



УДК 547.963.32.04

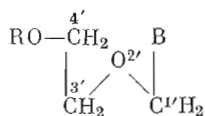
СИНТЕЗ 9-(β-ОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)АДЕНИНА И
1-(β-ОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)ЦИТОЗИНА

Тычинская Л. Ю., Флорентьев В. Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Предложен удобный метод синтеза 9-(β-оксиэтоксиметил)аденина и 1-(β-оксиэтоксиметил)цитозина. В качестве алкилирующего агента использован β-ацетоксиэтилхлорметиловый эфир. Полученные соединения охарактеризованы УФ- и ПМР-спектрами.

В предыдущих работах была показана перспективность использования в качестве инструментов исследования ферментативных систем аналогов нуклеозидов и нуклеотидов, в которых рибозный цикл заменен на оксиалкильные заместители [1—3]. Однако синтезированные нами ранее аналоги моделировали С1'—С2'—С3'—С4'—С5'-связи углеродного остатка (см., например, [4] и ссылки в этой работе). Для исследования биологической роли атома кислорода в 4'-положении рибозного цикла определенный интерес представляют аналоги нуклеозидов, содержащие эфирный кислород. Одними из простейших соединений такого рода являются 9-(β-оксиэтоксиметил)аденин (I) и 1-(β-оксиэтоксиметил)цитозин (II), синтезу которых и посвящено настоящее сообщение.



- (I) B=Ade; R=H
(II) B=Cyt; R=H
(III) B=Ade; R=Ac
(IV) B=Cyt; R=Ac

Соединение (I) было получено ранее Шеффером и др. [5] алкилированием 6-хлорпурина 1-бензилокси-2-хлорэтаном с последующей заменой галоида в пурине на аминогруппу и гидрогенолизом бензильной группы. Общий выход 9-(β-оксиэтоксиметил)аденина по этой схеме составил 21%. В дальнейшем была предпринята еще одна попытка синтеза соединений (I) близким методом [6, 7]. Однако авторам не удалось осуществить гидрогенолиз бензильной группы.

Предлагаемый нами метод позволяет получить оба аналога нуклеозидов в две стадии с хорошими выходами. В частности, соединение (I) получено с выходом выше 50%.

В качестве алкилирующего агента мы выбрали β-ацетоксиэтилхлорметиловый эфир (V), легко получающийся при взаимодействии 1,3-диок-

Спектральные свойства аналогов нуклеозидов

Соединение	Спектры ПМР *						рН	УФ-спектры
	δ, м. д. (J, Гц)							λ _{max} , нм (ε)
	6-Н(8-Н)	5-Н(2-Н)	1'-СН ₂	3'-СН ₂	4'-СН ₂	СН ₃ СО		
(I)	7,56 с	5,94 с	5,16 с	3,65 м		—	1 7 13	256 (14400) 259 (14300) 259 (15000)
(II)	8,07 д (7,8)	7,93 д (7,5)	5,52 с	3,64 м		—	1 7 13	276 (14800) 268 (9900) 268 (9900)
(III)	7,57 с	5,95 с	5,18 с	3,80 м	4,19 м	2,04 с	1 7 13	256 (14300) 259 (13900) 259 (15100)
(IV)	8,11 д (7,8)	8,04 д (7,5)	5,56 с	3,78 м	4,10 м	1,86 с	1 7 13	276 (11300) 268 (7500) 268 (7500)

* Все спектры сняты в ²H₂O.

солана с ацетилхлоридом [8]. Алкилирование хлорметиловым эфиром (V) натриевой соли аденина или бистриметилсилильного производного цитозина приводило к защищенным аналогам (III) и (IV) с выходами 58 и 64% соответственно. После удаления ацетильной группы действием метанольного раствора аммиака получали незащищенные аналоги нуклеозидов (I) и (II). Строение полученных соединений подтверждено УФ- и ПМР-спектрами (таблица), а соединения (I) — и сравнением с литературными данными.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записывали на спектрометре XL-100 (Varian, США). УФ-спектры сняты на приборе Specord UV VIS (ГДР). Хроматографию проводили на пластинках Silufol UV₂₅₄ (Чехословакия), используя в качестве системы смесь EtOH — CHCl₃ (от 5 до 20% EtOH). Элементный анализ всех синтезированных соединений не отличался от вычисленного более чем на 0,2%.

β-Ацетоксиэтилхлорметиловый эфир (V). Смесь 15,5 мл 1,3-диоксиолана (0,22 моль) и 16 мл свежеперегнанного хлористого ацетила нагревали при энергичном кипении до тех пор, пока температура (термометр в смеси) не поднималась до 150°. Оставляли на 16 ч при 20° и затем перегоняли в вакууме. Т. кип. 52—54° при 2 мм рт. ст., выход 25 г (73%). Литературные данные [8]: т. кип. 70—72° при 4,5 мм рт. ст.

9-(β-Ацетоксиэтоксиметил)аденин (III). К суспензии 16,47 г (0,122 моль) аденина в 500 мл сухого диметилформамида добавляли небольшими порциями 4,4 г (0,146 моль) 80% суспензии NaN в вазелиновом масле. Смесь перемешивали до прекращения выделения водорода. Затем добавляли 28 г (0,183 моль) β-ацетоксиэтилхлорметилового эфира и реакционную смесь перемешивали 40 ч при 20°. После этого непрореагировавший аденин отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток растворяли в воде и доводили рН до 7. Промывали гексаном, водный слой экстрагировали хлороформом. Хлороформные экстракты сушили Na₂SO₄, упаривали и остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход ацетата (III) 18 г (58%); т. пл. 137—138°.

1-(β-Ацетоксиэтоксиметил)цитозин (IV). К суспензии 5,5 г (50 ммоль) цитозина в 25 мл гексаметилдисилазана добавляли 2,5 мл триметилхлорсилана и смесь кипятили 3 ч. Отгоняли избыток гексаметилдисилазана в

вакууме и остаток растворяли в 100 мл дихлорэтана. К раствору добавляли по каплям 9,5 мл (76 ммоль) хлорида (V), при этом смесь разогревалась. Раствор кипятили 4 ч и упаривали в вакууме. Оставшееся масло растворяли в 50% водном этаноле, раствор кипятили 30 мин, упаривали досуха и остаток перекристаллизовывали из 130 мл абсолютного спирта. Выход ацетата (IV) 7,4 г (64%); т. пл. 177—178°.

9-(β-Оксиэтоксиметил)аденин (I) 1-(β-оксиэтоксиметил)цитозин (II). Соответствующие ацетоксипроизводные (III) и (IV) оставляли на 16 ч при перемешивании в метанольном растворе аммиака (5 мл на 1 ммоль вещества). Смесь упаривали и остаток перекристаллизовывали из спирта. Выходы близки к количественным. Т. пл. аналога (I) 198—199° (литературные данные [5]: т. пл. 198—199°). Т. пл. цитозинового производного (II) 155—156°.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gottikh B. P., Kravetsky A. A., Kukhanova M. K., Jatsyna A. A., Kritzyn A. M., Florentiev V. L. (1973) *Mol. Biol. Reports*, **1**, 173—178.
2. Прасолов В. С., Крицын А. М., Михайлов С. А., Флорентьев В. Л. (1975) Докл. АН СССР, **221**, 1226—1228.
3. Dudkin S. M., Karabashyan L. V., Karpeisky M. Ya., Mikhailov S. N., Padyukova N. Sh., Sakharovsky V. G. (1977) *Biochem. J.*, **167**, 749—757.
4. Mikhailov S. N., Kolobushkina L. I., Kritzyn A. M., Florentiev V. L. (1976) *Tetrahedron*, **32**, 2409—2415.
5. Schaeffer H. J., Gurwara S., Vina R., Bittner S. (1971) *J. Med. Chem.*, **14**, 367—369.
6. Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Юркевич А. М. (1975) *Биоорганическая химия*, **1**, 779—786.
7. Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Дрижова С. Ю., Замуреев В. А., Торосян Ж. К., Юркевич А. М. (1975) *Биоорганическая химия*, **1**, 787—792.
8. Арбузов Б. А., Ухватова Э. Н. (1959) *Ж. общ. химии*, **29**, 503—507.

Поступила в редакцию
5.V.1978

SYNTHESIS OF 9-(β-HYDROXYETHOXYMETHYL) ADENINE AND 1-(β-HYDROXYETHOXYMETHYL)CYTOSINE

TYCHINSKAYA L. Yu., FLORENTIEV V. L.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

A convenient synthesis of 9-(β-hydroxyethoxymethyl)adenine and 1-(β-hydroxyethoxymethyl)cytosine has been proposed. β-Acetoxyethylchloromethyl ether was chosen as alkylating agent. The structures of the compounds synthesized were confirmed by UV and NMR spectra.