



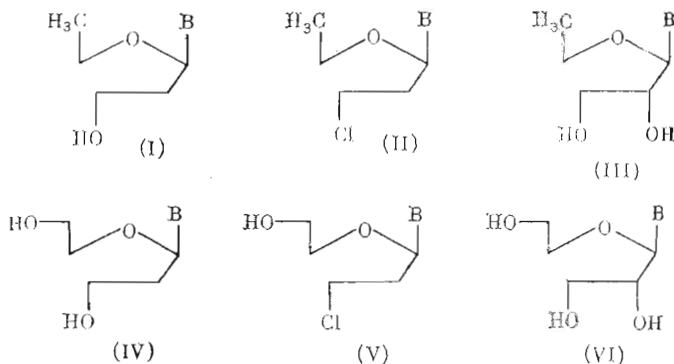
УДК 547.963.3.057

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ
РИБАВИРИНА*Цилевич Т. Л., Кочеткова С. В., Шавелева И. Л.,
Смирнов И. П., Готтих Б. П., Флорентьев В. Л.**Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва*

Конденсацией триметилсилильного производного этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты с соответствующими алкилирующими агентами в присутствии SnCl_4 с последующим аммонолизом получены 1-(1-гидрокси-4-оксагекс-3-ил)-, 1-(1-хлор-4-оксагекс-3-ил)-, 1-(1,2-дигидрокси-4-оксагекс-3-ил)-, 1-(1,6-дигидрокси-4-оксагекс-3-ил)-, 1-(1-хлор-6-гидрокси-4-оксагекс-3-ил)- и 1-(1,2,6-тригидрокси-4-оксагекс-3-ил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, представляющие собой ациклические аналоги рибавирина, в которых фуранозный цикл расщеплен по $\text{C3}'-\text{C4}'$ -связи. Разработаны удобные методы получения алкилирующих агентов.

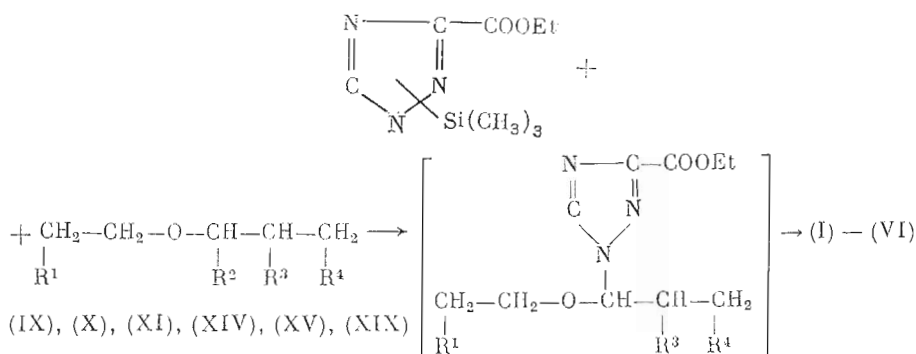
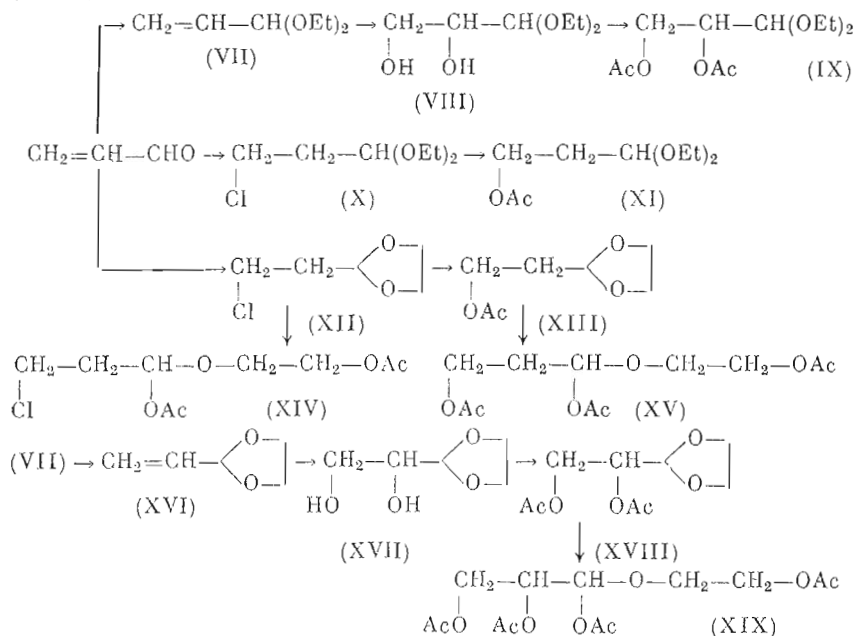
Одной из задач современной биоорганической химии является создание эффективных химиотерапевтических средств для лечения и профилактики вирусных инфекций. Не последнее место среди такого рода соединений занимает рибавирин (рибамидил), 1-(β -D-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид, обладающий широким спектром действия против РНК- и ДНК-содержащих вирусов [1]. Ранее нами было показано [2], что ациклические аналоги рибавирина могут обладать более высокой по сравнению с рибавирином активностью против вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа.

Настоящая работа посвящена синтезу ациклических аналогов рибавирина (I)–(VI), гидроксильный заместитель которых имитирует расщепленный по $\text{C3}'-\text{C4}'$ -связи фуранозный цикл:



Как в предыдущей работе [3], основные усилия были направлены на разработку простых и удобных методов получения алкилирующих агентов. Как видно из схемы, исходным соединением для синтеза всех алкилирующих агентов послужил акролеин. При взаимодействии акролеина с ортомуравьиным эфиром в присутствии NH_4NO_3 образуется ацеталь (VII), который при окислении водным перманганатом калия с последующим ацетилированием был превращен в диэтилацеталь α,β -диацетоксипропионового альдегида (IX). Реакция акролеина с этанолом или этиленгликолем и газообразным HCl приводит к ацеталам β -хлорпропионового альдегида (X) и (XI), галоид которых легко меняется на ацетоксигруппу при нагревании с NaOAc в DMF; при этом образуются аце-

токсиацетали (XI) и (XIII). Размыкание циклических ацеталей (XII) и (XIII) действием Ac_2O в присутствии ZnCl_2 дает алкилирующие агенты (XIV) и (XV). Наконец, тетраацетат (XIX) получали размыканием диоксолана (XVIII). Синтез последнего включал переацетализацию диэтилацетата акролена (VII) с этиленгликолем, последующее окисление винилдиоксолана (XVI) водным перманганатом калия и ацетилирование гликоля (XVII).



Ациклические аналоги рибавирина (I)–(VI) получали конденсацией триметилсилильного производного этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты с реагентами (IX)–(XI), (XIV), (XV) и (XIX) в присутствии SnCl_4 в ацетонитриле. Промежуточно образующиеся защищенные производные эфира триазолкарбоновой кислоты не выделяли, а непосредственно превращали в конечные продукты (I)–(VI) обработкой метанольным раствором аммиака. В индивидуальном состоянии аналоги рибавирина (I)–(VI) выделяли с помощью хроматографии на силикагеле. Соединения (I), (II), (IV) и (V) получали в виде рацемической смеси, а соединения (III) и (VI) – в виде смеси рацемических диастереомеров в соотношении, близком к 1:1. Выходы и температуры плавления полученных соединений приведены в табл. 1.

Строение полученных аналогов рибавирина (I)–(VI) доказывали с помощью УФ- и ПМР-спектров (табл. 1, 2).

Строение гидроксильного заместителя следует из химических сдвигов, относительных интенсивностей и мультиплетностей сигналов в спектрах ПМР (табл. 2). Особенно характерна мультиплетность сигналов гидроксильных групп в спектрах, снятых в $\text{DMSO}-d_6$. Эти сигналы легко

Выходы и свойства ациклических аналогов рибавирина

Алкилирующий агент	Продукт реакции	Элюирующая концентрация этанола, %	Выход, %	Т. пл. (из этанола), °С	УФ-спектр в воде λ_{\max} (ε)
(XI)	(I)	15	45	120–121	208 (10 200)
(XII)	(II)	*	44	126 (разл.)	207 (12 540)
(IX)	(III)	35	72	90–91	206,5 (11 880)
(XV)	(IV)	30	70	123–124	207 (10 000)
(XIV)	(V)	18	36	114–115	206 (12 480)
(XIX)	(VI)	45	91	100–101	206 (10 270)

* Выделяли кристаллизацией из этанола.

Таблица 2

Спектры ПМР ациклических аналогов рибавирина (I)–(VI) (DMSO-*d*₆)

Соединение	Химический сдвиг, м. д. (КССВ, Гц)				
	1'-СН ₂	2'-СН ₂ или 2'-СН	3'-СН	5'-СН ₂	6'-СН ₂ или 6'-СН ₃
(<i>R, S</i>)-(I)	3,06–3,58м	2,15м	5,66т (6,0)	3,06–3,58м	1,08т (7,0)
(<i>R, S</i>)-(II)	3,61м	2,46м	5,76дд (5,0 и 7,0)	3,35м	1,09т (7,0)
(<i>R/S, S/R</i>)-(III)	3,20–3,60м	3,82м	5,40д (7,0)	3,20–3,60м	1,06т (7,0)
(<i>R/S, R/S</i>)-(III)	3,20–3,60м	3,82м	5,51д (4,3)	3,20–3,60м	1,10т (7,0)
(<i>R, S</i>)-(IV)	3,10–3,70м	2,15м	5,66т (6,4)	3,10–3,70м	3,10–3,70м
(<i>R, S</i>)-(V)	3,30–3,90м	2,48м	5,75дд (5,0 и 7,0)	3,30–3,90м	3,30–3,90м
(<i>R/S, S/R</i>)-(VI)	3,20–3,60м	3,91м	5,43д (7,0)	3,20–3,60м	3,20–3,60м
(<i>R/S, R/S</i>)-(VI)	3,20–3,60м	3,91м	5,56д (4,3)	3,20–3,60м	3,20–3,60м

Соединение	Химический сдвиг, м. д. (КССВ, Гц)				
	NH ₂	2'-ОН	1'-ОН	6'-ОН	5-СН
(<i>R, S</i>)-(I)	7,49 и 7,70ус		4,64т (4,5)		8,46с
(<i>R, S</i>)-(II)	7,49 и 7,71ус				8,81с
(<i>R/S, S/R</i>)-(III)	7,46 и 7,67ус	5,06д (6,0)	4,64т (6,0)		8,67с
(<i>R/S, R/S</i>)-(III)	7,46 и 7,67ус	5,20д (6,0)	4,68т (6,0)		8,50с
(<i>R, S</i>)-(IV)	7,45 и 7,65ус		4,60т (4,5)	4,62т (4,5)	8,72с
(<i>R, S</i>)-(V)	7,50 и 7,71ус			4,63т (5,0)	8,71с
(<i>R/S, S/R</i>)-(VI)	7,47 и 7,67ус	5,07д (5,9)	4,61т (6,0)	4,63т (6,0)	8,66с
(<i>R/S, R/S</i>)-(VI)	7,47 и 7,67ус	5,17д (5,8)	4,64т (6,0)	4,68т (6,0)	8,60с

идентифицируются, поскольку они исчезают при добавлении к образцу D₂O. По числу дублетных и триплетных сигналов можно легко определить число и тип (соответственно вторичных и первичных) гидроксигрупп.

В спектрах ПМР рацемических соединений (I), (II), (IV) и (V) наблюдается один набор сигналов, в то время как в спектрах соединений (III) и (VI) — два набора сигналов, отвечающих двум диастереомерам — (*R/S, R/S*) и (*R/S, S/R*). Интересно, что величины $J_{2',3'}$ для двух диастереомеров сильно различаются (4,3 и 7,0 Гц). Очевидно, что большей КССВ отвечает большая доля конформера с трансoidным расположением НЗ' и Н2'. Следует отметить, что относительная стабильность ротамеров не связана с образованием внутримолекулярных водородных связей, поскольку КССВ не изменяются при переходе от DMSO к D₂O. Анализ пространственных взаимоотношений заместителей в молекулах диастереомеров позволяет с высокой степенью вероятности утверждать, что большая КССВ отвечает (*R/S, S/R*)-стереоизомеру.

Место присоединения гидроксильного заместителя к триазольному кольцу определяли как по химическому сдвигу Н5 в спектрах ПМР, так и по УФ-спектрам полученных соединений [3].

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе XL-100 (Varian, США) (химические сдвиги приведены в миллионных долях в шкале σ), УФ-спектры — на спектрофотометре Ultrospec (LKB, Швеция). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV₂₅₄ (Kavalier, ЧССР); хроматограммы проявляли смесью хлороформ — этанол (1:5). Препаративную хроматографию проводили на колонках с силикагелем L40—100 (ЧССР), (100 мл на реакционную смесь, полученную из 10 ммоль этилсвого эфира триазол-карбоновой кислоты). Элюировали сначала хлороформом, а затем в линейном градиенте (0—40%) этанола в хлороформе.

Диэтилацеталь акролена (VII) получали по методу [4], диэтилацеталь (R, S)-глицеринового альдегида (VIII) — по методу [5] (с. 65), диэтилацеталь 3-хлорпропионового альдегида (X) — по методу [5] (с. 67).

Элементный анализ полученных соединений отличался от теоретически рассчитанного не более чем на 0,2%.

Диэтилацеталь 2,3-диацетоксипропионового альдегида (IX). К 82 г (0,5 моль) ацетата (VIII), высушенного упариванием с абс. пиридином (2×50 мл), добавляли 380 мл абс. пиридина и 188,6 мл (2 моль) Ас₂О и смесь оставляли на 16 ч при ~20°С. Затем добавляли 80 мл воды, через 4 ч пиридин упаривали в вакууме, остаток растворяли в 200 мл хлороформа, промывали насыщ. NaHCO₃, сушили, упаривали и остаток перегоняли в вакууме. Выход 107,8 г (87%), т. кип. 139—142°С/2 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,10м (1H, H₂), 4,54д (1H, J 5,4 Гц, 1-CH), 4,40дд (1H, J -12 и 3,2 Гц, 3-CH), 4,13дд (1H, J -12 и 6,9 Гц, 3'-CH), 3,63м (4H, 2×CH₂O), 2,09с (3H, CH₃CO), 2,04с (3H, CH₃CO), 1,24т (3H, J 7 Гц, CH₃), 1,19т (3H, J 7 Гц, CH₃).

Диэтилацеталь 3-ацетоксипропионового альдегида (XI). К раствору 66,6 г (0,4 моль) хлорацетата (X) в 200 мл абс. диметилформамида добавляли 49,2 г (0,6 моль) плавящего ацетата натрия, смесь перемешивали 3,5 ч при 140°С, выдерживали 16 ч при 20°С, выливали в 3 л воды и экстрагировали 2 л хлороформа. Экстракты промывали водой, сушили, упаривали и остаток перегоняли в вакууме. Выход 62,6 г (82,3%), т. кип. 106—107°С/1,5 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 4,59т (1H, J 5,5 Гц, H₁), 4,14т (2H, J 6,3 Гц, 3-CH₂), 3,52м (4H, 2×OCH₂), 2,04с (3H, COCH₃), 1,97м (2H, 2-CH₂), 1,21т (6H, J 6,5 Гц, 2×CH₃).

2-(2'-Хлорэтил)-1,3-диоксолан (XII). Через 61 мл (1,1 моль) этиленгликоля при охлаждении до 0°С и перемешивании пропускали газообразный HCl в течение 3 ч, после чего перемешивали при охлаждении еще 45 мин, одновременно добавляли по каплям 66,6 мл (1 моль) акролена. Затем перемешивали 15 мин при охлаждении и 30 мин при ~20°С, добавляли 100 мл эфира и твердый Na₂CO₃ и перемешивали до прекращения выделения CO₂. Эфирный слой декантировали, осадок промывали эфиром, объединенные эфирные вытяжки промывали насыщ. NaHCO₃ и сушили Na₂SO₄. После перегонки выход 80 г (58,5%), т. кип. 84—85°С/1,5 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 4,99т (1H, J 5 Гц, 2-CH), 3,92м (4H, 4- и 2-CH₂), 3,63т (2H, J 7,7 Гц, 2'-CH₂), 2,1дт (2H, J 5 и 7,7 Гц, 1'-CH₂).

2-(2'-Ацетоксиэтил)-1,3-диоксолан (XIII) получали аналогично ацетату (XI). Из 136,5 г (1 моль) хлордиоксолана (XII) получали 107,8 г (74%) ацетата (XIII), т. кип. 107—108°С/1,8 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 4,93т (1H, J 4,7 Гц, 2-CH), 4,19т (2H, J 6,7 Гц, 2'-CH₂), 3,89м (4H, 4- и 5-CH₂), 1,98дт (2H, J 4,7 и 6,7 Гц, 1'-CH₂).

6-Хлор-1,4-диацетокси-3-оксагексан (XIV). К 20,5 г (0,15 моль) диоксолана (XII) при перемешивании добавляли 42,4 мл (0,45 моль) Ас₂О и затем 150 мг ZnCl₂. Реакционная смесь слегка разогрелась. Перемешивали еще 2,5 ч, избыток Ас₂О удаляли в вакууме, остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали эфиром. После обычной обработки выход 29,6 г (83%), т. кип. 132—134°С/2 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,85т (1H, J 5 Гц, 4-CH), 4,08т (2H, J 4,5 Гц, 1-CH₂), 3,75м (2H, 2-CH₂), 3,49т (2H, J 7 Гц, 6-CH₂), 2,06м (2H, 5-CH₂), 1,99с (3H, 4-COCH₃), 1,97с (3H, 1-COCH₃).

1,4,6-Триацетокси-3-оксагексан (XV). К 10,22 г (70 ммоль) диоксолана (XVIII) при перемешивании добавляли 19,8 мл (210 ммоль) Ас₂О и 1 г плавящего ZnCl₂, перемешивали 16 ч при 20°С и избыток Ас₂О отгоняли в вакууме. Остаток нейтрализовали насыщ. NaHCO₃, водный слой экстрагировали эфиром, экстракты объединяли с органическим слоем и после обычной обработки получили 11,8 г (64%) соединения (XV), т. кип. 132—133°С/2 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,90т (1H, J 6 Гц, 4-CH), 4,14м (4H, 1- и 6-CH₂), 3,81кв (2H, J 5 Гц, 2-CH₂), 2,10с, 2,08с, 2,05с (9H, 3×COCH₃), 2,04м (2H, 5-CH₂).

2-Винил-1,3-диоксолан (XVI). Смесь 34,1 г (30,8 мл, 0,6 моль) этиленгликоля, 65 г (76 мл, 0,5 моль) диэтилацетата акролена (VII) и 50 мг *n*-толуолсульфокислоты помещали в колбу, снабженную небольшим дефлегматором с нисходящим холодильником, и нагревали так, чтобы отщепляющийся в реакции этанол отгонялся со скоростью 1—2 капли/с. После отгонки этанола (~58 мл) остаток перегоняли, собирая фракцию, кипящую при 100—120°С. Повторная перегонка дала 31,5 г (63%) винилдиоксолана (XVI), т. кип. 114—116°С. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,73м (1H, H₂), 5,50м (1H, 2'-CH), 5,33м (1H, 2''-CH), 5,18м (1H, 1'-CH), 3,93м (4H, 2×CH₂).

2-(1',2'-Дигидроксиэтил)-1,3-диоксолан (XVII). К эмульсии 20 г (0,2 моль) диоксолана (XVI) в 240 мл воды, охлажденной до 5°С, при интенсивном перемешивании добавляли раствор 31,6 г (0,2 моль) KMnO₄ в 600 мл воды с такой скоростью, чтобы температура держалась при 5°С. По окончании прибавления смесь оставляли еще на 2 ч при 5°С, затем нагревали до 85—90°С, выдерживали при этой температуре 1 ч, охлаждали и фильтровали. Осадок MnO₂ тщательно промывали на фильтре водой, объединенные фильтраты упаривали в вакууме досуха. Остаток экстрагиро-

вали кипящим этанолом (100 мл), горячий раствор фильтровали и осадок промывали на фильтре горячим этанолом (2×50 мл). Объединенные фильтраты упаривали и остаток перегоняли в вакууме. Выход 12 г (45%), т. кип. 139–140° С/1 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 4,88 д (1H, J 4 Гц, 2-CH), 3,94 м (4H, 4- и 5-CH₂), 3,7 м (3H, 1'-CH и 2'-CH₂).

2-(1',2'-Диацетоксигтил)-1,3-диоксолан (XVIII) получали из 67 г (0,5 моль) диоксолана (XVII) по методике, описанной выше для ацетата (IX). Выход 98,1 г (90%), т. кип. 135–136° С/2 мм. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,07 м (1H, 1'-CH), 5,03 с (1H, 2-CH), 4,32 м (2H, 2'-CH₂), 3,92 м (4H, 4- и 5-CH₂), 2,11 с (3H, 1'-COCH₃), 2,06 с (3H, 2'-COCH₃).

1,4,5,6-Тетраацетокси-3-оксагексан (XIX). К 48 г (0,22 моль) диацетоксидиоксолана (XVIII) при перемешивании добавляли 63,3 мля (0,66 моль) Ac₂O и 10 г плавящего ZnCl₂, смесь перемешивали 2 ч при 65° С, выливали в 400 мл 20% раствора KHCO₃ и экстрагировали хлороформом. После обычной обработки выход 53,6 г (76%), т. кип. 175–176° С/2 мм. Вещество представляло собой смесь диастереомеров в соотношении 1 : 1. Спектр ПМР (CDCl₃): 5,96 д (H/2, J 4 Гц, 4-CH), 5,95 д (H/2, J 6 Гц, 4-CH), 5,12 м (1H, 5-CH), 4,42 дд (J -12 и 3,3 Гц, 6-CH), 4,24 дд (1H, J -12 и 5 Гц, 6'-CH), 4,17 м (2H, 1-CH₂), 3,85 м (2H, 2-CH₂), 2,10 с (3H, CH₃CO), 2,08 с (3H/2, CH₃CO), 2,07 с (3H, CH₃CO), 2,04 с (3H/2, CH₃CO).

Ациклические аналоги рибавирина (I)–(VI). Смесь 1,41 г (10 ммоль) этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты [6] и 6 мл гексаметилдисулазана кипятили 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 26 мл абс. ацетонитрила, к полученному раствору прибавляли 10 ммоль алкилирующего агента (IX)–(XI), (XIV), (XV) или (XIX) и затем 1,2 мл (11 ммоль) SnCl₄. Реакционную массу оставляли на 24 ч при 20° С, выливали в 100 мл насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали хлороформом. Хлороформные экстракты сушили, упаривали и остаток хроматографировали на колонке (3,3×12 см) с силикагелем в линейном градиенте этанола (от 0%) в хлороформе; элюирующая концентрация этанола приведена в табл. 1. Выходы продуктов реакции и их УФ-спектры приведены в табл. 1, спектры ПМР – в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калынина В. А., Фельдбаум Р. Л., Индулен М. К. Устойчивость вирусов к химиопрепаратам. Рига: Зинатне, 1984.
2. Галегов Г. А., Линицкая Г. Л., Кройча Ю. Г., Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Флорентьев В. Л. 1-(2-Оксиэтоксиметил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид, обладающий активностью против вируса герпеса. А. с. 1124539 СССР // Б. И. 1986. № 25. С. 277.
3. Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Маркс У., Понова Л. В., Флорентьев В. Л. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 6. С. 819–827.
4. Синтезы органических препаратов. Сб. 4. М.: ИЛ, 1953. С. 70.
5. Синтезы органических препаратов. Сб. 2. М.: ИЛ, 1949.
6. Jones R. G., Ainsworth C. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 6. P. 1538–1540.

Поступила в редакцию
6.1.1987

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF ACYCLIC ANALOGUES OF RIBAVIRINE

TSILEVICH T. L., KOCHETKOVA S. V., SHCHAVELEVA I. L., SMIRNOV I. P.,
GOTTIKH B. P., FLORENTIEV V. L.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Acyclic analogues of ribavirine, viz. 1-(1-hydroxy-4-oxahex-3-yl)-, 1-(1-chloro-4-oxahex-3-yl)-, 1-(1,2-dihydroxy-4-oxahex-3-yl)-, 1-(1,6-dihydroxy-4-oxahex-3-yl)-, 1-(1-chloro-6-hydroxy-4-oxahex-3-yl)-, and 1-(1,2,6-trihydroxy-4-oxahex-3-yl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide, with the C3'-C4' bond of the furanose ring cleaved, have been prepared by condensation of trimethylsilyl derivatives of 3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazole with alkylating agents in the presence of SnCl₄, followed by treatment with methanolic ammonia. Convenient methods for synthesis of the alkylating agents were elaborated.