



УДК 547.963.32.07

СИНТЕЗ α -D-АРАБИНОФУРАНОЗИЛПИРИМИДИНОВ
И ПРЕВРАЩЕНИЕ ИХ В 2'-ДЕЗОКСИ- α -D-РИБОФУРАНОЗИДЫМельник С. Я., Микикер Т. Д., Ярусва И. В.,
Преображенская М. Н.Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва

Изучено превращение α -D-арабинофуранозидов урацила и тимина в соответствующие 2'-дезоксид- α -D-рибонуклеозиды. Конденсацией триметилсилильных производных урацила и тимина с 2,3,5-три-O-бензоил- α -D-арабинофуранозилхлоридом в ацетонитриле и последующим дезацилированием синтезированы 1-(α -D-арабинофуранозил)урацил и 1-(α -D-арабинофуранозил)тимин. Взаимодействием их с дифенилкарбонатом в DMF получены соответствующие 2,2'-ангидро-1-(α -D-рибофуранозил)пириимидины. В аналогичных условиях 1-(5-O-тримил- α -D-арабинофуранозил)урацил превращается в 2,2'-ангидропроизводное с лучшим выходом. Раскрытие ангидроцикла действием хлористого водорода в DMF и последующее восстановление гидридом три-*n*-бутиллолова приводят к 2'-дезоксид-1-(α -D-рибофуранозил)урацилу и аналогичному производному тимина. Из 1-(2,3,5-три-O-бензоил- α -D-арабинофуранозил)тимина через стадию образования 4-тиопроизводного получен 1-(α -D-арабинофуранозил)-5-метилцитозин. 1-(α -D-Арабинофуранозил)урацил и его 2'-дезоксид-2'-хлорпроизводное проявляют ингибирующее действие в отношении вируса герпеса простого *in vitro*.

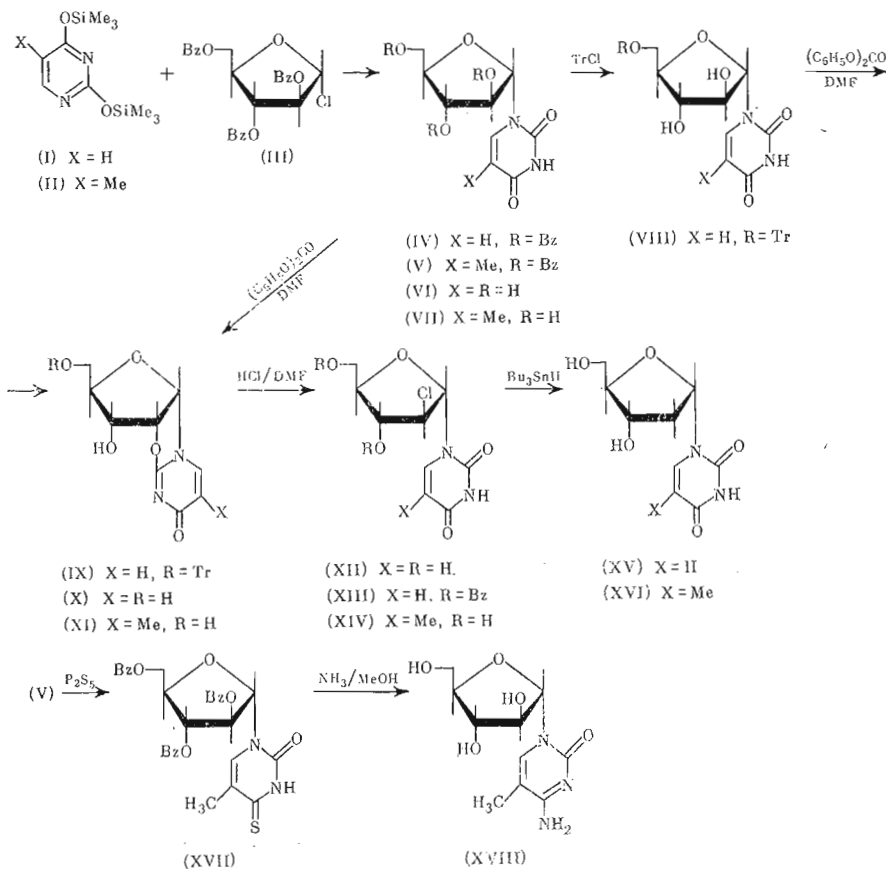
В наших исследованиях по поиску антиметаболитов в ряду 5-замещенных 2'-дезоксипириимидиновых нуклеозидов было показано, что среди аналогов тимидина, содержащих вместо метильной группы разветвленный заместитель, противовирусная активность с высокой частотой обнаруживается для α -аномеров. Так, было продемонстрировано ингибирующее действие на репродукцию вируса герпеса *in vitro* α -аномеров 5-изопропил- [1], 5-изобутил- и 5-(2-оксигексафторизопропил)-2'-дезоксидуридина [2]. Последнее соединение проявляет выраженную антигерпетическую активность *in vivo* [3]. Синтез дезоксирибонуклеозидов с использованием производных 2-дезоксидрибозы приводит, как правило, к образованию смеси α - и β -аномеров, разделение которой на индивидуальные соединения и получение их в препаративных количествах является достаточно сложным и не всегда успешным процессом. В то время как для получения β -дезоксиднуклеозидов предложен ряд удобных схем, основанных на превращениях соответствующих β -рибонуклеозидов [4-6], пути направленного синтеза α -дезоксиднуклеозидов изучены мало [7, 8].

В настоящем сообщении описано получение α -дезоксидрибофуранозилпириимидинов на основе α -арабинозидов. Изучение арабинозидных аналогов нуклеозидов представляет и самостоятельный интерес, так как среди них найдены соединения с противоопухолевыми и противовирусными свойствами [9-11].

2,3,5-Три-O-бензоил- α -D-арабинофуранозилхлорид (III) получали из 1-O-ацетилпроизводного действием газообразного хлористого водорода в хлористом метиле либо взаимодействием с четыреххлористым титаном в том же растворителе [11]. Конденсацией 2,4-бис-O-триметилсилильного производного урацила (I) или тимина (II) с галогенозой (III) в ацетонитриле получали O-защищенные α -арабинозиды (IV) или (V) с выходом 70-80%. Метализ нуклеозидов (IV) и (V) привел к свободным α -арабинозидам (VI) и (VII) соответственно. Один из способов модификации пириимидиновых рибонуклеозидов по 2'-положению углеводного остатка состоит в превращении их на первом этапе в 2,2'-ангидропроизводные.

Для этой цели используется, в частности, реакция с дифенилкарбонатом [12]; при этом предполагается, что помимо 2',3'-О-карбоната активным промежуточным соединением является и нециклический 2'-О-фенилкарбонат нуклеозида. Эта реакция широко используется для трансформации пиримидиновых нуклеозидов, но о применении ее к нуклеозидам арабиноряда не сообщалось. Реакцию N-гликозидов (VI) и (VII) с дифенилкарбонатом проводили в диметилформамиде при 150° С. При этом были выделены 2,2'-ангидро- α -D-рибофуранозилпиримидины (X) и (XI). В случае соединения (VI) почти половина исходного соединения была возвращена в неизменном виде, и ангидронуклеозид (X) получен с неудовлетворительным выходом. Превращением арабинозида (VI) в 5'-O-тримильное производное (VIII) и последующим взаимодействием с дифенилкарбонатом получали 2,2'-ангидро-1-(5-O-тримиль- α -D-рибофуранозил)урацил (IX) с выходом 68%. При действии на соединения (IX)–(XI) 1 М раствора хлористого водорода в диметилформамиде происходило раскрытие ангидроцикла, а в случае соединения (IX) — одновременное удаление тримильной защиты с образованием 1-(2-дезоксис-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацила (XII) и аналогичного производного тимина (XIV). Для подтверждения структуры нуклеозид (XII) превратили в известный 1-(3,5-ди-О-бензил-2-дезоксис-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацил (XIII) [8]. Восстановлением соединений (XII) и (XIV) гидридом трибутилолова в присутствии азодиизобутиронитрила получали 1-(2-дезоксис- α -D-рибофуранозил)урацил (XV) и 1-(2-дезоксис- α -D-рибофуранозил)тимин (XVI) соответственно.

Переход к нуклеозидам цитидинового ряда осуществлен на примере 1-(α -D-арабинофуранозил)тимина (VII). Действием пятисернистого фосфора в диоксане 2',3',5'-три-О-бензоат (V) превращали в 4-тиопроизводное (XVII), из которого аммонолизом получали 1-(α -D-арабинофуранозил)-5-метилцитозин (XVIII).



Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Найдено, %			Формула	Вычислено, %			УФ-спектр		КД-спектр	
		C	H	N		C	H	N	$\lambda_{\text{макс}},$ нм	ϵ	$\lambda_{\text{экстр}},$ нм	$[\theta] \cdot 10^{-3}$
(IV)	87,7	64,72	4,67	4,72	$C_{30}H_{24}N_2O_9$	64,74	4,35	5,03				
(V)	94,1	64,94	4,90	5,02	$C_{31}H_{26}N_2O_8$	65,26	4,59	4,91				
(VI)	70,6	43,71	5,20	11,27	$C_8H_{12}N_2O_6$	44,26	4,95	11,47	262	8600	264	-3,56
(VII)	79,5	44,81	6,39	10,21	$C_{10}H_{14}N_2O_8 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	44,95	5,66	10,48	267	9600	271	-5,12
(X)	24,0	48,19	5,03	12,58	$C_9H_{10}N_2O_5$	47,79	4,46	12,39	248	8000	243	-13,04
(XI)	51,0	49,36	5,04	12,12	$C_{10}H_{12}N_2O_5$	50,00	5,04	11,66	251	8500	246	-11,72
(XII) *	75,0	41,44	4,69	10,68	$C_8H_{11}ClN_3O_5$	41,16	4,22	10,67	260	9800	266	-9,24
(XV)	40,0	46,89	6,19	12,00	$C_9H_{12}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	46,45	5,41	12,04	264	7200	267	-13,04
(XVI)	20	48,72	5,85	11,61	$C_{10}H_{14}N_2O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	48,68	5,92	11,35	267	10000	270	-7,26
(XVIII)	35,0	45,62	5,92	15,83	$C_{10}H_{15}N_3O_5 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	45,11	6,06	15,78	282	8000	275	-14,52

* Найдено, %: C 12,99. Вычислено, %: C 13,52.

Спектры ПМР синтезированных соединений*

Соединение	Химические сдвиги, δ , м.д.										Константы спин-спинового взаимодействия, Гц				
	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-H ₂	5-H	6-H	другие протоны	J'1, 2'	J'2', 3'	J'3', 4'	J'4', 5'a	J'4', 5'б	J'5'a, 5'б	
(IV)	6,22	5,98	5,78 ^{2*}	4,96	4,70	5,78 ^{2*}	7,24-8,20 ^{2*}	7,24-8,20 ^{2*} (OBz), 9,68 (NH)	3,2						
(V)	6,26	5,92	5,74	4,94	4,68	—	7,24-8,24 ^{2*}	7,24-8,24 ^{2*} (OBz), 1,86 (CH ₃), 9,37 (NH)	3,2	3,2	3,2				
(VI)	5,79	4,0-4,20	4,06	—	3,68	5,66	7,71	1,77 (CH ₃)	3,2					11,9	
(VII)	5,70	3,8-4,2	4,06	4,27	3,53	5,60	7,67	7,42-7,60 (OTr)	3,7						
(VII) ^{3*}	5,98	—	4,09	4,35	3,73	—	7,58	7,08-7,60 (OTr)	3,6						
(VIII)	5,87	4,18-4,40	4,18-4,40	4,41	—	5,68	7,73	7,08-7,60 (OTr)	5,2						
(IX)	6,40	—	4,50-5,20	4,50-5,20	—	5,99	7,94	1,83 (CH ₃)	5,2						
(X)	6,21	5,24	4,06	3,28-3,84	—	5,89	7,86		5,2						
(XI)	6,22	5,23	4,06	3,30-3,88	—	—	7,72		6,1						
(XII)	6,00	4,50	4,34	4,27	3,78; 3,70	5,73	7,72		5,3						
(XII) ^{3*}	5,93	4,55	4,20	4,41	3,57; 3,52	5,48	7,73		5,3						
(XIII)	6,29	5,18 ^{2*}	5,78	5,18 ^{2*}	4,70	5,96	7,40-8,28 ^{2*}	7,40-8,28 ^{2*} (OBz)	3,6					12,0	
(XIV) ^{3*}	5,95	4,48	4,30	4,20	3,75; 3,65	—	7,47	1,88 (CH ₃)	5,8					12,0	
(XV)	6,18	2,63; 2,07	4,31	4,31	3,57	5,67	7,93	4,89 (CH ₃)	7,2; 2,5 ^{4*}						
(XVI)	6,16	2,73; 2,46	4,42	4,38	3,72; 3,61	—	7,73	1,86 (CH ₃)	7,0; 3,25 ^{4*}						
(XVIII)	5,74	4,28-3,82	4,28-3,82	4,38	3,53	—	7,48		3,5						

* Спектры производных (IV), (V) сняты в CDCl₃, соединений (VII), (VIII), (XIV) и (XV) — в CD₃OD, соединений (IX) — (XI), (XIII) и (XVIII) — в DMSO-d₆, соединения (XVI) — в D₂O. Спектры нуклеозидов (VI) и (XII) сняты в CD₃OD (первый спектр) и в DMSO-d₆ (второй спектр).

^{2*} Сигналы перекрываются.

^{3*} Спектр записан на приборе «Bruker WH-360» (ФРГ).

^{4*} Приведены J'1, 2'а и J'1, 2'б соответственно.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2. Положение остатка арабинозы в соединениях (VI) и (VII) при атоме азота N1 подтверждено сохранением максимума поглощения в УФ-спектрах при переходе от pH 7 к pH 11. Гипсохромный сдвиг максимума поглощения в УФ-спектрах производных (IX) — (XI) по сравнению с соответствующими исходными нуклеозидами характерен для 2,2'-ангидропроизводных. Наличие в спектрах КД соединений (VI), (VII), (X) — (XII), (XV), (XVI) и (XVIII) отрицательного максимума в области длинноволнового поглощения свидетельствует об их α -конфигурации.

В спектрах ПМР при переходе от арабинопроизводных (VI) — (VIII) к 2,2'-ангидронуклеозидам (IX) — (XI) наблюдается смещение сигнала протона 2'-H в слабое поле и увеличение константы спин-спинового взаимодействия $J_{1',2'}$; размыкание ангидроцикла с образованием 2'-дезоксид-2'-хлорпроизводных (XII) и (XIV) сопровождается сдвигом сигнала 2'-H в сильное поле, при этом $J_{1',2'}$ практически не изменяется. По сравнению с данными ПМР для О-незащищенного нуклеозида (XII) сигналы протонов 3'-H, 4'-H и 5'-H₂ в спектре 3',5'-ди-О-бензоата (XIII) смещены в слабое поле, что свидетельствует об ацилировании 3'- и 5'-гидроксильных групп. В спектре ПМР 2'-дезоксид-2'-хлор- α -D-арабинофуранозида (XII) сигналы углеводных протонов находятся в более слабом поле по сравнению с сигналами α -D-арабинофуранозида (VI), причем характер и величины смещения такие же, как для пар уридин — 2'-дезоксид-2'-хлоруридин [13] и 5-фторуридин — 5-фтор-2'-дезоксид-2'-хлоруридин [14]; сопоставление этих данных дополнительно свидетельствует в пользу арабино-конфигурации при C2'-атоме в нуклеозиде (XII). Отличительными особенностями спектров ПМР α -дезоксидрибозидов (XV) и (XVI) является форма сигнала аномерного протона (дублет дублетов около 6,2 м. д.), две группы сигналов при ~2 и ~2,7 м. д., соответствующие протонам 2'-H₃ и 2'-H₆, а также практическое совпадение химических сдвигов протонов 3'-H и 4'-H.

Изучены противовирусные свойства соединений (VI), (VII), (XII), (XIV) и (XVIII) в отношении вируса герпеса HSV-I и осповакцины in vitro. Показано, что нуклеозиды (VI) и (XII) в концентрации 250 мкг/мл ингибируют репродукцию HSV-I in vitro (10^3 ЦПД₅₀).

Авторы выражают признательность Э. В. Чекуновой и Т. А. Бектемирову (Московский научно-исследовательский институт вирусных препаратов МЗ СССР) за получение данных о противовирусной активности.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на приборе JNM-MH-100 (Япония) и на приборе «Bruker WH-360» (ФРГ). УФ-спектры получены на регистрирующем спектрофотометре «Unicam SP-800» (Англия), длина оптического пути 1 см, растворитель — этанол (для соединения (VI) — вода). Измерения кругового дихроизма проведены на дихрографе «Roussel-Jouan III» (Франция), растворитель — этанол (для соединения (VI) — вода). Для ТСХ использован силуфол UV₂₅₄ (Kavalier, ЧССР), препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинах (20×20 см) фирмы «Merck» (ФРГ) с закрепленным слоем силикагеля 60F₂₅₄, толщина слоя 2 мм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L40—100 мкм (Chemapol, ЧССР).

2,3,5-Три-О-бензоил- α -D-арабинофуранозилхлорид (III). а) К раствору 1,1 г (2,2 ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-D-арабинозы [15] в 20 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляли при 0÷—4° С 0,4 мл (3,6 ммоль) TiCl₄. Реакционную смесь перемешивали 3,5 ч при 0° С, затем промывали 20 мл насыщенного раствора NaHCO₃, охлажденного до 0° С, добавляли целит, фильтровали, упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из смеси эфир — гексан (2 : 1) и получали 0,45 г (42,9%) соединения (III), $[\alpha]_D^{20} +29,5$ (с 1,2, CH₂Cl₂). ПМР (CDCl₃, δ , м.д.): 7,20—8,20 (OBz), 6,35 (1-H), 5,81 (2-H), 5,62 (3-H), 4,82 (4-H, 5-H₂). Найдено, %: Cl 6,75. C₂₆H₂₁ClO₇. Вычислено, %: Cl 7,37. Лит. данные [16]: $[\alpha]_D +30,6$ (с 1,2, CH₂Cl₂).

б) Через раствор 15,0 г (29,7 ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-

D-арабинофуранозы в 100 мл сухого CH_2Cl_2 пропускали хлористый водород в течение 2,5 ч при 0°C . Реакционную смесь оставляли на ночь при 20°C , затем растворитель отгоняли, остаток, содержащий следы исходного соединения (ТСХ, бензол — этилацетат, 5:1), растирали с эфиром (100 мл), отделяли и получали 9,68 г (68,7%) хроматографически однородного 2,3,5-три-O-бензоил- α -D-арабинофуранозилхлорида (III).

1-(α -D-Арабинофуранозил)урацил (VI). Смесь, состоящую из 10 г (89,2 ммоль) урацила, 80 мл гексаметилдисилазана и 0,01 г сульфата аммония, кипятили 10 ч. Избыток гексаметилдисилазана отгоняли в вакууме, к полученному 2,4-бис-O-триметилсилилурацилу (I) приливали раствор 35,1 г (72,9 ммоль) галогенозы (III) в 200 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 20°C , затем растворитель отгоняли, остаток растворяли в хлороформе и промывали последовательно водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , снова водой. Хлороформный слой встряхивали с небольшим количеством силикагеля, фильтровали, упаривали в вакууме. Получали 35,6 г (87,7%) хроматографически однородного трибензоата (IV) в виде бесцветной пены. Аналитически чистый образец получали препаративной ТСХ в системе CCl_4 — ацетон (1:1). Раствор трибензоата (IV) в 600 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле перемешивали 2 ч при 20°C , затем нейтрализовали дауэксом 50 (H^+) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, растворитель отгоняли, остаток растворяли в воде и промывали петролейным эфиром (40 — 70°C). Выход нуклеозида (VI) составлял 12,6 г (70,6%). Для анализа образец очищали препаративной ТСХ в системе этилацетат — этанол (4:1).

1-(α -D-Арабинофуранозил)тимин (VII) получали аналогично соединению (VI) из 6,35 г (50,4 ммоль) тимина и 20,3 г (42,2 ммоль) ацилгалогенозы (III) в 120 мл ацетонитрила. Выход нуклеозида (VII) составлял 8,7 г (79,5%).

2,2'-Ангидро-1-(α -D-рибофуранозил)урацил (X). Смесь, состоящую из 1,9 г (7,8 ммоль) 1-(α -D-арабинофуранозил)урацила (VI), 1,29 г (6,0 ммоль) дифенилкарбоната и 0,17 г NaHCO_3 в 100 мл DMF, нагревали при 150°C в течение 1 ч 15 мин, затем добавляли еще 1,29 г (6,0 ммоль) дифенилкарбоната и нагревали 1 ч 15 мин при 150°C . После охлаждения растворитель отгоняли, остаток растирали с эфиром (3×100 мл), отделяли, очищали колоночной хроматографией в системе этилацетат — этанол (1:1) и получали 1,0 г исходного α -арабинозида (VI) и 0,2 г (24,0%) 2,2'-ангидро-1-(α -D-рибофуранозил)урацила (X), т. пл. 215 — 216°C .

2,2'-Ангидро-1-(α -D-рибофуранозил)тимин (XI) получали аналогично соединению (X) из 2,11 г (8,17 ммоль) 1-(α -D-арабинофуранозил)тимина (VII) и 2,58 г (12 ммоль) дифенилкарбоната. После отгонки DMF остаток растворяли в 150 мл этанола, кипятили 15 мин с активированным углем, фильтровали, упаривали до ~ 20 мл и прибавляли 100 мл эфира. Выпавший осадок отделяли, сушили над P_2O_5 и получали 1,0 г (51%) ангидро-нуклеозида (XI), т. пл. 189 — 192°C . Для анализа образец очищали колоночной хроматографией в системе этилацетат — этанол (1:1).

1-(2-Дезокси-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацил (XII). а) Раствор 0,7 г (3,1 ммоль) 2,2'-ангидро-1-(α -D-рибофуранозил)урацила (X) в 30 мл 1 М раствора хлористого водорода в DMF нагревали 1 ч при 100°C , затем охлаждали, выливали в 200 мл воды, раствор нейтрализовали дауэксом 1×2 (OH^-) до pH 7 по универсальному индикатору. Растворитель отгоняли, остаток очищали ТСХ в системе этилацетат — этанол (4:1) при двукратном прогоне растворителя через пластину. Получали 0,6 г (75,0%) хлорпроизводного (XII).

б) К смеси, состоящей из 1,0 г (4,1 ммоль) 1-(α -D-арабинофуранозил)урацила (VI), 1,26 г (4,5 ммоль) трифенилхлорметана и 0,08 г N,N-диметиламинопиридина в 10 мл DMF, прибавляли 1,4 мл триэтиламина при 0°C . Смесь перемешивали 3 ч при 20°C (условия реакции не оптимизировались), затем растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на пластинах с силикагелем в системе CCl_4 — ацетон (4:1) и получали 0,4 г (20,0%) 1-(5-O-тримил- α -D-арабинофуранозил)урацила (VIII). К 0,35 г (0,72 ммоль) соединения (VIII) в 6 мл DMF прибавляли

0,2 г (0,82 ммоль) дифенилкарбоната и 0,01 г NaHCO_3 , смесь нагревали 30 мин при 150°C . Охлажденную реакционную смесь выливали в 50 мл воды, раствор промывали хлороформом, водный слой упаривали в вакууме, остаток растирали с эфиром (3×20 мл) и получали 0,23 г (68,3%) 2,2'-ангидро-1-(5-О-тритил- α -D-рибофуранозилурацила (IX), $\lambda_{\text{макс}}$ 255 нм. Раствор 0,18 г (0,39 ммоль) соединения (IX) в 5 мл 1 М раствора хлористого водорода в DMF нагревали 1 ч при 100°C . Реакционную смесь после охлаждения выливали в 10 мл воды, выпавший трифенилкарбинол (0,07 г) отделяли, воду упаривали в вакууме, остаток очищали ТСХ в системе этилацетат — этанол (4 : 1), получали 0,1 г (76,9%) хлорпроизводного (XII).

1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацил (XIII). К раствору 0,1 г (0,38 ммоль) 1-(2-дезоксид-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацила (XII) в 1,5 мл сухого пиридина прибавляли 0,32 мл хлористого бензоила и перемешивали 1 ч при 20°C . Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали препаративной ТСХ в системе хлороформ — этанол (95 : 5). Получали 0,1 г (56%) хроматографически однородного нуклеозида (XIII), т. пл. $160\text{--}162^\circ\text{C}$ (этанол), $[\alpha]_D^{20}$ $-46,1$ (с 0,5, DMF), R_f 0,5 (силуфол, бензол — этилацетат, 6 : 4). Лит. данные [8]: т. пл. 163°C , $[\alpha]_D^{25}$ $-42,6$ (с 0,5, DMF), R_f 0,5 (бензол — этилацетат, 6 : 4).

1-(2-Дезокси- α -D-рибофуранозил)урацил (XV). Смесь 0,35 г (1,33 ммоль) 1-(2-дезоксид-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)урацила (XII), 1,05 г гидрида три-*n*-бутиллолова и 0,016 г азодиизобутиронитрила в 8 мл сухого диоксана кипятили 6 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 20 мл воды. Раствор промывали эфиром (3×10 мл), воду упаривали в вакууме, остаток сушили, прогоняя этанол (2×15 мл), затем очищали препаративной ТСХ в системе этилацетат — этанол (4 : 1). Получали 0,12 г (40%) нуклеозида (XV) в виде аморфного порошка.

1-(2-Дезокси- α -D-рибофуранозил)тимин (XVI). Раствор 0,5 г (2,1 ммоль) 2,2'-ангидро-1-(α -D-арабинофуранозил)тимина (XI) в 20 мл 1 М раствора хлористого водорода в DMF нагревали 1 ч при 100°C . Реакционную смесь после охлаждения выливали в 250 мл воды, раствор нейтрализовали дауэксом 1×2 (OH^-) до pH 7 по универсальному индикатору. Смолу отделяли, растворитель упаривали в вакууме, добавляя этанол (2×20 мл), остаток сушили над P_2O_5 . Получали 0,42 г (73%) 1-(2-дезоксид-2-хлор- α -D-арабинофуранозил)тимина (XIII). Смесь 0,42 г соединения (XIII), 1,0 г гидрида три-*n*-бутиллолова и 0,03 г азодиизобутиронитрила в 12 мл сухого диоксана кипятили 2 ч. Растворитель упаривали, остаток растворяли в воде, промывали эфиром (3×10 мл). Воду отгоняли в вакууме, остаток сушили упариванием с этанолом (2×15 мл) и очищали ТСХ в системе этилацетат — этанол (4 : 1). Получали 0,1 г (27,3%) хроматографически однородного дезоксинуклеозида (XVI). Для анализа образец перекристаллизовывали из этанола, т. пл. $171\text{--}173^\circ\text{C}$, $[\alpha]$ $+7,0$ (с 1,0, H_2O). Лит. данные [17]: т. пл. 187°C , $[\alpha]_D^{20}$ $+7,2$ (H_2O).

1-(α -D-Арабинофуранозил)-5-метилцитозин (XVIII). К раствору 0,8 г (1,4 ммоль) 1-(2,3,5-три-О-бензоил- α -D-арабинофуранозил)тимина (V) в 30 мл сухого диоксана прибавляли 0,35 г P_2S_5 и кипятили 45 мин, затем прибавляли еще 0,35 г P_2S_5 и снова кипятили 45 мин. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, упаривали досуха. Тиопроизводное (XVII) ($\lambda_{\text{макс}}$ 335 нм) без дополнительной очистки растворяли в 30 мл абс. метанола, насыщенного аммиаком при 0°C , и нагревали 17 ч при 100°C . Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и упаривали в вакууме, остаток растворяли в воде, раствор промывали эфиром (3×20 мл) для удаления бензамида. Воду отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из спирта и получали 0,13 г (35,0%) нуклеозида (XVIII), т. пл. $214\text{--}217^\circ\text{C}$ (разл.).

1. Бектемиров Т. А., Чекунова Э. В., Анджапаридзе О. Г., Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Преображенская М. Н. *Вопр. вирусологии*, 1979, № 6, с. 603–606.
2. Melnik S. Y., Bakhtmedova A. A., Miniker T. D., Preobrazhenskaya M. N., Zagulyaeva O. A., Mamaev V. P. *Nucleic Acids Res., Sympos. Ser.*, 1981, № 9, p. 53–55.
3. Мельник С. Я., Бахмедова А. А., Недорезова Т. П., Ворновицкая Г. И., Преображенская М. Н., Аветисян Э. А., Герман Л. С., Полищук В. Р., Чекунова Э. В., Бектемиров Т. А., Анджапаридзе О. Г. *Биоорг. химия*, 1981, т. 7, № 7, с. 1047–1053.
4. Brokes J., Hrebabecky H., Beranek J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1979, v. 44, № 2, p. 439–447.
5. Hrebabecky H., Brokes J., Beranek J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1980, v. 45, № 2, p. 599–605.
6. Robins M. J., Wilson J. S. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1981, v. 103, № 4, p. 932–933.
7. Sanchez R. A., Orgel L. E. *J. Mol. Biol.*, 1970, v. 47, № 3, p. 531–543.
8. Holy A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1973, v. 38, № 1, p. 100–114.
9. Watanabe K. A., Reichman U., Hirota K., Lopez C., Fox J. J. *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 1, p. 21–24.
10. Kulikowski T., Zawadzki Z., Shugar D., Descamps J., De Clercq E. *J. Med. Chem.*, 1979, v. 22, № 6, p. 647–653.
11. Bobek M. *Carbohydr. Res.*, 1979, v. 70, № 2, p. 263–273.
12. Ogilvie K. K., Iwacha D. *Can. J. Chem.*, 1969, v. 47, № 3, p. 495–497.
13. Akhrem A. A., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A., Abramov A. F. *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, 1977, v. 4, № 1, p. 43–63.
14. Михайлопуло И. А., Зайцева Г. В., Опищенко Т. О., Цех Д. *Изв. АН БССР. Сер. хим.*, 1981, № 6, с. 86–91.
15. Baker D. A., Harder R. A., Tolman R. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1974, № 5, p. 167–168.
16. Bhattacharya A. K., Ness R. K., Fletcher H. G. *J. Org. Chem.*, 1963, v. 28, № 2, p. 428–435.
17. Hoffer M., Duschinsky R., Fox J. J., Young N. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, № 15, p. 4112–4113.

Поступила в редакцию
9.III.1982

SYNTHESIS OF α -D-ARABINOFURANOSYL PYRIMIDINES AND THEIR CONVERSION TO 2'-DEOXY- α -D-RIBOFURANOSIDES

MELNIK S. Y., MINIKER T. D., YARTSEVA I. V.,
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

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

Transformation of uracil and thymine 1- α -D-arabinofuranosides to corresponding 2'-deoxy- α -D-ribonucleosides has been studied. Condensation of uracil and thymine trimethylsilyl derivatives with 2,3,5-tri-O-benzoylarabinofuranosyl chloride in acetonitrile and subsequent deacylation gave 1-(α -D-arabinofuranosyl)uracil and 1-(α -D-arabinofuranosyl)thymine. Interaction of these compounds with diphenyl carbonate in DMF led to corresponding 2,2'-anhydro-1-(α -D-ribofuranosyl)pyrimidines. Under the same conditions, 1-(5-O-trityl- α -D-arabinofuranosyl)uracil was converted to 2,2'-anhydro derivative in a higher yield. Splitting the anhydro-cycle with hydrogen chloride in DMF and subsequent reduction with tri-*n*-butyltin gave 2-deoxy-1-(α -D-ribofuranosyl)uracil and analogous thymine derivative. Synthesis of 1-(α -D-arabinofuranosyl)-5-methylcytosine was accomplished from 1-(2,3,5-tri-O-benzoyl- α -D-arabinofuranosyl)thymine via the stage of formation of the 4-thio derivative. 1-(α -D-arabinofuranosyl)uracil and its 2'-deoxy-2'-chloro analog produced an inhibiting effect against herpes simplex virus HSV-1 in vitro.