



УДК 577.113.3

СТРУКТУРНАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ РЕАКЦИИ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ ТРИМЕТИЛСИЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ, КСАНТИНА И ГУАНИНА ТРИАЦЕТАТОМ β -D-ГЛЮКОФУРАНУРОНО-6,3-ЛАКТОНА

*Мауришис Ю. А., Паэгле Р. А., Лидак М. Ю.,
Квасюк Е. И.*, Михайловичо И. А.**

Институт органического синтеза Академии наук ЛатаССР, Рига;

** Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск*

Изучено гликозилирование триметилсилильных производных мочево́й кислоты, ксантина и гуанина триацетатом β -D-глюкофурануроно-6,3-лактона в присутствии триметилсилитрифторметансульфоната в качестве конденсирующего реагента. Показано, что в случае мочево́й кислоты преимущественно образуется N-3-гликозид, тогда как другие упомянутые выше пурины превращаются в смеси N-7- и N-9-изомеров.

Ранее нами было показано, что рибозилирование триметилсилильного производного мочево́й кислоты (I) 1,2,3,5-тетра-O-ацетил- β -D-рибофуранозой в присутствии TMS-TfI в качестве конденсирующего реагента приводит, в зависимости от условий реакции, к N-7-монорибозиду или N-7,N-3-дирибозиду мочево́й кислоты [1]. С тем чтобы выяснить, в какой

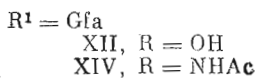
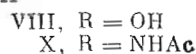
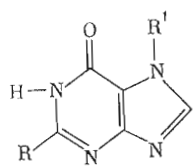
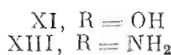
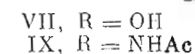
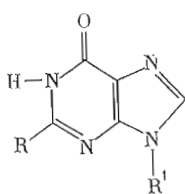
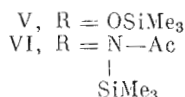
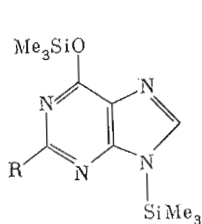
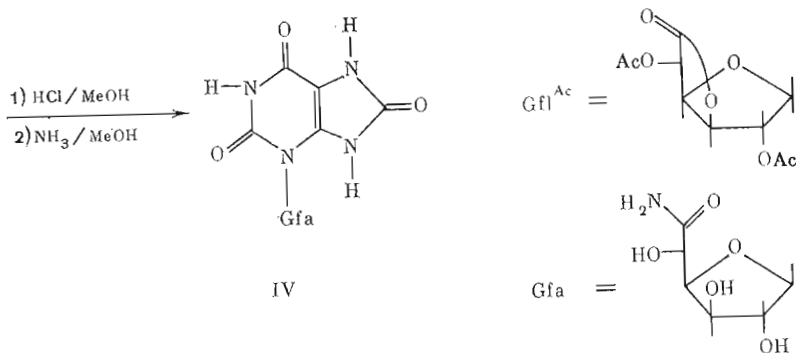
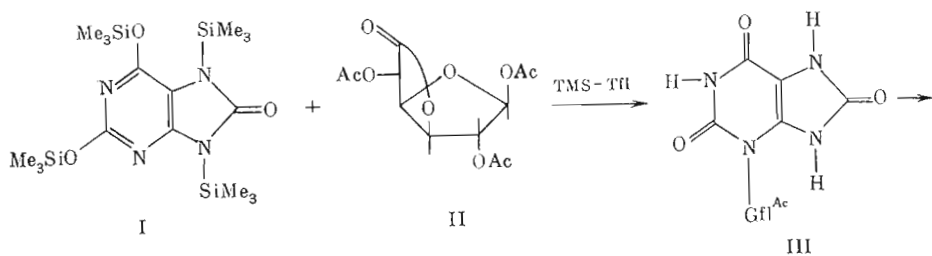
Таблица 1

Данные УФ-спектра соединений (IV), (XI)–(XIV)

Соединение	pH	λ_{\max} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, M ⁻¹ ·см ⁻¹	λ_{\min} , нм	$\epsilon \cdot 10^{-3}$, M ⁻¹ ·см ⁻¹
IV	1	233	8,00	221	6,60
		290	15,00	257,5	3,80
	7	213	11,00		
		245 пл	3,4	260	2,80
		299	20,90		
		298	18,30	254	1,80
13	222	14,90			
XI	1	237	5,71	244	5,48
		264	7,99		
	7	242 пл	6,50		
		268	8,07		
		249	6,83	266	6,21
13	279	8,34			
XII	1	270	6,62	243	1,53
	7	271	7,42	243	2,25
	13	290	6,87	256	1,43
XIII	1	255	11,40		
		276 пл	8,00		
	7	252	13,00		
		270 пл	9,30		
13	260–265	10,90			
XIV	1	264	16,30		
		285 пл	7,80		
	7	264	14,40		
		269	11,20		

Сокращения: TMS-TfI – триметилсилитрифторметансульфонат.

мере структурная направленность реакции гликозилирования соединения (I) определяется структурой гликозилирующего реагента, в настоящей работе изучена конденсация соединения (I) с 1,2,5-три-О-ацетил-β-D-глюкофурануроно-6,3-лактоном (II).



В условиях, описанных при получении N-7-монорибозида мочевой кислоты (5° С. 72 ч) [1], конденсация соединений (I) и (II) в присутствии TMS-TfI (молярное соотношение реагентов 1,0 : 0,9 : 1,2) в дихлорэтане не происходила. Этот результат согласуется с данными работ [2–4], в которых было показано, что для осуществления конденсации лактона (II) с персиллированными гетероциклическими основаниями при 20° С необходимым трехкратный молярный избыток конденсирующего реагента. При использовании же меньших его количеств нуклеозидные продукты реакции с препаративными выходами образуются только при повышенной температуре ([5–7]; подробное обсуждение см. в работах [8, 9]). Действительно, при нагревании реагентов при 60° С в течение 15 ч лактон (III) был получен с выходом 54%. В реакционной смеси, по данным ТСХ, присутствуют также непрореагировавший лактон (II) и мочевая кислота. Деацетилирование лактона (III) действием метанольного HCl и последующая обработка нуклеозидного продукта реакции насыщенным раствором аммиака в метаноле привели к амиду (IV) с выходом 70% (схема). Структура соединения (IV) была доказана на основании данных

Данные ^1H -ЯМР-спектров для соединений (IV), (XI) — (XIV) *

Соединение	δ_{TMS} , м. д.						J , Гц				
	H-8	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	Другие протоны	1', 2'	2', 3'	3', 4'	4', 5'
IV	—	5,82д	4,21дд	4,02дд	4,00дд	4,20д	11,47ус (1H, NH), 11,22с (1H, NH), 10,78с (1H, NH)	2,7	0,9	3,1	8,0
XI	7,82с	5,69д	4,24дд	4,08дд	4,16дд	4,22д		1,7	1,3	3,4	7,1
XII	8,17с	6,00ус	4,19д	4,04дд	4,24дд	4,29д		<0,5	2,2	3,1	7,1
XIII	7,87с	5,64д	4,19дд	4,08дд	4,20дд	4,22д		1,8	0,8	3,3	7,2
XIV	8,40с	6,12ус	4,23д	4,06дд	4,28дд	4,30д	2,18с (1H, NAc)	<0,5	1,0	3,1	7,1

* Сигнал в области 7,55–7,20 м. д. CONH_2 .

УФ- (табл. 1) и ^1H -ЯМР-спектроскопии (табл. 2). Амид (IV) был по данным УФ-спектроскопии при различных pH сопоставлен с 1-, 3-, 7- и 9-метилпроизводными мочевой кислоты [10, 11]. Характер смещения длинноволнового максимума поглощения и изменения молярного коэффициента поглощения в УФ-спектре при переходе от pH 1 к 13, а также отсутствие поглощения в области 240 нм при pH 7 однозначно свидетельствуют о том, что углеводный остаток присоединен к N-3-атому гетероциклического основания.

Положение резонансных сигналов протонов фуранозного кольца в ^1H -ЯМР-спектре амида (IV), а также величины vicинальных констант спин-спинового взаимодействия хорошо согласуются с таковыми для нуклеозидов β -D-ксилофуранозы (ср., например, с данными работ [12, 13]). Сравнение величин химических сдвигов δ_{H} для пар нуклеозидов гуанозина (5,66 м. д. [14]) и 9-(β -D-ксилофуранозил)гуанина (5,66 м. д. [12]) и 7-(6-дезоксид- β -D-аллофуранозил)гуанина (5,93 м. д. [15]) и 7-(β -D-ксилофуранозил)гуанина (6,06 м. д. [12]) показывает, что они имеют очень близкие значения. На этом основании представляется корректным сравнение δ_{H} для амида (IV) с аналогичными величинами для рибозидов мочевой кислоты [4], что также приводит к заключению о присоединении углеводного фрагмента к N-3-атому гетероциклического основания. Таким образом, результаты настоящего исследования в сравнении с ранее полученными данными по рибозилированию перидилированной мочевой кислоты [4] позволяют предположить, что структура гликозилирующего агента оказывает влияние на структурную направленность реакции гликозилирования. Для более глубокого понимания факторов, определяющих эту направленность, представляло интерес изучить реакцию лактона (II) с триметилсилильными производными родственных гетероциклических оснований — ксантина (V) и N-2-ацетилгуанина (VI).

Гликозилирование триметилсилильных производных ксантина ацилгалогеносахарами было изучено на нескольких примерах, при этом было показано, что в зависимости от структуры и реакционной способности ацилгалогеносахара и условий реакции (наличие или отсутствие перхлората серебра, растворитель, температура) образуются N-3- [16], N-1- или N-7-гликозиды [17], N-7,N-9- или N-3,N-7-дигликозиды [16, 17]. Следует отметить, что структуры синтезированных гликозидов ксантина были предложены на основании данных УФ-спектроскопии и в некоторых случаях предположительно [16, 17]. Гликозилирование N-2-ацилгуанинов [18–20] и их триметилсилильных производных [12, 15, 21–27] перацилсахарами [12, 18–22] и в условиях реакции трансгликозилирования [23–27] в присутствии катализаторов Фриделя-Крафуса приводит, как правило, к образованию смесей N-7- и N-9-гликозидов [12, 15, 19–26]. При этом первые в отдельных случаях образуются преимущественно [12, 15]. Вместе с тем Форбрюгген и сотр. показали [28], что использование TMS-TfI в качестве конденсирующего агента в реакции рибозилирования силилированных ксантина и N-2-ацетилгуанина 1-О-ацетил-2,3,5-три-

O-бензоил- β -D-рибофуранозой дает исключительно N-9- β -рибозиды с выходами 49 и 66% соответственно после удаления защитных групп. Строгая N-9-избирательность в присутствии TMS-TfI была также отмечена в условиях триметилсилилирования и гликозилирования в «одной колбе» [29] и трансгликозилирования [27]. Однако при использовании других перацетилсахаров [21, 22] и пиримидиновых нуклеозидов в качестве доноров углеводного фрагмента [23–26] было отмечено образование заметных количеств N-7-гликозидов гуанина наряду с N-9-гликозидами — основными продуктами реакции. Причины столь существенных различий в структурной направленности гликозилирования в присутствии TMS-TfI остаются невыясненными.

В результате конденсации триметилсилильного производного ксантина (V) и лактона (II) в присутствии TMS-TfI (молярное соотношение реагентов 1,0 : 0,9 : 1,2) хроматографией на силикагеле были выделены в индивидуальном состоянии в качестве основных продуктов реакции изомерные N-9- и N-7-гликозиды (VII) и (VIII) с выходами 42 и 22% соответственно. В реакционной смеси, по данным ТСХ, присутствуют другие нуклеозидные продукты реакции, которые не были выделены в индивидуальном состоянии. При использовании триметилсилильного производного N-2-ацетилгуанина (VI) вместо (V) аналогичным образом были получены N-9-гликозид (IX) (49%) и N-7-гликозид (X) (35%). Ацетаты (VII) и (VIII) были превращены в соответствующие амиды (XI) и (XII) подобно тому, как описано выше при получении соединения (IV). Обработка лактона (IX) метанольным насыщенным раствором аммиака при 20°С в течение 72 ч давала амид (XIII) с выходом 57%. В аналогичных условиях из изомерного лактона (X) после хроматографии на силикагеле было получено соединение (XIV) с выходом 30%. Структура амидов (XI)–(XIV) была доказана на основании данных УФ- и ¹H-ЯМР-спектроскопии (табл. 1 и 2). Сравнение УФ-спектров изомерных амидов (VII) и (VIII) при различных значениях pH со спектрами N-монометилпроизводных ксантина [30, 31] позволяет сделать надежные выводы соответственно о N-9- и N-7-присоединении углеводного фрагмента к гетероциклическому основанию. УФ-спектры гуаниновых нуклеозидов (IX) и (X) полностью согласуются с приписываемыми им структурами [12, 32]. Данные ¹H-ЯМР-спектроскопии амидов (XI)–(XIV) дополнительно подтверждают структуры рассматриваемых соединений. По величине $\delta_{1'-H}$ соединение (XI) 5,69 м. д. очень близко к ксантизину [1], но значительно отличается от 1-(β -D-рибофуранозил)ксантина (6,30 м. д. [33]) и 3-(β -D-рибофуранозил)ксантина (6,22 м. д. [34]). Далее, положение резонансного сигнала атома 1'-H при 6,00 м. д. в случае соединения (XII) свидетельствует о том, что N-7-углеводный остаток присоединен к N-7-атому гетероциклического основания. При переходе от N-9- к N-7-изомерам сигнал 1'-H-атома смещается в слабое поле на 0,31–0,48 м. д., тогда как сигнал 2'-H практически не меняет своего положения (более подробно см. в работе [1]). Величины вицинальных констант спин-спинового взаимодействия протонов фуранозного кольца соединений (XI)–(XIV) однозначно свидетельствуют в пользу β -D-ксило-конфигурации углеводной части молекулы [12, 13]. Заслуживает внимания тот факт, что величина $J_{1',2'}$ при переходе от N-9- к N-7-изомерам существенно уменьшается. Это обусловлено, по-видимому, структурой углеводного фрагмента, так как для изомерных пар ксилонидов гуанина не отмечалось [12].

Различие в структурной направленности реакции гликозилирования лактоном (II) триметилсилильных производных мочевой кислоты, с одной стороны, и ксантина и N-2-ацетилгуанина — с другой, обусловлено, несомненно, различиями в электронной структуре гетероциклических оснований. Условия гликозилирования, использованные в настоящем исследовании, практически идентичны описанным в работе Форбрюггена и сотр. [28] с учетом заметно более низкой реакционной способности лактона (II) в сравнении с перацетилрибофуранозой (см. выше). Вместе с тем N-7-гликозиды были выделены из продуктов реакции с достаточно высокими выходами, превышающими описанные ранее в родственных химиче-

ских превращениях [21–26]. Таким образом, влияние структуры гликозилирующего агента на направление гликозилирования можно проследить не только на отмеченном выше примере мочево́й кислоты, но и в случае гликозилирования силлилпроизводных ксантина и N-2-ацетилгуанина. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы высказать обоснованные суждения о причинах различий в структурной направленности гликозилирования пуринов.

Экспериментальная часть

¹H-ЯМР-спектры соединений (III), (VII)–(X) и деблокированных нуклеозидов (IV), (XI)–(XIV) были записаны на спектрометрах WH-90 и WM-360 (Bruker-Physik AG, ФРГ) соответственно; в качестве растворителя был использован DMSO-*d*₆, а в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилан; отнесения резонансных сигналов выполнены с использованием двойного резонанса.

Ход реакций и индивидуальность соединений контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) (А) и Kieselgel 254 (Merck, ФРГ) (Б) в следующих системах растворителей: 1) хлороформ – метанол, 4 : 1; 2) *n*-бутанол – уксусная кислота – вода, 5 : 3 : 2; 3) первый элюент – хлороформ, второй элюент – система 2; 4) хлороформ – метанол – вода, 20 : 10 : 1.

Другие экспериментальные детали описаны в работе [1].

1-(2,6,8-Триоксопури-3-ил)-β-D-глюкофурануринамид (IV). К раствору тетракистриметилсилильного производного мочево́й кислоты (I) (4,56 г, 10 ммоль) [1] в 100 мл 1,2-дихлорэтана при перемешивании добавили 2,72 г (9 ммоль) лактона (II) и 2,67 г (12 ммоль) TMS-TfI, нагревали 15 ч при 60° С, охладили и вылили в энергично перемешиваемую суспензию бикарбоната натрия (7 г) в хлороформе (500 мл). Суспензию перемешивали 30 мин, отфильтровали и осадок на фильтре промыли кипящим ацетонитрилом (5×50 мл). Из объединенных фильтратов при охлаждении получили 1,99 г (54% на исходный лактон (II)) 1-(2,6,8-триоксопури-3-ил)-2,5-ди-*O*-ацетил-β-*D*-глюкофурануроно-6,3-лактона (III); т. пл. 135–137° С; *R*_f 0,47 (А,1); $[\alpha]_D^{20} +27,3^\circ$ (*c* 0,62, DMF); УФ (метанол, λ_{макс}, нм (ε)): 294 (7960). ¹H-ЯМР-спектр (δ, м.д.; *J*, Гц): 11,80 (ус, 1H, NH), 11,60 (с, 1H, NH), 5,88 (д, 1H, H-1', *J*_{1',2'} 5,5), 5,64 (д, 1H, H-2', *J*_{2',3'} <0,5), 5,22 (д, 1H, H-3', *J*_{3',4'} 5,5), 4,93 (т, 1H, H-4', *J*_{4',5'} 5,5), 5,73 (д, 1H, H-5'), 2,0 (ус, 6H, 2 OAc). ИК (ν, см⁻¹): 1795 (C=O, γ-лактон), 1750 (C=O, OAc), 1610 и 1560 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 44,15; Н 3,50; N 13,28. С₁₅H₁₄N₄O₁₀. Вычислено, %: С 43,91; Н 3,44; N 13,66.

К раствору лактона (III) (1,0 г, 2,44 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили 3% метанольный раствор хлористого водорода (3 мл), реакционную смесь выдержали 72 ч при 20° С, упарили в вакууме и остаток упарили с метанолом до полного удаления хлористого водорода. Остаток растворили в насыщенном при 0° С растворе аммиака в метаноле (30 мл), выдержали 24 ч при 20° С. Упарили, остаток в минимальном объеме воды нанесли на даэкс AG 1×8 (НСО⁻, 25 мл) и элюировали 0,01 н. муравьиной кислотой. После упаривания досуха получили 0,59 г (70%) мелкокристаллического амида (IV); т.пл. 130–135° С (разл.); *R*_f 0,37 (В,3); $[\alpha]_D^{20} -90,4^\circ$ (*c* 0,50, H₂O), ИК (ν, см⁻¹): 3200 (NH, амид), 1610 и 1530 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 37,11; Н 4,09; N 19,47. С₁₁H₁₃N₅O₈·0,5H₂O. Вычислено, %: С 37,51; Н 4,01; N 19,88.

1-(Ксантин-9-ил)-β-D-глюкофурануринамид (XI) и 1-(ксантин-7-ил)-β-D-глюкофурануринамид (XII). 1,52 г (10 ммоль) ксантина кипятили в 50 мл гексаметилендисульфата в присутствии 30 мг сульфата аммония до полного растворения, реакционную смесь упарили досуха и снова упарили с *n*-ксеролом. Остаток растворили в 50 мл дихлорэтана, при перемешивании добавили 2,72 г (9 ммоль) лактона (II), 2,67 г (12 ммоль) TMS-TfI и нагревали 16 ч при 80° С. После обработки, как при получении лактона (III), раствор вещества в ацетонитриле упарили с силикагелем, нанесли на колонку с силикагелем (150 мл) в гексане и элюировали последовательно гексаном (200 мл), смесями гексана и этилацетата (4 : 1, 2 : 1,

1:1, 1:2, 1:4, по 200 мл), этилацетатом; в заключение смесью этилацетата и этанола (95:5) элюировали нуклеозидные продукты реакции. В порядке выхода с колонки получили: 0,78 г N-7-гликозида (VIII) (22% на исходный лактон (II)); т.пл. 276–277° С (из ацетонитрила); R_f 0,35 (A,1); $[\alpha]_D^{20} +120,6^\circ$ (с 0,60, DMF); УФ (этанол, λ_{\max} , нм (ϵ)): 270 (6600). ¹H-ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц): 11,73 (с, 1H, NH), 7,96 (с, 1H, H-8), 6,34 (д, 1H, H-1', $J_{1',2'} 3,2$), 5,73 (д, 1H, H-2', $J_{2',3'} < 0,5$), 5,20–5,15 (м, 2H, H-3', 4'), 5,82 (д, 1H, H-5', $J_{5',4'} 4,0$) 2,05 (с, 3H, Ac), 2,12 (с, 3H, Ac). ИК (ν , см⁻¹): 1805 (C=O, γ -лактон), 1760 (C=O, OAc), 1610 и 1570 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 45,83; Н 3,51; N 14,43. C₁₅H₁₄N₄O₉. Вычислено, %: С 45,69; Н 3,58; N 14,21.

N-9-Гликозид (VII), 1,49 г (42%); т.пл. 176–177° С (из ацетонитрила); R_f 0,14 (A,1); $[\alpha]_D^{20} +53,6^\circ$ (с 0,68, DMF); УФ (этанол, λ_{\max} , нм (ϵ)): 245 (8200), 260 (9200). ¹H-ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц): 11,89 (ус, 1H, NH), 10,93 (с, 1H, NH), 7,59 (с, 1H, H-8), 6,18 (д, 1H, H-1', $J_{1',2'} 2,2$), 5,69 (д, 1H, H-2', $J_{2',3'} < 0,5$), 5,29 (д, 1H, H-3', $J_{3',4'} 3,0$), 5,10 (дд, 1H, H-4', $J_{4',5'} 4,0$), 5,92 (д, 1H, H-5'), 2,10 (с, 3H, Ac), 2,15 (с, 3H, Ac). ИК (ν , см⁻¹): 1800 (C=O, γ -лактон), 1750 (C=O, OAc), 1620 и 1540 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 45,92; Н 3,49; N 14,17. C₁₅H₁₄N₄O₉. Вычислено, %: С 45,69; Н 3,58; N 14,21.

Амиды (XI) и (XII) были получены аналогично описанному выше соединению (IV). Исходя из лактона (VIII) (1,00 г, 2,5 ммоль) был получен амид (XII) (0,62 г, 75%), т.пл. 160–161° С (из этанола), R_f 0,34 (B, 3); $[\alpha]_D^{20} +26,5^\circ$ (с 0,60, вода). Найдено, %: С 39,98; Н 4,30; N 21,28. C₁₁H₁₃N₃O₇. Вычислено, %: С 40,37; Н 4,00; N 21,40.

Амид (XI) был получен с выходом 68%, т.пл. 169–171° С (из этанола), R_f 0,24 (B, 3); $[\alpha]_D^{20} -29,2^\circ$ (с 0,54, вода). Найдено, %: С 40,12; Н 4,27; N 21,09. C₁₁H₁₃N₃O₇. Вычислено, %: С 40,37; Н 4,00; N 21,40.

1-(Гуанин-9-ил)- β -D-глюкофурануринамид (XIII) и 1-(N-2-ацетилгуанин-7-ил)- β -D-глюкофурануринамид (XIV). N-2-Ацетилгуанин (1,94 г, 10 ммоль) силилировали аналогично ксантину. Соединение (VI) растворяли в дихлорэтаноле (50 мл) и к полученному раствору при перемешивании добавляли 2,72 г (9 ммоль) лактона (II) и 2,67 г (2,15 мл, 12 ммоль) TMS-III. Реакционную смесь нагревали 16 ч при 70° С, обрабатывали и выделяли продукты реакции, как при получении лактонов (VII) и (VIII). Получили: 1,37 г (35%) N-7-гликозида (X), т.пл. 225–227° С (из смеси этилацетат – эфир); R_f 0,46 (A,1); $[\alpha]_D^{20} +136,3^\circ$ (с 0,51, DMF); УФ (этанол, λ_{\max} , нм (ϵ)): 264 (10 700). ¹H-ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц): 12,20 (с, 1H, NH), 11,67 (с, 1H, NH), 8,18 (с, 1H, H-8), 6,47 (д, 1H, H-1', $J_{1',2'} 3,6$), 5,82 (д, 1H, H-2', $J_{2',3'} 0,5$), 5,26 (д, 1H, H-3', $J_{3',4'} 3,4$), 5,17 (дд, 1H, H-4', $J_{4',5'} 4,2$), 5,88 (д, 1H, H-5'), 2,18 (с, 3H, Ac), 2,13 (с, 3H, Ac), 2,08 (с, 3H, Ac). ИК (ν , см⁻¹): 1805 (C=O, γ -лактон), 1740 (C=O, OAc), 1620 и 1540 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 46,98; Н 3,99; N 15,83. C₁₇H₁₇N₅O₉. Вычислено, %: С 46,90; Н 3,94; N 16,09.

N-9-Гликозид (IX), 1,92 г (49%), т.пл. 235–237° С (из ацетонитрила – эфира); R_f 0,34 (A,1); $[\alpha]_D^{20} +96,7^\circ$ (с 0,51, DMF); УФ (этанол, λ_{\max} , нм (ϵ)): 258 (15 000), 275 (10 800). ¹H-ЯМР-спектр (δ , м.д.; J, Гц): 12,09 (с, 1H, NH), 11,62 (с, 1H, NH), 7,97 (с, 1H, H-8), 6,13 (д, 1H, H-1', $J_{1',2'} 3,4$), 5,87 (д, 1H, H-2', $J_{2',3'} 0,5$), 5,29 (д, 1H, H-3', $J_{3',4'} 3,6$), 5,14 (дд, 1H, H-4', $J_{4',5'} 4,8$), 5,90 (д, 1H, H-5'), 2,20 (с, 3H, Ac), 2,13 (с, 3H, Ac), 2,02 (с, 3H, Ac). ИК (ν , см⁻¹): 1805 (C=O, γ -лактон), 1730 (C=O, OAc), 1620 и 1560 (пуриновое кольцо). Найдено, %: С 46,59; Н 4,07; N 15,79. C₁₇H₁₇N₅O₉. Вычислено, %: С 46,90; Н 3,94; N 16,09.

1,0 г (2,30 ммоль) лактона (X) растворили в насыщенном при 0° С растворе аммиака в метаноле (50 мл), выдержали 72 ч при 20° С и удалили. Остаток в водном метаноле смешали с 10 мл силикагеля, упарили, нанесли на колонку с силикагелем (150 мл) в хлороформе и элюировали линейным градиентом этанола в хлороформе (по 1000 мл). Выход амида (XIV) 0,25 г (30%); т.пл. 180–182° С, разл. (из этанола); R_f 0,31 (B,4); $[\alpha]_D^{20} +26,2^\circ$ (с 0,51, вода). ИК (ν , см⁻¹): 1740 (C=O, OAc), 1580 и 1540

(пуриновое кольцо). Найдено, %: С 41,96; Н 4,25; N 22,50. $C_{13}H_{16}N_6O_7$. Вычислено, %: С 42,39; Н 4,38; N 22,82.

Амид (XIII) был получен аналогичным образом с выходом 57%; т. пл. 188–190° С (из смеси этанол – вода); R_f 0,21 (В,3); $[\alpha]_D^{20} -22,9^\circ$ (с 0,51, DMF). Найдено, %: С 38,45; Н 4,17; N 25,10. $C_{11}H_{14}N_6O_6 \cdot 0,75H_2O$. Вычислено, %: С 38,88; Н 4,38; N 24,73.

Авторы выражают сердечную благодарность сотруднику Института органического синтеза АН ЛатвССР Э. Э. Лиепиньшу за запись и интерпретацию 1H -ЯМР-спектров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maurins J. A., Paegle R. A., Lidaks M. J., Kvasjuk E. I., Kuzmichkin P. V., Mikhailopulo I. A. Nucleosides and Nucleotides, 1986, v. 5, № 1, p. 79–93.
2. Ахрем А. А., Адарич Е. К., Куликович Л. Н., Михайлопуло И. А., Пощастьева Е. Б., Тимощук В. А. Докл. АН СССР, 1974, т. 219, № 1, с. 99–101.
3. Ахрем А. А., Тимощук В. А., Михайлопуло И. А. Журн. общ. химии, 1975, т. 45, № 4, с. 956–957.
4. Ахрем А. А., Тимощук В. А., Куликович Л. Н., Михайлопуло И. А. Биоорган. химия, 1976, т. 2, № 4, с. 513–517.
5. Lichtenhaler F. W., Voss P., Heerd A. Tetrahedron Lett., 1974, № 24, p. 2141–2144.
6. Lichtenhaler F. W., Heerd A., Strobel K. Chemistry Lett., 1974, № 10, p. 449–452.
7. Lichtenhaler F. W., Voss P., Bambach G. Bull. Chem. Soc. Japan, 1974, v. 47, № 9, p. 2297–2303.
8. Vorbrüggen H. In: Nucleoside analogues. Chemistry, biology and medical applications. NATO Adv. Study Inst. N. Y.—L.: Plenum Press, 1979, v. 26, ser. A, p. 35–69.
9. Vorbrüggen H., Niedballa U., Krolkiewicz K., Benua B., Höfle G. In: Chemistry and biology of nucleosides and nucleotides. N. Y.: Acad. Press, 1978, p. 251–265.
10. Forrest H. S., Hatfield D., Lagowski J. H. J. Chem. Soc., 1961, № 3, p. 963–968.
11. Pfeleiderer W. Liebigs Ann. Chem., 1974, № 12, S. 2030–2045.
12. Poopeiko N. E., Kvasjuk E. I., Mikhailopulo I. A., Lidaks M. J. Synthesis, 1985, № 6/7, p. 605–609.
13. de Leeuw F. A. A. M., Altona C. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1982, № 3, p. 375–384.
14. Stolarski R., Dudycz L., Shugar D. Eur. J. Biochem., 1980, v. 108, № 1, p. 111–121.
15. Nelson V., El Khadem H. S., Whitten B. K., Sesselman D. J. Med. Chem., 1983, v. 26, № 7, p. 1071–1074.
16. Birkofer L., Ritter A., Kùlthau H.-P. Chem. Ber., 1964, B. 97, № 4, S. 934–945.
17. Covill M. J., Garg H. G., Ulbricht T. L. V. Tetrahedron Lett., 1968, № 9, p. 1033–1034.
18. Farukawa Y., Honjo M. Chem. Pharm. Bull., 1968, v. 16, № 6, p. 1076–1080.
19. Lee W. W., Martinez A. P., Goodman L. J. Org. Chem., 1974, v. 36, № 6, p. 842–845.
20. Hobbs J. B., Eckstein F. J. Org. Chem., 1977, v. 42, № 4, p. 714–719.
21. Панчихин А. В., Пурьгин П. П., Ажаев А. В., Краевский А. А., Кутаргаладзе Т. В., Чиджавадзе З. Г., Бибилашвили Р. Ш. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 10, с. 1367–1379.
22. Озолс А. М. Канд. дис. «Синтез коротких олигонуклеотидов на основе 3'-дезоксигуанозина-3'-аминонуклеозидов». М.: ИМБ АН СССР, 1980, с. 87–88.
23. Azuma T., Isono K. Chem. Pharm. Bull., 1977, v. 25, № 12, p. 3347–3353.
24. Imazawa M., Eckstein F. J. Org. Chem., 1978, v. 43, № 15, p. 3044–3048.
25. А. с. 1053474 (СССР). 3'-Фтор-2',3'-дидезоксирибозин, проявляющий цитостатическую активность/ Зайцева Г. В., Михайлопуло И. А., Квасюк Е. И., Ковольник Г., Ланген П. Заявл. 08.02.82, № 3456204/23-04 – Опубл. в Б. И., 1985, № 29.
26. Kvasjuk E. I., Zaitseva G. V., Kuzmichkin P. V., Mikhailopulo I. A., Chidgeavadze Z. G., Skamrov A. V., Beabealashvili R. Sh., Kowollik G., Langen P. In: International Symposium «Present state and perspectives in application of inhibitors of nucleic acids and protein synthesis». Abstracts. 1985, p. 8–9. Varna, Bulgaria.
27. Imazawa M., Eckstein F. J. Org. Chem., 1979, v. 44, № 12, p. 2039–2041.
28. Vorbrüggen H., Krolkiewicz K., Benua B. Chem. Ber., 1981, B. 114, № 4, S. 1234–1255.
29. Vorbrüggen H., Benua B. Chem. Ber., 1981, B. 114, № 4, S. 1279–1286.
30. Gulland J. M., Holliday E. R., Macrae T. F. J. Chem. Soc., 1934, Part II, p. 1639–1644.
31. Pfeleiderer W., Näbel G. Liebigs Ann. Chem., 1961, B. 647, № 1, S. 155–160.
32. Pfeleiderer W. Liebigs Ann. Chem., 1961, B. 647, № 1, S. 161–173.
33. Winkley M. W. J. Chem. Soc. (C), 1970, № 13, p. 1970–1972.
34. Lipkin D., Cori C. T., Rabi J. A. J. Heterocycl. Chem., 1969, v. 6, № 6, p. 995–996.

Поступила в редакцию
4.IV.1986

STRUCTURAL TREND OF GLYCOSYLATION OF TRIMETHYLSILYL DERIVATIVES
OF URIC ACID, XANTHINE, AND GUANINE WITH
1,2,3-TRI-O-ACETYL- β -D-GLUCOFURANURONO-6,3-LACTONE

MAURINS J. A., PAEGLE R. A., LIDAKS M. J., KVASYUK E. I.,*
MIKHAILOPULO I. A.*

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the Latvian
SSR, Riga;* Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the Byelorussian SSR, Minsk*

Glycosylation of trimethylsilyl derivatives of uric acid (TMS-UA), xanthine (TMS-Xan), and N-2-acetylguanine (TMS-Gua^{Ac}) with 1,2,3-tri-O-acetyl- β -D-glucofuranurono-6,3-lactone (Gfl^{Ac}) in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (TMS-TfI) (the molar ratio of the reagents was 1,0:0,9:1,2 in all cases) in 1,2-dichloroethane at 60–80° C for 15–16 h has been studied. It has been found that in the case of TMS-UA, N-3-glycoside is formed as the main product isolated in 54% yield. By contrast, in the case of TMS-Xan, the N-9- and N-7-glycosides are isolated in 42 and 22% yields, respectively. In the same way, glycosylation of TMS-Gua^{Ac} gave the N-9- and N-7-glycosides in 49 and 35% yield, respectively. The blocked nucleosides were transformed into respective derivatives of β -D-glucofuranuronamide. Treatment of 1-(N-2-acetylguanine-7-yl)-2,5-di-O-acetyl- β -D-glucofuranurono-6,3-lactone with saturated methanolic ammonia at 20° C for 72 h furnished 1-(N-2-acetylguanine-7-yl)- β -D-glucofuranuronamide in 30% yield.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by UV and ¹H NMR spectroscopy data, and by comparison with the spectral data for related compounds.