



УДК 547.963.32.07

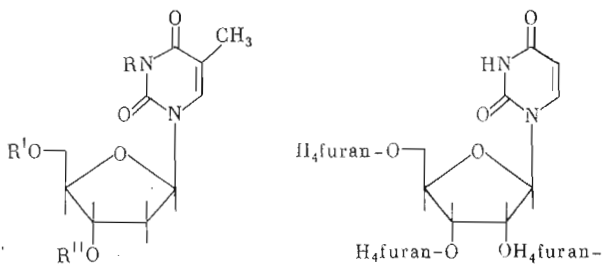
N- И O-ТЕТРАГИДРОФУРАНИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИМИДИНА И УРИДИНА

Чжаников Н. Д., Толкачев В. Н., Преображенская М. Н.

Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, Москва

Нагревание тимидина или уридина с 2,3-дигидрофураном в пиридине приводит к N- и O-(2-тетрагидрофуранильным) производным этих нуклеозидов. Подобраны условия, подходящие для получения моно-O-тетрагидрофуранильных производных тимидина, пер-O- и N³, пер-O-тетрагидрофуранильных производных тимидина и уридина. Показана возможность получения пер-O-тетрагидрофуранильных производных тимидина или уридина при исчерпывающем O,N-замещении и последующем удалении N-(2-тетрагидрофуранильного) остатка. Исходя из 3',5'-ди-O-ацетилтимидина, получен N³-(2-тетрагидрофуранил) тимидин.

Тетрагидрофуранильные производные интересны в плане поиска новых способов защиты функциональных групп нуклеозидов, а также как возможные латентные формы нуклеозидов, применяющихся в химиотерапии рака [1]. Ранее мы предложили метод синтеза O-тетрагидрофуранильных производных пиримидиновых дезокси-нуклеозидов, основанный на взаимодействии последних с 2,3-дигидрофураном в присутствии кислот [2]. N-Тетрагидрофуранильные производные пиримидиновых нуклеозидов не были получены, а они представляют особый интерес, так как аналогично 1-(2-тетрагидрофуранил)-5-фторурацилу (фторафуру), являющемуся латентной формой 5-фторурацила, содержат N-псевдогликозидную связь [3]. Недавно был предложен новый метод получения N-тетрагидрофуранильных производных 5-замещенных урацилов, основанный на взаимодействии гетероциклических оснований с 2,3-дигидрофураном при нагревании [4]. В настоящей работе мы распространили этот метод на получение N-тетрагидрофуранильных производных тимидина (IV), (VI) (см. схему)* и применили его в синтезе O-тетрагидрофуранильного про-



- | | |
|---|--|
| (I) R=R'=H, R'=H ₄ furan- | (IV) R=R'=R''=H ₄ furan- |
| (II) R=R'=H, R''=H ₄ furan- | (V) R=H, R'=R''=Ac |
| (III) R=H, R'=R''=H ₄ furan- | (VI) R=H ₄ furan-, R'=R''=H |
- H₄furan- — тетрагидрофуранил

* Атомы тетрагидрофуранильных остатков, связанных с кислородом, далее обозначены цифрами с двумя штрихами, а связанные с азотом — с тремя штрихами.

изводного уридина (VII) и описанных нами ранее производных тимидина (I)–(III) [2].

Нагревание тимидина или уридина с 2,3-дигидрофураном в пиридине приводит к образованию N- и O-тетрагидрофуранильных производных. В более мягких условиях преимущественным является O-замещение. Варьируя температуру и продолжительность реакций, мы подбирали в каждом отдельном случае условия, благоприятные для преимущественного образования тетрагидрофуранильных производных (I)–(IV), (VI), (VII).

Нагревание тимидина с 2,3-дигидрофураном в пиридине при 150° С в течение 3 ч привело к 5'-O- (I) и 3'-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидину (II), которые выделены хроматографически с выходами 44 и 16% соответственно. Обработка тимидина 2,3-дигидрофураном в более жестких условиях (180° С, 2 ч) дает после хроматографической очистки и кристаллизации 3',5'-ди-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидин (III) с выходом 42%. При увеличении времени проведения реакции (180° С, 10 ч) образуется преимущественно N³, 3',5'-O-три-(2-тетрагидрофуранил)тимидин (IV), который выделен хроматографически с выходом 84%. Взаимодействие 3',5'-ди-O-ацетилтимидина с 2,3-дигидрофураном в пиридине при 180° С в течение 9 ч с последующим дезацетилированием после хроматографического выделения привело с выходом 31% к N³-(2-тетрагидрофуранил)тимидину (VI). Все полученные соединения представляют собой изомерные смеси R- и S-тетрагидрофуранильных производных, в связи с чем сигналы в спектрах ПМР несколько уширены. В спектрах N-тетрагидрофуранильных производных (IV) и (VI) наблюдаются сигналы, соответствующие протонам тимидинового фрагмента, а также остаткам тетрагидрофурана. Сумма интегральных интенсивностей сигналов в спектрах находится в соответствии с количеством протонов в молекулах. Спектры соединений (IV) и (VI) содержат сигналы протонов 2''-H остатка тетрагидрофурана при N³ с более высокими значениями химических сдвигов (6,62 м.д.) по сравнению с сигналами тех же протонов тетрагидрофуранильного остатка, находящихся в 5'-O- и 3'-O-положениях (5,24–5,00 [2, 4]). В УФ-спектрах наблюдается небольшой bathochromный сдвиг максимума поглощения (4 нм) при переходе от тимидина или 3',5'-ди-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидина (III) к N³-тетрагидрофуранильным производным (IV), (VI). Подобные различия в УФ-спектрах описаны для 1-(2-тетрагидрофуранил)тимина и 1,3-бис(2-тетрагидрофуранил)тимина [4].

Оказалось, что N³-тетрагидрофуранильная связь в соединении (IV) в большей степени подвержена гидролитическому расщеплению в слабощелочной среде, чем O-тетрагидрофуранильные связи. Эта разница в гидролитической устойчивости использована для получения с выходом 84% ди-O-тетрагидрофуранильного производного тимидина (III) из N³,3',5'-O-три-(2-тетрагидрофуранил)тимидина (IV) кипячением его в смеси *n*-пропанол – фосфатно-щелочной буфер (рН 6,86), 1:1, в течение 12 ч. Реакционная смесь, полученная нагреванием тимидина с 2,3-дигидрофураном в пиридине (180° С, 4 ч), содержит в основном соединения (III) и (IV). Эту смесь кипятили 4 ч в буферном растворе как описано для производного (IV) и соединения (III) выделяли из реакционной смеси с выходом 71% (считая на исходный тимидин).

Этим же методом из уридина с выходом 74% получен 2',3',5'-три-O-(2-тетрагидрофуранил)уридин (VII). В том случае, когда реакционную смесь нагревали 2 ч при 180° С без последующего гидролиза N-тетрагидрофуранильного производного, выход соединения (VII) составил 22%. Три-O-тетрагидрофуранильное производное (VII) получено также взаимодействием уридина с 2,3-дигидрофураном в присутствии *n*-толуолсульфокислоты и выделено с выходом 75% экстракцией аналогично тому, как описано ранее для 3',5'-ди-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидина (III) [2].

Таким образом, описанный метод позволяет получать как O-тетрагид-

рофуранильные производные пиримидиновых нуклеозидов без кислотного катализа, так и N-тетрагидрофуранильные производные, синтезировать которые с помощью метода, основанного на кислотном катализе, не удается.

Экспериментальная часть

В работе использованы тимидин и уридин (Reanal, Венгрия), 2,3-дигидрофуран отечественного производства. Для ТСХ применяли силуфол UV₂₅₄, препаративную хроматографию проводили на пластинках (20×20 см) с закрепленным слоем силикагеля (2 мм) марки 60F₂₅₄ (Merck, ФРГ). Использованы системы растворителей: четыреххлористый углерод — ацетон, 4:1 (А), 2:1 (Б), 3:2 (В), 1:1 (Г), 1:2 (Д); этилацетат (Е). Значения *R_f* приведены для ТСХ на силуфоле и даны в тех же системах, в которых проводилось препаративное разделение. Спектры ПМР сняты на приборе JNM-MN-100 (Япония) при рабочей частоте 100 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан. УФ-спектры сняты на регистрирующем спектрофотометре «Uvicam SP-800» (Англия) в спирте и для соединения (VI) — в воде.

5'-O-(2-Тетрагидрофуранил)тимидин (I) и 3'-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидин (II). Нагревали 300 мг тимидина с 5 мл 2,3-дигидрофурана в 5 мл безводного пиридина при 150°С в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали и хроматографировали в системе Г, снимали зоны с *R_f* 0,19 (I) и 0,24 (II). Каждый из продуктов растворяли в 25 мл хлороформа и экстрагировали 25 мл 0,2 н NaOH. Щелочные растворы нейтрализовали 0,5 н. HCl до pH 7 и экстрагировали 200 мл этилацетата (I) и 200 мл хлороформа (II). Получали 170 мг (44,1%) и 60 мг (15,5%) соединений (I) и (II) соответственно.

3',5'-Ди-O-(2-тетрагидрофуранил)тимидин (III). а) Нагревали 300 мг тимидина с 5 мл 2,3-дигидрофурана в 5 мл безводного пиридина при 180°С в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали и хроматографировали в системе Б, снимали зону с *R_f* 0,34 и кристаллизовали из эфира, получали 200 мг (42,2%) соединения (III).

б) Растворяли 350 мг соединения (IV) в 10 мл *n*-пропанола, добавляли 10 мл фосфатно-щелочного буфера (pH 6,86) и кипятили в течение 12 ч, растворители удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали 25 мл бензола, фильтровали, упаривали, хроматографировали в системе В, получали 250 мг (84,4%) аморфного соединения (III).

в) Нагревали 500 мг тимидина с 5 мл 2,3-дигидрофурана в 5 мл безводного пиридина при 180°С в течение 4 ч, после охлаждения реакционную смесь упаривали. Остаток растворяли в 15 мл *n*-пропанола, добавляли 15 мл фосфатно-щелочного буфера (pH 6,86), кипятили 9 ч, растворители удаляли в вакууме. Остаток растворяли в 25 мл бензола, промывали водой, экстрагировали 100 мл 0,2 н. NaOH. Водный раствор нейтрализовали 0,5 н. HCl до pH 7 и экстрагировали 400 мл бензола. Бензольный экстракт сушили Na₂SO₄, упаривали, получали 790 мг (70,7%) соединения (III).

N³,3',5'-O-три-(2-тетрагидрофуранил)тимидин (IV). Нагревали 500 мг тимидина с 8 мл 2,3-дигидрофурана в 4 мл безводного пиридина при 180°С в течение 10 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали и хроматографировали в системе А, а затем в системе Е. Получали 780 мг (83,6%) бесцветного аморфного соединения (IV), *R_f* 0,34 (А); λ_{max} 270 нм, lg ε 3,87. Спектр ПМР в CDCl₃, 25°С, δ, м.д.: 7,60–7,36 (6-Н); 6,62 (2''-Н); 6,21 (1'-Н); 5,24–5,00 (2''-2Н); 4,40–3,20 (3'-Н, 4'-Н, 5'-2Н, 5''-4Н, 5'''-2Н); 2,60–1,60 (2'-2Н, 3''-4Н, 4''-4Н, 3'''-2Н, 4'''-2Н, CH₃). Найдено, %: С 58,72; Н 7,27; N 6,14. C₂₂H₃₂O₈N₂. Вычислено, %: С 58,39; Н 7,13; N 6,19.

N³-(2-Тетрагидрофуранил)тимидин (VI). Нагревали 500 мг 3',5'-ди-O-ацетилтимидина (V) с 5 мл 2,3-дигидрофурана в 5 мл безводного пиридина в течение 9 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали

и хроматографировали в системе А, снимали зону с R_f 0,36, элюировали ацетоном, упаривали. Сухой остаток растворяли в 10 мл безводного метанола, добавляли 0,5 мл 0,2 н. CH_3ONa в метаноле и оставляли на 1 ч при 20°C . Реакционную смесь обрабатывали 1 мл дауэкса 50(H^+), предварительно промытого безводным метанолом, смолу отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали в системе Д. Получали 150 мг (31,4%) аморфного соединения (VI), $\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм, $\lg \epsilon$ 3,85. Спектр ПМР в CD_3OD , 25°C , δ , м.д.: 7,80 (6-Н); 6,62 (2'''-Н); 6,26 (1'-Н); 4,50–3,20 (3'-Н, 4'-Н, 5'-2Н, 5'''-2Н); 2,60–1,70 (2'-2Н, 3'''-2Н, 4'''-2Н, CH_3). Найдено, %: С 53,46; Н 6,48; N 9,14. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено, %: С 53,84; Н 6,45; N 8,97.

2',3',5'-Три-О-(2-тетрагидрофуранил)уридин (VII). а) Нагревали 300 мг уридина с 5 мл 2,3-дигидрофурана в 5 мл безводного пиридина при 180°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь упаривали и хроматографировали в системе В, снимали зону с R_f 0,40, полученный остаток был дополнительно очищен экстракцией щелочью из бензола, как описано для соединения (III) (метод в). Получали 125 мг (22,4%) аморфного соединения (VII), $\lambda_{\text{макс}}$ 263, $\lg \epsilon$ 4,02 нм. Спектр ПМР в CDCl_3 , 25°C , δ , м.д.: 9,53 (N-Н); 8,08–7,64 (5-Н); 6,08–5,76 (1'-Н); 5,72–5,40 (6-Н); 5,36–5,00 (2''-3Н); 4,34–3,30 (2'-Н, 3'-Н, 4'-Н, 5'-2Н, 5''-6Н); 2,20–1,60 (3'''-6Н, 4'''-6Н). Найдено, %: С 55,93; Н 6,53; N 6,24. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{N}_2$. Вычислено, %: С 55,50; Н 6,65; N 6,16.

б) Нагревали 400 мг уридина с 8 мл 2,3-дигидрофурана в 4 мл безводного пиридина 6 ч при 180°C , после охлаждения реакционную смесь упаривали. Остаток кипятили 5 ч в смеси *n*-пропанол – фосфатно-щелочной буфер (рН 6,86), 1 : 1. Соединение (VII) выделяли как описано в методе «в» для соединения (III). Получали 550 мг (73,9%) бесцветного аморфного вещества.

в) К раствору 1 г уридина и 60 мг *n*-толуолсульфокислоты в 5 мл безводного диметилформамида добавляли при перемешивании 5 мл 2,3-дигидрофурана при 20°C в течение 30 мин, затем добавляли 2 мл триэтиламина, избыток которого удаляли в вакууме, разбавляли 50 мл хлороформа, промывали водой и экстрагировали 150 мл 0,2 н. NaOH. Далее обрабатывали как описано выше, получали 1,4 г (75,2%) бесцветного аморфного соединения (VII).

ЛИТЕРАТУРА

1. Чканикова Н. Д., Толкачев В. Н., Корнвейц М. З., Ягужинская В. П., Белицкий Г. А., Преображенская М. Н. (1980) в кн.: Актуальные проблемы экспериментальной химиотерапии опухолей (Коновалова Н. П., ред.), т. 1, с. 51, ОИХФ АН СССР, Черногоровка.
2. Чкаников Н. Д., Белицкий Г. А., Коляда А. Ю., Киселева М. Г., Хитрово И. А., Преображенская М. Н. (1980) Биоорганич. химия, 6, 1316–1320.
3. Мейрени Д. В., Урбанович Э. Л., Гилев А. П., Бауман В. Г., Хаги Х. Б., Тауриньш В. Э., Белоусова А. К., Жук Р. А. (1977) в кн.: Экспериментальная и клиническая фармакотерапия (Лидак М. Ю., ред.), вып. 7, с. 44, «Зинатне», Рига.
4. Nomura H., Yoshioka Y., Minami I. (1979) Chem. and Pharm. Bull., 27, 899–906.

Поступила в редакцию
4.VII.1980

N- AND O-TETRAHYDROFURANYL DERIVATIVES OF THYMIDINE AND URIDINE

CHKANIKOV N. D., TOLKACHEV V. N., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow

Thymidine and uridine N- and O-tetrahydrofuranyl derivatives were obtained by the interaction of the nucleosides with 2,3-dihydrofurane at high temperature in pyridine solution. The suitable conditions were found for preparation of mono-O-tetrahydrofuranyl derivatives of thymidine as well as for synthesis of per-O- and 3-N-per-O-tetrahydrofuranyl derivatives of thymidine or uridine. Per-O-tetrahydrofuranyl derivatives of thymidine or uridine were also obtained by complete O,N-substitution of nucleosides followed by the selective removal of the N-(2-tetrahydrofuranyl) group. 3-N-(2-tetrahydrofuranyl)-thymidine was prepared from 3',5'-di-O-acetylthymidine.