omega$ -хлорпентил)аденина (V). Т. пл. 189—190°. Найдено, %: С 39,0; Н 5,22; Cl 30,1; N 23,21.  $C_{10}H_{14}ClN_5 \cdot 2HCl$ . Вычислено, %: С 38,40; Н 5,12; Cl 30,90; N 22,44.  $R_f$  0,84 (А).

9-(1'-Метиленокси-2'-бензилоксиэтил)аденин (VII). Смесь 2,5 г аденина и 0,5 г гидрида натрия в 30 мл безводного *N,N*-диметилформамида перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. К образующейся белой суспензии натриевой соли аденина при перемешивании прибавляли по каплям 4,26 г 1'-бензилокси-2'-хлорметоксиэтана [13]. Затем реакцию новую смесь перемешивали в течение 20 ч при температуре 40°. По окончании реакции непрореагировавший аденин отфильтровывали, а фильтрат упаривали в вакууме. Полученное маслянистое вещество светло-желтого цвета трижды перекристаллизовывали из 95%-ного этилового спирта и получали 1,42 г (51,4%) 9-(1'-метиленокси-2'-бензилоксиэтил)аденина (VII). Т. пл. 182—183°. Найдено, %: С 58,90; Н 5,65.  $C_{15}H_{17}N_5O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ . Вычислено, %: С 58,75; Н 5,85.  $R_f$  0,87 (А), 0,89 (В); 0,87 (В); 0,58 (Г); 0,46 (Д); 0,64 (Е). ИК-спектр: 1070—1080, 2860  $cm^{-1}$ .

9-(1'-Метиленокси-2'-хлорэтил)аденин (X). К натриевой соли аденина, полученной из 2,5 г аденина, как описано выше, прибавляли по каплям 3,87 г хлорметил-2-хлорэтилового эфира [14] при перемешивании и выдерживали реакцию смесь при 70° 12 ч. По окончании реакции непрореагировавший аденин отфильтровывали и фильтрат упаривали. Маслянистый остаток перекристаллизовывали из 95%-ного этилового спирта и получили 2,09 г (49,15%) 9-(1'-метиленокси-2'-хлорэтил)аденина (X). Т. пл. 197—198°. Найдено, %: С 42,54; Н 4,50; Cl 15,78; N 30,90.  $C_8H_{10}ClN_5O_2$ . Вычислено, %: С 42,17; Н 4,42; Cl 15,78; N 30,90.  $R_f$  0,62 (Г); 0,33 (Е).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Юркевич А. М. (1975) Биоорган. химия, 1, 779—786.
2. Carraway K. L., Huang P. C., Scott T. G. (1968) Synt. Proced. Nucl. Acid. Chem., 1, 3—5.
3. Pattison E. L. M., Howell W. C., McNamara A. J., Schneider J. C., Walker J. F. (1956) J. Org. Chem., 21, 739—747.
4. Coward J. K., Suced W. D. (1972) J. Med. Chem., 15, 381—384.
5. Lister J. H., Timmis C. M. (1960) J. Chem. Soc., 327—331.
6. Daly J. W., Christiansen B. E. (1956) J. Org. Chem., 21, 177—179.
7. Montgomery J. A., Templeir C. (1957) J. Amer. Chem. Soc., 79, 5238—5242.
8. Meikeljohn R. A., Meyer R. J., Aronovic S. M., Schuette H. A., Meloch K. W. (1953) Anal. Chem., 29, 329—334.

9. Berlin E., Sjogren B. (1943) Chemical Abstracts, **37**, 37449.
10. Sjogren B. (1943) C. Zentr., **11**, 2253.
11. Рекунова В. Н., Рудакова И. Н., Юркевич А. М. (1974) *Ж. общ. химии*, **44**, 1182—1187.
12. Hadri D. (1957) J. Chem. Soc., 847—851.
13. Schaeffer H. J., Gurwara S., Vina R., Bittner S. (1974) J. Med. Chem., **14**, 367—369.
14. Farren J. W., Fife H. R., Clark F. E., Garland C. E. (1925) J. Amer. Chem. Soc., **47**, 2419—2423.

Поступила в редакцию \*  
19.XI.1974

THE SYNTHESIS OF  $\omega$ -SUBSTITUTED 9-PENTYLADENINES  
AND 9-(1'-METHYLENEOXY-2'-CHLOROETHYL)ADENINE

POSPELOVA T. A., RUDAKOVA I. P., DRIZHOVA S. Yu.,  
ZAMUREENKO V. A., TOROSYAN Zh. K., YURKEVICH A. M.

*All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow*

9 ( $\omega$ -Chloropentyl)-adenine and 6-exo-N-tosyl-9-( $\omega$ -O-tosylpentyl)-adenine were prepared from 9-( $\omega$ -hydroxypentyl) adenine. 9-(1-Methyleneoxy-2-chloroethyl)-adenine was synthesized by one-step condensation of adenine sodium salt with chloromethyl-2-chloroethyl ether.

---

\* Статья из портфеля редакции «Журнал общей химии»; дата поступления — 24.IX.1974. г.