



УДК 547.756;547.455

1-РИБОЗИЛИЗАТИНЫ

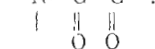
Ярцева И. В., Эктова Л. В., Преображенская М. Н.

*Институт экспериментальной и клинической онкологии
Академии медицинских наук СССР, Москва*

При конденсации *D*-рибозы или 5-*O*-тригид-*D*-рибозы с анилином и последующем ацетилировании получены 2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилфениламин (в смеси с изомерными ацетилированными рибозилфениламинами) или 2',3'-ди-*O*-ацетил-5'-*O*-тригидрибофуранозилфениламин. Замена тритильной защиты в 2',3'-ди-*O*-ацетил-5'-*O*-тригидрибофуранозилфениламин на ацетильную привела к смеси изомерных ацетилированных рибозилфениламинов приблизительно того же состава, что и при прямой конденсации рибозы с анилином и последующем ацетилировании. Конденсация 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоилрибофуранозы с анилином дала 2',3',5'-три-*O*-бензоилрибофуранозилфениламин. Взаимодействие ацилированных рибозилфениламинов с оксалилхлоридом в присутствии безводного хлористого алюминия привело к 1-β-*D*-2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилизатину или к 1-β-*D*-2',3',5'-три-*O*-бензоилрибофуранозилизатину, при дезацилировании которых были выделены 1-β-*D*-рибопиранозилизатин или 1-β-*D*-рибофуранозилизатин. Строение углеводного цикла в 1-рибопиранозилизатине подтверждено масс-спектрометрически. Из данных спектров ПМР следует β-конфигурация гликозидной связи и С1 конформация рибозы в 1-рибопиранозилизатине. β-Конфигурация 1-рибофуранозилизатина подтверждена совпадением характера кривых КД, имеющих отрицательный эффект Коттона при 280 нм для этого соединения, 1-β-*D*-рибопиранозилизатина и 1-β-*D*-гликопиранозилизатина.

Исследование 1-гликозиллизатинов представляет интерес в связи с тем, что известна высокая противовирусная активность тиосемикарбазона 1-метилизатина [1]. Одновременно 1-гликозиллизатины можно рассматривать как аналоги пуриновых нуклеозидов нового типа, потенциальные антиметаболиты обмена нуклеиновых кислот.

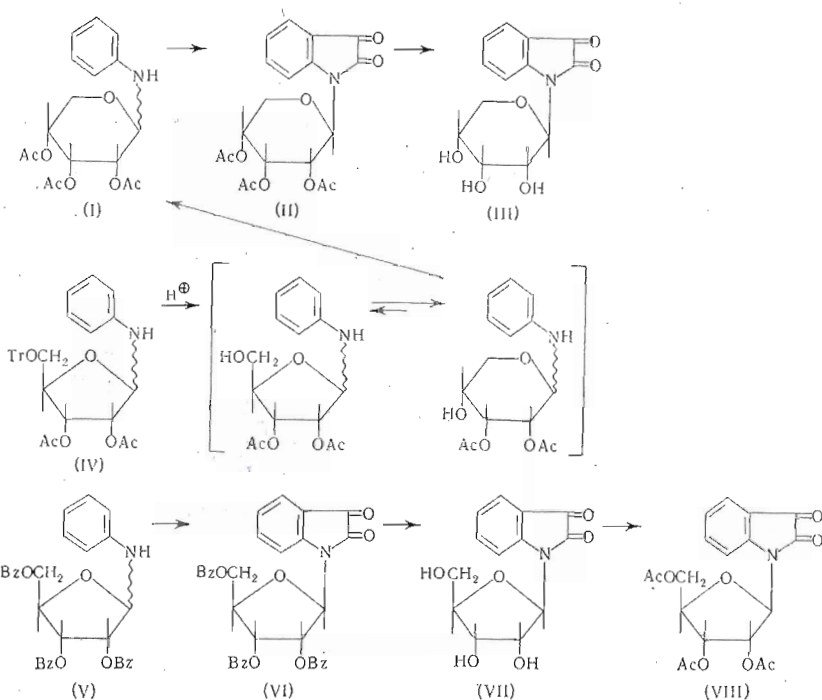
Ранее мы показали возможность модификации агликона в *N*-ариламиногликозидах с образованием пятичленного цикла, содержащего фрагмент



Применив метод построения изатиновой системы с помощью оксалилхлорида и безводного AlCl_3 по Штолле к ацетилированным *N*-ариламиногликозидам, мы синтезировали ряд 1-гликопиранозилизатинов [2]. Цель данной работы — получение более близкого аналога нуклеозидов — 1-β-*D*-рибофуранозилизатина, а также изомерного ему 1-β-*D*-рибопиранозилизатина.

В качестве исходных веществ для синтеза 1-рибозилизатинов были использованы ацилированные рибозилфениламины. Известно, что ацетаты *N*-рибозиламинов, полученные при конденсации рибозы с ариламинами и последующем ацетилировании, обычно являются пиранозидами [3]. Используя этот метод, мы получили 2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилфениламин (I) в виде хроматографически однородного вещества. Однако, как показали данные спектроскопии ПМР, это вещество не индивидуально, а представляет собой смесь изомерных триацетилрибозилфениламинов, в которой содержание преобладающего изомера составляет ~70% (по

данным интегрирования сигналов протонов ацетильных групп). Интересно отметить, что при проведении конденсации рибозы и анилина в различных условиях, в водной и безводной среде, после ацетилирования продукта конденсации мы получали смесь триацетатов рибозилфениламина примерно одного и того же состава (судя по характеру спектров ПМР). Эта смесь веществ, в которой основной компонент, по-видимому, является 1-β-*D*-пиранозидом, вводилась в реакцию циклизации.



Для получения ацилированного рибофуранозилфениламина мы конденсировали основание с производными рибозы, содержащими закрепленный фуранозный цикл. При взаимодействии анилина с ацетилированными производными рибофуранозы (тетраацетилрибофуранозой и 1-бром-2,3,5-три-*O*-ацетилрибофуранозой) образования продуктов рибозилирования анилина не отмечено, был выделен лишь ацетанилид. Конденсация 5-*O*-тритил-*D*-рибофуранозы и анилина с последующим ацетилированием привела с выходом 33% к 2',3'-ди-*O*-ацетил-5'-*O*-тритилрибофуранозилфениламину (IV). Однако тритильная защита неустойчива в условиях циклизации. Заменить в соединении (IV) лабильную тритильную защиту ацетильной нам не удалось — после обработки уксусной кислотой и последующего ацетилирования мы имели смесь веществ, аналогичную по составу смеси, полученной при прямой конденсации рибозы с анилином и последующем ацетилировании. Это подтверждается спектром ПМР, идентичным спектру образца (I). В поисках более стабильной защиты мы обратились к 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоилрибофуранозе. При конденсации этого соединения с анилином мы получили с выходом 65% 1-*D*-2',3',5'-три-*O*-бензоилрибофуранозилфениламин (V).

Ацилированные ариламиногликозиды (I) или (V) вводили во взаимодействие с оксалилхлоридом в присутствии безводного AlCl_3 . Полученные 1-β-*D*-2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозиллизатин (II) (22%) или 1-β-*D*-2',3',5'-три-*O*-бензоилрибофуранозиллизатин (VI) (20%) соответственно выделялись из реакционной смеси методом ТСХ. Из УФ-спектров (см. таблицу) следует, что каждое из полученных соединений обладает изати-

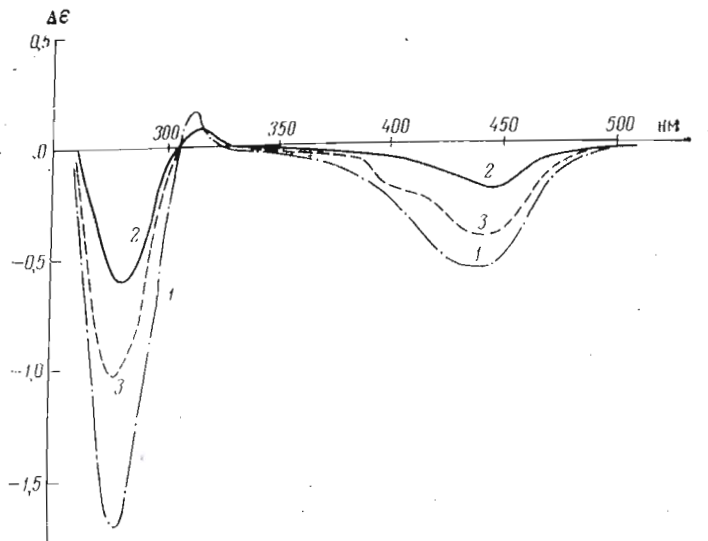
Свойства полученных соединений

Соединение	Выход, %	$[\alpha]_D^{25}$ (С 1), град.	Найдено, %			Формулы	Вычислено, %			УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ)	ИК-спектр, $\nu_{\text{макс}}$, см ⁻¹
			С	Н	N		С	Н	N		
(II)	22	-106	56,23	4,93	3,71	C ₁₉ H ₁₉ NO ₉	56,20	4,69	3,46	238 (4,14)н; 241 (5,15); 247 (4,09); 266 (3,39)	1610, 1750
(III)	41	-64	55,87	4,85	4,97	C ₁₃ H ₁₃ NO ₆	55,87	4,69	5,01	239 (4,21)н; 242 (4,23); 247 (4,15); 295 (3,35)	1610, 1740, 3430
(IV)	33	+16	74,28	6,21	2,70	C ₃₁ H ₃₃ NO ₆	74,20	6,03	2,54	233 (4,09); 285 (3,14)	1600, 1730, 2850—2920, 3050, 3400
(V)	65	+16	71,35	5,29	2,97	C ₃₂ H ₂₇ NO ₇	71,50	5,02	2,61	235 (4,56); 285 (3,26)	1600, 1720, 3390
(VI)	20	-58	69,15	4,70	3,06	C ₃₄ H ₂₅ NO ₉	69,00	4,25	2,36	232 (4,61); 247 (4,19)н; 275 (3,54); 300 (3,36)	1610, 1725, 2850—2920, 3070
(VII)	30	-38	54,36	5,45		C ₁₃ H ₁₃ NO ₆ · D ₂ O **	53,98	5,21	4,89	240 (4,19)н; 243 (4,29); 248 (4,08)н; 298 (3,35)	1610, 1735, 3430

* Величины удельных вращений определены в хлороформе (II), (IV) — (VI) и в метаноле (III), (VII).

** Образец выделен из раствора в D₂O после снятия спектра ПМР.

новым хромофором: для изатина $\lambda_{\text{макс}}$ 238 и, 242, 248, 297 нм (и — инфлексия). Строение углеводной части соединения (II) следует из спектра ПМР, который был снят на приборе «Самеса» RMN-250 с рабочей частотой 250 МГц в CDCl_3 . В спектре, помимо двух мультиплетов в области 7,00–7,80 и 8,00–8,24 м.д., отвечающих ароматическим протонам агликона, имеются три трехпротонных синглета CH_3CO -групп (1,90; 2,08 и 2,16 м.д.); двухпротонный мультиплет $\text{C}_5\text{,HH}$ в области 3,90–4,20 м.д.; октет при 5,22 м.д., соответствующий протону при C_4' , и кватер при



Кривые КД (с 1 в метаноле): 1 — 1- β -D-рибопиранозилизатин (III); 2 — 1- β -D-рибофуранозилизатин (VII); 3 — 1- β -D-глюкопиранозилизатин

5,53 м.д., принадлежащий протону H_2' . Сигнал H_1' представляет собой дублет при 5,90 м.д., а сигнал H_3' является триплетом при 5,84 м.д. Константы спин-спинового взаимодействия, Гц: $J_{1'2'}$, 10; $J_{2'3'}$, 2,5; $J_{3'4'}$, 3; $J_{4'5'}$, 5,5; $J_{4'5'}$, 10,5; $J_{5'6'}$, 11,5. Таким образом, рибопиранозид (II) является β -аномером и находится в C_1 конформации. Деацетилирование 1- β -D-2',3',4'-три-O-ацетилрибопиранозилизатина (II) по Земплеру привело к 1- β -D-рибопиранозилизатину (III). В спектре ПМР этого соединения, снятого в CD_3OD , имеется мультиплет ароматических протонов (7,00–7,70 м.д.), четко выделяется сигнал аномерного протона (5,54 м.д.) и два мультиплета (4,14–4,34 и 3,60–3,92 м.д.), принадлежащих остальным протонам углеводного цикла. Вследствие близости химсдвигов протона при C_2' и другого протона углеводного цикла сигнал аномерного протона представляет собой несимметричный кватер с расстоянием между крайними пиками в 11,5 Гц, что свидетельствует о *транс*-диаксиальном расположении протонов при C_4' и C_2' и, следовательно, о β -конфигурации гликозидной связи в соединении (III).

Трибензоилрибозиллизатин (VI) был дебензоилирован по Земплеру, и из реакционной смеси с выходом 30% был выделен рибофуранозилизатин (VII). Спектр ПМР этого соединения в CD_3OD резко отличается от спектра ПМР 1- β -D-рибопиранозилизатина (III). В нем присутствует мультиплет ароматических протонов агликона (7,04–7,84 м.д.), а углеводная часть молекулы представлена дублетом аномерного протона при 5,74 м.д. с $J_{1'2'}$, 6 Гц и тремя мультиплетами 3,70–3,88; 3,88–4,10 и 4,20–4,42 м.д. К сожалению, на основании спектра ПМР нельзя сделать однозначного вывода о стереохимии гликозидной связи в рибозиде (VII). Поэтому мы изучили поляризметрические характеристики рибофуранозида (VII), 1- β -

D-рибопиранозид (III) и 1-β-*D*-гликопиранозилизатина, строение которого рассмотрено ранее [2]. Сравнение кривых КД этих трех соединений (см. рисунок) дало возможность приписать гликозидной связи 1-*D*-рибофуранозилизатина (VII) β-конфигурацию.

Ацилированные гликозиды (II), (VI) и полученный ацетилированием рибофуранозилизатина (VII) 1-β-*D*-2',3',5'-три-*O*-ацетилрибофуранозилизатин (VIII) были подвергнуты масс-спектрометрическому исследованию. В масс-спектре 1-β-*D*-2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилизатина (II) присутствуют пики молекулярного иона (M^+ 405), фрагментов, отвечающих распаду молекулы по гликозидной связи (m/e 146 и 259), а также ряд пиков, возникающих при последовательном отщеплении от фрагмента с m/e 259 молекулы уксусной кислоты (m/e 199), кетена (m/e 157), воды (m/e 139) и кетена (m/e 97). В масс-спектре 1-β-*D*-2',3',5'-три-*O*-ацетилрибофуранозилизатина (VIII) помимо аналогичных пиков имеются слаботенсивные пики с m/e 332 (*M*-73) и m/e 331 (*M*-74), отвечающие первичному разрыву молекулы по связи C_4-C_5 , и пики с m/e 187 (*M*-146-72) и 186 (*M*-146-73). Образование этих фрагментов свидетельствует о фуранозной структуре соединения (VIII). Масс-спектр бензоата (VI) также содержит пик молекулярного иона (M^+ 591), пики, соответствующие фрагментам с m/e 146 и 445, образующимся в результате распада по гликозидной связи, и фрагментам, возникающим при последовательном отщеплении бензоильных групп от молекулы гликозида и от фрагмента с m/e 445. Пиков, отвечающих разрыву по связи C_4-C_5 , в масс-спектре соединения (VI) обнаружено не было, так как, по-видимому, этот процесс является менее выгодным, чем отщепление бензоильных групп.

При конденсации с тиосемикарбазидом 1-рибозилизатины (III) и (VII) дают соответствующие тиосемикарбазоны.

Экспериментальная часть

УФ-спектры снимали на спектрофотометре «Unicam» SP-800 в 96%-ном спирте; ИК-спектры — на приборе UR-10 в таблетках с KBr; спектры ПМР, за исключением спектра соединения (II), — на спектрометре «Jeol» JNM-MH 100 с рабочей частотой 100 МГц; масс-спектры — на приборе MX-1309 при 70 эВ; кривые КД — на автоматическом спектрополяриметре «Jasco-20». Величины удельных вращений определены на поляриметре марки ЕПМ-1.

Для адсорбционной ТСХ использовали силикагель марки ЛСЛ₂₅₄, 5/40 мк. Препаративную ТСХ проводили в слое адсорбента толщиной 0,5 мм на пластинках 190×190 с нагрузкой на пластинку не более 100 мг. Вещества элюировали с адсорбента той же системой растворителей, в которой проводили хроматографию. Выходы и свойства полученных соединений представлены в таблице.

1-β-*D*-2',3',4'-Три-*O*-ацетилрибопиранозилизатин (II). К раствору 2 г 2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилфениламина (I) [4] в 4,7 мл оксалилхлорида добавляли при перемешивании 0,73 г безводного $AlCl_3$. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 50–60°, охлаждали до 10°, добавляли лед до прекращения выделения газа и экстрагировали эфиром (3×20 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой до нейтральной реакции, сушили, растворитель упаривали. Остаток подвергли хроматографической очистке на колонке с водной кремневой кислотой (l 420 мм, d 20, элюент — бензол и смесь бензол — ацетон, 2 : 1). Выделили 0,5 г 1-β-*D*-2',3',4'-три-*O*-ацетилрибопиранозилизатина (II); R_f 0,52 (силуфол, бензол — ацетон, 4 : 1).

1-β-*D*-Рибопиранозилизатин (III). К раствору 1 г (II) в 20 мл абсолютного метанола добавляли 0,2 мл 0,1 н. раствора метилата натрия и перемешивали 3,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали смолой дауэкс 50 (H^+), смолу отфильтровывали, растворитель

упаривали. Остаток хроматографировали в системе бензол — ацетон, 1 : 2. Из зоны с R_f 0,30—0,40 выделили 0,28 г 1- β -D-рибопиранозилизатина (III).

2', 3'-Ди-O-ацетил-5'-O-тригилрибофуранозилфениламин (IV). К раствору 500 мг 5-O-тригилрибофуранозы в 13 мл абсолютного этанола добавляли 0,35 мл анилина и кипятили 3 ч, растворитель упаривали. Оставшееся масло растворяли в 6 мл абсолютного пиридина, добавляли 3 мл уксусного ангидрида, оставляли на ночь в холодильнике, упаривали. Остаток хроматографировали в системе бензол — ацетон, 25 : 1. Из зоны с R_f 0,20—0,40 выделили 230 мг 2',3'-ди-O-ацетил-5'-O-тригилрибофуранозилфениламина (IV).

2',3',5'-Три-O-бензоилрибофуранозилфениламин (V). К раствору 3 г 1-O-ацетил-2,3,5-три-O-бензоилрибозы в 28 мл абсолютного этанола добавляли 2 мл анилина и 2 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятили 6 ч, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали в системе хлороформ — этилацетат, 19 : 1. Из зоны с R_f 0,62—0,76 выделили 2 г 2',3',5'-три-O-бензоилрибофуранозилфениламина (V).

1- β -D-2',3',5'-Три-O-бензоилрибофуранозилизатин (VI). К раствору 500 мг (V) в 1,2 мл оксалилхлорида добавляли при перемешивании 150 мг безводного $AlCl_3$. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 35—45°, охлаждали до 10°, добавляли лед до прекращения выделения газа и экстрагировали эфиром (3×50 мл). Экстракт промывали водой до нейтральной реакции, сушили, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали в системе бензол — ацетон (6 : 1). Из зоны с R_f 0,50—0,55 выделили 113 мг 1- β -D-2',3',5'-три-O-бензоилрибофуранозилизатина (VI).

1- β -D-Рибофуранозилизатин (VII). К суспензии 107 мг (VI) в 2 мл абсолютного метанола добавляли 0,1 мл 0,1 н. раствора метилата натрия и перемешивали 40 мин. Реакционную смесь нейтрализовали, пропуская в течение 3—4 мин углекислый газ, растворитель упаривали. Остаток хроматографировали в системе бензол — ацетон (2 : 1). Из зоны с R_f 0,20—0,35 выделили 15 мг 1- β -D-рибофуранозилизатина (VII).

ЛИТЕРАТУРА

1. Галегов Г. А. (1973) Ж. Всес. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, XVIII, 200—207.
2. Преображенская М. Н., Ярцева И. В., Эктова Л. В. (1974) Докл. АН СССР, 215, 873—876.
3. Ellis G., Honeyman J. (1955) Adv. Carbohydr. Chem., 10, 95—168.
4. Berger L., Lee J. (1946) J. Org. Chem., 11, 75—84.

Поступила в редакцию
11.VII.1974

1-RIBOSYLISATINS

YARTSEVA I. V., EKTOVA L. V., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Institute of Experimental and Clinical Oncology,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Condensation of D-ribose or 5-O-trityl-D-ribose with aniline and subsequent acetylation afforded 1-D-2',3',4'-tri-O-acetylribofuranosylphenylamine with admixtures of other isomers or 2',3'-di-O-acetyl-5'-O-tritylribofuranosylphenylamine correspondingly. Acidic removal of trityl group and subsequent acetylation yielded the same mixture of isomeric triacetates of ribosylphenylamines as by direct condensation of D-ribose with aniline and subsequent acetylation. Condensation of 1-O-acetyl-2,3,5-tri-O-benzoylribofuranose with aniline gave 1-D-2',3',5'-tri-O-benzoylribofuranosylphenylamine. The interaction of acylated ribosylphenylamines with oxalyl chloride in the presence of $AlCl_3$ furnished 1- β -D-2',3',4'-tri-O-acetylribofuranosylisatin or 1- β -D-2',3',5'-tri-O-benzoylribofuranosylisatin. Deacylation of these compounds yielded 1- β -D-ribofuranosylisatin or 1- β -D-ribofuranosylisatin respectively. The structures of carbohydrate moieties of 1-ribofuranosylisatin and 1-ribofuranosylisatin were confirmed by mass-spectrometry method. β -Configuration and C1 conformation of 1-ribofuranosylisatin were assigned on the basis of PMR-data. The same configuration of 1-ribofuranosylisatin was deduced from comparison of the CD curves for 1-D-ribofuranosylisatin, 1- β -D-ribofuranosylisatin and 1- β -D-glucopyranosylisatin (the curves have negative Cotton effect at 280 nm).