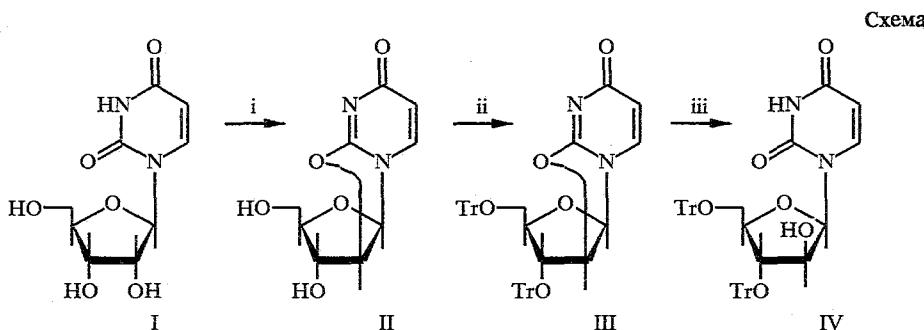


А. Заблоцкая, И. Сегал, Э. В. Педерсен

ПРОСТОЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 3',5'-ЗАПИЩЕННОГО 1- β -D-АРАБИНОФУРАНОЗИЛУРАЦИЛА

3'5'-Защищенный арабинофуранозилурацил является исходным соединением при 2'-модификациях. Предложен удобный и эффективный способ синтеза 1-(3',5'-ди-*о*-тритил- β -D-арабинофуранозил)урацила путем последовательных реакций 2,2'-циклизации уридурина, 3',5'-тритилирования 2,2'-ангидруридурина и гидролитического расщепления 2,2'-ангидросвязи.

Модифицированные 1- β -D-арабинофуранозилпиримидины обладают противоопухолевой активностью и используются в противоопухолевой терапии [1–10]. При этом объем и полярность заместителя в 2'-арабино-положении углеводного остатка оказывают существенное влияние на биологическую активность, что, по всей видимости, является следствием изменения конформации углеводного фрагмента и реакционной способности 3'-гидроксильной группы. Кроме того, олигонуклеотиды, содержащие модифицированные нуклеозиды, находят широкое применение в «antisense therapy» [11]. Одним из подходов к синтезу «antisense therapeutics» является построение мономерной единицы (модифицированного нуклеозида) с помощью введения в молекулу «липкого остатка» нуклеофильной и электрофильной природы и последующее внедрение модифицированного нуклеозида в олигонуклеотид. Такой подход требует удобно защищенного нуклеозида с реакционноспособной группой, обеспечивающей в дальнейшем присоединение интеркалейтора или хелатирующего агента.



i) $(C_6H_5O)_2CO$, HMFA, $NaHCO_3$, $150\text{ }^{\circ}C$, 20 мин; ii) $TrCl$, Py, $100\text{ }^{\circ}C$, 25 ч;
 iii) $NaOH/EtOH$, кипячение, 5 ч

Одним из исходных соединений, удовлетворяющих этим требованиям, является 1-(3',5'-замещенный- β -D-арабинофуранозил)урацил, модификация которого по положению 2' может быть осуществлена посредством как 2'-O-(амино)алкилирования [12], так и 2'-C-алкил/арилирования через соответствующее кетопроизводное [13].

В качестве защитных для 3'- и 5'-гидроксилов мы использовали трифенилметильные (тритильные) группы, так как тритиловые эфиры, устойчивые в щелочных, слабокислых и других условиях [14], в некоторых случаях являются более предпочтительными вследствие низкой стоимости тритилхлорида по сравнению с кремнеорганическими реагентами.

Ранее 1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацил был получен несколькими сравнительно низкоэффективными способами [15—17]. Суть двух из них сводится к инверсии 2'-гидроксильной группы посредством образования 2,2'-циклоинтермедиата, осуществляемой, как минимум, в четыре стадии [15, 16]. В качестве исходного соединения в первом случае использовался уридин, во втором — предварительно полученный 2'-дезокси-2'-фторуридин. По третьему способу 1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацил удалось получить в результате боргидридного восстановления 3',5'-ди-*O*-тритил-2'-кетоуридина [17]. В результате применения описанных способов целевой продукт не удалось получить с выходом, превышающим 20%.

Нами предложен удобный и высокоэффективный метод синтеза 1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацила (схема), заключающийся в последовательных реакциях: 1) циклизации исходного уридина (I) в 2,2'-ангидроуридин (II), 2) тритирировании 2,2'-ангидроуридина с образованием 3',5'-бистритилированного продукта (III), 3) десиклизации с образованием арабинонуклеозида (IV).

Ангидронуклеозиды являются важными исходными соединениями в синтезе арабинонуклеозидов и могут быть получены через соответствующие активированные интермедиаты, такие, как тозил- [15], мезил- [18], карбонил- [19] и тиокарбонил- [20], однако большинство из этих методов связано с трудоемкостью или дают низкий выход. Мы провели 2,2'-циклизацию уридина посредством взаимодействия уридина I с дифенилкарбонатом по методу [19] в гексаметилтриамидофосфате [21], который одновременно выполнял роль эффективного катализатора протекающей S_N2 реакции.

3',5'-Ди-*O*-тритирирование осуществлялось тритилюксидом в пиридине [23]. Однако введение тритильной группы в положение 3' 2,2'-ангидронуклеозида II требовало довольно жестких условий реакции (25 ч при температуре 100 °C).

Расщепление 2,2'-ангидросвязи с практическим количественным выходом происходило при кипячении 2,2'-ангидро-1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацила в щелочном водно-этанольном растворе по методу [23]. В результате целевой 1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацил был получен с общим выходом 60% (на исходный уридин).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления измеряли капиллярным методом на приборе Thomas Hoover и не корректировали. Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР сняты на приборе Bruker 25FT NMR. Индивидуальность полученных соединений контролировали в тонком слое на пластинках Merck Kieselgel F254. Соединения обнаруживали в ультрафиолетовом свете и/или опрыскиванием раствором серной кислоты в метаноле с последующим сжиганием. Разделение веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Merck, 35...70 меш, 40 Å.

2,2'-Ангидро-1-(β -*D*-арабинофуранозил)урацил (II) синтезируют по видоизмененному [21] методу [19] с выходом 92%. $T_{\text{пл}}$ 240...242 °C. Лит. данные: $T_{\text{пл}}$ 238...244 °C [19], 246...248 °C [22], 234...236 °C [20]. Спектр ПМР (DMSO- D_6): 7,85 (1Н, д, 6-Н), 6,34 (1Н, д, 1'-Н), 6,0 (1Н, ш. с, 3'-ОН), 5,87 (1Н, д, 5-Н), 5,23 (1Н, д, 2'-Н), 5,04 (1Н, ш. с, 5'-ОН), 4,41 (1Н, с, 3'-Н), 4,11 (1Н, т, 4'-Н), 3,24 м. д. (2Н, м, 5'-Н). Спектр ^{13}C (DMSO- D_6): 171,54 (C-4), 159,91 (C-2), 137,98 (C-6), 108,62 (C-5), 88,87, 89,32 и 90,11 (C-1', C-2' и C-4'), 74,81 (C-3'), 60,88 м. д. (C-5').

2,2'-Ангидро-1-(3',5'-ди-*O*-тритил- β -*D*-арабинофуранозил)урацил (III). Смесь 2,2'-ангидро-1-(β -*D*-арабинофуранозил)урацила II (11,3 г, 50 ммоль) и трифенилхлорметана (41,8 г, 150 ммоль) в 150 мл абсолютного пиридина перемешивают при 100 °C в течение 25 ч. Через 5 ч наблюдается образование гомогенной смеси вишневого цвета. За ходом реакции следят по результатам ТСХ (система 10% метанол в хлористом метилене, двукратное проявление). По окончании реакции смесь обрабатывают следующим образом [14]: раствор разбавляют 20 мл этанола и через 10 мин выливают в 3 л ледяной воды при интенсивном перемешивании. Продукт трижды экстрактируют

гируют 300 мл хлороформа, хлороформенный слой промывают водой. Операцию повторяют трижды. Объединенные хлороформенные экстракты упаривают в вакууме до минимального объема; продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии (элюент 0,5% метанол в хлористом метилене). Выход соединения III 23,1 г (67%). $T_{пл}$ 143...145 °С. Лит. данные [24]: $T_{пл}$ 141...143 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 7,62 (1H, д, 6-H), 7,12...7,29 (30H, м, Ar), 6,16 (1H, д, 1'-H), 5,0 (1H, д, 5-H), 4,31 (1H, т, 3'-H), 3,93 (1H, м, 2'-H), 3,59 (1H, д, д, 4'-H), 3,29 м. д. (2H, м, 5'-H). Спектр ^{13}C ($CDCl_3$): 162,48 (C-4), 149,68 (C-2), 143,31 (C-6), 127,50...128,93 (Ar), 89,39, (C-1'), 81,90 (C-4'), 72,35 (C-3'), 62,34 (C-2'), 61,40 м. д. (C-5').

1-(3',5'-Ди-*O*-тритил- β -D-арабинофуранозил)урацил (IV). Соединение III (10,4 г, 13,8 ммоль) растворяют в смеси 200 мл 70% этианола и 50 мл 1 н. NaOH и кипятят в течение 5 ч. За ходом реакции следят по результатам ТСХ (система 3% метанол в хлористом метилене). По окончании реакции раствор нейтрализуют уксусной кислотой и упаривают на роторном испарителе. Кубовый остаток растворяют в хлористом метилене, раствор трижды промывают дистиллированной водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают досуха. Выход соединения IV 9,8 г (98%). $T_{пл}$ 149...150 °С. Лит. данные [15]: $T_{пл}$ 145...160 °С. Спектр ПМР ($CDCl_3$): 8,65...8,95 (1H, ш.с, NH), 7,57 (1H, д, 6-H), 7,18...7,36 (30H, м, Ar), 6,11 (1H, д, 1'-H), 5,54 (1H, д, 5-H), 5,17 (1H, м, 2'-OH), 4,0 (1H, м, 3'-H), 3,93 (1H, м, 4'-H), 3,64 (1H, д, 2'-H), 3,42 (1H, д, д, 5'-H), 3,28 м. д. (1H, д, д, 5'-H). Спектр ^{13}C ($CDCl_3$): 163,38 (C-4), 149,98 (C-2), 143,64 (C-6), 127,0...128,67 (Tr), 100,40 (C-5), 74,71...88,36 (C1—C4'), 63,35 м. д. (C-5').

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Warwick E. R., Roberts W. K., Dekker C. A. // Proc. Chem. Soc. — 1959. — P. 84.
2. Howard J. P., Cerik N., Murphy M. L. // Cancer Chemother. Rep. — 1966. — Vol. 50. — P. 287.
3. Fox J. J., Miller N., Wempen I. // J. Med. Chem. — 1966. — Vol. 9. — P. 101.
4. Privat M., de Rudder J. // Compt. Rend. — 1964. — P. 259.
5. Watanabe K. A., Reichman U., Hirota K., Lopez C., Fox J. J. // J. Med. Chem. — 1979. — Vol. 22. — P. 21.
6. Su T.-L., Watanabe K. A., Shinazi R. F., Fox J. J. // J. Med. Chem. — 1986. — Vol. 29. — P. 151.
7. Cheng Y. C., Derse D., Tan R. S., Dutschman G., Bobek M., Schroeder A., Bloch A. // Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 3144.
8. Matsuda A., Takenuki K., Tanaka M., Sasaki T. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 812.
9. Matsuda A., Takenuki K., Sasaki T., Ueda T. // J. Med. Chem. — 1991. — Vol. 34. — P. 23.
10. Shibusawa S., Ueda T. // J. Carbohydr. Nucleosides. Nucleotides. — 1980. — Vol. 7. — P. 49.
11. Manoharan M. // Antisense Research and Applications / Stanley T. Crooke and B. LeBleu, eds. — CRC Press, Boca Raton, FL, 1993. — P. 303.
12. Manoharan M., Guinossos C. J., Cook D. // Tetrah. Lett. — 1991. — Vol. 32. — P. 7171.
13. Takenuki K., Itoh H., Matsuda A., Ueda T. // Chem. Pharm. Bull. — 1990. — Vol. 38. — P. 2947.
14. Corey E. J., Gras J. L., Ulrich P. // Tetrah. Lett. — 1976. — P. 809.
15. Codington J. F., Doerr I. L., Fox J. J. // J. Org. Chem. — 1964. — Vol. 29. — P. 564.
16. Codington J. F., Cushley R. J., Fox J. J. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 466.
17. Cook A. F., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. — 1964. — Vol. 89. — P. 2697.
18. Fox J. J., Miller N. C. // J. Org. Chem. — 1966. — Vol. 28. — P. 936.
19. Hampton A., Nichol A. W. // Biochemistry. — 1966. — Vol. 5. — P. 2076.
20. Sowa T., Tsunoda K. // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1975. — Vol. 48. — P. 505.
21. Verheyden J. P. H., Wagner D., Moffatt J. G. // J. Org. Chem. — 1971. — Vol. 36. — P. 250.
22. Fox J. J., Wempen I. // Tetrah. Lett. — 1965. — P. 643.
23. Yung N. C., Fox J. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1961. — Vol. 83. — P. 3060.
24. Ogilvie K. K., Iwacha D. // Can. J. Chem. — 1969. — Vol. 47. — P. 495.