УДК 547.853

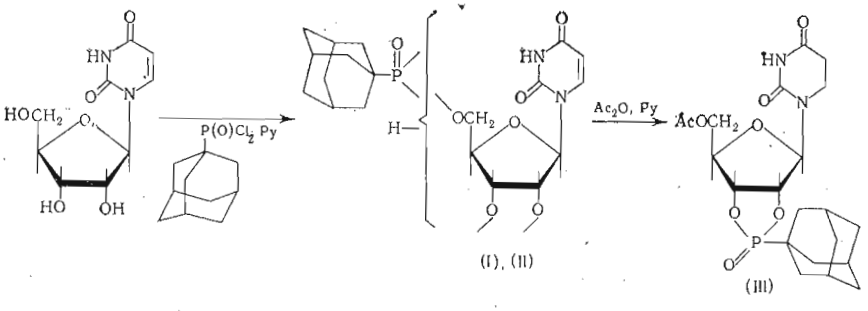
О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДИХЛОРАНГИДРИДА 1-АДАМАНТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ С УРИДИНОМ

Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Олейник Д. М., Шепелева Е. С., Турчин К. Ф., Санин П. И.

Институт экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР;
Институт нефтехимического синтеза им. А. В. Топчиева Академии наук СССР, Москва

Аналоги нуклеозидов, обладающие противоопухолевым или противовирусным действием, проявляют биологический эффект после превращения в клетке под действием киназ в соответствующие нуклеотиды. Нуклеотиды, несущие отрицательно заряженную фосфатную группу, не проходят через клеточные мембраны, поэтому поиск биологически активных веществ в этом ряду мало перспективен. По-видимому, алкилфосфонаты нуклеозидов в отличие от фосфатов способны проникать через клеточный барьер [1, 2]. В связи с этим особый интерес представляют адамантилфосфонаты природных нуклеозидов или их цитотоксических аналогов, которые до сих пор не изучались.

При взаимодействии уридина и дихлорангидрида 1-адамантил-фосфоновой кислоты [3] в пиридине при 37° в течение 4 сут. образуется смесь двух веществ, отличающихся по подвижности при ТСХ на силуфоле в системе хлороформ — метанол (10 : 1). Разделить эту смесь не удалось, была получена лишь фракция, обогащенная веществом с R_f 0,40 (I) (фракция А), и фракция, содержащая не менее 90% вещества с R_f 0,30 (II) (фракция Б), в соотношении 5 : 2. Соединения (I) и (II) не содержат фрагмента —POOH (электрофорез на бумаге в фосфатно-щелочном буфере при pH 7,7 и отсутствие по данным ПМР в реакционной смеси после обработки диазометаном группы —OCH_3), не содержат фрагмента —POCl (масс-спектрометрия), *цис*-диольной группировки (электрофорез на бумаге в боратном буфере, pH 9,2), агликон уридина в этих соединениях не изменен (УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопия); в соединении (II) и, по-видимому, в соединении (I) имеется незамещенная группа —CH_2OH (по данным ПМР), оба компонента смеси прочно удерживают хлороформ (ПМР и масс-спектрометрия). По-видимому, вещества (I) и (II) представляют собой или позиционные изомеры *цикло*-1-адамантилфосфоната уридина, или диастереоизомерные циклофосфонаты, отличающиеся конфигурацией у асимметрического атома фосфора. Суммарный выход изомеров (I) и (II) ~60%. Найдено, %: C 48,44; H 5,57; N 5,96; P 7,15; Cl 11,76 (А); C 48,61; H 5,76; P 7,77; Cl 10,74 (Б). $C_{19}H_{25}N_2O_7P \cdot {}^1/_2CHCl_3$. Вычислено, %: C 48,49: H 5,27; N 5,79; P 6,47; Cl 11,02.



При ацетилировании фракций А и Б уксусным ангидридом в пиридине при 22° в обоих случаях образуется смесь двух веществ с R_f 0,50 и 0,65 при ТСХ на силуфоле в системе хлороформ — метанол (10 : 1). Основной продукт реакции (R_f 0,50) был выделен многократным хроматографированием в слое силикагеля в той же системе. Масс-спектр: 466 $(M)^+$, 424 $(M-CH_2{=}CO)^+$, 423 $(M-AcO)^+$, 406 $(M-AcOH)^+$, 393 $(M-AcOCH_2)^+$, 355 $(M-B)^+$, 331 $(M-$адамантил$)^+$, 135 (адамантил)$^+$, 113 $(B+2H)^+$, 112 $(B+H)^+$. Параметры спектра ПМР соединения (III) были определены с использованием метода двойного резонанса. Химические сдвиги (CD_3OD, м.д.): 1,80; 1,96; 2,01 (протоны адамантанового цикла); 2,12 ($OCOCH_3$); 4,40—4,76 ($C_{4'}H$, $C_{5'}HH$); 5,34 ($C_{3'}H$); 5,62 ($C_{2'}H$); 5,81 (C_5H); 5,94 ($C_{1'}H$); 7,76 (C_6H). Константы спин-спинового взаимодействия (Гц): $J_{1'2'}2$, $J_{2'3'}7$, $J_{4'5'}$ и $J_{4'5''}2$, $^3J_{H_3'P}15$—16, $^3J_{H_2'P}7$. Взаимодействие H—C—O—P подтверждено гетероядерным двойным резонансом $H^1-\{^{31}P\}$. Значения величин $^3J_{HP}$ для ацетата (III) близки соответствующим величинам для 2′,3′-циклонуклеотидов и существенно отличаются от $^3J_{HP}$ для 3′,5′-циклонуклеотидов [4, 5]. Из значений констант спин-спинового взаимодействия следует, что группа адамантил-PO_3 присоединена к $C_{2'}$ и $C_{3'}$ атомам уридина. Сигнал $C_{5'}HH$ в ацетате (III) по сравнению с соединением (II) смещен в слабое поле, что подтверждает положение ацетоксигруппы при $C_{5'}$ атоме. Таким образом, выделенное вещество представляет собой 2′,3′-0-(1-адамантилфосфоно)-5′-0-ацетилуридин (III). Соотношение интенсивностей сигналов протонов соответствует приписываемой структуре.

Взаимодействие уридина с дихлорангидридом 2-адамантилфосфоновой кислоты [6] проходит аналогичным образом. 2′,3′-0-Изопропилиденуридин не взаимодействует с дихлорангидридом 1-адамантилфосфоновой кислоты в пиридине при 37° в течение 4 сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wigler P., Lozzio C. (1972) J. Med. Chem., **15**, 1020—1024.
2. Cysyk R. L. (1974) Cancer Chemother. Rep., **58**, 298—299.
3. Stetter H., Last W.-D. (1969) Chem. Ber., **102**, 3364—3366.
4. Lapper R. D., Smith I. (1973) J. Am. Chem. Soc., **95**, 2880—2884.
5. Lapper R. D., Mantsch H. H., Smith I. (1973) J. Am. Chem. Soc., **95**, 2878—2880.
6. Шепелева Е. С., Санин П. И., Олейник Д. М., Багрий Е. И., Полякова А. А. (1972) Докл. АН СССР, **203**, 608—611.

Поступила в редакцию
17.X.1974

Технический редактор *Е. С. Кузьмишкина*

Сдано в набор 20 XI-1974 г. Т-02020 Подписано к печати 21/I-1975 г. Тираж 700 экз.
Зак. 1379 Формат бумаги 70×108¹/₁₆ Усл. печ. л. 12,6 Бум. л. 4,5 Уч.-изд. л. 14,5

2-я типография издательства «Наука». Москва, Шубинский пер., 10