

Академик АН БССР А. А. АХРЕМ, Е. К. АДARIЧ,
Л. Н. КУЛИНКОВИЧ, И. А. МИХАЙЛОПУЛО, Е. Б. ПОЩАСТЬЕВА,
В. А. ТИМОЩУК

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ N⁷- И N⁹-АДЕНИНОВЫХ
НУКЛЕОЗИДОВ

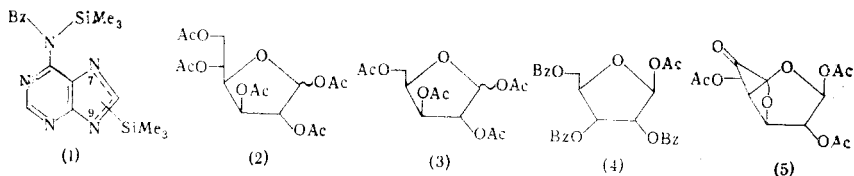
Среди известных методов синтеза пуриновых нуклеозидов (1, 2) конденсация перацилированных сахаров с соответствующими производными пуринов в присутствии кислот Льюиса является наименее изученной (3-6). Использование 1-0-ацилпроизводных сахаров вместо 1-галогенпроизводных является существенным преимуществом этого метода, однако реакция протекает неоднозначно. Так, например, конденсация N⁶-октаноиладенина с 1-0-ацетил-2,3,5-три-0-бензоил-β-D-рибофуранозой (4) в присутствии AlCl₃ и SnCl₄ в среде хлорбензола приводила к образованию аденозина с выходом 60% после удаления защитных группировок (3). На примере синтеза пентафуранозилнуклеозидов гуанина было показано (4), что при использовании AlCl₃ в качестве конденсирующего агента в реакции перацилированных сахаров с N²-нонаноилгуанином образовывались смеси α- и β-аномеров структурно изомерных N⁷- и N⁹-нуклеозидов. При взаимодействии 6,9-бис-(триметилсилил)-аденина с 4 в присутствии SnCl₄ в ацетонитриле образовывались в N⁹- и N⁹-β-нуклеозиды в соотношении 1:2 (5).

В настоящей работе нами детально изучена конденсация пентаацетата D-глюкофуранозы (2) (6), тетраацетата D-ксилофуранозы (3) (7), 4 и 1,2,5-три-0-ацетил-β-D-глюкофурануроно-6,3-лактона (5) (8) с бис-(триметилсилил)-N⁹-бензоиладенином (1) (9) в присутствии SnCl₄ в дихлорэтане.

Смесь реагентов выдерживали при комнатной температуре в течение 48-72 час. (мольное соотношение 1, 2, 3, 4 и 5 постоянно во всех опытах 1:1), после чего обрабатывали последовательно насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой, сушили дихлорэтановый раствор над безводным Na₂SO₄. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на кремневой кислоте и затем дезацилировали.

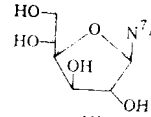
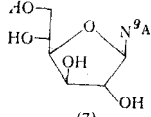
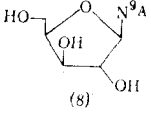
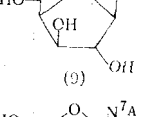
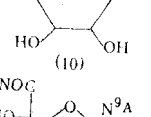
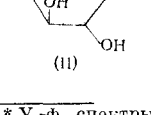
Индивидуальные по данным т.с.х. полностью защищенные нуклеозиды не были получены в кристаллическом состоянии. Для всех полностью дезацилированных соединений был получен удовлетворительный С, Н и N элементный анализ.

Физико-химические константы полученных нуклеозидов приведены в табл. 1.



Нами найдено, что структурная направленность реакции зависит от количества конденсирующего агента (SnCl₄), взятого в реакцию. Так, конденсация 1 и 2 в присутствии 1 мол. SnCl₄ и последующее дезацилирование (MeOH/MeONa) дали N⁷-(β-D-глюкофуранозил)-аденин (6). В этих условиях реакции N⁹-(β-D-глюкофуранозил)-аденин (7) образовывался в

Физико-химические константы адениновых нуклеозидов

| Соединение | рН 1 | | рН 7 | | $[\alpha]_D^{20}$ ** | Т. пл., °С (неисправл.) | Выход, % |
|--|---|---|---|---|---|--|----------|
| | λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) | λ_{\min} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) | λ_{\max} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) | λ_{\min} , нм ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) | | | |
|  (6) | 206 (11,0) 219 (11,0) 273 (11,7) | 239 (3,9) | 211 (17,2) 271 (8,1) | 231 (3,7) | -133° ($C = 0,8; 0,01 \mu\text{-HCl}$) | 215—217° (разл.; из H ₂ O) | 60—70 |
|  (7) | 208 (23,7) 258 (17,4) | 232 (4,5) | 207 (22,8) 260 (16,8) | 228 (2,9) | -53° ($C = 1,0; 0,01 \mu\text{-HCl}$) | 250—251° (разл.; из H ₂ O) | 60—70 |
|  (8) | 206 (20,7) 257 (15,8) | 230 (3,9) | 206 (20,1) 259 (14,4) | 227 (2,1) | -43° ($C = 1,4; \text{H}_2\text{O}$) | аморфный | 50—70 |
|  (9) | 203 (12,8) 219 (12,8) 273 (13,7) | 238 (4,7) | 210 (20,1) 272 (9,7) | 232 (4,3) | -72° ($C = 1,0; \text{H}_2\text{O}$) | 211—212° (из спирта) | 0—20 |
|  (10) | 205 (12,6) 220 (12,6) 273 (14,7) | 240 (4,9) | 213 (18,5) 271 (9,7) | 233 (4,6) | -100° ($C = 0,18; \text{H}_2\text{O}$) | 210—212° (разл.; из H ₂ O) | 36 |
|  (11) | 259 (10,3) | 232 (2,4) | 260 (14,4) | 227 (2,3) | -32,5° ($C = 1,0; 0,1 \mu\text{-HCl}$) | 153—155° (разл.; из H ₂ O) | 64 |

* У.-ф. спектры записаны на спектрофотометре Unicam SP 800.

** У.-ф. спектры записаны на спектрофотометре JASCO J-20.

пезначительном количестве или полностью отсутствовал. При использовании 2—3 мол. SnCl_4 в реакции 1 со 2 был получен (после метанолиза) ранее описанный ⁽⁶⁾ N^9 -изомер 7 в качестве единственного нуклеозидного продукта. По данным т.с.х. и спектроскопии п.м.р. в реакционной смеси присутствует только β -аномер.

Структура N^7 -изомера 6 вытекает из данных у.-ф. спектроскопии: при переходе от pH 7 к pH 1 в у.-ф. спектре наблюдаются характерные изменения — увеличение ϵ при длинноволновом максимуме поглощения и уменьшение ϵ в области 220 нм с образованием двух максимумов поглощения ⁽¹⁰⁾, а также характерное смещение λ_{min} на 8 нм ⁽¹¹⁾. Аномерная конфигурация N^7 -изомера 6 была приписана по аналогии с N^9 -изомером 7 на основании транс-правила ⁽¹²⁾.

При изучении взаимодействия 1 с 3 мы не обнаружили четкой зависимости реакции от количества SnCl_4 , как в случае 1 и 2. В качестве основного продукта реакции всегда образовывался (после аммонолиза NH_3/MeOH) N^9 -(β -D-ксилофуранозил)-аденин (8) ⁽⁹⁾ и в небольших количествах N^7 -изомер 9. При использовании 0,9 мол. SnCl_4 в реакции 1 с 3 выход N^7 -изомера 9 достигал максимальной величины 20%; дальнейшее снижение количества конденсирующего агента приводило к сильному замедлению реакции. Наряду с соединениями 8 и 9 в реакционных смесях в случае взаимодействия 1 с 3 обнаруживался (т.с.х.) третий нуклеозидный продукт, который не был выделен в индивидуальном состоянии. N^9 -изомер 8 нам не удалось получить в кристаллическом виде, поэтому он был превращен в 3,5-0-изопропилиденовое производное ⁽⁹⁾ и идентифицирован с заводом образцом.

Конденсация 1 с 4 в присутствии 1 мол. SnCl_4 приводила к образованию смеси известных нуклеозидов N^7 -изоаденозина (10) ⁽¹³⁾ и аденозина в соотношении 1:1 (суммарный выход 73%). При использовании 3 мол. SnCl_4 преимущественно образовывался аденозин.

Синтез нуклеозидов уроновых кислот путем прямого гликозилирования азотоснований соответствующими производными сахаров практически не исследован ⁽¹⁴⁾, хотя представляет значительный интерес в связи с выделением из природных источников соединений этого типа ⁽¹⁵⁾. Мы изучили конденсацию 1 с 5 в присутствии SnCl_4 . Было найдено, что при соотношении реагентов 1:1:1 мол. реакция не имеет места; увеличение количества SnCl_4 до 3 мол. привело к образованию (после аммонолиза) N^9 -(β -D-глюкофуранозилуранамид)-аденина (II) в качестве единственного продукта реакции с выходом 64%.

Институт биоорганической химии
Академии наук БССР
Минск

Поступило
15 VII 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ W. W. Zorbach, *Synthesis*, 1970, p. 329. ² Э. Я. Лукевич, А. Е. Заболоцкая, И. П. Соломенникова, *Усп. хим.*, т. 43, 370 (1974). ³ Y. Furukawa, M. Honjo, *Chem. Pharm. Bull.*, v. 16, 1076 (1968). ⁴ W. W. Lee, A. P. Martinez, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, v. 36, 842 (1971). ⁵ C. G. Tindall, R. K. Robins et al., *J. Org. Chem.*, v. 37, 3985 (1972). ⁶ A. Rosenthal, L. Nguyen, *J. Org. Chem.*, v. 34, 1029 (1969). ⁷ E. J. Reist, L. Goodman, *Biochemistry*, v. 3, 15 (1964). ⁸ K.-C. Tsou, A. M. Seligman, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 74, 5605 (1952). ⁹ *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry*, v. 1, N. Y.—London—Sydney—Toronto, 1968. ¹⁰ L. B. Townsend, D. W. Miles et al., *J. Heterocyclic Chem.*, v. 10, 419 (1973). ¹¹ R. J. Rousseau, R. P. Panzica et al., *J. Org. Chem.*, v. 35, 631 (1970). ¹² А. М. Микельсон, *Химия нуклеозидов и нуклеотидов*, М., 1966. ¹³ R. J. Rousseau, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 90, 2661 (1968). ¹⁴ W. L. Wolfrom, P. McWain, *J. Org. Chem.*, v. 30, 1099 (1965). ¹⁵ R. J. Suchadolnik, *Nucleoside Antibiotics*, N. Y., 1970.