



УДК 547.854.4'455.466.057

© 1991 г.

С. Я. Мельник, А. А. Бахмедова, И. В. Ярцева,
О. С. Жукова, Н. П. Яворская

СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПО УГЛЕВОДУ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 2'-ДЕЗОКСИУРИДИНОВ *

Всесоюзный онкологический научный центр АМН СССР, Москва

5-Бензил оксиметил(Вом)-2'-дезоксинуридин и его α -аномер использовали в качестве ключевых соединений для получения аналогов и производных тимидина, модифицированных по 3'-положению. Аномерные 5-Вом-2'-дезоксинуридины синтезировали сильильным методом из 5-Вом-урацила и 2-дезоксис-3,5-ди-О-*n*-толуил- α -D-рибофуранозилхлорида. 5-Вом-2'-дезоксинуридин превращали последовательно в 3',5'-ди-О-мезильное производное, 2,3'-ангидро-1-(2-дезоксис-5-О-*n*-толуил- β -D-ксилофуранозил)-5-Вом-урацил и 3'-азидо-2',3'-дидезоксис-5-Вом-уридин. При обработке этого соединения SnCl_4 в смеси хлористого метилена и метанола образуется 3'-азидо-2',3'-дидезоксис-5-метоксиметилуридин. В аналогичных условиях из 3',5'-ди-О-*n*-толуил-5-Вом-2'-дезоксинуридина получали соответствующее 5-метоксиметилпроизводное. Взаимодействие 1-(2-дезоксис- α -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацила со SnCl_4 в хлористом метиле, как и гидрогенолиз с переносом водорода в присутствии циклогексена и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в этаноле, приводит к 1-(2-дезоксис- α -D-рибофуранозил)-5-гидроксиметилурацилу. 3'-Азидо-2',3'-дидезоксис-5-Вом-уридин обладает цитотоксическими свойствами в отношении клеток CaOv *in vitro*: в концентрации 10^{-5} — 10^{-4} М ингибирует включение тимидина в ДНК на 78,8—95,1%. При изучении противоопухолевой активности *in vivo* показано, что это соединение тормозит рост солидных опухолей — Ca755 и LLC — на 79 и 79—83% соответственно и не оказывает терапевтического воздействия на лимфолейкоз P388.

2'3'-Дидезоксис-3'-замещенные аналоги нуклеозидов изучаются в качестве потенциальных противоопухолевых или противовирусных препаратов. Показано, что 3'-амино-3'-дезокситимидин обладает выраженными противоопухолевыми свойствами в отношении лейкозов L1210, P388 и саркомы 180 *in vitro*, а также в отношении лейкоза L1210 *in vivo* [1—3]. Среди множества ингибиторов репликации вируса иммунодефицита человека, найденных в последние годы, наиболее перспективны, по-видимому, 2',3'-дидезоксинуклеозиды [4], в том числе 3'-азидо-3'-дезокситимидин (далее — азидотимидин), который используется в качестве противовирусного препарата для лечения больных с синдромом приобретенного иммунодефицита [5]. Чрезвычайный интерес как с научной, так и с практической точки зрения представляют данные о том, что при использовании азидотимидина в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином наблюдается синергизм противоопухолевого действия *in vitro* и *in vivo* [6, 7]. Как следует из опубликованных данных, существенное влияние на характер биологической активности синтезированных аналогов пиримидиновых нуклеозидов оказывает не только структура заместителя в углеводном остатке, но и характер замещения при C5 пиримидинового цикла [4, 8, 9].

В настоящем сообщении представлены результаты по синтезу пиримидиновых 3',5-дизамещенных дезоксинуклеозидов с использованием в

Принятые сокращения: Вом — бензил оксиметил, Ms — мезил(метансульфонил), DMSO — диметилсульфоксид, Tol — толуил (*p*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ —).

* Авторы посвящают свою работу юбилею профессора Преображенской Марии Николаевны.

качестве ключевого соединения 5-Вом-2'-дезоксисуридина [10]. При этом мы исходили из следующих соображений. Этот дезоксинуклеозид удобен для наработки, поскольку образующиеся в ходе его синтеза О-ацилированные аномеры легко разделяемы кристаллизацией, поэтому в ходе последующей модификации могут быть получены как нуклеозиды с природной β -конфигурацией гликозидной связи, так и соответствующие α -аномеры. Кроме того, 5-Вом-группа не только может быть легко трансформирована в метильную, гидрокс(алкокс)метильную и другие группы [10], но также позволяет осуществить ряд направленных превращений в углеводном остатке нуклеозида.

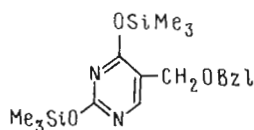
Аномерные 5-Вом-2'-дезоксисуридины (V) и (VI) синтезировали по методу Форбрюггена из 2,4-бис-О-(триметилсилил)-5-Вом-урацила (I) и 2-дезоксис-3,5-ди-О-*n*-толуил- α -D-рибофуранозилхлорида (II) в хлористом метиле. Образующуюся в соотношении 3 : 1 смесь О-ацилированных аномеров (III) и (IV) разделяли дробной кристаллизацией и после дезацилирования метилатом натрия в метаноле получали 5-Вом-2'-дезоксисуридин (V) и его α -аномер (VI). По схеме, описанной в работе [11], дезоксинуклеозид (V) превращали в 3',5'-ди-О-мезилпроизводное (VII), из которого при взаимодействии с толуилатом лития в DMF при 100° С в течение 4 ч вместо ожидаемого 2,3'-ангидро-1-(2-дезоксис- β -D-ксилофуранозил)-5-Вом-урацила получали 5'-О-толуилпроизводное (VIII). Раскрытие ангидроцикла в соединении (VIII) действием азидо лития в DMF при 110° С в течение 1,5 ч привело к 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5'-О-*n*-толуил-5-Вом-уридину (IX), который метанолизом превращали в 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-Вом-уридин (X). Восстанавливали 3'-азидогруппу соединения (X) действием трифенилфосфина в пиридине с образованием 3'-амино-2',3'-дидезокси-5-Вом-уридина (XI). Идентичное соединение получали реакцией 5'-О-ацилированного нуклеозида (IX) с трифенилфосфином в пиридине; образующийся 3'-амино-2',3'-дидезокси-5'-О-*n*-толуил-5-Вом-уридин (XII) без дополнительной очистки дезацилировали метилатом натрия в метаноле и выделяли 3'-аминонуклеозид (XI).

Взаимодействием соединения (XI) с ди-(2-иодэтиловым) эфиром [12] в DMF в присутствии триэтиламина синтезировали 2',3'-дидезокси-3'-морфолино-5-Вом-уридин (XIII). При каталитическом гидрировании нуклеозида (X) в этаноле превращение 3'-азидо- в 3'-аминогруппу происходило, к сожалению, одновременно с трансформацией 5-Вом-группы в метильную, и был выделен 3'-амино-3'-дезокситимидин (XV), идентичный по своим характеристикам ранее описанному соединению [1] *.

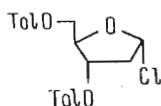
Аминонуклеозид (XV) превращали далее в 3'-дезоксис-3'-морфолино-тимидин (XVI), как это описано для получения (XIII) из соединения (XI).

В условиях О-дебензилирования, предложенных в работе [13], а именно при действии на 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-Вом-уридин (X) раствора SnCl_4 в хлористом метиле, мы не наблюдали образования соответствующего 5-гидроксиметилпроизводного, что, по-видимому, связано с крайне низкой растворимостью соединения (X) в хлористом метиле. При добавлении в реакционную смесь небольшого количества метанола был выделен 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-метоксиметилуридин (XIV). В аналогичных условиях из О-защищенного α -дезоксинуклеозида (IV) получали 1-(2-дезоксис-3,5-ди-О-*n*-толуил- α -D-рибофуранозил)-5-метоксиметилурацил (XVII). Дебензилирование соединения (IV) действием SnCl_4 в хлористом метиле [13] без добавления метанола приводит к 1-(2-дезоксис-3,5-ди-О-*n*-толуил- α -D-рибофуранозил)-5-гидроксиметилурацилу (XVIII). В этих условиях из α -аномера 5-Вом-дезоксисуридина (VI) образуется его 5-гидроксиметильный аналог (XIX). Идентичное соединение получали гидрогенолизом с переносом водорода — при обработке нуклеозида (VI) циклогексеном и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ в этаноле при кипении.

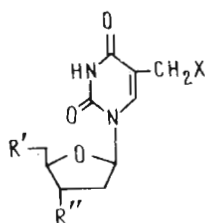
* О синтезе 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-гидроксиметилуридина будет сообщено в отдельной публикации.



(I)



(II)



(III) $R' = R'' = OTol$, $X = OBzl$

(V) $R' = R'' = OH$, $X = OBzl$

(VII) $R' = R'' = OMs$, $X = OBzl$

(IX) $R' = OTol$, $R'' = N_3$, $X = OBzl$

(X) $R' = OH$, $R'' = N_3$, $X = OBzl$

(XI) $R' = OH$, $R'' = NH_2$, $X = OBzl$

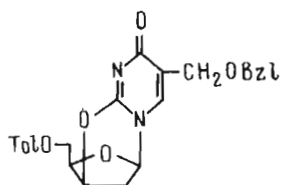
(XII) $R' = OTol$, $R'' = NH_2$, $X = OBzl$

(XIII) $R' = OH$, $R'' = N \text{---} O$, $X = OBzl$

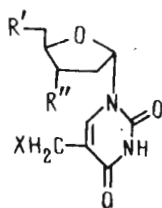
(XIV) $R' = OH$, $R'' = N_3$, $X = OMe$

(XV) $R' = OH$, $R'' = NH_2$, $X = H$

(XVI) $R' = OH$, $R'' = N \text{---} O$, $X = H$



(VIII)



(IV) $R' = R'' = OTol$, $X = OBzl$

(VI) $R' = R'' = OH$, $X = OBzl$

(XVII) $R' = R'' = OTol$, $X = OMe$

(XVIII) $R' = R'' = OTol$, $X = OH$

(XIX) $R' = R'' = X = OH$

Структура синтезированных соединений изучена спектральными методами. В ИК-спектрах нуклеозидов (IX), (X) и (XIV) имеется полоса при 2100 см^{-1} , свидетельствующая о наличии азидогруппы. В УФ-спектре ангидронуклеозида (VIII) наблюдается гипсохромное смещение максимума

поглощения по сравнению с исходным соединением (VII). Данные спектров ^1H -ЯМР полученных соединений (таблица) согласуются с предложенной для них структурой. Отмечено характерное расщепление сигнала аномерного протона: псевдотриплет для β -дезоксинуклеозидов (X), (XI), (XIII)—(XVI) и дублет дублетов для α -аномера (XIX). Аномерную структуру этих соединений подтверждают и величины химических сдвигов протонов при $\text{C2}'$: две группы сигналов с центрами при 2,67 и 2,08 м.д. для α -(XIX) и мультиплет при 2,54—2,00 м.д. для β -нуклеозидов (X), (XI), (XIII)—(XVI). Бициклическая структура ангидронуклеозида (VIII) согласуется с уменьшением величин констант спин-спинового взаимодействия $J_{1',2'a}$, $J_{1',2'b}$, $J_{2'a,3'}$ и $J_{2'b,3'}$ при практически не изменившихся значениях химических сдвигов по сравнению со спектром соединения (VII). Раскрытие ангидроцикла и образование азидонуклеозида (IX) сопровождается значительным сдвигом сигнала $\text{H3}'$ в сильное поле.

Интересной особенностью спектров ^1H -ЯМР-3'-азидо-2,3'-дидезокси-5-замещенных уридинов (X) и (XIV), снятых в CD_3OD , является магнитная эквивалентность протонов $\text{H2}'\text{a}$ и $\text{H2}'\text{b}$, приводящая к совпадению их химических сдвигов и величин констант спин-спинового взаимодействия с протонами $\text{H1}'$ и $\text{H3}'$. Следует отметить, что это свойство присуще и другим аналогам 3'-азидо-3'-дезокситимидина [14]. Магнитная эквивалентность ядер $\text{H2}'\text{a}$ и $\text{H2}'\text{b}$ не наблюдается в спектрах азидонуклеозидов (X) и (XIV), снятых в $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$. По сравнению с азидогруппой морфолиновый цикл, введенный в 3'-положение, в значительной степени экранирует протоны $\text{H3}'$ и $\text{H2}'\text{a}$, что приводит к смещению их сигналов в сильное поле (ср. спектры соединений (XIII), (XVI) и (X), (XIV)). Подобное влияние оказывает и первичная NH_2 -группа (таблица, соединения (XIII), (XVI)). Введение морфолинового заместителя изменяет также конформацию углеводного цикла, затрагивая главным образом расположение атомов $\text{C2}'$ и $\text{C3}'$, на что указывает существенное изменение значений $J_{2'a,3'}$ и $J_{2'b,3'}$ по сравнению с таковыми для азидонуклеозидов (X) и (XIV).

Из всех синтезированных соединений только азидонуклеозид (X) обладает цитотоксическими свойствами *in vitro*: в концентрации 10^{-5} — 10^{-4} М подавляет включение тимидина в ДНК клеток CaOv на 78,8—95,1%. При изучении противоопухолевой активности *in vivo* показано, что соединение (X) при пятикратном введении в дозе 200—225 мг/кг тормозит рост солидных опухолей — Ca 755 и LLC — на 79 и 79—83% соответственно и не оказывает терапевтического воздействия на лимфолейкоз P388.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР (таблица) синтезированных соединений записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ), внутренний стандарт — тетраметилсилан; УФ-спектры получены на спектрофотометре Specord UV-VIS (ФРГ), длина оптического пути 1 см, растворитель — этанол. ИК-спектры записаны на приборе Perkin — Elmer 283 (США) в таблетках с KBr . Для ТСХ использовали силуфол UV_{254} (Kavalier, ЧСФР), препаративную хроматографию проводили на пластинках (20×20 см), используя силикагель LSL_{254} 5—40 мкм (Chemapol, ЧСФР) при толщине слоя 1 мм. Флеш-хроматографию осуществляли на силикагеле LL, 5—40 мкм (Chemapol, ЧСФР). Для хроматографии использовали смеси растворителей: хлороформ — метанол, 10 : 1 (А), 20 : 1 (Б), 15 : 1 (В), 5 : 1 (Г), 4 : 3 (Д) и этилацетат — метанол, 5 : 1 (Е). Цитотоксические свойства синтезированных соединений изучали на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv по методике, описанной в работе [15]. Противоопухолевую активность исследовали в опытах на мышах-гибридах первого поколения BDF_1 с перевиваемым лимфолейкозом P388 и солидными опухолями — аденокарциномой молочной железы Ca755 и раком легкого Льюис LLC .

Аномерные 5-Вот-2'-дезоксинуридины (V) и (VI). Смесь, состоящую из 9,85 г (42,4 ммоль) 5-Вот-урацила, 20 мг сульфата аммония и 100 мл гексаметилдисилазана, кипятили 7 ч. Избыток гексаметилдисилазана отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 50 мл безводного хлористого

Данные спектров ^1H -ЯМР синтезированных соединений *

Соедине- ние	Химические сдвиги, м.д.										Растворитель
	H6	H1'	H2'a	H2'b	H3'	H4'	H5'a	H5'b	Другие протоны		
VII	7,58	6,25	2,64	2,45	5,34	4,46	4,51	4,48	7,20—7,36(Ph), 4,60(OCH ₂), 4,31(CH ₂ O), 3,13; 3,00(OMs)	CDCl ₃ + CD ₃ OD	
VIII	7,67	6,08	2,64	2,55	5,44	4,61	4,54	4,38	7,79; 7,26; 2,35(Tol), 7,20—7,36(Ph), 4,55(OCH ₂), 4,17(CH ₂ O)	DMSO-d ₆	
IX	7,65	6,14	2,60—2,40		4,60	4,18	4,55	4,47	11,47(NH), 7,88; 7,30; 2,35(Tol), 7,20—7,36(Ph), 4,36(OCH ₂), 4,08; 4,01(CH ₂ O)	DMSO-d ₆	
X	8,00	6,14	2,39	2,39	4,32	3,92	3,82	3,72	7,20—7,36(Ph), 4,56(OCH ₂), 4,28; 4,25(CH ₂ O)	CD ₃ OD	
XI	8,00	6,10	2,20—2,00		3,44	3,61	3,65	3,75	7,20—7,36(Ph), 4,50(OCH ₂), 4,19; 4,16(CH ₂ O)	DMSO-d ₆	
XIII	8,08	6,12	2,57	2,08	3,27	4,12	3,84	3,73	7,20—7,40(Ph), 4,57(OCH ₂), 4,30; 4,26(CH ₂ O), 3,70; 2,57(4CH ₂)	CD ₃ OD	
XIV	8,05	6,16	2,42	2,42	4,35	3,93	3,84	3,74	4,18, 4,15(CH ₂ O), 3,55(OCH ₂),	CD ₃ OD	
XV	7,72 [7,77]	6,31 [6,08]	2,48—2,28 [2,18—1,90]		4,04	3,86 [3,46— 3,14]	3,78—3,61 [3,70—3,46]		11,00(NH), 1,79(CH ₃) [4,97(OH ₅)], [1,77], [3,70—3,46(NH ₂)]	DMSO-d ₆	
XVI	7,56	6,13	2,54	2,14	3,25	4,18	3,67	3,57	3,70; 2,57(4CH ₂), 1,90(CH ₃)	CD ₃ OD	
XVII	7,64	6,36	2,96	2,50	5,61	4,91	4,56	4,51	8,57(NH), 7,94; 7,81; 7,27; 7,21; 2,43; 2,41(2Tol), 4,18; 4,10(CH ₂ O), 3,29(OCH ₃)	CDCl ₃	
XVIII	7,66	6,35 [6,28]	2,96	2,49	5,62	4,91	4,54	4,49	9,25(NH), 7,93; 7,79; 7,27; 7,23; 2,42; 2,40(2Tol), 4,34(CH ₂ O) [11,36(NH)]	CDCl ₃ [DMSO-d ₆]	
XIX	7,95	6,19	2,67	2,08	4,36	4,29	3,61	3,57	4,33(CH ₂ O)	CD ₃ OD	
	7,84 [7,85]	6,12 [6,12]	2,57 [2,64]	1,88 [1,90]	4,22	4,20—4,05	3,70—3,30		5,32; 5,00; 4,88(3OH), 4,20—4,05(CH ₂ O) [11,23(NH)]	DMSO-d ₆	

Продолжение таблицы

Соединение	Константы спин-спинового взаимодействия, Гц										Растворитель
	1', 2'a	1', 2'b	2'a, 2'b	2'a, 3'	2'b, 3'	3', 4'	4', 5'a	4', 5'b	5'a, 5'b	6, 6H	
VII	6,3	7,7	14,5	2,7	7,0	3,2					CDCl ₃ +CD ₃ OD
VIII	1,2	3,5	13,0	1,2	3,4	2,4	5,7	5,7	11,5		DMSO-d ₆
IX	6,3	6,3				5,0	4,0	5,0	11,4		DMSO-d ₆
X	6,2	6,2		6,2	6,2	5,1	3,4	3,4	12,1	0,8	CD ₃ OD
XIII	6,3	6,3	14,4		8,3	5,0	3,0	4,8	11,9	0,8	CD ₃ OD
XIV	6,3	6,3		6,3	6,3	4,9	3,3	3,3	12,2	0,7	CD ₃ OD
XVI	6,4	6,4	14,0	5,0	8,3	5,0	3,0	4,7	12,4	1,0	CD ₃ OD
XII	7,3	1,8	15,3	6,6	1,6	1,8	4,0	4,7	12,1	1,0	CDCl ₃
XVIII	6,8 [6,0]	4,2 [1,6]	15,2	6,0	1,0	1,0	4,3	4,3	12,1	1,0	CDCl ₃ [DMSO-d ₆]
XIX	7,3 [7,2]	2,6 [3,2]	14,4	6,1	2,2	2,2	4,4	4,4	12,1	1,0	CD ₃ OD [DMSO-d ₆]

* В квадратных скобках приведены данные из работы [1] для соединений (XV) и из работы [10] для соединений (XVIII), (XIX).

метилена и прибавляли к раствору 10,2 г (26,3 ммоль) 2-дезоксиг-3,5-ди-О-п-толуил- α -D-рибофуранозилхлорида (II) в 60 мл того же растворителя. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 20—22° С, затем промыли последовательно насыщенным раствором NaHCO₃, водой, сушили MgSO₄. Растворитель отгоняли, остаток (14,4 г) кристаллизовали из смеси 150 мл метанола и 200 мл этанола. Через 20 ч при 20—22° С выделяли 8,06 г (32,4 %) 1-(2-дезоксиг-3,5-ди-О-п-толуил- β -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацила (III). Т.пл. 140—142° С (этанол). Лит. [10]: т.пл. 141—142° С (этанол).

Из фильтрата после охлаждения до 3—5° С получали 2,5 г (10 %) 1-(2-дезоксиг-3,5-ди-О-п-толуил- α -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацила (IV). Т.пл. 99—101° С (этанол). Лит. [10]: т.пл. 99—101° С (этанол).

Раствор 8,06 г соединения (III) в 200 мл 0,1 н.метилата натрия в метаноле через 3 ч нейтрализовали дауэксом-50 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, промывали метанолом, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде, водный раствор экстрагировали петролейным эфиром (40—70° С), воду упаривали в вакууме, кристаллы сушили над P₂O₅. Получали 4,1 г (85,3 %) 5-Вом-2'-дезоксигуридина (V). Т.пл. 116—118° С (вода). Лит. [10]: т.пл. 117—118° С (вода).

Аналогично из 2,5 г соединения (IV) в 55 мл 0,1 н.метилата натрия в метаноле получали 1,3 г (87 %) 1-(2-дезоксиг- α -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацила (VI), который без дополнительной очистки использовали в дальнейших превращениях.

1-(2-Дезоксиг-3,5-ди-О-п-метансульфонил- β -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацил (VII). К раствору 4,46 г (12,8 ммоль) 5-Вом-2'-дезоксигуридина (V) в 60 мл пиридина при 0° С в течение 30 мин при перемешивании прибавляли 10 мл (128 ммоль) метансульфонилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20—22° С, затем выливали в 500 мл воды со льдом, выпавший осадок отделяли и сушили над P₂O₅. Получали 6,08 г (94 %) соединения (VII). R_f 0,8 (Б). Для анализа вещество кристаллизовали из метанола. УФ-спектр: λ_{max} 262 нм, ϵ 6200. Найдено, %: С 45,04; Н 4,95; N 5,99; S 12,53. C₁₉H₂₄N₂O₁₀S₂. Вычислено, %: С 45,23; Н 4,80; N 5,55; S 12,71.

2,3'-Ангидро-1-(2-дезоксиг-5-О-п-толуил- β -D-ксилофуранозил)-5-Вом-урацил (VIII). Смесь 5,75 г (11,4 ммоль) 3',5'-ди-О-мезильного производного (VII) и 8,12 г (57,2 ммоль) толуилата лития в 100 мл DMF перемешивали 4 ч при 100° С. Реакционную смесь выливали в 500 мл воды со льдом, отделяли выпавший творожистый осадок, сушили над P₂O₅ и кристаллизовали из 80 мл метанола. Получали 2,0 г (39 %) ангидронуклеозида (VIII). Вещество хроматографически однородно в системе (Б). УФ-спектр: λ_{max} 240 нм, ϵ 16 100. Найдено, %: С 66,17; Н 5,41; N 6,25. C₂₅H₂₄N₂O₆. Вычислено, %: С 66,95; Н 5,39; N 6,25.

1-(3-Азидо-2,3-дидезоксиг-5-О-п-толуил- β -D-рибофуранозил)-5-Вом-урацил (IX). Суспензию 2,35 г (5,24 ммоль) ангидронуклеозида (VIII) и 2,58 г (53 ммоль) LiN₃ в 30 мл DMF перемешивали 1,5 ч при 110° С. Растворитель упаривали в вакууме, остаток тщательно промывали хлороформом (3 × 20 мл), отделяли осадок, экстракт упаривали до небольшого объема. Реакционную смесь разделяли флеш-хроматографией, элюируя 0,5 % раствором метанола в хлороформе 1,41 г (86 %) 3'-азидопроизводного (IX). ИК-спектр: ν 2100 см⁻¹. Найдено, %: С 58,94; Н 5,10; N 14,13. C₂₅H₂₅N₅O₆. Вычислено, %: С 58,93; Н 5,34; N 13,75.

Затем 1 % раствором метанола в хлороформе элюировали 0,85 г исходного ангидронуклеозида (VIII).

3'-Азидо-2',3'-дидезоксиг-5-Вом-уридин (X). Растворяли 1,41 г (3,14 ммоль) соединения (IX) в 30 мл 0,1 н. метилата натрия в метаноле, через 2 ч при 20—22° С реакционную смесь нейтрализовали дауэксом-50 (H⁺) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, фильтрат упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на пластинку с силикагелем в системе В. Выделяли 0,68 г (63,6 %) 3'-азидо-2',3'-дидезоксиг-5-Вом-уридина (X). ИК-спектр: ν 2100 см⁻¹. Найдено, %: N 18,98. C₁₇H₁₉N₅O₅. Вычислено, %: N 18,96.

3'-Амино-2',3'-дидезокси-5-Вот-уридин (XI). а) Смесь, состоящую из 0,59 г (1,2 ммоль) соединения (IX), 0,6 г (2,29 ммоль) трифенилфосфина и 6 мл безводного пиридина, перемешивали 45 мин при 20—22° С. Затем добавляли 1 мл аммиака и через 24 ч упаривали в вакууме, остаток промывали эфиром и очищали хроматографией на пластинках с силикагелем в системе А. Выделяли 0,13 г (23,4%) 3'-амино-2',3'-дидезокси-5'-О-толуил-5-Вот-уридина (XII), растворяли в 6 мл 0,1 н.метилата натрия в метаноле и через 2 ч при 20—22° С реакционную смесь обрабатывали, как описано для соединения (X). Хроматографировали в системе Д. Получали 0,06 г (62%) аминокнуклеозида (XI). УФ-спектр: λ 267 нм, ϵ 9400. Найдено, %: N 12,40. $C_{17}H_{21}N_3O_5$. Вычислено, %: N 12,10.

б) Смесь, состоящую из 0,4 г (1,07 ммоль) 3'-азидо-2',3'-дидезокси-5-Вот-уридина (X), 0,4 г (1,53 ммоль) трифенилфосфина и 5 мл безводного пиридина, перемешивали 45 мин при 20—22° С и добавляли 1 мл аммиака. Через 24 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток промывали эфиром и очищали хроматографией на пластинках с силикагелем в системе Д. Получали 0,18 г (48,7%) аминокнуклеозида (XI).

3'-Морфолино-2',3'-дидезокси-5-Вот-уридин (XIII). К раствору 0,15 г (0,43 ммоль) аминокнуклеозида (XI) в 4 мл DMF при перемешивании прибавляли 0,06 мл триэтиламина и двумя порциями с интервалом в 5 ч 0,6 г (1,84 ммоль) ди-(2-иодэтилового) эфира [12]. Через 24 ч при 20—22° С реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток промывали 10 мл эфира и очищали хроматографией на пластинках с силикагелем в системе Г. Получали 0,1 г (55,6%) 3'-морфолинопроизводного (XIII). УФ-спектр: λ 267 нм, ϵ 9400. Найдено, %: C 55,25; H 6,33; N 9,6. $C_{21}H_{27}N_5O_6 \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: C 55,62; H 6,89; N 9,27.

3'-Азидо-2',3'-дидезокси-5-метоксиметилуридин (XIV). К раствору 0,28 г (0,81 ммоль) нуклеозида (X) в смеси 12 мл безводного хлористого метилена и 0,2 мл метанола, охлажденному до 0° С, прибавляли 4,4 мл 10% раствора $SnCl_4$ в хлористом метиле. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 0° С и 20 ч при 20—22° С, затем прибавляли 0,3 мл DMSO, отделяли осадок, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, промывали последовательно насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2 $\times$ 10 мл), водой. Органический слой упаривали, остаток очищали хроматографией на пластинках с силикагелем в системе Г. Получали 0,11 г (52,4%) соединения (XIV). ИК-спектр: ν 2100 cm^{-1} . Найдено, %: N 24,26. $C_{11}H_{15}N_5O_5$. Вычислено, %: N 23,56.

3'-Амино-3'-дезокситимидин (XV). Суспензию 1 г (0,29 ммоль) 3'-азидо-5-Вот-2'-дезокситимидина (X) и 50 мг Pd/C в 5 мл этанола гидрировали при перемешивании в течение 4 ч. Катализатор отделяли, промывали этанолом, фильтрат упаривали досуха. Получали 0,04 г 3'-амино-3'-дезокситимидина (XV).

3'-Морфолино-3'-дезокситимидин (XVI). К раствору 0,12 г (0,5 ммоль) 3'-амино-3'-дезокситимидина (XV) в 3 мл DMF прибавляли при перемешивании 0,7 мл триэтиламина и двумя порциями с интервалом в 5 ч 0,7 г (2,14 ммоль) ди-(2-иодэтилового) эфира [12]. Через 24 ч при 20—22° С реакционную смесь упаривали досуха, промывали 10 мл эфира и хроматографировали на пластинках с силикагелем в системе А. Получали 0,08 г (51,6%) 3'-морфолинопроизводного (XVI). УФ-спектр: λ_{max} 267 нм, ϵ 7000. Найдено, %: N 13,70. $C_{14}H_{21}N_5O_5$. Вычислено, %: N 13,50.

1-(2-Дезокси-3,5-ди-О-п-толуил- α -D-рибофуранозил)-5-метоксиметилурацил (XVII). Из 0,5 г (0,85 ммоль) соединения (IV) в смеси 20 мл безводного хлористого метилена и 0,1 мл метанола и 10 мл 10% раствора $SnCl_4$ в хлористом метиле, как описано для соединения (XIV), получали 0,1 г α -нуклеозида (XVII).

1-(2-Дезокси-3,5-ди-О-п-толуил- α -D-рибофуранозил)-5-гидроксиметилурацил (XVIII). Из 0,5 г (0,85 ммоль) 5-Вот-производного (IV) в 20 мл безводного хлористого метилена и 10 мл 10% $SnCl_4$ в хлористом метиле, как описано для соединения (XIV), получали 0,1 г (23,3%) защищенного α -нуклеозида (XVIII).

1-(2-Дезокси- α -D-рибофуранозил)-5-гидроксиметилурацил (XIX). а) Из

0,13 г (0,35 ммоль) 5-Вом-производного (VI) в 10 мл безводного хлористого метилена и 0,55 мл 10% SnCl_4 в том же растворителе, как описано для соединения (XIV), но с использованием для хроматографии системы Е получали 0,06 г (62,5%) α -нуклеозида (XIX). УФ-спектр: λ_{max} 267 нм, ϵ 8600. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3400 (уш.), 1695, 1670. Найдено, %: N 10,80. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: N 10,85. Лит. [10]: ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3401, 3333, 1695, 1669.

б) К 0,5 г (1,43 ммоль) 5-Вом-производного (VI) прибавляли 0,1 г $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, 16 мл циклогексена и 8 мл этанола, смесь нагревали при кипении в токе азота 45 ч, прибавляя через каждые 8 ч по 0,01 г катализатора. Окончание реакции контролировали ТСХ в системе Е. Катализатор отделяли, промывали спиртом, объединенные фильтраты упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на пластинах с силикагелем в системе Е. Получали 0,13 г (35%) α -нуклеозида (XIX), идентичного соединению, полученному по методу «а».

Изучение противоопухолевой активности. Лечение начинали через 24 ч после внутрибрюшинной перевивки лимфолейкоза Р388 и через 48 ч после подкожной прививки Са755 или LLC. Препараты вводили внутрибрюшинно в течение 5 сут с интервалом в 24 ч. Терапевтический эффект оценивали по увеличению продолжительности жизни животных с лейкозом Р388 или по проценту торможения роста солидных опухолей Са755 и LLC.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lin T.-S., Prusoff W. H. // J. Med. Chem. 1978. V. 21. № 1. P. 109—112.
2. Matsuda A., Watanabe K. A., Fox J. J. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. № 16. P. 3274—3278.
3. Lin T.-S., Fischer P. H., Prusoff W. H. // Biochem. Pharmacol. 1982. V. 31. P. 125—128.
4. De Clercq E., Van Aerschot A., Herdewijn P., Baba M., Pauwels R., Balzarini J. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5. 6. P. 659—671.
5. Fisch M. A., Richman D. D., Grieco M. H., Gottlieb M. S., Volberding P. A., Laskin O. L., Leedom J. M., Groopman J. E., Mildvan D., Schooley R. T., Jackson G. G., Durack D. T., King D. // N. Engl. J. Med. 1987. V. 317. P. 185—189.
6. Brunetti I., Falcone A., Calabresi P. // Cancer Res. 1990. V. 50. № 14. P. 4026—4031.
7. Posner M. R., Darnowski J. W., Calabresi P., Corvase D., Curt G., Cummings F., Clark J., Brown M., Beitz J., Weitberg A. // J. Nat. Cancer Inst. 1990. V. 82. № 7. P. 1710—1714.
8. Matsuda A., Satoh M., Ueda T. // Nucleosides and Nucleotides. 1990. V. 9. № 4. P. 587—597.
9. Van Aerschot A., Herdewijn P., Balzarini J., Pauwels R., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 8. P. 1743—1749.
10. Brossmer R., Rohm E. // Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 1967. B. 348. S. 1431—1441.
11. Зайцева В. Е., Дяткина Н. Б., Краевский А. А., Скапцова Н. В., Турина О. В., Гнуцев Н. В., Готтлик Б. А., Ажаев А. В. // Биоорган. химия. 1984. Т. 10. № 5. С. 670—680.
12. Takahashi Y., Kinoshito M., Masuda T. // J. Antib. 1982. V. 35. № 17. P. 117—121.
13. Martin O. R., Kurz K. G., Rao S. P. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 13. P. 2922—2925.
14. Dyatkina N. B., Kraevskii A. A., Azhaev A. V., Yartseva I. V. // Synthesis. 1985. № 4. P. 410—411.
15. Мельник С. Я., Базмедова А. А., Недорезова Т. П., Ярцева И. В., Жукова О. С., Добрынин Я. В., Преображенская М. Н., Колесников С. П., Ли В. Я., Рогожин Н. С., Нефедов О. М., Чекунова Э. В., Маренникова С. С. // Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1248—1252.

Поступила в редакцию
26.II.1991

SYNTHESIS, TRANSFORMATIONS AND BIOLOGICAL ACTIVITY
OF SUGAR MODIFIED 5-SUBSTITUTED 2'-DEOXYURIDINES

All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

5-Benzyloxymethyl(Bom)-2'-deoxyuridine and its α -anomer were used as the key compounds for syntheses of thymidine analogues or 3'-derivatives. Anomeric 5-Bom-2'-deoxyuridines were synthesized from 5-Bom-uracil and 2-deoxy-3,5-di-O-*p*-toluyl- α -D-ribofuranosyl chloride by means of the silyl method. 5-Bom-2'-deoxyuridine was transformed successively to 3',5'-di-O-mesyl derivative, 2,3'-anhydro-1-(2-deoxy-5-O-*p*-toluyl- β -D-xylofuranosyl)-5-Bom-uracil and 3'-azido-2',3'-dideoxy-5-Bom-uridine. Treatment of the last with SnCl_4 in methylene dichloride — methanol led to 3'-azido-2',3'-dideoxy-5-methoxymethyluridine. Under the same conditions the 5-methoxymethyl derivative was obtained from 3',5'-di-O-*p*-toluyl-5-Bom-2'-deoxyuridine. Interaction of 1-(2-deoxy- α -D-ribofuranosyl)-4-Bom-uracil with SnCl_4 in methylene dichloride as well as the hydrogen transfer hydrogenolysis in the presence of cyclohexene and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ in ethanol led to 1-(2-deoxy- α -D-ribofuranosyl)-5-hydroxymethyluracil. Only 3'-azido-2',3'-dideoxy-5-Bom-uridine showed a cytotoxic activity against CaOv cells in vitro: in 10^{-5} — 10^{-4} M concentrations it inhibits the thymidine incorporation into DNA by 78,8—95,1%. Elucidation of antitumour activity in vivo showed that this nucleoside inhibits growth of solid tumours, Ca755 and LLC, by 79 and 79—83%, respectively, but has no therapeutic effect against lympholeukemia P388.