



УДК 547.854'522'233.1.07

АМИНОНУКЛЕОЗИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

I. СИНТЕЗ 3'-АМИНО-3'-ДЕЗОКСИУРИДИНА

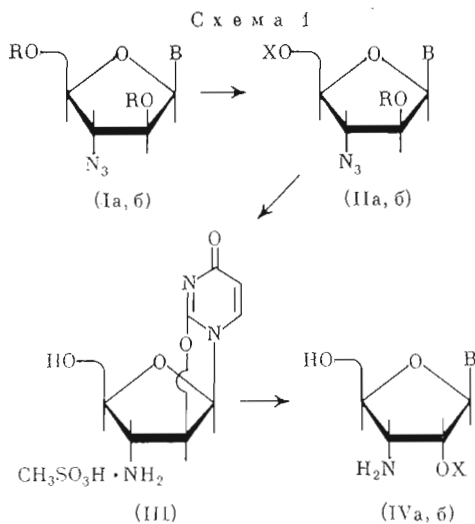
*Поповкина С. В., Ажаев А. В., Харшан М. А.,
Кравецкий А. А., Бобрускин И. Д., Готтих В. П.*

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Реакцией 1-(3'-азидо-3'-дезоксидеокси-2',5'-ди-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацила и бензоата натрия с последующим удалением защитных групп был получен 1-(3'-азидо-3'-дезоксидеокси-2'-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацил, восстановление которого трифенилфосфином в пиридине и обработка гидратом окиси аммония привели к 2,2'-ангидро-1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-β-D-арабинофуранозил)урацилу. С помощью спектроскопии ³¹P-ЯМР с фурье-преобразованием сигнала свободной индукции показано, что двойное обращение вокруг C2', приводящее к ангидросоединению, происходит многостадийным путем — по-видимому, через образование циклического 2',3'-фосфинимина с последующей внутримолекулярной циклизацией. Реакцией 2,2'-ангидро-1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-β-D-арабинофуранозил)урацила с бензоатом натрия был получен 1-(3'-амино-2'-О-бензоил-3'-дезоксидеокси-β-D-рибофуранозил)урацил, дебензоилирование которого дало 1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-β-D-рибофуранозил)урацил.

Несмотря на 20-летнюю давность классических работ Бекера и др. [1—3], в которых был впервые осуществлен синтез аминоклеозидов, синтетические исследования в ряду этих соединений продолжают и теперь [4—7]. В упомянутых исследованиях были применены различные методы, такие, как гликозилирование оснований защищенными аминокислотами [8], а также модификация природных нуклеозидов. В данной работе описывается способ получения 2,2'-ангидро-1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-β-D-арабинофуранозил)урацила — ключевого вещества, позволяющего приготовить 3'-амино-3'-дезоксидеоксидеурин и представляющего собой потенциальное исходное соединение для синтеза ряда других 2'-замещенных производных 3'-амино-3'-дезоксидеуринина.

Исходя из 1-(3'-азидо-3'-дезоксидеокси-β-D-арабинофуранозил)урацила (Ia), приготовленного по методу Фокса [7], получали его 2',5'-ди-О-метансульфонат (Iб), который затем вводили в реакцию с избытком бензоата натрия в диметилформамиде (схема 1). В результате из реакционной среды с выходом 43% был выделен арабинонуклеозид (IIa). Далее из соединения (IIa) удаляли бензоильную группу в 5'-положении и образовавшийся 1-(3'-азидо-3'-дезоксидеокси-2'-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацил (IIб) восстанавливали с помощью трифенилфосфина с последующей обработкой 25% NH₄OH, как описано в работе [8]. Однако вместо ожидаемого 1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-2'-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацила был выделен метансульфонат 2,2'-ангидро-1-(3'-амино-3'-дезоксидеокси-β-D-арабинофуранозил)урацила (III).



B = урацил-1-ил

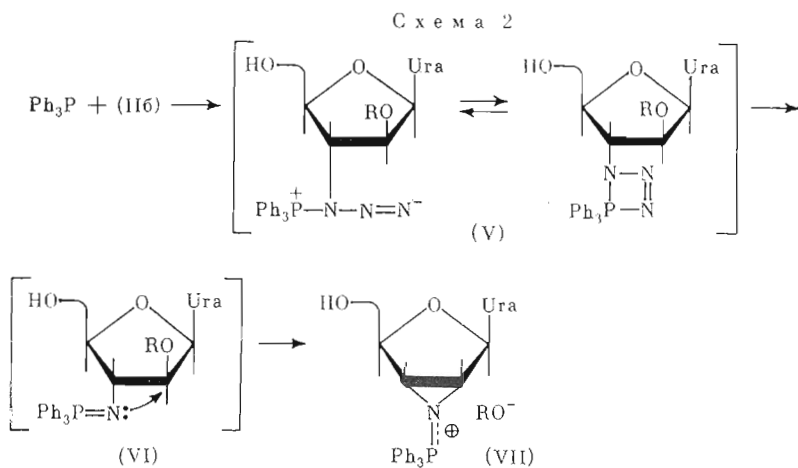
(Ia) R = H, (Iб) R = CH₃SO₂-

(IIa) X = C₆H₅CO-, R = CH₃SO₂-

(IIб) X = H, R = CH₃SO₂-

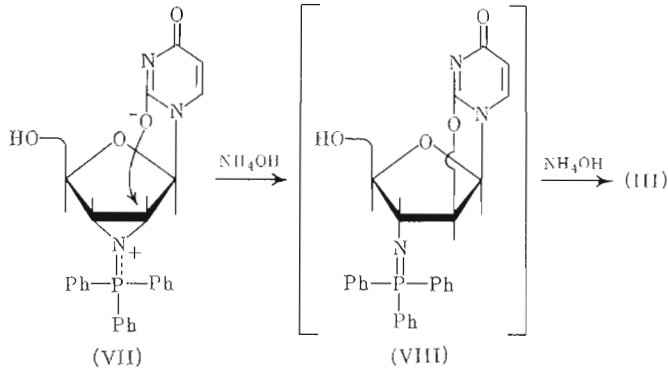
(IVa) X = C₆H₅CO-, (IVб) X = H

Структура соединения (III) была подтверждена обычными приемами, принятыми для соединений этого типа,— электрофорезом на бумаге, показавшим наличие одного положительного заряда, спектрами поглощения и КД, имевшими вид, характерный для 2,2'-ангидронуклеозидов пиридинового ряда.



Двойное обращение при C2', происшедшее при получении соединения (III), вызывается, по нашему мнению, многостадийным процессом. На первом этапе, как мы полагаем, образуется циклический фосфинимин (VII), возникающий в результате реакции активированного соединения (IIб) с трифенилфосфином в пиридине (схема 2), далее соединение (VII) в щелочной среде подвергается перегруппировке в фосфинимин (VIII), который затем гидролизуется до соединения (III) (схема 3).

Схема 3



Реакцию трифенилфосфина с азидонуклеозидом (IIб) в пиридине исследовали спектроскопией ^{31}P -ЯМР с фурье-преобразованием сигнала свободной индукции. На рис. 1 показан ^{31}P -ЯМР-спектр реакционной смеси при различных температурах и в разное время от начала реакции.

Видно, что при низкой температуре интенсивность сигнала исходного трифенилфосфина постепенно уменьшалась. Одновременно появлялся сигнал *A* (19,3 м.д.), интенсивность которого при 0° оставалась постоянной в течение 10 мин. При 10° сигнал *A* в течение 10 мин постепенно исчезал и возникал новый сигнал *B* при 11,9 м.д., который при 30° достигал максимальной интенсивности через 20 мин. Повышение температуры до 40° привело к постепенному исчезновению сигнала *B* и появлению сигнала *B*, достигающего максимума за 40 мин. При этом также наблюдалось изменение химических сдвигов — уменьшение для *B* и увеличение для *B*. После достижения максимального значения (32,5 м.д.) химический сдвиг сигнала *B* с течением времени не изменялся (рис. 2).

Изменение химических сдвигов сигналов *B* и *B*, зависящее от времени, вызывается, по нашему мнению, увеличением ионной силы среды за счет

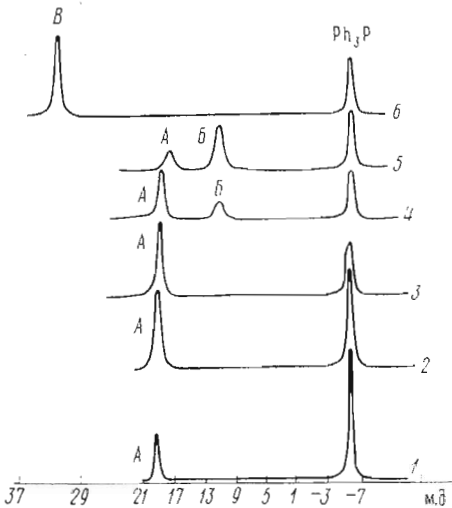


Рис. 1

Рис. 1. Спектры ^{31}P -ЯМР реакционной смеси соединения (IIб) с Ph_3P в пиридине при -30° через 10 мин (1), -20° через 15 мин (2), 0° через 10 мин (3), 10° через 15 мин (4), 30° через 15 мин (5), 40° через 40 мин (6)

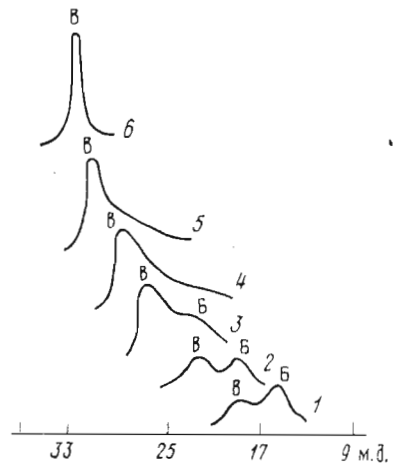


Рис. 2

Рис. 2. Спектры ^{31}P -ЯМР реакционной смеси соединения (IIб) с Ph_3P в пиридине при 40° через 10 (1), 15 (2), 17,5 (3), 20 (4), 30 (5) и 40 мин (6)

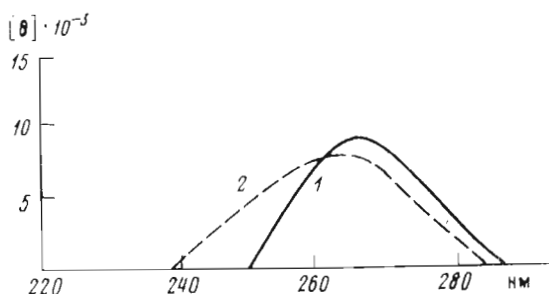


Рис. 3. Спектры КД уридина (1), соединений (IVб) (2), в воде, рН 6,5

освобождения ионов метансульфокислоты (схема 2). Кроме того, сигнал при 11,9 м.д., возникающий в момент эффективного выделения азота, косвенно свидетельствует в пользу структуры (VI). Высокое значение химического сдвига сигнала B (32,5 м.д.) по сравнению с сигналом фосфинимина (VI) (рис. 1) свидетельствует в пользу структуры (VII), несущей делокализованный положительный заряд [9–10].

Обращение конфигурации при $C2'$ происходит при взаимодействии с бензоатом натрия. Нагревание соединения (III) с пятикратным избытком бензоата натрия в диметилформамиде приводит к образованию соединения (IV) и урацила (схема 1), появляющегося в результате расщепления гликозидной связи. Моноаминопонуклеозид (IVб) выделяли по стандартной процедуре. Электрофоретическая подвижность соединения (IVб) указывает на присутствие в нем аминогруппы, молекулярные эллиптичности соединения (IVб) и уридина близки по величине (рис. 3), что в известной степени подтверждает рибофуранозную структуру сахарного остатка.

Экспериментальная часть

Спектры поглощения снимали на спектрофотометре Beckman 25 (США), спектры КД — на дихрографе Roussel-Jouan II (Франция), спектры ЯМР — на спектрометре Varian XL100-15 с частотой 100 МГц в режиме фурье-преобразования в $CDCl_3$ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта или в D_2O с *трет*-бутанолом. Спектры ^{31}P -ЯМР были сняты на том же приборе при рабочей частоте 40,5 МГц в пиридине- d_5 , внешним стандартом служил 85% H_3PO_4 . Масс-спектры получены на спектрометре МС-1302 (СССР). Электрофорез проводили на бумаге Filtrak № 3 (ГДР) в 6% CH_3COOH , рН 2,5, при 22 В/см, ТСХ — на пластинках Silufol UV₂₅₄ (Чехословакия) в системах: хлороформ — этанол, 9 : 1 (А), хлороформ — этанол, 95 : 5 (Б), *n*-бутанол — вода — уксусная кислота, 5 : 3 : 2 (В), этанол — вода, 9 : 1 (Г).

1-(3'-Азидо-3'-дезоксидеокси-2', 5'-ди-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацил (Iб). К охлажденному до -10° раствору 1,5 г (4 ммоль) соединения (Iа) [7] в 30 мл сухого пиридина прибавляли 1,2 г (10 ммоль) метансульфонилхлорида, смесь перемешивали 20 ч при 4° и выливали в 40 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Вещества экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток, 1,7 г (выход 81%), вводили в следующий опыт без дальнейшей очистки. R_f 0,59 (А), масс-спектр, m/e 425 (M^+), 314 (M^+ — основание), 111 (M^+ — сахар).

1-(3'-Азидо-3'-дезоксидеокси-2'-О-метансульфонил-β-D-арабинофуранозил)урацил (IIб). К раствору 1,7 г (3,2 ммоль) соединения (Iб) в 100 мл сухого диметилформамида прибавляли 2,9 г (20 ммоль) бензоата натрия, смесь нагревали 6 ч при 100° и выливали в 0,5 л измельченного льда. Вещества экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили

Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из хлороформа и выделяли 800 мг соединения (IIa) (выход 43%) с R_f 0,5 (Б), $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 257, 227 нм; ПМР (CDCl_3), δ : 3,02 (с, 3Н, метансульфонил), 3,14 (м, 1Н, 4'-Н), 4,46 (дд, 1Н, НЗ', $J_{3',4'}$ 5 Гц), 4,66 (дд, 2Н, 5'-Н, $J_{4',5'}$ 2 Гц, $J_{5a',5b'}$ 4,5 Гц), 5,24 (дд, 1Н, 2'-Н, $J_{2',3'}$ 2,5 Гц), 5,65 (д, 1Н, 5-Н, $J_{5,6}$ 8 Гц), 6,09 (д, 1Н, 1'-Н, $J_{1',2'}$ 5 Гц), 7,32–8,16 (м, 11Н, 6-Н+бензоил); масс-спектр, m/e : 451 (M^+), 340 (M^+ – основание), 111 (M^+ – сахар), 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 77 (C_6H_5). Растворяли 500 мг (0,9 ммоль) соединения (IIa) в 25 мл метанола, насыщенного при 0° аммиаком, и оставляли на ночь при комнатной температуре. Раствор упаривали, к остатку приливали эфир, кристаллическое вещество отделяли, промывали несколько раз эфиром и сушили; выход 300 мг (93%), R_f 0,16 (Б); ПМР (D_2O), δ : 3,44 (с, 3Н, метансульфонил), 4,10 (м, 2Н, 5-Н), 4,18 (м, 1Н, 4'-Н), 4,67 (м, 1Н, 3'-Н, $J_{2',3'} = J_{3',4'}$ 5 Гц), 5,65 (м, 1Н, 2'-Н, $J_{1',2'} = J_{2',3'}$ 5 Гц), 6,08 (д, 1Н, 5-Н, $J_{5,6}$ 8 Гц), 6,48 (д, 1Н, 1'-Н, $J_{1',2'}$ 5 Гц), 7,98 (д, 1Н, 6-Н, $J_{5,6}$ 8 Гц); масс-спектр, m/e : 347 (M^+), 236 (M^+ – основание), 111 (M^+ – сахар).

Метансульфонат 2,2'-ангидро-1-(3'-амино-3'-дезоксид-β-D-арабинофуранозил) урацила (III). К раствору 100 мг (0,37 ммоль) соединения (IIб) в 1 мл сухого пиридина добавляли 200 мг (0,74 ммоль) трифенилфосфина, реакционную смесь нагревали 1 ч при 40°, разбавляли 2 мл 25% NH_4OH , оставляли на 2 ч при комнатной температуре и упаривали досуха. К остатку приливали 3 мл бензола, 3 мл эфира, упаривали досуха и остаток кристаллизовали из спирта; выход 80 мг (90%), R_f 0,13 (Б), E_{Gly} 1,37, $E_{\text{H}_2\text{O}}$ 0,87; $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 247 и 218 нм; ПМР (D_2O), δ : 2,98 (с, 3Н, метансульфонат-ион), 3,82 (м, 2Н, 5'-Н), 5,92 (д, 1Н, 2'-Н, $J_{1',2'}$ 6 Гц, $J_{2',3'}$ 0 Гц), 6,40 (д, 1Н, 5-Н, $J_{5,6}$ 7,5 Гц), 6,77 (д, 1Н, 1-Н, $J_{1',2'}$ 6 Гц), 8,12 (д, 1Н, 6-Н, $J_{5,6}$ 7,5 Гц); масс-спектр, m/e : 225 (M^+), 207 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 136 ($M^+ - \text{HOCH}_2\text{-CH}(-\text{O})-\text{CHNH}_2$), 112 ($M^+ - \text{сахар}$), 95 ($M^+ - \text{сахар-OH}$).

1-(3'-Амино-3'-дезоксид-β-D-рибофуранозил) урацил (IVб). К раствору 80 мг (0,407 ммоль) соединения (III) в 5 мл сухого диметилформамида прибавляли 300 мг (2 ммоль) бензоата натрия, реакционную смесь нагревали 4 ч при 120°, осадок растворяли в 20 мл смеси этанол – вода (9:1) и наносили на колонку (20×1 см) с дауэком 50 (Н⁺). Колонку промывали 50 мл воды, вещества элюировали 25% NH_4OH и элюат упаривали. Остаток растворяли в 2 мл смеси этанол – вода (9:1), наносили на колонку (20×1 см) с силикагелем и элюировали системой Г. Фракции, поглощающие в УФ-свете, упаривали досуха и получали 20 мг (21%) соединения (IVб), R_f 0,23 (Б); E_{Gly} 1,5, $E_{\text{H}_2\text{O}}$ 0,8; $\lambda_{\text{макс}}^{\text{EtOH}}$ 257 нм; ПМР (D_2O), δ : 3,39 (дд, 1Н, 3'-Н, $J_{2',3'}$ 5,5 Гц, $J_{3',4'}$ 9,5 Гц), 4,12–3,64 (м, 3Н, 4'-Н+5'-Н, а, в), 4,30 (дд, 1Н, 2'-Н, $J_{1',2'}$ 0,9 Гц, $J_{2',3'}$ 5,5 Гц), 5,82 (д, 1Н, 1'-Н, $J_{1',2'}$ 0,9 Гц), 5,86 (д, 1Н, 5-Н, $J_{5,6}$ 8 Гц), 7,92 (д, 1Н, 6-Н, $J_{5,6}$ 8 Гц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Baker B. R., Schaub R. E. (1954) J. Org. Chem., 19, 646–660.
2. Baker B. R., Schaub R. E. (1955) J. Amer. Chem. Soc., 5900–5905.
3. Baker B. R., Schaub R. E., Williams J. H. (1955) J. Amer. Chem. Soc., 77, 7–15.
4. Hobbs J. V., Eckstein F. (1977) J. Org. Chem., 42, 714–719.
5. Hata T., Yamamoto I., Sekme M. (1975) Chemistry Lett., 977–979.
6. Mengel R., Wiedner H. (1976) Chem. Ber., 109, 433–443.
7. Reichman U., Hollenberg D. H., Chu C. K., Watanabe K. A., Fox J. J. (1976) J. Org. Chem., 41, 2042–2043.
8. Mungall W. S., Greene G. L., Heavner G. A., Letsinger R. L. (1975) J. Org. Chem., 40, 1959–1962.
9. Albright T. A., Freeman W. J., Sweizer E. E. (1975) J. Org. Chem., 40, 3437–3441.
10. Albright T. A., Frecman W. J., Sweizer E. E. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 940–942.

Поступила в редакцию
19.IX.1978

AMINO NUCLEOSIDES AND THEIR DERIVATIVES.
1. SYNTHESIS OF 3'-AMINO-3'-DEOXYURIDINE

POPOVKINA S. V., AZHAYEV A. V., KHARSHAN M. A.,
KRAYEVSKY A. A., BOBRUSKIN I. D., GOTTIKH B. P.

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

After interaction of 1-(3'-azido-2',5'-O-methanesulfonyl-3'-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)uracil with sodium benzoate and subsequent removal of the protecting groups, 1-(3'-azido-2'-O-methanesulfonyl-3'-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)uracil was obtained. The reduction of the latter compound with triphenylphosphine in pyridine and treatment with ammonium hydroxide gave 2,2'-anhydro-1-(3'-amino-3'-deoxy- β -D-arabinofuranosyl)uracil. The reduction process was studied by ^{31}P NMR spectroscopy, whereby the formation of the anhydro compound was found to be of a multistep nature involving, apparently, cyclic 2',3'-phosphine imine and subsequent intramolecular cyclization. The title anhydro compound was reacted with sodium benzoate affording 1-(3'-amino-2'-O-benzoyl-3'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)uracil which then was debenzoylated into 1-(3'-amino-3'-deoxy- β -D-ribofuranosyl)uracil.
