



УДК 577.1133

## АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

### II\*. АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ГУАНОЗИНА, 7-ДЕЗАЗАГУАНОЗИНА И 7-ДЕЗАЗААДЕНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ *цис*-ГИДРОКСИПЕНТЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 1995 г. А. В. Цытович<sup>#</sup>, Д. В. Шамшин, В. Б. Бурковский, В. И. ШвецМосковская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
117571, Москва, просп. Вернадского, 86

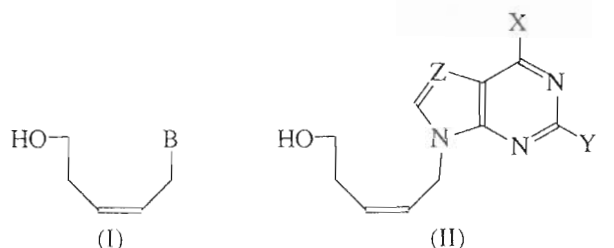
Поступила в редакцию 03.02.95 г.

Конденсацией 5-ацетокси-1-бром-2-пентена с натриевой солью 2-амино-6-хлорпурина, 4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидина и 2-амино-4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидина получены ациклические аналоги гуанозина, 7-дезазагуанозина и 7-дезазааденозина. Последующее деблокирование 0.1 н. NaOH или насыщенным раствором аммиака в метаноле приводит к целевым аналогам нуклеозидов, содержащих *цис*-гидроксипентеновый фрагмент и природный или модифицированный гетероцикл.

*Ключевые слова:* нуклеозиды, ациклические аналоги, пирроло[2,3-*d*]пиримидины.

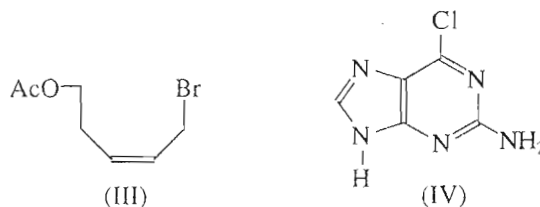
Несмотря на большое число работ по синтезу аналогов нуклеозидов, обладающих потенциальной биологической активностью, интерес исследователей к новым ациклическим производным известных противовирусных препаратов не ослабевает. Появившиеся в последнее время обзорные статьи, суммирующие данные по методам синтеза и биологической активности нуклеозидов различной структуры [2, 3], не дают ответа на вопрос: какой должна быть структура нуклеозида для проявления им противовирусной активности, в частности анти-ВИЧ-активности? Очевидно, что целый ряд структурных параметров одновременно может обуславливать наличие или отсутствие биологической активности. Ранее было высказано предположение [3], что одним из определяющих факторов для узнавания трифосфата нуклеозида ДНК-полимеразами является присутствие в молекуле "жесткого фрагмента" с сохранением расстояния между атомом N-1 (или N-9) гетероцикла и 5'-ОН-группой углеводного или ациклического фрагмента, что имитирует переходное состояние субстрата в компетентном для реакции комплексе ДНК-полимераз. Это предположение подтверждает обнаруженная у трифосфатов (*Z*)-гидроксипентеновых аналогов аденозина, тимидина и цитидина (I), синтезированных в нашей лаборатории [4], способность ингибировать синтез ДНК, катализируемый различными ДНК-полимеразами, в том числе ДНК-полимеразой ВИЧ [5].

В развитие этой идеи нами осуществлен синтез (*Z*)-гидроксипентеновых производных гуанина, 7-дезазагуанина и 7-дезазааденина (IIa - в). Синтез первого производного, которое по аналогии с ацикловиrom может оказаться также и противогерпесным препаратом, логично продолжает серию синтезов нуклеозидов типа (I). 7-Дезазааналоги пуриновых нуклеозидов выбраны нами потому, что дидезоксинуклеозиды, содержащие такие модифицированные основания, показали таименную анти-ВИЧ-активность *in vitro* [6].



B = Ade, Cyt, Thy

- а) X = OH, Y = NH<sub>2</sub>, Z = N  
 б) X = NH<sub>2</sub>, Y = H, Z = CH  
 в) X = OH, Y = NH<sub>2</sub>, Z = CH



В качестве ациклического фрагмента для синтеза предложенных производных (IIa - в) был

\* Сообщение I см. [1].

# Автор для переписки.

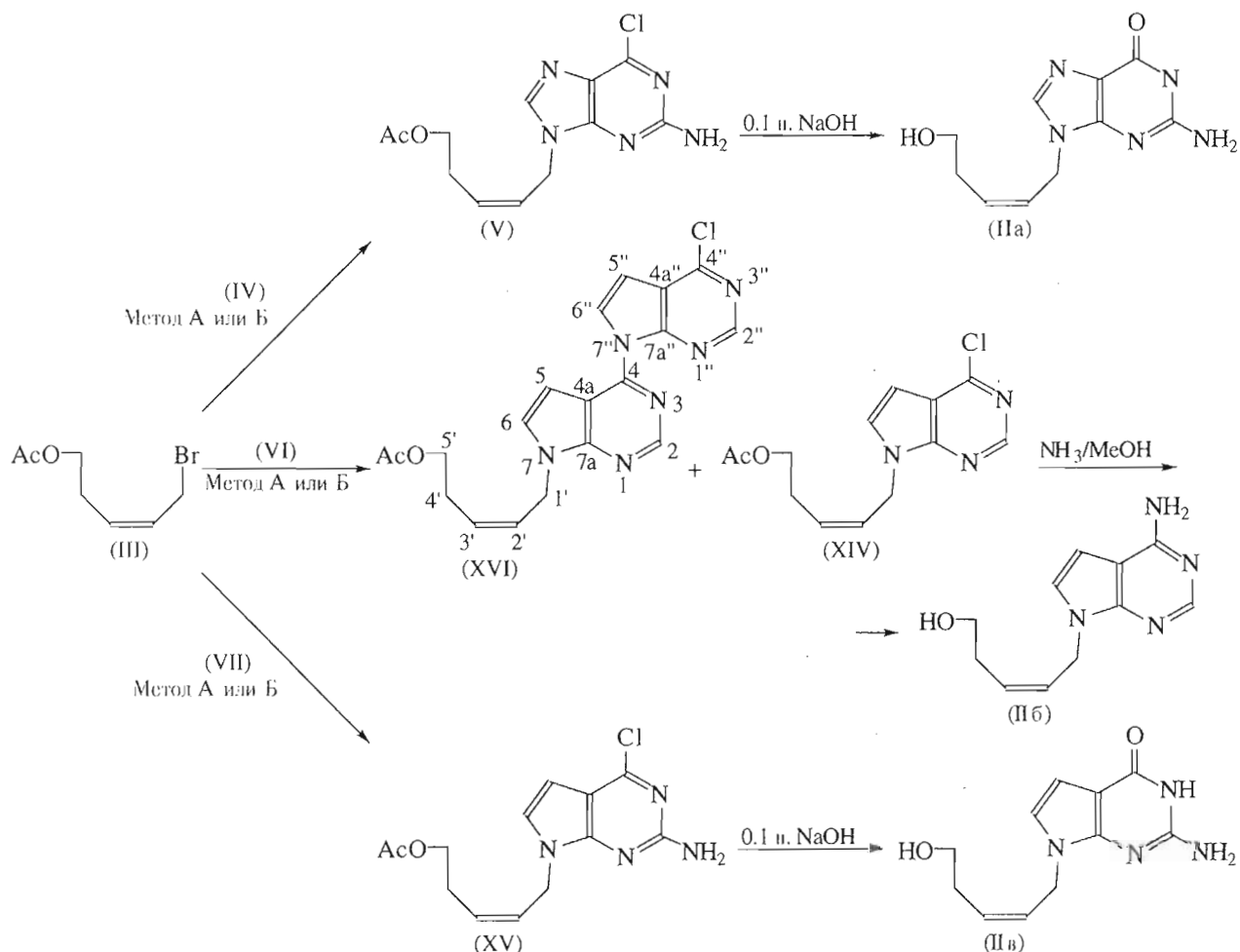


Схема 1.

выбран использованный нами ранее для получения производных аденина, тимина и цитозина (Z)-5-ацетокси-1-бром-2-пентен (III) [4].

Мы сравнили эффективность различных методов конденсации для синтеза производного гуанина (IIa). При введении в реакцию конденсации с исходным (III) триметилсилильного производного N<sup>2</sup>-лауроилгуанина не удалось добиться удовлетворительных результатов ввиду низкой эффективности реакции (выход продуктов конденсации не превышает 10%) и большого числа побочных продуктов. Другие использованные нами методы конденсации предусматривали предварительное получение соли 2-амино-6-хлорпурина (IV) обработкой его гидридом натрия (метод А) или КОН в присутствии 18-краун-6 (метод Б). Затем натриевую (или калиевую) соль гетероциклического основания выдерживали с бромидом (III) в DMF или ацетонитриле соответственно.

Условия реакции, соотношение реагентов и выход целевого продукта приведены в табл. 1. Оба метода нуклеозидной конденсации достаточно селективны, практически не наблюдалось об-

разования других региоизомеров, кроме 9-замещенного 2-амино-6-хлорпурина. Наиболее эффективным оказался метод А (гидридный), который позволил получить замещенное (Z)-гидроксипентеновое производное гуанина (V) с выходом 52%. Удаление 5'-ацетоксигруппы и замену Cl на OH в гетероцикле проводили в одну стадию обработкой 0.1 н. раствором NaOH, при этом выход 9-(5-гидрокси-2-пентен-1-ил)гуанина (IIa) составил 66%.

Таблица 1. Синтез (Z)-гидроксипентеновых производных гуанина, 7-дезагуанина и 7-дезааденина с использованием синтона (III)

Гетероцикл	Метод синтеза	Основной продукт	Выход, %
(IV)	А	(V)	52
	Б		13
(VI)	А	(XIV)	15
	Б		56
(VII)	А	(XV)	<10
	Б		42

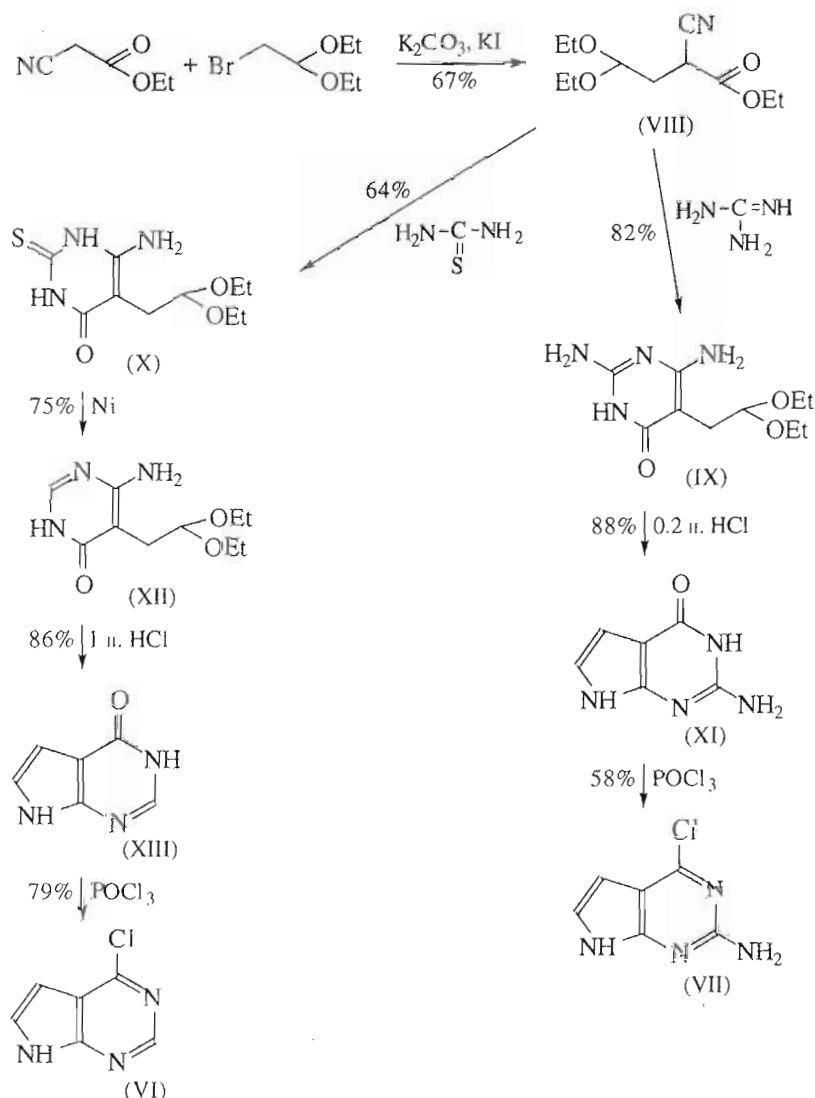


Схема 2.

Структуру продукта конденсации (V), а также (Z)-гидроксипентенового производного гуанина (IIa) доказывали методами УФ- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии (табл. 2, 3).

В качестве гетероциклических компонентов для синтеза 7-дезааналогов нуклеозидов (IIб, в) нами были выбраны 4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (VI) и 2-амино-4-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (VII). Оба гетероцикла были получены из общего предшественника – этилового эфира 4,4-диэтокси-2-цианомасляной кислоты (VIII) по схеме, представляющей собой комбинацию методов, известных из литературы [7, 8] (схема 2).

Конденсация производного (VIII) с гуанидином или тиомочевинной в щелочных условиях привела к замещенным аминопиримидинам – соответственно (IX) и (X). Дикллизацией производного (IX) в кислой среде был получен 2-амино-4-гидрокси-пирроло[2,3-d]пиримидин (XI). В случае вещества

(X) дикллизацией предшествовало десульфирование, затем полученное соединение (XII) в кислой среде превращалось в 4-гидрокси-пирроло[2,3-d]пиримидин (XIII). Обработка соединений (XI) и (XIII) хлорокисью фосфора привела к целевым гетероциклическим фрагментам (VII) и (VI) в виде, удобном для нуклеозидной конденсации, с общим выходом соответственно 42 и 33% (в расчете на исходное (VIII)) (выходы продуктов на каждой стадии синтеза гетероциклов даны на схеме 2). Физико-химические параметры и спектральные характеристики (VI) и (VII) совпадают с приведенными в литературе [7, 8].

Для алкилирования пирроло[2,3-d]пиримидинов (VI) и (VII) ациклическим бромидом (III) (схема 1) были опробованы методы А и Б. Оба метода применялись ранее для синтеза различных углеводных производных 7-дезагуанина и 7-дезааденина [6, 8, 9], причем метод А давал наиболее

**Таблица 2.** Физико-химические характеристики (Z)-ацетокси- и гидроксипентеновых производных гуанина, 7-дезазагуанина и 7-дезазааденина

Соединение	УФ-спектр*		Т. пл., °С
	$\lambda_{\max}$ , нм	$\epsilon$ , М <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup>	
(V)	250	9580	202 - 204
	310	8800	
(XIV)	230	13100	177 - 179
	271	10100	
(XV)	235	8380	160 - 162
	316	2040	
(IIa)	252	12400	220 - 222
	274	8250	
(IIб)	274	9300	196 - 198
(IIв)	261	10980	248 - 250
	284	6790	

\* В метаноле (V, XIV, XV), в воде (IIa - в).

высокие выходы конечных продуктов [8]. В нашем случае (табл. 1), напротив, наиболее эффективным оказался метод Б (с использованием межфазного катализатора), который позволил получить ацилированные ациклические аналоги нуклеозидов (XIV) и (XV) с выходом 42 и 56% соответственно.

Структура продуктов конденсации (XIV) и (XV) подтверждена методами УФ- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спе-

ктроскопии (табл. 2, 3). УФ-спектры соединений (XIV) и (XV) соответствуют спектрам 7-замещенных пирроло[2,3-d]пиримидинов [8, 9], в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР сигналы от Н-5- и Н-6-протонов присутствуют в виде двух дублетов, как и в спектрах 7-замещенных пирроло[2,3-d]пиримидинов [10]. Кроме того, положение сигналов от Н-2'- и Н-3'-протонов в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР соединений (XIV) и (XV) с характерной константой спин-спинового взаимодействия  $J_{2,3}$  11 Гц близко к таковому в бромиде (III), что свидетельствует о сохранении *цис*-конфигурации двойной связи ациклического фрагмента при конденсации.

При синтезе соединения (XIV) наряду с целевым продуктом конденсации получено некоторое количество (8%) дизамещенного пирроло[2,3-d]пиримидина (XVI), структура которого определена исходя из данных УФ-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре <sup>1</sup>H-ЯМР соединения (XVI) сигналы протонов Н-5 и Н-6 присутствуют в виде двух пар дублетов, в спектре <sup>13</sup>C-ЯМР – два набора сигналов атомов углерода гетероцикла, один из которых соответствует сигналам гетероцикла в производном (XIV) (табл. 4). Возможность образования побочных продуктов с аналогичной структурой была отмечена при синтезе рибозидов пирроло[2,3-d]пиримидинов [6].

После деблокирования 5'-гидроксильной группы и замещения атома хлора в положении С-4 гетероцикла были получены целевые аналоги 7-дезазааденозина (IIб) и 7-дезазагуанозина (IIв) с выходом 85 и 56% соответственно. Соединение

**Таблица 3.** Параметры <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров Z-гидроксипентеновых производных нуклеиновых оснований ( $\delta$ , м. д.; КССВ, Гц)

Соединение	Протоны ациклического фрагмента					Прочие протоны
	Н-1', д (J 6.5)	Н-2' + Н-3', м (J 11.0; 6.6)	Н-4', дг'	Н-5', т	СН <sub>3</sub> , с (AcO)	
(V)*	4.56	5.52	2.58 (J 7.8; 6.5)	4.14 (J 7.8)	2.05	6.95 (с, NH <sub>2</sub> , 2H), 8.39 (с, Н-8, 1H)
(XIV)*	4.92	5.63	2.55 (J 7.8; 6.5)	4.14 (J 7.8)	2.09	7.23 (д, J 4.6, Н-6, 1H), 7.57 (д, J 4.5, Н-5, 1H), 8.65 (с, Н-2, 1H)
(XV)*	4.53	5.58	2.55 (J 7.8; 6.5)	4.14 (J 7.8)	2.09	5.06 (с, NH <sub>2</sub> , 2H), 5.38 (д, J 4.0, Н-5, 1H), 7.13 (д, J 4.0, Н-6, 1H)
(XVI)*	4.96	5.64	2.58 (J 7.8; 6.5)	4.16 (J 7.8)	2.04	6.88, 6.92 (2д, J 4.0, Н-5 и Н-5'', 2H), 7.64 (д, J 4.0, Н-6, 1H), 8.13 (д, J 3.7, Н-6'', 1H), 8.87, 8.81 (2с, Н-2 и Н-2'', 2H)
(IIa)**	4.59	5.61	2.34 (J 6.7; 6.5)	3.34 (J 6.7)	-	6.49 (с, NH <sub>2</sub> , 2H), 8.64 (с, Н-8, 1H), 9.82 (ус, NH, 1H)
(IIб)**	4.86	5.65	2.34 (J 6.7; 6.5)	Под пиком воды	-	6.54 (д, J 3.5, Н-5, 1H), 6.98 (с, NH <sub>2</sub> , 2H), 7.27 (д, J 3.5, Н-6, 1H), 8.04 (с, Н-2, 1H)
(IIв)**	4.45	5.70	2.42 (J 6.7; 6.5)	3.38 (J 6.7)	-	6.20 (с, NH <sub>2</sub> , 2H), 6.25 (д, J 3.6, Н-5, 1H), 6.79 (д, J 3.6, Н-6, 1H), 10.12 (ус, NH, 1H)

\* Растворитель – CDCl<sub>3</sub>.  
\*\* Растворитель – DMSO-d<sub>6</sub>.

**Таблица 4.** Параметры спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР некоторых Z-гидроксипентеновых аналогов нуклеозидов (в  $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ , м. д.)

Соединение	Сигналы ациклического фрагмента							Сигналы гетероцикла
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	$\text{CH}_3$ из ОАс	COO	
(XV)	92.4	131.5	126.7	63.9	57.9	20.6	170.2	100.4 (C-5), 110.6 (C-4a), 122.8 (C-6), 142.5 (C-4), 158.4 (C-2), 153.4 (C-7a)
(XVI)	93.5	132.4	127.2	64.5	58.1	21.1	171.0	102.5 (C-5), 102.6 (C-5"), 110.6 (C-4a"), 119.6 (C-4a), 126.2 (C-6), 129.2 (C-2"), 147.9 (C-4), 150.7 (C-2), 150.9 (C-4"), 151.5 (C-2"), 152.9 (C-7a), 153.3 (C-7a")

(XIV) обрабатывали 36 ч насыщенным раствором аммиака в метаноле в автоклаве при  $100^\circ\text{C}$ , соединение (XV) обрабатывали 40 мин 0.1 н. раствором  $\text{NaOH}$  при кипении.

Структуру целевых соединений (IIб, в) подтверждали методами УФ- и  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии (табл. 2, 3). УФ-спектры аналогов нуклеозидов (IIб, в) соответствуют спектрам 9-замещенных производных 7-дезазаденина и 7-дезазагуанина [5, 8]. В спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР присутствуют все ожидаемые сигналы гетероциклов и ациклического фрагмента (табл. 2).

Данные о биологической активности соединений (IIа - в) будут приведены в отдельной статье.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали диэтилацеталь бромусусного альдегида, этилцианоацетат, гидрохлорид гуанидина, тиомочевину (Lancaster, США); 2-амино-6-хлорпуридин, никель Ренея, 18-краун-6 (Aldrich, США). Остальные реактивы и растворители – отечественного производства чистоты не менее ч. д. а.

Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР получены на спектрометре Bruker MSL-200 (Германия), УФ-спектры – на приборе Shimadzu UV-240 (Япония). Спектральные характеристики всех синтезированных соединений приведены в табл. 2 и 3. При описании спектров ЯМР приняты следующие сокращения: с – синглет, ус – уширенный синглет, д – дублет, т – триплет, к – квартет, м – мультиплет. ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Silufol UV-254 (Чехия), Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck, Германия) в системах петролейный эфир–этилацетат, 1 : 4 (А), хлороформ–метанол, 9 : 1 (Б), хлороформ–метанол, 4 : 1 (В). В качестве сорбента для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Merck, Германия). Элементный состав всех синтезированных соединений, определенный на приборе CHNO Rapid (Heraeus, Германия), отличается от вычисленного не более чем на 0.2% по всем элементам.

**Этиловый эфир 4,4-диэтокси-2-цианомасляной кислоты (VIII).** Смесь диэтилацетата бромусусного альдегида (5.00 г, 26.0 ммоль), этилцианоацетата (12.82 г, 103.0 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.94 г, 22.1 ммоль) и  $\text{KI}$  (0.23 г, 1.4 ммоль) кипятили 6 ч. Полученную коричневую суспензию разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 500 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Полученную темно-коричневую жидкость наносили на колонку (5 × 60 см) с силикагелем, элюировали смесью петролейный эфир–этилацетат (1 : 1). Фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме. Выход 4.32 г (67%), бесцветное масло.  $R_f$  0.67 (А).

**4-Амино-6-гидрокси-5-(2,2-диэтоксиэтил)-2-меркаптопиримидин (X).** Раствор эфира (VIII) (1.22 г, 5 ммоль), тиомочевины (0.38 г, 5 ммоль) в 20 мл абс. DMF добавляли к раствору 5 ммоль  $\text{EtONa}$  в 5 мл абс. этанола и смесь кипятили 6 ч. Полученный темно-желтый раствор упаривали с 6 г силикагеля и наносили на колонку (5 × 30 см) с силикагелем, элюировали смесью хлороформ–метанол (95 : 5). Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из толуола. Выход 0.86 г (64%). Т. пл.  $168^\circ\text{C}$  (разл.).  $R_f$  0.40 (Б).

**4-Амино-6-гидрокси-5-(2,2-диэтоксиэтил)пиримидин (XII).** Суспензию 1.4 г (5 ммоль) пиримидина (X) и 3 г никеля Ренея кипятили 6 ч в 50 мл дистиллированной воды, содержащей 3 мл 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ . По окончании реакции (контроль ТСХ в системе В) смесь фильтровали, осадок промывали горячей водой, фильтраты объединяли, концентрировали в вакууме, остаток растворяли в минимальном количестве абс. этанола. Раствор охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , образовавшийся осадок отфильтровывали. Выход 0.86 г (75%). Т. пл.  $190 - 192^\circ\text{C}$ . Маточный раствор упаривали на 2 г силикагеля и дополнительные 0.18 г продукта выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе В.  $R_f$  0.38 (В).

**6-Гидрокси-2,4-диамино-5-(2,2-диэтоксиэтил)пиримидин (IX).** Раствор 0.9 г (5 ммоль) гидрохло-



рида гуанидина в 5 мл абс. этанола перемешивали с 5 ммоль EtONa и фильтровали 1 ч, фильтрат добавляли в раствор 1.21 г (5 ммоль) соединения (VIII) и 2.5 ммоль EtONa в 10 мл абс. этанола. Реакционную смесь кипятили 6 ч, охлаждали, упаривали на 5 г силикагеля и наносили на колонку (5 × 50 см), предварительно заполненную силикагелем. Элюировали смесью растворителей Б. Фракции, содержащие продукт, объединяли, растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из абс. этанола. Выход 0.98 г (82%). Т. пл. 176 - 178°C.  $R_f$  0.49 (B).

**2-Амино-4-гидрокси-2-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (XII).** Раствор 0.23 г (0.95 ммоль) пиримидина (IX) в 4.5 мл 0.2 н. HCl перемешивали 1 ч при 20°C. Реакционную смесь нейтрализовали 1 н. NaOH, продукт отделяли фильтрованием и сушили 12 ч в вакуумном эксикаторе над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, а затем 12 ч в вакуумном сушильном шкафу (0.5 мм рт. ст.) при 50°C. Выход 0.12 г (88%). Т. пл. >340°C.  $R_f$  0.14 (B).

**4-Гидрокси-2-пирроло[2,3-*d*]пиримидин (XIII).** Раствор 0.500 г (1.77 ммоль) пиримидина (XII) в 10 мл 1 н. HCl перемешивали 1 ч при 20°C. Реакционную смесь обрабатывали так же, как соединение (XI). Выход 0.246 г (86%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 340 - 343°C.  $R_f$  0.18 (B).

**4-Хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин (VI).** Суспензию 1.23 г (10 ммоль) соединения (XIII) в 15 мл хлорокиси фосфора (24.75 г, 89.1 ммоль) кипятили 1.5 ч в атмосфере аргона (до образования прозрачного раствора). Избыток хлорокиси фосфора удаляли в вакууме, остаток обрабатывали 10 г льда. Полученную суспензию фильтровали, нейтрализовали 1 н. NaOH и экстрагировали эфиром (3 × 50 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над прокаленным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Полученное твердое вещество кристаллизовали из этилацетата. Выход 1.07 г (79%), серые кристаллы. Т. пл. 186 - 188°C.  $R_f$  0.38 (B).

**2-Амино-4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин (VIII).** Получали так же, как соединение (VI), из 0.20 г соединения (XI) после 6 ч кипячения с хлорокисью фосфора. Кристаллизовали из толуола. Выход 0.11 г (50%), светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 215 - 217°C.  $R_f$  0.30 (B).

### СИНТЕЗ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ (V), (XIV), (XV)

**Метод А.** К суспензии 1 ммоль основания (IV, VI, VII) в 15 мл абс. DMF при перемешивании в токе аргона добавляли гидрид натрия (1.2 ммоль, 80% суспензия в вазелиновом масле), перемешивали 0.5 - 1 ч при 20°C, затем добавляли алкилирующий агент (III) [4], через 2 ч смесь подвергали стандартной обработке (см. ниже).

**Метод Б.** К перемешиваемой суспензии KOH в 20 мл абс. ацетонитрила добавляли 0.1 ммоль

18-краун-6 и перемешивали 10 мин, после чего добавляли 1 ммоль гетероциклического основания (V, VI, VII). Смесь перемешивали 30 мин, после образования осадка калиевой соли гетероциклического основания добавляли 1 ммоль бромида (III) и реакционную смесь выдерживали 4 ч при 20°C. Нерастворимый материал отфильтровывали и далее смесь подвергали стандартной обработке (см. ниже).

**2-Амино-9-(5-ацетилокси-2-пентен-1-ил)-6-хлорпурин (V), 7-(5-ацетилокси-2-пентен-1-ил)-4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин (XIV) и 2-амино-7-(5-ацетилокси-2-пентен-1-ил)-4-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидин (XV)** получены по методам А и Б после стандартной обработки в виде светло-желтых (соединение (V)) или светло-коричневых (соединения (XIV) и (XV)) кристаллов. Выходы продуктов конденсации и т. пл. приведены в табл. 1 и 2. При хроматографическом выделении соединения (XIV) из первых фракций элюата (хлороформ-метанол, 98 : 2) получено 28 мг (8%) дизамещенного пирроло[2,3-*d*]пиримидина (XVI). Спектральные характеристики приведены в табл. 3 и 4.

**9-(5-Гидрокси-2-пентен-1-ил)гуанин (IIa).** Вещество (V) (149 мг, 0.5 ммоль) кипятили 4 ч в 5 мл 0.1 н. NaOH, затем раствор нейтрализовали, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой и абс. метанолом. Кристаллизовали из смеси метанол-вода (1 : 1). Выход 78 мг (66%), светло-серые кристаллы.

**2-Амино-7-(5-гидрокси-2-пентен-1-ил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин (IIб).** Вещество (XIV) (280 мг, 1.06 ммоль) растворяли в 15 мл метанола, насыщенного аммиаком, и нагревали 36 ч в автоклаве при 110°C. После охлаждения реакционную смесь подвергали стандартной обработке. Выход 192 мг (85%), желтые кристаллы.

**2-Амино-4-гидрокси-7-(5-гидрокси-2-пентен-1-ил)пирроло[2,3-*d*]пиримидин (IIв).** Получен так же, как соединение (IIa), из 395 мг (1.43 ммоль) соединения (XV). Выход 183 мг (56%), светло-коричневые кристаллы.

**Обработка реакционных смесей.** После завершения процесса реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали и остаток сушили 2 ч при 20°C и 0.1 мм рт. ст., растворяли в 20-кратном количестве метанола, в полученный раствор добавляли силикагель (1 : 50 по массе), растворитель удаляли в вакууме при 20°C. Сорбированное таким образом вещество наносили на колонку (3 × 25 см) с силикагелем, элюировали хлороформом, постепенно повышая полярность элюента добавлением метанола (линейный градиент) до значений системы Б (для соединений (V), (XIV), (XV)) или системы В (для соединений (IIб)). Общий объем элюента для соединений (V), (XIV), (XV) - 1 л, для соединений (IIб) - 0.5 л. Фракции, содержащие индивидуальное вещество, объединяли,

растворитель удаляли в вакууме, остаток после сушки (2 ч) при 20°C и 0.1 мм рт. ст. кристаллизовали из указанных в соответствующих методиках растворителей.

Авторы выражают благодарность д-ру Ричарду Х. Уайтману и д-ру Питеру Н. Престону (Университет Хериот-Уот, Эдинбург, Великобритания) за помощь в синтезе гетероциклических компонентов и расшифровке <sup>13</sup>C-ЯМР-спектров.

Настоящая работа финансировалась грантами № 331 ГНТПР "Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении" (раздел 5.0 СПИД) и НЛП-4 ГНТПР "Новые лекарственные препараты".

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цытович А.В., Кочеткова М.В., Кузнецова Е.В., Мицнер Б.И., Швец В.И. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 1086 - 1093.
2. Михайлов С.Н. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. С. 1033 - 1066.
3. Taylor E.W., Van Roey P., Schinazi R.F., Chu C.K. // Antiviral Chem. Chemother. 1990. V. 1. P. 163 - 173.
4. Мицнер Б.И., Кочеткова М.В., Филиппов Д.В., Цытович А.В., Дяткина Н.Б. // Молекулярн. биология. 1993. Т. 27. Вып. 1. С. 174 - 184.
5. Kravetsky A.G., Victorova L.S., Mozzherin D.Ju., Kukhanova M.K. // Nucleosides and Nucleotides. 1993. V. 12. P. 83 - 94.
6. Seela F., Muth H.-P., Roling A. // Helv. Chim. Acta. 1992. V. 74. P. 554 - 564.
7. Davoll J. // J. Chem. Soc. 1960. P. 131 - 138.
8. Seela F., Lupke U. // Chem. Ber. 1977. V. 110. P. 1462 - 1469.
9. Saxena N.K., Hagenow B.M., Genzlinger G., Turk S.R., Drach J.C., Townsend L.B. // J. Med. Chem. 1988. V. 31. P. 1501 - 1508.
10. Gerster J.F., Hinshaw B.C., Robins R.K., Townsend L.B. // Heterocycles. 1969. V. 6. P. 207 - 213.

## Acyclic Nucleoside Analogs. Part II: Acyclic Analogs of Guanosine, 7-Deazaguanosine, and 7-Deazaadenosine with a *cis*-Hydroxypentene Fragment

A. V. Tsytovich\*, D. B. Shamshin, V. B. Burkovskii, and V. I. Shvets

Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

**Abstract** – Condensations of 5-acetoxy-1-bromo-2-pentene with 2-amino-6-chloropurine, 4-chloropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, and 2-amino-4-chloropyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine sodium salts gave acyclic analogs of guanosine, 7-deazaguanosine, and 7-deazaadenosine. The subsequent deprotection with 0.1 N NaOH or methanol saturated with ammonia yielded the desired nucleoside analogs containing a *cis*-hydroxypentene fragment and either natural or modified heterocycle.

*Key words:* nucleosides, acyclic analogs, pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines.

\* To whom correspondence should be addressed.