

УДК 547.963.3

ХИМИЯ

В. Н. НЕЗАВИБАТЬКО, Л. Н. НИКОЛЕНКО, Т. И. ЗУБАРЕВА,
М. Н. СЕМЕНОВА

АЗИДЫ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ — РЕАГЕНТ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО АЦИЛИРОВАНИЯ НУКЛЕОЗИДОВ

(Представлено академиком А. П. Александровым 31 VIII 1972)

Одна из центральных задач химии нуклеиновых кислот — развитие методов, позволяющих различать вторичные гидроксильные группы 2',3'-дис-диольной группировки (¹). С одной стороны, такие методы обеспечивают прямое получение необходимых промежуточных продуктов, а с другой — помогают понять различия в реакционной способности функциональных групп этих важных природных соединений в разных, в том числе и биологических, условиях. Известно, что в абсолютных растворителях электрофильные агенты реагируют с 2'-оксигруппой примерно в 2 раза быстрее, чем с 3'-ОН (²). Однако факт преобладающей реакционной способности первичной 5'-оксигруппы над вторичными в положениях 2' и 3' длительное время не вызывал сомнений. Недавно было показано, что в водно-органическом растворе при pH ≥ 8 ангидрид бензойной кислоты бензоилирует аденозин (А) и уридин (У) по 2',3'-дис-диольной группировке (³), что указывает на решающее влияние среды на направление реакции. Предмет данного сообщения — реакция азидов карбоновых кислот с нуклеозидами в подобных условиях.

Азиды известны как высокоспецифичные ацилирующие реагенты для аминогруппы, что обусловило их широкое применение в синтезе пептидов. С алкоголями они образуют сложные эфиры, но в водно-спиртовом растворе при щелочных значениях pH гидролизуются до исходной кислоты (⁴) и только фенолы могут быть ацилированы в этих условиях. Кроме того, известно, что азиды ароматических карбоновых кислот в абсолютном пиридине представляют собой весьма селективное ацилирующее средство для экзоциклической аминогруппы цитидина (⁵). Поэтому образование с высоким выходом 2'(3')-моно- и 2',3'-ди-О-бензоил-нуклеозидов при взаимодействии бензазида с А и У в водно-спиртовом растворе при щелочных значениях pH и пониженной температуре было в значительной степени неожиданным. При этом, в отличие от реакции с бензойным ангидридом, полностью отсутствуют 2',3',5'-три-О-бензоил-нуклеозиды и 5'-О-бензоил-У. Если же реакцию проводить при комнатной температуре, то единственным продуктом будет соответствующее дизамещенное. Аналогичные результаты получены с азидом *n*-нитробензойной и анисовой кислот. Выход продуктов в значительной степени зависит от pH среды, а также от природы кислоты.

Представлялось весьма интересным распространить этот метод на получение аминоацильных производных нуклеозидов, имеющих большое значение в биологических системах (⁶). Оказалось, что реакция азидов N-карбобензоксипропионата (КБЗ) аминокислот с А протекает достаточно эффективно с образованием моно- и ди-О-(N-КБЗ-аминоацил)-А. Общий выход и соотношение продуктов реакции сильно зависят от величины pH, температуры реакции и избытка азиды. Так, сравнительно низкий выход 2'(3')-О-(КБЗ-триптофанил)-А и отсутствие заметных количеств дипроизводного можно, по-видимому, объяснить разложением азиды при выбранной методике его получения.

Ацилирование нуклеозидов азидами ароматических карбоновых кислот. а) 0,5 ммол нуклеозида растворяли в 8 мл смеси спирт: вода (7:1), охлаждали до +6° С и доводили рН до 9 с помощью триэтиламина (ТЭА) и уксусной кислоты. Затем прибавляли при размешивании раствор 1,25 ммол азида в 2 мл эфира. В течение реакции рН автоматически поддерживали постоянным. Через 24 часа раствор упаривали и остаток делили на слое (5 мм) распределительного силикагеля Вёльм в системах растворителей на основе диизопропилового эфира (ДИПЭ). Окончательную очистку и разделение изомеров проводили методом т.с.х. на силикагеле Вёльм ДС. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Продукт	Выход, %	$\lambda_{\max}$ (ε) в спирте	Т. пл., °С
2' (3')-О-анизоил-А	58	260 (28500)	221—228
2',3'-ди-О-анизоил-А	15	260 (47000)	
2' (3')-О-бензоил-А	70	260 (15500), 230 (15100)	
2',3'-ди-О-бензоил-А	15	260 (16700), 230 (27000)	207—208
2' (3')-О-(<i>n</i> -нитробензоил)-А	95	260 (27500)	219—220
2',3'-ди-О-(<i>n</i> -нитробензоил)-А	5	260 (41000)	
2'(3')-О-анизоил-У	68	260 (27100)	
2',3'-ди-О-анизоил-У	11	260 (43700)	205—208
2' (3')-О-бензоил-У	66	260 (11500), 230 (15100)	
2',3'-ди-О-бензоил-У	16	260 (13000), 230 (27000)	
5'-О-(<i>n</i> -нитробензоил)-У	~5	260	
2', (3')-О-(<i>n</i> -нитробензоил)-У	51	260 (23000)	
2',3'-ди-О-(<i>n</i> -нитробензоил)-У	42	260 (36000)	

б) Получение 2',3'-ди-О-ацильных производных осуществляли подобным же способом, но при температуре 20°; продукты очищали кристаллизацией из водного спирта; выходы близки к количественным.

Азиды КБЗ-аминокислот и -пептидов. Навеску гидразида КБЗ-аминокислоты или пептида растворяли в эквивалентном количестве 1 *N* HCl, охлаждали до 2° и прибавляли расчетное количество нитрита натрия при сильном размешивании. Через 5—10 мин. выпавший осадок азида экстрагировали этилацетатом (ЭА), эфирный слой промывали холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем ледяной водой и сушили над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме при пониженной температуре остаток растворяли в определенном количестве абсолютного диоксана. Раствор устойчив в течение 15—20 дней при температуре ниже 0°.

КБЗ-глицилаты А. К 0,5 ммол А в 8 мл смеси спирт — вода (7:1) прибавляли раствор 1,5 ммоль азида КБЗ-глицина в 1,5 мл диоксана при и рН 7,5. Через сутки упаренную реакционную смесь экстрагировали ЭА, раствор промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и отгоняли растворитель в вакууме. Делением остатка на слое силикагеля ДС в системе ЭА — ДИПЭ — спирт (6:3:1) получили 2' (3')-О-(КБЗ-глицил)-А, выход 18%.

Найдено %: N 17; C₂₀H₂₂N₆O₇. Вычислено %: N 18,3

$\lambda_{\max}$ 260 мμ (ε_{max} 15500), и 2',3'-ди-О-(КБЗ-глицил)-А, выход 4%, $\lambda_{\max}$ 260 мμ (ε_{max} 17000). При 9-кратном избытке азида выход 36 и 34% соответственно.

2' (3') - О - (КБЗ - триптофанил) - А. Аналогично из 0,5 ммол А и 3 ммол гидразида КБЗ-триптофана при рН 7,8 получено 78 мг 2' (3')-О-(КБЗ-триптофанил)-А, $\lambda_{\max}$ 264 мμ (ε_{max} 16700). Система для очистки — ЭА — спирт (5:1). После гидролиза продукта 0,2 *N* NaOH соотношение КБЗ-триптофан : А = 1 : 1.

Гиппураты А. Аналогично из 0,2 ммол А и 2 ммол гидразида гиппуровой кислоты при рН 8,5 получены 2'(3')-О-гиппурил-А, выход 25%, $\lambda_{\max}$ 260 мμ ($\epsilon_{\max}$ 15600), 230 мμ ($\epsilon_{\max}$ 15200), и 2',3'-ди-О-гиппурил-А, выход 62%, $\lambda_{\max}$ 260 мμ ($\epsilon_{\max}$ 17200), 230 мμ ($\epsilon_{\max}$ 24600). Система для очистки на распределительном силикагеле изопропилацетат — ацетон (3:2). После гидролиза дизамещенного 0,2 N NaOH соотношение гиппуровая кислота : А = 2,25 : 1.

КБЗ-глицил-глицинаты А. Из 0,5 ммол А и 1,5 ммол гидразида КБЗ-глицил-глицина в смеси диоксан — вода (3:1) и рН 9 получены после деления в системе ДИПЭ — изопропилацетат — спирт (1:1:1) 2'(3)-О-(КБЗ-глицил-глицил)-А, выход 30%, $\lambda_{\max}$ 260 мμ, и 2',3'-ди-О-(КБЗ-глицил-глицил)-А, выход 50%, $\lambda_{\max}$ 260 мμ.

Найдено %: N 17,5; $C_{34}H_{37}N_9O_{12}$. Вычислено %: N 16,5

Институт атомной энергии
им. И. В. Курчатова
Москва

Поступило
5 VII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ D. M. G. Martin, C. B. Reese, G. F. Stephenson, Biochemistry, 7, 1406 (1968). ² C. B. Reese, D. R. Trentham, Tetrahedron Letters, № 29, 2459 (1965); G. A. R. Johnston, Tetrahedron, 24, 6987 (1968). ³ L. N. Nikolenko, W. N. Nesawibatko et al., Tetrahedron Letters, № 59, 5193 (1970). ⁴ Th. Curtius, J. prakt. Chem. (2), 52, 210 (1895); Th. Curtius, A. Darapsky, J. prakt. Chem. (2), 95, 228 (1917). ⁵ Л. Н. Николенко, В. Н. Незавибатько, Н. С. Толмачева, Хим. природн. соед., № 5, 359 (1967). ⁶ А. А. Краевский, Б. П. Готтих, Молекулярные основы биосинтеза белков, «Наука», 1971, стр. 241.