



УДК 615.779.931+547.859'455.07

## СИНТЕЗ ГЛИКОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РЕУМИЦИНА

Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Володин Ю. Ю.,  
Преображенская М. И.

Всесоюзный онкологический научный центр  
Академии медицинских наук СССР, Москва

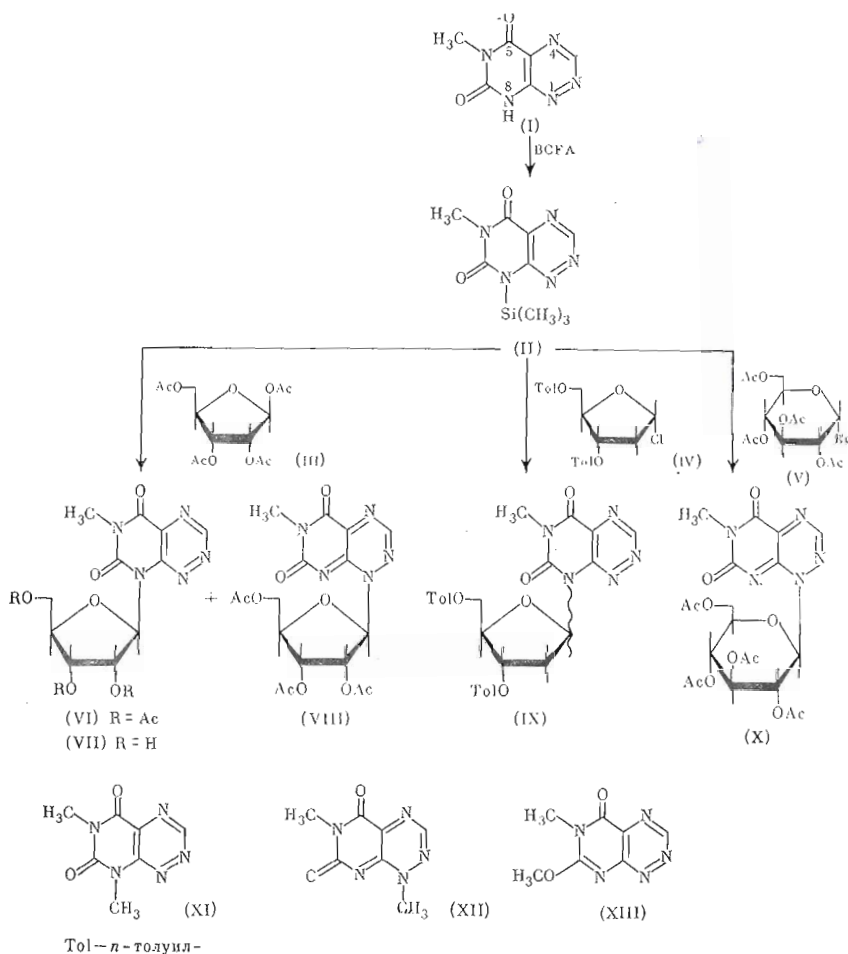
Чернышев А. И., Есин С. Е., Навашин С. М.

Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков, Москва

Описан синтез гликозидных производных противоопухолевого антибиотика реумицина с использованием силильного метода в дихлорэтаноле в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . Взаимодействием 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозы с триметилсилильным производным антибиотика получены 1- и 8-*N*- $\beta$ -*D*-рибофуранозиды реумицина. Конденсацией силильного производного реумицина с 2-дезоксис-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом синтезирован  $\alpha, \beta$ -8-*N*-дезоксирибофуранозид реумицина. Из 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозилбромидом и силильного производного реумицина получен его 1-*N*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид. Действием на 2',3',5'-три-*O*-ацетил-8-*N*- $\beta$ -*D*-рибофуранозилреумицина 1%  $\text{HCl}$  в метаноле получен 8-*N*- $\beta$ -*D*-рибофуранозид реумицина. Остальные гликозидные производные не удалось деблокировать вследствие их неустойчивости в условиях деацилирования. Положение углеводного остатка в синтезированных соединениях установлено методами УФ-спектроскопии, ПМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР сопоставлением со спектральными свойствами антибиотиков фервинулина, кантогрицина и 7-*O*-метилреумицина. Отнесение конфигурации гликозидных связей сделано на основании данных ПМР,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и КД.

Антибиотик реумицин, 6-метил-5,7-диоксо-6*H*,8*H*-пиримидо[5,4-*e*]-1,2,4-триазин (I) обладает противоопухолевыми свойствами и применяется в комбинации с другими цитостатическими препаратами для лечения некоторых видов онкологических заболеваний [1]. Представляет интерес изучение производных реумицина. В настоящем сообщении описан синтез гликозидов этого важного антибиотика (схема).

В реакции гликозилирования использованы производные *D*-рибозы, 2-дезоксид-*D*-рибозы и *D*-глюкозы. При кипячении реумицина (I) в гексаметилдисилазане в присутствии каталитических количеств сульфата аммония в течение 17–20 ч триметилсилильное производное образуется с незначительным выходом. Оно может быть получено при использовании в качестве силилирующего агента *N*,*O*-бистриметилсилилтрифторацетамида (BCFA) в ацетонитриле при нагревании. После отгонки BCFA и растворителя 8-*N*-триметилсилильное производное (II) без дополнительной очистки использовали в реакции гликозилирования. Взаимодействием соединения (II) с 1,2,3,5-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-рибофуранозой (III) в дихлорэтаноле в присутствии  $\text{SnCl}_4$  получили смесь 8- и 1-*N*- $\beta$ -*D*-рибофуранозидов (VI) и (VIII), разделенную препаративной ТСХ. Конденсацией силильного производного (II) с 2-дезоксис-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом



(IV) получили лишь 8-*N*-дезоксирибофуранозид (IX) в виде смеси  $\alpha,\beta$ -аномеров. Из реакционной смеси при взаимодействии соединения (II) с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозилбромидом (V) выделили 1-*N*- $\beta$ -*D*-глюкопиранозид реумидина (X). Ацетильную защитную группу в соединении (VI) удалили действием 1% хлористого водорода в метаноле и получили 8-*N*- $\beta$ -*D*-рибофуранозилреумидин (VII). Для дезацилирования соединений (VIII) — (X) эти условия оказались непригодными. Использование других условий дезацилирования — растворы метилата натрия, аммиака или триэтиламина в абсолютном метаноле, дауэкс-50 ( $H^+$ ) в водном метаноле, 2 М трис- $HCl$ -буфер (рН 8,8) при 37° С — также не привело к желаемому результату. В щелочной среде, по данным ПМР и УФ-спектров, происходило, по-видимому, разрушение агликона, а в кислой — расщепление гликозидной связи. Подобная неустойчивость отмечена для 5- и 6-азаналогов пиримидиновых нуклеозидов [2].

Положение гликозильного остатка в полученных соединениях установлено методами УФ-спектроскопии, ПМР и  $^{13}C$ -ЯМР при сопоставлении спектальных свойствами антибиотиков фервенулина (XI), ксантотрицина (XII) и 7-*O*-метилреумидина (XIII) [3]. Данные УФ-спектров гликозидов (VI), (VII) и (IX) позволяют отнести их к 8-*N*-замещенным реумидинам, тогда как рибозид (VIII) и глюкозид (X) отнесены к 1-*N*-замещенным. Эти два ряда производных различаются по значениям молярных коэффициентов поглощения в длинноволновой части УФ-спектра.

Положение метильной группы и характер распределения электронной плотности в соединениях (XI) и (XIII) значительно сказываются на хими-

Таблица 1

Данные УФ-спектров производных реумицина

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм (lg $\epsilon$ )
(VI)	232(4,17); 268(3,31); 327(3,65); 416(2,45)
(VII)	234(4,15); 268(3,44); 331(3,59); 410(2,61)
(IX)	236(4,65); 270(3,68); 330(3,66); 415(2,55)
(XI)*	239(4,24); 277(3,27); 345(3,66); 410(2,45)
(VIII)	224(4,06); 253(3,91); 320(3,80); 390(3,22)
(X)	226(3,98); 254(3,73); 320(3,81); 390(2,99)
(XII)*	261(4,18); 330(3,29); 400(3,59)
(XIII)*	243(4,11); 263(3,80); 343(3,55)

\* Данные работы [3].

Таблица 2

Данные спектров ПМР реумицина и его производных

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, $\delta$ , м.д.			
		H-3	H <sub>3</sub> C-N	H-1 ( $J_{1'2'}$ , $2'$ , Гц)	Другие протоны
(I)	CDCl <sub>3</sub>	9,88	3,54		
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,75	3,25		12,69 (NH)
(II)	CDCl <sub>3</sub>	9,78	3,57		0,33 (H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub>
(VI)	CDCl <sub>3</sub>	9,86	3,54	7,04(3,0)	2,15; 2,11; 2,08 (CH <sub>3</sub> CO)
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,91	3,32	6,95(2,5)	2,11; 2,06; 1,99 (CH <sub>3</sub> CO)
(VII)	DMSO-d <sub>6</sub>	9,86	3,32	6,70(3,6)	
(VIII)	CDCl <sub>3</sub>	8,89	3,41	6,95(2,7)	2,11; 2,11; 2,07 (CH <sub>3</sub> CO)
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,05	3,23	6,72(2,4)	2,12; 2,07; 2,02 (CH <sub>3</sub> CO)
(IX)	CDCl <sub>3</sub>	9,85; 9,83	3,55; 3,52	~6	
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,88; 9,86	3,33; 3,33	~5,8	
(X)	CDCl <sub>3</sub>	8,81	3,49	6,64(9,2)	2,07; 2,06; 2,02; 1,90 (CH <sub>3</sub> CO)
	DMSO-d <sub>6</sub>	8,95	3,26	6,84(9,2)	2,02; 1,99; 1,95; 1,84 (CH <sub>3</sub> CO)
(XI)	CDCl <sub>3</sub>	9,81	3,56		3,90 (H <sub>3</sub> CN-8)
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,82	3,34		3,67 (H <sub>3</sub> CN-8)
(XII)	CDCl <sub>3</sub>	8,79	3,48		4,15 (H <sub>3</sub> CN-1)
	DMSO-d <sub>6</sub>	8,96	3,25		3,95 (H <sub>3</sub> CN-1)
(XIII)	CDCl <sub>3</sub>	9,90	3,61		4,33 (CH <sub>3</sub> O)
	DMSO-d <sub>6</sub>	9,90	3,42		4,19 (CH <sub>3</sub> O)

ческом сдвиге протона H-3 (табл. 2). Так, в ксантотрицине (XII) сигнал H-3 смещен в сильное поле на  $\Delta\delta$  0,86 и 0,94 м.д. в DMSO-d<sub>6</sub> и на  $\Delta\delta$  1,02 и 1,11 м.д. в CDCl<sub>3</sub> соответственно по сравнению с имеющими ароматизированное триазиновое кольцо фервенулином (XI) и 7-метилреумицином (XIII). Такое смещение можно объяснить уменьшением магнитно-анизотропного вклада  $\pi$ -электронной системы триазинового кольца за счет нарушения ароматичности. Для ксантотрицина (XII) показано также значительное изменение химического сдвига протона H-3 в зависимости от растворителя: в CDCl<sub>3</sub> сигнал смещен в сильное поле на 0,17 м.д. по сравнению с DMSO-d<sub>6</sub>. С учетом этих данных сильное производное (II), рибозиды (VI), (VII) и дезоксирибозиды (IX) отнесены к ряду 8-N-замещенных реумицина — к аналогам фервенулина (XI), а рибозид (VIII) и глюкозид (X) — к ряду 1-N-замещенных реумицина, к аналогам ксантотрицина (XII).

Величина константы спин-спинового взаимодействия аномерного протона ( $J_{1'2'}$ , 9,2 Гц) позволяет приписать глюкозиду (X)  $\beta$ -конфигурацию. Значения констант  $J_{1'2'}$  для рибофуранозидов (VI)–(VIII) свидетельствуют также в пользу  $\beta$ -конфигурации гликозидной связи в этих соеди-

Данные спектров <sup>13</sup>C-ЯМР реумина (I) и его производных

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, δ, м.д.												C-6'	C-5'	C-4'	C-3'	C-2'	C-1'	H <sub>3</sub> CN-6	C-8a	C-7	C-5	C-4a	C-3	C-8a	C-7	C-5	C-4a	C-3	C-2'	C-1'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	Другие сигналы
		C-3	C-4a	C-5	C-7	C-8a	H <sub>3</sub> CN-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'																								
(VI)	DMSO-d <sub>6</sub>	155,7	134,5	160,6	151,4	150,0	29,9	87,9	73,7	70,2	79,5	63,6																						21,5; 171,7; 21,3; 171,0; 21,3; 170,8 (H <sub>3</sub> COC)			
	CDCl <sub>3</sub>	155,7	132,1	159,6	150,8	148,8	29,9	88,7	73,5	70,5	79,8	63,4																						21,2; 171,3; 21,1; 170,7; 20,9; 170,2 (H <sub>3</sub> COC)			
(VIII)	DMSO-d <sub>6</sub>	*	149,0	158,5	155,3	*	29,3	90,4	74,1	71,3	81,3	63,9																						21,8; 171,3; 21,4; 170,6; 21,4; 170,5 (H <sub>3</sub> COC)			
	CDCl <sub>3</sub>	145,8	148,0	158,7	154,7	150,6	29,6	90,4	74,1	71,5	81,5	63,7																						21,3; 171,0; 20,9; 170,3; 20,9; 170,3 (H <sub>3</sub> COC)			
(X)	DMSO-d <sub>6</sub>	145,7	150,1	159,9	155,5	151,9	29,3	82,3	69,9	73,6	68,5	74,6	62,7																					21,7; 171,2; 21,5; 170,7; 21,5; 170,5; 21,5; 170,0 (H <sub>3</sub> COC)			
	CDCl <sub>3</sub>	145,4	147,9	158,4	154,4	150,9	29,5	83,7	69,8	76,0	68,4	74,0	62,2																					20,9; 170,8; 20,9; 170,3; 20,9; 169,8; 20,7; 169,4 (H <sub>3</sub> COC)			
(I)	DMSO-d <sub>6</sub>	155,1	133,5	161,8	152,9	150,8	29,0																											30,2 (H <sub>3</sub> CN-8)			
(XI)	»	154,7	134,3	160,9	152,6	151,0	29,7																											43,6 (H <sub>3</sub> CN-1)			
(XII)	»	146,3	147,6	160,2	155,3	152,0	29,4																														
(XIII)	»	155,5	134,7	162,3	158,2	157,7	30,1																											58,1 (H <sub>3</sub> CO)			
	CDCl <sub>3</sub>	155,4	132,9	161,8	157,3	157,7	30,1																											58,2 (H <sub>3</sub> CO)			

\* Сигнал ушрен.

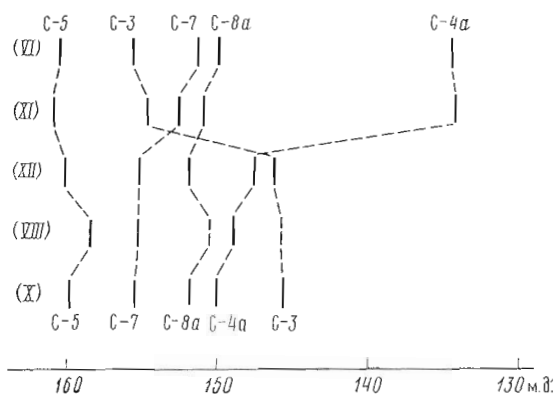


Рис. 1. Диаграмма химических сдвигов гетероциклических атомов углеродов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединений (VI), (VIII), (X) — (XII) для растворов в  $\text{DMSO-d}_6$ . Сдвиги углеродов C-3 и C-8a соединения (VIII) приведены для раствора в  $\text{CDCl}_3$ .

нениях. В спектре ПМР дезоксирибозида (IX) имеется двойной набор сигналов с близкими значениями химических сдвигов, указывающий на то, что соединение получено в виде смеси  $\beta$ - и  $\alpha$ -аномеров в соотношении  $\sim 1:1$ .

Отнесение положения углеводных остатков и конфигурации гликозидной связи в соединениях (VI), (VIII) и (X) согласуется с данными спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (табл. 3, рис. 1). Значения химических сдвигов гетероциклических ядер углерода в гликозидах (VIII) и (X) близки к таковым для ксантотрицина (XII), а в рибозиде (VI) — для фервенулина (XI). Положение заместителей в большей степени влияет на химические сдвиги дублетных сигналов атомов C-3 и C-4a (рис. 1). В спектре 1-N-рибозида (VIII) в растворе диметилсульфоксида наблюдается сильное уширение сигналов углеродов C-3, C-8a и в меньшей мере ( $\Delta\delta$  8–16 Гц) сигналов атомов C-4a, C-1' и C-2', возможно за счет заторможенного вращения остатка рибозы вокруг связи N—C-1'. Отмеченное уширение сигналов углеродов триазинового цикла еще раз подтверждает вывод о положении заместителя при атоме азота в соединении (VIII). Отнесение сигналов атомов углерода углеводных остатков в 8-N- и 1-N-рибофуранозидах (VI) и (VIII), проведенное с учетом последовательности сигналов C-1', C-4', C-2', C-3' и C-5' от слабого поля спектра к сильному [4], полностью согласуется с проведенным ранее отнесением для 1- и 2- $\beta$ -D-рибофуранозидов 5-метилмеркапто-6H-пиразоло[4,3-d]пиримидинонов-7 [5] и подтверждает  $\beta$ -D-конфигурацию рибозидов (VI) и (VIII). Сигналы углеводного остатка в спектре глюкозида (X) отнесены к соответствующим атомам углерода по аналогии с последовательностью сигналов в спектре N-ацетил-2,3,4,6,2',3',4',6'-окта-O-ацетил- $\beta$ , $\beta$ -ди-D-глюкозилamina [6]. Величины химических сдвигов подтверждают  $\beta$ -D-конфигурацию соединения (X). Положение сигналов атомов углерода глюкопиранозида (X) в большей мере зависит от природы растворителя, чем рибофуранозидов (VI) и (VIII). Наибольшие изменения значений химических сдвигов наблюдаются для сигналов углеродов C-1' и C-3' ( $\Delta\delta$  1,44 и 2,4 м.д. соответственно).

В спектрах КД синтезированных соединений (VI) — (VIII) и (X) имеется положительный максимум в области 260–270 нм и отрицательный при 230–240 нм. Одинаковый ход кривых (рис. 2) подтверждает  $\beta$ -конфигурацию этих соединений.

Таким образом, при гликозилировании реумидина (I) с использованием силильного метода образуются 1-N- и 8-N-производные. В отличие от

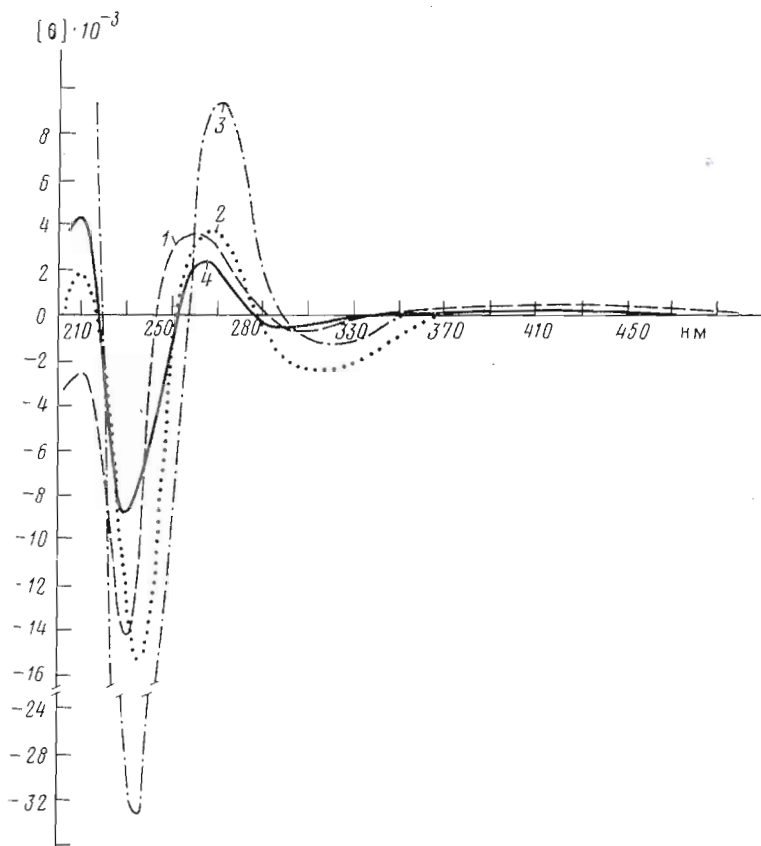


Рис. 2. Спектры КД соединений: 1 — (VI); 2 — (VII); 3 — (VIII); 4 — (X)

пиримидиновых оснований силилирование реумицина (I) приводит не к O-, а к N-триметилсилильному производному (II). Обычно атака гликозилирующего агента направлена на гетероатом, соседний с триметилсилилированным (1-N-замещение в нашем случае) [7]. Можно полагать, что 8-N-гликозиды образуются в результате дальнейших превращений 1-N-гликозидов.

### Экспериментальная часть

Для ТСХ использовали силиуфол UV<sub>254</sub> (Kavalier, ЧССР), препаративную хроматографию проводили на пластинках (20×20 см) с силикагелем LL<sub>254</sub> (Chemapol, ЧССР) с толщиной слоя 1 мм. Спектры ЯМР регистрировали на импульсном спектрометре WH-90 (Bruker, ФРГ) при 40°С для 5–10% растворов при 22,62 МГц для ядер <sup>13</sup>С и для 0,5–1% растворов при 90 МГц для протонов. В качестве растворителей использовали дейтерированные DMSO и хлороформ. Химические сдвиги измеряли в шкале δ по отношению к сигналу внутреннего эталона тетраметилсилана (ПМР) или циклогексана (<sup>13</sup>С-ЯМР). Спектры <sup>13</sup>С-ЯМР регистрировали в режиме полного и внерезонансного подавления спин-спинового взаимодействия протонов с углеродами <sup>13</sup>С. Для увеличения относительных интенсивностей сигналов атомов углеродов, имеющих большие времена релаксации T<sub>1</sub>, вводили 10-секундные задержки между 30-градусными импульсами. ИК-спектры сняты на приборе UR-10 (ГДР) в таблетках с KBr. УФ-спектры в спирте записаны на приборе «Pye-Unicam SP8-100» (Англия). Измерения кругового дихроизма в спирте проводили на дихрографе

«Rousell-Jouan III» (Франция) в кювете с длиной оптического пути 1 см.

1- и 8-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)реумицин (VIII) и (VI). Смесь, состоящую из 1 г (5,3 ммоль) реумицина (I), 3,5 мл ВСФА и 3,5 мл сухого ацетонитрила, кипятили 20 мин. Избыток ВСФА и ацетонитрил отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 8 мл сухого дихлорэтана и прибавляли 1,53 г (4,8 ммоль) соединения (III) и 0,2 мл SnCl<sub>4</sub> в 7 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 2,5 ч при 20° С, затем промывали последовательно раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×3 мл) и водой. Растворитель отгоняли в вакууме, ацетилированные рибозиды выделяли препаративной ТСХ в системе хлороформ — метанол (10 : 1). Из верхней полосы получили 0,32 г (14%) 8-*N*-изомера (VI), т. пл. 186–187° С. ИК: 1740, 1680, 1550 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 46,67; Н 4,38; N 15,65. С<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 46,68; Н 4,38 N 16,01.

Из нижней полосы получили 0,32 г (14%) 1-*N*-изомера (VIII), т. пл. 64–65° С. ИК: 1745, 1670, 1610 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 46,08; Н 4,88; N 15,79.

8-β-*D*-рибофуранозилреумицин (VII). Раствор 0,58 г (1,3 ммоль) соединения (VI) в 25 мл сухого метанола, насыщенного при 0° С газообразным HCl, перемешивали 2,5 ч при 20° С, нейтрализовали карбонатом серебра, фильтровали, растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали на слое силикагеля в системе этилацетат — спирт (4 : 1). Выход соединения (VII) 0,22 г (78%), т. пл. 85–86° С. ИК: 1770, 1680, 1573, 1545 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: С 42,06; Н 4,92. С<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 42,45; Н 4,21.

2'-Дезокси-3',5' - ди-*O*-*p*-глюцил-8-α,β-*D*-рибофуранозилреумицин (IX). Сильное производное (II) (получено из 1 г реумицина) растворяли в 7 мл сухого дихлорэтана и прибавляли к смеси 1,87 г (4,8 ммоль) соединения (IV) и 0,2 мл SnCl<sub>4</sub> в 8 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 3,5 ч при 20° С, затем промывали последовательно раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Растворитель упаривали в вакууме, ацилированный дезоксирибозид (IX) выделяли препаративной ТСХ в системе хлороформ — метанол (9 : 1). Выход 1,59 г (57%). ИК: 1720, 1690, 1610 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: N 13,32. С<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: N 13,18.

2',3',4',6'-Тетра-*O*-ацетил-1-β-*D*-глюкопиранозилреумицин (X). Раствор соединения (II) (из 1 г реумицина) в 10 мл сухого дихлорэтана прибавляли к смеси 2,2 г (5,4 ммоль) соединения (V) и 0,2 мл SnCl<sub>4</sub> в 10 мл сухого дихлорэтана. Реакционную смесь выдерживали 2,5 сут при 20° С, промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе хлороформ — метанол (10 : 1). Выход соединения (X) 0,84 г (31%), т. пл. 179–180° С. ИК: 1750, 1675, 1620, 1550 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: N 13,74. С<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>11</sub>. Вычислено, %: N 13,72.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акименко В. К., Головаченко Н. П., Есипов С. Е., Сабурова Л. А. Сравнительное изучение биологической активности антибиотиков реумицина, фервинулина, 7-метоксиреумицина и ксантотрицина.— В кн.: Противоопухолевые антибиотики. М.: 1975, с. 239—251.
2. Piskala A., Sorm F. Nucleic acids components and their analogues. LI. Synthesis of 1-glycosyl derivatives of 5-azauracil and 5-azacytosine.— Collect. Czech. Chem. Commun., 1964, v. 29, № 9, p. 2060—2076.
3. Esipov S. E., Kosolov M. N., Saburova L. A. The structure of reumycin.— J. Antibiot., 1973, v. 26, № 9, p. 537—538.
4. Mantsch H. H., Smith I. C. P. Fourier-transformed <sup>13</sup>C-NMR spectra of polyuridilic acid, uridine and related nucleotides. The use of <sup>31</sup>POC-<sup>13</sup>C couplings for conformational analysis.— Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1972, v. 46, p. 808—815.
5. Горюнова О. В., Корбух И. А., Чернышев А. И., Преображенская М. Н. Нуклеозиды 5-метилмеркапто-6*H*-пирозоло [4,3-*d*]пиримидинона-7.— Биооргани. химия, 1979, т. 5, № 9, с. 1361—1368.
6. Toth G., Pinter I., Kovacs J., Messmer A., Dietrich W. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR studies on the structure of di-*D*-glucosylamine acetates.— J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides, 1978, v. 5, p. 225—233.

7. Preobrazhenskaya M. N., Korbukh I. A., Tolkachev V. N., Dobrynin Ya. V., Vornovitskaya G. I. Studies of purine nucleoside analogues.—In: Nucleosides, Nucleotides. Paris: Inserm, 1978, v. 81, p. 85—116.

Поступила в редакцию  
27.III.1981

После доработки  
25.V.1981

## SYNTHESIS OF REUMYCIN GLYCOSIDE DERIVATIVES

MELNIK S. Ya., BAKHMEDOVA A. A., VOLODIN Yu. Yu.,  
PREOBRAZHENSKAYA M. N., CHERNYSHEV A. I., ESIPOV S. E.,  
NAVASHIN S. M.

*All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences  
of the USSR, Moscow; All-Union Research Institute of Antibiotics, Moscow*

Glycoside derivatives of antitumour antibiotic reumycin, 6-methylpyrimido-[5,4-e]-as-triazin-5,7-(6H, 8H)-dion, were synthesized. By the interaction of 1,2,3,5-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranose with 8-N-trimethylsilyl derivative of antibiotic in the presence of  $\text{SnCl}_4$  a mixture of O-substituted reumycin 1- and 8-N- $\beta$ -D-ribofuranosides was obtained. Similar condensation of reumycin trimethylsilyl derivative with 2-deoxy-3,5-di-O-p-toluy- $\alpha$ -D-ribofuranosyl chloride yielded a mixture of  $\beta$ - and  $\alpha$ -anomers of 8-N-2'-deoxy-ribofuranosyl reumycin. 1-N- $\beta$ -D-glucopyranosyl reumycin was prepared from 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide and reumycin trimethylsilyl derivative. Treatment of 2',3',5'-tri-O-acetyl-8-N- $\beta$ -D-ribofuranosyl reumycin with 1% HCl in methanol led to 8-N- $\beta$ -D-ribofuranosyl reumycin. The attempts to deblock the other glycoside derivatives of antibiotic were unsuccessful, because of their instability under the conditions of deacylation. The sites of trimethylsilylation and glycosylation in the synthesized compounds were ascertained by using UV,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR as well as CD data, which were compared with the appropriate characteristics of antibiotics ferverulin, xanthothricin and 7-O-methyl reumycin.