



УДК 547.853'455

5'-О-(β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛУРОНАТ)-6-АЗАУРИДИН

Чкаников Н. Д., Преображенская М. Н.

Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, Москва

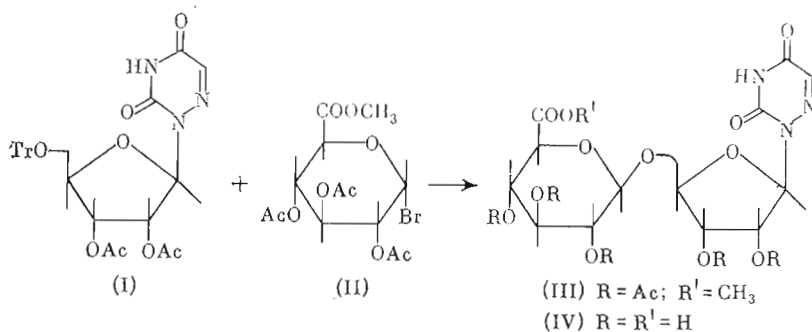
Впервые получен О-глюкуронид нуклеозида. Взаимодействие 2',3'-ди-О-ацетил-5'-О-тритил-6-азауридина с метиловым эфиром 2,3,4-три-О-ацетил-1-бром-1-дезоксид-α-D-глюкуроновой кислоты с последующим снятием защитных групп привело к 5'-О-(β-D-глюкопиранозилуронату) 6-азауридина. Синтезированные соединения изучены методами ПМР, УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Изучение О-глюкуронидов противоопухолевых препаратов представляет интерес с точки зрения поиска способов повышения селективности их химиотерапевтического воздействия. Данные биохимических и фармакологических исследований позволяют рассчитывать на избирательное расщепление О-β-глюкуронидов в опухолевых клетках. Показано, что уровень β-глюкуронидазной активности в некоторых опухолях человека, например опухоли молочной железы, выше, чем в нормальных тканях [1]. Повышенная способность опухолевых клеток к потреблению глюкозы приводит к тому, что при введении в организм больших ее количеств кислотность опухолевых тканей достигает значений рН 6,0—6,5 [2]. В результате этого возрастает активность β-глюкуронидазы, поскольку оптимум рН этого фермента лежит в области кислых значений. Было предложено использовать этот эффект для концентрации лекарственных препаратов в опухолевых тканях [3], применяя глюкурониды с агликонами, обладающими терапевтическим эффектом. О-Глюкурониды нуклеозидов ранее не были получены.

Настоящая работа посвящена синтезу О-глюкуронидного производного 6-азауридина, нуклеозида-антиметаболита, обладающего противоопухолевой активностью [4]. Предложенная нами ранее схема синтеза 5'-О-гликозилнуклеозидов основана на использовании модификации Бредерека реакции Кенигса — Кворра и состоит в конденсации О-тритиловых эфиров нуклеозидов с ацилгалогенозами в присутствии $AgClO_4$ [5].

Взаимодействие 2', 3'-ди-О-ацетил-5'-О-тритил-6-азауридина (I) [6] с метиловым эфиром 2, 3, 4-три-О-ацетил-1-бром-1-дезоксид-α-D-глюкуроновой кислоты (II) [7] в нитрометане в присутствии $AgClO_4$ привело с 38% выходом к образованию 2',3'-ди-О-ацетил-5'-О-(метил-2'',3'',4''-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилуронат)-6-азауридина (III) (см. схему), который выделяли на колонке с силикагелем. При обработке производного (III) метилатом натрия в метаноле из раствора выпадает 5'-О-(натрий-β-D-глюкопиранозилуронат)-6-азауридин, который после нейтрализации катионитом в водном растворе дает кислоту (IV), выделенную в виде гитроскопичного аморфного вещества ионообменной хроматографией на да-

уэксе 1×2 (ОН⁻). Обработкой гликозилнуклеозида (IV) водным аммиаком получали соответствующую аммониевую соль.



Масс-спектр О-ацетильного производного (III) содержит пик молекулярного иона, а также пики, соответствующие фрагментам основных частей молекулы. В спектрах ПМР соединений (III) и аммониевой соли кислоты (IV) удастся отнести протоны, принадлежащие остаткам β-азауридина, рибозы и глюкуроновой кислоты, а для производного (III) — также протоны пяти ацетильных и метильной групп (см. таблицу). Величина константы спин-спинового взаимодействия аномерного протона ($J_{1', 2'}$, 7,6 Гц) гликозида (III) указывает на β-конфигурацию дисахаридной связи.

Авторы выражают признательность сотрудникам Института химической физики АМН СССР канд. физ.-мат.н. Л. А. Сибельдиной и Н. Ф. Сепетову за участие в изучении спектров ПМР.

Экспериментальная часть

В работе использована D-глюкуроновая кислота (Fluka, Швейцария). Для ТСХ применяли силуфол UV₂₅₄. Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WH-360 при рабочей частоте 360 МГц. Масс-спектр записан на спектрометре LKB-9000 (Швеция) при непосредственном введении вещества в ионный источник, температура ионизационной камеры 140° С, энергии ионизации 70 эВ. УФ-спектры сняты на регистрирующем спектрофотометре Unicam SP-800 (Англия) в 96%-ном спирте для соединения (III) и в воде для натревой соли кислоты (IV). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin Elmer 241 (Швеция).

2',3'-Ди-О-ацетил-5'-О-(метил-2'',3'',4''-три-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилуруонат)-6-азауридин (III). Растворяли 740 мг AgClO₄ в 12 мл безводного нитрометана, добавляли 800 мг драйерита и 2 г 2',3'-ди-О-ацетил-5'-О-третил-6-азауридина (I). Реакционную смесь охлаждали до 0° С, добавляли 1,4 г метилового эфира 2,3,4-три-О-ацетил-1-бром-1-дезоксид-α-D-глюкуроновой кислоты (II) и оставляли при 20° С на 30 мин. Выпавший осадок отделяли, фильтрат упаривали, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой, разбавляли хлороформом, сушили Na₂SO₄, растворители удаляли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе четыреххлористый углерод — ацетон (2:1), снимали фракцию с R_f 0,35 (силуфол) в системе четыреххлористый углерод — ацетон, 2:3. Получали 860 мг (38%) соединения (III), $[\alpha]_D^{25} -53,7^\circ$ (с 0,8; CHCl₃), λ_{макс} 260 нм, lg ε 3,60. Масс-спектр, m/e: 645 (M⁺), 527 (M⁺—6-азауридин), 317 (M⁺—6-азауридил). Найдено, %: С 47,33; Н 4,89; N 6,82. C₂₅H₃₁O₁₇N₃. Вычислено, %: С 46,51; Н 4,84; N 6,51.

5'-О-(β-D-Глюкопиранозилуруоновая кислота)-6-азауридин (IV). Растворяли 250 мг производного (III) в 4 мл 0,25 н. раствора CH₃ONa в безводном метаноле, оставляли на 3 ч при 20° С, затем на 16 ч при 4° С. Выпавший желтый кристаллический осадок отделяли, промывали метанолом.

Спектры ПМР синтезированных соединений
Приведены δ , м.д., в скобках J , Гц

Соединение	N3-Н	C5-Н	C1'-Н C2'-Н ($J_{1',2'}$)	C3'-Н	C4'-Н	C5'a-Н C5'b-Н ($J_{5'a,5'b}$)	Растворитель (11° С)
(III)	8,97	7,54	6,18 5,52 (3,2)	5,38	4,17	4,09 3,56 (11,0)	CDCl ₃
Аммонийная соль к-ты (IV)	—	7,56	6,15 4,60	4,38	4,24	4,15 3,77 (11,0)	D ₂ O

Соединение	C1''-Н C2''-Н ($J_{1'',2''}$)	C3''-Н	C4''-Н	C5''-Н	COCH ₃	CH ₃	Растворитель (11° С)
(III)	4,56 4,95 (7,6)	5,17	3,97	5,17	2,05 2,03 2,01 1,97 1,96	3,68	CDCl ₃
Аммонийная соль к-ты (IV)	3,49 3,69	3,49	3,31	4,48	—	—	D ₂ O

Получали 140 мг натриевой соли кислоты (IV). $\lambda_{\text{макс}}$ 252 нм. Остаток растворяли в 5 мл воды, обрабатывали дауэксом 50 (H⁺), смолу отделяли, фильтрат упаривали и хроматографировали на колонке с дауэксом 1×2 (OH⁻) в градиенте концентраций NH₄HCO₃ в воде (от 0,1 до 0,3 н.). Отбирали основную фракцию (контроль по поглощению в УФ), упаривали, сушили в вакууме при 50° С. Остаток растворяли в 5 мл воды, обрабатывали дауэксом 50 (H⁺), смолу отделяли, воду удаляли в вакууме. Получали кислоту (IV) в виде аморфного гигроскопичного вещества, из которой после обработки конц. водным NH₃ и упаривания получали 100 мг аммониевой соли кислоты (IV).

ЛИТЕРАТУРА

- Connors T. A., Whisson M. E. (1966) *Nature*, 210, 866–867.
- Шапот В. С. (1975) Биохимические аспекты опухолевого роста, с. 36, «Медицина», М.
- Bicker U. (1974) *Nature*, 252, 726–727.
- Heidelberger Ch. (1973) in: *Cancer Medicine* (Holland J. F., Frei E., III, eds), pp. 768–791, Lea and Febiger, Philadelphia.
- Чкаников Н. Д., Толкачев В. Н., Преображенская М. Н. (1978) *Биоорг. химия*, 4, 1620–1626.
- Sorm F., Beranek J., Smrt J., Zemlička J. *Czech. pat.* 107.321. May 15, 1963, *Appl. Jan.*, 23, 1962; 3pp (CA 60, 3085a).
- Bollanback G. N., Long J. W., Benjamin D. G., Linqvist J. A. (1955) *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 3310–3315.

Поступила в редакцию
9.VII.1979

5'-O-(β -D-GLUCOPYRANOSYLURONATE)-6-AZAURIDINE

CHKANIKOV N. D., PREOBRAZHENSKAYA M. N.
*Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow*

A new type of nucleoside derivative – nucleoside O-glucuronate – has been synthesized. Condensation of 2',3'-di-O-acetyl-5'-O-trityl-6-azauridine with methyl (2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranosyl bromide)uronate in the presence of AgClO₄ and subsequent deblocking led to 5'-O-(β -D-glucopyranosyluronate)-6-azauridine. The compounds obtained were studied by UV, PMR spectroscopy and mass spectrometry.