

УДК 547.455.+623'233.1

ХИМИЯ

З. С. ДУБИНКИНА, Э. М. КАЗЬМИНА, Б. Н. СТЕПАНЕНКО

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ 1- β -D-КСИЛОФУРАНОЗИЛУРАЦИЛА

(Представлено академиком А. Н. Опариным 28 VI 1971)

Биохимические данные о противовирусной активности аналогов уридина с несомненностью указывают на необходимость значительно более широкого использования в экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций новых неприродных аналогов и стереоизомеров уридина. Прогресс этих исследований лимитируется сравнительно ограниченным числом известных аналогов. Целесообразен химический синтез новых нуклеозидов, модифицированных не только по гетероциклическому компоненту (остатку урацила), но и по рибозной части молекулы. Работая в этом направлении, мы впервые синтезировали новые аналоги и стереоизомеры уридина (1- β -D-ксилофуранозил-5-бром урацил и 1- β -D-ксилофуранозил-5-иод урацил) путем галогенирования свободного 1- β -D-ксилофуранозилурацила и полным синтезом, исходя из D-ксилозы и 5-галогенурацилов.

Для получения 1- β -D-ксилофуранозилурацила и его 5-галогенпроизводных мы воспользовались силильным методом, разработанным Нишимурой с сотрудниками ⁽¹⁾ и Виттенбургом ⁽²⁾ для получения пиримидиновых нуклеозидов. Бистриметилсилилурацил был получен из урацила как по методу Биркофера действием триметилхлорсилана ^(1, 3), так и с использованием гексаметилдисилазана ^(4, 5). Бистриметилсилил-5-бром урацил и бистриметилсилил-5-иод урацил были получены из соответствующих пиримидиновых оснований и гексаметилдисилазана.

Конденсация бистриметилсилилурацила и три-О-бензоил- α -D-ксилофуранозилхлорида осуществлялась двумя методами: а) нагревание в бензоле в присутствии эквимолекулярных количеств бромида ртути и окиси ртути, б) конденсация в течение 40 мин. в отсутствие растворителей при 190°. Лучшие результаты (выход 77%) и более чистый продукт были получены по методу б).

Конденсация бистриметилсилил-5-бром урацила и бистриметил-5-иод урацила с три-О-бензоил- α -D-ксилофуранозилхлоридом проводилась по методу а. Трибензоат 1- β -D-ксилофуранозил-5-бром урацила получали также методом ртутных солей ⁽⁵⁾. Метод ртутных солей заключается в нагревании монортути-5-бром урацила и галогенозы в кипящем толуоле в течение полутора часов. Дебензоилирование трибензоатов β -D-ксилофуранозилурацила и его 5-галогенопроизводных проведено метилатом натрия в абсолютном метаноле. β -D-ксилофуранозил-5-бром урацил был получен также бромированием исходного β -D-ксилофуранозилурацила ⁽⁷⁾, β -D-ксилофуранозил-5-иод урацил получали из исходного нуклеозида иодированием по методу Прусофа ^(8, 9).

Три - О - бензоил - α , β - D - ксилофуранозилхлорид (I). 150 мл абсолютного эфира насыщали хлористым водородом при 0°. В этот раствор внесли 5,05 г (10 ммол.) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- α -D-ксилофуранозы ⁽¹⁰⁾. Последний при взбалтывании растворяется. Раствор был оставлен при температуре 3—5° на 5—7 дней. Затем растворитель отгоня-

ли в вакууме (температура бани не превышала 15°), оставшийся сироп растворяли в 30 мл безводного бензола. Растворитель снова отгоняли при пониженном давлении и этот процесс повторяли трижды.

Б и с т р и м е т и л с и л и л у р а ц и л (II). А. К суспензии 11,3 г урацила и 21 г триметилхлорсилана в 100 мл сухого диоксана добавляли каплями при энергичном взбалтывании раствор 19,5 г триэтиламина в диоксане с предохранением от влаги воздуха при комнатной температуре. После добавления раствора триэтиламина в диоксане взбалтывание продолжали в течение 7 час. Осажденную соль триэтиламина и урацил отфильтровывали, осадок промывали диоксаном. Фильтрат и промывные жидкости собирали, растворитель удаляли в вакууме. Оставшееся масло перегоняли при пониженном давлении. Выход количественный. Т. кип. 112—116° (12 мм рт. ст.).

Б. 1,12 г (10 ммол.) урацила нагревали с 6 мл гексаметилдисилазана 11 час. при 150—160° с предохранением от влаги. После сильного выделения аммиака происходит быстрое растворение. После отгонки избытка гексаметилдисилазана в вакууме, маслообразный остаток растворяли в бензоле, фильтровали и вновь выпаривали в вакууме при 80°.

В. Смесь урацила 1,12 г, гексаметилдисилазана 6 мл, триметилхлорсилана 0,1 мл нагревали до тех пор пока не был получен раствор (1 час). Масло перегоняли при пониженном давлении. Выход количественный. Т. кип. 100° (6 мм рт. ст.).

Б и с т р и м е т и л с и л и л - 5 - б р о м у р а ц и л (III). 1,9 г (10 ммол.) 5-бром урацила нагревали с 0,5 мл абсолютного формамида и 6 мл гексаметилдисилазана при температуре 150—160° с предохранением от влаги. После растворения нагревали 11 час., затем отгоняли в вакууме. Выход количественный. Т. кип. 111—112° (5 мм рт. ст.).

Б и с т р и м е т и л с и л и л - 5 - н о д у р а ц и л (IV) был получен из 5-нодурцила по методу В. Т. кип. 90—92° (9 мм рт. ст.). Выход количественный.

М о н о р т у т ь - 5 - б р о м у р а ц и л (V). 6,37 г (20 ммол.) ацетата ртути растворяли при нагревании в 120 мл метанола и при энергичном перемешивании добавляли горячий раствор 3,82 г (20 ммол.) 5-бром урацила в 180 мл воды. Смесь охлаждали до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 12 час. Осадок освобождали от следов воды и метанола азеотропной дистилляцией с толуолом. Продукт высушивали в сушильном шкафу при 70° до отсутствия запаха толуола. Выход 90%. Результаты элементарного анализа подтвердили брутто-формулу $C_4H_4O_2N_2HgBr$.

1 - (2',3',5' - т р и - О - б е н з о и л - β - D - к с и л о ф у р а н о з и л) - у р а ц и л (VI). А. Раствор 10 ммол. I и 10 ммол. II в 20 мл абсолютного бензола смешали с суспензией (азеотропно высушенной) 2,5 г окиси ртути и 2,5 г бромида ртути. С предохранением от влаги нагревали 4 часа при 110°. После окончания реакции фильтровали от ртутных солей, промывали небольшим количеством метанола, большим избытком хлороформа и фильтрат экстрагировали насыщенным раствором хлорида натрия, 10% раствором подида калия, промывали насыщенным раствором соды и водой. После высушивания органического раствора над сульфатом магния его фильтровали, выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в абсолютном бензоле (10—15 мл), затем при сильном взбалтывании смешивали со 100 мл петroleйного эфира (20—50°) и фильтровали после короткого стояния. Выход 62,9%.

Б. К 10 ммол. сиропа I прибавляли раствор 10 ммол. II в 50 мл абсолютного бензола. После отгонки растворителей при пониженном давлении оставшийся сироп нагревали для проведения конденсации на масляной бане при 190° в течение 40 мин. После охлаждения реакционную смесь обрабатывали водным этанолом и растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 80 мл горячего бензола, фильтровали.

Фильтрат после стояния на холоду в течение ночи дает 2,35 г 1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-D-ксилофуранозил)-урацила. Маточный раствор упаривали, из полученного сиропа после растирания со спиртом получили дополнительно 1,95 г продукта. Выход 73%. После перекристаллизации из спирта получили продукт с температурой плавления 112—118° со вспениванием. Элементарный анализ подтвердил брутто-формулу $C_{30}H_{24}N_2O_9$.

1-(2',3',5'-три-О-бензоил-β-D-ксилофуранозил)-5-бром урацил (VII). А. VII получили, как и VI, по методу А. Выход 35,7%. Т. пл. 184—186° после перекристаллизации из этанола.

Б. Суспензию 1,47 г (0,003 моля) V в сухом толуоле высушивали азеотропной отгонкой примерно $\frac{1}{3}$ объема толуола. К горячей взбалтываемой смеси добавляли бензольный раствор I. Смесь кипятили, она становилась почти гомогенной. Перемешивание и нагревание продолжали в течение 1,5 час., после чего раствор фильтровали. Фильтрат обрабатывали петролейным эфиром до прекращения осаждения белой массы. Петролейный эфир декантировали и отбрасывали. Остаток растворяли в хлороформе, фильтровали. Фильтрат промывали последовательно 30% водным раствором иодида калия и водой, высушивали сульфатом магния. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, получали сироп, к которому добавляли петролейный эфир до начинающегося помутнения. Выход 40,5%. Результаты элементарного анализа подтвердили брутто-формулу $C_{30}H_{23}N_2O_9Br$. При определении температуры плавления смешанной пробы препарата, полученного силильным и ртутным методами, депрессии не наблюдалось.

1-(2',3',5'-три-О-бензоил-β-D-ксилофуранозил)-5-иодурацил (VIII) получили, как и VI, по методу А. Выход 43%. Т. пл. 175,5—176,5°. Элементарный анализ подтвердил брутто-формулу $C_{30}H_{23}N_2O_9Br$.

1-β-D-ксилофуранозилурацил (IX). К суспензии 0,6 г VI в 13,5 мл абсолютного метанола добавили 1,5 мл 0,6 N раствора метилата натрия в метаноле. Раствор осторожно нагревали на водяной бане в течение 1 часа с предохранением от влаги. После охлаждения к раствору добавили 2 мл воды, затем удалили ионы натрия из реакционной смеси при обработке Дауэкс-50 (H⁺-форма) до нейтральной реакции раствора. Смолу отфильтровывали, раствор выпаривали в вакууме. Твердый остаток растворяли в воде и выпаривали до тех пор, пока не исчез запах метилбензоата. Выход 73%, т. пл. 161—162°. Элементарный анализ подтвердил брутто-формулу $C_9H_{12}O_6N_2$.

1-β-D-ксилофуранозил-5-бром урацил (X). А. Бромирование IX. К 0,5 г 1-β-D-ксилофуранозилурацила добавили бромную воду до появления желтого окрашивания, избыток брома удаляли током воздуха через раствор и растворитель удаляли лиофилизацией. К сухому остатку добавляли абсолютный спирт, кристаллизация началась уже на холоду. Выход 35%; т. пл. 188—189°. Результаты элементарного анализа подтвердили брутто-формулу $C_9H_{11}O_6N_2Br$.

Б. Дебензоилирование VII проводили метилатом натрия, как и VI. Суспензию VII в метаноле, к которому добавлен метанольный раствор метилата натрия, оставили на неделю при комнатной температуре. Выход 20%. При определении температуры плавления смешанной пробы препаратов, полученных разными методами, депрессии не наблюдалось.

1-β-D-ксилофуранозил-5-иодурацил (XI). А. Иодирование IX. Смесь IX (0,4 г), пода (0,6 г), хлороформа (2 мл), 1 N азотной кислоты (4 мл) нагревали на водяной бане в течение 2 час. После охлаждения реакционной смеси выпадает осадок 1-β-D-ксилофуранозил-5-иодурацила (XI), который отмывали эфиром от непрореагировавшего пода. После перекристаллизации из спирта получили XI с т. пл. 202—203°. Выход 63,3%. Результаты элементарного анализа подтвердили брутто-формулу $C_9H_{11}O_6N_2Br$.

Б. Дебензоилирование VIII проводили, как и VII. Выход 59%. При определении температуры плавления смешанной пробы, полученного иодированием и силильным методом, температурной депрессии не наблюдали.

Институт биохимии им. А. Н. Баха
Академии наук СССР
Москва

Поступило
4 VI 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ T. Nishimura, J. Iwai, Chem. Pharm. Bull. Japan, **12**, 257 (1964). ² E. Wittenburg, Zs. Chem., **4**, 303 (1964). ³ L. Birkofer, H. P. Kuhlman, A. Ritter, Chem. Ber., **97**, 934 (1964). ⁴ E. Wittenburg, Chem. Ber., **99**, 2380 (1966). ⁵ M. Hoffer, R. Duschinsky et al., J. Am. Chem. Soc., **81**, 4112 (1959). ⁶ Leon Goodman, G. L. Tong, J. Heterocycl. Chem., **3**, 226 (1966). ⁷ T. K. Fukuhara, D. W. Visser, J. Biol. Chem., **190**, 95 (1951). ⁸ W. H. Prusoff, W. L. Holmes, A. D. Welch, Cancer Res., **13**, 221 (1953). ⁹ W. H. Prusoff, Biochim. et biophys. acta, **32**, 295 (1959). ¹⁰ Б. Н. Степаненко, Э. М. Казымппа, ДАН, **180**, № 4, 882 (1968).