



УДК 547.854.4

## МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ

### VIII. НУКЛЕОЗИДЫ ПЕНТОФУРАНУРОНОВЫХ КИСЛОТ

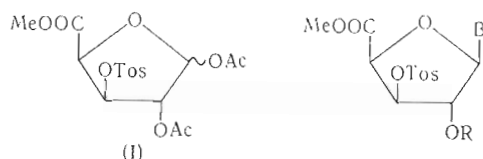
*Ахрем А. А., Булинкович Л. Н., Ланко А. Г.,  
Михайлопуло И. А., Тилощук В. А.*

*Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск*

Изучен синтез нуклеозидов пентофуранурановых кислот путем гликозилирования триметилсилильных производных пиримидинов и пуринов метиловым эфиром 1,2-ди-*O*-ацетил-3-*O*-*n*-толуолсульфонил-*D*-ксилофуранозилурановой кислоты в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . Изучены некоторые химические превращения синтезированных нуклеозидов.

В предыдущем сообщении [1] нами был описан синтез нуклеозидов гексофуранурановых кислот путем гликозилирования триметилсилильных производных урацила,  $\text{N}_{(4)}$ -бензоилцитозина и  $\text{N}_{(6)}$ -бензоиладеина перацильными производными *D*-гликофурануроно-6,3-лактона в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . В настоящей работе мы применили тот же метод для синтеза нуклеозидов пентофуранурановых кислот (II), (IV) и (V), используя в качестве гликозилирующего агента метиловый эфир 1,2-ди-*O*-ацетил-3-*O*-*n*-толуолсульфонил-*D*-ксилофуранозилурановой кислоты (I).

Ранее нами было найдено [2], что по этому методу нуклеозид (II) образуется с умеренным выходом (32%) при использовании в качестве конденсирующего агента 1 моль  $\text{SnCl}_4$ . Увеличение количества  $\text{SnCl}_4$  до 3 моль на 1 моль сахара дало возможность получить нуклеозид (II) с 85%-ным выходом наряду с небольшим количеством дезацетилированного соединения (III)\*. Аналогично были получены производные пентофуранурановых кислот (IV) и (V).



(II) B = урацил-1-ил; R = Ac      (IV) B =  $\text{N}_{(4)}$ -бензоилцитозин-1-ил; R = Ac  
(III) B = урацил-1-ил; R = H      (V) B =  $\text{N}_{(6)}$ -бензоиладеин-9-ил; R = Ac

Структура и аномерная конфигурация нуклеозидов (II) — (V) была однозначно доказана с помощью спектроскопии ПМР. Значения  $J_{1',2'}$ ,  $J_{2',3'}$  и  $J_{3',4'}$  (см. табл. 1) характерны для  $\beta$ -нуклеозидов *D*-ксило-ряда (ср. работы [1, 3, 4]).

\* Производное (III) было получено также дезацетилированием нуклеозида (II).



Данные спектроскопии ПМР нуклеозидов пентофурануриновых кислот

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов, $\delta$ , м.д.						J, Гц				
		H(1')	H(2')	H(3')	H(4')	H(5)	H(6)	1', 2'	2', 3'	3', 4'	5, 6	
(II)	CDCl <sub>3</sub>	6,03 д	5,28 т	5,40 дд	5,09 д	5,89 д	8,04 д	1,6	1,8	4,4	8,0	
(III)	CDCl <sub>3</sub>	5,8 с	4,66 с	—	5,28	5,64 д	8,10 д	<0,4	<0,4	—	8,0	
(IV)	CDCl <sub>3</sub>	6,04 с	5,24 дд	5,38 дд	5,12 д	7,20—8,10	<0,4	1,0	4,0	—	8,0	
(V)	CDCl <sub>3</sub>	6,54 с	5,70 д	5,64 дд	5,36 д	7,20—8,40*	<0,4	1,0	4,0	—	8,0	
(VI)	CDCl <sub>3</sub>	6,20 д	6,04 т	6,42 д	—	5,80 д	7,24 д	2,5	3,5	—	8,0	
(VII)	CD <sub>3</sub> OD	6,10 д	5,10 т	6,18 д	—	5,68 д	7,36 д	3,0	3,0	—	8,0	
(VIII)	d <sub>6</sub> -DMSO	5,96 д	5,06 м	6,22 д	—	5,70 д	7,40 д	2,5	3,0	—	8,0	
(IX)	d <sub>6</sub> -DMSO	6,06 д	5,48 т	6,40 д	—	8,16—8,28*	—	2,5	3,5	—	8,0	
(X)	d <sub>6</sub> -DMSO	5,78 д	4,36 м	2,16 м	4,82 т	5,72 д	8,04 д	2,0	4,0	8,0	8,0	
(XI)	d <sub>6</sub> -DMSO	5,72 д	4,90 м	1,20 м	5,56 м	5,56 д	7,56 д	3,0	—	—	8,0	
(XII)	d <sub>6</sub> -DMSO	6,40 д	5,16 д	6,12 д	4,60 д	5,80 д	7,50 д	5,0	<0,4	4,5	7,5	
(XIV)	d <sub>6</sub> -DMSO	6,06 д	3,90 д	—	4,16	5,54 д	8,08 д	3,0	—	—	8,0	

с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублета; т — триплет, м — мультиплет.

\* У производных аденина (V) и (IX) приведены сигналы H<sub>(2)</sub> и H<sub>(8)</sub>.

в литературе для циклонуклеозидов [9, 10]. Образование нуклеозидов (VIII) и (XII) наблюдалось также при аналогичной обработке соединения (III).

Эти реакции протекают, вероятно, через промежуточное образование 2',3'-ангидронуклеозида (известно [11], что  $\beta$ -пиримидиновые 2',3'-ангидрорибонуклеозиды являются неустойчивыми соединениями и легко превращаются в соответствующие циклонуклеозиды).

При обработке циклонуклеозида (XII) толуолсульфохлоридом в пиридине даже при 100° в течение длительного времени образование соответствующего тозилного производного не было отмечено, и исходный нуклеозид (XII) возвращался из реакционной смеси в неизменном виде. В то же время ацетилирование циклонуклеозида (XII) уксусным ангидридом

Таблица 2

Данные УФ- и КД-спектроскопии нуклеозидов пентофурануриновых кислот

Соединение	Растворитель	УФ		КД, $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $[0] \cdot 10^{-3}$ )		
		$\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )	$\lambda_{\text{мин}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )	B <sub>2u</sub>	B <sub>1u</sub>	E <sub>1ua</sub>
(II)	MeOH	223(19,6)	240(7,9)	262(-2,4)	235(9,6)	218(-6,0)
(III)	MeOH	223(18,0)	240(7,2)	265(-3,0)	235(12,0)	218(-7,0)
(IV)	MeOH	263(10,0)	248(10,0)	270(11,9)	223(-16,7)	—
(V)	MeOH	257(20,8)	244(19,0)	240(-74,4)	—	—
(VI)	MeOH	254(12,6)	226(5,1)	256(-69,0)	235(-10,4)	—
(VII)	MeOH	255(11,6)	228(8,0)	254(-40,6)	—	—
	H <sub>2</sub> O	—	—	255(-50,0)	—	—
	Эфир	—	—	253(-28,0)	—	—
(VIII)	H <sub>2</sub> O	256(11,5)	232(8,0)	254(-29,0)	220(-22,0)	—
(IX)	H <sub>2</sub> O	260(17,9)	233(13,1)	227(-40,0)	—	—
(X)	MeOH	262(8,8)	240(3,1)	264(26,6)	225(-6,7)	—
(XI)	MeOH	262(6,9)	232(2,3)	265(22,6)	225(-7,2)	—
(XII)	H <sub>2</sub> O	225(8,2)	233(6,9)	275(-1,7)	242(22,9)	214(-11,5)
		250(8,3)	—	—	—	—
		270 (плечо)	—	—	—	—
(XIII)	MeOH	225(11,5)	233(9,3)	275(-3,7)	245(26,9)	218(-14,0)
(XIV)	H <sub>2</sub> O	263(10,2)	232(2,1)	266(17,7)	237(-7,9)	—
(XV)	H <sub>2</sub> O	274(8,8)	249(4,7)	273(19,2)	218(-10,3)	—

в пиридине гладко приводило к соответствующему ацетату (XIII). Последний оказался устойчивым к нагреванию при 100—110° с триэтиламинном в диметилформамиде. При обработке нуклеозида (XIII) водным раствором аммиака наряду с дезацетилированием происходило раскрытие цикла и были получены циклонуклеозид (XII) и *арабино*-производное (XIV). То же соединение (XIV) легко получается при кислотном гидролизе (80%-ная уксусная кислота, 100°) циклонуклеозида (XII).

Аналогичное *арабино*-производное цитозина (XV) было получено при взаимодействии соединения (IV) с водным раствором аммиака. Это превращение протекает, вероятно, через промежуточное образование циклонуклеозида.

Спектры КД соединений с *арабино*-конфигурацией (XIV) и (XV) (см. табл. 2) свидетельствуют о значительном увеличении амплитуды эффекта Коттона  $B_{211}$  полосы пиримидинового хромофора по сравнению с такими полосами у уридина и цитидина. По-видимому, это вызвано взаимодействием  $C_{(2')}$  — OH-группы с гетероциклическим основанием, что приводит к заселению иного конформационного диапазона у соединений *арабино*-ряда [6].

### Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss, ГДР). Спектры ЯМР получены на спектрометре JNM PS-100 (JEOL, Япония), значения  $\delta$  даны в м.д., а  $J$  — в Гц. УФ-спектры измерены на спектрофотометре «Specord UV-Vis» (Carl Zeiss, ГДР), спектры КД и ДОВ — на спектрополяриметре JASCO-20 (JASCO, Япония).

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на  $Al_2O_3$  и на силуфоле в системах хлороформ — метанол (95 : 5) и ацетон — гексан (1 : 1) для нуклеозидов с защитными группами и в системах ацетон — вода (10 : 1) и хлороформ — метанол (4 : 1) для нуклеозидов без защитных групп.

*Синтез нуклеозидов (II) — (V).* а) К раствору 7 г соединения (I) в 150 мл дихлорэтана прибавили 4,2 г бис(триметилсилил)урацила и 5,3 мл  $SnCl_4$ . Через 2 сут реакционную смесь обработали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали хлороформом ( $3 \times 100$  мл), объединенные хлороформные экстракты промыли водой, высушили над  $Na_2SO_4$  и упарили. Кристаллизацией остатка из метанола получено 6,6 г (85%) нуклеозида (II), т. пл. 159—160°,  $[\alpha]_D + 67^\circ$  ( $c$  0,72; хлороформ). Найдено, % : С 48,82; Н 4,21; N 5,83; S 6,70.  $C_{19}H_{20}O_{10}N_2S$ . Вычислено, % : С 48,74; Н 4,27; N 5,98; S 6,83.

С помощью колоночной хроматографии на водной кремневой кислоте выделен нуклеозид (III) (~ 5%).

б) Нуклеозид (IV) получен из 2,3 г соединения (I), 2 г бис(триметилсилил)- $N_{(4)}$ -бензоилцитозина и 1,8 мл  $SnCl_4$  в условиях опыта *a*. Выход 30%, т. пл. 168—170° (из MeOH),  $[\alpha]_D + 68^\circ$  ( $c$  1,0; хлороформ). Найдено, % : С 54,70; Н 4,33; N 7,21.  $C_{26}H_{25}O_{10}N_3S$ . Вычислено, % : С 54,64; Н 4,38; N 7,35.

в) Нуклеозид (V) получен в условиях опыта *a* из 5 г соединения (I), 6,9 г бис(триметилсилил)- $N_{(6)}$ -бензоиладенина и 4,2 мл  $SnCl_4$ . Выход 30%, т. пл. 105—106° (из MeOH),  $[\alpha]_D + 23^\circ$  ( $c$  1,0; ДМФА). Найдено, % : С 54,49; Н 4,32; N 11,69; S 5,38.  $C_{27}H_{25}O_9N_5S$ . Вычислено, % : С 54,45; Н 4,20; N 11,76; S 5,38.

г) *Дезацетилирование нуклеозида (II).* К перемешиваемому и охлажденному льдом раствору 1,5 г соединения (II) в 50 мл метанола по каплям прибавили 2,5 мл хлористого ацетила. Через 1 сут раствор упарили досуха, остаток растворили в этилацетате и раствор разбавили гексаном. Получено 1,2 г (88%) нуклеозида (III), т. пл. 101—102°,  $[\alpha]_D + 36^\circ$  ( $c$  0,85; хлороформ). Найдено, % : С 47,65; Н 4,25; N 6,41.  $C_{17}H_{18}O_9N_2S$ . Вычислено, % : С 47,89; Н 4,20; N 6,57.

*Ненасыщенные нуклеозиды (VII) — (IX).* а) К раствору 0,145 г соединения (VI) [2] в 25 мл безводного метанола добавили 0,1 мл триэтиламина. Через сутки раствор упарили досуха, сиропообразный остаток нанесли на колонку с 50 мл водной кремневой кислоты и элюировали эфиром. Получено 0,09 г (72%) дезацетильного производного (VII), т. пл. 141—143° (из эфира),  $[\alpha]_D -250^\circ$  (с 0,8; MeOH). Найдено, %: С 47,80; Н 4,16; N 10,92.  $C_{10}H_{10}O_6N_2$ . Вычислено, %: С 47,24; Н 3,93; N 11,02.

б) 0,3 г соединения (VI) растворили в 10 мл 25%-ного раствора аммиака и спустя 1 ч раствор упарили досуха. Кристаллизацией из спирта получено 0,2 г (80%) амида (VIII), т. пл. 223—225° (с разл.),  $[\alpha]_D -195^\circ$  (с 1,27; H<sub>2</sub>O). Найдено, %: С 43,43; Н 3,97; N 16,86.  $C_9H_9O_5N_3 \cdot 0,5 H_2O$ . Вычислено, %: С 43,54; Н 4,03; N 16,93.

в) 1,6 г нуклеозида (V) кипятили при перемешивании в 150 мл безводного диоксиана с 10 г NaHCO<sub>3</sub>. Через 48 ч соли отфильтровали, фильтрат упарили досуха и остаток обработали аммиаком в условиях синтеза нуклеозида (VIII). Получено 0,2 г (30%) нуклеозида (IX). Т. пл. 236—238° (из H<sub>2</sub>O). Найдено, %: С 45,54; Н 3,72; N 31,62.  $C_{10}H_{10}O_3N_6$ . Вычислено, %: С 45,80; Н 3,81; N 32,06.

*Дезоксинуклеозиды (X) и (XI).* 0,59 г ненасыщенного нуклеозида (VI) в 150 мл спирта гидрировали с 0,6 г 5%-ного Pd/C в течение 2 сут, затем отфильтровали, упарили досуха, остаток растворили в 10 мл этилацетата и хроматографировали на колонке со 100 г водной кремневой кислоты; элюировали вначале бензолом, затем смесью хлороформ — метанол (95 : 5). Получено 0,08 г хроматографически более подвижного соединения (X), т. пл. 173—174°. Найдено, %: С 47,30; Н 4,46; N 10,56.  $C_{10}H_{12}O_6N_2$ . Вычислено, %: С 46,88; Н 4,69; N 10,93.

Дальнейшим элюированием смесью хлороформ — метанол (95 : 5) получено 0,014 г нуклеозида (XI) в виде сиропа.

*Циклонуклеозиды (XII) и (XIII).* а) 1,8 г нуклеозида (II) растворили в 70 мл насыщенного при 0° метанольного NH<sub>3</sub>, выдержали 2 сут при 2—4°, упарили и сиропообразный остаток кристаллизовали из воды. Получено 0,34 г (35%) циклонуклеозида (XII), т. пл. 303—304°. Найдено, %: С 41,60; Н 4,27; N 16,23.  $C_9H_9O_5N_3 \cdot H_2O$ . Вычислено, %: С 42,00; Н 4,28; N 16,34.

Маточный раствор экстрагировали этилацетатом, экстракт промыли водой, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упарили и кристаллизовали из воды. Получено 0,35 г ненасыщенного амида (VIII).

б) 3,5 г нуклеозида (II) растворили в 25%-ном водном аммиаке, выпавшие через 15—20 мин кристаллы отфильтровали, промыли водой и высушили. Получен 1 г (53%) циклонуклеозида (XII).

в) 0,5 г циклонуклеозида (XII) в 2 мл уксусного ангидрида и 2 мл пиридина выдержали 1 сут при 20°, затем осадок отфильтровали (0,43 г), фильтрат упарили. Всего получено 0,51 г (94%) нуклеозида (XIII). Т. пл. 264—266° (пиридин-уксусный ангидрид). Найдено, %: С 46,90; Н 4,15; N 14,65.  $C_{11}H_{11}O_6N_3$ . Вычислено, %: С 46,97; Н 3,91; N 14,90.

*Арабинофуранозилуринамиды (XIV) и (XV).* а) 0,05 г соединения (XII) в 4 мл 80%-ной уксусной кислоты нагревали при кипении до исчезновения исходного нуклеозида (контроль по ТСХ, около 30 мин). Полученный раствор упарили и остаток высушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и КОН. Выход соединения (XIV) количественный, т. пл. 275—278° (с разл.). Найдено, %: С 41,85; Н 4,15; N 16,09.  $C_9H_{11}O_6N_3$ . Вычислено, %: С 42,02; Н 4,28; N 16,34.

б) 0,2 г нуклеозида (IV) обработали при комнатной температуре 25%-ным водным аммиаком, через 5 сут раствор упарили и остаток перекристаллизовали из метанола. Получено 0,04 г (43%) арабинозида (XV), т. пл. 192—195°. Найдено, %: С 41,91; Н 4,54; N 21,50.  $C_9H_{12}O_5N_4$ . Вычислено, %: С 42,18; Н 4,68; N 21,87.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А. А., Тимошук В. А., Куликович Л. Н., Михайлопуло И. А. (1976) Биоорган. химия, **2**, 513—517.
2. Akhrem A. A., Timoshchuk V. A., Mikhailopulo I. A. (1975) Carbohydr. Res., **43**, 195—199.
3. Stevens J. D., Fletcher H. G. (1968) J. Org. Chem., **33**, 1799—1805.
4. Casini G., Goodman L. (1964) J. Amer. Chem. Soc., **86**, 1427—1431.
5. Zemlička J., Freisler J. V., Gasser R., Horwitz J. P. (1973) J. Org. Chem., **38**, 990—999.
6. Emerson T. E., Swan R. J., Ulbricht T. L. V. (1967) Biochemistry, **6**, 843—850.
7. Etzold G. (1969) Synthese und Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Biologisch Activen Pyranoiden Pyrimidin-nucleosiden, Habil-Dissertation, Berlin.
8. Nagpal K. L., Horwitz J. P. (1971) J. Org. Chem., **36**, 3743—3745.
9. Codington J. F., Fecher R., Fox J. J. (1960) J. Amer. Chem. Soc., 2794—2803.
10. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. (1970) J. Org. Chem., **35**, 2868—2877.
11. Микельсон А. (1966) Химия нуклеозидов и нуклеотидов, с. 94—97, «Мир», М.

Поступила в редакцию  
14.VII.1975

После переработки  
20.XI.1975

### MODIFIED NUCLEOSIDES. VIII. NUCLEOSIDES OF PENTOFURANURONIC ACIDS

AKHREM A. A., KULINKOVICH L. N., LAPKO A. G.,  
MIKHAILOPULO I. A., TIMOSHCHUK V. A.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences  
of the BSSR, Minsk*

The syntheses and transformations of 1-(methyl 2-O-acetyl-3-O-*p*-toluenesulphonyl- $\beta$ -*D*-xylofuranosyluronate)uracil (II), - $N_{(4)}$ -benzoylcytosine (IV) and  $N_{(9)}$ -(methyl 2-O-acetyl-3-O-*p*-toluenesulphonyl- $\beta$ -*D*-xylofuranosyluronate)- $N_{(6)}$ -benzoyladenine (V) have been studied. Unsaturated nucleosides 1-(methyl 2-O-acetyl-3-deoxy- $\beta$ -*D*-glyceropent-3-enofuranosyluronate)uracil (VI), 1-(3-deoxy- $\beta$ -*D*-glyceropent-3-enofuranosylurcnamide)uracil (VIII) and  $N_{(9)}$ -(3-deoxy- $\beta$ -*D*-glyceropent-3-enofuranosyluronamide)adenine (IX), as well as 1-( $O^2$ ,2-cyclo- $\beta$ -*D*-arabinofuranosyluronamide)-uracil (XII) and 1-( $\beta$ -*D*-arabinofuranosyluronamide)uracil (XIV) and -cytosine (XV) were obtained upon the action of various bases on the nucleosides (II), (IV), and (V). Catalytic hydrogenation of the nucleoside (VI) afforded 1-(methyl 3-deoxy- $\beta$ -*D*-erythro-pentofuranosyluronate)uracil (X) and 1-(methyl 3-deoxy- $\alpha$ -*L*-threopentofuranosyluronate)uracil (XI).