



УДК 547.85"4.057

СИНТЕЗ ω -(2-АРИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛ)АЛКИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНОВ И ИХ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ

© 2015 г. В. В. Комиссаров, В. Т. Валуев-Эллистон, О. Н. Иванова, С. Н. Кочетков, А. М. Крицын[#]

ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Поступила в редакцию 08.05.2014 г. Принята к печати 23.06.2014 г.

Получены новые производные 6-замещенных пуринов посредством алкилирования исходных пуринов различными 2-(ω -хлоралкил)-2-арил-1,3-диоксоланами и родственными соединениями. Изучено ингибирование синтезированными соединениями ОТ ВИЧ. В ряду синтезированных соединений установлены закономерности структура-активность.

Ключевые слова: пурины, полиметиленовые производные, алкилирование, обратная транскриптаза ВИЧ, неконкурентные ингибиторы.

DOI: 10.7868/S0132342315010066

ВВЕДЕНИЕ

При терапии синдрома приобретенного иммунодефицита важную роль играют лекарственные препараты, способные подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Такими препаратами в настоящее время являются: ингибиторы сорбции вируса на мембране клетки, ингибиторы слияния вирусной частицы и клетки, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы, а также ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ двух видов – нуклеозидные и нуклеотидные (ННИОТ ВИЧ),

Известно более 50 структурно различающихся типов ННИОТ ВИЧ. Среди них существуют как структуры, содержащие 3 ароматических кольца (например Рилпивирин, одобренный FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2011 г.), так и соединения, содержащие лишь 2 ароматических фрагмента, соединенных линкером. К последним относятся НИ-238 и R100943 [1], для которых была доказана высокая противовирусная активность и улучшенный профиль резистентности по сравне-

нию с ННИОТ ВИЧ первого поколения (невирапин).

Важно отметить, что соединение R100943, содержащее два ароматических кольца, соединенных друг с другом гибким линкером, принимает в гидрофобном кармане фермента конформацию “подковы” (“horseshoe”) [1], сильно отличающуюся от “модели бабочки” (“butterfly-like model”), характерной для невирапина и родственных ему трициклических производных [2].

Несмотря на то, что в ходе клинических испытаний было обнаружена гидролитическая нестабильность соединения R100943, обусловленная наличием тиомочевинного фрагмента в структуре линкера [1], интерес к ингибиторам данного типа не снизился. И вскоре было продемонстрировано, что наличие тиомочевинного или мочевиного мотивов в составе линкера не является обязательным условием ингибирующей активности подобных соединений [3].

Полиметиленовые производные нуклеиновых оснований с различными ω -функциональными группами в гидрофобной углеводородной цепи дают возможность выяснить отношения структура-функция при их взаимодействии с различными белками. В частности, ранее мы провели поиск ингибиторов интегразы ВИЧ среди 5-(4-галогенфенил)-5-оксопентильных производных нуклеиновых оснований [4].

В настоящей работе для поиска новых ингибиторов ОТ ВИЧ была использована концепция,

Сокращения: DBU – 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; TSA – толуолсульфокислота; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека первого типа; ОТ – обратная транскриптаза; ННИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.

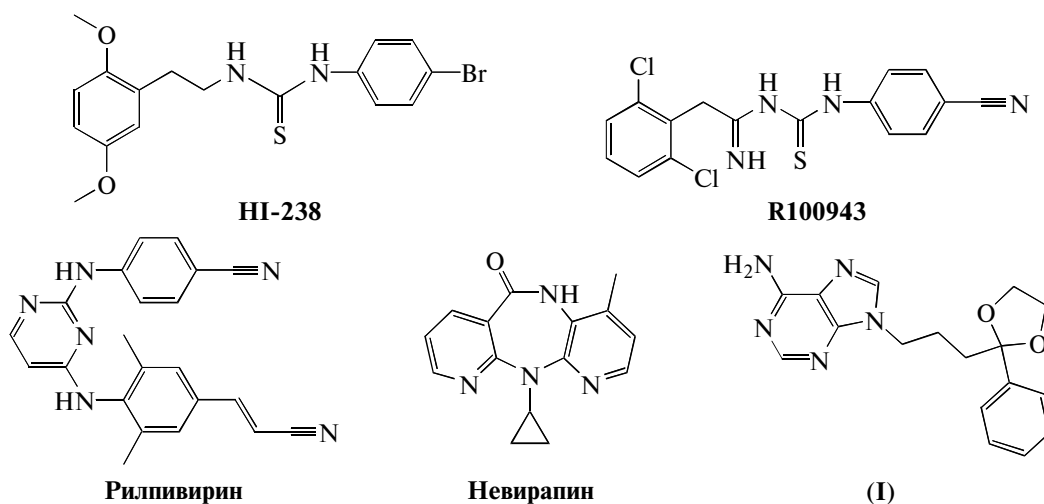
[#]Автор для связи (тел., факс: +7 (499) 135-14-05; эл. почта: amk@eimb.ru).

согласно которой для взаимодействия с гидрофобным карманом фермента необходимо наличие двух π-систем и конформационная лабильность, обеспечиваемая протяженным линкером.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отправной точкой для поиска новых ингибиторов ОТ ВИЧ в настоящей работе послужила структура (I). Ингибирующая активность этого соединения в отношении ОТ ВИЧ была обнаружена нами при скрининге библиотеки производных нуклеиновых оснований, синтезированных нами ранее [5].

В молекуле соединения (I) можно выделить следующие структурные фрагменты: остаток аденина; полиметиленовый линкер; арильный радикал; диоксолановый цикл. В предварительных испытаниях было установлено, что производные нуклеиновых оснований пиридинового ряда и гуанина, аналогичные (I), не ингибируют ОТ ВИЧ. Присутствие в молекуле обнаруженного нами ингибитора диоксоланового фрагмента также необходимо, так как соответствующий фенол, полученный кислотным гидролизом производного (I), не подавляет активность ОТ ВИЧ.



Синтез 6-замещенных пуринов

В рамках настоящей работы нам представлялось интересным синтезировать соединения, в которых остаток 6-замещенного пуринового гетероцикла отделен от фенильного радикала и диоксоланового (или аналогичного) фрагмента полиметиленовым линкером и изучить их способность ингибировать ОТ ВИЧ.

Наиболее рациональной представлялась стратегия синтеза целевых соединений на основе реакции алкилирования. Соответственно, первоначально было необходимо синтезировать алкилирующие реагенты посредством ацилирования бензола или его замещенных производных хлорангидридами ω-хлоркислот [6, 7] по реакции Фриделя-Крафтса. Были использованы хлорангидриды: 3-хлорпропановой, 4-хлорбутановой, 5-хлорпентановой и 6-хлоргексановой кислот. В качестве арильного компонента применены: бензол, толуол, *m*-ксилол, фтор-, хлор-, бром-, этил-, изопропил- и метокси-бензолы. Последующее продолжительное кипячение полученных фенонов в

смеси с соответствующим диолом в бензоле в присутствии TSA с насадкой Дина-Старка с хорошими выходами приводило к целевым диоксоланам (IIa)–(IIн) (схема 1). Диксолан (IIо) получен с хорошим выходом ацилированием производного (IIн).

Алкилирование 6-замещенных пуринов проводили в диметилформамиде в присутствии DBU. Выделение и очистку целевых соединений осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле. Производное (IIIн) было получено основным гидролизом производного (IIIо) в мягких условиях (схема 2). Соединения с 6-метиламино- (IIIр) и 6-диметиламино- (IIIс) группами были получены аминлизом производного 6-хлорпурина (IIIп). Производное гипоксантина (IIIг) было описано нами ранее [5].

ЯМР- спектры синтезированных соединений на ядрах H^1 и C^{13} полностью доказывают их строение и чистоту (см. эксперимент. часть).

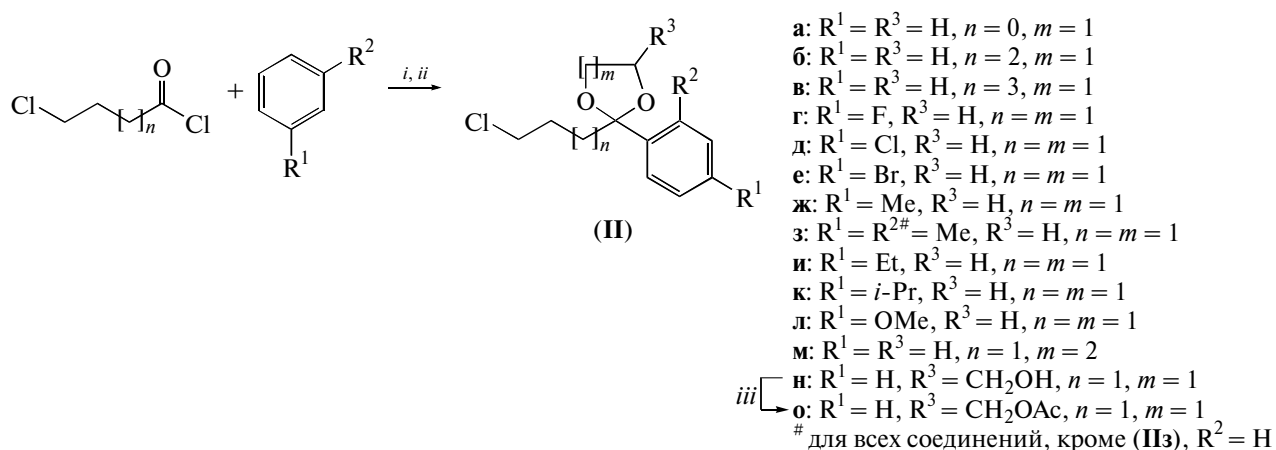


Схема 1. Схема синтеза алкилирующих реагентов (IIa)–(IIo). (i) $AlCl_3$, растворитель варьируется (см. эксперимент. часть), 0–20°C; (ii) диол, *p*-TSA, бензол, Δ ; (iii) $AcCl, NEt_3, CH_2Cl_2, 0^\circ C$.

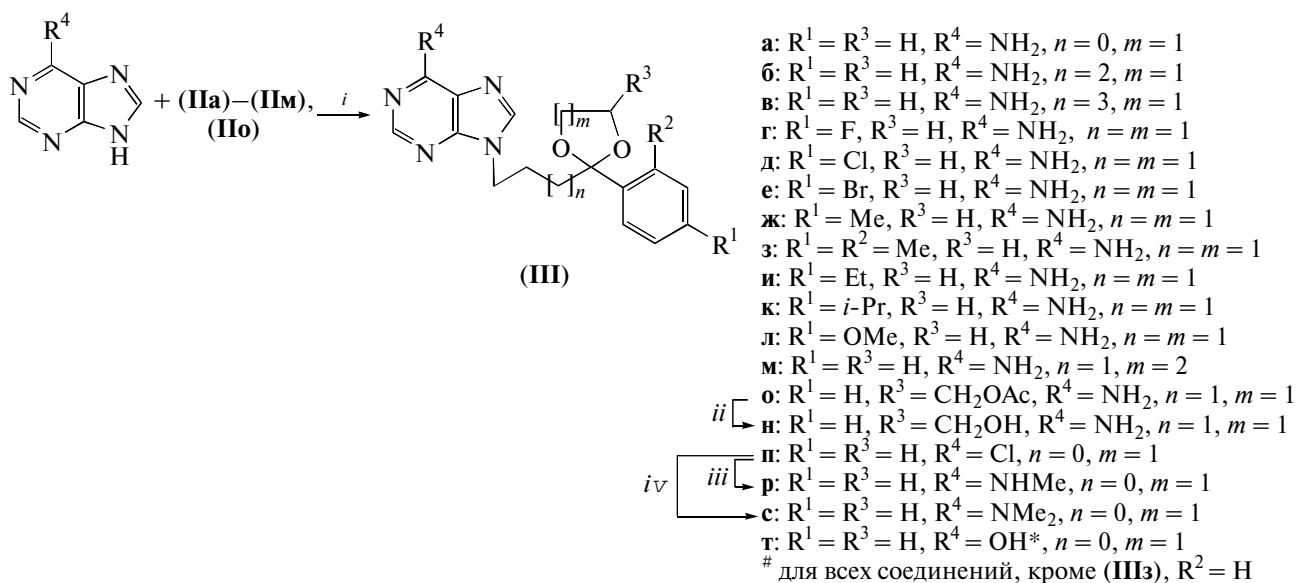


Схема 2. Схема синтеза ω -(2-арил-1,3-диоксолан-2-ил)алкильных производных аденина и родственных соединений. (i) DBU, DMF, 80°C; (ii) $NEt_3, EtOH/H_2O, \Delta$; (iii) $NH_2Me \cdot HCl, DBU, MeOH, 20^\circ C$; *iv*) $NHMe_2 \cdot HCl, DBU, MeOH, 20^\circ C$.

* соединение (IIIт) существует в кето-форме.

Активность синтезированных соединений в отношении ОТ ВИЧ

Полученные соединения были исследованы в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ в соответствии с методикой [8]. Критерием активности ингибиторов являлась константа ингибирования фермента (K_I) (таблица).

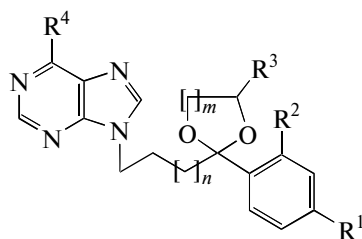
При сравнении активности соединений (I) и (IIIa)–(IIIв) видно, что оптимальную длину линкера между пуриновым циклом и диоксолановым фрагментом составляют три метиленовых звена.

Стоит отметить также влияние диоксоланового фрагмента на активность соединений. Замена пятичленного цикла на шестичленный приводит к уменьшению активности [ср. (I) и (IIIм)].

По всей видимости, как увеличение длины линкера между диоксолановым и пуриновым фрагментами (IIIб), (IIIв), так и более объемный 1,3-диоксановый цикл (IIIм) стерически затрудняют размещение ингибитора в гидрофобном кармане ОТ ВИЧ.

На примере соединений (IIIн) и (IIIо) видно, что введение заместителей в положение 3 диоксо-

Ингибирующая активность полученных соединений в отношении ОТ ВИЧ



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	<i>n/m</i>	K _J , мкМ
(I)	H	H	H	NH ₂	1/1	16
(IIIa)	H	H	H	NH ₂	0/1	>100
(IIIб)	H	H	H	NH ₂	2/1	>100
(IIIв)	H	H	H	NH ₂	3/1	>100
(IIIг)	F	H	H	NH ₂	1/1	>100
(IIIд)	Cl	H	H	NH ₂	1/1	14.7
(IIIе)	Br	H	H	NH ₂	1/1	>100
(IIIж)	Me	H	H	NH ₂	1/1	13.4*
(IIIз)	Me	Me	H	NH ₂	1/1	18.4
(IIIи)	CH ₂ CH ₃	H	H	NH ₂	1/1	>100
(IIIк)	<i>i</i> -Pr	H	H	NH ₂	1/1	35.6
(IIIл)	O-CH ₃	H	H	NH ₂	1/1	>100
(IIIм)	H	H	H	NH ₂	1/2	26
(IIIо)	H	H	CH ₂ -OAc	NH ₂	1/1	>100
(IIIп)	H	H	CH ₂ -OH	NH ₂	1/1	>100
(IIIп)	H	H	H	Cl	1/1	>100
(IIIр)	H	H	H	NHMe	1/1	19.7
(IIIс)	H	H	H	NMe ₂	1/1	>100
(IIIт)	H	H	H	OH	1/1	>100
Невирапин	—	—	—	—	—	4.2

 * Для мутантной формы ОТ ВИЧ (K103N + Y181C) K_J = 1.1 мМ.

ланового цикла приводит к полной потере активности соединений.

Исследование влияния заместителей в бензольном фрагменте молекулы на ее активность в отношении ОТ ВИЧ выявило ряд закономерностей. Для *n*-галогензамещенных производных (IIIг)–(IIIе) установлено, что активным является лишь хлорзамещенное соединение (IIIд). Галогены могут влиять на взаимодействие ингибитора с аминокислотами “кармана” как напрямую, за счет гидрофобных и дисперсионных взаимодействий, а также водородных связей, так и косвенно, влияя на распределение электронной плотности в бензольном кольце. Вероятнее всего, низкая активность бромзамещенного аналога (IIIе) связана со стерическим фактором, в то время как фтор в *n*-положении бензольного кольца (IIIг) негативно сказывается на перераспределении электрон-

ной плотности, затрудняя стеклинг взаимодействия бензольного цикла с боковыми группами аминокислот гидрофобного кармана.

Наиболее активным оказалось соединение (IIIж), содержащее метильную группу в *n*-положении бензольного кольца. Как и в случае соединения (IIIд), улучшение активности, скорее всего, объясняется дисперсионными взаимодействиями заместителя в *n*-положении бензольного кольца с аминокислотами гидрофобного кармана. Однако, введение более объемных гидрофобных заместителей [(IIIи) и (IIIк)] приводит к потере активности, что скорее всего вызвано стерическими затруднениями при размещении ингибитора в центре связывания. Видимо, по той же причине неактивно и соединение (IIIл). Введение дополнительного метильного заместителя в *o*-положение бензольного фрагмента (IIIз) также привело к

уменьшению ингибирующей активности. Таким образом, введением небольших гидрофобных групп в *n*-положение бензольного фрагмента удалось добиться лишь незначительного улучшения активности [ср. (IIIд), (IIIж) и (I)].

Для подтверждения того, что синтезированные нами соединения неконкурентно ингибируют ОТ ВИЧ посредством взаимодействия с центром связывания нуклеозидных ингибиторов, соединение (IIIж), как наиболее эффективное, было протестировано на способность ингибировать ОТ ВИЧ, содержащую 2 аминокислотные замены Lys103Asn и Tyr181Cys. Эти мутации находятся в центре связывания нуклеозидных ингибиторов фермента и являются характерными для штаммов вируса, устойчивых к нуклеозидным ингибиторам ОТ ВИЧ [9]. В ходе данного эксперимента было установлено, что ингибирующая активность производного (IIIж) по отношению к мутантной форме фермента в 80 раз ниже, чем к ферменту дикого типа (таблица), что доказывает верность нашего предположения.

Из сравнения аналогов соединения (I) с различными заместителями в положении 6 пуринового гетероцикла (IIIп)–(IIIт) видно, что введение метильных заместителей по аминокислотной группе приводит к снижению ингибирующей активности, а замена аминокислотной группы на хлор (IIIп) или кислород (IIIт) вызывает полную потерю активности. Наиболее вероятно, что аминокислотная группа пуринового фрагмента образует водородные связи с атомами кислорода основной цепи белка, поэтому введение заместителей по аминокислотной группе или ее замена приводят к потере активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали аденин, гипоксантин, 6-хлорпурин, хлорангидрид 3-хлорпропионовой кислоты, хлорангидрид 6-хлоргексановой кислоты (Sigma, США); 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (TSA), CDCl₃, DMSO-*d*₆, бензол, толуол, этилбензол, кумол, ксилол, анизол, фторбензол, хлорбензол, бромбензол, хлорид алюминия, гидрохлорид метиламина, гидрохлорид диметиламина, этиленгликоль, глицерин, ацетил хлорид, триэтиламин (Acros Organics, Бельгия). Хлорангидрид 4-хлорбутановой кислоты получен по методике [7], хлорангидрид 5-хлорпентановой кислоты по методике [6]. Очистку и абсолютирование растворителей проводили по стандартным методикам [7]. ТСХ выполняли на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия), используя системы: CH₂Cl₂–гептан 1 : 1 (А); хлороформ–этанол: 18 : 2 (Б); 18.5 : 1.5 (В). Соединения на хроматограммах обнаруживали по УФ-поглощению при 254 нм. Ко-

лоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (0.040–0.063 мм) (Merck, Германия).

Масс-спектры получали на приборе MS-30 (Kratos, Япония); метод ионизации – электронный удар. Спектры ЯМР регистрировали в (δ, м.д.; КССВ, Гц) в CDCl₃ (где не указано особо) на спектрометре Bruker AMXIII-400 (Германия) с рабочей частотой 400 МГц для ¹H-спектров и 100 МГц для ¹³C-спектров при 300 К.

Для биологических исследований использовались следующие материалы: [α-³²P]dATP (5000 Ки/моль) фирмы “Изотоп” (Россия), 2'-дезоксирибонуклеозид-5'-трифосфаты (Promega, США), целлюлозные фильтры Whatman 3ММ (Whatman, Великобритания). Все остальные реактивы максимальной чистоты были приобретены у компаний “Sigma-Aldrich” или “Fluka”. Активированная ДНК была получена из ДНК спермы лосося (Pharmacia Biotech, США) обработкой ДНКазой поджелудочной железы быка (Fermentas, Литва) как описано в работе [10]. Плазмида, кодирующая обратную транскриптазу ВИЧ-1 дикого типа, была любезно предоставлена профессором С. Ле Грисом, Национальный институт рака, г. Фредерик, Мэриленд, США [S. Le Grice, National cancer institute, Frederick, Maryland, USA]. Плазмида, кодирующая обратную транскриптазу, содержащую 2 аминокислотные замены Lys103Asn и Tyr181Cys, была описана ранее [11]. Обратная транскриптаза ВИЧ-1 дикого типа и мутантная форма (K103N + Y181C) были выделены и очищены с помощью Ni-NTA-агарозы согласно стандартной методике [12].

Получение алкилирующих реагентов (IIа)–(IIн). К охлажденному до 0°С раствору 20 ммоль хлорангидрида ω-хлоркарбоновой кислоты и 25 ммоль ароматического углеводорода в 10 мл растворителя (избытка того же ароматического углеводорода или хлористого метилена) при перемешивании за 5 мин прибавляли порциями 3 г (22 ммоль) безв. треххлористого алюминия. Полученный раствор перемешивали 1 ч при 0°С и 1 ч при 20°С, а затем выливали в 20 г льда. Органический слой отделяли, водный экстрагировали (3 × 30 мл) хлористым метиленом, экстракты объединяли, сушили безв. сульфатом натрия и растворитель упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке (*l* = 5 см, *d* = 5 см) с силикагелем, применяя хлористый метилен в качестве элюента. Хроматографически однородный продукт без дополнительной очистки использовали на следующей стадии для синтеза алкилирующих реагентов (IIа)–(IIн) по нижеприведенной методике.

В 70 мл сухого бензола смешивали 10 ммоль полученного на предыдущей стадии фенона, 100 ммоль соответствующего диола, 0.5 г (2.6 ммоль) TSA. Полученный раствор кипятили 10 ч с насадкой Дина-Старка. Затем реакционную массу охлаждали

и прибавляли 50 мл полунасыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, а водную фазу дополнительно экстрагировали бензолом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили безв. сульфатом натрия и упаривали растворитель. Полученный таким образом остаток очищали хроматографией на колонке ($l = 5$ см, $d = 5$ см) с силикагелем, применяя хлористый метилен в качестве элюента.

2-(2-Хлорэтил)-2-фенил-1,3-диоксолан (Па) получен с выходом 35%, R_f 0.46 (А). Масс-спектр: m/z 212.1 [M^+]. Рассчитана M 212.7 ($C_{11}H_{13}ClO_2$). 1H -ЯМР: 2.84 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 3.68 (2 H, т, J 6.5, CH_2Cl); [3.76; 3.99] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); 7.27–7.46 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 39.13 (CH_2CH_2Cl); 43.47 (CH_2Cl); 64.57 (2 C, OCH_2CH_2O); 108.95 (OCO); [125.47 (2 C, C3 и C5); 128.02 (C4); 128.28 (2 C, C2 и C6); 141.58 (C1)] (Ph).

2-(4-Хлорбутил)-2-фенил-1,3-диоксолан (Пб) получен с выходом 61%, R_f 0.49 (А). Масс-спектр: m/z 240.1 [M^+]. Рассчитана M 240.7 ($C_{13}H_{17}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.49 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 1.73 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 1.91 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.47 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.75; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); 7.29–7.47 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 21.18 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 32.70 (CH_2CH_2Cl); 39.75 ($CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 44.89 (CH_2Cl); 64.57 (2 C, OCH_2CH_2O); 110.26 (OCO); [125.73 (2 C, C3 и C5); 128.06 (C4); 128.14 (2 C, C2 и C6); 142.56 (C1)] (Ph).

2-(5-Хлорпентил)-2-фенил-1,3-диоксолан (Пв) получен с выходом 62%, R_f 0.51 (А). Масс-спектр: m/z 254.1 [M^+]. Рассчитана M 254.7 ($C_{14}H_{19}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.38 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 1.72 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 1.89 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.47 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.75; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); 7.25–7.44 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 22.98 ($CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 26.98 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 32.62 (CH_2CH_2Cl); 40.40 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.01 (CH_2Cl); 64.56 (2 C, OCH_2CH_2O); 110.43 (OCO); [125.78 (2 C, C3 и C5); 127.85 (C4); 128.14 (2 C, C2 и C6); 142.66 (C1)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-фторфенил)-1,3-диоксолан (Пг) получен с выходом 55%, R_f 0.49 (А). Масс-спектр: m/z 244.1 [M^+]. Рассчитана M 244.7 ($C_{12}H_{14}ClFO_2$). 1H -ЯМР: 1.84 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.01 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.75; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); [7.01 (2 H, м, [H3 и H5]); 7.41 (2 H, м, (H2 и H6))] (Ph). ^{13}C -ЯМР: 27.19 (CH_2CH_2Cl); 38.00 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.18 (CH_2Cl); 64.75 (2 C, OCH_2CH_2O); 109.87 (OCO); [115.10 (2 C, д, J 21.5, C3 и C5); 127.65 (2 C, д, J 8.1, C2 и C6); 130.82 (д, J 9.4, C1); 161.61 (д, J 245.9, C4)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксолан (Пд) получен с выходом 12%, R_f 0.50 (А).

Масс-спектр: m/z 260.0 [M^+]. Рассчитана M 261.1 ($C_{12}H_{14}Cl_2O_2$). 1H -ЯМР: 1.84 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.00 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.74; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); 7.23–7.39 (4 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 27.05 (CH_2CH_2Cl); 37.76 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.05 (CH_2Cl); 64.69 (2 C, OCH_2CH_2O); 109.70 (OCO); [127.27 (2 C, C3 и C5); 128.46 (2 C, C2 и C6); 133.98 (C1); 141.07 (C4)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-бромфенил)-1,3-диоксолан (Пе) получен с выходом 10%, R_f 0.50 (А). Масс-спектр: m/z 304.0 [M^+]. Рассчитана M 305.6 ($C_{12}H_{14}BrClO_2$). 1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.83 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 1.98 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.51 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.95; 4.12] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); [7.29 (2 H, м, H2 и H6); 7.52 (2 H, м, H3 и H5)] (Ph). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 27.13 (CH_2CH_2Cl); 37.75 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.03 (CH_2Cl); 64.27 (2 C, OCH_2CH_2O); 108.89 (OCO); [121.14 (C4); 127.67 (2 C, C2 и C6); 131.04 (2 C, C3 и C5); 140.79 (C1)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-метилфенил)-1,3-диоксолан (Пж) получен с выходом 71%, R_f 0.52 (А). Масс-спектр: m/z 240.1 [M^+]. Рассчитана M 240.7 ($C_{13}H_{17}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.86 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.03 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 2.35 (3 H, с, CH_3Ph); 3.58 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.77; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); [7.15 (2 H, м, H-3 и H-5); 7.83 (2 H, м, H-2 и H-6)] (Ph). ^{13}C -ЯМР: 21.02 (CH_3Ph); 27.09 (CH_2CH_2Cl); 37.49 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.07 (CH_2Cl); 64.44 (2 C, OCH_2CH_2O); 109.99 (OCO); [125.54 (2 C, C2 и C6); 128.81 (2 C, C3 и C5); 137.56 (C4); 139.27 (C1)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(2,4-диметилфенил)-1,3-диоксолан (Пз) получен с выходом 40%, R_f 0.55 (А). Масс-спектр: m/z 254.1 [M^+]. Рассчитана M 254.7 ($C_{14}H_{19}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.88 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.06 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); [2.29; 2.44] (3 H × 2, с × 2, $(CH_3)_2Ph$); 3.53 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.73; 3.98] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); 6.96–7.40 (3 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: [20.66; 20.92] ($(CH_3)_2Ph$); 27.13 (CH_2CH_2Cl); 36.31 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.36 (CH_2Cl); 64.21 (2 C, OCH_2CH_2O); 110.82 (OCO); [126.22; 126.84; 129.15; 132.91; 135.66; 137.74] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-этилфенил)-1,3-диоксолан (Пи) получен с выходом 76%, R_f 0.52 (А). Масс-спектр: m/z 254.1 [M^+]. Рассчитана M 254.7 ($C_{14}H_{19}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.24 (3 H, т, J 7.6, CH_3CH_2Ph); 1.86 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.02 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 2.64 (2 H, кв, J 7.6, CH_3CH_2Ph); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.77; 4.00] (2 H × 2, м × 2, OCH_2CH_2O); [7.16 (2 H, м, H3 и H5); 7.35 (2 H, м, H2 и H6)] (Ph). ^{13}C -ЯМР: 15.47 (CH_3CH_2Ph); 27.21 (CH_2CH_2Cl); 28.57 (CH_3CH_2Ph); 37.89 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.23 (CH_2Cl); 64.59 (2 C, OCH_2CH_2O); 110.15 (OCO); [125.69 (2 C, C2 и C6); 127.71 (2 C, C3 и C5); 139.63 (C1); 144.02 (C4)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-изопропилфенил)-1,3-диоксолан (Пк) получен с выходом 45%, R_f 0.53 (А). Масс-спектр: m/z 268.1 [M^+]. Рассчитана M 268.8 ($C_{15}H_{21}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.24 (6 H, д, J 6.8, $(CH_3)_2CHPh$); 1.87 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.01 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 2.90 (1 H, гепт, J 6.8, $(CH_3)_2CHPh$); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.78; 4.00] (2 H \times 2, м \times 2, OCH_2CH_2O); [7.19 (2 H, м, H3 и H5); 7.35 (2 H, м, H2 и H6)] (Ph). ^{13}C -ЯМР: 24.02 (2 C, $(CH_3)_2CHPh$); 27.21 (CH_2CH_2Cl); 33.85 ($(CH_3)_2CHPh$); 37.90 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.24 (CH_2Cl); 64.62 (2 C, OCH_2CH_2O); 110.15 (OCO); [125.64 (2 C, C2 и C6); 126.28 (2 C, C3 и C5); 139.75 (C1); 148.63 (C4)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксолан (Пл) получен с выходом 51%, R_f 0.48 (А). Масс-спектр: m/z 256.1 [M^+]. Рассчитана M 256.7 ($C_{13}H_{17}ClO_3$). 1H -ЯМР: 1.83 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.00 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.50 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); [3.76; 3.98] (2 H \times 2, м \times 2, OCH_2CH_2O); 3.79 (3 H, с, $PhOCH_3$) [6.85 (2 H, м, H3 и H5); 7.34 (2 H, м, H2 и H6)] (Ph). ^{13}C -ЯМР: 27.13 (CH_2CH_2Cl); 37.81 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.11 (CH_2Cl); 55.21 ($PhOCH_3$); 64.44 (2 C, OCH_2CH_2O); 109.92 (OCO); [113.47 (2 C, C3 и C5); 126.87 (2 C, C2 и C6); 130.25 (C1); 159.33 (C4)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-фенил-1,3-диоксан (Пм) получен с выходом 70%, R_f 0.49 (А). Масс-спектр: m/z 240.09 [M^+]. Рассчитана M 240.7 ($C_{13}H_{17}ClO_2$). 1H -ЯМР: 1.79–1.90 (4 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 1.99 (2 H, м, $OCH_2CH_2CH_2O$); 3.47 (2 H, т, J 6.5, CH_2Cl); 3.76–3.87 (4 H, м, $OCH_2CH_2CH_2O$); 7.27–7.41 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 25.59 ($OCH_2CH_2CH_2O$); 26.61 (CH_2CH_2Cl); 38.51 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 45.32 (CH_2Cl); 61.11 (2 C, OCH_2CH_2O); 101.52 (OCO); [127.36 (2 C, C3 и C5); 128.06 (C4); 128.61 (2 C, C2 и C6); 139.96 (C1)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-фенил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан (Пн) получен с выходом 79%, R_f 0.31 (А). Масс-спектр: m/z 256.1 [M^+]. Рассчитана M 256.7 ($C_{13}H_{17}ClO_3$). 1H -ЯМР: 1.86 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 1.89 (1 H, м, OH); 2.04 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); 3.63 (2 H, м, CH_2OH); 3.80 (2 H, м \times 2, OCH_2CH); 4.04–4.18 (1 H, м \times 2, OCH); 7.25–7.48 (5 H, м, Ph). ^{13}C -ЯМР: 26.90 (CH_2CH_2Cl); 37.85 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 44.98 (CH_2Cl); 63.32 (CH_2OH); 65.69 (CH_2O); 77.82 (CHO); 110.72 (OCO); [125.64 (2 C, C3 и C5); 128.10 (C4); 128.25 (2 C, C2 и C6); 141.86 (C1)] (Ph).

2-(3-Хлорпропил)-2-фенил-4-ацетоксиметил-1,3-диоксолан (По). К 4.3 г (17 ммоль) 4-гидроксиметильного производного (Пн) прибавляли 25 мл сухого CH_2Cl_2 , 3 мл (21 ммоль) NEt_3 , а затем при охлаждении на ледяной бане и перемешивании за 5 мин по каплям прибавляли раствор 1.5 мл (21 ммоль) $AcCl$ в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали

1 ч при 0°C и выдерживали 14 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу выливали в 30 г льда. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали (3 \times 30 мл) CH_2Cl_2 , экстракты объединяли, сушили безв. сульфатом натрия, растворитель упаривали. Полученный таким образом остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ($l = 5$ см, $d = 5$ см), применяя хлористый метилен в качестве элюента. 4-Ацетоксиметильное производное 1,3-диоксолана (По) получено с выходом 41%, R_f 0.62 (А). Масс-спектр: m/z 298.1 [M^+]. Рассчитана M 298.8 ($C_{15}H_{19}ClO_4$). 1H -ЯМР: 1.87 (2 H, м, CH_2CH_2Cl); 2.02 (2 H, м, $CH_2CH_2CH_2Cl$); 2.10 (3 H, с, $COCH_3$); 3.52 (2 H, т, J 6.7, CH_2Cl); 3.67 (2 H, м, CH_2OAc); 3.80 (2 H, м \times 2, OCH_2CH); 4.18 (1 H, м, OCH); 7.27–7.48 (5 H, м, Ph); ^{13}C -ЯМР: 20.76 (CH_3CO); 26.84 (CH_2CH_2Cl); 37.82 ($CH_2CH_2CH_2Cl$); 44.98 (CH_2Cl); 64.47 (CH_2OAc); 66.29 (CH_2O); 73.25 (CHO); 111.01 (OCO); [125.56 (2 C, C3 и C5); 128.10 (C4); 128.24 (2 C, C2 и C6); 141.98 (C1)] (Ph); 170.72 (CH_3CO).

Алкилирование аденина и других 6-замещенных пуринов реагентами (Па)–(Пм) и (По) с использованием в качестве основания DBU. К суспензии 5 ммоль нуклеинового основания или его защищенного производного в 10 мл абсолютного DMF прибавляли 6 ммоль соответствующего алкилирующего реагента и 0.86 мл (6 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 CH_2Cl_2 и хроматографировали на колонке (5 \times 10 см) с ~70 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 \rightarrow 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из $EtOAc$ или смеси $EtOAc$ /гептан 2 : 1.

9-[2-(2-Фенил-1,3-диксолан-2-ил)этил]аденин (Ша) получен с выходом 30%, R_f 0.44 (Б), т. пл. 172–173°C ($EtOAc$). Масс-спектр: m/z 312.1 [$M + H^+$]. Рассчитана M 311.3 ($C_{16}H_{17}N_5O_2$). 1H -ЯМР: 2.50 (2 H, т, J 7.2, H2'); [3.77; 4.01] (2 H \times 2, м \times 2, OCH_2CH_2O); 4.34 (2 H, т, J 7.2, H1'); 5.74 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.25–7.45 (5 H, м, Ph); 7.74 (с, 1 H, H8); 8.34 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР: 39.20 (C2'); 39.73 (C1'); 64.64 (2 C, OCH_2CH_2O); 108.95 (OCO); 119.73 (C5); [125.55 (2 C, C3 и C5); 128.39 (C4); 128.43 (2 C, C2 и C6); 141.30 (C1)] (Ph). 140.75 (C8); 150.23 (C4); 152.90 (C2); 155.56 (C6).

9-[4-(2-Фенил-1,3-диксолан-2-ил)бутил]аденин (Шб) получен с выходом 42%, R_f 0.48 (Б), т. пл. 146–147°C ($EtOAc$). Масс-спектр: m/z 340.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 339.4 ($C_{18}H_{21}N_5O_2$). 1H -ЯМР ($DMSO-d_6$): 1.20 (2 H, м, H2'); 1.77 (2 H, м, H3'); 1.83 (2 H, м, H4'); [3.63; 3.92] (2 H \times 2, м \times 2, OCH_2CH_2O); 4.07 (2 H, т, J 7.0, H1'); 7.12 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.24–7.34 (5 H, м, Ph); 8.05 (с, 1 H,

H8); 8.12 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 20.25 (C3'); 29.21 (C2'); 38.99 (C4'); 42.59 (C1'); 64.03 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.50 (OCO); 118.68 (C5); [125.26 (2 C, C3 и C5); 127.61 (C4); 127.92 (2 C, C2 и C6); 142.25 (C1)] (Ph). 140.67 (C8); 149.46 (C4); 152.23 (C2); 155.86 (C6).

9-[5-(2-Фенил-1,3-диксолан-2-ил)пентил]аденин (IIIв) получен с выходом 43%, R_f 0.43 (Б), т. пл. 115–116°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 354.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 353.4 (C₁₉H₂₃N₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.22 (4 H, м, H2' и H4'); 1.75 (4 H, м, H5' и H6'); [3.63; 3.92] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.06 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.14 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.28–7.35 (5 H, м, Ph); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.12 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 22.72 (C4'); 25.98 (C2'); 29.18 (C3'); 39.55 (C4'); 42.78 (C1'); 64.02 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.57 (OCO); 118.70 (C5); [125.29 (2 C, C3 и C5); 127.57 (C4); 127.93 (2 C, C2 и C6); 142.39 (C1)] (Ph). 140.69 (C8); 149.48 (C4); 152.25 (C2); 155.87 (C6).

9-{3-[2-(4-Фторфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIг) получен с выходом 36%, R_f 0.42 (Б), т. пл. 168–169°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 344.1 [$M + H^+$]. Рассчитана M 343.4 (C₁₇H₁₈FN₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.80 (4 H, м, H2', H3'); [3.65; 3.95] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.15 (4 H, м, 6-NH₂, (H-3 и H-5) Ph); 7.37 (2 H, м, (H-2 и H-6) Ph); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.12 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 24.09 (C2'); 36.83 (C3'); 42.71 (C1'); 64.17 (2 C, OCH₂CH₂O); 108.91 (OCO); 118.69 (C5); [115.10 (2 C, д, J 21.1, C-3 и C-5); 127.43 (2 C, д, J 8.1, C2 и C6); 138.44 (д, J 2, C1); 161.68 (д, J 243.7, C4)] (Ph), 140.74 (C8); 149.42 (C4); 152.27 (C2); 155.86 (C6).

9-{3-[2-(4-Хлорфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIд) получен с выходом 50%, R_f 0.64 (Б), т. пл. 130–131°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 360.1 [$M + H^+$]. Рассчитана M 359.8 (C₁₇H₁₈ClN₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.79 (4 H, м, H2', H3"); [3.64; 3.95] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.14 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.37 (4 H, м, Ph); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.12 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 24.07 (C2'); 36.69 (C3'); 42.71 (C1'); 64.25 (2 C, OCH₂CH₂O); 108.85 (OCO); 118.70 (C5); [127.30 (2 C, C3 и C5); 128.10 (2 C, C2 и C6); 132.56 (C-1); 141.20 (C4)] (Ph); 140.76 (C8); 149.43 (C4); 152.30 (C2); 155.88 (C6).

9-{3-[2-(4-Бромфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIе) получен с выходом 34%, R_f 0.46 (Б), масло. Масс-спектр: m/z 404.1 [$M + H^+$]. Рассчитана M 405.3 (C₁₇H₁₈BrN₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.79 (4 H, м, H2', H3'); [3.65; 3.95] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.12 (2 H, уш.с, 6-NH₂); [7.29 (2 H, м, H-2 и H-6); 7.52 (2 H, м, H-3 и H-5)] (Ph); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.11 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 24.06 (C2'); 36.65 (C3');

42.71 (C1'); 64.26 (2 C, OCH₂CH₂O); 108.88 (OCO); 118.69 (C5); [121.13 (C4); 127.67 (2 C, C2 и C6); 131.04 (2 C, C3 и C5); 140.78 (C1);] (Ph); 141.63 (C8); 149.43 (C4); 152.30 (C2); 155.88 (C6).

9-{3-[2-(4-Метилфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIж) получен с выходом 47%, R_f 0.44 (Б), т. пл. 174–175°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 340.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 339.4 (C₁₈H₂₁N₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.78 (4 H, м, H2', H3'); 2.27 (3 H, с, CH₃Ph); [3.63; 3.93] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.11 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.11–7.23 (6 H, м, 6-NH₂, [H-2, H-6, H-3, H-5](Ph)); 8.07 (с, 1 H, H8); 8.11 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 20.56 (CH₃Ph); 24.20 (C2'); 36.88 (C3'); 42.75 (C1'); 64.05 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.25 (OCO); 118.69 (C5); [125.20 (2 C, C-2 и C-6); 128.61 (2 C, C-3 и C-5); 136.91 (C-4); 139.18 (C-1);] (Ph); 140.75 (C8); 149.42 (C4); 152.28 (C2); 155.87 (C6).

9-{3-[2-(2,4-Диметилфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIз) получен с выходом 37%, R_f 0.47 (Б), т. пл. 135–136°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 354.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 353.4 (C₁₉H₂₃N₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.82 (4 H, м, H2', H3'); [2.21; 2.28] (3 H \times 2, с \times 2, (CH₃)₂Ph); [3.59; 3.92] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 6.92 (2 H, уш.с, 6-NH₂), 7.12–7.25 (3 H, м, [H-3, H-5, H-6](Ph)); 8.07 (с, 1 H, H8); 8.11 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): [20.08; 20.33] ((CH₃)₂Ph); 24.11 (C2'); 35.36 (C3'); 42.77 (C1'); 63.72 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.89 (OCO); 118.71 (C5); [125.93; 126.20; 132.41; 134.72; 136.51; 136.87] (Ph). 140.73 (C8); 149.44 (C4); 152.28 (C2); 155.87 (C6).

9-{3-[2-(4-Этилфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIи) получен с выходом 47%, R_f 0.39 (Б), т. пл. 161–162°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 354.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 353.4 (C₁₉H₂₃N₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.15 (2 H, т, J 7.5, CH₃CH₂Ph); 1.79 (4 H, м, H2', H3'); 2.57 (2 H, квад, J 7.5, CH₃CH₂Ph); [3.64; 3.93] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.12–7.25 (6 H, м, 6-NH₂, [H-2, H-6, H-3, H-5](Ph)); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.12 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 15.28 (CH₃CH₂Ph); 24.15 (C2'); 27.68 (CH₃CH₂Ph); 36.89 (C3'); 42.75 (C1'); 64.07 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.23 (OCO); 118.70 (C5); [125.22 (2 C, C-2 и C-6); 127.39 (2 C, C-3 и C-5); 139.48 (C-1); 143.16 (C-4)] (Ph); 140.73 (C8); 149.42 (C4); 152.26 (C2); 155.86 (C6).

9-{3-[2-(4-Изопропилфенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIк) получен с выходом 44%, R_f 0.62 (Б), т. пл. 119–120°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 368.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 367.4 (C₂₀H₂₅N₅O₂). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.17 (6 H, д, J 6.8, (CH₃)₂CHPh); 1.79 (4 H, м, H2', H3'); 2.84 (1 H, гепт, J 6.8, (CH₃)₂CHPh); [3.64; 3.92] (2 H \times 2, м \times 2, OCH₂CH₂O); 4.12 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.14–7.27 (6 H, м, 6-NH₂, [H-2, H-6, H-3, H-5](Ph)); 8.09 (с, 1 H, H8); 8.12 (с, 1 H,

H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 23.75 (2 C, $(\text{CH}_3)_2\text{CHPh}$); 24.16 (C2'); 33.01 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHPh}$); 36.94 (C3'); 42.78 (C1'); 64.13 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 109.24 (OCO); 118.72 (C5); [125.23 (2 C, C2 и C6); 125.97 (2 C, C3 и C5); 139.71 (C1); 147.79 (C4)] (Ph); 140.78 (C8); 149.44 (C4); 152.30 (C2); 155.90 (C6).

9-{3-[2-(4-Метоксифенил)-1,3-диксолан-2-ил]пропил}аденин (IIIл) получен с выходом 35%, R_f 0.42 (Б), т. пл. 166–167°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 355.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 355.4 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.78 (4 H, м, H2', H3'); [3.63; 3.92] (2 H \times 2, м \times 2, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.73 (3 H, с, CH_3OPh); 4.11 (2 H, т, J 7.2, H1'); 6.87 (2 H, м, H-3 и H-5); 7.15 (2 H, уш.с, 6-NH₂), 7.25 (2 H, м, H-2 и H-6); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.11 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 24.26 (C2'); 36.98 (C3'); 42.76 (C1'); 54.97 (CH_3OPh); 64.04 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 109.20 (OCO); 118.70 (C5); [113.40 (2 C, C3 и C5); 126.55 (2 C, C2 и C6); 134.13 (C1); 158.80 (C4)] (Ph); 140.76 (C8); 149.43 (C4); 152.30 (C2); 155.89 (C6).

9-[3-(2-Фенил-1,3-диоксан-2-ил)пропил]аденин (IIIм) получен с выходом 39%, R_f 0.45 (Б), т. пл. 153–154°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 340.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 339.4 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$). ^1H -ЯМР: 1.71 (2 H, м, H3'); 1.84 (2 H, м, H2'); 2.05 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.69–3.85 (4 H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.15 (2 H, т, J 7.3, H1'); 5.89 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.25–7.44 (5 H, м, Ph); 7.74 (с, 1 H, H8); 8.30 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 23.80 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 25.55 (C2'); 41.33 (C3'); 43.76 (C1'); 64.17 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 101.48 (OCO); 119.62 (C5); [127.28 (2 C, C3 и C5); 127.85 (C4); 128.67 (2 C, C2 и C6); 139.69 (C-1)] (Ph); 140.57 (C8); 150.07 (C4); 152.78 (C2); 155.44 (C6).

9-[3-(2-Фенил-4-ацетоксиметил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]аденин (IIIо) получен с выходом 26%, R_f 0.61 (В), масло. Масс-спектр: m/z 398.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 397.4 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.88–2.01 (4 H, м, H2', H3'); 2.04 (3 H, с, OCOCH_3); 3.77 (2 H, м, CH_2OAc); 4.12–4.22 (5 H, м, OCH_2CH , OCH , H1'); 6.11 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.25–7.40 (5 H, м, Ph); 7.77 (с, 1 H, H8); 8.30 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 20.83 (CH_3CO); 24.20 (C2'); 37.05 (C3'); 43.67 (C1'); 64.57 (CH_2OAc); 66.31 (CH_2O); 73.34 (CHO); 111.01 (OCO); 119.55 (C5); [125.60 (2 C, C3 и C5); 128.31 (C-4); 128.40 (2 C, C2 и C6); 141.67 (C1)] (Ph); 140.54 (C8); 150.05 (C4); 152.84 (C2); 155.59 (C6), 170.79 (CH_3CO).

9-[3-(2-Фенил-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил]аденин (IIIн) получен кипячением раствора 137 мг (0.34 ммоль) 4-ацетоксиметил-производного (IIIо) в 6 мл смеси EtOH/ H_2O 1 : 1 в присутствии 0.6 мл (8.1 ммоль) NEt_3 в течение 15 ч. Затем растворители упаривали, остаток суспендировали в минимальном объеме CH_2Cl_2 и хрома-

тографировали на колонке (5 \times 2 см) с ~10 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 \rightarrow 40%. Выход 50%, R_f 0.19 (В), т. пл. 131–132°C (EtOAc). Масс-спектр: m/z 356.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 355.4 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3$). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.76–1.91 (4 H, м, H2', H3'); 3.47 (2 H, м, CH_2OH); 3.72 (2 H, м \times 2, OCH_2CH); 3.87 (1 H, м, OCH); 4.14 (2 H, т, J 6.5, H1'); 4.86 (1 H, т, J 5.7, OH); 7.13 (2 H, уш.с, 6-NH₂); 7.26–7.36 (5 H, м, Ph); 8.08 (с, 1 H, H8); 8.11 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 23.99 (C2'); 37.03 (C3'); 42.80 (C1'); 61.84 (CH_2OH); 66.09 (CH_2O); 76.11 (CHO); 109.73 (OCO); 118.69 (C5); [125.24 (2 C, C-3 и C-5); 127.79 (C4); 128.11 (2 C, C2 и C6); 142.44 (C1)] (Ph); 140.80 (C8); 149.43 (C4); 152.29 (C2); 155.88 (C6).

6-Хлор-9-[3-(2-фенил-1,3-диксолан-2-ил)пропил]пурин (IIIп) получен с выходом 56%, R_f 0.84 (Б), масс-спектр: m/z 345.1 [$M + H^+$]. рассчитана m 344.8 ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$). ^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1.90 (2 H, м, H3'); 2.01 (2 H, м, H2'); [3.74; 3.99] (2 H \times 2, м \times 2, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.30 (2 H, т, J 7.2, H1'); 7.25–7.40 (5 H, м, Ph); 8.09 (с, 1 H, H8); 8.70 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (DMSO- d_6): 24.20 (C2'); 36.93 (C3'); 44.33 (C1'); 64.59 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 109.87 (OCO); [125.61 (2 C, C3 и C5); 128.23 (C4); 128.37 (2 C, C2 и C6); 141.91 (C1)] (Ph); 131.73 (C5); 145.35 (C8); 151.04 (C6); 151.94 (C2, C4); 155.95 (C6).

6-Метиламино-9-[3-(2-фенил-1,3-диксолан-2-ил)пропил]пурин (IIIр) получен выдерживанием смеси 30 мг (0.09 ммоль) 6-хлорпроизводного (IIIп), 90 мг (1.33 ммоль) $\text{NH}_3\text{CH}_3\text{Cl}$, 0.2 мл (1.33 ммоль) DBU в 1.5 мл метанола в течение 14 ч. Затем растворитель упаривали, остаток суспендировали в минимальном объеме CH_2Cl_2 и хроматографировали на колонке (5 \times 2 см) с ~10 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 \rightarrow 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из смеси EtOAc/октан. Выход 96%, R_f 0.65 (Б), масло. Масс-спектр: m/z 340.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 339.4 ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$). ^1H -ЯМР: 1.90 (4 H, м, H2', H3'); 3.18 (3 H, уш.с, 6-NHCH₃); [3.73; 3.98] (2 H \times 2, м \times 2, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4.17 (2 H, т, J 6.7, H1'); 6.53 (1 H, уш.с, 6-NHCH₃); 7.25–7.40 (5 H, м, Ph); 7.70 (с, 1 H, H8); 8.36 (с, 1 H, H2). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 24.31 (C2'); 29.84 (6-NHCH₃); 36.95 (C3'); 43.60 (C1'); 64.47 (2 C, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 109.86 (OCO); 119.45 (C5); [125.54 (2 C, C3 и C5); 128.01 (C4); 128.19 (2 C, C2 и C6); 142.01 (C1)] (Ph); 139.45 (C8); 151.02 (C4); 153.13 (C2); 155.35 (C6).

6-Диметиламино-9-[3-(2-фенил-1,3-диксолан-2-ил)пропил]пурин (IIIс) получен выдерживанием смеси 30 мг (0.09 ммоль) производного 6-хлорпроизводного (IIIп), 110 мг (1.35 ммоль) $\text{NH}_2(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$, 0.2 мл (1.33 ммоль) DBU в 1.5 мл метанола в течение 14 ч. Затем растворитель упаривали, остаток суспендировали в минимальном объеме CH_2Cl_2 и

хроматографировали на колонке (5 × 2 см) с ~10 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 → 20%. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из смеси EtOAc/октан. Выход 83%, R_f 0.81 (Б), масло. Масс-спектр: m/z 353.2 [$M + H^+$]. Рассчитана M 353.4 (C₁₉H₂₃N₅O₂). ¹H-ЯМР: 1.91 (4 H, м, H2', H3'); 3.50 (6 H, уш.с, 6-N(CH₃)₂); [3.73; 3.97] (2 H × 2, м × 2, OCH₂CH₂O); 4.15 (2 H, т, J 6.8, H1'); 7.23–7.41 (5 H, м, Ph); 7.67 (с, 1 H, H8); 8.30 (с, 1 H, H2). ¹³C-ЯМР (CDCl₃): 24.28 (C2'); 37.02 (C3'); 38.45 (N(CH₃)₂); 43.36 (C1'); 64.47 (2 C, OCH₂CH₂O); 109.91(OCO); 120.15 (C5); [125.56 (2 C, C-3 и C-5); 127.97 (C-4); 128.16 (2 C, C-2 и C-6); 142.08 (C-1)] (Ph); 138.25 (C8); 150.51 (C4); 152.28 (C2); 154.95 (C6).

Определение активности ОТ ВИЧ-1 в системе активированной ДНК. Стандартная реакционная смесь (20 мкл) содержала 150 мкг/мл активированной ДНК, 0.05 мкг ОТ ВИЧ-1, 1.5 мкМ АТР, по 30 мкМ остальных нуклеозид-5'-трифосфатов, 0.02 МБк [α -³²P]dАТР в буфере для измерения активности ОТ ВИЧ-1 (50 мМ Трис · НСl, рН 8.0, 10 мМ MgCl₂ и 200 мМ КСl). В экспериментах по исследованию ингибиторных свойств соединения вносили в реакционную смесь в виде растворов в DMSO до конечной концентрации последнего равной 10%, при этом к контрольным реакциям прибавляли аналогичный объем чистого DMSO. Реакцию инициировали прибавлением обратной транскриптазы и инкубировали в течение 20 мин при 37°C, затем наносили пробы на фильтры (1 × 1 см) Whatman 3ММ, пропитанные 1 мкл 0.5 М раствора EDTA. Фильтры отмывали от не включившегося в ДНК меченого нуклеотида 5 × 25 мл 10% трихлоруксусной кислоты в течение 5 мин каждый, 25 мл этилового спирта и сушили на воздухе. Сорбированную на фильтрах радиоактивность измеряли по методу Черенкова в счетчике Intertechnique Liquid Scintillation Counter SL-4000. Расчет констант ингибирования проводили по методу Диксона [13].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ludovici D.W.I., Kukla M.J., Grous P.G., Krishnan S., Andries K., de Buthune M.P., Azijn H., Pauwels R., De Clercq E., Arnold E., Janssen P.A. // Bioorg. Med. Chem. Let. 2001. V. 11. P. 2225–2228.
2. Das K.I., Lewi P.J., Hughes S.H., Arnold E. // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2005. V. 88. P. 209–231.
3. Парамонова М.П., Бабков Д.А., Валуев-Эллистон В.Т., Иванов А.В., Кочетков С.Н., Паннекук К., Озеров А.А., Бальзарини Я., Новиков М.С. // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. С. 7–11.
4. Комиссаров В.В., Княжанская Е.С., Атрохова А.В., Готтих М.Б., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2014. Т. 40. С. (в печати) (Komissarov V.V., Knyazhanskaya E.S., Atrkhova A.V., Gottikh M.B., Kritzyn A.M. // Russ. J. of Bioorgan. Chemistry. 2014. V. 40. P. (in Press))
5. Комиссаров В.В., Крицын А.М. // Биоорган. химия. 2005. Т. 31. С. 609–615 (Komissarov V.V., Kritzyn A.M. // Russ. J. of Bioorgan. Chemistry. 2005. V. 31. P. 549–555).
6. Несмеянов А.Н., Захаркин Л.И. // Изв. АН СССР. ОХН. 1955. С. 224–238.
7. Тутце Л., Айхер Т. // Препаративная органическая химия: Пер. с нем. М.: Мир, 1999. (Tietze L.F., Eicher T. // Reaktionen und Synthesen im organische-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991.)
8. Dudding L.R., Nkabinde N.C., Mizrahi V. // Biochemistry. 1991. V. 30. P. 10498–10506.
9. de Buthune M.P. // Antiviral Res. 2010. V. 85. P. 75–90.
10. Baril E., Mitchener J., Lee L., Baril B. // Nucleic Acid Res. 1977. V. 4. P. 2641–2654.
11. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., Ozerov A.A., Valuev-Elliston V.T., Temburnikar K., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. // Bioorg. Med. Chem. 2011. V. 19. P. 5794–5802.
12. Le Grice S. F., Grüniger-Leitch F. // Eur. J. Biochem. 1990. 187. P. 307.
13. Dixon M. // Biochem. J. 1953. V. 55. P. 170–171.

The Synthesis of ω -(2-Aryl-1,3-Dioxolan-2-yl) Alkyl Derivatives of Purines and Their Activity Towards HIV Reverse Transcriptase

V. V. Komissarov, V. T. Valuev-Elliston, O. N. Ivanova, S. N. Kochetkov, A. M. Kritzyn#

#Phone: +7 (499) 135-14-05; e-mail: amk@eimb.ru

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 32, Moscow, 119991 Russia

Novel non-competitive inhibitors of HIV RT were synthesized by alkylation of 6-substituted purines with different 2-(chloroalkyl)-2-aryl-1,3-dioxolanes and related compounds. The structure-activity relationship within the synthesized compounds was studied.

Keywords: purines, polymethylene derivatives of purines, alkylation, non-competitive inhibitors, reverse transcriptase HIV