

АЛКИЛИРОВАНИЕ АДЕНИНА (ГАЛОГЕНМЕТИЛ)-ТРИМЕТИЛСИЛАНАМИ

© 2024 г. Н. Ф. Лазарева^{1,*}, А. И. Албанов¹, Б. А. Гостевский¹, И. М. Лазарев¹

¹ Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: nataly_lazareva@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 21 мая 2024 г.

После доработки 10 июня 2024 г.

Принято к печати 12 июня 2024 г.

Изучено взаимодействие аденина с (галогенметил)триметилсиланами $\text{HlgCH}_2\text{SiMe}_3$ ($\text{Hlg} = \text{Cl}, \text{I}$) в присутствии сильного основания и в нейтральных условиях. Строение продуктов реакции доказано методами спектроскопии ЯМР. Впервые методами ЯМР спектроскопии доказано, что взаимодействие аденина с 1,8-диазабицикло-ундеценом приводит к образованию аниона аденина.

Ключевые слова: денин, (галогенметил)триметилсиланы, 1,8-диазабицикло-ундецен (DBU), анион аденина

DOI: 10.31857/S0044460X24030128, **EDN:** FYELSC

ВВЕДЕНИЕ

Аденин (6-аминопурин) – азотсодержащий гетероцикл, производное пурина – является одним из ключевых фрагментов, входящих в состав как ДНК, так и РНК, с его участием протекают биохимические процессы в живых организмах. Природные N^6 -замещенные аденины являются фитогормонами (цитокининами) и регулируют рост и развитие растений. В эту группу входят 6-бензиламинопурин, кинетин, зеатины и др. (схема 1) [1–7].

Соединения, содержащие адениновый фрагмент, широко используются в медицинской практике. В частности, их применяют в качестве агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов, ингибиторов ферментов, противовирусных, противотуберкулезных, противоопухолевых средств, некоторые из этих соединений приведены на схеме 2.

О высокой актуальности этих исследований свидетельствуют многочисленные публикации в научных журналах химического и биомедицинского профиля (см., например, [8–20]). Возможности применения аденина и его конъюгатов в биологии и

медицинской практике далеко не исчерпаны. Синтез и изучение новых производных аденина представляет большой интерес для разработки эффективных лекарственных средств.

Биоизостерическая замена атомов или групп в исходной структуре на близкие по размеру и валентности является одним из базовых приемов [21], используемых при разработке не только новых лекарственных средств [22–26], но и новых препаратов в агрохимии [27–31]. Атомы углерода и кремния являются классическими биоизостерами, и основная причина изменения биологической активности при замещении углерода на кремний связана с их фундаментальными характеристиками (изменение электроотрицательности, ковалентного радиуса) [21, 32–34]. Биоизостерическое C/Si замещение успешно применяют в агрохимии [35–37]. Следует также отметить высокий интерес исследователей к изучению биологической активности биоизостерически модифицированных производных аденина [38, 39]. На основании вышесказанного можно предполагать потенциальную биологическую активность N -(силил)алкилированных производных аденина.

Схема 1.

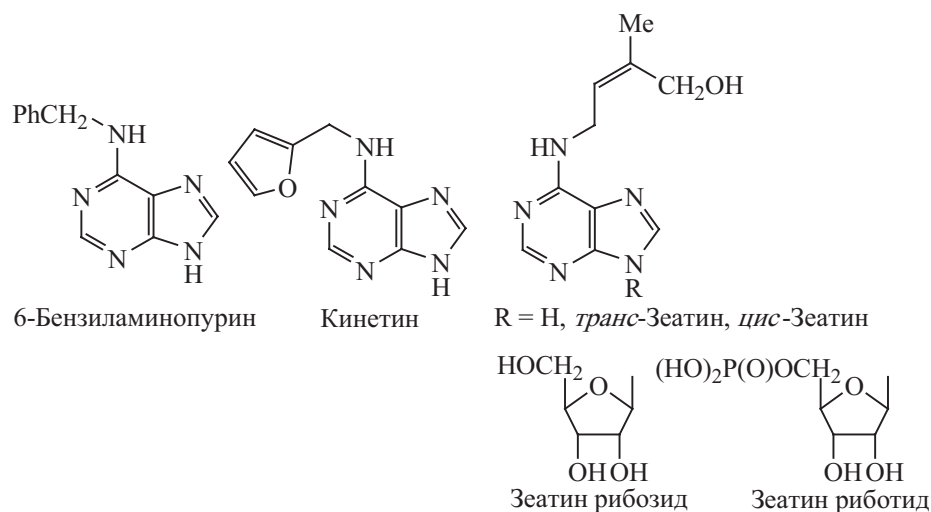
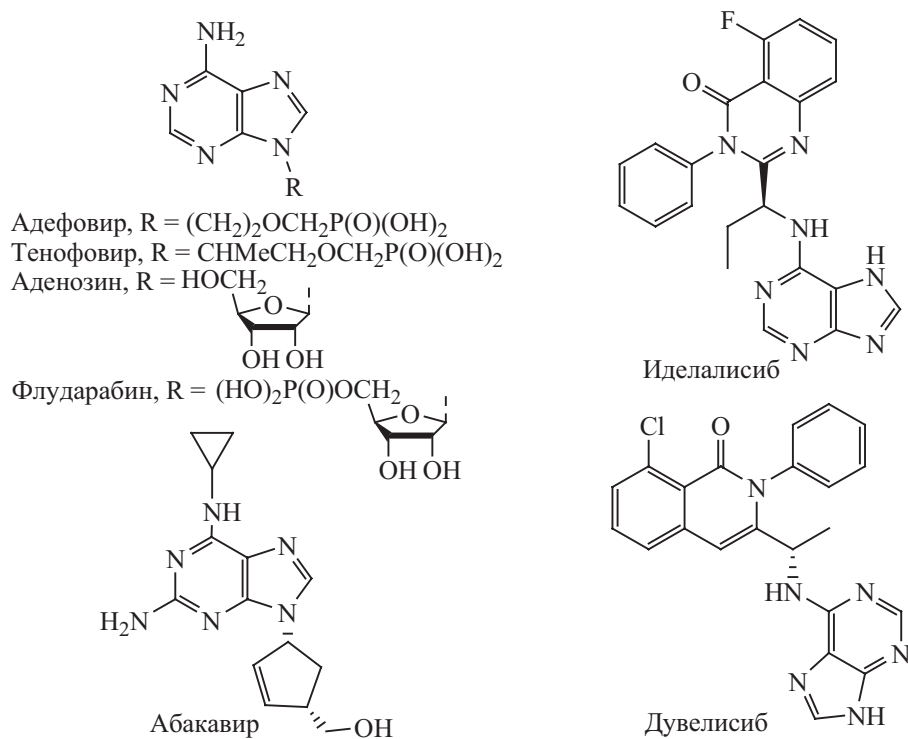


Схема 2.



Однако к настоящему времени лишь в нескольких работах описан их синтез. Так, N⁹-[(триметилсилил)-алкил]аденины синтезированы взаимодействием аденина и 6-бензиладенина с $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{SiMe}_3$ ($n = 1, 3$),

реакция протекает в бензоле в присутствии небольшого избытка KOH и триоктилметиламмоний хлорида как межфазного катализатора [40]. (4-Бромбутил)-силаны, -ди и -трисилоксаны реагируют с аденином

в среде ДМСО в присутствии карбоната калия, образуя соответствующие N⁹-[4-(силил)бутил]аденины [41]. Реакция гидросилилирования производных N⁹-аллиладенина была использована для получения N⁹-(3-силилпропил)аденинов, содержащих у атома кремния функциональные группы [42–44]. Обнаружено, что N⁶-(силилалкил)- и N⁹-силилалкиладенины проявляют высокую противовирусную и противоопухолевую активность [45, 46].

Как правило, в результате взаимодействия алкил-галогенидов с аденином образуются N⁹-, N⁷- или N³-алкиладенины. Региоселективность процесса алкилирования зависит как от природы реагентов, так и от условий реакции [47–50]. Цель этой работы заключалась в изучении продуктов реакции (галоген-метил)триметилсиланов HlgCH₂SiMe₃ (Hlg = Cl, I) с аденином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аденин почти не растворим в большинстве органических растворителей [51] и, как правило, реакции с его участием проводят в ДМСО или ДМФА. Мы изучили поведение смеси аденин–1,8-диазабицикло-

ундецен (DBU) в ДМСО-*d*₆ методом мультиядерной спектроскопии ЯМР. Взаимодействию аденина с DBU приводит к переносу протона и образованию солевой структуры **1** (схема 3). На образование аниона аденина указывает изменение химических сдвигов в спектре ЯМР ¹H, ¹³C. Следует отметить, что подобные изменения в спектрах ЯМР отмечены ранее при образовании натриевых и калиевых солей аденина (табл. 1) [52].

Отнесение резонансных сигналов протонов и углеродов аниона аденина выполнено с помощью двумерных корреляционных спектров HSQC ¹H–¹³C и HMBC ¹H–¹³C. В спектрах ЯМР ¹³C химический сдвиг атома C⁵ пуринового цикла находится в значительно более сильном поле по сравнению с другими углеродными атомами [53, 56–58]. В спектре HMBC ¹H–¹³C присутствуют кросс-пики протонов H² и H⁸ со всеми углеродами гетероцикла, однако кросс-пики протонов H² с C⁵ и H⁸ с C⁶ более слабые, так как ядра взаимодействуют через четыре связи. В двумерном спектре HMBC ¹H–¹⁵N присутствуют два кросс-пика протона H⁸ с двумя соседними атомами азота N⁹ и N⁷ (–155.3 и –149.9 м. д. соответственно) и два кросс-

Таблица 1. Химические сдвиги пуринового гетероцикла в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C.

Соединение	δ _H , м. д.			δ _C , м. д.					Ссылка
	HC ²	HC ⁸	RN	C ²	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁸	
1	7.90	7.68		148.93	158.89	120.34	154.24	148.14	Данная работа
2^a	8.34	7.73	3.77	152.26	149.65	118.90	155.31	139.94	Данная работа
2	8.32	8.00	3.76						Данная работа
3^a	8.03	7.94	4.04						Данная работа
3	8.23	8.12	3.99						Данная работа
5	8.92	8.78	4.24	147.10	147.57	110.54	152.63	144.81	Данная работа
Аденин	8.11	8.09		152.4	150.6	118.2	155.6	139.2	[52]
Ad-Na	7.90	7.66		146.9	157.7	119.7	154.3	149.4	[52]
Ad-K	7.72	7.42		147.9	160.7	121.7	155.0	150.5	[52]
N ¹ -MeAd ^a	8.07	7.88	3.67	144.7	158.3	119.7	150.0	155.5	[53]
N ³ -MeAd ^a	8.14	7.82	3.83	146.4	151.3	120.8	156.0	153.9	[53]
N ³ -MeAd	8.29	7.76		143.6	150.3	120.3	154.9	152.4	[55]
N ³ -BnAd	8.57	7.79		143.4	149.7	120.2	154.8	152.4	[55]
[N ³ -AcCH ₂ Ad] ⁺ Γ [–]	8.50	8.38		149.4	148.4	110.3	154.3	146.0	[56]
N ⁷ -MeAd ^a	8.08	8.01	3.90	153.7	159.4	113.2	153.3	148.0	[53]
7-PhCH ₂ Ad	8.18	8.43		152.4	160.1	110.8	151.5	146.4	[54]
9-MeAd ^a	8.08	7.94	3.64	153.6	150.6	119.5	156.6	144.2	[53]
9-MeAd	8.14	8.07		152.4	149.8	118.6	155.8	141.3	[55]

^a Растворитель – CDCl₃.

пика протона Н² с геминальными азотами N¹ и N³ (–151.0 и –139.6 м. д.). Если повышение *sp*²-характера (двоесвязанности) атома азота коррелирует с уменьшением суммы длин связей, то на основании данных РСА [52] можно предполагать следующую последовательность уменьшения *sp*²-характера и, следовательно, увеличения экранирования ядра азота-15: N¹ ≥ N⁹ ≥ N⁷ ≥ N³. Это позволяет отнести сильнополюсные химические сдвиги в спектре ¹⁵N к атомам N⁹ и N³.

Аденин в присутствии DBU реагирует с (хлорметил)триметилсиланом. Реакция протекает в ДМСО при комнатной температуре. Мониторинг реакции методом спектроскопии ЯМР ¹H показывает, что в этих условиях реакция завершается через 96 ч. После обработки реакционной смеси выделена смесь двух продуктов в соотношении ~ 12:1 (судя по соотношению интегральных интенсивностей в спектрах ЯМР ¹H, схема 3, рис. 1).

Выделить индивидуальные соединения в чистом виде пока не удалось. Изучение их строения методом мультаядерной спектроскопии свидетельствует о том, что основным продуктом реакции является N⁹-[(триметилсилил)метил]аденин (N⁹-[(триметилсилил)метил]пурин-6-амин) **2**. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C и определение химических сдвигов

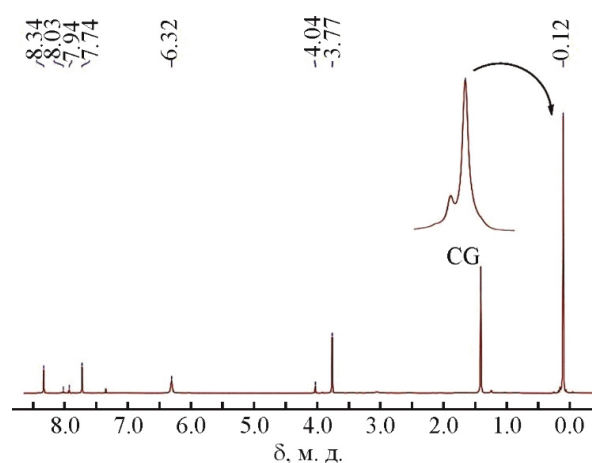
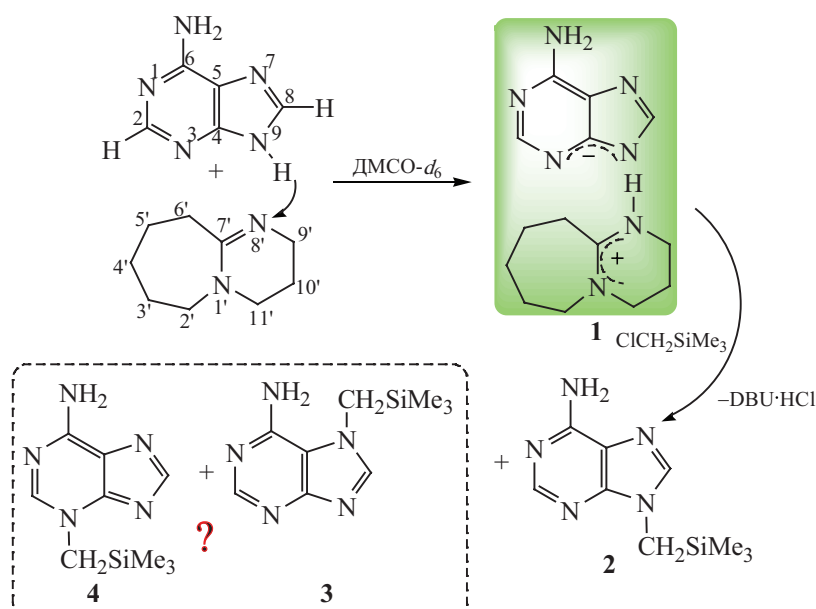


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H смеси N⁷- и N⁹-[(триметилсилил)метил]аденинов.

атомов азота ¹⁵N выполнено с помощью двумерных корреляционных методик HSQC ¹H–¹³C, HMBC ¹H–¹³C и HMBC ¹H–¹⁵N. Спектр HMBC ¹H–¹³C содержит кросс-пики протонов группы NCH₂Si с углеродами пуринового цикла в положениях 4 и 8. Это однозначно доказывает, что алкилирование аденина (хлорметил)триметилсиланом в присутствии DBU приводит к образованию N⁹-[(триметилсилил)метил]аденина.

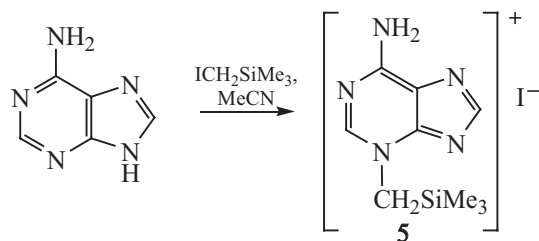
Схема 3.



Полученный результат согласуется с тем фактом, что N⁹-алкиладенины являются основными продуктами алкилирования гетероцикла аденина в присутствии оснований [48–50, 53, 56, 57]. Следует отметить, что N⁹-алкилирование аденина имеет важное значение для развития методов синтеза биологически активных соединений. Проблема заключается в том, что в результате алкилирования аденина, как правило, образуется смесь двух или трех региоизомеров (N⁹, N³ и N⁷) [48, 53, 56, 57, 59, 60]. Основная причина их образования – таутомерия гетероциклической системы аденина и его производных. Результаты исследования их строения методами спектроскопии ЯМР и квантовой химии свидетельствуют о том, что N⁷H- и N⁹H-таутомеры более предпочтительны, чем N¹H и N³H [56, 61–64]. Несмотря на эту закономерность, вопрос о стабильности таутомеров, остается открытым и должен рассматриваться в каждом отдельном случае. На таутомерное равновесие влияет как природа заместителей, так и внешние факторы (природа растворителя, температура).

Второй продукт, полученный в результате взаимодействия аденина с (хлорметил)триметилсиланом, является N³- либо N⁷-[(триметилсилил)метил]аденином (на схеме 3 соединения **3** и **4** соответственно). Уверенно идентифицировать это соединение не удалось из-за его низкой концентрации в растворе. Сравнение положения сигналов протонов H², H⁸ в спектрах ЯМР ¹H этого соединения и региоизомеров N¹-, N³-, N⁷- и N⁹-метиладенинов (табл. 1, [53]) позволяет предположить, что минорное соединение **3** является N⁷-[(триметилсилил)метил]аденином.

Схема 4.



(Хлорметил)триметилсилан в отсутствие основания не реагирует с аденином даже при длительном нагревании, однако (иодметил)триметилсилан взаимодействует с аденином образуя иодид N³-[(триметилсилил)метил]аденина **5** (схема 4).

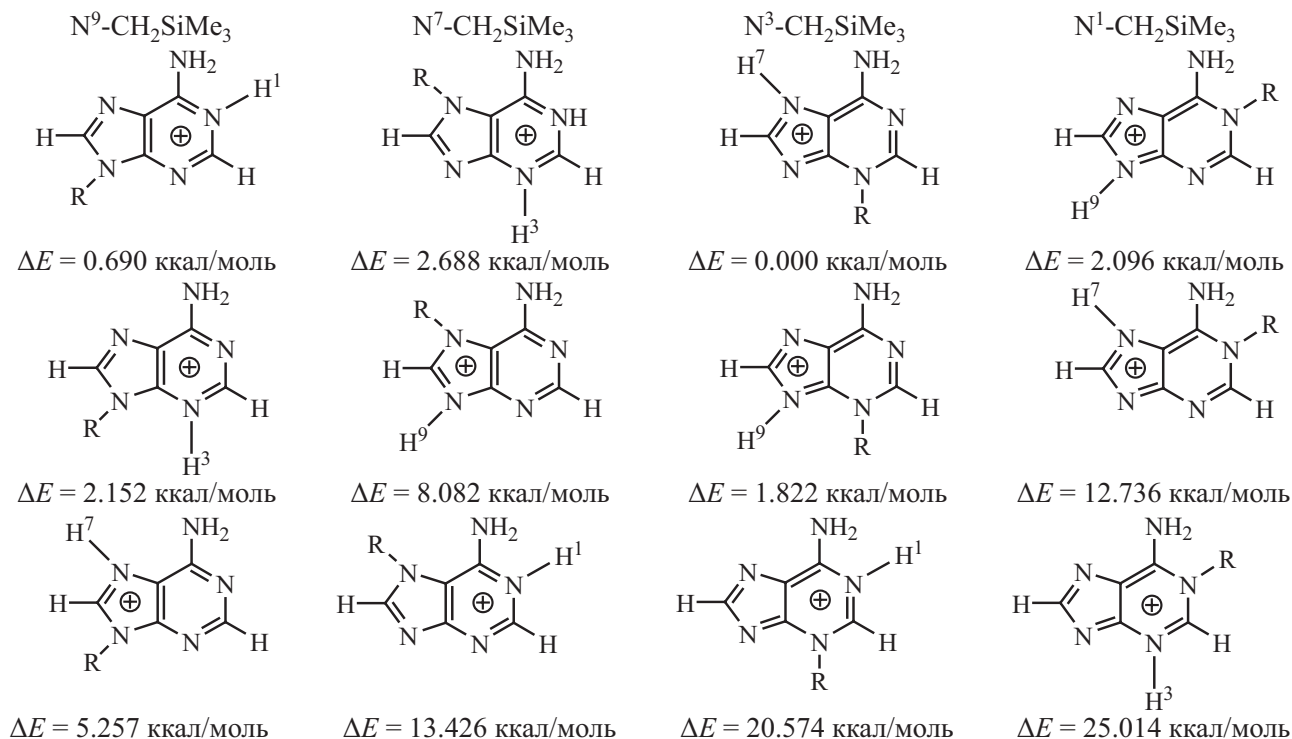
Химические сдвиги сигналов протонов H² и H⁸ в спектре ЯМР ¹H соединения **5** смещены в слабое поле по сравнению с нейтральными N³-метил- и N³-бензиладенинами [53, 54], как и в спектре иодида N³-(2-оксопропил)аденина [55] (табл. 1). Химические сдвиги углеродов C², C⁴, C⁵, C⁶ и C⁸ в спектрах ЯМР ¹³C и азота N³ в спектрах ЯМР ¹⁵N (табл. 2) этих двух солей близки. Как уже отмечено выше, алкилирование в присутствии основания приводит к образованию смеси региоизомеров. Экспериментально показано, что при алкилировании в нейтральных условиях преимущественно образуются N³-алкилированные соли аденина. Однако в зависимости от строения алкилирующего реагента и внешних факторов в реакционной смеси могут присутствовать и другие региоизомеры [47]. Выполненное квантово-химичес-

Таблица 2. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹⁵N пуринового гетероцикла.

Соединение	δ, м. д.				Ссылка
	N ¹	N ³	N ⁷	N ⁹	
1	–139.6	–151.0	–149.9	–155.3	Данная работа
2	–149.1	–154.5	–146.4	–224.7	Данная работа
5	–146.0	–222.6	–147.8	–147.8	Данная работа
3-MeAd ^a	–150.8	–229.6	–135.4	–145.0	[54]
3-PhCH ₂ Ad ^a	–149.5	–217.7	–136.8	–144.6	[54]
[3-AcCH ₂ Ad] ⁺ I [–]		–227.5			[55]
7-PhCH ₂ Ad ^a	–141.2	–134.4	–225.2	–134.3	[54]
9-MeAd ^a	–144.4	–154.4	–140.4	–229.1	[54]
9-MeAd	–141.1	–151.1	–137.1	–225.9	[65]

^a δ_{CH₃NO₂} = δ_{NH₃} – 380.5.

Схема 5.



кое исследование таутомерных катионов N^1 -, N^3 -, N^7 - и N^9 -[(триметилсилил)метил]аденинов показало, что наиболее стабилен катион N^3 -(триметилсилил)-метил-7H-аденина (схема 5). Эти результаты подтверждают экспериментальные данные.

ВЫВОДЫ

В результате выполненной работы впервые методами спектроскопии ЯМР доказано, что взаимодействие аденина с DBU приводит к образованию аниона аденина. В результате его взаимодействия с (хлорметил)триметилсианом образуются два продукта. Основной продукт – N^9 -[(триметилсилил)метил]аденин, его строение доказано с использованием гомо- (NOESY) и гетероядерных (HMBC и HSQC 1H - ^{13}C) методов двумерной спектроскопии ЯМР. Надежно идентифицировать второе соединение не удалось. Однако анализ полученных спектральных данных и их сопоставление с литературными данными позволяет предполагать, что минорное соединение является N^7 -региоизомером. При алкилировании аденина (иодметил)триметил-

сианом в нейтральных условиях получен иодид N^3 -[(триметилсилил)метил]аденина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H , ^{13}C , ^{29}Si и ^{15}N записаны в растворе $CDCl_3$ при комнатной температуре на спектрометрах Bruker DPX 400 и AV-400 (400.13, 100.61, 79.50 и 40.56 МГц соответственно). В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС и циклогексан. Отнесение сигналов 1H и ^{13}C в спектрах выполнено с помощью экспериментов 2D: гомо- (NOESY) и гетероядерных HMBC и HSQC 1H - ^{13}C . Значения δ ^{15}N получены с помощью 2D 1H - ^{15}N HMBC эксперимента. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Varian 3100. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе CHNS Thermo Scientific Flash 2000.

Все реакции проводили в тщательно высушенной стеклянной посуде в атмосфере аргона. Перед использованием растворители очищали стандартными методами [66].

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программы Gaussian'09 с полной оптимизацией геометрии методом B3LYP/6-311++G(**) [67]. Принадлежность структур минимумам поверхности потенциальной энергии подтверждалась положительными собственными значениями гессиана. Относительная устойчивость изомеров (ΔE) рассчитана по отношению к наиболее стабильному изомеру, оценивалась как разность их полных энергий (E) с учетом энергии нулевых колебаний (ZPVE).

Взаимодействие аденина с DBU. К суспензии 0.027 г (0.2 ммоль) аденина в 2 мл ДМСО- d_6 прибавляли с помощью шприца 0.030 г (0.2 ммоль) DBU. Смесь тщательно перемешивали до полного растворения аденина и анализировали методом спектроскопии ЯМР. Спектры соединения **1** регистрировали через 3 ч после смешивания реагентов. Следует отметить, что спектры не изменялись после хранения образца в течение 10 сут. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.49–1.61 м (6H, $\text{CH}_2^{7',8',9'}$), 1.73 к (2H, $\text{CH}_2^{3'}$, 3J 5.9 Гц), 2.38–2.42 м (2H, $\text{CH}_2^{10'}$), 3.13 т (2H, $\text{H}^{2'}$, 3J 5.6 Гц), 3.22–3.28 м (4H, $\text{CH}_2^{4',6'}$), 6.20 уш. с (2H, NH_2), 7.68 с (1H, H^8), 7.90 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21.36, 25.15, 27.54, 28.92, 34.82 ($\text{CH}_2^{3',7',8',9',10'}$); 41.63, 47.69, 52.34 ($\text{C}^{2',4',6'}$); 120.34 (C^5), 148.14 (C^8), 148.93 (C^2), 154.24 (C^6), 158.89 (C^4), 161.64 ($\text{C}^{11'}$). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: –155.3 (N^9), –151.0 (N^3), –149.9 (N^7), –139.6 (N^1).

Взаимодействие аденина с (хлорметил)триметилсиланом в присутствии DBU. К раствору соединения **1** (1 мл, 0.1 ммоль) в ДМСО- d_6 прибавляли шприцем (хлорметил)триметилсилан (0.012 г, 0.1 ммоль). Раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 4 сут и вливали в 5 мл смеси вода–хлористый метилен (1:1). Органический слой отделяли и сушили молекулярными ситами 4 Å. Растворитель удаляли в вакууме и остаток сушили в вакууме. Выход 0.18 г (83%), белое вещество. По данным спектроскопии ЯМР, получена смесь двух соединений.

N^9 -[(Триметилсилил)метил]аденин (2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.12 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 3.77 с (2H, CH_2Si), 6.32 уш. с (2H, NH_2), 7.74 с (1H, H^8), 8.34 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –2.88 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 34.26 (CH_2Si), 118.90 (C^5), 139.94 (C^8), 149.65 (C^4), 152.26 (C^2), 155.31 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N

(CDCl_3), δ_{N} , м. д.: –224.7 (N^9), –154.5 (N^3), –146.4 (N^7), –149.1 (N^1). Спектр ЯМР ^{29}Si (CDCl_3): δ_{Si} 2.9 м. д.

N^7 -[(Триметилсилил)метил]аденин (3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.12 с [9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 4.04 с (2H, CH_2Si), 7.94 с (1H, H^8), 8.03 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –2.80 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 41.07 (CH_2Si). Найдено, %: C 48.59; H 6.67; N 31.72. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C 48.84; H 6.83; N 31.64 (состав смеси региоизомеров).

N^3 -[(Триметилсилил)метил]аденина иодид (5). Смесь аденина 1 г (7.40 ммоль), (иодметил)триметилсилана 1.60 г (7.47 ммоль) и 20 мл тщательно обезвоженного MeCN перемешивали в стеклянной вакуумированной ампуле в течение 5 ч при температуре 195–200°C. Ампулу охлаждали, вскрывали и удаляли легколетучие соединения при пониженном давлении. Полученный твердый остаток промывали Et_2O (2×20 мл) и сушили в вакууме. Выход 2.34 г (91%), желто-кремовый порошок. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.13 с (9H, SiMe_3), 4.24 с (2H, CH_2SiMe_3), 8.62 уш. с (2H, NH_2), 8.79 с (1H, H^8), 8.92 с (1H, H^2), 9.19 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: –2.47 (SiMe_3), 40.83 (CH_2SiMe_3), 110.54 (C^5), 144.81 (C^8), 147.10 (C^2), 147.57 (C^4), 152.63 (C^6). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ_{N} , м. д.: –146.0 (N^1), –222.6 (N^3), –147.8. Спектр ЯМР ^{29}Si (ДМСО- d_6): δ_{Si} 4.3 м. д.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00278) с использованием аналитического оборудования Байкальского центра коллективного пользования СО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardenas-Aquino M.R., Sarria-Guzm Y., Martínez-Antonio A. // Plant Sci. 2022. Vol. 319. N 111240. doi 10.1016/j.plantsci.2022.111240
2. Choi J., Choi D., Lee S., Ryu C.M., Hwang I. // Trends Plant Sci. 2011. Vol. 16. N 7. P. 388. doi 10.1016/j.tplants.2011.03.003

3. Mandal S., Ghorai M., Anand U., Roy D., Kant N., Mishra T., Mane A.B., Jha N.K., Lal M.K., Tiwari R.K., Kumar M., Radha, Ghosh A., Bhattacharjee R., Proćków J., Dey A. // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. N 883930. doi 10.3389/fgene.2022.883930
4. Mangena P. // *Front. Sustain. Food Syst.* 2022. Vol. 6. N 992581. doi 10.3389/fsufs.2022.992581
5. Kieber J.J., Schaller G.E. // *Cytokinins. Arabidopsis Book*. 2014. P. e0168. doi 10.1199/tab.0168
6. Prasad R. // *Front. Genet.* 2022. Vol. 13. Art. no. 883924. doi 10.3389/fgene.2022.883924
7. Voller J., Berés T., Zatloukal M., Džubák P., Hajdúch M., Doležal K., Schmölling T., Miroslav S. // *Phytochem. Rev.* 2019. Vol. 18. P. 1101. doi 10.1007/s11101-019-09620-4.
8. Gillingham D., Geigle S., von Lilienfeld O.A. // *Chem. Soc. Rev.* 2016. Vol. 45. N 9. P. 2637. doi 10.1039/c5cs00271k
9. De Clercq E. // *Chem. Asian J.* 2019. Vol. 14. N 22. P. 3962. doi 10.1002/asia.201900841
10. Груздев Д.А., Мусияк В.В., Левит Г.Л., Краснов В.П., Чарушин В.Н. // *Усп. хим.* 2018. Т. 87. № 6. С. 604; Gruzdev D.A., Musiyak V.V., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. N 6. P. 604. doi 10.1070/RCR4772
11. Матюгина Е.С., Кочетков С.Н., Хандажинская А.Л. // *Усп. хим.* 2021. Т. 90. № 11. С. 1454; Matyugina E.S., Kochetkov S.N., Khandazhinskaya A.L. // *Russ. Chem. Rev.* 2021. Vol. 90. N 11. P. 1454. doi 10.1070/RCR5013
12. Мухин Е.М., Саватеев К.В., Русинов В.Л. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 2. С. 425; Mukhin E.M., Savateev K.V., Rusinov V.L. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72. N 2. P. 425. doi 10.1007/s11172-023-3810-1
13. Di Iorio P., Ciccarelli R. // *Cells.* 2021. Vol. 10. N 1. Art. no. 188. doi 10.3390/cells10010188
14. Rohde K.H., Sorci L. // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 11. Art. no. 634640. doi 10.3389/fmicb.2020.634640
15. Jacobson K.A., Siddiqi S.M., Olah M.E., Ji X.D., Melman N., Bellamkonda K., Meshulam Ya., Stiles G.L., Kim H.O. // *J. Med. Chem.* 1995. Vol. 38. N 10. P. 1720. doi 10.1021/jm00010a017
16. Ilhami F.B., Alemayehu Y.A., Fan W.L., Tsai H.C., Kao C.Y., Cheng C.C. // *Macromol. Biosci.* 2020. Vol. 20. Art. no. 2000233. doi 10.1002/mabi.202000233
17. Wong X.K., Yeong K.Y. // *Curr. Med. Chem.* 2021. Vol. 28. N 34. P. 7076. doi 10.2174/0929867328666210215113828
18. Krasnov V.P., Levit G.L., Musiyak V.V., Gruzdev D.A., Charushin V.N. // *Pure Appl. Chem.* 2020. Vol. 92. N 8. P. 1277. doi 10.1515/pac-2019-1214
19. Tsimberidou A.M., Keating M.J. // *Cancer.* 2009. Vol. 115. N 13. P. 2824. doi 10.1002/cncr.24329
20. Hirota K., Kazaoka K., Sajiki H. // *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11. N 13. P. 2715. doi 10.1016/s0968-0896(03)00234-7
21. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия.* 2002. Т. 43. № 4. С. 251.
22. Mehta V., Abhyankar A., Degani M.S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 260. Art. no. 115761. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115761
23. Bredael K., Geurs S., Clarisse D., De Bosscher K., D'hooghe M. // *J. Chem. Vol.* 2022. Art. no. 2164558. doi 10.1155/2022/2164558
24. Cuozzo A., Daina A., Perez M.A.S., Michielin O., Zoete V. // *Nucl. Acids Res.* 2022. Vol. 50. P. D1382. doi 10.1093/nar/gkab1047
25. Kumari S., Carmona A.V., Tiwari A.K., Trippier P.C. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 21. P. 12290. doi 10.1021/acs.jmedchem.0c00530
26. Subbaiah M.A.M., Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. N 19. P. 14046. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c01215
27. Meanwell N.A. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18087. doi 10.1021/acs.jafc.3c00765
28. Zhao L.X., Peng J.F., Liu F.Y., Zou Y.L., Gao S., Fu Y., Ye F. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 4. P. 1003. doi 10.1021/acs.jafc.1c05210
29. Cai H., Gan X., Jin Z., Hao G. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 26. P. 9973. doi 10.1021/acs.jafc.3c00951
30. Lamberth C. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18123. doi 10.1021/acs.jafc.3c00997
31. Frackenhohl J., Abel S.A.G., Alnafta N., Barber D.M., Bojack G., Brant N.Z., Helmke H., Mattison R.L. // *J. Agric. Food Chem.* 2023. Vol. 71. N 47. P. 18141. doi 10.1021/acs.jafc.3c01809
32. Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 10. P. 2529. doi 10.1021/jm1013693
33. Franz A.K., Wilson S.O. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. N 2. P. 388. doi 10.1021/jm3010114
34. Fotie J., Matherne C.M., Wroblewski J.E. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2023. Vol. 102. N 2. P. 235. doi 10.1111/cbdd.14239
35. Wei G., Huang M.-W., Wang W.-J., Wu Y., Mei S.-F., Zhou L.-M., Mei L.-C., Zhu X.-L., Yang G.-F. // *J. Agric. Food Chem.* 2021. Vol. 69. N 13. P. 3965. doi 10.1021/acs.jafc.0c07322
36. Zhou C., Wang X., Quan X., Cheng J., Li Z., Maienfisch P. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 36. P. 11063. doi 10.1021/acs.jafc.2c00804
37. Perez C.C., Benatti F.R., Martins Jr D.P., Silva A.A. // *Rev. Virtual Quim.* 2021. Vol. 13. N 4. P. 981. doi 10.21577/1984-6835.20210023
38. Bianucci A.M., Biagi G., Coi A., Giorgi I., Oreste L., Pacchini F., Scartoni V., Lucacchini A., Costa B. // *Drug Development Res.* 2001. Vol. 54. N 2. P. 52. doi 10.1002/ddr.1205
39. Zhang N., Jiang S., Li T., Liu Y., Zhang Y. // *ACS Omega.* 2023. Vol. 8. N 28. P. 25165. doi 10.1021/acsomega.3c02243

40. Алкснис Е., Лидак М., Күйевитц Е. // ХГС. 1995. № 5. С. 654; Alksnis Ē., Lidak M., Kyjevits Ē. // Chem. Heterocycl. Compd. 1995. Vol. 31. N 5. P. 577. doi 10.1007/BF01166333
41. Kociok-Köhn G., Mahon M.F., Molloy K.C., Price G.J., PriorbT.J., Smitha D.R.G. // Dalton Trans. 2014. Vol. 43. N 21. P. 7734. doi 10.1039/c4dt00554f
42. Thibon J., Latxague L., Délérís G. // J. Org. Chem. 1997. Vol. 62. N 14. P. 4635. doi 10.1021/jo962165p
43. Delord B., Guillorit M.C., Lafay J., Andréola M.L., Tharaud D., Tarrago-Litvak L., Fleury H.J.A., Délérís G. // Eur. J. Med. Chem. 1996. Vol. 31. N 2. P. 111. doi 10.1016/0223-5234(96)80444-2
44. Arrachart G., Carcel C., Moreau J.J.E., Hartmeyer G., Alonso B., Massiot D., Creff G., Bantignies J.L., Dieudonne P., Man M.W.C., Althoff G., Babonneau F., Bonhomme C. // J. Mater. Chem. 2008. Vol. 18. N 4. P. 392. doi 10.1039/b714785f
45. Stephen G. Pat. US 2009054369A1 (2009).
46. Stephen G. Pat. WO 2007019221A2 (2007).
47. Beasley A.E., Rasmussen M. // Aust. J. Chem. 1981. Vol. 34. N 5. P. 1107. doi 10.1071/CH9811107
48. Rasmussen M., Hope J.M. // Aust. J. Chem. 1982. Vol. 35. N 3. P. 525. doi 10.1071/CH9820525
49. Al-Harbi R.A.K., Abdel-Rahman A.A.H. // Acta Pol. Pharm. 2012. Vol. 69. N 5. P. 917.
50. Skwarczynski M., Ziora Z.M., Coles D.J., Lin I.C., Toth I. // Chem. Commun. 2010. Vol. 46. N 18. P. 3140. doi 10.1039/b924371b
51. Ts'o P.O.P., Melvin I.S., Olson A.C. // J. Am. Chem. Soc. 1963. Vol. 85. N 9. P. 1289 doi 10.1021/ja00892a016
52. Buyens D.M.S., Pilcher L.A., Roduner E. // Chem. Phys. Chem. 2021. Vol. 22. N 19. P. 2025. doi 10.1002/cphc.202100098
53. Iyer R.S., Voehler M.W., Harris T.M. // J. Am. Chem. Soc. 1994. Vol. 116. N 20. P. 8863. doi 10.1021/ja00099a001
54. Marek R., Krřstková A., Maliňáková K., Toušek J., Marek J., Hocek M., Malkina O.M., Malkin V.G. // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. N 24. P. 6689. doi 10.1021/jp102186r
55. Жилицкая Л.В., Ярош Н.О., Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ларина Л.И. // ЖОХ. 2014. Т. 84. № 10. С. 1754; Zhilitskaya L.V., Yarosh N.O., Shagun L.G., Dorofeev I.A., Larina L.I. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 10. P. 2055. doi 10.1134/S1070363214100363
56. Bartl T., Zacharová Z., Sečkářová P., Kolehmainen E., Marek R. // Eur. J. Org. Chem. 2009. N 9. P. 1377. doi 10.1002/ejoc.200801016
57. Buyens D.M.J.S. PhD Thesis (Chem.). Pretoria, 2015.
58. Dračinský M., Pohl R. // Ann. Rep. NMR Spectr. 2014. Vol. 82. P. 52. doi 10.1016/B978-0-12-800184-4.00002-3
59. Lambertucci C., Antonini I., Buccioni M., Ben D.D., Kachare D.D., Volpini R., Klotz K.-N., Cristalli G. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. N 7. P. 2812. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.030
60. Brown Ripin D.H., Teager D.S., Fortunak J., Basha S.M., Bivins N., Boddy C.N., Byrn S., Catlin K.K., Houghton S.R., Jagadeesh S.T., Kumar K.A., Melton J., Muneer S., Rao L.N., Rao R.V., Ray P.C., Reddy N.G., Reddy R.M., Shekar K.C., Silverton T., Smith D.T., Stringham R.W., Subbaraju G.V., Talley F., Williams A. // Org. Proc. Res. Dev. 2010. Vol. 14. N 5. P. 1194. doi 10.1021/op1001337
61. Broo A., Holmen A. // Chem. Phys. 1996. Vol. 21. N 1–3. P. 147. doi 10.1016/0301-0104(96)00184-X
62. Guerra C.F., Bickelhaupt F.M., Saha S., Wang F. // J. Phys. Chem. (A). 2006. Vol. 110. N 11. P. 4012. doi 10.1021/jp057275r
63. Jezuita A., Wieczorkiewicz P.A., Szatyłowicz H., Krygowski T.M. // ACS Omega. 2021. Vol. 6. N 29. P. 18890. doi 10.1021/acsomega.1c02118
64. Sečkářová P., Marek R., Maliňáková K., Kolehmainen E., Hocková D., Hocek M., Sklenář V. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. N 33. P. 6259. doi 10.1016/j.tetlet.2004.06.088
65. Longato B., Pasquato L., Mucci A., Schenetti L. // Eur. J. Inorg. Chem. 2003. N 1. 128. doi 10.1002/ejic.200390013
66. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Purification of Laboratory Chemicals. Butterworth-Heinemann: Elsevier, 2009. 752 p.
67. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam N.J., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J. Gaussian 09, Revision E.01

Alkylation of Adenyne with (Halomethyl)trimethylsilanes

N. F. Lazareva^{a,*}, A. I. Albanov^a, B. A. Gostevsky^a, and I. M. Lazarev^a

^a A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, 664033 Russia

*e-mail: nataly_lazareva@irioch.irk.ru

Received May 21, 2024; revised June 10, 2024; accepted June 12, 2024

The reaction of adenine with (halomethyl)trimethylsilanes $\text{HlgCH}_2\text{SiMe}_3$ ($\text{Hlg} = \text{Cl}, \text{I}$) in the presence of a strong base and under neutral conditions was studied. The structure of the reaction products was proven by NMR spectroscopy. For the first time, NMR spectroscopy methods have proven that the interaction of adenine with 1,8-diazabicycloundecene leads to the formation of an adenine anion.

Keywords: adenine, (halomethyl)trimethylsilanes, 1,8-diazabicycloundecene (DBU), adenine anion