



УДК 547.854

СИНТЕЗ

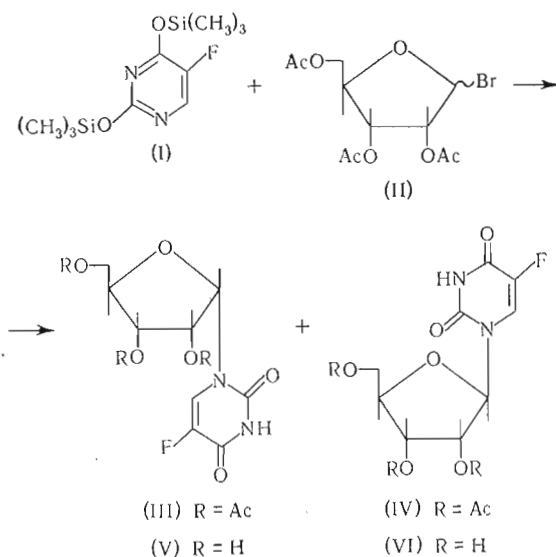
1- α - И 1- β -D-РИБОФУРАНОЗИЛ-5-ФТОРУРАЦИЛОВ

Иedorезова Т. П., Мельник С. Я., Преображенская М. Н.

Онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва

Описан синтез α -аномера 5-фторуридина, образующегося при гликозилировании 5-фторурацила по силильному методу. Соотношение α - и β -аномеров составляет 2 : 1. Анисмерные 5-фторуридины были разделены препаративной ТСХ на силикагеле. Действием на индивидуальные рибозиды уксусного ангидрида в пиридине получены три-О-ацетаты α - и β -5-фторуридина.

1- β -D-Рибофуранозил-5-фторурацил широко используется в молекулярно-биологических исследованиях. Соответствующий 2'-дезоксирибозид известен как противоопухолевый препарат и представляет собой мощный ингибитор тимидилатсинтетазы [1]. Синтез D-рибозил-5-фторурацила впервые осуществлен на основе ртутной соли 5-фторурацила и 2,3,5-три-О-бензоил-D-рибофуранозилбромид [2], при этом было отмечено образование только 1- β -изомера, тогда как α -изомер 5-фторуридина вообще не описан.



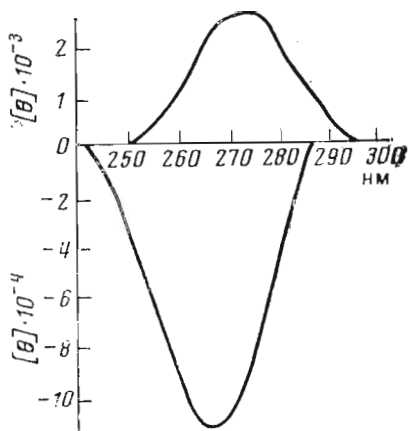


Рис. 1. Спектры КД α - и β -аномеров 5-фторуридина (V) и (VI)

Рис. 2. Спектры ЯМР (CDCl_3 , 20°) три-О-ацетатов α - и β -аномеров 5-фторуридина (III) и (IV)

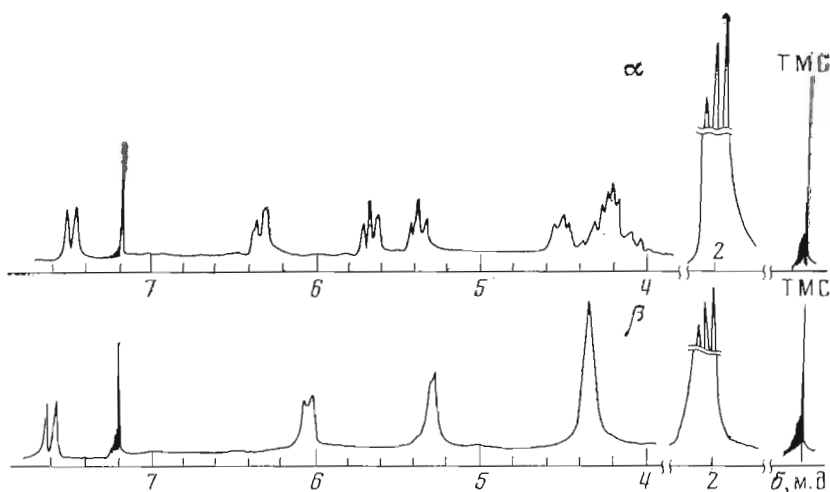


Рис. 2

Мы обнаружили, что при конденсации бис-О-триметилсилильного производного 5-фторурацила (I) с 2,3,5-три-О-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом (II) в хлористом метиле при 23° образуется смесь 2',3',5'-три-О-ацетил-1- α -*D*-рибофуранозил-5-фторурацила (III) и 2',3',5'-три-О-ацетил-1- β -*D*-рибофуранозил-5-фторурацила (IV) в соотношении 2 : 1 с суммарным выходом 50%. Аномеры (III) и (IV) не удалось разделить хроматографией на силикагеле в различных системах. Смесь этих аномеров дезацетилировали метилатом натрия в метаноле, после чего α - и β -фторуридины (V) и (VI) были разделены препаративной ТСХ. Свойства 1- β -*D*-рибофуранозил-5-фторурацила (VI) ($[\alpha]_D$, УФ-, ИК- и ЯМР-спектры) совпали со свойствами образца, полученного ртутным методом [2].

В масс-спектре α -аномера (V) имеется пик молекулярного иона с m/e 262. УФ-спектр этого соединения совпадает с УФ-спектром β -фторуридина (VI) и не изменяется при изменении pH раствора (pH 4 и 11), что подтверждает положение остатка рибозы у $N_{(1)}$ -атома 5-фторуридина. В КД-спектре рибозида (V) имеется отрицательный максимум при 265 нм, а в спектре β -аномера — положительный максимум при 270 нм (рис. 1). В спектре ЯМР α -фторуридина (V) наблюдается дублет протона при δ 6

урацильного кольца (δ 7,9 м. д.) с константой дальнего спин-спинового взаимодействия ${}^3J_{\text{HF}}$ 6,0 Гц, сигнал аномерного протона при 6,08 м. д. имеет вид дублета дублетов ($J_{1'2'}$ 4,0, J_{HF} 1 Гц). Сигналы остальных протонов углеводной части молекулы образуют мультиплет в области 3,5 — 4,6 м. д.

Действием на индивидуальные рибозиды (V) и (VI) уксусного ангидрида в пиридине были получены три-О-ацетаты α - и β -аномеров 5-фторуридина (III) и (IV). В спектре ЯМР (IV) наблюдается дублет С6-Н при 7,60 м. д. (${}^3J_{\text{HF}}$ 6,0 Гц), сигнал аномерного протона (6,04 м. д.) осложнен виртуальным взаимодействием вследствие совпадения химических сдвигов протонов при С2' и С3', сигналы которых появляются в виде мультиплета при 5,28 м. д.; трехпротонный сигнал при 4,34 м. д. отвечает С4'-Н, С5'-Н, С5''-Н; протоны ацетильных групп образуют три синглета при 2,08 м. д. Спектр ЯМР α -аномера (III) существенно отличается от спектра соединения (IV) (за исключением близкого по положению дублета при 7,50 м. д. с ${}^3J_{\text{HF}}$ 6,0 Гц, отвечающего С6-Н, и синглетов ацетильных групп). Так, сигнал аномерного протона расположен при 6,32 м. д. ($J_{1'2'}$ 5,0, J_{HF} 1,5 Гц); С2'-Н и С3'-Н представлены соответственно двумя триплетами при 5,66 и 5,38 м. д. с $J_{1'2'} = J_{1'3'} = J_{3'4'}$ 5,0 Гц; сигнал С4'-Н при 4,50 м. д. имеет вид мультиплета ($J_{4'3'}$ 5,0, $J_{4'5'}$ 3,5, $J_{4'5''}$ 4,5 Гц), а двухпротонный сигнал при 4,20 м. д. относится к С5'-Н и С5''-Н ($J_{5'5''}$ 12 Гц). Следует подчеркнуть, что сигнал аномерного протона для (III) по сравнению с (IV) или для (V) по сравнению с (VI) находится в более слабом поле и имеет большее значение константы спин-спинового взаимодействия $J_{1'2'}$, что подтверждает α -аномерную конфигурацию рибозидов (III) и (V).

Экспериментальная часть

УФ-спектры сняты на регистрирующем спектрофотометре «Unicam SP-800» в 96%-ном спирте, толщина кюветы 1 см. Спектры КД сняты на дихрографе «Roussel-Jouan II» в 96%-ном спирте при 23—26°, толщина кюветы 1 см. Масс-спектр получен на приборе LKB-9000 при 140° и энергии ионизации 70 эВ. Спектры ЯМР сняты на приборе JNM-MH-100 с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Для ТСХ использовали сульфол УФ₂₅₄, препаративную хроматографию проводили на пластинах (20 × 20 см), с силикагелем ЛЛ₂₅₄ при толщине слоя 1 мм.

1- α -D-Рибофуранозил-5-фторурацил (V) и 1- β -D-рибофуранозил-5-фторурацил (VI). Смесь, состоящую из 0,9 г (7 ммоль) 5-фторурацила и 2,7 мл гексаметилдисилазана, нагревали 20 ч при 130°, при этом 5-фторурацил постепенно растворялся. Избыток гексаметилдисилазана отгоняли в вакууме, полученное бис-О-триметилсилильное производное (I) растворяли в 15 мл хлористого метилена и прибавляли раствор 2,3,5-три-О-ацетил-D-рибофуранозилбромида (II) (получен из 1,5 г (4,7 ммоль) 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-D-рибофуранозы по методу [3]) в 15 мл хлористого метилена. Реакционную массу оставляли на 20 ч при 20—22°, затем добавляли 4 мл метанола, через 30 мин фильтровали, раствор промывали водой (2 × 10 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Получали 0,9 г смеси аномеров (III) и (IV), которую растворяли в 20 мл абс. метанола и прибавляли 14 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле. Через 7 ч реакционную массу нейтрализовали дауэксом-50 (H⁺), смолу отфильтровывали, промывали метанолом, растворитель упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали в слое силикагеля в системе четыреххлористый углерод — изоопропиловый спирт — уксус (7 : 2 : 2) при трехкратном прогоне смеси растворителей. Выход соединения (V) 0,38 г (32%), т. пл. 154—157° (из метанола), $[\alpha]_D^{23}$ —45° (с 2,0; метанол), $\lambda_{\text{макс}}$ 269 нм; выход соединения (VI) 0,22 г (18%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Heidelberger Ch. (1973) In Cancer Medicine (Holland J. F., Frei E., eds.), pp. 768—791, Lea Febiger, Philadelphia.
2. Yung N. C., Burchenal J. H., Fecher R., Duschinsky R., Fox J. J. (1961) J. Amer. Chem. Soc., 83, 4060—4065.
3. Stevens J. D., Fletcher H. G. (1968) in Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry (Zorbach W. W., Tipson R. S., eds.), vol. 1, pp. 532—533, John Wiley and Sons, Inc., N. Y.

Поступила в редакцию
18.II.1976

После переработки
9.III.1976

SYNTHESIS OF 1- α - AND 1- β -D-RIBOFURANOSYL 5-FLUOROURACILS

NEDOREZOVA T. P., MELNIK S. Ya., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow*

Glycosylation of 5-fluorouracil by the trimethylsilyl ether method gave a mixture of 5-fluorouridine α - and β -anomers with the molar ratio of 2 : 1. The anomeric fluorouridines were separated by the preparative TLC and converted to the appropriate tri-O-acetates. The structures of the compounds obtained were confirmed by UV-, CD- and PMR-spectra.
