



УДК 547.854.4'823.057+547.857.7'823.057:577.164.13

## ПИРИДОКСАЛЕВЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ \*

*Карнейский А. М., Степанова С. В., Гунар В. И.**Научно-производственное объединение «Витамины», Москва*

Осуществлен синтез нового типа аналогов нуклеозидов, у которых углеводная часть заменена на фрагмент молекулы циклической полуацетальной формы пиридоксаля. Впервые показано, что ацильные производные пиридоксаля способны вступать в реакцию с триметилсилильными производными нуклеиновых оснований в присутствии кислот Льюиса с образованием 1-(6'-гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]-пиридил-7'-(или 2'))урацилов или 9-(6'-гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]-пиридил-7'-(или 2'))аденина.

В настоящее время известно большое количество аналогов компонентов нуклеиновых кислот, модифицированных в гетероциклическом, углеводном или фосфатном фрагментах молекулы. Многие из них обладают противораковыми, противовирусными и иммунодепрессивными свойствами [2]. Однако широкое применение этих соединений в клинической практике часто ограничивается невысокой селективностью действия и токсичностью продуктов их распада.

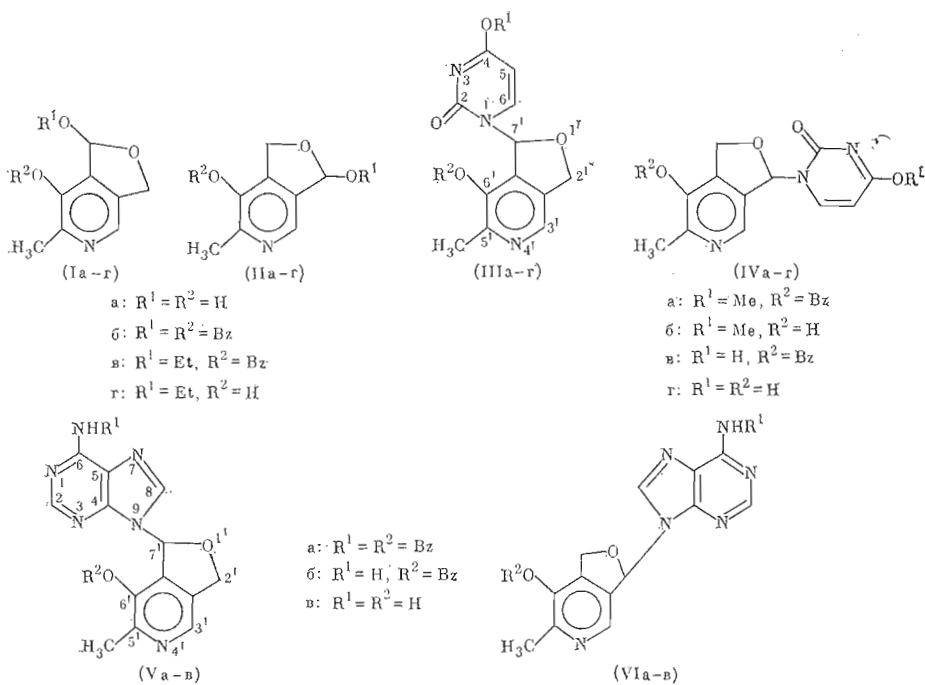
Вероятно, эти проблемы можно решить, конструируя молекулу аналога нуклеозида на основе подходящего природного соединения. Нам представлялось перспективным осуществить синтез таких аналогов нуклеозидов, у которых углеводная часть заменена на остаток циклической полуацетальной формы пиридоксаля. Эти соединения, с одной стороны, имитируют структуру природных нуклеозидов, а с другой — при распаде образуют продукты нормального метаболизма витамина B<sub>6</sub> и соответствующего нуклеинового основания. Кроме того, витамин B<sub>6</sub> обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, что обуславливает самостоятельный интерес к подобным соединениям.

Для синтеза таких производных мы рассмотрели различные способы создания N-гликозидной связи в нуклеозидах. Наиболее интересным и универсальным является «силильный» метод синтеза нуклеозидов и их аналогов [3], заключающийся во взаимодействии триметилсилильных производных нуклеиновых оснований с перацелированной рибозой в присутствии кислот Льюиса.

Нами показано, что ацильные производные пиридоксаля или изопиридоксаля типа (Iб, в) или (IIб, в) вступают в катализируемую кислотами Льюиса конденсацию с триметилсилильными производными нуклеиновых оснований, образуя новый класс аналогов нуклеозидов — оксетапо[3,4-с]пиридилпиримидины или -пурины.

Ацтали (Iб) и (IIб) получали бензоилированием хлоргидратов пиридоксаля или изопиридоксаля хлористым бензоилом. Следует отметить, что бензоилирование хлоргидрата пиридоксаля (Iа) бензоилхлоридом в пиридине протекает с выходом не более 60%. При этом происходит образование побочного продукта — вероятно, 3,5-ди-О-бензоилпиридоксаля. Кроме того, реакция сопровождается значительным осмолением, что затрудняет выделение конечного продукта. Поэтому препаративное получение соединения (Iб) осуществляли взаимодействием хлоргидрата пиридоксаля с хлористым бензоилом в среде безводного ацетонитрила в присутствии 2,5-кратного избытка пиридина и каталитических количеств 4-диметиламинопиридина. В этом случае бензоат (Iб) образовывался с выходом более 95%.

\* Предварительное сообщение см. [1].



Однако необходимо подчеркнуть, что указанный способ оказался практически неприменимым в случае изопиридоксала.

В реакциях гликозилирования урацила возможно образование 1-, 3-, а также 1,3-бисзамещенных производных урацила в зависимости от условий проведения реакции [4]. Изучение мы начали на примере 4-О-метилурацила, поскольку в этом случае возможно образование исключительно 1-производных. При взаимодействии бензоата (Iб, в) или (IIб, в) с триметилсилильным производным 4-О-метилурацила в присутствии эквимолярного количества триметилсилилтрифлата при комнатной температуре образуются аналоги (IIIa) и (IVa) соответственно, которые выделены с выходами 85–92%. При этом отмечено, что скорость реакции конденсации в случае соединений (Iб) и (IIб) гораздо выше, чем в случае производных (Iг) и (IIг).

После удаления бензильной защитной группы обработкой (IIIa) или (IVa) насыщенным при 0°С раствором аммиака в метаноле получены производные (IIIб) и (IVб) соответственно. При кислотном гидролизе соединения (IIIa) 0,1 н. соляной кислотой при кипении в течение 10 мин образуются пиридоксаль и урацил, что подтверждает структуру аналога (IIIa) и характеризует лабильность псевдогликозидной С–N-связи. Однако аналогичный гидролиз соединения (IVa) в течение 15 мин приводит к 1-(6'-бензилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')урацилу (IVв), нагревание которого еще в течение 1,5 ч дает соединение (IVг). Легкость гидролиза соединения (IIIa) по сравнению с аналогом (IVa), вероятно, связана с соседством 6'-гидроксигруппы, которая в случае соединения (IIIa) участвует в стабилизации промежуточного карбокатиона, образующегося при гидролизе.

Взаимодействие ацеталей (Iб) или (IIб) с 1,4-О-бис(триметилсилил)-урацилом в описанных условиях приводит преимущественно к 1-производным (IIIв) и (IVв) соответственно, которые после деблокирования дают производные (IIIг) и (IVг).

Триметилсилильное производное 6-N-бензоиладенина вступает в описанную выше конденсацию с образованием 9-(6'-бензилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')-N<sup>6</sup>-бензоиладенина (Va) или 9-(6'-бензилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')-N<sup>6</sup>-бензоиладенина (VIa) с выходом 40–50%. Следует отметить, что определенные трудности вызвало удаление бензильной защиты с экзоциклической NH<sub>2</sub>-группы аденина. Вы-

## Спектры ПМР синтезированных соединений \*

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)							Протоны бензоильных групп
	C5'-CH <sub>3</sub> , с	C2'-H <sub>2</sub> или C7'-H <sub>2</sub> , д	H5, д H8, с	H6, д H2, с	H7' или H2', с	H3', с	OSCH <sub>3</sub> , с	
(Iб)	2,58	5,27 (13,2) и 5,53 (13,2)	—	—	**	8,70	—	7,30—8,25
(IIб)	2,55	5,08 (13,2) и 5,50 (13,2)	—	—	**	8,65	—	7,18—8,28
(IIIа)	2,46	5,23 (13,2) и 5,45 (13,2)	5,77 (7,5)	7,04 (7,5)	**	8,51	3,77	7,50—8,10
(IIIб)	2,44	5,21 (13,2) и 5,33 (13,2)	6,08 (7,5)	7,46 (7,5)	7,28	7,62	—	7,35—8,13
(IIIв)	2,49	5,28 (13,2) и 5,45 (13,2)	5,63 (7,5)	6,8 (7,5)	**	8,55	3,75	—
(IIIг)	2,47	5,23 (13,2) и 5,38 (13,2)	5,78 (7,5)	7,31 (7,5)	7,25	7,68	—	—
(IVа)	2,55	5,13 (13,2) и 5,42 (13,2)	5,88 (7,5)	7,25 (7,5)	**	8,82	3,92	7,55—8,30
(IVб)	2,33	5,18 (13,5) и 5,45 (13,5)	6,03 (7,5)	7,75 (7,5)	7,40	8,05	3,88	—
(IVв)	2,40	5,11 (13,2) и 5,27 (13,2)	7,78	7,04	**	**	—	7,40—7,92
(IVг)	2,38	5,11 (13,2) и 5,24 (13,2)	5,68 (7,8)	7,05 (7,8)	7,42	7,50	—	—
(Va)	2,36	5,40 (13,5) и 5,68 (13,5)	8,35	8,50	**	8,70	—	7,31—8,21
(Vв)	2,33	5,35 (13,5) и 5,67 (13,5)	7,96	8,14	7,55	8,05	—	—
(VIа)	2,62	5,22 (13,8) и 5,41 (13,8)	8,80	8,50	**	**	—	7,50—8,30
(VIб)	2,38	5,02 (13,8) и 5,45 (13,8)	8,22	8,47	**	8,26	—	7,62—8,16
(IVв)	2,45	5,16 (13,8) и 5,41 (13,8)	7,98	8,10	7,50	8,07	—	—

\* Спектры соединений (Iб), (IIб), (IIIа, в), (IVа), (VIа) измерены в CDCl<sub>3</sub>, соединений (IIIб, г) — в D<sub>2</sub>O, соединений (IVб, в), (Va, в), (VIб, в) — в DMSO-d<sub>6</sub>, соединения (IVг) — в 0,1 н. NaOH в D<sub>2</sub>O.

\*\* Сигнал попадает в мультиплет, соответствующий протонам бензоильной группы.

держивание соединений (Va) или (VIа) в насыщенном растворе аммиака в метаноле в течение 5 мин приводило к гидролизу б'-О-бензоильной группы, а дальнейшая обработка насыщенным раствором аммиака в метаноле вызывала сильное осмоление и образование большого набора побочных продуктов. В связи с этим мы проводили конденсацию бензоатов (Iб) и (IIб) с триметилсилильным производным незащитленного аденина. При этом получали аналоги (Vб) и (VIб) с выходами 50—55%, которые после деблокирования давали соединения (Vв) и (VIв).

Спектры ПМР (табл. 1) синтезированных соединений содержат сигналы протонов, отвечающих пиридоксалевой и пиридинозой (пуриновой) частям молекулы. Наличие в спектре характерного АВ-квартета в области 5,11—5,45 м. д. свидетельствует о присутствии оксетанопиридиновой структуры в исследуемых молекулах. УФ-спектры (табл. 2), измеренные при различных значениях рН, имеют полосы поглощения, характерные для обеих частей молекулы. В случае урацильных производных (IIIг) и (IVг) отсутствие bathochromного сдвига максимума поглощения урацильной части молекулы при переходе от рН 4 к рН 14 свидетельствует о том, что эти соединения являются 1-изомерами [5]. Производные (Vв) и (VIв) обладают максимумами поглощения адениновой части молекулы при 258—260 нм (0,1 н. HCl), 252—254 нм (0,1 н. NaOH), 250—260 нм (рН 7), что вполне согласуется с поведением 9-алкилированных аденинов в аналогичных условиях [5] и позволяет считать рассматриваемые соединения 9-изомерами. Кроме этого, согласно [6], разность химических сдвигов сигналов H2 и H8 у 9-алкиладенинов лежит в пре-

## УФ-спектры синтезированных соединений

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )		
	0,1 н. HCl	Фосфатный буфер, pH 7,15	0,1 н. NaOH
(IIIб)	279 (9,42) 284 (9,15) пл. *	254 (9,02) 270 (7,40) пл. * 317 (8,75)	243 (9,56) 277 (7,27) пл. * 299 (7,54)
(IIIг)	257 (11,78) 284 (8,84)	253 (15,32) 316 (9,13)	245 (13,84) 302 (7,95)
(IVб)	281 (17,09)	260 (11,7) 275 (9,87) пл. * 307 (9,87)	236 (10,1) 275 (8,2) пл. * 290 (9,4)
(IVг)	262 (9,75) 275 (10,34)	254 (13,88) 306 (8,12)	245 (12,41) 292 (7,83)
(Vв)	260 (13,80) 286 (9,22)	260 (17,8) 317 (8,52)	254 (11,1) 301 (7,55)
(VIв)	258 (13,36) 278 (11,80) пл. *	258 (18,4) 308 (8,10)	252 (16,7) 293 (7,7)
Пиридоксаль, хлор- гидрат	288 (8,60)	318 (8,20)	300 (5,80)
Изопиридоксаль, хлоргидрат	280 (8,65)	253 (6,84) 307 (8,97)	241 (8,76) 291 (7,69)

\* Перегиб.

делах 0,05–0,15 м. д., а у 3-производных – в пределах 0,4–0,8 м. д. В случае соединений (Vв) и (VIв) (табл. 1) она составляет 0,12–0,15 м. д., что достаточно хорошо согласуется с приведенными структурами.

Таким образом, разработана методика синтеза нового класса аналогов нуклеозидов на основе пиридоксаля – потенциальных ингибиторов важнейших ферментов, участвующих в метаболизме нуклеозидов.

## Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на блоке Voeltius (ГДР) и не исправлены. УФ-спектры измеряли на приборе Beckman-26 (США), спектры ЯМР – на приборе Bruker WP-200 (ФРГ). Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно внутренних стандартов тетраметилсилана или 2,2-диметил-2-сиклопентан-5-сульфокислоты (сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) в системах растворителей: хлороформ – этанол, 20:1 (А), хлороформ – этанол, 10:1 (Б), 20:3 (В), изоамиловый спирт – ацетон – вода – диэтиламин, 24:18:6:8 (Г), ацетон – диоксан – 25% аммиак, 9:9:2 (Д), бутанол – 1 н. уксусная кислота, 5:1 (Е). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР). Пятна детектировали в УФ-свете или проявляли опрыскиванием реактивом Гиббса (1% раствор N,2,6-трихлор-*n*-бензохинонимина в этаноле) с последующим выдерживанием в парах аммиака. Изопиридоксаль получали по методу [7], этилацеталь пиридоксаля (Iг) – по методу [8].

6,7-Дибензоилокси-5-метилоксетано[3,4-с]пиридин (Iб). А. Суспендировали 5 г (24,6 ммоль) хлоргидрата пиридоксаля в 50 мл безводного ацетонитрила, добавляли 10 мл (135 ммоль) безводного пиридина и 0,25 г (2,5 ммоль) N,N-диметиламинопиридина. К полученной смеси при перемешивании по каплям прибавляли 7,09 мл (62,5 ммоль) свежеперегнанного хлористого бензонла и перемешивали 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляли 3-кратным объемом хлороформа и обрабатывали холодным 5% раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали водой и высушивали над сульфатом натрия. Раствор упаривали досуха и соупаривали 2 раза с толуолом. Остаток обрабатывали смесью гексан – эфир при кипении. Нерастворившуюся часть отделяли фильтрованием и получали 4,89 г соединения (Iб). Маточный раствор помещали в холодильник, выпавший осадок отделяли, получали еще 1,98 г соединения (Iб). Общий выход 6,87 г (93%). Образец для элементного анализа перекристаллизовывали из смеси хлороформ – гексан. R<sub>f</sub> 0,3 (А), т. пл. 95,5–96,5° С. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> (анализ С, Н, N).

Б. Получали из хлоргидрата пиридоксаля аналогично получению соединения (Iв). Выход 65%.

6-Бензоилокси-7-этокси-5-метилоксетано[3,4-с]пиридин (Iв). Растворили 10 г соединения (Iг) [8] в 150 мл абс. пиридина, затем при 0° С добавляли по каплям при постоянном перемешивании 16,5 мл хлористого бензонла. По окончании при-

бавления хлористого бензоила реакционную массу оставляли при перемешивании при  $\sim 20^\circ\text{C}$  на ночь. Выпавший хлоргидрат пиридина отделяли, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в минимальном объеме хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюировали хлороформом. Фракции, содержащие продукт, упаривали. Получали 9,5 г (75%) соединения (Iv) в виде желтоватого масла.  $R_f$  0,72 (B). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,26 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , J 6,6 Гц), 2,50 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ), 3,74 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , J 6,6 Гц), 4,91 (1H, д, H2, J 13,2 Гц), 5,17 (1H, д, H2, J 13,2 Гц), 6,30 (1H, с, H7), 7,54–8,11 (5H, м, 6-OBz), 8,49 (1H, с, H3).  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (анализ C, H, N).

**2,6-Дибензоилкси-5-метилоксетано[3,4-с]пиридин (IIб).** К раствору 2,46 г изолиридиксали в абс. пиридине при  $0^\circ\text{C}$  и непрерывном перемешивании добавляли по каплям 3,6 мл хлористого бензоила, после чего перемешивали 3 ч при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Осадок хлоргидрата пиридина отфильтровывали, промывали пиридином. Растворитель упаривали, остаток обрабатывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3 $\times$ 50 мл), затем водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Хлороформ упаривали, остаток наносили на колонку с силикагелем L 100/160 мм, элюировали хлороформом. После упаривания растворителя получали 2,89 г (63,8%) соединения (IIб).  $R_f$  0,33 (A), т. пл. 108,5–109,5 $^\circ\text{C}$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (анализ C, H, N).

**6-Бензоилкси-2-этокси-5-метилоксетано[3,4-с]пиридин (IIв).** К раствору 1,5 г этилацетата изолиридиксали (IIг) в абс. пиридине при  $0^\circ\text{C}$  и непрерывном перемешивании добавляли по каплям 3 мл хлористого бензоила и затем перемешивали реакционную массу 10 ч при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Хлоргидрат пиридина отделяли фильтрованием, промывали на фильтре пиридином, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе и обрабатывали аналогично предыдущему опыту. После хроматографической очистки получали 1,28 г (66%) соединения (IIв).  $R_f$  0,73 (B), т. пл. 70,5–71 $^\circ\text{C}$ . Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,27 (3H, т,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ , J 7 Гц), 2,55 (3H, с, 5  $\text{CH}_3$ ), 3,75 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,95 (1H, д, H7, J 13,2 Гц), 5,15 (1H, д, H7, J 13,2 Гц), 6,35 (1H, ус, H2) 7,48–8,25 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8,5 (1H, с, H3).  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (анализ C, H, N).

**6-Гидрокси-2-этокси-5-метилоксетано[3,4-с]пиридин, хлоргидрат (IIг)** получали сопоставлением хлоргидрата изолиридиксали с этиловым спиртом. Выход количественный.  $R_f$  0,39 (E), т. пл. выше  $300^\circ\text{C}$  (разл.). Спектр ПМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.): 1,28 (3H, т,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , J 7,0 Гц), 2,73 (3H, с, 5- $\text{CH}_3$ ), 3,9 (2H, к,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , J 7,0 Гц), 5,37 (1H, с, H3), 6,55 (2H, ус, 7- $\text{CH}_2$ ), 8,31 (1H, с, H2).  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$  (анализ C, H, N, Cl).

**1-(6'-Бензоилкси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')-4-О-метилурацил (IIIа).** Суспензию 0,25 г (2 ммоль) 4-О-метилурацила в 1 мл гексаметилдисиlazана кипятят 1,5–2 ч в присутствии 1 капли триметилхлорсилана до растворения. Полученный раствор упаривали. Остаток суспендировали в 5 мл безводного ацетонитрила и прибавляли к нему раствор 0,75 г (2 ммоль) соединения (IIб). Затем к реакционной массе прибавляли по каплям 0,36 мл  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  и выдерживали 30 мин при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали холодным насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из смеси этилацетат – эфир. Получали 0,67 г (88%) соединения (IIIа).  $R_f$  0,69 (B), т. пл. 140–141 $^\circ\text{C}$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$  (анализ C, H, N).

**1-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')-4-О-метилурацил (IIIб).** Растворили 0,38 г (1 ммоль) соединения (IIIа) в 25 мл метанола, насыщенного аммиаком, и выдерживали 5–10 мин при  $\sim 20^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь упаривали досуха. Сухой остаток промывали несколько раз эфиром и кристаллизовали из спирта. Получали 0,26 г (95%) соединения (IIIб).  $R_f$  0,32 (Г), т. пл. 183–184 $^\circ\text{C}$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$  (анализ C, H, N).

**1-(6'-Бензоилкси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')урацил (IIIв).** А. Суспензию 0,4 г (3,57 ммоль) урацила в 4 мл гексаметилдисиlazана нагревали при кипении в присутствии нескольких капель триметилхлорсилана до полного растворения ( $\sim 15$  ч). Избыток гексаметилдисиlazана удаляли в вакууме (2 мм рт. ст.) при  $50^\circ\text{C}$ . К остатку прибавляли раствор 1,07 г (3,57 ммоль) дибензоата (Iб) в 10 мл безводного ацетонитрила. К реакционной смеси по каплям при непрерывном перемешивании добавляли раствор 0,65 мл  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  в 7 мл безводного ацетонитрила. По окончании прибавления катализатора ( $\sim 1$  ч) реакционный раствор разбавляли вдвое хлороформом и обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2 $\times$ 70 мл). Органический слой промывали водой и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Осушитель удаляли, растворитель упаривали досуха, получали 1,05 г (81%) соединения (IIIв), содержащего небольшое количество примесей. Полученную смесь кристаллизовали из абсолютного спирта и получали 0,61 г (47%) чистого соединения (IIIв). Маточный раствор упаривали досуха и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ – спирт (30 : 1). Получали еще 0,25 г (19%) продукта. Общий выход 66%.  $R_f$  0,37 (A), т. пл. 233–235 $^\circ\text{C}$  (разл.).

Б. Реакцию проводили исходя из соединения (Iв) в условиях, аналогичных описанным в способе А. Время взаимодействия 5–6 ч, выход 52%.

**1-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')урацил (IIIг).** Суспендировали 0,73 г (2 ммоль) соединения (IIIв) в 15 мл метанола, насыщенного при  $0^\circ\text{C}$  аммиаком, и перемешивали 0,5 ч на магнитной мешалке при  $-5^\circ\text{C}$ . По исчезновении исходного соединения (контроль ТСХ в системе Б) к образовавшемуся раствору добавляли по каплям 80 мл эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали и для удаления метилбензоата и бензамида промывали последовательно эфиром, безводным хлороформом и гексаном. Получали 0,47 г (90%) соединения (IIIг).  $R_f$  0,2 (Г), т. пл. 281–282 $^\circ\text{C}$  (разл.).  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$  (анализ C, H, N).

1-(6'-Бензоилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')-4-О-метилурацил (IVa). Суспензию 0,3 г (2 ммоль) 4-О-метилурацила в 1 мл гексаметиладисилазана в присутствии нескольких капель триметилхлорсилана кипятят ~1,5–2 ч до растворения. Избыток гексаметиладисилазана удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 2 мл безводного ацетонитрила и прибавляли к нему раствор 0,63 г (1,68 ммоль) соединения (16) в 10 мл безводного ацетонитрила. Затем к реакционной смеси прибавляли по каплям 0,36 мл (2 ммоль)  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  в ацетонитриле. Образовавшийся гомогенный раствор выдерживали 30 мин при комнатной температуре, затем разбавляли вдвое хлороформом и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали водой, сушили сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из смеси этилацетат–эфир. Получали 0,58 г (91,6%) соединения (IVa).  $R_f$  0,71 (B), т. пл. 192–195°С.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$  (анализ С, Н, N).

1-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')-4-О-метилурацил (IVб). Растворяли 0,15 г (0,4 ммоль) соединения (IVa) в 15 мл метанола, насыщенного аммиаком, и выдерживали 10 мин при 20°С. Растворитель упаривали досуха, остаток промывали эфиром и перекристаллизовывали из смеси этилацетат–метанол. Получали 0,1 г (92%) соединения (IVб).  $R_f$  0,35 (Г), т. пл. 212–213°С (разл.).  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$  (анализ С, Н, N).

1-(6'-Бензоилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')урацил (IVв). А. К 0,32 г (2,87 ммоль) урацила добавляли 2,5 мл гексаметиладисилазана и несколько капель триметилхлорсилана и нагревали ~12 ч при кипении до полного растворения. Избыток гексаметиладисилазана удаляли в вакууме. К остатку прибавляли раствор 0,86 г (2,87 ммоль) соединения (IIв) в 10 мл безводного ацетонитрила. К образовавшемуся раствору по каплям при непрерывном перемешивании прибавляли раствор 0,5 мл  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  в 5 мл ацетонитрила и выдерживали 4–5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли хлороформом и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×30 мл). Органический слой промывали водой и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Сушитель удаляли и растворитель упаривали досуха. Маслообразный остаток обрабатывали метанолом, образовавшийся осадок отфильтровывали. Получали 0,23 г (22%) соединения (IVв). Маточный раствор упаривали и хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформ–этанол (30:1). Получали 0,53 г (50%) соединения (IVв). Общий выход 72%.  $R_f$  0,32 (A), т. пл. 255–256°С.

Б. Растворяли 100 мг (0,26 ммоль) соединения (IVa) в 2 мл 2 н. HCl и нагревали 15 мин на кипящей водяной бане. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$  при 60–70°С. Получали 0,07 г (66%) соединения (IVв) в виде хлоргидрата.

1-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')урацил (IVг). А. К 0,1 г (0,27 ммоль) соединения (IVв) добавляли 5 мл насыщенного при 0°С метанольного раствора аммиака и выдерживали 15 мин при 20°С. Образовавшийся раствор упаривали досуха. Остаток экстрагировали эфиром. Образовавшийся осадок растворяли в 50% водном этаноле и обрабатывали активированным углем марки Б при кипении. Уголь отфильтровывали, раствор упаривали досуха. Получали 0,055 г (78%) соединения (IVг).  $R_f$  0,2 (I), т. пл. >230°С (разл.).  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$  (анализ С, Н, N).

Б. Раствор 0,03 г соединения (IVв) в 2 мл 2 н. HCl нагревали 20 мин на кипящей водяной бане. Реакционный раствор упаривали досуха и остаток кристаллизовали из этилацетата. Получали 0,025 г (88%) соединения, по всем параметрам идентичного полученному в опыте А.

9-(6'-Бензоилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')-N-бензоиладенин (Va). Суспендировали 0,6 г (2,51 ммоль) N-бензоиладенина в 7,5 мл гексаметиладисилазана, добавляли 0,4 мл безводного пиридина и 0,4 мл триметилхлорсилана. Реакционную смесь нагревали 48 ч при кипении до полного растворения. Избыток гексаметиладисилазана и пиридина удаляли в вакууме, остаток соупаривали несколько раз с безводным толуолом. Полученное триметилсильное производное N-бензоиладенина растворяли в безводном ацетонитриле и добавляли к раствору 0,9 г соединения (16) в ацетонитриле. К образовавшемуся раствору при непрерывном перемешивании прибавляли по каплям раствор 0,5 мл  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  и выдерживали 30–60 мин при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли хлороформом и промывали холодным 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой промывали водой, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–этанол (30:1). Фракции с  $R_f$  0,37 (Б) объединяли и упаривали досуха. Получали 0,44 г (35%) соединения (Va). Т. пл. 166–168°С.

9-(6'-Бензоилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')аденин (Vб). Суспендировали 0,3 г (2,2 ммоль) аденина в смеси 7 мл гексаметиладисилазана и 0,4 мл триметилхлорсилана и кипятят ~50 ч до растворения. Избыток гексаметиладисилазана удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 4 мл безводного ацетонитрила и смешивали с раствором 0,8 г (2,67 ммоль) соединения (16) в 10 мл безводного ацетонитрила. К полученному раствору при перемешивании добавляли по каплям раствор 0,4 мл  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  в 5 мл того же растворителя и выдерживали 30 мин при 20°С. Затем реакционную массу разбавляли хлороформом и обрабатывали 2 раза 5% раствором  $\text{NaHCO}_3$  в воде. Органический слой промывали водой и высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли в вакууме, остаток кристаллизовали из хлороформа. Получали 0,41 г (52%) соединения (Vб).  $R_f$  0,21 (Б), т. пл. 199–202°С.  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3$  (анализ С, Н, N).

9-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-7')аденин (Vв). Растворяли 0,15 г (1,16 ммоль) соединения (Vб) в 15 мл насыщенного при 0°С метанольного раствора аммиака и выдерживали 5 мин при 20°С. Растворитель удаляли в вакууме. Ос-

таток обрабатывали эфиром (2×10 мл). Получали 0,25 г (64%) соединения (VВ).  $R_f$  0,15 (Е), т. пл. 215–217° С.  $C_{13}H_{12}N_6O_2$  (анализ С, Н, N).

9-(6'-Бензилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')-N-бензоладенин (VIa) получали из N-бензоладенина и бензоата (IIб) аналогично синтезу соединения (Va). Выход 38%,  $R_f$  0,35 (Б), т. пл. 199–200° С (этанол).

9-(6'-Бензилокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')аденин (VIб) получали из соединения (VIa) аналогично синтезу аналога (Vб). Выход 0,45 г (54,2%),  $R_f$  0,23 (Б), т. пл. 196–191° С.  $C_{20}H_{16}N_6O_3$  (анализ С, Н, N).

9-(6'-Гидрокси-5'-метилоксетано[3,4-с]пиридил-2')аденин (VIв) получали аналогично соединению (Vв). Выход 0,2 г (62%),  $R_f$  0,16 (Е), т. пл. 209–210° С.  $C_{13}H_{12}N_6O_2$  (анализ С, Н, N).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Karpeisky A. M., Stepanova S. V., Gunar V. I. // Communications of F. E. C. S. Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. September 16–21. 1985. Sofia, № 4, p. 89–92.
2. Преображенская М. П., Мельник С. Я. // Итоги науки и техники ВИНТИ. Биоорганическая химия. 1983. Т. 1. С. 1–234.
3. Niedballa U., Vorbrüggen H. // J. Org. Chem. 1974. V. 39. P. 3654.
4. Лукевич Э. Я., Заблоцкая А. Е. Сильный метод синтеза нуклеозидов. Рига: Зинатне, 1983. С. 1–438.
5. Albert A. // Synthetic procedures in nucleic acid chemistry. V. 2 / Eds Zorbach W. W., Tipson R. S. Wiley – Interscience. 1973. P. 47–123.
6. Beasley E. A., Rasmussen H. // Austr. J. Chem. 1981. V. 34. P. 1107–1116.
7. Brooks H. G., Jr., Laakso I. W., Metzler D. E. // J. Heterocyclic Comp. 1966. V. 3. № 2. P. 126–128.
8. Ahrens H., Korytnyk W. // Meth. Enzymol. 1980. V. 48A. P. 489–494.

Поступила в редакцию  
19.XII.1986

#### PYRIDOXAL ANALOGUES OF NUCLEOSIDES

KARPEISKY A. M., STEPANOVA S. V., GUNAR V. I.

Science-Industrial Association «Vitamines», Moscow

Synthesis of a new type of nucleoside analogues having a fragment of the cyclic hemiacetal form of pyridoxal or isopyridoxal instead of the sugar moiety has been carried out. Pyridoxal or isopyridoxal acyl derivatives were shown to react with trimethylsilyl derivatives of nucleobases with Lewis acids as catalysts to give 1-(6'-hydroxy-5'-methyl-oxethano[3,4-c]-pyridyl-7' (or 2')-uracil or 9-(6'-hydroxy-5'-methyl-oxethano[3,4-c]-pyridyl-7' (or 2')-adenine. Structure of all compounds synthesised was proven by acid hydrolysis, UV- and NMR-spectroscopy.