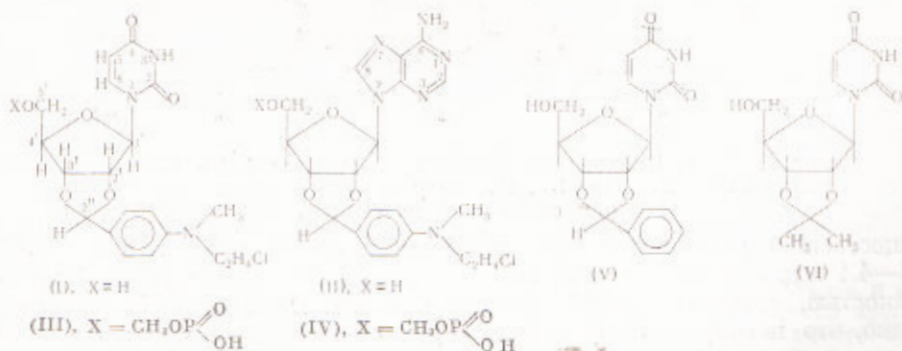


А. М. БЕЛИКОВА, Н. И. ГРИНЕВА, В. Ф. ЗАРЫТОВА,
Г. Н. КАБАШЕВА, член-корреспондент АН СССР Д. Г. КНОРРЕ

**КОНФИГУРАЦИЯ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОНФОРМАЦИИ
БЕНЗИЛИДЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ
И НУКЛЕОТИДОВ**

Ацетали, производные 4-(N-2-хлорэтил-N-метиламино)-бензальдегида и нуклеотидов, в том числе олигонуклеотидов, полученные нами ранее (1-3), способны алкилировать нуклеиновые кислоты (4). Эти производные образуются в форме изомеров с разной конфигурацией заместителей в C^{2'} диоксоланового цикла. Можно ожидать, что способность таких реагентов алкилировать полинуклеотиды будет зависеть от конфигурации реагентов, определяющей пространственную ориентацию N-2-хлорэтил-N-метиламиногруппы, особенно в случае олигонуклеотидных производных, потенциально способных к сильным межмолекулярным взаимодействиям с комплементарным участком алкилируемой полинуклеотидной цепи.



В настоящей работе для определения конфигурации, а также для получения некоторых сведений о конформации 2',3'-O-[4-(N-2-хлорэтил-N-метиламино)]-бензилиденовых производных уридина (I), аденозина (II) и их 5'-метилфосфатов (III и IV) мы использовали спектры п.м.р. и кругового дихроизма (к.д.).

Соединения были получены: I и III по (1, 2), II и IV аналогично, V — по (5), VI по (6). 2-[4-(N-2-хлорэтил-N-метиламино)-фенил]-диоксолан (VII) получен из 4-(N-2-хлорэтил-N-метиламино)-бензальдегида и этиленгликоля в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии хлористого водорода и 2,2-диметоксипропана. Синтез II, IV и VII будет опубликован отдельно. Спектры п.м.р. снимались на спектрометре я.м.р. «Varian H-100» (США), спектры к.д. — на дихрографе CD-185 фирмы «Roussel — Jouan» (Франция).

В спектрах п.м.р. VI и 2,3'-O-бензилиденовых производных I, III, V в ДМФ (рис. 1) сигналы в интервале τ 4,2—4,5 м.д., соответствующие по интегральным интенсивностям одному протону, отнесены нами к протону H³ кольца урацила, в отличие от работы (7), где сигналы в этом же интервале τ в спектре V в ДМФ отнесены к протону H^{2'} в цис- и транс-

конфигурациях. Правильность нашего отнесения подтверждается двойным резонансом: при наложении сильного радиочастотного поля по положению сигнала H^9 с τ 2,11 м.д., дублет 4,31—4,40 м.д. превращается в синглет. Сигналы в области τ 2,5—3,3 м.д. отнесены к протонам бензольного кольца. Отнесение сигналов протонов рибозы сделано, исходя из известного относительного расположения химических сдвигов протонов в производных нуклеотидов (⁹, ⁸), а также соответствия наблюдаемых мультиплетностей сигналов расщеплению на соседних протонах.

Сравнение спектров п.м.р. VI и бензилиденовых производных I, II и V (рис. 1) показывает, что у бензилиденовых производных наблюдается

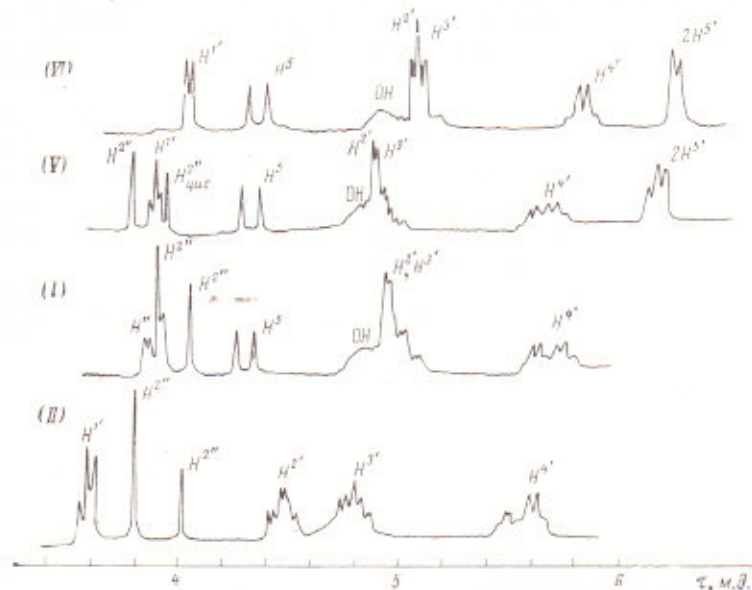


Рис. 1. Спектры п.м.р. производных нуклеотидов в ДМФ. Концентрация 10%—20%. $t = 30^\circ$. Цифры у кривых соответствуют номерам соединений на схеме 1

существенное усложнение всех сигналов протонов рибозы, а в области 3,8—4,1 м.д. появляются дополнительные сигналы с интегральной интенсивностью, соответствующей одному протону. В спектре II отчетливо видно, что новому протону отвечает два сигнала. В спектрах I и V эти сигналы частично перекрываются с сигналами $H^{1'}$. Дополнительные сигналы отнесены нами к $H^{2''}$. Наличие двух сигналов $H^{2''}$, а также существенное усложнение сигналов протонов рибозы и раздвоение сигналов ароматических протонов, говорит о том, что во всех случаях мы имеем дело со смесью цис- и транс-изомеров. Согласно (¹⁰⁻¹²), сигналы в сильном поле мы отнесли к $H^{2''}$ в цис- (τ 4,1 м.д.), а сигналы в слабом поле — к $H^{2''}$ в транс-конфигурациях (τ 3,8 м.д.). По интегральным интенсивностям сигналов этих протонов содержание цис и транс-изомеров в I равно 1:1, во II — 1,0:1,7.

Известно, что фенольная группа, как объемный заместитель, занимает предпочтительное экваториальное положение. Это предполагается также и для 2-фенилдиоксолановых производных (¹¹). Химический сдвиг $H^{2''}$ в 2-фенил-1,3-диоксолане τ 4,66 м.д. (в диоксане) (¹¹). В бензилиденовом производном 3,4-диокситетрагидрофурана (¹²) $H^{2''}$ отвечают сигналы τ 4,36 и 4,67 м.д., т. е. наличие тетрагидрофуранового кольца незначительно влияет на положение цис-протона $H^{2''}$. Это позволяет считать, что наблюдаемое в ДМФ смещение сигнала $H^{2''}$ в слабое поле от 4,41 м.д. в VII до 3,84—4,1 м.д. в I—V не связано с влиянием тетрагидрофуранового кольца рибозы.

С другой стороны, это смещение на 0,3 м.д. не может быть объяснено влиянием гетероциклических колец, так как на расстоянии 6—7 Å влияние заведомо более анизотропного бензольного кольца может вызвать максимальное смещение в слабое поле на 0,1 м.д. (13). Наблюдаемое смещение близко расстоянию в 1 м.д. между экваториальным и аксиальным протонами Н^{2''} в диоксановых и диоксолановых производных (14). Можно предположить, что в нашем случае протон Н^{2''} занимает экваториальное, а заместитель — аксиальное положение. Это в принципе возможно при наличии внутримолекулярных взаимодействий бензольного кольца с кольцом урацила или аденина как в цис-, так и в транс-конфигурациях.

О наличии таких взаимодействий свидетельствует появление двойного эффекта Коттона (д.э.К) для длинноволнового $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода в спектрах к.д. исследуемых соединений I—V (рис. 2 А, Б). Из спектра к.д. VI видно, что появление диоксоланового цикла само по себе не меняет вида и положения дихроничной полосы этого перехода в урациле (рис. 2 А).

Для динуклеотидов д.э.К изучен достаточно хорошо. Причиной его является диполь-дипольное взаимодействие электрических и магнитных моментов переходов в основаниях, находящихся в «стекинге» (15).

В соединениях I—V расстояние между гетероциклическим основанием и бензольным кольцом в среднем в полтора—два раза больше, чем расстояние между основаниями в динуклеотидном «стекинге». Кроме того, в динуклеотидах длинноволновые $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходы в основаниях являются оптически активными. В бензилиденных же хромофорах

I—V длинноволновая полоса поглощения не активна. Это подтверждается исчезновением дихроизма при обработке III гидросиламинов в условиях, приводящих к разрушению урацильного кольца (16) и превращению III в 5'-метилфосфат 2',3'-О-бензилиденрибозилмочевины.

Однако взаимодействие дипольных моментов бензольного и гетероциклического колец может привести к асимметричному возмущению симметричного бензольного хромофора и индуцировать в нем оптическую активность (17). С другой стороны, такое взаимодействие должно способствовать сближению колец и стабилизировать конформацию диоксоланового цикла, при которой бензольное кольцо находится в аксиальном положении. В этом случае диполь-дипольное взаимодействие моментов переходов в кольцах, сближенных до 5—6 Å, приведет к д.э.К., что и наблюдается в соединениях I—V.

О наличии диполь-дипольных взаимодействий можно судить по дан-

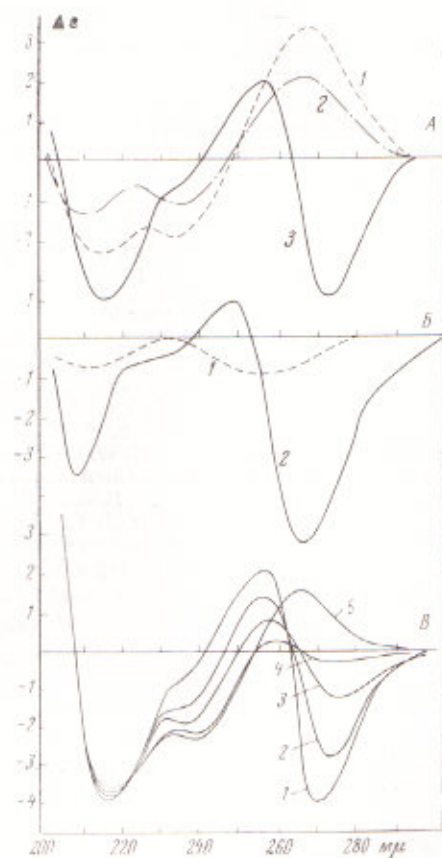


Рис. 2. Спектры к.д. нуклеотидов и их производных в воде. Измерения проводились в 1-сантиметровой кювете при 20°. Концентрация $1 \cdot 10^{-4}$ М. А — уридин-5'-метилфосфат (1), VI (2), III (3). Б — аденозин-5'-метилфосфат (1), IV (2). В — III при $t = 6^\circ$ (1), $t = 40^\circ$ (2), $t = 69^\circ$ (3), $t = 78^\circ$ (4), $t = 82^\circ$ (5).

ным температурной зависимости, полученной для III (рис. 2B). В интервале 6—78° происходит значительное уменьшение силы вращения д.э.к., а при 82° — кривая к.д. близка к к.д. VI. При охлаждении эффект восстанавливается. Изменения в спектрах к.д. мы связываем с разрушением взаимодействия между кольцами, что приводит, вероятно, к перемещению бензольного кольца в экваториальное положение. При такой ориентации расстояние между кольцами оказывается порядка 8—9 Å и д.э.к. не наблюдается.

†
Новосибирский институт органической химии
Сибирского отделения Академии наук СССР

Поступило
15 VII 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. М. Беликова, Н. И. Гринева, Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1966, № 3.
² Н. И. Гринева, В. Ф. Зарытова, Д. Г. Кнорре, ЖОХ, 40, 215 (1970). ³ В. Ф. Зарытова, Н. И. Соколова и др., Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1968, № 6, 102.
⁴ В. В. Власов, Н. И. Гринева и др., Мол. биол., 4, 201 (1970). ⁵ D. Lipkin, V. Phillips, H. Hunter, Tetrahedron Letters, № 21 (1959). ⁶ A. Hampton, J. C. Fratantoni et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5481 (1965). ⁷ N. Baggett, A. V. Foster et al., Chem. and Ind., 1965, 136. ⁸ M. Smith, J. Mol. Spectroscopy, 28, 70 (1968). ⁹ J. Zemlička, F. Sorm, Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 32, 576 (1967). ¹⁰ Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков и др., Химия углеводов, Л., 1967, стр. 181. ¹¹ N. Baggett, K. W. Buck et al., J. Chem. Soc., 1965, 3394. ¹² N. Baggett, H. W. Buck et al., J. Chem. Soc., 1965, 3401. ¹³ C. E. Johnson, F. A. Bovey, J. Chem. Phys., 29, 1012 (1958). ¹⁴ Ю. Ю. Самитов, Р. М. Аминова, ЖСХ, 5, 207 (1964). ¹⁵ J. Vrams, J. C. Maurizot, A. M. Michelson, J. Mol. Biol., 23, 601 (1967). ¹⁶ Н. К. Кочетков, Э. И. Будовский, Н. А. Симуква, Биохимия, 27, 519 (1962). ¹⁷ П. Краббе, В сборн. Избранные проблемы стереохимии, М., 1970, стр. 161.