



УДК 547.854'455.5+547.857'455.5

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ

IX. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХЛОРАНГИДРИДА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С АДЕНОЗИНОМ, ИНОЗИНОМ, УРИДИНОМ И 5-БРОМУРИДИНОМ

*Ахрем А. А., Зайцева Г. В., Калининко Е. Н.,
Михайлопуло И. А.*

Институт биоорганической химии Академии наук ВССР, Минск

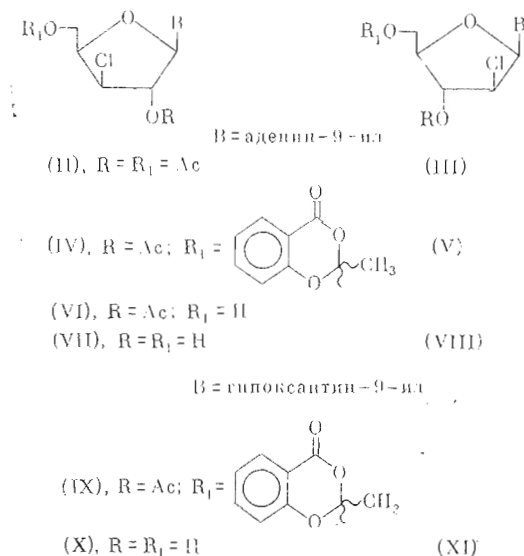
Изучено взаимодействие хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты с аденозином, инозином, уридином и 5-бромуридином. Показано, что в случае пуриновых нуклеозидов основными продуктами реакции являются производные 3'-хлор-3'-дезоксид-β-D-ксилофуранозы паряду с небольшими количествами производных 2'-хлор-2'-дезоксид-β-D-арабинофуранозы. Пиримидиновые нуклеозиды в зависимости от условий реакции и характера гетероциклического основания превращаются главным образом в производные 2'-хлор-2'-дезоксид-β-D-рибофуранозы или O², 2'-цикло-нуклеозиды. Структура синтезированных соединений доказана химическими превращениями и совокупностью спектральных методов исследования.

В последние годы интенсивно изучаются различные методы получения и трансформации хлор-, бром- и поддезоксинуклеозидов, которые представляют значительный интерес в качестве предшественников в синтезе разнообразных нуклеозидов, в том числе антибиотиков этой группы [1, 2]. Ранее мы сообщили о высокоэффективной трансформации диольных групп сахаров [3,4] и 5'-О-бензоилуридина [3, 5] в хлор-ацетоксильные группировки с помощью легкодоступного хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты (I) [6, 7]. В настоящей работе с целью выяснения закономерностей реакции хлорангидрида (I) с нуклеозидами пуринового и пиримидинового рядов нами изучено его взаимодействие с аденозином, инозином, уридином и 5-бромуридином.

Взаимодействие хлорангидрида (I) с аденозином при комнатной температуре и соотношении реагентов ~1,5 : 1 в разбавленном растворе нитрометана приводит к образованию двух типов галогенсодержащих нуклеозидных продуктов: диацетатов (II) и (III), бенздиоксанацетатов (IV) и (V). В этих условиях даже через 30 сут конверсия исходного аденозина в конечные продукты реакции не превышала 70%. При действии четырехкратного избытка хлорангидрида (I) на аденозин в среде ацетонитрила и увеличении концентрации реагентов время реакции сокращается до 3 сут. В этих условиях исходный аденозин превращается с высоким выходом в смесь изомерных нуклеозидов (IV) и (V), соотношение изомеров колеблется от 10 : 1 до 3⁰ : 1. При метанолизе (MeOH/NEt₃) как диацетатов (II) и (III), так и бенздиоксанацетатов (IV) и (V) образуются хлорсодержащие нуклеозиды (VII) и (VIII). Из продуктов реакции хлорангидрида (I) с аденозином после метанолиза был выделен в небольшом количестве 2',3'-O-(карбметоксиметилен)этилиденаденозин (XII) в виде смеси

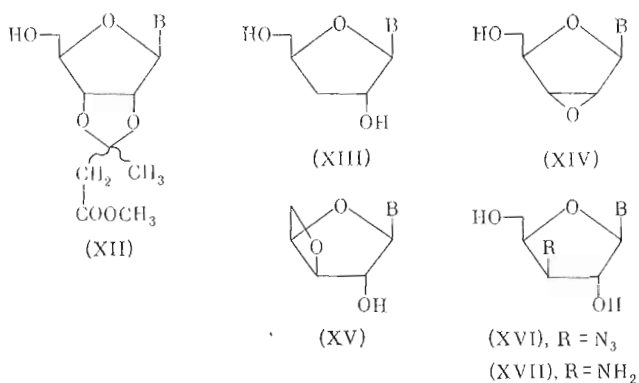
(~3 : 2) диастереомеров. Производное (XII) образуется в значительных количествах (выход 16%) наряду с ксилозидом (VII) при проведении реакции хлорангидрида (I) с аденозином в среде жидкого сернистого ангидрида в качестве растворителя. В настоящее время мы не располагаем экспериментальными данными, подтверждающими схему образования соединения (XII). При обработке пуклеозид (IV) метанольным раствором HCl в контролируемых (ТСХ) условиях получен ацетат (VI). В отдельных экспериментах мы наблюдали также образование ацетата (VI) в процессе обработки или хроматографического разделения реакционной смеси.

Обработкой инозина четырехкратным избытком хлорангидрида (I) был получен нуклеозид (IX), метанолиз которого дал 3'-хлор-3'-дезоксид-β-D-ксилофуранозилгипоксаптин (X). Метанолизом остатка, полученного после кристаллизации ксило-изомера (IX), и последующей колоночной хроматографией был выделен арабино-изомер (XI); соотношение изомеров (IX) и (XI) ~30 : 1.



Обработка соединения (IV) или смеси нуклеозидов (IV) и (V) гидридом трибутилолова [8] приводит к 3'-дезоксиаденозину (антибиотик кордицепин) (XIII) или соответственно к смеси 3'- и 2'-дезоксиаденозина. При кратковременном выдерживании хлордезоксинуклеозид (VII) в метанольном растворе со смолой дауэкс-1 (ОН'-форма) он превращается в 2',3'-ангидро-β-D-рибофуранозиладенин (XIV). Легкость превращения соединения (VII) в ангидронуклеозид (XIV) позволяет приписать ксило-конфигурацию атому хлора в соединении (VII) [9]. Обработка соединения (XIV) амидом натрия приводит к 3',5'-ангидро-β-D-ксилофуранозиладенину (XV). При действии на ксилозид (VII) азид натрия в диметилформамиде при температуре 80° был получен азид (XVI), восстановление которого привело к аминодезоксинуклеозиду (XVII). Последнее превращение протекает, вероятно, через промежуточное образование ангидросоединения (XIV). В пользу такого предположения говорит образование последнего в незначительных количествах при получении азид (XVI), а также известный факт раскрытия эпиксидного кольца в соединении (XIV) при действии азид натрия [10].

В отличие от пуриновых нуклеозидов при реакции уридина с хлорангидридом (I) и последующем метанолизе в качестве главного продукта был получен 2'-хлор-2'-дезоксидуридин (XVIII) и в незначительных количествах хлордезоксиксилозид (XIX) и 2',3'-O-этипиденуридин (XX). Ранее нами было показано [3, 5], что 5'-O-бензоилуридин при действии хлоран-

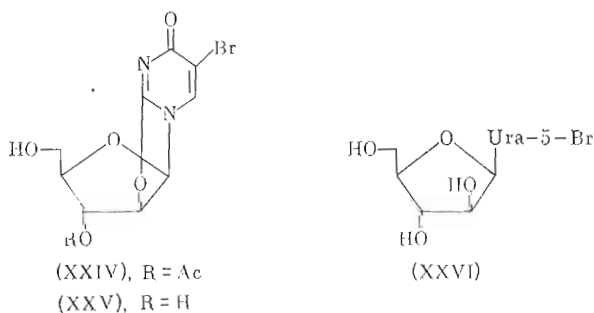
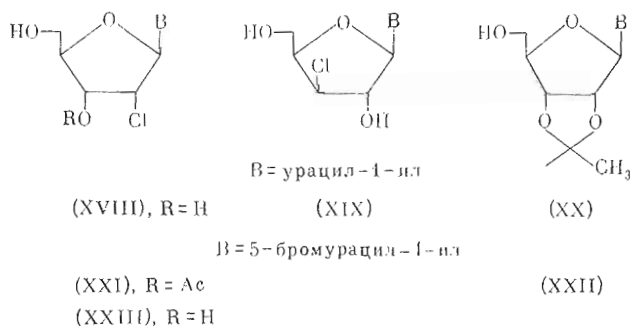


B = аденин-9-ил

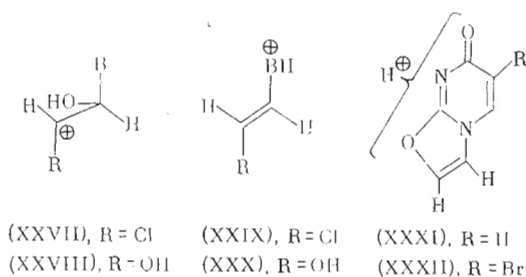
гидрида (I) дает после удаления ацильных групп смесь (~1 : 1) хлордезоксинуклеозидов (XVIII) и (XIX). Образование этилиденового производного (XX) является неожиданным, однако оно постоянно присутствует в продуктах реакции хлорангидрида (I) с уридином при соотношении реагентов в изученном интервале от 1 : 1 до 4 : 1.

В результате реакции 5-бромуридина с четырехкратным избытком хлорангидрида (I) в среде безводного диоксана выделены в качестве основных продуктов реакции 1-(3-О-ацетил-2-хлор-2-деокси-β-D-рибофуранозил)-5-бром урацил (XXI) и 1-(3-О-ацетил-2,2-цикло-β-D-арабинофуранозил)-5-бром урацил (XXIV) в соотношении ~3 : 1. При деацетилировании остатка после выделения соединений (XXI) и (XXIV) и последующем хроматографическом разделении были получены 2',3'-О-этилиден-5-бромуридин (XXII), хлордезоксирибозид (XXIII) и циклонуклеозид (XXV). При обработке разбавленной щелочью или 80% водной уксусной кислотой циклонуклеозид (XXV) превращался в арабинозид (XXVI).

При взаимодействии 5-бромуридина с 1,5 моль хлорангидрида (I) в среде безводного нитрометана ацетилциклонуклеозид (XXIV) был выделен в качестве основного продукта реакции.



Структура синтезированных соединений доказана совокупностью спектральных (ИК, УФ, ПМР, КД и масс-спектрометрия) методов исследования. В масс-спектрах изомерных нуклеозидов (VII) и (VIII) имеются характерные пики, позволяющие сделать надежные выводы о положении атома хлора. В масс-спектре нуклеозида (VIII) обнаруживаются ионы (XXVII, B = Ade) [m/e 213/215 ($\sim 3:1$)] и (XXIX, B = Ade) [m/e 196/198 ($\sim 3:1$)], структуры которых показаны ниже (ср. [11]). В случае соединения (VII) в масс-спектре имеется ион (XXX, B = Ade) [m/e 178] с OH-группой вместо атома хлора и отсутствует соответствующий ион (XVIII). В масс-спектре хлордезоксирибозида (XVIII) в отличие от *ксило*-изомера (XIX) имеется ион (XXIX, B = Ura) [m/e 173/175 ($\sim 3:1$)] и ион с m/e 137, наиболее вероятная структура которого (XXXI) подтверждается тем фактом, что в масс-спектре бромциклонуклеозида (XXV) имеются ионы (XXXII) с m/e 215/217 ($\sim 1:1$). Строение циклонуклеозида (XXV) подтверждается данными спектроскопии ПМР в сравнении с таковыми для родственных соединений [12, 13], а также характерным для O²,2'-циклонуклеозидов bathochromным смещением коротковолнового и гипсохромным смещением длинноволнового максимумов поглощения в УФ-спектре в сравнении с нуклеозидами нормального строения [12—14]. В масс-спектре хлордезоксинуклеозида (XXI), как и в случае соединения (XVIII), имеется ион (XXXII) с m/e 215/217 и отсутствует ион (XXIX, B = Ura-5-Br) [m/e 251/253 ($\sim 1:1$)]. Разрыв связи C_(2')—Cl (в согласии с известными данными масс-спектрометрии для галоидных алкилов [15]) и последующая стабилизация иона с участием C₍₂₎=O функции гетероциклического основания на одной из стадий фрагментации соединений (XVIII) и (XXI) под действием электронного удара приводит к появлению в масс-спектрах соответственно ионов (XXXI) и (XXXII). Масс-спектры галогендезоксинуклеозидов (X), (XI) и (XIII) без модификации гидроксильных и амидных групп оказались малоинформативными вследствие термической лабильности соединений.



Нахождение атома хлора при C_(3') в соединениях (II), (IV), (VI) и (IX) и при C_(2') в соединении (XXI) подтверждается смещением сигнала протона при C_(3') или C_(2') в спектрах ПМР указанных соединений в сильное поле по сравнению с сигналами в спектрах 2',3',5'-три-O-ацетильных производных аденозина, инозина и 5-бромуридина. Этот результат хорошо согласуется с данными по влиянию различных атомов и атомных групп на величину химического сдвига α-протона [16]. Кроме того, нахождение атома хлора при C_(3') в соединениях (VII), (X) и (XIX) и при C_(2') в соединениях (VIII), (XI), (XVIII) и (XIII) подтверждает отсутствие спин-спинового взаимодействия соответствующих протонов с протоном гидроксильной группы. Анализ значений химических сдвигов протонов фуранозного кольца изученных соединений показывает, что при 1,2-*cis*-расположении OH-группы и атома водорода (например, H_(1') и C_(2')-OH и H_(4') и C_(3')-OH) сигнал последнего в спектре ПМР смещается в сильное поле на 50—60 Гц по сравнению с сигналами соответствующих дезокси-производных (ср. работу [17]). При наличии атома хлора вместо гидроксильной группы эффект экранирования выражен в меньшей степени и

Данные УФ- и КД-спектроскопии пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов

Соединение	УФ		КД	
	$\lambda_{\text{макс. нм}}$ ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$)	$\lambda_{\text{мин. нм}}$ ($\varepsilon \cdot 10^{-3}$)	$\lambda_{\text{макс. нм}}$ ($[\theta] \cdot 10^{-3}$)	λ , нм ($[\theta] = 0$)
Аденозин VII	261(12,08)	228(1,6)	262(-3,5)	290, 238
	260(13,9)	228(2,0)	255(-4,1) 230(-0,4)	285
VIII	260(14,2)	227(2,7)	259(-8,6) 227(-3,2) 278(-3,2)	290, 220
Инозин X	250(13,8)	224(2,4)	245(-2,5)	270, 215
	250(11,5)	224(2,5)	242(-5,2) 222(+1,6)	270, 225, 216
XI	250(13,7)	223(2,9)	242(-7,5) 222(+5,5)	270, 231, 213
			265(+9,4)	
Уридин (XVIII) (XIX)	262(11,7)	234(2,4)	262(+9,9)	315, 265
	260(11,0)	232(2,5)	262(+21,7)	
	262(11,3)	234(2,5)	282(+6,5) 245(-4,3)	
5-Бромуридин (XXIII)	280 (9,8)	244(2,1)	282(+7,5) 245(-3,7)	320, 265
	280 (9,8)	245(1,3)	242(+8,9)	
(XXV)	268 (6,9)	245(4,0)	280(+16,7) 245(-3,5)	285, 220
	230 (5,7)			
(XXVI)	280 (9,9)	244(2,0)		320, 257

сигнал протона смещается в сильное поле на 10—20 Гц. При 1,2-*транс*-расположении тех же заместителей экранирующий эффект выражен очень слабо. Эти данные подтверждают конфигурацию атома хлора в соединениях (VII), (VIII), (X), (XVIII), (XIX) и (XXIII).

Данные КД (см. таблицу) представляют интерес для структурных корреляций. При переходе от аденозина к хлордезоксинуклеозидам (VII) и (VIII) амплитуда длинноволнового минимума значительно возрастает, что, вероятно, связано с заселением иного, чем в случае аденозина, конформационного диапазона гетероциклическим основанием по отношению к углеводной части молекулы. Этот эффект обусловлен, по-видимому, стерическим взаимодействием атома хлора и гетероциклического основания, и тот факт, что он выражен в большей степени в случае соединения (VIII), согласуется с предлагаемой для него структурой с 1,2-*цис*-расположением гетероциклического основания и атома хлора. Аналогичная закономерность наблюдается и при переходе от инозина к хлордезоксинуклеозидам (X) и (XI). Данные КД для соединений (XVIII), (XIX) и (XXIII) позволяют сделать надежные выводы о конфигурации атома хлора и гидроксильной группы при $C_{(2')}$ в соединении (XXVI) с использованием тех же рассуждений, что и в случае пуриновых нуклеозидов.

Структура заместителя при $C_{(5')}$ в соединениях (IV) и (IX) подтверждается данными ИК-спектроскопии в области поглощения карбонильных групп (см. «Экспериментальную часть»), а также наличием сигнала протонов метильной группы при 1,93 м. д. в спектре ПМР [18].

В масс-спектре нуклеозида (XII) имеются пики ионов, подтверждающие предполагаемую структуру, наряду с основными направлениями фрагментации молекулярных ионов адениновых нуклеозидов [11]. Данные ИК- и УФ-спектроскопии полностью согласуются с предлагаемой структурой соединения (XII).

Основным элементом доказательства структуры соединения (XV) является установление размера ангидрокольца. В масс-спектре соединения

(XV) присутствует интенсивный пик иона (XXX). Спектр ПМР соединения (XV) значительно отличается от такового для 2',5'-ангидро- β -D-арабинофуранозиладенина [19]. Анализ значений констант спин-спинового взаимодействия (KCCB) экспериментального спектра в сравнении с рассчитанными нами по двум формулам [20, 21] для всех возможных *арабино*- и *ксило*-конформаций фуранозного кольца, согласно [22], показывает, что только в случае 3',5'-ангидро-структуры имеется конформационный диапазон (${}^3E \rightleftharpoons {}^3T_2$ [23]), в котором теоретические и экспериментальные значения констант спин-спинового взаимодействия хорошо согласуются. В пользу 3',5'-ангидро-структуры говорит и значение $J_{5',5''}$ 8,0 Гц (ср. с данными работ [19, 24]).

Данные спектроскопии ПМР соединений (XVI) и (XVII) хорошо согласуются с опубликованными ранее [10]. *Ксило*-конфигурация фуранозного кольца соединения (XVII) была подтверждена периодатным окислением в сравнении с результатами для 9-(3-амино-3-дезоксид- β -D-арабинофуранозил)- [25] и 9-(3-амино-3-дезоксид- β -D-рибофуранозил)-аденина [26].

Строение соединений (XX) и (XXII) вытекает из данных ПМР и масс-спектрометрии и на примере (XX) было подтверждено встречным синтезом из уридина и ацетальдегида.

Данные по взаимодействию хлорангидрида (I) с диолами [6, 7], диольными группами сахаров [3, 4] и нуклеозидов [3, 5] и результаты настоящей работы обнаруживают тесное сходство с данными работ [9, 10, 27—31], в которых в подобных превращениях изучен в качестве реагента хлорангидрид α -ацетоксиизомаасляной кислоты. Вместе с тем предлагаемая нами [6, 7] схема реакции хлорангидрида (I) отличается от двух других предложенных для реакции хлорангидрида α -ацетоксиизомаасляной кислоты [27, 29]. Эти отличия состоят в постулировании различных ключевых промежуточных структур, образующихся в результате различной последовательности превращений двух взаимодействующих молекул. Авторы работ [27, 29] допускают промежуточное образование ацетоксониевого катиона. Следует отметить, что существование системы ацетоксониевый катион — галоген-анион предполагает сольватацию ионов растворителем, тогда как, например, диоксан и ацетонитрил обладают слабой сольватирующей способностью по отношению к аниону Cl^- и сольватация катиона должна быть также затруднена вследствие значительной делокализации заряда [32].

Экспериментальные результаты настоящей работы и полученные в нашей лаборатории ранее хорошо согласуются с предлагаемой нами схемой реакции [6, 7], в которой ключевой промежуточной структурой является хлорацеталь и отвечающая ему тесная ионная пара. В случае пуриновых нуклеозидов промежуточная структура трансформируется в конечные продукты с инверсией у $C_{(3')}$ и $C_{(2')}$ атомов фуранозного кольца. Преимущественное образование ксилозидов (IV) и (IX), вероятно, связано со стерическими препятствиями по отношению к атому хлора со стороны гетероциклического основания. Более сложная ситуация имеет место в случае пиримидиновых нуклеозидов, при этом на направление реакции существенное влияние оказывает структура гетероциклического основания и растворитель. В случае уридина (pK_a 9,5) [33] промежуточная структура (в виде тесной ионной пары) с участием $C_{(2')}=O$ -группы гетероциклического основания и $C_{(2')}$ -атома фуранозного кольца является наиболее выгодной и определяет, по-видимому, преимущественное образование хлордезоксирибозида (XVIII). Отсутствие в продуктах реакции O^3 , 2'-циклонуклеозида связано, вероятно, с недостаточной подвижностью амидного протона и слабой способностью растворителя выступать в качестве акцептора HCl. В этом плане результат реакции 5-бромуридина (pK_a 7,67) и хлорангидрида (I) в среде диоксана и нитрометана выглядит закономерным.

Экспериментальная часть

Все температуры плавления определены на нагревательном микро-столке и не исправлены. ИК-спектры измерены на спектрофотометре UR-20 (Carl Zeiss, ГДР). Спектры ЯМР получены на спектрометре JNM PS-100 (JEOL, Япония), значения δ даны в м. д., а J — в Гц; УФ-спектры — на спектрофотометре Specord UV-VIS (Carl Zeiss, ГДР). Спектры КД и ДОВ измерены на спектрополяриметре JASCO-20 (JASCO, Япония). Отнесение резонансных сигналов протонов в спектрах ПМР выполнено с использованием тотального двойного резонанса. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT 311 (Varian, ФРГ) при непосредственном введении образцов в ионный источник масс-спектрометра. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры масс-спектрометра 170—200°.

Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на силикагеле Woelm (ФРГ) в системе хлороформ — этанол, 9 : 1 (А) для нуклеозидов с защитными группами и в системе хлороформ—метанол, 4 : 1 (Б) для нуклеозидов без защитных групп. Вещества на пластинках обнаруживали в УФ-свете (254 нм) и с помощью паров иода. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Л 100/160 μ (ЧССР) и на Al_2O_3 II—III степени активности. Все соединения сушили над P_2O_5 при температуре кипящего бензола.

9-(3-Хлор-3-дезоксиде- β -D-ксилофуранозил)аденин (VII) и 9-(2-хлор-2-дезоксиде- β -D-арабинофуранозил)аденин (VIII). К суспензии 0,5 г (1,87 ммоль) аденозина в 5 мл безводного ацетонитрила добавляли 1,5 г (7,55 ммоль) хлорангидрида (I) и перемешивали при комнатной температуре без доступа влаги в течение 72 ч. Реакционную смесь упарили в вакууме досуха и остаток обработали 150 мл безводного эфира, кристаллический осадок отфильтровали, промыли эфиром и высушили. Получили 0,79 г (80%) смеси хлоргидратов бенздиоксаноацетатов нуклеозидов (IV) и (V), которые имели одинаковую хроматографическую подвижность R_f 0,49 (А). 0,66 г смеси хлоргидратов нуклеозидов (IV) и (V) растворили в 50 мл хлороформа и обработали водным 5% раствором бикарбоната натрия (2 \times 20 мл), хлороформный слой отделили, высушили безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Получили 0,61 г смеси нуклеозидов (IV) и (V). После кристаллизации из смеси метанол — хлороформ — гексан получили 0,13 г индивидуального изомера (IV), т. пл. 98—102° (из этанола); R_f 0,49 (А); $[\alpha]_D^{24}$ —20,8° (*c* 1,1; $CHCl_3$); ИК, ν_{max}^{KB} : : 1760 cm^{-1} (C=O ацетата и диоксаланового цикла), 1645, 1618 и 1597 cm^{-1} (гетероциклическое основание, H-Ar); ЯМР ($CDCl_3$), δ : 8,40 и 8,23 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,10—8,16 (4Н, ArH), 6,60 (2Н, шс, NH_2), 6,27 (1Н, д, J 2,25; 1'-Н), 5,62 (1Н, дд, J 1,25 и 2,25; 2'-Н), 4,48 (2Н, м, 3'-Н, 4'-Н), 4,20 (2Н, д, 5'-Н), 2,17 (3Н, с, $COMe$), 1,93 (3Н, с, CO_3Me).

Найдено, %: С 51,65; Н 4,36; N 14,26; Cl 7,33. $C_{21}H_{20}O_7N_5Cl$. Вычислено, %: С 51,48; Н 4,08; N 14,30; Cl 7,26.

К раствору 1 г смеси нуклеозидов (IV) и (V) в 50 мл безводного метанола добавили 0,5 мл триэтиламина и выдержали при комнатной температуре 72 ч, затем упарили в вакууме досуха. Кристаллизацией остатка из смеси метанол — хлороформ — гексан получили 0,39 г нуклеозида (VII), т. пл. 196—197° (данные работы [9]: т. пл. 194—196°); R_f 0,60 (Б); $[\alpha]_D$ —35,8 (*c* 0,49; метанол); ЯМР ($DMSO-d_6$), δ : 8,14 и 8,24 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,34 (2Н, шс, NH_2), 6,38 (1Н, д, J 5,0; 2'-ОН), 5,86 (1Н, д, J 4,0; 1'-Н), 4,76 (1Н, шт, J 4,0; 2'-Н), 4,50 (1Н, т, J 4,0; 3'-Н), 5,34 (1Н, т, J 6,0; 5'-ОН), 4,40 (1Н, м, 4'-Н), 3,74 (2Н, м, 5'-Н). Пик молекулярного иона, M^+ , m/e 285/287 (соотношение интенсивностей 3 : 1).

Найдено, %: С 41,93; Н 4,13; N 24,45; Cl 12,39. $C_{10}H_{12}N_5O_3Cl$. Вычислено, %: С 42,04; Н 4,23; N 24,51; Cl 12,41.

Фильтрат после выделения нуклеозида (VII) упарили досуха, остаток

растворили в смеси хлороформ — метанол (9 : 1), нанесли на колонку с 90 мл силикагеля и элюировали смесью хлороформ — метанол с постепенным увеличением концентрации метанола. Получено дополнительно 0,14 г нуклеозида (VII) (общий выход 91%) и 0,02 г (4%) изомерного нуклеозида (VIII), т. пл. 246—247° (этанол) (данные работы [9]: т. пл. 245—247°); R_f 0,53 (Б); $[\alpha]_D -11,7^\circ$ (c 1,1, DMSO); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,14 и 8,34 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,32 (2Н, шс, NH₂), 6,48 (1Н, д, J 6,0; 1'-Н), 6,10 (1Н, д, J 6,5; 3'-ОН), 5,24 (1Н, т, J 5,0; 5'-ОН), 4,74 (1Н, дд, J 7,5 и 6,0; 2'-Н), 4,66 (1Н, шг, J 7,5; 3'-Н), 3,84 (1Н, м, 4'-Н), 3,74 (2Н, м, 5'-Н). Пик молекулярного иона, M^+ , m/e 285/287 (соотношение интенсивностей 3 : 1).

Найдено, % : С 41,97; Н 4,20; N 24,50; Cl 12,31. C₁₀H₁₂N₅O₃Cl. Вычислено, % : С 42,04; Н 4,23; N 24,51; Cl 12,41.

При проведении крупномасштабного опыта исходя из 2,7 г аденозина и разделении остатка после метанолиза на силикагеле наряду с нуклеозидами (VII) и (VIII) выделено алкилиденное производное (XII) аденозина (0,1 г), не имеет четкой температуры плавления ($\sim 60-70^\circ$), R_f 0,37 (А); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 260 нм ($\lg \epsilon$ 4,20); ИК, $\nu_{\text{макс}}^{\text{CHCl}_3}$: 1740 см⁻¹ (C=O), 3420 см⁻¹ (NH, OH); ЯМР (CDCl₃), δ : 8,14 и 7,86 (2с, 2-Н и 8-Н), 6,68 (2Н, шс, NH₂), 6,50 (1Н, шс, 5'-ОН), 6,03 (д, J 4,5; 1_a'-Н), 5,92 (д, J 4,5; 1_b'-Н), 5,30 (1Н, дд, J 4,5 и 6,0; 2'-Н), 5,14 (1Н, дд, J 6,0 и 1,0; 3'-Н), 4,52 (1Н, шс, 4'-Н), 3,80 (2Н, м, 5'-Н), 3,72 (с, O₆CH₃), 3,64 (с, O₆CH₃), 2,90 (с, α CH₂), 2,66 (с, β CH₂), 1,76 (с, α CH₃), 1,46 (с, β CH₃), во всех случаях соотношение интегральных интенсивностей составляет для диастереомеров а/б 3 : 2. Масс-спектр, m/e : 365 (M^+); 350 ($M^+ - \text{CH}_3$); 335 ($M^+ - \text{C}_{(5')} \text{H}_2\text{O}$); 292 ($M^+ - \text{CH}_2\text{COOCH}_3$); 219 ($M^+ - \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOCH}_3$); 136 ($b + 2\text{H}$); 135 ($b + \text{H}$).

Раствор 120 мг нуклеозида (IV) в 15 мл 0,05 м HCl в метаноле выдержали 4 ч, упарили досуха, остаток кристаллизовали из спирта. Получено 15 мг ацетата (VI) в виде хлоргидрата, т. пл. 204—206° (спирт); R_f 0,21 (А); $[\alpha]_D^{21} -33,3^\circ$ (c 1,2, пиридин); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 259 нм ($\lg \epsilon$ 4,17); ИК, $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$: 1745 см⁻¹ (C=O, ацетат), 1695, 1595 см⁻¹ (гетероциклическое основание), ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,76; 8,70 и 8,64 (3с, 2-Н, 8-Н и HCl); 6,26 (1Н, д, J 5,0; 1'-Н), 6, 10 (2Н, с, NH₂), 5,80 (1Н, т, J 4,0; 2'-Н), 4,94 (1Н, т, J 6,0; 3'-Н), 4,56 (1Н, дт, J 5,0; 4'-Н), 3,80 (2Н, д, 5'-Н), 2, 14 (3Н, с, COMe).

Найдено, % : С 39,47; Н 4,30; N 19,06; Cl 19,84. C₁₂H₁₄N₅O₄Cl·HCl. Вычислено, % : С 39,70; Н 4,14; N 19,30; Cl 19,30.

Фильтрат после выделения ацетата (VI) упарили, остаток растворили в метаноле и разделили ТСХ на силикагеле ЛСЛ 254 (5/40 μ) в системе (Б). Выделили 43 мг ацетата (VI) и 13 мг нуклеозида (VII).

В результате реакции 1 г (3,75 ммоль) аденозина с 1,11 г (5,75 ммоль) хлорангидрида (I) в среде безводного нитрометана (50 мл) в течение 10 сут, последующей обработки и хроматографического разделения (окись алюминия 40 мл и силикагель 200 мл, элюирование хлороформом и смесью хлороформ — метанол) получили 0,35 г смеси нуклеозидов (IV) и (V) и 0,05 смеси ацетатов (II) и (III), которые имели одинаковую хроматографическую подвижность, R_f 0,44 (А). Из реакционной смеси выделили 0,6 г непрореагировавшего аденозина. Растиранием с эфиром смеси (II) и (III) получили аморфный порошок. УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 261 нм ($\lg \epsilon$ 4,90); ИК, $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$: 1750 см⁻¹ (C=O, ацетаты), 1600, 1650 см⁻¹ (гетероциклическое основание); ЯМР (CDCl₃), δ : 8,30 и 8,20 (2с, 2-Н и 8-Н), 6,28 (1Н, д, J 2,25; 1'-Н), 6,16 (2Н, шс, NH₂), 5,62 (1Н, дд, J 1,0; 2'-Н), 4,40 (1Н, м, J 3,06; 3'-Н), 4,50 (1Н, м, 4'-Н), 4,50 (2Н, м, 5'-Н), 2,18 (3Н, с, COMe), 2,14 (3Н, с, COMe). Метанолиз как смеси (IV) и (V), так и (II) и (III) дал ксилозид (VII) и незначительное количество арабиноизомера (VIII).

3'-Дезоксиаденозин (XIII). а) К раствору 0,17 г ксилозида (IV) в 4 мл безводного диоксана добавили 0,4 мл гидрида три-*n*-бутилолова [8] и 4 мг

2',2'-азабис(2-метилпропионитрила), реакционную смесь кипятили 6 сут, упарили в вакууме. Остаток обработали 20 мл петролейного эфира (т. кип. 40—70°), кристаллический продукт отфильтровали, растворили в 25 мл безводного метанола, добавили 0,5 мл триэтиламина, выдержали сутки при комнатной температуре и обработали, как описано выше. Получено 86 мг (96%) 3'-дезоксаденозина (XIII), т. пл. 223—225° (из этанола) (данные работы [9]: т. пл. 225—226°); R_f 0,50 (Б); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 261 нм ($\lg \epsilon$ 4,14); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,36 и 8,16 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,30 (2Н, шс, NH₂), 5,88 (1Н, д, J 1,0; 1'-Н), 5,68 (1Н, д, J 5,0; 2'-ОН), 5,20 (1Н, шс, 5'-ОН), 4,58 (1Н, м, J 1,0; 4,0; 1,0 и 5,0; 2'-Н), 4,34 (1Н, м, J 6,0; 8,0 и 2,0; 4'-Н), 3,70 (1Н, дд, J 2,0 и 12,0; 5'-Н), 3,46 (1Н, дд, 5''-Н), 2,24 (1Н, м, J 4,0; 3,0; 12; 3'-H_{кдо}), 1,90 (1Н, м, J 1,0; 6,0; 3'-H_{кзо}).

б) Раствор 0,15 г оксидида (VII) в 10 мл безводного метанола перемешивали 20 сут в атмосфере водорода в присутствии 70 мг 30% Pd/SrCO₃ и 0,6 мл NEt₃. Катализатор отфильтровали, фильтрат упарили и осадок кристаллизовали из метанола. Получили 40 мг дезоксиаденозина (XIII). Метанольный фильтрат упарили, остаток нанесли на колонку с 40 мл силикагеля и элюировали смесью хлороформ — метанол (9 : 1) с постепенным увеличением концентрации метанола. Элюировали 30 мг исходного оксидида (VII) (конверсия 80%) и 32 мг дезоксиаденозина (XIII). Суммарный выход дезоксиаденозина (XIII) 72 мг (69%).

9-(2,3-Ангидро- β -D-рибофуранозил)аденин (XIV). Смесь 0,11 г хлордезоксинуклеозида (VII) и смолы дауэкс 1 \times 2 (100—200 меш, OH⁻-форма в метаноле) в 30 мл метанола перемешивали 50 мин при комнатной температуре. Смолу отфильтровали, промыли метанолом, фильтрат упарили и остаток перекристаллизовали из метанола. Получили 80 мг (83%) ангидронуклеозида (XIV), т. пл. 185° (разл.) (данные работы [9]: т. пл. \sim 180°); R_f 0,55 (Б); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 260 нм ($\lg \epsilon$ 4,11); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,52 и 8,36 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,50 (2Н, шс, NH₂), 6,36 (1Н, с, 1'-Н), 5,20 (1Н, с, 5'-ОН), 4,56 (1Н, д, J 2,5; 2'-Н), 4,32 (1Н, д, 3'-Н), 4,28 (1Н, т, J 5,0; 4'-Н), 3,64 (2Н, д, 5'-Н).

9-(3,5-Ангидро- β -D-ксилофуранозил)аденин (XV). 0,31 г (1,24 ммоль) ангидронуклеозида (XIV) добавили к 0,2 г (5,1 ммоль) амида натрия в жидком аммиаке и перемешивали 2 ч до полного удаления аммиака. Затем добавили 50 мл смеси безводного эфира и безводного диоксана (\sim 1 : 1) и кипятили 2 ч. Реакционную смесь охладили до 0°, нейтрализовали уксусной кислотой и упарили досуха. Осадок растворили в смеси метанол — хлороформ (6 : 1), нанесли на колонку с 60 мл силикагеля и элюировали смесью хлороформ — этанол (9 : 1). Получили 197 мг (63%) соединения (XV), т. пл. 243—246° (этанол); R_f 0,68 (Б); $[\alpha]_D^{23}$ —55,5° (с 0,48; MeOH); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 261 нм ($\lg \epsilon$ 4,16); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,56 и 8,36 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,46 (2Н, шс, NH₂), 6,52 (1Н, с, 1'-Н), 5,16 (1Н, с, 2'-Н), 5,40 (1Н, д, J 4,5, 3'-Н), 5,34 (1Н, м, J 4,5; 4,0 и 2,0; 4'-Н), 4,48 (1Н, дд, J 4,0 и 8,0; 5'-Н), 4,10 (1Н, дд, J 2,0 и 8,0; 5''-Н), масс-спектр, m/e : 249 (M^+); 220 ($M^+ - C_3$, HO).

9-(3-Азидо-3'-деокси- β -D-ксилофуранозил)аденин (XVI). Смесь 0,35 г (1,2 ммоль) хлордезоксинуклеозида (VII) и 0,3 г азидида натрия в 30 мл диметилформамида перемешивали 3 сут при 80°. Диметилформамид отгоняли при пониженном давлении с *n*-бутанолом, а затем с циклогексаном досуха. Остаток растворили в смеси метанол — хлороформ (6 : 1), нанесли на колонку с 30 мл силикагеля и элюировали смесью хлороформ — метанол (9 : 1). Получено 0,32 г (89%) соединения (XVI), содержащего, по данным ТСХ, следовые количества 2',3'-ангидроаденозина (XIV). Т. пл. 175—176,5° (из этанола); R_f 0,61 (Б); $[\alpha]_D$ —55° (с 0,12; MeOH); ИК, $\nu_{\text{макс}}^{\text{KBr}}$: 2130 см⁻¹ (N₃, азидогруппа); 1600, 1660 см⁻¹ (гетероциклическое основание); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,32 и 8,18 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,40 (2Н, шс, NH₂), 6,26 (1Н, д, J 6,0; 2'-ОН), 5,88 (1Н, д, J 5,5; 1'-Н), 5,46 (1Н, м,

J 5,5; 5'-ОН), 4,80 (1Н, дт, *J* 5,5 и 6,0; 2'-Н), ~4,30 (2Н, м, *J* 6,0; 3'-Н, 4'-Н), 3,65 (2Н, шс, 5'-Н).

9-(3-Амино-3-дезоксид-β-D-ксилофуранозил)аденин (XVII). Раствор 0,32 г (1,4 ммоль) нуклеозида (XVI) в 50 мл безводного метанола перемешивали 8 ч в атмосфере водорода в присутствии 0,07 г 10% Pd/C. Катализатор отфильтровали, фильтрат упарили и остаток перекристаллизовали из этанола. Получено 0,26 г нуклеозида (XVII). Т. пл. 101—103° (из этанола); *R_f* 0,31 (н-ВuOH — AcOH — H₂O, 5 : 2 : 3); [α]_D -44,2° (с 0,38; H₂O); УФ, λ_{макс}^{MeOH}: 260 (lg ε 4,08); ЯМР (DMSO-*d*₆), δ: 8,40 и 8,15 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,42 (2Н, шс, NH₂), 5,79 (1Н, шс, *J* 6,0; 1'-Н), 4,43 (1Н, т, *J* 6,0 и 6,0; 2'-Н), 4,19 (1Н, м, *J* ~5—6 и 3,0; 4'-Н), 3,79 (2Н, д, *J* 3,0; 5'-Н), 3,44 (1Н, м, *J* 6,0; ~5—6; 3'-Н).

Периодатное окисление аминокнуклеозида (XVII). К раствору 0,0105 г нуклеозида (XVII) в 1,5 мл ацетатного буфера (рН 4,6) добавили 1 мл 0,1 н. раствора периодата натрия и выдержали 90 мин. В реакционной смеси, по данным ТСХ, наряду с продуктом окисления наблюдается исходный нуклеозид (XVII).

9-(3-Хлор-3-дезоксид-β-D-ксилофуранозил)гипоксантин (X) и 9-(2-хлор-2-дезоксид-β-D-арабинофуранозил)гипоксантин (XI). Аналогично описанному выше для аденозина из 0,8 г инозина и 2,38 г хлорангидрида (I) получили 1,55 г смеси производного гипоксантина (IX) с примесями арабинозидомера с одинаковым значением *R_f* 0,37 (А). Хроматографией 0,2 г этой смеси на 20 мл окиси алюминия и затем на 190 мл силикагеля выделили 0,13 г (67%) ксилозида (IX), т. пл. 210—212° (из этанола); [α]_D²⁴ -53,3° (с 0,6; MeOH); ИК, ν_{макс}^{KBr}: 1755 см⁻¹ (C=O ацетата и диоксаланового цикла), 1705 см⁻¹ (CONH); ЯМР (DMSO-*d*₆), δ: 8,20 и 8,04 (2с, 2-Н и 8-Н), 7,22—8,00 (4Н, АгН), 6,14 (1Н, д, *J* 3,0; 1'-Н), 5,62 (1Н, дд, *J* 2,5 и 3,0; 2'-Н), 4,84 (1Н, дд, *J* 4,5 и 2,5; 3'-Н), 4,56 (1Н, м, 4'-Н), 4,10 (2Н, м, 5'-Н), 2,10 (3Н, с, COMe), 1,96 (3Н, с, CO₃Me).

Найдено, %: С 51,09; Н 3,70; N 11,41; Cl 7,29. C₂₁H₁₉O₈N₄Cl. Вычислено, %: С 51,42; Н 3,87; N 11,42; Cl 7,13.

Метанолизом соединения (IX) получили ксилозид (X), т. пл. 220—220,5° (из водного метанола) (данные работы [34]: т. пл. 220°); *R_f* 0,42 (Б); ЯМР (DMSO-*d*₆), δ: 8,24 и 8,10 (2с, 2-Н и 8-Н), 6,46 (1Н, д, *J* 5,0; 2'-ОН), 5,90 (1Н, д, *J* 3,5; 1'-Н), 5,14 (1Н, т, *J* 5,0; 5'-ОН), 4,74 (1Н, м, 2'-Н), 4,50 (2Н, м, 3'-Н, 4'-Н), 3,75 (2Н, д, 5'-Н).

Найдено, %: С 41,67; Н 3,80; N 19,38; Cl 12,25. C₁₀H₁₁O₄N₄Cl. Вычислено, %: С 41,88; Н 3,84; N 19,55; Cl 12,39.

После метанолиза фильтрата, полученного после выделения ксилозида (IX), и последующего хроматографического разделения на силикагеле получен ксилозид (X) и арабинозид (XI), т. пл. 136—139° (из этанола), *R_f* 0,41 (Б); ЯМР (DMSO-*d*₆), δ: 8,40 и 8,16 (2с, 2-Н и 8-Н), 6,52 (1Н, д, *J* 6,5; 1'-Н), 6,10 (1Н, д, *J* 5,0; 3'-ОН), 5,15 (1Н, т, *J* 5,0; 5'-ОН), 4,86 (1Н, дд, *J* 8,0 и 6,5; 2'-Н), 4,50 (1Н, шт, *J* 8,0; 3'-Н), 4,50 (1Н, м, 4'-Н), 3,76 (2Н, шс, 5'-Н).

2'-Хлор-2'-дезоксуридин (XVIII) и 1-(3-хлор-3-дезоксид-β-D-ксилофуранозил)урацил (XIX). Суспензию 1,02 г (4,2 ммоль) уридина в 15 мл безводного диоксана с 3,34 г (16,8 ммоль) хлорангидрида (I) перемешивали при комнатной температуре без доступа влаги 24 ч, упарили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, нанесли на колонку со 100 мл окиси алюминия и нуклеозидные продукты элюировали хлороформом. Остаток после удаления хлороформа обработали MeONa/MeOH и затем смолой дауэкс 50 × 12 (H⁺-форма, в метаноле), смолу отфильтровали, фильтрат упарили досуха, остаток кристаллизовали из спирта. Получили 0,64 г (58%) 2'-хлор-2'-дезоксуридина (XVIII), т. пл. 203—204° (с разл.); *R_f* 0,4 (Al₂O₃, Woelm, ацетон — вода, 10 : 1); [α]_D +25° (с 1,37; H₂O); ЯМР (DMSO-*d*₆), δ: 11,34 (1Н, шс, NH), 7,82 (1Н, д, *J* 8,0; 6-Н), 5,98

(1H, д, J 5,5; 1'-H), 5,86 (1H, д, J 5,0; 3'-OH), 5,64 (1H, д, 5-H), 5,22 (1H, т, J 5,0; 5'-OH), 4,50 (1H, дд, J 5,25 и 5,5; 2'-H), 4,16 (1H, дт, J 5,25 и 5,0; 3'-H), 3,94 (1H, дт, J 3,0 и 5,25; 4'-H), 3,58 (2H, шс, 5'-H).

Найдено, %: С 41,29; Н 4,06; N 10,67; Cl 12,99. $C_{19}H_{11}O_5N_2Cl$. Вычислено, %: С 41,02; Н 4,19; N 10,68; Cl 13,50.

Остаток после выделения нуклеозида (XVIII) нанесли на колонку с 70 мл силикагеля и элюировали хлороформом, а затем смесью хлороформ — этанол с постепенным увеличением содержания этанола. Выделили (в порядке выхода с колонки): а) 2',3'-О-этилиденуридин (XX), т. пл. 192—193° (из этанола) (идентифицирован с продуктом реакции уридина с уксусным альдегидом [27]); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{EtOH}}$: 261 нм ($\lg \epsilon$ 3,96); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 11,30 (1H, шс, NH), 7,76 (1H, д, J 8,0; 6-H), 5,78 (1H, д, J 3,0; 1'-H), 5,58 (1H, д, 5-H), 5,10 (1H, шс, 5'-OH), 4,80 (1H, дд, J 6,0 и 3,0; 2'-H), 4,62 (1H, дд, J 3,0 и 6,0; 3'-H), 4,10 (1H, дт, J 5,0 и 3,0; 4'-H), 1,36 (3H, д, J 5,0; CH_3CH), 5,02 (1H, к, CH_3CH).

Найдено, %: С 48,65; Н 5,14; N 10,54. $C_{11}H_{14}N_2O_6$. Вычислено, %: С 48,89; Н 5,18; N 10,37.

б) Смесь 0,32 г нуклеозидов (XVIII) и (XIX) кристаллизовали из спирта и получили 0,14 г индивидуального рибозида (XVIII). Остаток разделили препаративной ТСХ на окиси алюминия в смеси ацетон — вода, 10 : 1. Получили 0,09 г рибозида (XVIII) и 0,05 г ксилозида (XIX) [5].

1-(2-Хлор-2-дезоксид- β -D-рибофуранозил)-5-бромурацил (XXIII) и 1-(2'-цикло- β -D-арабинофуранозил)-5-бромурацил (XXV). а) Суспензию 0,65 г (2,07 ммоль) 5-бромуридина и 0,62 г (3,10 ммоль) хлорангидрида (I) в 10 мл безводного нитрометана перемешивали при комнатной температуре без доступа влаги; контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Спустя 8 ч в реакционной смеси отсутствовал исходный 5-бромуридин [R_f 0,1 (A)]; кристаллический осадок отфильтровали, промыли нитрометаном и сушили. Получили 0,55 г (78%) ацетилциклонуклеозида (XXIV); т. пл. 272—276° (с разл.) (из смеси этанол — вода); R_f 0,12 (A); $[\alpha]_D^{20} -152^\circ$ (с 1,015; DMFA); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{H_2O}$: 268, 230 нм ($\lg \epsilon$ 3,86; 3,79); ИК $\nu_{\text{макс}}^{KBr}$: 3470 cm^{-1} (OH), 1730 cm^{-1} (C=O, ацетат), 1650, 1630 cm^{-1} (гетероциклическое основание); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,44 (1H, с, 6-H), 6,36 (1H, д, J 6,0; 1'-H), 5,84 (1H, д, J 6,0; 2'-H), 5,22 (1H, д, J 1,0; 3'-H), 5,14 (1H, т, J 5,0; 5'-OH), 4,34 (1H, м, J 3,0 и 1,0; 4'-H), 3,30 (2H, м, 5'-H), 2,08 (3H, с, COMe). Пик молекулярного иона (M^+) m/e 346/348, соотношение интенсивностей $\sim 1 : 1$.

Найдено, %: С 38,20; Н 3,14; N 8,14; Br 22,18. $C_{11}H_{11}O_6N_2Br$. Вычислено, %: С 38,10; Н 3,17; N 8,07; Br 23,05.

б) Суспензию 1,1 г (3,4 ммоль) 5-бромуридина и 2,74 г (13,8 ммоль) хлорангидрида (I) в 10 мл безводного диоксана перемешивали 24 ч при комнатной температуре без доступа влаги. Спустя 6 ч после начала реакции реакционная смесь стала гомогенной, и затем начал кристаллизоваться циклонуклеозид (XXIV), который по окончании реакции отфильтровали, промыли диоксаном и высушили; выход 0,16 г. Фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 50 мл метанола и добавили смолы дауэкс 2 \times 8 (100—200 меш, HCO_3^- -форма, в метаноле) до полного удаления салициловой кислоты (проба с $FeCl_3$). Смолу отфильтровали, промыли метанолом, фильтрат упарили в вакууме, остаток обработали хлороформом, кристаллический продукт отфильтровали, промыли хлороформом и высушили. Получено 0,51 г ацетата (XXI); т. пл. 224—234° с разл. (из этанола); R_f 0,30 (A); $[\alpha]_D^{20} -36^\circ$ (с 1,015; MeOH); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{H_2O}$: 277, 211 нм ($\lg \epsilon$ 3,96; 4,0); ИК, $\nu_{\text{макс}}^{KBr}$: 3570, 3450, 3240 cm^{-1} (OH, NH), 1730, 1700 cm^{-1} (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,44 (1H, с, 6-H), 6,06 (1H, д, J 6,0; 1'-H), 5,50 (1H, т, J 5,0; 5'-OH), 5,32 (1H, дд, J 4,0; 3'-H), 4,88 (1H, дд, J 5,5 и 6,0; 2'-H), 4,20 (1H, дт, J 3,0 и 4,0; 4'-H), 3,70 (2H, м, 5'-H), 2,12 (3H, с, CH_3CO). Масс-спектр, m/e : 381, 382, 383, 384. (M^+ , соотноше-

ние интенсивностей пиков: 381/383 и 382/384 $\sim 1 : 1$; 381/382 и 383/384 $\sim 3 : 1$; 345/347 ($M^+ - \text{HCl}$); 255/257 ($M^+ - \text{HCl} - \text{C}_{(5')} \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{COOH}$); ($b + \text{H}$) 190/192; (углеводный фрагмент) 193.

Найдено, %: C 34,93; H 3,55; N 7,50; Hal 29,45. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2\text{BrCl}$. Вычислено, %: C 34,40; H 3,14; N 7,32; Hal 30,20.

После метанолиза филтраты, полученного после выделения соединения (XXI) и последующего хроматографического разделения на силикагеле, выделен 2',3'-О-этилиден-5-бромуридин (XXII), 10 мг, $R_f = 0,4$ (A); ЯМР (CDCl_3), δ : 9,90 (1H, шс, NH), 8,10 (1H, с, 6H), 5,88 (1H, д, J 2,0; 1'-H), 5,38 (1H, к, J 5,0; CHMe), 5,06 (1H, дд, J 7,0 и 2,0; 2'-H), 4,38 (1H, дд, J 2,0 и 7,0; 3'-H), $\sim 4,60$ (1H, м, 4'-H), $\sim 3,90$ (2H, м, 5'-H), 1,52 (3H, д, J 5,0; CHMe).

Деацетилизированием 0,3 г хлордезоксинуклеозида (XXI) в 20 мл 5 мМ метанолевого раствора MeONa получили 0,15 г (52%) соединения (XXIII), т. пл. 190—200° (разл., этанол), R_f 0,2 (A); $[\alpha]_D^{24} = -21,2^\circ$ (c 4,16; DMSO); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{MeOH}}$: 280, 241 нм ($\lg \epsilon$ 3,99; 3,10); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 11,76 (1H, шс, NH), 8,50 (1H, с, 6-H), 5,90 (1H, д, J 4,0; 1'-H), 5,80 (1H, д, J 5,5; 3'-OH), 4,90 (1H, т, J 5,0; 5'-OH), 4,54 (1H, дд, J 5,0 и 4,0; 2'-H), 4,20 (1H, м, 3'-H), 3,90 (1H, м, 4'-H), 3,60 (2H, м, 5'-H).

Найдено, %: C 31,7; H 2,94; N 8,2; Hal 33,7. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2\text{BrCl}$. Вычислено, %: C 32,90; H 3,76; N 8,14; Hal 33,37.

Деацетилизированием 0,4 г циклонуклеозида (XXIV) в 50 мл безводного метанола в присутствии NEt_3 в течение 2 ч при комнатной температуре получили 0,22 г (64%) соединения (XXV), т. пл. 240—242° (разл., этанол); R_f 0,07 (A); $[\alpha]_D^{20} = -102^\circ$ (c 1,02; DMFA) [в работе [35] для соединения (XXV) приведено, вероятно ошибочно, значение $[\alpha]_D + 20,7^\circ$ (c 1,17; DMFA)]; УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{H}_2\text{O}}$: 268, 230 нм ($\lg \epsilon$ 3,84; 3,76); ЯМР (DMSO- d_6), δ : 8,42 (1H, с, 6-H), 6,32 (1H, д, J 6,0; 1'-H), 5,90 (1H, д, J 4,0; 3'-OH), 5,24 (1H, д, 2'-H), 4,98 (1H, т, J 5,0; 5'-OH), 4,40 (1H, шс, 3'-H), 4,10 (1H, м, 4'-H), 3,30 (2H, м, 5'-H). Масс-спектр, m/e : 304/306 (M^+), 273/275 ($M^+ - \text{C}_{(5')} \text{H}_2\text{O}$); 255/257 ($M^+ - 31 - \text{H}_2\text{O}$); соотношение интенсивностей всех указанных пиков $\sim 1 : 1$.

Найдено, %: C 34,91; H 2,92; N 9,08; Br 26,15. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_5\text{N}_2\text{Br}$. Вычислено, %: C 35,41; H 2,95; N 9,30; Br 26,23. Суммарные выходы: циклонуклеозид (XXIV) 14%, хлордезоксинуклеозид (XXIII) 46%.

1-(β -D-Арабинофуранозил)-5-бромурацил (XXVI). К суспензии 0,16 г (XXV) в 10 мл смеси этанол — вода (1 : 1) добавили 1 мл 1 н. NaOH и перемешивали 3 ч. По окончании реакции добавили смолу дауэкс 50 \times 12 (H^+ -форма) до нейтральной реакции, отфильтровали и упарили в вакууме досуха. Кристаллический остаток перекристаллизовали из спирта. Получили 0,09 г (52%) арабинонуклеозида (XXVI), т. пл. 204—206° с разл., R_f 0,58 (этилацетат — изопропиловый спирт — вода, 8 : 1 : 4); $[\alpha]_D + 46^\circ$ (c 0,39; H_2O); УФ, $\lambda_{\text{макс}}^{\text{EtOH}}$: 280, 243 нм ($\lg \epsilon$ 3,99; 3,96).

ЛИТЕРАТУРА

1. Verheyden J. P. H., Jenkins I. D., Owen G. R., Dimitrijevič S. D., Richards C. M., Srivastava P. C., Le-Hong N., Moffatt J. G. (1975) Ann. N. Y. Acad. Sci., 255, 151—165.
2. Watanabe K. A., Wempen I., Fox J. J. (1970) Chem. Pharm. Bull., 18, 2368—2375.
3. Ахрем А. А., Зайцева Г. В., Прокофьев Т. Е., Михайлопуло И. А. (1973) Новый путь трансформации диольных групп сахаров и нуклеозидов в хлордезоксацетильные группировки, Тезисы докладов 3-го Советско-индийского симпозиума по химии природных соединений, с. 19—20, Ташкент.
4. Akhrem A. A., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A. (1973) Carbohydr. Res., 30, 223—224.
5. Зайцева Г. В. (1974) Канд. дис. «Исследование реакции хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты с ациклическими и гетероциклическими полиоксисоединениями», Минск.
6. Михайлопуло И. А., Жарков В. В. (1970) Ж. орган. химии, 6, 400—401.

7. Akhrem A. A., Zharkov V. V., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A. (1973) *Tetrahedron Lett.*, 1475—1479.
8. Holy A., Cech D. (1974) *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **39**, 3157—3167.
9. Russell A. F., Greenberg S., Moffatt J. G. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 4025—4030.
10. Lichtenthaler F. W., Kitahara K., Strobel K. (1974) *Synthesis*, 860—862.
11. Shaw S. J., Desiderio D. M., Tsuboyama K., McCloskey J. A. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 2510—2522.
12. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. (1970) *J. Org. Chem.*, **35**, 2868—2877.
13. Ахрем А. А., Куликович Л. Н., Лапко А. Г., Михайлопуло И. А., Тимошук В. А. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 621—626.
14. Godington J. F., Fecher R., Fox J. J. (1960) *J. Amer. Chem. Soc.*, 2794—2803.
15. Budzikiewicz H., Djerassi C., Williams D. H. (1967) *Mass-Spectrometry of Organic Compounds*, pp. 429—437. Holden-Day, Inc., San-Francisco, Cambridge, London, and Amsterdam.
16. Lazlo P., Schleyer P. von R. (1963) *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2709—2712.
17. Davis D. B., Danyluk S. S. (1974) *Biochemistry*, **13**, 4417—4434.
18. Ruchardt Ch., Rochlitz S. (1974) *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 15—23.
19. Hubert-Habart M., Goodman L. (1970) *Can. J. Chem.*, **48**, 1335—1340.
20. Karplus M. (1963) *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2870—2871.
21. Lenz R. W., Heeschen J. P. (1961) *J. Polym. Sci.*, **51**, 247—261.
22. Smith M., Jardetzky C. (1968) *J. Mol. Spectrosc.*, **28**, 70—80.
23. Hall L. D., Steiner P., Pedersen C. (1970) *Can. J. Chem.*, **48**, 1155—1165.
24. Жунке А. (1974) *Ядерный магнитный резонанс в органической химии*, с. 80, «Мир», М.
25. Verheyden J. P. H., Wagner D., Moffatt J. G. (1971) *J. Org. Chem.*, **36**, 250—254.
26. Baker B. R., Schaub R. E., Kissman H. M. (1955) *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 5911—5915.
27. Greenberg S., Moffatt J. G. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 4016—4024.
28. Jain T. C., Russell A. F., Moffatt J. G. (1973) *J. Org. Chem.*, **38**, 3179—3186.
29. Robins M. J., McCarthy J. R., Jones R. A., Mengel R. (1973) *Can. J. Chem.*, **51**, 1313—1321.
30. Robins M. J., Fouron Y., Mengel R. (1974) *J. Org. Chem.*, **39**, 1564—1570.
31. Russell A. F., Prystasz M., Hamamura E. K., Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. (1974) *J. Org. Chem.*, **39**, 2182—2186.
32. Ингольд К. К. (1973) *Теоретические основы органической химии*, с. 381, «Мир», М.
33. Кочетков Н. К., Будовский Э. И., Свердлов Е. Д., Симуква Н. А., Турчинский М. Ф., Шибяев В. Н. (1970) *Органическая химия нуклеиновых кислот (гл. 3)*, «Химия», М.
34. Haga K., Yoshikawa M., Kato T. (1970) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **43**, 3922—3924.
35. Popriom M. M., Hanessian S. (1972) *Can. J. Chem.*, **50**, 246—252.

Поступила в редакцию
12.I.1976

После переработки
15.IV.1976

MODIFIED NUCLEOSIDES. IX. THE INTERACTION OF ACETYLSALICYLOYL CHLORIDE WITH ADENOSINE, INOSINE, URIDINE, AND 5-BROMOURIDINE

AKHREM A. A., ZAITSEVA G. V., KALINITCHENKO E. N.,
MIKHAILOPULO I. A.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the BSSR, Minsk*

The interaction of acetylsalicyloyl chloride with adenosine, inosine, uridine, and 5-bromouridine has been studied. The derivatives of 3'-chloro-3'-deoxy- β -D-xylofuranose along with small quantities of 2'-chloro-2'-deoxy- β -D-arabinofuranose have been shown to be the major reaction products in the case of purine nucleosides. Depending on the reaction conditions and the heterocyclic base character, pyrimidine nucleosides convert either to the derivatives of 2'-chloro-2'-deoxy- β -D-ribofuranose or ^2O , 2'-cyclonucleosides. The structures of the compounds synthesized are confirmed both by chemical transformations and the totality of spectral analyses.