



УДК 547.854.4

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ

VII. НУКЛЕОЗИДЫ ГЕКСОФУРАНУРОНОВЫХ КИСЛОТ

*Ахрем А. А., Тилощук В. А., Кулинкович Л. Н.,
Михайлопуло И. А.*

*Институт биоорганической химии Академии наук
БССР, Минск*

Изучен синтез нуклеозидов гексофуранурановых кислот путем гликозилирования триметилсилильных производных пиримидинов и пуринов перацетильными производными *D*-глюкофурануроно-6,3-лактона в присутствии SnCl_4 . Показана высокая стереоспецифичность каталитической конденсации, приводящей к образованию нуклеозидов с β -аномерной конфигурацией. Изучены некоторые химические превращения синтезированных нуклеозидов.

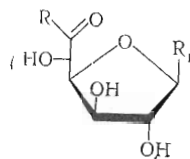
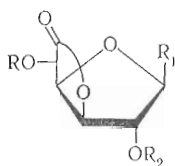
Нуклеозиды урановых кислот в последнее время привлекают внимание в связи с выделением из природных источников соединений такого типа (антибиотики бластицидин S, гугеротин, полиоксины [1] и аспикуламицин [2]).

Данные УФ- и КД-спектроскопии производных гексофуранурановых кислот

Соединение	Растворитель	УФ		КД, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($[\theta] \cdot 10^{-3}$)	
		$\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	$\lambda_{\text{мин}}$, нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$)	B_{211}	B_{111}
(I)	MeOH				218(2,0)
(II)	MeOH	227(11,1)			210(-18,0)
(III)	MeOH	265(8,7) 325(3,9)	230(2,5) 292(3,1)	268(9,6)	238(1,7)
(VI)	MeOH	221(14,3) 259(9,3) 302(4,5)	240(6,4)	268(7,0)	222(-7,6)
(V)	MeOH	209(22,0) 230(12,8) 263(13,2) 325(5,6)	220(11,2) 246(8,4) 286(2,0)	285(-7,8)	255(-4,9)
(IV)	MeOH	260(24,8) 303(10,1)	224(12,9) 290(9,2)	300(24,1)	230(-16,1)
(IX)	MeOH	262(8,5)	230(1,6)	267(17,6)	238(-3,8)
(X)	H ₂ O	264(9,8)	230(2,1)	265(12,0)	240(-5,4)
(XI)	MeOH	233(7,7) 274(9,0)	253(6,4)	270(21,0)	218(-14,5)

Гликозилирование гетероциклических оснований производными урновых кислот было изучено лишь в единичных работах [3—5], хотя, на наш взгляд, этот метод способен в значительной мере расширить возможности синтеза нуклеозидов урновых кислот. Недавно нами [6,7] и Лихтенгалером с сотр. [8,9] были опубликованы краткие сообщения, посвященные синтезу нуклеозидов рассматриваемого типа указанным выше способом. Настоящая работа содержит полные данные по гликозилированию гетероциклических оснований перацилпроизводными *D*-глюкофуранурано-6,3-лактона.

Конденсация глюкоуронолактона (I) с триметилсилильными производными урацила, $N_{(4)}$ -бензоилцитозина и $N_{(6)}$ -бензоиладенина в дихлорэтане в присутствии эквимольного количества SnCl_4 приводит к образованию соответствующих нуклеозидов (III), (IV) и (V) с низким выходом, причем большая часть лактона (I) возвращается из реакционной смеси в неизменном виде.



- (I) $R = R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = \text{OAc}$
 (II) $R = \text{Tos}$; $R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = \text{OAc}$
 (III) $R = R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = \text{урацил-1-ил}$
 (IV) $R = R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = N_{(4)}$ -бензоилцитозин-1-ил
 (V) $R = R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = N_{(6)}$ -бензоиладенин-9-ил
 (VI) $R = \text{Tos}$; $R_2 = \text{Ac}$; $R_1 = \text{урацил-1-ил}$

- (VIII) $R = R_2 = \text{H}$; $R_1 = \text{урацил-1-ил}$
 (IX) $R = \text{OH}$; $R_1 = \text{урацил-1-ил}$
 (X) $R = \text{NH}_2$; $R_1 = \text{урацил-1-ил}$
 (XI) $R = \text{NH}_2$; $R_1 = \text{цитозин-1-ил}$
 (XII) $R = \text{NH}_2$; $R_1 = \text{аденин-9-ил}$

Увеличение количества SnCl_4 до 3 моль на 1 моль исходного сахара (I) или (II) позволило осуществить конденсацию с хорошим выходом.

Структура и конфигурация нуклеозидов (III)—(VI) была установлена на основании спектральных данных (ИК, ПМР, КД и ДОВ). В ИК-спектрах указанных выше соединений имеются характерные полосы поглощения γ -лактонного кольца ($\nu_{\text{C=O}} = 1810\text{—}1820 \text{ см}^{-1}$). Кроме того, значения констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов углеводных фрагментов нуклеозидов (III)—(VI) (не более 7 Гц) характерны для производных фураноз. Отсюда следует, что в процессе гликозилирования лактонами (I) и (II) не происходит превращения фуранозной формы в пиранозную.

Значения КССВ позволяют также сделать надежные выводы относительно аномерной конфигурации рассматриваемых соединений. Анализ значений КССВ, рассчитанных нами по двум формулам [10, 11] для всех возможных конформаций фуранозного кольца [12] производных согласно [13], показывает, что только в случае β -*D*-ксило-структур имеются конформационные диапазоны, в которых теоретические и экспериментальные значения КССВ хорошо согласуются. Для лактонов (I) и (II) наиболее заселенными являются конформации $T_2^3 \rightleftharpoons V_2$ [13] фуранозного кольца, в которых малая величина двугранного угла между протонами при $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$ хорошо согласуется с большими значениями $J_{4,5}$ ($\sim 7 \text{ Гц}$). Замена 1-О-ацетильных групп на гетероциклические радикалы приводит к заселению $T_4^3 \rightleftharpoons V_4 \rightleftharpoons T_4^0$ -конформаций фуранозного кольца нуклеозидов (III)—(VI). Изменение конформационного диапазона приводит к увеличению двугранного угла между протонами при $C_{(4)}$ и $C_{(5)}$ и к наблюдаемому уменьшению $J_{4,5}$ до 4,0—4,5 Гц.

Данные КД (см. таблицу) и ДОВ (см. «Экспериментальную часть») полностью согласуются (ср. работы [14, 15]) с приписанной β -аномерной конфигурацией нуклеозидов (III)—(VI) и их производных (IX) — (XII).

Таким образом, наблюдается высокая стереоспецифичность реакции гликозилирования триметилсилильных производных пиримидинов и пуринов производными гексофурануроновых кислот в выбранных нами условиях.

Были изучены также некоторые превращения синтезированных нуклеозидов. Обработка соединения (III) 3%-ным раствором хлористого водорода в метаноле приводила к его дезацетилированию без размыкания лактонного кольца. Выделить лактоноурацил (VIII) в индивидуальном состоянии не удалось, так как кристаллизация его из воды сопровождалась гидролизом до 1-(β -D-глюкофуранурилозил)урацила (IX). Действием аммиака на лактон (VIII) был получен амид (X). Аммонолиз лактонов (IV) и (V) дал соответственно амиды (XI) и (XII).

При действии на лактон (VI) азиды натрия в диметилформамиде, метаноле или ацетоне вместо замещения 5'-O-Tos- на азидогруппу происходило расщепление N-гликозидной связи, в результате чего с хорошим выходом был выделен урацил. Аналогичное расщепление нуклеозида (VI) происходило при обработке аммиаком в метаноле или 0,2 н. щелочью. Известно, что 1-(2,3'-O-циклогексилиден-5'-O-метансульфонил-6'-амидо- α -L-талофуранурилозил)урацил при обработке азидом натрия дает соответствующий азид с хорошим выходом [16]. В настоящее время не представляется возможным объяснить различия в поведении упомянутого выше соединения и синтезированного нами нуклеозида.

Экспериментальная часть

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

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на Al_2O_3 и 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.

1,2-Ди-O-ацетил-5-O-n-толуолсульфонил- β -D-глюкофурануроно-6,3-лактон (II): 8 г 1,2-O-изопропилиден-5-O-n-толуолсульфонил- α -D-глюкофурануроно-6,3-лактона [17] растворили в смеси 126 мл AcOH, 14 мл Ac₂O и 18 мл H₂SO₄, выдержали 3 сут при комнатной температуре и вылили в воду со льдом (600 мл). Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровали, промыли водой и высушили. После кристаллизации из смеси метанол — хлороформ получено 8,1 г (90%) лактона (II), т. пл. 193—194°; $[\alpha]_D + 47^\circ$ (с 0,1; хлороформ); $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ 1810 см⁻¹ (C=O, γ -лактон), 1600 и 1500 см⁻¹ (H-Ar); ЯМР (d₆-DMSO) : δ 7,52 (2H, д) и 7,82 (2H, д) (H-Ar), 6,15 (1H, с, 1-H), 5,16 (1H, с, 2-H), 5,16 (1H, д, J 5,0; 3-H), 4,94 (1H, дд, 4-H), 5,62 (1H, д, J 7, 0; 5-H), 2,48 (3H, с, MeAr), 2,10 (3H, с, COMe), 1,90 (3H, с, COMe).

Найдено, %: C 49,11; H 4,04; S 7,37. C₁₇H₁₈O₁₀S. Вычислено, %: C 49,28; H 4,35; S 7,72.

Синтез нуклеозидов (III)—(VI). К раствору 1 моль лактонов (I) или (II) в безводном дихлорэтане прибавляли 1,1—1,5 моль триметилсилильного производного урацила, N₍₄₎-бензоилцитозина или N₍₆₎-бензоиладенина и 3 моль SnCl₄, выдерживали 2—5 сут при комнатной температуре и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃. Образовавшиеся продукты гидролиза SnCl₄ отфильтровывали через слой силикагеля и промывали

хлороформом. Органический слой отделяли, промывали водой до нейтральной реакции, высушивали над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха. Для аналитических целей нуклеозиды очищали на хроматографической колонке с водной кремневой кислотой.

1-(2'-5'-Ди-О-ацетил-6',3'-ангидро-β-D-глюкофурануринозил)урацил(III): из 3 г лактона (I), 2,8 г бис(триметилсилил)урацила и 3,6 мл SnCl_4 в 200 мл дихлорэтана получено 2,6 г (74%) нуклеозида (III), $[\alpha]_D + 153^\circ$ (с 0,98; хлороформ); $\nu_{\text{макс}}^{\text{CHCl}_3}$ 1820 cm^{-1} (C=O, γ-лактон); ЯМР (CDCl_3): δ 10,64 (1H, д, NH), 7,70 (1H, д, J8,0; 6-H), 6,56 (1H, д, J4,0; 1'-H), 5,86 (1H, д, J<0,4; 3'-H), 5,80 (1H, д, J8,0; 5-H), 5,52 (1H, д, J4,0; 2'-H), 5,18 (1H, д, J4,5; 5'-H), 5,10 (1H, дд, J4,0 и 4,5; 4'-H), 2,20 (3H, с, COMe), 2,14 (3H, с, COMe); ДОВ: λ_{MeOH} , нм ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 280 (+ 5,3), 250 (- 7,1).

Найдено, %: C 47,42; H 4,07; N 7,75. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9\text{N}_2$. Вычислено, %: C 47,45; H 3,95; N 7,91.

1-(2',5'-Ди-О-ацетил-6',3'-ангидро-β-D-глюкофурануринозил)-N(4)-бензоилцитозина(IV): из 3,3 г лактона (I), 5,8 г бис(триметилсилил)-N(4)-бензоилцитозина и 3,9 мл SnCl_4 в 400 мл дихлорэтана получено 2 г (40%) нуклеозида (IV), т. пл. 140—143°; $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ 1810 cm^{-1} (C=O, γ-лактон); ДОВ: λ_{MeOH} , нм ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 320 (+ 9,2), 270 (- 24,1); ЯМР (d_6 -DMSO): δ 7,40—8,12 (7H, ArH, 5-H, 6-H), 6,12 (1H, д, J3,0; 1'-H), 6,0 (1H, м, 3'-H), 5,60 (1H, д, J3,0; 2'-H), 5,24 (2H, м, 4'-H и 5'-H), 2,22 (3H, с, COMe), 2,16 (3H, с, COMe).§

Найдено, %: C 54,78; H 4,28; N 8,76. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: C 55,14; H 4,16; N 9,19.

N_9-(2',5'-Ди-О-ацетил-6',3'-ангидро-β-D-глюкофурануринозил)-N(6)-бензоиладенина(V): из 13 г лактона (I), 18 г бис(триметилсилил)-N(6)-бензоиладенина и 14 мл SnCl_4 получено 18,6 г (90%) соединения (V). $[\alpha]_D + 106^\circ$ (с 1,0; хлороформ); $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ 1820 cm^{-1} (C=O, γ-лактон); ЯМР (CDCl_3): δ 9,30 (1H, с, NH), 8,14 и 8,70 (2с, 2-H и 8-H), 7,48—7,96 (5H, ArH); 6,40 (1H, д, J2,75; 1'-H), 5,94 (1H, д, J2,75; 2'-H), 5,62 (1H, д, J3,5; 3'-H), 5,22 (1H, дд, J4,0 и 3,5; 4'-H), 5,22 (1H, д, 5'-H).

Найдено, %: C 54,51; H 4,09; N 14,30. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}_5$. Вычислено, %: C 54,88; H 3,95; N 14,55.

1-(2'-О-Ацетил-5'-О-п-толуолсульфонил-6',3'-ангидро-β-D-глюкофурануринозил)урацил(VI): из 3 г лактона (II), 2,1 г бис(триметилсилил)урацила и 2,6 мл SnCl_4 получено 3,17 г (94%) нуклеозида (VI), $[\alpha]_D + 43^\circ$ (с 1,2; хлороформ); $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$ 1815 cm^{-1} (C=O, γ-лактон), 1600, 1500 cm^{-1} (H-Ar); ЯМР (CDCl_3): δ 9,30 (1H, с, NH), 7,28 и 7,76 (8H, 2д, H-Ar), 6,06 (1H, д, J3,5; 1'-H), 5,80 (1H, д, J3,5; 2'-H), 5,70 (1H, д, J8,0; 5-H), 5,36 (1H, д, J3,5; 3'-H), 5,04 (1H, дд, J4,0 и 3,5; 4'-H), 4,96 (1H, д, J4,0; 5'-H), 2,40 (3H, с, ArMe), 2,10 (3H, с, COMe). ДОВ: λ_{MeOH} , нм ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 280 (+ 13,0), 246 (- 8,6).

Найдено, %: C 49,18; H 4,25; N 5,71; S 7,08. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 48,92; H 3,86; N 6,00; S 6,86.

Превращения лактонов(III) — (V). а) К перемешиваемому и охлажденному льдом раствору 5,4 г лактона (III) в 100 мл метанола по каплям добавили 5 мл AsCl_3 , выдержали 5 сут при комнатной температуре, упарили в вакууме и остатки HCl удалили отгонкой с метанолом. Полученный лактон (VIII) растворили в 50 мл воды и выдержали при $\sim 0^\circ\text{C}$ несколько суток. Выпавший осадок отфильтровали и из фильтрата после упаривания выделили дополнительное количество кристаллического осадка. Всего получено 1,95 г (44%) кислоты (IX), т. пл. 140—142° (с разл.); $[\alpha]_D + 46^\circ$ (с 1,0; MeOH); ДОВ: λ_{MeOH} , нм ($[\Phi] \cdot 10^{-3}$): 280 (+ 10,7), 253 (- 13,8).

Найдено, %: C 39,37; H 4,65; N 9,07. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 39,21; H 4,57; N 9,16.

б) 0,5 г кислоты (IX) растворили в 25 мл 3%-ного метанольного HCl, выдержали 2 сут при комнатной температуре и упарили досуха. Полученный лактон (VIII) обработали 30 мл насыщенного метанольного NH₃ в течение ~ 12 ч при 0°, раствор упарили в вакууме и остаток перекристаллизовали из смеси 70% этанола и этилацетата. Получено 0,4 г (88%) амида (X), т. пл. 171—173°; [α]_D + 27° (с 1,0; H₂O); ДОВ: λ^{H₂O}, нм ([Ф]·10⁻³): 278 (+ 9,8), 255 (- 10,9).

Найдено, %: С 40,32; Н 4,84; N 14,15. C₁₀H₁₃O₇N₃·1/2H₂O. Вычислено, %: С 40,54; Н 4,73; N 14,19.

в) 2 г лактона (IV) дезацелировали в условиях опыта а (2 сут), затем упарили и полученный лактон амидировали в условиях опыта б (7 сут). Амид (XI) выделен в виде хлоргидрата, выход 0,4 г (30%), т. пл. 193—194° (из 90% спирта); [α]_D + 49° (с 1,03; H₂O); ДОВ: λ^{MeOH}, нм ([Ф]·10⁻³): 288 (+ 8,4), 250 (- 21,0).

Найдено, %: С 37,11; Н 4,66; N 17,16; Cl 10,73. C₁₀H₁₄O₆N₄·HCl. Вычислено, %: С 37,20; Н 4,65; N 17,36; Cl 11,00.

г) 10,5 г лактона (V) амидировали в условиях опыта б и после обычной обработки получили 4,8 г (71%) амида (XII), т. пл. 153—155° (с разл.; из воды); [α]_D - 32,5° (с 1,0; 0,1н. HCl).

Найдено, %: С 42,48; Н 4,63; N 27,09. C₁₁H₁₄O₅N₆. Вычислено, %: С 42,53; Н 4,55; N 27,27.

ЛИТЕРАТУРА

1. Subadolknik R. J. (1970) Nucleoside Antibiotics, Wiley — Interscience, N. Y.
2. Haneishi T., Terahara A., Arai M. (1974) J. Antibiot., 27, 334—338.
3. Wolfrom M. L., McWain P. (1965) J. Org. Chem., 30, 1099—1101.
4. Kishikawa T., Yamazaki T., Yuki H. (1966) Chem. Pharm. Bull., 14, 1354—1360.
5. Montgomery J. A., Hewson K., Laseter A. G., Thorpe M. C. (1972) J. Amer. Chem. Soc., 94, 7176—7178.
6. Ахрем А. А., Адарич Е. К., Кулинкович Л. Н., Михайлопуло И. А., Посщастьева Е. Б., Тимошук В. А. (1974) Докл. АН СССР, 219, 99—101.
7. Ахрем А. А., Тимошук В. А., Михайлопуло И. А. (1975) Журн. общей химии, 45, 956—957.
8. Lichtenthaler F. W., Heerd A., Strobel K. (1974) Chemistry Lett., 449—452.
9. Lichtenthaler F. W., Voss P., Heerd A. (1974) Tetrahedron Lett., 2141—2144.
10. Karplus M. (1963) J. Amer. Chem. Soc., 85, 2870—2871.
11. Jenz R. W., Heesch J. P. (1961) J. Polym. Sci., 51, 247—261.
12. Hall L. D., Steiner P., Pedersen C. (1970) Can. J. Chem., 48, 1155—1165.
13. Smith M., Jardetzky C. (1968) J. Mol. Spectrosc., 28, 70—80.
14. Emerson T. E., Swan R. J., Ulbricht T. L. V. (1967) Biochemistry, 6, 843—855.
15. Wolfrom M. L., Conigliaro P. J., Bhat H. B. (1971) Carbohydr. Res., 20, 383—390.
16. Domodoran N. P., Jones J. H., Moffatt J. G. (1971) J. Amer. Chem. Soc., 93, 3812—3813.
17. Hall L. D., Hough L., Pritchard R. A. (1961) J. Chem. Soc., 1537—1545.

Поступила в редакцию

14.VII.1975

После переработки

20.X.1975

MODIFIED NUCLEOSIDES. VII. NUCLEOSIDES OF HEXOFURANURONIC ACIDS

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

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

The synthesis of nucleosides of hexofuranuronic acids was performed which involves glycosylation of trimethylsilyl derivatives of pyrimidine and purine heterocycles with the peracylated derivatives of *D*-glucofuranurono-6,3-lactone in the presence of SnCl₄. High stereospecificity of catalytic condensation was evidenced by exclusive formation of β-anomer nucleosides. Chemical transformations of the synthesized nucleosides were studied.