



УДК 547.857.7'421.057

ПРОСТОЙ, УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА АЦИКЛИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ ГУАНОЗИНА

*Кочеткова С. В., Хорлин А. А., Смирнов И. Ш.,
Щавелева И. Л., Цилевич Т. Л., Готтих Б. П.,
Флорентьев В. Л.*

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Ациклические аналоги гуанозина, в которых оксиалкильный заместитель присоединен к нуклеиновому основанию псевдогликозидной связью*, вызывают повышенный интерес исследователей, поскольку в ряду именно этих соединений в последние годы найдены мощные противовирусные препараты. Однако в настоящее время отсутствуют достаточно универсальные методы псевдогликозилирования гуанина, которые позволили бы с удовлетворительным выходом получать 9-изомеры.

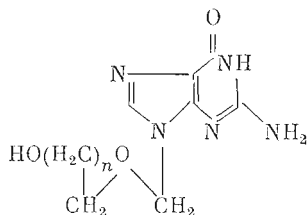
Недавно нами был опубликован метод псевдогликозилирования гуанина, заключающийся во взаимодействии триметилсилильного производного незащищенного по аминогруппе гуанина с агентами общей формулы $R^1OCH(R^2)X$ ($X = Cl$ или OAc) в присутствии кислот Льюиса [1]. В зависимости от условий реакции удается получить с выходами 70—90% либо 9-изомер (жесткие условия: сильные кислоты Льюиса, $\sim 100^\circ C$, длительное время реакции), либо 7-изомер (мягкие условия: слабые кислоты Льюиса, $\sim 20^\circ C$). Однако дальнейшие исследования показали, что область применения этого метода ограничена псевдосахарами, в которых группа X связана с вторичным атомом углерода. Первичные псевдогликозиды даже в жестких условиях дают преимущественно 7-изомер (дальнейшее ужесточение условий приводит к глубокому распаду продуктов реакции).

Изменение региоспецифичности легко объяснить, предположив, что 7-изомер — кинетически, а 9-изомер — термодинамически выгодные продукты реакции (этот вывод, вытекающий из наших синтетических экспериментов, подтвержден недавно специальным исследованием Гарнера и Рамакана [2]). Скорость установления равновесия в системе псевдогликозилирования определяется не только условиями реакции (температура, время проведения, активность катализатора), но и стабильностью промежуточно образующегося карбкатиона. Очевидно, что, чем ниже свободная энергия карбкатиона, тем выше скорость его образования и стационарная концентрация, что, в свою очередь, приведет к увеличению скорости превращения карбкатиона. Таким образом, понижение энергии катиона должно ускорять достижение системой равновесия, т. е. способствовать образованию термодинамически выгодного продукта (9-изомера). Карбкатионы с зарядом на первичном атоме углерода обладают большей энергией, чем вторичные катионы (на 7—10 ккал/моль) [3, 4], что должно уменьшить скорость установления равновесия в системе в $\sim 10^4$ раз. Следовательно, преимущественное образование 7-замещенных гуанинов связано с тем, что реакция протекает в условиях кинети-

* Псевдогликозидной мы будем называть связь $C-N$ в соединениях общей формулы $R^1-O-CH(R^2)-B$ (B — нуклеиновое основание), псевдогликозилированием — реакции получения таких соединений прямым алкилированием нуклеиновых оснований.

ческого контроля (достижение термодинамического контроля практически невозможно из-за глубокого распада продуктов при повышении температуры и времени проведения реакции).

Преимущественное образование 9-замещенных гуанинов при использовании первичных псевдогликозидов возможно, если бы удалось провести псевдогликозилирование как реакцию бимолекулярного нуклеофильного замещения (S_N2). Мы реализовали эту идею на примере синтеза ацикловира (I) и его гомолога (II):



(I): $n = 1$

(II): $n = 2$

Чтобы повысить вероятность протекания реакции по S_N2 -механизму, необходимо было, как минимум, отказаться от катализа кислотами Льюиса и проводить реакцию в растворителе, слабо сольватирующем катионы, но хорошо сольватирующем анионы. Кроме того, уходящая группа псевдосахара должна относительно легко отщепляться в некатализируемых условиях.

Практически реакцию проводили следующим образом. После силилирования 5 ммоль незащитенного по аминогруппе гуанина в 10 мл гексаметилдисилазана [1] гексаметилдисилазан не упаривали, но к реакционной смеси добавляли 10 мл дихлорэтана, смесь кипятили 30 мин и затем при кипении с интервалом 30 мин добавляли четыремя порциями 6 ммоль псевдосахара (использовали соединения общей формулы $AsO(CH_2)_nOCH_2Cl$, синтез которых описан ранее [5]). По окончании добавления агента смесь кипятили еще 1 ч и оставляли на 16 ч при $\sim 20^\circ C$. Растворитель упаривали, остаток растворяли в 100 мл водного аммиака и раствор оставляли на 2 сут при $\sim 20^\circ C$. После упаривания растворителя остаток высушивали 3-кратным упариванием с абс. этанолом, кипятили с 200 мл абс. этанола, охлаждали и фильтровали. Осадок содержит в основном 7-изомер с примесью 5—7% 9-изомера и 10—12% гуанина (чистый 7-изомер можно получить перекристаллизацией из 50% этанола). Фильтрат упаривали досуха и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ — этанол (линейный градиент от 20 до 70% этанола). В результате хроматографии получали 9-изомер с примесью 5—7% 7-изомера (чистый 9-изомер можно получить перекристаллизацией из абс. этанола). Результаты синтетического исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1

Синтез ациклических аналогов гуанозина

Соединение	Выход, %	
	9-Изомер *	7-Изомер **
(2-Гидроксиэтоксиметил) гуанин	50,8	40,8
(3-Гидроксипропоксиметил) гуанин	65,3	33

* Содержит 5—7% 7-изомера. ** Содержит 5—7% 9-изомера и 10—12% гуанина (см. текст).

Спектры ПМР в DMSO- d_6 ациклических аналогов гуанозина

Соединение	Химический сдвиг, м. д.*			
	H8 (с)	2-NH ₂ (с)	H1' (с)	OH (т)
(I)	7,75	6,47	5,22	4,43
7-Изомер (I)	8,06	6,09	5,53	4,56
(II)	7,73	6,41	5,27	4,51
7-Изомер (II)	8,04	6,16	5,50	4,40

* Химические сдвиги и мультиплетность сигналов протонов гидроксильных заместителей полностью соответствуют их строению. Жирным шрифтом выделены сигналы, положение которых в спектре ПМР однозначно зависит от места замещения.

Как было показано нами ранее [1], место замещения в гуаниновом цикле можно однозначно определить по положению сигналов H8 и 2-NH₂ замещенных гуанинов в спектрах ПМР, снятых в DMSO- d_6 (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочеткова С. В., Цилевич Т. Л., Смирнов И. П., Щавелева И. Л., Хорлин А. А., Готтих В. П., Флорентьев В. Л. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 6. С. 820—823.
2. Garner Ph., Ramakanth S. // J. Organ. Chem. 1988. V. 53. № 6. P. 1294—1298.
3. Arnett E. M., Pienta N. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 10. P. 3329—3334.
4. Arnett E. M., Hofelich T. C. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 9. P. 2889—2895.
5. Цилевич Т. Л., Щавелева И. Л., Носач Л. Н., Жовноватая В. Л., Смирнов И. П., Кочеткова С. В., Готтих В. П., Флорентьев В. Л. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 5. С. 689—693.

Поступило в редакцию
23.VI.1988

SIMPLE AND CONVENIENT METHOD FOR THE SYNTHESIS
OF GUANOSINE ACYCLIC ANALOGUES

KOCHETKOVA S. V., KHORLIN A. A., SMIRNOV I. P., TSCHAVELEVA I. L.,
TSILEVICH T. L., GOTTIKH B. R., FLORENTIEV V. L.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

A simple convenient method for the synthesis of guanosine acyclic analogues with the nucleic base attached to the primary carbon atom is proposed. The method involves treatment of trimethylsilyl derivative of guanine with agents of general formula ROCH₂Cl in the absence of Lewis acids. 9-Substituted derivatives of guanine were prepared by this method with 50—65% yields.