



УДК 547.963.32.07

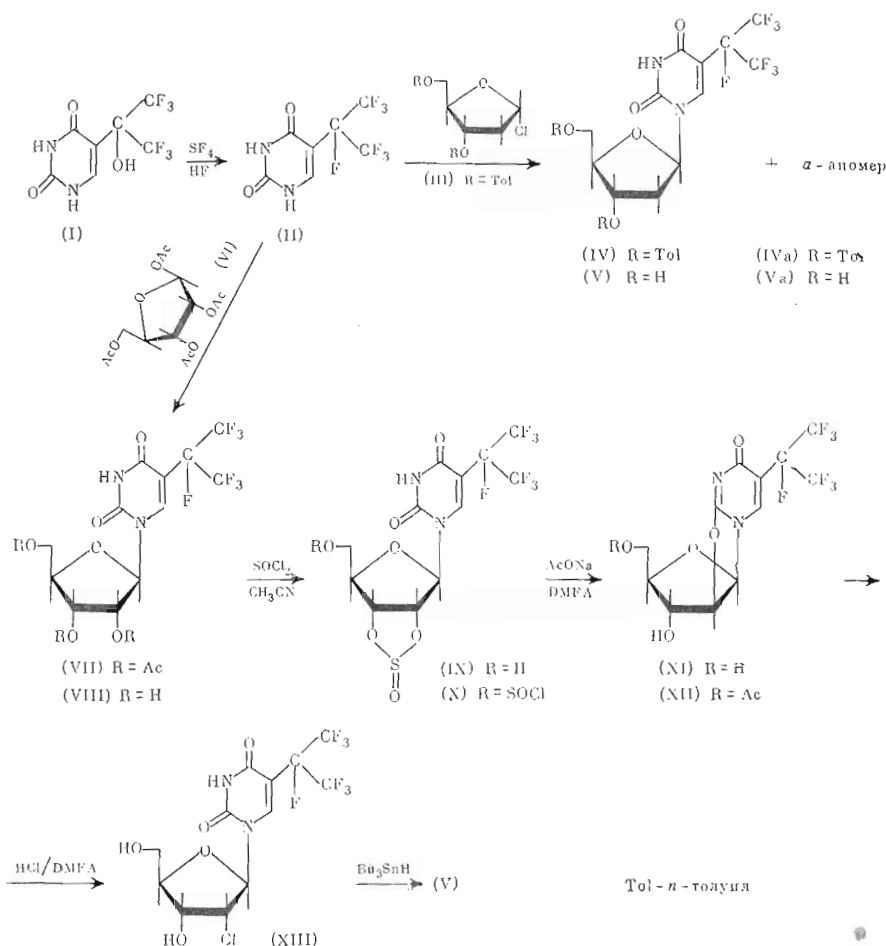
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ
5-ПЕРФТОРИЗОПРОПИЛ-2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА*Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Ярцева И. В.,
Недорезова Т. П., Ворновицкая Г. И., Преображенская М. И.**Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва**Герман Л. С., Полищук В. Р., Аветисян Э. А.**Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва*

Описан синтез аномерных 5-перфторизопропил-2'-дезоксинуридинов. Из 5-гексафтороксиизопропилурацила и четырехфтористой серы получали 5-перфторизопропилурацил, который в виде триметилсилильного производного конденсировали с 2-дезоксис-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- α -*D*-рибофуранозилхлоридом. Образовавшуюся смесь аномерных *O*-защищенных нуклеозидов дезацелировали действием метилата натрия в метаноле и с помощью хроматографии разделяли на индивидуальные аномеры, соотношение $\beta:\alpha=1:2$. β -Аномер 5-перфторизопропил-2'-дезоксинуридина синтезировали также из β -*D*-рибофуранозиды 5-перфторизопропилурацила. Последний получали триметилсилильным методом из 5-перфторизопропилурацила и 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-рибофуранозы. Переход к 2'-дезоксинуклеозиду осуществляли последовательным превращением β -*D*-рибофуранозиды 5-перфторизопропилурацила в 2',3'-сульфит, в 2,2'-*O*-ангидропроизводное и в 2'-деокси-2'-хлорнуклеозид, который восстаивали гидридом трибутиллолова в 5-перфторизопропил-2'-дезоксинуридин. При изучении влияния полученных соединений на синтез ДНК в клетках асцитной гепатомы мышей *in vitro* показано, что 5-перфторизопропил-2'-дезоксинуридин и 5-перфторизопропил-2'-хлор-2'-дезоксинуридин в концентрации 10^{-3} М тормозят включение [^{14}C]тимидина и [^3H]дезоксинуридина в ДНК на 70–90%.

Изучение метаболизма известного противоопухолевого препарата 5-фторурацила показало, что его производное — 5-фтор-2'-дезоксинуридин-5'-фосфат — ингибирует биосинтез ДНК *de novo*, подавляя активность фермента тимидилатсинтетазы. Фторсодержащий аналог тимидина 5-трифторметилуридин также является мощным ингибитором тимидилатсинтетазы и обладает противоопухолевыми и противовирусными свойствами. В исследованиях по механизму взаимодействия ингибиторов с тимидилатсинтетазой в последние годы показана, в частности, способность латентных реакционноспособных связей С—F активироваться под действием этого фермента, вследствие чего либо происходит ковалентное связывание ингибитора с ферментом, либо образуется более эффективный ингибитор [1–3]. Все это позволяет считать перспективным синтез и изучение аналогов тимидина, имеющих вместо метильной группы различные фторсодержащие заместители.

Ранее мы показали, что введение в 5-е положение пиримидинового кольца линейного фторалкильного или фторалкоксиметильного заместителя не вызывает появления у аналогов тимидина антимеритных свойств

[4]. При переходе к разветвленным заместителям антиметаболитные свойства и выраженная противовирусная активность были найдены нами у α -аномера 5-оксигексафторизопротил-2'-дезоксиринидина [5]. В связи с этим в настоящем сообщении описан синтез и приведены некоторые данные первичного биологического изучения 5-перфторизопротил-2'-дезоксиринидина (см. схему).



5-Перфторизопротилурацил (II) получен действием на 5-оксигексафторизопротилурацил (I) четырехфтористой серы в безводном HF. В спектре ^{19}F -ЯМР полученного соединения (II) имеются две группы сигналов, характерных для перфторизопротильной группы. Для получения дезоксирибозида 5-перфторизопротилурацил (II) в виде триметилсилильного производного по общепринятой схеме конденсировали с 2-деокси-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- α -*D*-рибофуранозилхлоридом (III). Образующиеся аномеры β - и α -защитные нуклеозиды (IV) и (IVa) могут быть разделены колоночной хроматографией на этой стадии либо без разделения деблокированы действием метилата натрия в метаполе и затем подвергнуты хроматографическому разделению. Соотношение аномеров β : α =1:2. В масс-спектрах соединений (V) и (Va) имеются пики молекулярных ионов M^+ 396. Положение углеводного остатка при атоме азота N1 пиримидинового цикла в синтезированных дезоксирибозидах (V) и (Va) подтверждено сохранением максимума поглощения в УФ-спектре каждого из них при переходе от pH 7 к pH 11. В спектре КД β -аномера (V) имеется положительный, а у α -аномера (Va) отрицательный максимум в

Данные спектров ПМР синтезированных соединений в $C^2H_5O^2H$
 Записаны на приборе JNM-MH-100 (Япония)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.										Константы спин-спинового взаимодействия, J , Гц				
	H-6	H-1'	H-2' (2'')	H-3'	H-4'	H-5', 5''	1'2' (2'')	2'2''	2' (2'') 3'	3'4'	4'5' (5'') и 5'5''				
(V)	8,74	6,27	2,33	4,39	4,00	3,78	6,2; 6,2								
(V) ^{1*}	8,74	6,26	2,37; 2,24	4,41	3,98	3,80; 3,73	6,2; 6,2	13,3	3,7; 6,2	3,3	2,75 2,5; 11,5				
(Va)	8,35	6,22	2,66; 2,11	4,37		3,56	7,3; 1,6	14,8							
(Va) ^{1*}	8,33	6,22	2,65; 2,16	4,36		3,58	7,3; 1,6	14,8							
(VIII) ^{2*}	8,84	5,92		4,0-4,4		3,82									
(IX) ^{3*}	8,75; 8,42	6,26; 5,97			4,2-5,8										
(XI)	8,38	6,46	5,35	4,58	4,26	3,53	5,9		<0,3	1,5					
(XII) ^{4*}	8,44	6,50	6,42	4,55	4,48	4,27; 3,97	5,5		<0,3	1,5	5,0; 3,0				
(XIII)	8,90	6,12	4,54	4,38	4,16	3,94	3,8		4,9	5,2	2,4; 1,8; 12,0				

^{1*} Спектр записан на приборе WH-360 (Bruker, ФРГ).

^{2*} Сигнал протона H-1' осложнен виртуальным взаимодействием.

^{3*} Приведены спектры двух диастереомеров.

^{4*} Присутствует также сигнал при 1,89 м.д. (OAc).

области 260 нм. Данные спектров ПМР (табл. 1) подтверждают отнесение аномеров: сигнал аномерного протона Н-1' для соединения (V) имеет вид триплета с константой спин-спинового взаимодействия $J_{1'2'}$ ($J_{1'2''}$) 7 Гц, тогда как для нуклеозида (Va) — вид квартета с $J_{1'2'}$ 1,6 и $J_{1'2''}$ 7,3 Гц. В спектре ^{19}F -ЯМР наблюдаются две характерные группы сигналов, как и для исходного производного урацила (II).

Дальнейшее изучение индивидуальных аномеров (V) и (Va) показало, что больший интерес в качестве потенциального антиметаболита представляет β -аномер (V), образующийся в меньшем количестве. В связи с этим мы попытались осуществить направленный синтез нуклеозида (V), исходя из соответствующего рибозида (VIII). Соединение (VIII) может быть превращено в 2,2'-О-ангидронуклеозид (XI). Последующее раскрытие ангидроцикла с образованием 2'-дезоксипроизводного (XIII) и превращение его в 2'-дезоксирибозид (V) не вызывает затруднений.

Для получения соединения (VIII) 5-перфторизопротилурация (II) в виде триметилсилильного производного конденсировали с 1,2,3,5-тетра-О-ацетил- β -D-рибофуранозой (VI) в дихлорэтано в присутствии SnCl_4 . Образующийся О-защитенный рибозид (VII) обрабатывали метилом натрия в метаноле и колоночной хроматографией выделяли 1- β -D-рибофуранозил-5-перфторизопротилурацил (VIII). Положение остатка рибозы в полученном соединении (VIII) при атоме азота N1 доказано, как и для дезоксирибозидов (V) и (Va), с помощью УФ-спектроскопии. Данные спектра ПМР соединения (VIII) не позволили сделать однозначное заключение о конфигурации гликозидного центра, так как сигнал аномерного протона осложнен виртуальным взаимодействием вследствие близких значений химических сдвигов протонов Н-2', Н-3' и Н-4'. В пользу β -конфигурации соединения (VIII) свидетельствует спектр КД, в котором имеется положительный максимум при 273 нм. Подтверждение β -конфигурации рибозида (VIII) получено также в ходе его дальнейших превращений. По методике, описанной для 2',3'-сульфита уридина [6], соединение (VIII) подвергали действию SOCl_2 в ацетонитриле в течение 4 ч. При этом помимо диастереомерных 2',3'-сульфитов (IX), по-видимому, образуется 5'-хлорсульфит (X), так как при последующем нагревании неочищенного продукта в DMFA с ацетатом натрия получена смесь ангидронуклеозидов (XI) и (XII), разделенная препаративной ТСХ. Образование 2,2'-О-ангидропроизводных подтверждено гипсохромным смещением максимума поглощения в УФ-спектрах соединений (XI) и (XII) по сравнению с соединением (VIII). В спектрах ПМР соединений (XI) и (XII) наблюдается характерное для 2,2'-О-ангидроуридинов отсутствие спин-спинового взаимодействия протонов Н-2' и Н-3' ($J_{2,3} \sim 0$). В спектре ангидронуклеозида (XII) имеется сигнал протонов ацетоксигруппы, которая, по-видимому, находится при С5', так как сигнал протонов Н₂-5' смещен в слабое поле по сравнению с циклонуклеозидом (XI).

Раскрытие ангидроцикла в соединениях (XI) и (XII) осуществляли действием хлористого водорода в DMFA, причем в случае соединения (XII) проводили дополнительно метанолиз для удаления ацетильной группы. Образующийся 5-перфторизопротил-2'-деокси-2'-хлоруридин (XIII) восстанавливали гидридом три-*n*-бутиллолова в бензоле в присутствии азодизобутиронитрила, в 2'-дезоксирибозид, идентичный нуклеозиду (V) по данным ТСХ и ПМР.

При изучении влияния полученных соединений на синтез ДНК в клетках асцитной гепатомы мышей *in vitro* показано, что производные (V) и (XIII) в концентрации 10^{-3} М тормозят включение [^{14}C] тимидина и [^3H] дезоксиуридина в ДНК на 70–90% (табл. 2). Определение ID_{50} подтвердило, что нуклеозиды (V) и (XIII) одинаково тормозят включение тимидина и дезоксиуридина в ДНК. В этом тесте 5-фтор-2'-дезоксинуридин в концентрации 10^{-5} М ингибирует включение дезоксиуридина в ДНК на

Влияние соединений (V) и (XIII) на включение меченых предшественников в ДНК клеток гепатомы мышей *in vitro*

Препарат	Концентрация, М	[¹⁴ C]dT	ID ₅₀ [*] , М	[³ H]dU	ID ₅₀ [*] , М
		Уд. радиоакт. ДНК, (расп./мин)/мг		Уд. радиоакт. ДНК, (расп./мин)/мг	
(V)	10 ⁻⁴	30 881±473	5,4·10 ⁻⁴	7389±822	6,0·10 ⁻⁴
	5·10 ⁻⁴	20 238±708		5781±238	
	10 ⁻³	5103±553		2267±173	
Контроль (XIII)	10 ⁻⁴	32 772±2659	6,0·10 ⁻⁴	9532±344	6,0·10 ⁻⁴
	10 ⁻⁴	137 735±214		144 993±6664	
	5·10 ⁻⁴	92 601±824		105 937±628	
Контроль	10 ⁻³	65 902±1495		70 796±3482	
		178 454±5984		192 262±1263	

* ID₅₀ — концентрация препарата, ингибирующая включение меченого предшественника в ДНК на 50%.

88% и стимулирует включение тимидина на 37%. Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что механизм цитотоксического действия соединений (V) и (XIII) отличен от такового для 5-фтор-2'-дезоксигуанидина.

Авторы выражают признательность Ю. Ю. Володину и В. Е. Шевченко за получение данных спектров КД и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Спектры ¹⁹F-ЯМР записаны на приборе «Perkin-Elmer R-32» (США), внешний стандарт — трифторуксусная кислота. Остальные приборы и методы описаны в сообщении [5].

5-Перфторизопронилаурацил (II). В стальной автоклав емкостью 50 мл помещали 6 г (0,02 моль) соединения (I) и 10 мл безводной фтористоводородной кислоты. Автоклав герметизировали, вакуумировали, конденсировали в него при охлаждении жидким азотом 12 мл SF₄ и выдерживали 1 сут при 20–22°С. После удаления газов жидкий остаток выливали на лед (~100 г), нейтрализовали КНСО₃, осадок отделяли и кристаллизовали из 40 мл смеси этанол — вода, 1 : 1. Выход соединения (II) 4,57 г (76%), т. пл. 275–276°С. УФ: λ_{max} 258 нм, ε 6200. ИК (ν, см⁻¹): 3100, 1720, 1690. ¹⁹F-ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д.): -2,0 (6F), +99,4 (1F, ³J_{FF} 5,5 Гц). Найдено, %: С 30,0; Н 1,30; N 47,13. С₇H₃F₇N₂O₂. Вычислено, %: С 30,02; Н 1,08; N 47,48.

Аномерные 5-перфторизопронил-2'-дезоксигуанидины (V) и (Va). Смесь, состоящую из 5 г (0,02 моль) соединения (II), 1,5 мг сульфата аммония и 26 мл гексаметилдисулазана, кипятили 14 ч. Избыток гексаметилдисулазана отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 15 мл сухого дихлорэтана и прибавляли 6,2 г (0,02 моль) соединения (III) и 0,25 мл SnCl₄ в 15 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20–22°С, затем промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и водой. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток наносили на колонку с силикагелем. Смесью бензол — этилацетат (5 : 1) вымывали углеводные примеси, затем смесь бензол — этилацетат (7 : 3) элюировали 1,16 г чистого β-аномера (IV) и 7,5 г смеси аномеров (IV) и (IVa). Раствор 1,16 г нуклеозида (IV) в 30 мл 0,1 н. метилата натрия в метаноле выдерживали 5 ч при 20–22°С. Реакционную смесь нейтрализовали дауэксом 50 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, фильтрат упаривали досуха. Остаток растворяли в воде и промывали петролейным эфиром (40–70°С), водный раствор упаривали в вакууме и получали 0,53 г нуклеозида (V).

Аналогично из 7,5 г смеси производных (IV) и (IVa) в 150 мл 0,1 н. метилата натрия в метаноле получали 3,2 г смеси аномерных нуклеозидов (V) и (Va), которую разделяли препаративной ТСХ в системе этилацетат — метанол, 10:1. Из верхней зоны получали дополнительно 0,33 г β -аномера (V) (общий выход 16%). УФ: λ_{max} 263 нм, ϵ 8200. ИК (ν , см^{-1}): 3430, 1700, 1680. КД: λ_{max} 270 нм, $[\theta]$ +8910. ^{19}F -ЯМР ($\text{C}^2\text{H}_5\text{O}^2\text{H}$, δ , м.д.): -2,2, +100,7. Масс-спектр, m/z : 396 (M^+), 279, 280, 281 (B , $B+H$, $B+2H$), 117 ($M-B$). Найдено, %: С 37,49; Н 3,61. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,25\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. Вычислено, %: С 37,32; Н 3,11.

Из нижней зоны получали 1,75 г α -аномера (Va) (37%). УФ: λ_{max} 264 нм, ϵ 7800. ИК (ν , см^{-1}): 3420, 1700, 1680. КД: λ_{max} 268 нм, $[\theta]$ -8830. Масс-спектр, m/z : 396 (M^+), 279, 280, 281 (B , $B+H$, $B+2H$), 117 ($M-B$). Найдено, %: С 37,02; Н 3,31; F 31,58. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,25\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$. Вычислено, %: С 37,32; Н 3,11; F 31,81.

5-Перфторизопропилуридин (VIII). К раствору триметилсилильного производного, полученного из 6 г (0,02 моль) замещенного урацила (II), в 25 мл сухого дихлорэтана прибавляли 5,68 г (0,02 моль) соединения (VI) и 0,6 мл SnCl_4 в 25 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20–22° С, затем последовательно промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток растирали со спиртом, получали 7,8 г хроматографически однородного нуклеозида (VII), который растворяли в 125 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле и выдерживали 3 ч при 20–22° С. Реакционную смесь обрабатывали дауксом 50 (H^+) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, промывали метанолом, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе этилацетат — метанол, 20:1, и получали 3,1 г (52%) соединения (VIII). УФ: λ_{max} 264 нм, ϵ 9900; ИК (ν , см^{-1}): 3480, 1760, 1690. КД: λ_{max} 275 нм, $[\theta]$ +7520. ^{19}F -ЯМР ($\text{C}^2\text{H}_5\text{O}^2\text{H}$, δ , м.д.): -2,2, +100,7. Найдено, %: F 31,60. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: F 32,26.

2',3'-О-Сульфинил-5-перфторизопропилуридин (IX). К раствору 0,1 мл (0,4 ммоль) хлористого тионила в 10 мл сухого ацетонитрила прибавляли 0,14 г (0,34 ммоль) соединения (VIII) и перемешивали 4 ч при 20–22° С. Затем прибавляли 0,04 мл воды и упаривали в вакууме. Полученный таким образом сульфит (IX) без окончательной очистки использовали на следующей стадии. Для получения аналитически чистого образца остаток после высушивания в вакууме хроматографировали на пластинках с силикагелем в системе этилацетат — метанол, 20:1, и получали 0,06 г (40%) соединения (IX). ИК (ν , см^{-1}): 3350, 1710. Найдено, %: S 6,98. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: S 6,98.

2,2'-Ангидро-1- β -D-арабинофуранозил-5-перфторизопропилурацил (XI) и 2,2'-ангидро-1-(5-О-ацетил- β -D-арабинофуранозил)-5-перфторизопропилурацил (XII). К раствору 1,15 г неочищенного сульфита (IX) в 50 мл DMFA прибавляли 0,93 г ацетата натрия и нагревали 4 ч при 80° С. Осадок отделяли, растворитель упаривали в вакууме, остаток разделяли препаративной ТСХ в системе хлороформ — метанол, 20:1. Из верхней зоны получали 0,24 г (22%) соединения (XII). УФ: λ_{max} 253 нм, ϵ 5400. ИК (ν , см^{-1}): 3400, 1735, 1670, 1640.

Из нижней зоны получали 0,15 г (15%) соединения (XI). УФ: λ_{max} 253 нм, ϵ 5800. ИК (ν , см^{-1}): 3400, 1670, 1630.

2'-Дезокси-2'-хлор-5-перфторизопропилуридин (XIII). К 5 мл 1 М раствора хлористого водорода в DMFA прибавляли 0,2 г (0,42 ммоль) соединения (XII) и нагревали 1 ч при 100° С. По охлаждении реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты упаривали в вакууме, остаток (0,2 г) растворяли в 10 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле и выдерживали 2 ч при 20–22° С. После обработки дауксом 50 (H^+) растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе хлороформ —

метанол, 4:1, и получали 0,06 г (33%) нуклеозида (XIII). УФ: λ_{max} 262 нм, ϵ 9000. ИК (ν , см^{-1}): 3480, 1700. ^{19}F -ЯМР ($\text{C}^2\text{H}_3\text{O}^2\text{H}$, δ , м.д.): -2,4, +100,7. Найдено, %: С 33,90; Н 3,27; F 29,1; Cl 7,91. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_7\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 33,47; Н 2,58; F 30,88; Cl 8,23.

5-Перфторизопропил-2'-дезоксинуридин (V). Смесь, состоящую из 0,4 г (0,93 ммоль) соединения (XIII), 0,84 г (2,9 ммоль) гидрида три-*n*-бутил-олова, 0,01 азодиэзобутиронитрила и 8 мл сухого бензола, кипятили 1,5 ч при перемешивании. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме, к остатку прибавляли 10 мл петролейного эфира (40–70°С), осадок отделяли, фильтрат упаривали в вакууме и хроматографировали на пластинках с силикагелем в системе этилацетат – метанол, 20:1, и получали 0,15 г (41%) дезоксирибозида, идентичного, по данным ТСХ и ПМР, нуклеозиду (V), полученному, как указано выше, из соединений (II) и (III).

Опыты с асцитной гепатомой проводили на мышах линии СЗНА по методике [5] с использованием [^{14}C]dThd («Изотоп») и [^3H]dUrd (Pargue – UVVVR СССР).

ЛИТЕРАТУРА

1. Santi D. V., Sakai T. T. Thymidylate synthetase model studies of inhibition by 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridylic acid.— *Biochemistry*, 1971, v. 10, № 19, p. 3598–3607.
2. Sakai T. T., Santi D. V. Hydrolysis of hydroxybenzotrifluorides and fluorinated uracil derivatives. A general mechanism for carbon-fluorine bond labilization.— *J. Med. Chem.*, 1973, v. 16, № 10, p. 1079–1084.
3. Wataya Y., Matsuda A., Santi D. V., Bergstrom D. E., Ruth J. L. Trans-5-(3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2'-deoxyuridylylate: a mechanism-based inhibitor of thymidylate synthetase.— *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 4, p. 339–340.
4. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Ворновицкая Г. И., Добрынин Я. В., Николаева Т. Г., Иванова Т. П., Ярцева И. В., Преображенская М. И. Синтез и изучение 5-полифторалкил- и 5-полифторалкоксиметил-2'-дезоксипримидиновых нуклеозидов.— *Биоорганик. химия*, 1979, т. 5, № 1, с. 41–46.
5. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Недорезова Т. П., Ворновицкая Г. И., Преображенская М. И., Аветисян Э. А., Герман Л. С., Полищук В. Р., Чекунова Э. В., Бектемиров О. Г., Анджапаридзе О. Г. Синтез аномерных 5-(2-оксигексафторизопропил)-2'-дезоксинуридинов и изучение их антиметаболитных и противовирусных свойств.— *Биоорганик. химия*, 1981, т. 7, № 7, с. 1047–1053.
6. Sowa T., Tsunoda K. The convenient synthesis of anhydronucleosides via the 2',3'-O-sulfinate of pyrimidine nucleosides as the active intermediates.— *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1975, v. 48, № 2, p. 505–507.

Поступила в редакцию
12.V.1981

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF 5-PERFLUOROISOPROPYL-2'-DEOXYURIDINE

MELNIK S. Ya., BAKHMEDOVA A. A., YARTSEVA I. V.,
NEDOREZOVA T. P., VORNOVITSKAYA G. I., PREOBRAZHENSKAYA M. N.,
GERMAN L. S., POLYSHCHUK V. R., AVETISYAN E. A.

All-Union Cancer Research Cent.r., Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow; A. N. Nesmeyanov Institute of Organo Element
Compounds, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Synthesis of anomeric 5-perfluoroisopropyl-2'-deoxyuridines is described. 5-Perfluoroisopropyluracil obtained from 5-hexafluorohydroxyisopropyluracil and SF_4 interacted in the form of trimethylsilyl derivative with 2-deoxy-3,5-di-*O*-*p*-toluoyl- α -*D*-ribofuranocycl chloride to give a mixture of anomeric *O*-substituted nucleosides. Deacylation of this mixture and subsequent separation gave individual anomers in the ratio $\beta:\alpha=1:2$. The β -anomer of 5-perfluoroisopropyl-2'-deoxyuridine was also synthesized from 5-perfluoroisopropyl β -*D*-ribofuranoside which was obtained by silyl method from 5-fluoroisopropyluracil and 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-ribofuranose. Through a series of successive conversions of 5-perfluoroisopropyl- β -*D*-ribofuranoside into 2',3'-*O*-sulfit and then to 2,2'-*O*-anhydroderivative, 2'-chloro-2'-deoxynucleoside was obtained. The latter was reduced with tributyltin hydride to 5-perfluoroisopropyl-2'-deoxyuridine. The investigation of the effects of the above compounds on DNA synthesis in mouse ascite hepatoma cells in vitro revealed that 5-perfluoroisopropyl-2'-deoxyuridine and its 2'-chloro analog at a concentration of 10^{-3} inhibited [^{14}C]dT and [^3H]dU incorporation into DNA by 70-90%.