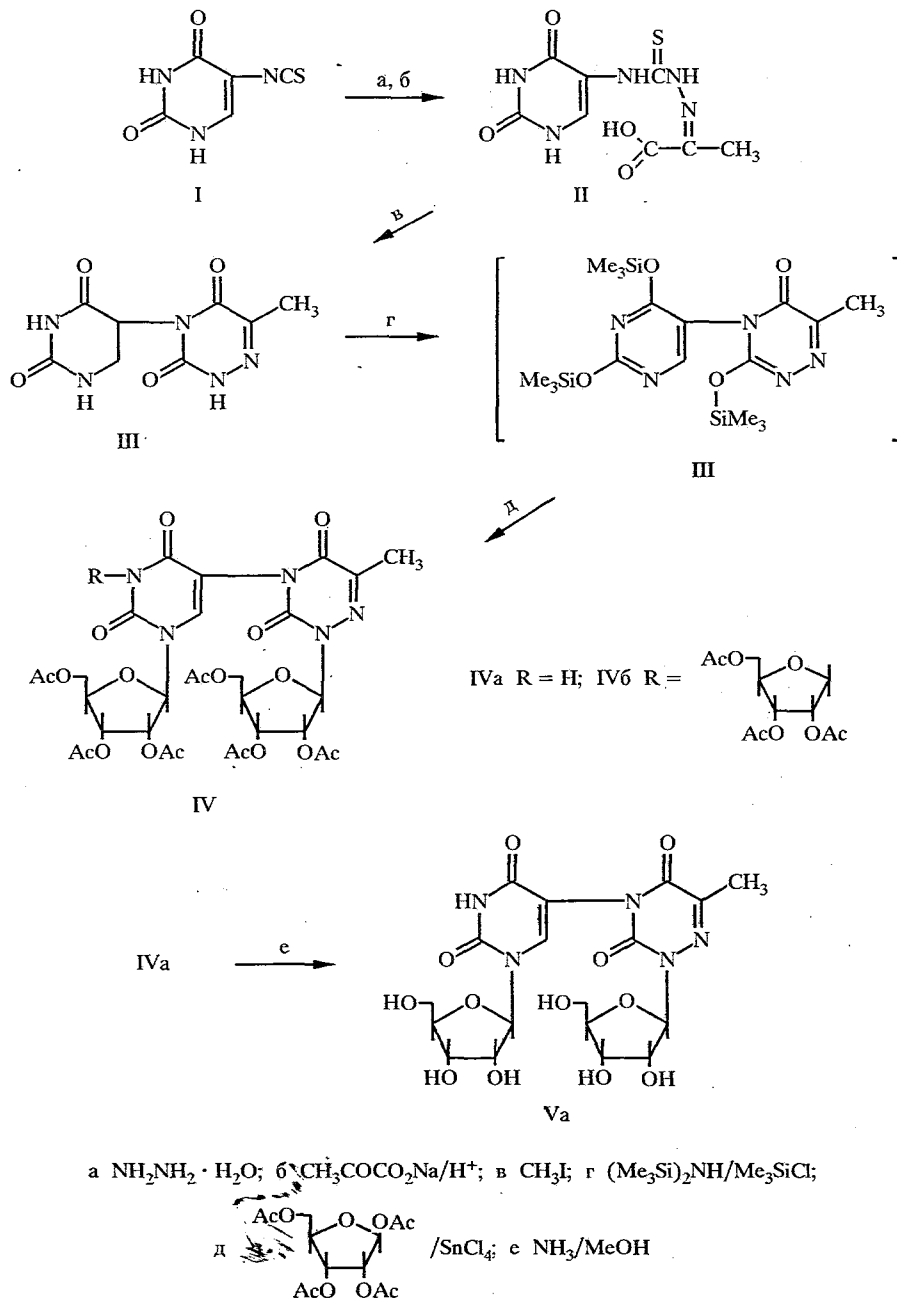


СИНТЕЗ

4-(2,4-ДИОКСО-1Н,3Н-ПИРИМИДИЛ-5)-6-МЕТИЛ-3,5-ДИОКСО-2Н-1,2,3-ТРИАЗИНА И ЕГО ГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Известно, что азапиримидиновые нуклеозиды и 5-замещенные 2'-дезоксисуридины являются ингибиторами процессов биосинтеза пириимидиновых нуклеотидов [1, 2]. В этой связи целесообразно было синтезировать «спаренные» пириимидин-азапиримидиновые гетероциклы — N(3)-(урацил-5)-6-азатимин (III), его нуклеозидные производные и изучить их биологические свойства.

Синтез 4-(2,4-диоксо-1Н,3Н-пириимидил-5)-6-метил-3,5-диоксо-2Н-1,2,4-триазина (III) начинался с «достройки» к урацилу триазинового гетероцикла путем получения и циклизации производного тиосемикарбазона пировиноградной кислоты.



Так, к раствору 10 ммоль 5-изотиоцианата урацила (I) [3] в 100 мл воды с добавлением 2,8 мл триэтиламина приливают 1 мл 96% гидразингидрата. Смесь выдерживают 14...16 ч, нейтрализуют соляной кислотой до pH 6, добавляют 12 ммоль пирувата натрия и при 50 °С перемешивают 1...1,5 ч. После подкисления соляной кислотой до pH 2 получают 2,4 г (88%) N₍₁₎-(урацилил-5)тиосемикарбазона пировиноградной кислоты (II), белые кристаллы, T_{пл} 219...221 °С (из воды). УФ спектр (вода): λ_{max} 280 нм, ε 13 500.

Соединение II циклизовали известным способом [4]. Так, 2 ммоль тиосемикарбазона II и 0,6 мл йодистого метила в 30 мл воды кипятят 3...3,5 ч, упаривают в вакууме, остаток упаривают с этанолом и кристаллизуют из воды. Выход N₍₃₎-(урацилил-5)-6-азатимина (III) 60%, белый порошок, не плавится выше 340 °С. ТСХ (бутанол—уксусная кислота—вода, 5 : 2 : 3): R_f 0,73. УФ спектр (вода): λ_{max} 264 нм, ε 13 100 (0,1 н. NaOH), λ_{max} 289, ε 10 980. Спектр ПМР (DMCO-D₆, 200 МГц): 12,44 (1H, с, N_(3')-H), 11,60 (1H, с, N₍₁₎-H), 11,32 (1H, уш. с, N_(1')-H), 7,37 (1H, с, 6'-H), 2,12 м. д. (3H, с, 5-CH₃).

Подтверждением структуры соединения III служит значительная интенсивность УФ максимума поглощения, обусловленная суперпозицией полос поглощения обоих гетероциклов, и батохромное смещение и снижение интенсивности полосы поглощения в щелочной среде, связанное с поглощением анионных форм урацильного (λ_{max} 285, ε 5910) [4] и N₍₃₎-замещенного азатиминового (λ_{max} 296, ε 5840 [6] остатков.

Гликозилирование соединения III выполняют аналогично описанному методу [7]. Так, к кипящей суспензии 2 ммоль соединения III в 30 мл гексаметилдисилазана добавляют по каплям 3 мл триметилхлорсилана в течение 1,5...2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток растворяют в 40 мл абсолютного дихлорэтана, добавляют 4 ммоль тетраацетата рибофуранозы, при 70 °С в течение 1 ч добавляют по каплям (3,4 ммоль) тетрахлорид олова в 5 мл дихлорэтана. Смесь выдерживают 1 ч при 20 °С, затем при интенсивном перемешивании добавляют 2...3 г тонкоизмельченного NaHCO₃, фильтруют, фильтрат промывают насыщенным раствором NaHCO₃, водой, органический слой сушат Na₂SO₄, упаривают досуха, остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем (40 × 100 мкм) в системе хлороформ—этанол, 14 : 1 (A). Выделяют соединения IVa, б с выходами 46 и 39% соответственно. При обработке соединения IVa аммиаком получают дезацелированный динуклеозид Va с выходом 64%.

N₍₁₎,N_(1')-Ди(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-[N₍₃₎-(урацилил-5)-6-азатимин] (IVa, C₃₀H₃₅N₅O₁₈). T_{пл} 113...116 °С (пропанол-2). ТСХ (A): R_f 0,43. УФ спектр (этанол): λ_{max} 268, ε 13 480. Спектр ПМР (DMCO-D₆, 200 МГц): 12,58 (1H, с, N₍₃₎-H), 8,20 (1H, с, 6'-H), 6,23 (1H, д, J₁₂ = 1,42 Гц, 1-H рибозы при N₍₁₎), 6,02 (1H, д, J₁₂ = 0,82 Гц, 1-H рибозы при N_(1')), 5,61...5,30 (4H, м, протоны при атомах C₍₂₎ и C₍₃₎ рибофураноз), 4,36...3,97 (6H, м, 4-H, протоны при атомах C₍₅₎), 2,09 (3H, с, 5-CH₃), 2,07...1,96 м. д. (18H, м, Ac).

N₍₁₎,N_(1'),N_(3')-Три(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-[N₍₃₎-(урацилил-5)-6-азатимин] (IVб, C₄₁H₄₉N₅O₂₅). T_{пл} 104...105 198С (пропанол-2). ТСХ (A): R_f 0,65. УФ спектр (этанол): λ_{max} 268, ε 10 710. Спектр ПМР (DMCO-D₆, 200 МГц): 8,11 (1H, с, 6'-H), 6,34 (1H, д, J₁₂ = 2,62 Гц, 1-H, при N₍₁₎), 6,08 (1H, д, J₁₂ = 1,86 Гц, 1-H, при N_(1')), 5,88 (1H, д, J₁₂ = 2,45 Гц, 1-H, при N_(3')), 5,76...5,34 (6H, м, протоны при атомах C₍₂₎ и C₍₃₎ рибофураноз), 4,42...3,88 (9H, м, 4-H, протоны при атомах C₍₅₎), 2,12 (3H, с, 5-CH₃), 2,09...1,98 м. д. (27H, м, Ac).

N₍₁₎,N_(1')-Ди(β-D-рибофуранозил)-[N₍₃₎-(урацилил-5)-6-азатимин] (Va, C₁₈H₂₃N₅O₁₂). T_{пл} 120...122 °С, ТСХ (хлороформ—этанол, 4 : 1), R_f 0,24. УФ спектр (этанол): λ_{max} 272, ε 11 240. Спектр ПМР (DMCO-D₆, 200 МГц): 11,78 (1H, с, N₍₃₎-H), 7,72 (1H, с, 6'-H), 5,82 (1H, д, J₁₂ = 2,62 Гц, 1-H, при N₍₁₎), 5,68 (1H, д, J₁₂ = 2,14 Гц, 1-H, при N_(1')), 4,86...4,12 (10H, уш. м, протоны при рибофуранозах), 2,34 м. д. (3H, с, 5-CH₃).

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roy-Burman P. // Analogues of Nucleic Acid Components. — Heidelberg. New York; Springer-Verlag, 1970. — P. 1.

2. Преображенская М. Н., Мельник С. Я. Аналоги компонентов нуклеиновых кислот — ингибиторы нуклеинового обмена // Итоги науки и техники. Сер. Биоорганическая химия. — М., 1984. — Т. 1. — С. 1 224.
3. А. с. 351852 / Чернецкий В. П., Алексеева И. В., Шаламай А. С. // Б. И. — 1972. — № 28.
4. Bobek M., Farkas J., Gut J. // Col. Czech. Chem. Comm. — 1967. — Vol. 32. — P. 1295.
5. Бородавкин А. В., Будовский Э. И., Морозов Ю. В. Электронная структура, УФ спектры поглощения и реакционная способность компонентов нуклеиновых кислот // Итоги науки и техники. Сер. Молекулярная биология. — М., 1977. — Т. 14. — С. 1.
6. Jones J., Gut J. // Col. Czech. Chem. Comm. — 1961. — Vol. 26. — P. 2155.
7. Niedballa U., Vorbruggen H. // J. Org. Chem. — 1974. — Vol. 39. — P. 3654.

В. Г. Гладкая, А. С. Шаламай

Институт молекулярной биологии
и генетики НАН Украины,
Киев 252143

Поступило в редакцию 20.06.94

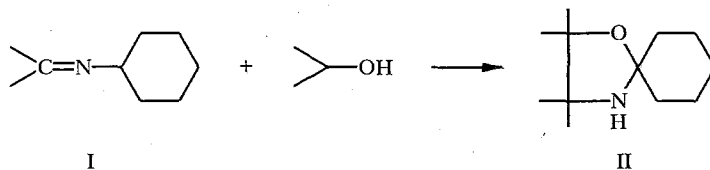
ХГС. — 1994. — № 6. — С. 844.

ПОЛУЧЕНИЕ

2,2-ПЕНТАМЕТИЛЕН-4,4,5,5-ТЕТРАМЕТИЛОКСАЗОЛИДИНА В РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО ЦИКЛОАЛКИЛИРОВАНИЯ N-ИЗОПРОПИЛИДЕНЦИКЛОГЕКСИЛАМИНА

Известно, что оксазолидины образуются при фотолизе арилкетонов и алифатических иминов [1].

С целью изучения поведения оснований Шиффа в условиях радикального процесса проведена реакция радикального алкилирования алифатического кетимина. Мы установили, что 2,2'-пентаметилен-4,4,5,5-тетраметил-оксазолидин (II) может быть получен в одну стадию в реакции N-изопропилиденциклогексиламина (I) с изопропиловым спиртом в присутствии перекиси трет-бутила. Условия не отличались от приведенных ранее в работе [2].



На основании полученных экспериментальных результатов и литературных данных [3] можно предположить, что генерируемые из изопропилового спирта радикалы присоединяются по азометиновому атому углерода. Оксазолидин образуется из α -аминоалкильного радикала при рекомбинации или диспропорционировании. α -Аминоалкильный радикал не стабилизируется и реакция восстановления C=N двойной связи не может конкурировать с реакцией циклоприсоединения.

Возможное равновесие оксазолидин — основание Шиффа в соответствии с данными работы [4] для спироциклогексанового производного смещено в сторону образования оксазолидина.