



УДК 547.792(2 + 6).057

СИНТЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ РИБАВИРИНА

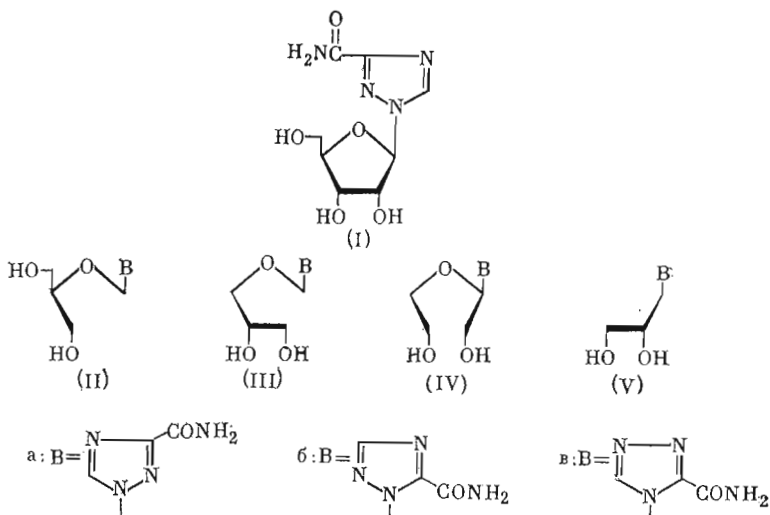
*Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Маркс У. *,
Ионова Л. В. *, Флорентьев В. Л.*

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;

** Медико-биологический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, Москва*

Получен ряд аналогов рибавирина, содержащих вместо рибозного остатка ациклические заместители, имитирующие отдельные фрагменты рибозного цикла: 2,3-диоксипроп-1-ил, 3-оксиметил-4-окси-2-оксабут-1-ил, 4,5-диокси-2-оксапент-1-ил и 1,5-диокси-3-оксапент-2-ил. Синтез осуществлен прямым алкилированием соответствующими агентами этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты с последующим аммонолизом. Разработаны удобные оригинальные методы получения алкилирующих агентов.

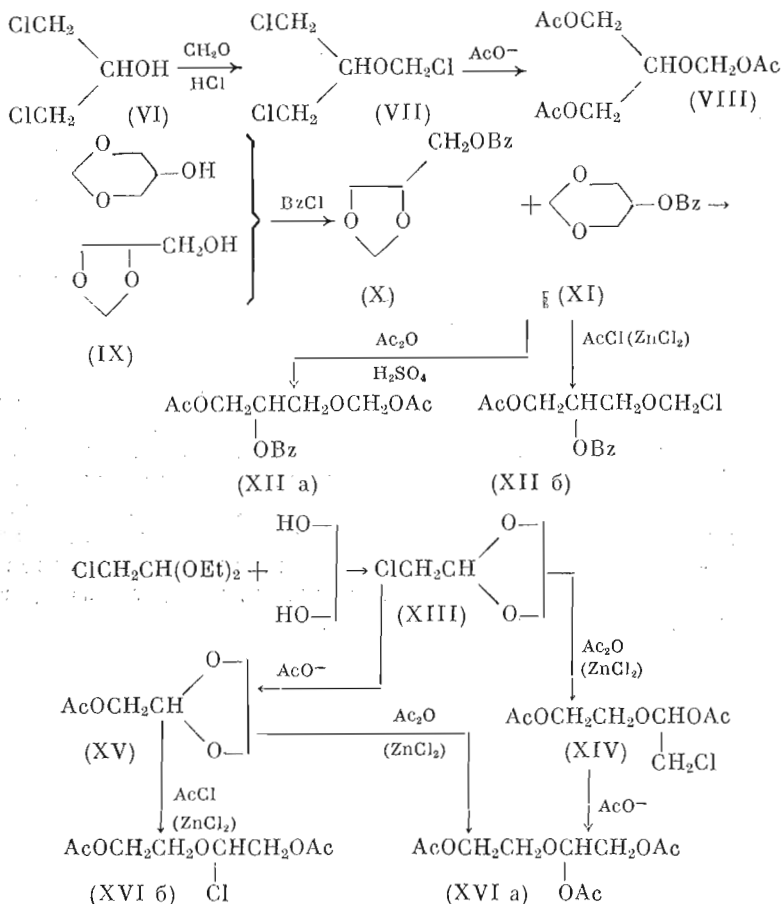
Неослабевающий интерес к синтезу ациклических аналогов нуклеозидов подогревается тем, что именно в ряду этих соединений найдены в последние годы такие противовирусные агенты, как 9-(2,3-диоксипропил)-аденин (ДНРА) [1], 9-(4-окси-2-оксабутил)гуанин (ацикловир) [2] и 9-(3-оксиметил-4-окси-2-оксабутил)гуанин (BIOLF-62) [3, 4]. Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза ациклических аналогов рибавирина — 1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (I), оксиалкильные заместители которых имитируют отдельные фрагменты рибозного цикла, соединений (II) — (V).



Попутно получены и изомерные соединения (IIб) — (Vб), а в двух случаях и изомеры типа (в).

К настоящему времени в литературе описан синтез лишь аналога (IIа) [5]. Тем не менее все четыре оксиалкильных остатка уже встречались ранее, правда, в сочетании с другими азотистыми основаниями. Во всех случаях исходным сырьем для синтеза алкилирующих агентов служит глицерин или его производные, однако, несмотря на большое число исследований, посвященных синтезу ациклических аналогов нуклеозидов, содержащих перечисленные выше оксиалкильные остатки (за исключе-

нием 2', 3'-диоксипропильных производных, синтез которых тривиален), опубликованные методы получения алкилирующих агентов страдают существенными недостатками. Такое положение связано как с определенными трудностями селективной функционализации оксигрупп глицерина, так и с легкостью миграции защитных групп в триольной системе и относительно невысокой региоспецифичностью раскрытия циклических производных глицерина. В связи с этим основные усилия были направлены на разработку простых и удобных методов получения алкилирующих агентов. Результаты исследования приведены ниже:



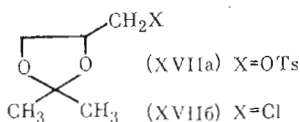
Во всех случаях нам удалось избежать использования бензильных защитных групп, требующих для своего удаления гидролиза, и ограничиться легко вводимыми и удаляемыми ацильными группами. Все алкилирующие агенты получены из доступных исходных соединений, а выбор пути синтеза предопределяет однозначный выход к целевым продуктам. Очень важно, что на пути синтеза алкилирующих агентов не встречается стадий, приводящих к смеси структурных изомеров, обычно весьма трудно разделяемых. В качестве примера можно назвать работу Филда и соавт. [6], в которой описан синтез триацетата (VIII) размыканием уксусным ангидридом 4-хлорметил-1,3-диоксолана с последующей заменой галоида на ацетоксигруппу. Образующуюся на стадии размыкания диоксоланового цикла смесь изомеров авторам удалось разделить лишь с помощью ВЭЖХ. Предложенный нами путь синтеза ацетата (VIII), заключающийся в хлорметилировании α,γ -дихлоргидрина глицерина (VI) с последующим замещением трех атомов хлора в соединении (VII) ацетат-анионом, исключает образование смеси изомеров. В недавно опубликованной работе [7], посвященной синтезу 1-(3-оксиметил-4-окси-2-оксабутил)цитозина, алкилирующий агент получен по схожей с нашей схеме из α,γ -дихлоргидрина глицерина. Однако авторы алкилировали

цитозин хлоридом (VII), а оставшиеся два атома хлора замещали на ацетоксигруппы уже в продукте.

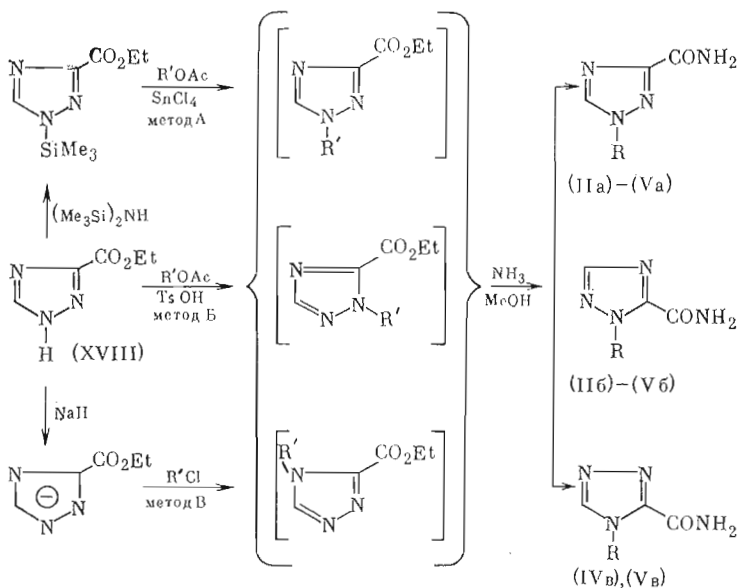
Единственное разделение изомеров, встречающееся в нашей схеме на пути синтеза соединения (XI), осуществляется очень легко. В противоположность 5-окси-1,3-диоксану и 4-оксиметил-1,3-диоксолану (и их ацетатам), температуры кипения которых отличаются на ~ 1 К, физические свойства бензильных производных различаются весьма существенно (в частности, температура плавления бензоата (X) 26°C , а бензоата (XI) $74,6^\circ\text{C}$ [8]). Одна перекристаллизация из смеси бензол — гексан приводит к хроматографически чистому бензоилоксидиоксану (XI).

Алкилирующие агенты (XVIa) и (XVIб) были получены заменой галоида в 2-хлорметилдиоксолане (XIII) на ацетоксигруппу и последующим размыканием диоксоланового цикла соединения (XV) уксусным ангидридом либо ацетилхлоридом в присутствии ZnCl_2 .

При получении 2,3-диоксипропильных производных в качестве алкилирующих агентов использовали тозилат (XVIIa) и хлорид (XVIIб).



Алкилирование этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты проводили тремя методами:



Выходы продуктов реакции приведены в табл. 1. Сразу же отметим, что во всех трех методах промежуточно образующиеся замещенные эфиры триазолкарбоновой кислоты не выделяли. Смесь изомеров обрабатывали раствором аммиака в метаноле. При этом карбэтоксигруппа превращалась в карбоксамидную и одновременно удалялись защитные ацильные группы. Полученную смесь изомерных амидов разделяли хроматографией на силикагеле. При синтезе амидов (IIa), (IIб) и (IIв) аммонолиз предвзяли кислотным гидролизом изопропилиденовой группировки.

Как видно из данных табл. 1, методы А и Б примерно эквивалентны как с точки зрения суммарного выхода изомерных амидов, так и с точки зрения соотношения изомеров. При использовании в качестве алкилирующих агентов активированных ацетатов преимущественно получаются

Синтез ациклических аналогов рибавирина

Алкилирующий агент	Продукт реакции	Метод алкилирования	Метод выделения	Выход, %			
				общий	изомер (а)	изомер (б)	изомер (в)
(VIII)	(II)	A	б	33	15	18	0
		A *	б	37	37	0	0
		B	б	52	32	20	0
(XIIa)	(III)	A	б	38	22	16	0
		B	б	48	25	23	0
(XIIб)	(III)	B	б	67	19	48	0
(XVIa)	(IV)	A	a	94	94	—	—
		B	a	70	70	—	—
(XVIб)	(IV)	B	б	50,7	15	35	0,7
(XVIIa)	(V)	B	б	62	27	32	3
(XVIIб)	(V)	B	б	55	27	28	0

* Реакцию проводили при кипячении в течение 10 ч.

Таблица 2

Свойства ациклических аналогов рибавирина

Соединение	Т. пл., °С	УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ε)
(IIa)	137–138 *	203,5 (12 300)
(IIб)	140–141 *	203,5 (9600); 216 (9050) (пл. **)
(IIIa)	102–104	203,5 (11 900)
(IIIб)	111–113	217 (8500); 203,5 (8300) (пл. **)
(IVa)	171–172	205 (12 300)
(IVб)	132–133	207,5 (8900); 216 (8750) (пл. **)
(IVв)	140–141	205 (10 100)
(Va)	129,5–130,5	207,5 (12 000)
(Vб)	123–124	204,5 (9300); 217 (8600) (пл. **)
(Vв)	144–145	208 (9100)

* Лит. данные [5]: т. пл. 136–137 и 142–143°С для соединений (IIa) и (IIб) соответственно.

** Плечо.

изомеры типа (а) — структурные аналоги рибавирина. Безусловным преимуществом метода Б является простота проведения реакции.

В методе В алкилируют анион этоксикарбонилтриазола, получаемый из исходного эфира (XVIII) под действием гидрида натрия. В качестве алкилирующих агентов используют соответствующие хлориды (см. табл. 1). В противоположность методам А и Б в этом случае образуются преимущественно изомеры типа (б), причем соотношение изомеров (б)/(а) варьирует от ~1 : 1 для малоактивного хлорида (XVIIб) до ~2 : 1 для активных агентов. Полученные результаты можно легко объяснить, если предположить (и это предположение представляется вполне разумным), что изомеры (б) выгодны кинетически, а изомеры (а) — термодинамически. Тогда в условиях необратимого процесса (кинетический контроль, метод В) преобладает кинетически выгодный изомер (б), а в условиях обратимого процесса (термодинамический контроль, методы А и Б) — термодинамически выгодный изомер (а). Подтверждением такой точки зрения служит опыт 2 в табл. 1, когда проведение обратимой реакции в более жестких условиях (кипячение) сопровождается увеличением относительного выхода термодинамически выгодного продукта.

Некоторые физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 2.

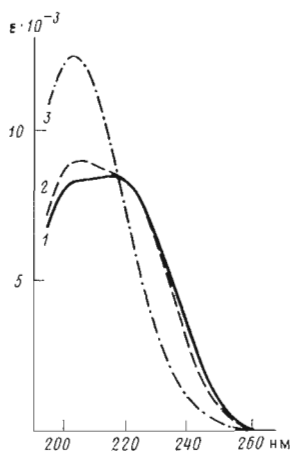
Строение полученных соединений подтверждено спектрами ЯМР (табл. 3). Характер замещения триазолкарбоксамиды определяли по эмпирическим правилам, приведенным в работах [9, 10]. Изомеры типа (а)

Спектры ЯМР в DMSO-d₆ ациклических аналогов рибавирин

Соединение	Химический сдвиг, м.д., мультиплетность, (J, Гц)					Другие сигналы
	5-Н	3-Н	CONH ₂ *	ОН *		
(IIa)	8,74, с		7,53, с; 7,73, с	4,61, т (5,1) **	NCH ₂ : 5,69, с; CH: 3,60, м; 2×CH ₂ : 3,42, м	
(IIб)		8,06, с	7,91, с; 8,12, с	4,53, т (5,2) **	NCH ₂ : 5,94, с; CH: 3,64, м; 2×CH ₂ : 3,39, м	
(IIIa)	8,73, с		7,53, с; 7,73, с	4,68, д (5,0); 4,53, т (5,2)	NCH ₂ : 5,57, с; CH: 3,42, м; CH ₂ : 3,51, м; CH ₂ : 3,29, м	
(IIIб)		8,06, с	7,92, с; 8,12, с	4,67, д (4,9); 4,43, т (5,5)	NCH ₂ : 5,86, с; CH: 3,42, м; CH ₂ : 3,48, м; CH ₂ : 3,29, м	
(IVa)	8,71, с		7,50, с; 7,70, с	5,12, т (5,7); 4,62, т (5,4)	NCH: 5,55, т (6,0); CH ₂ : 3,82, м; 2×CH ₂ : 3,38, м	
(IVб)		8,06, с	7,91, с; 8,12, с	4,97, т (5,9); 4,53, т (5,7)	NCH: 6,53, т (6,0); CH ₂ : 3,81, м; 2×CH ₂ : 3,40, м	
(IVв)	8,69, с		7,46, с; 7,66, с	5,53, т (5,9); 5,10, т (5,8)	NCH: 5,53, т (6,0); CH ₂ : 3,79, м; 2×CH ₂ : 3,38, м	
(Va)	8,50, с		7,48, с; 7,69, с	5,08, д (5,3); 4,78, т (5,6)	NCH ₂ : 4,24, м; CH: 3,84, м; CH ₂ : 3,38, м	
(Vб)		8,05, с	7,88, с; 8,09, с	4,88, д (5,7); 4,69, т (5,8)	NCH ₂ : 4,62, м; CH: 3,90, м; CH ₂ : 3,36, м	
(Vв)	8,54, с		7,83, с; 8,11, с	5,02, д (5,4); 4,72, т (5,6)	NCH ₂ : 4,16, м; CH: 3,74, м; CH ₂ : 3,40, м	

* Обмениваются при добавлении D₂O.

** Интенсивность соответствует двум протонам.



УФ-спектры в H_2O 4',5'-диокси-2'-оксапентил-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (IIIб) (1), 2',3'-диоксипропил-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (Vб) (2) и 1',5'-диокси-3'-оксапент-2-ил-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (IVа) (3)

характеризуются слабопольным положением сигнала ядерного протона, химический сдвиг которого больше химического сдвига изомеров типа (б) на 0,45—0,60 м.д. Изомерные амиды устойчиво различаются и положением сигналов амидной группы и 1'- CH_2 -группы. Как дублет амидной группы изомеров (а), так и сигнал 1'- CH_2 -группы лежат в более сильном поле (на $\sim 0,4$ и $\sim 0,25$ м.д. соответственно) по сравнению с соответствующими сигналами изомеров (б). Природу оксиалкильных заместителей наглядно демонстрируют сигналы оксигрупп. Триплет с относительной интенсивностью 2Н в случае соединений (II) указывает на наличие двух симметрично расположенных первичных оксигрупп. Мультиплетность сигналов ОН-групп соединений (III) и (V) (дублет и триплет с интенсивностью 1Н) подтверждает присутствие в молекуле двух оксигрупп — первичной и вторичной. Наконец, две несимметрично расположенные первичные оксигруппы проявляются в спектрах соединений (IV) в виде двух отдельных триплетов.

Ранее в работе [10] указывалось, что УФ-спектры замещенных триазолкарбоксамидов не могут служить основой для доказательства места замещения. Однако наши исследования однозначно указывают на принципиальное различие УФ-спектров изомеров (а) и (б) (см. рисунок и табл. 2). Спектры изомеров (б) имеют выраженную двухполосную структуру (кривые 1 и 2 на рисунке) с близкой интенсивностью обеих полос ($\epsilon \sim \sim 9000$ — $10\ 000$). С другой стороны, для изомеров (а) характерны однополосные спектры (кривая 3 на рисунке) с $\epsilon \sim 12\ 000$ — $13\ 000$. Таким образом, УФ-спектры замещенных триазолкарбоксамидов могут служить надежным средством установления места замещения.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР снимали на приборе XL-100 (Varian, США). Для обозначения мультиплетности сигналов приняты сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, к — квартет, м — мультиплет. УФ-спектры записывали на спектрофотометре Cary 219 (Varian, США). ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Silufol UV 254 (Kavaliar, ЧССР). Хроматограммы проявляли смесью спирт — хлороформ (от 1 : 9 до 1 : 1 по объему). Препаративную хроматографию проводили на колонках с силикагелем L40/100. Элюировали смесью спирт — хлороформ (линейный градиент от 5 до 50% спирта по объему). Элементные анализы (С, Н, N) полученных соединений отличались от вычисленных не более чем на 0,15%.

1-О-Тозил-2,3-изопропилиденглицерин (XVIIa) и 2,3-изопропилиден- α -хлоргидрин глицерина (XVIIб) получали по описанному ранее методу [11], этиловый эфир 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты — по методу [12].

1,3-Дихлор-2-хлорметоксипропан (VII). Ток сухого, газообразного HCl пропускали в перемешиваемую смесь 64,5 г (0,5 моль) α, γ -дихлоргидрина глицерина и 32,4 г (1,08 моль) параформа в 1,3 л сухого хлоро-

форма при 0° С до практически полного растворения твердого осадка (4,5—5 ч). Затем раствор перемешивали еще 16 ч при 0° С, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме. Получали трихлорэфир (VII), выход 80 г (90%), т. кип. 56—58° С при 1 мм рт. ст., ЯМР (CDCl₃): 5,54 (2H, с, OCH₂Cl), 3,73 (4H, д, J 6 Гц, CH₂Cl), 4,08 (1H, м, CH).

1,3-Диацетокси-2-ацетоксиметоксипропан (VIII). К 1 л абсолютного диметилформамида прибавляли 246 г (3 моль) плавленного CH₃COONa и 1,3-дихлор-2-хлорметоксипропан, полученный из 0,5 моль α,γ-дихлоргидрина глицерина. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при ~20° С, 3 ч при 70° С, оставляли при ~20° С на 16 ч и затем выливали в 6 л воды. Смесь экстрагировали 6 л хлороформа. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃, фильтровали и хлороформ упаривали в вакууме. Остаток перегоняли. Выход триацетата (VIII) 80 г (63%), т. кип. 132—135° С при 1 мм рт. ст., ЯМР (CDCl₃): 5,31 (2H, с, OCH₂O), 4,13 (5H, уш. с. (OCH₂)₂CH), 2,09 (6H, с, 2 × CH₃CO₂) и 2,11 (3H, с, CH₃CO₂). Лит. данные [6]: ЯМР (CDCl₃): 5,35 (2H, с), 4,18 (5H, уш. с), 2,10 (9H, уш. с).

5-Бензоилокси-1,3-диоксан (XI). К раствору 77,3 г (0,74 моль) смеси 5-окси-1,3-диоксана и 4-оксиметил-1,3-диоксолана [13] в 130 мл сухого пиридина при охлаждении и перемешивании за 30 мин прибавляли 125 г (0,89 моль) бензоилхлорида. Перемешивали еще 2 ч при ~20° С и выливали в 300 г колотого льда. Через 30 мин смесь экстрагировали хлороформом, слой хлороформа промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили и растворитель удаляли в вакууме. К остатку прибавляли 20 мл толуола и тщательно упаривали в вакууме. Эту операцию повторяли еще 2 раза. Затем остаток оставляли на ночь при ~20° С. Полученную массу, которая представляла собой смесь кристаллов и масла, размешивали со 100 мл гексана, переносили на фильтр, фильтровали, тщательно отжимали на фильтре и промывали гексаном (2 × 100 мл). После перекристаллизации твердого вещества из смеси бензол — гексан получали 58 г (37,7%) чистого бензоата (XI), т. пл. 73—74° С (лит. данные [7]: т. пл. 74,6° С), ЯМР (CDCl₃): 7,3—8,1 (5H, м, C₆H₅), 4,89 (2H, д, J 5,2 Гц, OCH₂O), 4,92 (1H, м, CH), 4,06 (4H, м, 2 × CH₂).

1-Хлор-4-бензоилокси-5-ацетокси-2-оксапентан (XIIб). К перемешиваемому раствору 31,2 г (0,15 моль) 5-бензоилокси-1,3-диоксана (XI) в 60 мл абсолютного бензола прибавляли несколько кристаллов плавленного ZnCl₂ и затем в течение 10 мин приливали раствор 18 г (0,23 моль) ацетилхлорида в 15 мл абсолютного бензола. Смесь перемешивали 1 ч при ~20° С и затем 1 ч при кипении, после охлаждения фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в сухом хлороформе, быстро промывали ледяной водой и сушили Na₂SO₄. После упаривания растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход хлорида (XIIб) 12,1 г (56%), т. кип. 150—152° С при 1 мм рт. ст., ЯМР (CDCl₃): 7,26—8,04 (5H, м, C₆H₅), 5,46 (2H, с, OCH₂Cl), 5,44 (1H, м, CH), 4,36 (2H, м, CH₂), 3,95 (2H, д, J 4,8 Гц, CH₂), 2,06 (3H, с, CH₃CO₂).

1,5-Диацетокси-4-бензоилокси-2-оксапентан (XIIа). К перемешиваемому раствору 31,2 г (0,15 моль) 5-бензоилокси-1,3-диоксана (XI) в смеси 60 мл абсолютного бензола и 21,2 мл (23 г, 0,225 моль) уксусного ангидрида прибавляли 2 капли конц. H₂SO₄. Смесь перемешивали 1 ч при ~20° С, 2 ч при кипячении и после охлаждения выливали в насыщенный раствор NaHCO₃, бензольный слой отделяли, а водный экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой промывали раствором NaHCO₃, водой и сушили Na₂SO₄. После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. Выход эфира (XIIа) 31,8 г (68,4%), т. кип. 172—175° С при 1 мм рт. ст., ЯМР (CDCl₃): 7,26—8,04 (5H, м, C₆H₅); 5,40 (1H, м, CH), 5,25 (2H, с, OCH₂O), 4,35 (2H, м, CH₂), 3,91 (2H, д, J 5,1 Гц, CH₂), 2,05 (6H, с, CH₃CO₂).

1-Хлор-2,5-диацетокси-3-оксапентан (XIV). Смесь 36,8 г (0,3 моль) 2-хлорметил-1,3-диоксолана (XIII) [14], 10 мл AcOH, 90 мл уксусного ангидрида и 3 г безводного ZnCl₂ перемешивали до растворения ZnCl₂ и

оставляли на ночь при $\sim 20^\circ \text{C}$, после чего упаривали в вакууме и остаток выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагировали эфиром, экстракты промывали раствором NaHCO_3 , водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток перегоняли в вакууме. Выход хлорида (XIV) 59,9 г (89%), т. кип. $117-118^\circ \text{C}$ при 2,5 мм рт. ст., ЯМР (CDCl_3): 5,87 (1H, т, J 5,6 Гц, CH), 4,19 (2H, м, $5-\text{CH}_2$), 3,89 (2H, м, $4-\text{CH}_2$), 3,56 (2H, к, J 5,6 и 1,2 Гц, $1-\text{CH}_2$), 2,13 (3H, с, $2-\text{CH}_3\text{CO}_2$), 2,07 (3H, с, $5-\text{CH}_3\text{CO}_2$).

2-Ацетоксиметил-1,3-диоксолан (XV). Смесь 49 г (0,4 моль) диоксолана (XIII), 65,6 г (0,8 моль) безводного ацетата натрия в 500 мл абсолютного диметилформамида кипятят 2 сут, охлаждают и выливают в 2 л воды. Смесь экстрагировали хлороформом, экстракты промывали водой, сушили Na_2SO_4 и растворитель удаляли в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме. Выход эфира (XV) 26,7 г (45%), т. кип. $91-93^\circ \text{C}$ при 16 мм рт. ст., ЯМР (CDCl_3): 5,09 (1H, т, CH), 4,09 (2H, д, J 4,5 Гц, CH_2), 3,94 (4H, д, CH_2), 2,07 (3H, с, CH_3CO_2).

1,2,5-Триацетокси-3-оксапентан (XVIa). Смесь 42 г (0,2 моль) хлорида (XIV) и 32,8 г (0,4 моль) безводного ацетата натрия в 250 мл сухого диметилформамида кипятят 5 ч, охлаждают и выливают в 1 л воды. Далее обрабатывают как в предыдущем опыте. Выход эфира (XVIa) 20,4 г (41%), т. кип. $125-126^\circ \text{C}$ при 1 мм рт. ст., ЯМР (CDCl_3): 5,95 (1H, т, J 4,4 Гц, CH), 4,18 (4H, м, $2 \times \text{CH}_2$), 3,87 (2H, м, CH_2), 2,12 (3H, с, $2-\text{OOCCH}_3$), 2,08 (6H, с, $1-$ и $5-\text{OOCCH}_3$).

1,5-Диацетокси-2-хлор-3-оксапентан (XVIb). К раствору 14,6 г (0,1 моль) диоксолана (XV) и 10,7 мл ацетилхлорида в 50 мл абсолютного бензола прибавляют несколько кристаллов безводного ZnCl_2 , смесь перемешивают 1,5 ч при $\sim 20^\circ \text{C}$ и затем упаривают. Остаток растворяют в сухом дихлорэтаноле, быстро промывают ледяной водой и сушат над Na_2SO_4 . После упаривания растворителя остаток перегоняют в вакууме. Выход хлорэфира (XVIb) 8,9 г (40%), т. кип. $104-106^\circ \text{C}$ при 2,5 мм рт. ст., ЯМР (CDCl_3): 5,69 (1H, т, J 4,5 Гц, CH), 4,25 (4H, м, $2 \times \text{CH}_2$), 3,80 (2H, м, CH_2), 2,08 (6H, с, $2 \times \text{CH}_3\text{CO}_2$).

Алкилирование этилового эфира 1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (XVIII). А. Смесь 16 ммоль соответствующего ацетата (см. табл. 1), силилированного этилового эфира триазолкарбоновой кислоты (из 2,82 г (20 ммоль) эфира (XVIII) и 25 мл гексаметилдисилазана по методу [15]) в 120 мл абсолютного ацетонитрила обрабатывают 2,5 мл (22 ммоль) безводного SnCl_4 , выдерживают 2 сут при $\sim 20^\circ \text{C}$ и упаривают. Остаток размешивают с хлороформом и переносят в 300 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Хлороформный слой отделяют, а водный экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 100 мл полунасыщенного при 0°C метанольного раствора аммиака, выдерживают 2 сут при $\sim 20^\circ \text{C}$ и упаривают. Дальнейшее выделение проводят методом а или б (см. табл. 1): а) остаток перекристаллизовывали из этанола, б) остаток хроматографировали на колонке (3×18 см) с силикагелем и продукты реакции элюировали смесью хлороформ — метанол (линейный градиент от 5 до 50% метанола). Выходы продуктов реакции приведены в табл. 1.

Б. Смесь 2,12 г (15 ммоль) эфира (XVIII), 16 ммоль соответствующего ацетата (см. табл. 1) и 140 мг моногидрата толуолсульфокислоты в 30 мл абсолютного ацетонитрила кипятят 10 ч, охлаждают и выливают в 200 мл насыщенного раствора NaHCO_3 . Дальнейшее выделение проводят как в методе А. Выходы продуктов реакции приведены в табл. 1.

В. К раствору 2,82 г (20 ммоль) эфира (XVIII) в 80 мл абсолютного диметилформамида прибавляют 0,72 г гидроксида натрия в виде 80% суспензии в вазелиновом масле (24 ммоль чистого гидроксида натрия), перемешивают 30 мин и затем прибавляют 24 ммоль соответствующего хлорида (см. табл. 1). Смесь перемешивают при $\sim 20^\circ \text{C}$ 1 сут (в случае реагентов (XVIIa) и (XVIIб) нагревают при 90°C 4 ч), упаривают и остаток размешивают с 200 мл воды. При необходимости рН водного слоя доводят до 7. Экстрагировали хлороформом, экстракты сушат Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха. Остаток растворяют в 100 мл полунасыщенного

при 0° С метанольного раствора аммиака и далее обрабатывали, как в опыте А. В случае хлорида (XVIIб) и тозилата (XVIIа) перед аммонолизом удаляли изопропилиденовую защитную группу нагреванием раствора остатка в 100 мл 50% уксусной кислоты при 50° С в течение 5 ч. Затем раствор упаривали, многократным упариванием с водой удаляли уксусную кислоту и сушили упариванием с безводным этанолом. Выходы продуктов реакции приведены в табл. 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. *De Clercq E., Descamps J., De Somer P., Holy A.* Science, 1978, v. 200, № 4341, p. 563—565.
2. *Schaeffer H. J., Beauchamp L., de Miranda P., Elion G. B., Bauer D. J., Collins P.* Nature, 1978, v. 273, № 5664, p. 583—585.
3. *Ogilvie K. K., Cheriyan U. O., Radatus B. K., Smith K. O., Galloway K. S., Kennell W. L.* Can. J. Chem., 1982, v. 60, № 24, p. 3005—3010.
4. *Cheng Y.-H., Huang E.-S., Lin J.-C., Mar E.-H., Pagano J. S., Dutschman G. E., Grill S. P.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1983, v. 80, № 9, p. 2767—2770.
5. *Lin T.-S., Liu M.-C.* Tetrahedron Lett., 1984, v. 25, № 6, p. 611—612.
6. *Field A. K., Davies M. E., De Witt C., Perry H. C., Lion R., Germershausen J., Karakas J. D., Ashton W. T., Johnston D. B. R., Tolman R. L.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1983, v. 80, № 13, p. 4139—4143.
7. *van Roon J. D.* Rec. trav. chim., 1929, v. 48, p. 173—190.
8. *Ogilvie K. K., Dixit D. M., Radatus B. K., Smith K. O., Galloway K. S.* Nucleosides, Nucleotides, 1983, v. 2, № 2, p. 147—154.
9. *Kreishman G. P., Witkowski J. T., Robins R. K., Schweizer M. P.* J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, № 16, p. 5894—5896.
10. *Witkowski J. T., Fuertes M., Cook P. D., Robins R. K.* J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides, 1975, v. 2, № 1, p. 1—36.
11. *Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Михайлов С. Н., Флорентьев В. Л.* Химия гетероцикл. соедин., 1975, № 1, с. 125—131.
12. *Jones R. G., Ainsworth C. J.* Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, № 6, p. 1538—1540.
13. *Hibbert H., Carter N. M.* J. Amer. Chem. Soc., 1928, v. 50, № 11, p. 3120—3126.
14. *Hibbert H., Perry S. Z., Taylor K. A.* J. Amer. Chem. Soc., 1929, v. 51, № 5, p. 1551—1555.
15. *Witkowski J. T., Robins R. K., Sidwell R. W., Simon L. N.* J. Med. Chem., 1972, v. 15, № 11, p. 1150—1154.

Поступила в редакцию
5.XI.1985

SYNTHESIS OF RIBAVIRIN ACYCLIC ANALOGUES

TSILEVICH T. L., ZAVGORODNY S. G., MARX U.*,
IONOVA L. V.*, FLORENTIEV V. L.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow;
**Medical Biological Department, N. I. Pirogov 2nd State Medical Institute, Moscow*

A number of ribavirin analogues were prepared in which the ribose moiety was replaced with acyclic substituents imitating some fragments of the ribose ring: 2,3-dihydroxyprop-1-yl, 3-hydroxymethyl-4-hydroxy-2-oxabut-1-yl, 4,5-dihydroxy-2-oxapent-1-yl and 1,5-dihydroxy-3-oxapent-2-yl. These analogues were synthesized by direct alkylation of ethyl 1,2,4-triazole-3-carboxylate with suitable agents followed by ammonolysis. New convenient methods for preparing the alkylating agents were developed.