



УДК 547.854.81'455.5

## СИНТЕЗ О<sup>2</sup>,2'-ЦИКЛОЦИТИДИНА И ЕГО 5'-МОНОФОСФАТА

*Ахрем А. А., Калининченко Е. П., Квасюк Е. П.,  
Михайловичу И. А.*

*Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск*

Синтез олигонуклеотидов, содержащих модифицированные нуклеозиды, имеет важное значение для биохимии. Нами начаты исследования по синтезу модифицированных нуклеотидов и олигонуклеотидов с целью изучения некоторых ферментативных реакций, использующих соединения этого типа в качестве субстратов, а также биологических эффектов этих соединений.

### Физико-химические характеристики и данные УФ- и КД-спектроскопии соединений (II)–(X)

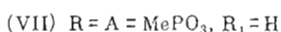
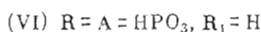
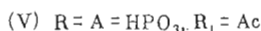
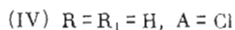
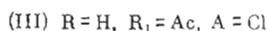
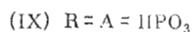
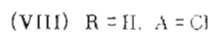
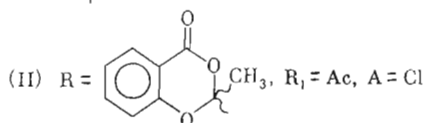
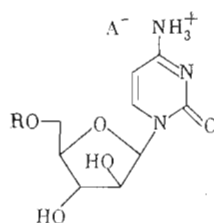
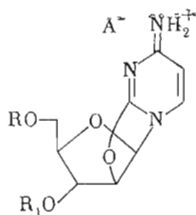
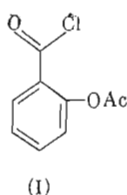
Соединение	Т. пл., °С (выход, %)	$R_f^*$	УФ **		КД ***	
			$\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon \cdot 10^{-3}$ )	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $[\theta] \cdot 10^{-3}$ )	$\lambda$ , нм ( $[\theta] = 0$ )	
(II)	Аморфный (количеств.)	—	204 (34,4) 239 (15,0) 264 (10,0) 303 (2,3)	—	—	
(III)	254–255 (92)	0,62	232 (9,1) 264 (10,5)	225 (–12,2) 262 (+12,2)	239	
(IV)	266–267 (87)	0,59	231 (9,3) 263 (10,2)	228 (–14,0) 263 (+17,5)	238	
(V)	225–227 (25)	0,58	232 (8,2) 263 (9,7)	225 (–10,8) 263 (+15,9)	238	
(VI)	233–235 (60)	0,45	232 (9,0) 263 (10,3)	226 (–11,5) 263 (+17,0)	239	
(VII)	198–200 —	0,52	232 (7,8) 263 (8,8)	228 (–10,0) 263 (+15,0)	239	
(VIII)	210–212 (70)	0,60	222 (9,7) 272 (11,2)	217 (–22,5) 273 (+30,0)	236	
(IX)	217–220 (75)	0,38	212 (9,9) 279 (11,0)	214 (–12,3) 277 (+11,1)	240	
(X)	Аморфный (82)	0,50	214 (8,7) 274 (7,6)	216 (–13,2) 274 (+15,4)	236	

\* Бумажная хроматография проводилась на бумаге FN-7 (ГДР) в системе  $n\text{-BuOH} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ , 5:2:3. \*\* Спектры записаны на приборе Specord UV-VIS (Carl Zeiss, ГДР) в водных растворах. \*\*\* Спектры записаны на спектрополяриметре J-20 (JASCO, Япония) в водных растворах.

В настоящей работе мы сообщаем об одностадийной трансформации цитидина и его 5'-монофосфата в  $O^2,2'$ -циклопроизводные, которые можно рассматривать как аналоги 2'-дезоксирибозидов с ограниченной конформационной подвижностью вокруг гликозидной связи [1]. Соединения такого типа обладают широким спектром биологического действия [2, 3] и поэтому были выбраны нами в качестве исходных в синтезе олигонуклеотидов.

Обработка цитидина хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты (I) [4] при комнатной температуре и соотношении реагентов 1 : 3—1 : 4 в среде апротонных растворителей приводит к образованию хлоргидрата бенздиоксаноацетата (II) с количественным выходом. В аналогичных условиях при реакции хлорангидрида (I) с цитидин-5'-монофосфатом образуется смесь ацетата (V) и  $O^2,2'$ -циклоцитидин-5'-монофосфата (VI) в соотношении  $\sim 4 : 1$ , которые были разделены с помощью ионообменной хроматографии на смоле дауэкс 1  $\times$  2. В процессе хроматографического разделения происходило частичное деацетилирование, в результате чего ацетат (V) и фосфат (VI) были выделены с выходами 25 и 60% соответственно. Метанолиз (HCl в MeOH) соединения (II) при комнатной температуре в течение 2 ч привел к ацетату (III). Выдерживание соединения (II) в метанольном HCl в течение 6 ч и при комнатной температуре приводило к образованию  $O^2,2'$ -циклоцитидина (IV). В аналогичных условиях соединение (V) превращалось в фосфат (VI) наряду с небольшим количеством его метилового эфира (VII). Последний был получен также действием диазометана на фосфат (VI) (86%).

Фосфорилирование ( $POCl_3/OP(OMe)_3$ ) [5]  $O^2,2'$ -циклоцитидина (IV) и его ацетата (III) привело к образованию фосфата (VI) с выходами 28 и 76% соответственно. При аммонолизе (водный аммиак, pH 10—11, комнатная температура) соединений (IV), (VI) и (VII) с высоким выходом были получены соответственно арабинозиды (VIII), (IX) и (X).



Некоторые физико-химические константы и данные УФ- и КД- спектроскопии, подтверждающие структуру синтезированных соединений, приведены в таблице.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lee C.-H., Sarma R. H. (1976) J. Amer. Chem. Soc., 98, 3541—3548.
2. Shugar D. (1974) FEBS Lett., 40 (Suppl), 48—62.
3. Moffatt J. G., Hamamura E. K., Russell A. F., Prystasz M., Verheyden J. P. H., Yamaguchi K., Uchida N., Sato K., Nishiyama S., Shiratori O., Katagiri K. (1974) Cancer Chemother. Rep., Part 1, 58, 451—469.

4. Ахрем А. А., Зайцева Г. В., Калининченко Е. Н., Михайлопуло И. А. (1976) *Биоорг. химия*, **2**, 1325—1337.
5. Yoshikawa M., Kato T., Takenishi T. (1976) *Tetrahedron Lett.*, 5065—5068.

Поступило в редакцию  
21.XII.1976

## SYNTHESIS OF O<sup>2</sup>,2'-CYCLOCYTIDINE AND ITS 5'-MONOPHOSPHATE

АХРЕМ А. А., КАЛИНИЧЕНКО Е. Н., КВАСЬУК Е. И.,  
МИХАЙЛОПУЛО И. А.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences  
of the Byelorussian SSR, Minsk*

The reaction of acetylsalicyloyl chloride with cytidine in inert solvents at room temperature afforded 5'-O-benzdioxanone-3'-O-acetyl-O<sup>2</sup>, 2'-cyclocytidine in quantitative yield. Its treatment with MeOH/HCl at room temperature gave 3'-O-acetyl-O<sup>2</sup>, 2'-cyclocytidine (92%). The reaction of CMP-5' with chloride gave a mixture of O<sup>2</sup>, 2'-cyclocytidine-5'-monophosphate (cyclo CMP-5') and its 3'-O-acetate in high yield (85%). Cyclo CMP-5' and small amounts of its methyl ester were obtained by methanolysis (HCl/MeOH) of 3'-O-acetyl-cyclo CMP-5'. The methyl ester of cyclo CMP-5' was obtained alternatively by action of diazomethane on parent compounds. Phosphorylation (POCl<sub>3</sub>/OP(OMe)<sub>3</sub>) of cyclocytidine and its 3'-O-acetate gave cyclo CMP-5'. Hydrolysis (pH 10-11) of cyclo-cytidine, cyclo CMP-5' and its methyl ester afforded the ara C, ara CMP-5' and its methyl ester, respectively.

---