



УДК 547.963.32.07

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ТИМИДИНА  
С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В ПЯТОМ ПОЛОЖЕНИИ  
ПИРИМИДИНОВОГО ЦИКЛА И ИХ ИЗУЧЕНИЕ

*Мельник С. Я., Бажмедова А. А., Ярцева И. В.,  
Преображенская М. Н.*

*Всесоюзный онкологический научный центр  
Академии медицинских наук СССР, Москва*

*Загуляева О. А., Мамаев В. П.*

*Институт органической химии Сибирского отделения  
Академии наук СССР, Новосибирск*

*Чекунова Э. В., Бектемиров Т. А., Анджанаридзе О. Г.*

*Московский научно-исследовательский институт вирусных препаратов  
Министерства здравоохранения СССР*

Конденсацией сильных производных 5-втор-бутил-, 5-изобутил- и 5-( $\alpha$ -окси-изобутил)урацила с 2-дезоксис-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом в дихлорэтане в присутствии  $\text{SnCl}_4$  и последующим дезацилированием синтезированы соответствующие аномерные 5-замещенные 2'-дезоксипуридины. После обработки реакционной смеси, образующейся при взаимодействии 5-( $\alpha$ -оксиизобутил)урацила с ацилгалогенозой, помимо целевых дезоксирибозидов выделены аномерные дезоксирибозиды 5-( $\alpha$ -этоксизобутил)урацила. Гликозилированием 2,4-добензилокси-5-( $\alpha$ -оксиизопропил)пиримидина синтезирован  $\alpha$ -*D*-2-дезоксирибозид 5-( $\alpha$ -оксиизопропил)урацила. Полученные соединения охарактеризованы совокупностью спектральных методов исследования: УФ-, ИК-, КД- и ПМР-спектроскопией.  $\alpha$ -Аномеры 5-изобутил- и 5-( $\alpha$ -оксиизопропил)-2'-дезоксипуридина ингибируют репродукцию вируса простого герпеса HSV-1 *in vitro*.

При изучении 5-замещенных аномерных дезоксирибозидов было показано, что  $\alpha$ -аномеры 5-изопропил- и 5-(оксигексафторизопропил)-2'-дезоксипуридина обладают противовирусными свойствами [1, 2]. В связи с этим мы продолжили изучение аналогов тимидина, содержащих вместо метильной группы разветвленный заместитель.

5-Замещенные урацилы (I) — (III) и (V) синтезировали по методике [3] конденсацией 2,4-добензилокси-5-литийпиримидина с карбонилсодержащими соединениями. Последующим гидронолизом получали урацилы (I) и (II). Для получения соединения (III) гидрирование прекращали после удаления *O*-бензильных остатков. 2,4-Добензилокси-5-( $\alpha$ -оксиизопропил)пиримидин (V) непосредственно использовали в реакции гликозилирования. Конденсацией урацилов (I) — (III) в виде их триметилсильных производных с 2-дезоксис-3,5-ди-*O*-*n*-толуил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом (VI) в дихлорэтане в присутствии четыреххлористого олова получали ацилированные дезоксирибозиды (VII) — (IX), которые очищали препаративной ТСХ и выделяли в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров. После обработки реакционной смеси, образующейся при взаимодействии 5-( $\alpha$ -оксиизобутил)урацила (III) с ацилгалогенозой (VI), помимо целевых дезоксирибозидов (IX) (25,4%) была выделена фракция (41%), содержащая, по данным ПМР, аномерные дезоксирибозиды 5-( $\alpha$ -этоксизобутил)урацила (X). Мы полагаем, что производные (X) образуются из нуклеозидов (IX) в процессе обработки реакционной смеси в результате взаимодействия с этанолом, содержащимся в хлороформе. Высокая реакционная способность этих соединений так же, как и в случае 5-оксиметилуридина, связана со стабильностью катиона, образующегося из 5- $\alpha$ -оксиалкилпроиз-

## Характеристики синтезированных соединений

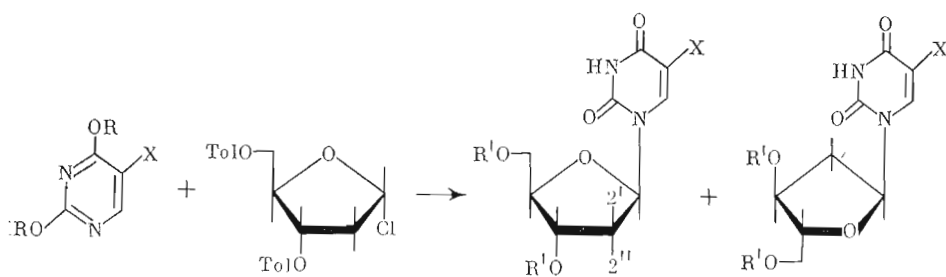
Соединение	Выход, %	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
		C	H	N		C	H	N
(XII-β) (XII-α)	13,1 29,6	53,59 53,36	7,28 7,18	9,81 9,43	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	53,22	7,21	9,55
(XIII-β) (XIII-α)	28,1 17,7	52,97 52,50	7,00 6,87	9,87 9,90				
(XV-β) (XV-α)	12,3 11,0	53,27 53,31	7,13 7,26	8,57 8,66	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ·1/2H <sub>2</sub> O	53,40	7,47	8,30

Соединение	УФ-спектр		КД-спектр		ИК-спектр
	λ <sub>макс</sub> , нм	ε	λ <sub>экстр</sub> , нм	[θ]·10 <sup>-3</sup>	ν <sub>макс</sub> , см <sup>-1</sup>
(XII-β)	267	8600	272	+8,58	3430, 3250, 1680
(XII-α)	268	9400	271	-5,78	3420, 3240, 1680
(XIII-β)	268	8400	273	+9,08	3460, 3170, 1680
(XIII-α)	268	8200	271	-6,60	3430, 3180, 1680
(XV-β)	268	9400	273	+6,60	3440, 3240, 1680
(XV-α)	270	9400	272	-4,46	3440, 3240, 1680

\* Выход приведен в пересчете на исходное производное (VI).

водного уридина в кислой среде [4]. Смеси аномеров (VII) — (X) дезацелировали действием метилата натрия в метаноле и разделяли препаративной ТСХ на индивидуальные аномеры (XII-β и -α), (XIII-β и -α), (XV-β и -α). Аномерные 5-(α-оксиизобутил)-2'-дезоксинуридины (XIV) разделить не удалось даже при многократном пропускании системы растворителей через пластину. В модельном опыте нуклеозид (XIV) в этиловом спирте в присутствии кислоты, по данным ТСХ, полностью превращался в производное (XV) в течение ~12 ч. В аналогичных условиях из 5-(α-оксиизобутил)урацила (III) в течение 2 ч образуется замещенный пириимидин (IV).



(I)-(IV) R = H

(VI)

(VII)-(XI) R<sup>1</sup> = Tol

(V) R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

(XII)-(XVI) R<sup>1</sup> = H

(I), (VII), (XII) X = CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (IV), (X), (XV) X = CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(II), (VIII), (XIII) X = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (V), (XI), (XVI) X = C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(III), (IX), (XIV) X = CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> Tol = n-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO

OH

Спектры ПМР синтезированных соединений  
Приведены  $\delta$ , м. д. (J, Гц) \*

Соединение	1'-H	2'-H <sub>2</sub>	3'-H	4'-H	5'-H	6-H	Протоны амидной группы		
							CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
(I)						7,15	2,69	1,50	1,07; 0,75
(II)						7,15	1,78	2,03	0,80
(III)						7,68	4,81; 2,28		1,03; 0,98
(V) **						8,97			1,61
(XII- $\beta$ )	6,30 (7,8)	2,22	4,38	3,90	3,74	7,84	2,61	1,50	1,07; 0,83
(XII- $\alpha$ )	6,25 ** (~7,6; ~2,5)	2,66; 2,00	4,30		3,54	7,77 **	2,66	1,51	1,10; 0,83
(XIII- $\beta$ )	6,30 (6,8)	2,27	4,42	3,94	3,78	7,84	1,88	2,17	0,90
(XIII- $\alpha$ )	6,22 (7,8; 2,6)	2,68; 2,16	4,33		3,58	7,76	1,88	2,14	0,89
(XV- $\beta$ )	6,32 (6,6)	2,27	4,42	3,95	3,73	7,92	4,05; 1,90	3,40	1,15; 0,90
(XV- $\alpha$ )	6,22 (7,4; 2,0)	2,64; 2,07	4,32		3,58	7,84	4,06; 1,80	3,46	1,15; 0,90
(XVI- $\alpha$ )	6,81 (8,0; 2,4)	2,89; 2,36	4,79		3,86	8,48			2,13

\* Растворитель C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub> для соединений (I), (III), (V) и (XVI- $\alpha$ ), DMSO-d<sub>6</sub> для соединения (II) и CD<sub>3</sub>OD для прочих.  
 \*\* В спектре присутствуют также сигналы 7,14—7,64 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,45 (CH<sub>2</sub>).  
 \*\* Сигнал усложнен за счет виртуального взаимодействия.

**Противовирусная активность синтезированных соединений \***  
Концентрация 250 мкг/мл

Соединение	Снижение титра вируса, ЦПД <sub>50</sub>		Соединение	Снижение титра вируса, ЦПД <sub>50</sub>	
	HSV-1	Осповакцина		HSV-1	Осповакцина
(XII-β)	10 <sup>2</sup>	10	(XIV-β, α)	10	—
(XII-α)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	(XV-β)	—	10 <sup>1,5</sup>
(XIII-β)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	(XV-α)	10 <sup>2</sup>	10
(XIII-α) **	10 <sup>3</sup>	10 <sup>1,5</sup>	(XVI-α)	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>

\* В контрольной культуре, не обработанной препаратом, вирус герпеса и осповакцины размножались до титра 10<sup>8</sup> ЦПД<sub>50</sub>.

\*\* Данные приведены для концентрации 125 мкг/мл; концентрация 250 мкг/мл оказалась токсичной для клеток.

Гликозилирование 2,4-добензилокси-5-(α-оксиизопропил)пиримидина (V) проводили в ацетонитриле при ~20°С. При этом образовалась многокомпонентная смесь, из которой после деблокирования был выделен в индивидуальном состоянии лишь α-аномер 5-(α-оксиизопропил)-2'-дезоксисуридина (XVI-α).

Синтезированные соединения охарактеризованы совокупностью спектральных методов исследования (УФ-, ИК-, КД-, ПМР-спектроскопия) и элементарным анализом (см. табл. 1, 2 и «Экспериментальную часть»). Сопоставление спектров ПМР синтезированных аналогов тимидина и сравнение их со спектрами аномерных тимидинов, описанных в работе [5], показывают, что введение различных заместителей в пятое положение пиримидинового цикла практически не влияет на величины химических сдвигов протонов фуранозного кольца. Основные различия спектров ПМР нуклеозидов β- и α-ряда сводятся к следующему: форма сигнала аномерного протона — псевдотриплет с  $J_{1',2'_a} \approx J_{1',2'_b} \approx 7$  Гц для β-аномеров и дублет дублетов с  $J_{1',2'} \sim 6-7$  Гц и  $J_{1',2'_b} \sim 2,5$  Гц для α-аномеров. В каждой паре сигнал β-аномерного протона расположен в более слабом поле ( $\delta\Delta \sim 0,1$  м.д.). Аномеры различаются по форме и положению сигналов протонов 2'-Н(а) и 2'-Н(б): у β-аномеров химические сдвиги этих протонов практически совпадают, образуя сильно связанный мультиплет при ~2,2 м.д.; у α-аномеров сигнал протона 2'-Н смещается в слабое ( $\Delta\delta \sim 0,3$  м.д.), а протона 2'-Н(б) — в сильное поле ( $\Delta\delta \sim 0,2$  м.д.). Сигнал протона 4'-Н в β-аномерах смещен в сильное поле на ~0,4 м.д. по сравнению с α-аномерами, у которых сигналы протонов 3'-Н и 4'-Н практически совпадают. Аномеры различаются и по химическому сдвигу протонов С5'-Н<sub>2</sub> — для β-ряда этот сигнал смещен в слабое поле на ~0,2 м.д.

Изучение противовирусной активности синтезированных соединений *in vitro* показало, что нуклеозиды (XIII-α) и (XVI-α) обладают выраженной активностью в отношении вируса простого герпеса HSV-1, тогда как их способность ингибировать репродукцию вируса осповакцины выражена слабее (табл. 3). Для аномерных 5-изобутил-2'-дезоксисуридинов (XIII) токсические и антигерпетические свойства выражены сильнее, у α-аномера.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР записаны на приборе JNM-MH-100 (Япония), внутренний стандарт — тетраметилсилан. УФ-спектры получены на регистрирующем спектрофотометре «Unicam SP-800» (Англия), длина оптического пути 1 см, растворитель — этанол. ИК-спектры записаны на приборе «Perkin-Elmer 283» (США) в таблетках с KBr. Измерения кругового дихроизма проведены на дихрографе «Roussel-Jouan III» (Франция) в этаноле, в кювете с длиной оптического пути 1 см. Препаративную ТСХ проводили

на стеклянных пластиках (20×20 см), применяя силикагель LSL<sub>254</sub> 5—40 мкм (Chemapol, СССР) при толщине слоя 1 мм. Противовирусную активность изучали в однослойных культурах куриных фибробластов по методике [1]. Для инфицирования использовали ДНК-содержащие вирусы герпеса типа 1 штамм VR<sub>3</sub> и осповакцины штамм Л-ИВП с множественностью 0,1 ЦПД<sub>50</sub> (50% цитопатическая доза) на клетку. Вирус герпеса выращивали на линии перевиваемых клеток почек кролика RK-13, а вирус осповакцины был получен в виде соскоба кожи теленка, инфицированного вирусом осповакцины. Оба вируса титровали в культуре куриных фибробластов.

*5-Алкилурацилы* [3]. 5-втор-Бутилурацил (I), т. пл. 280—284°С (разл.). Найдено, %: С 57,17; Н 7,15; N 16,7. C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 57,14; Н 7,19; N 16,7. 5-Изобутилурацил (II), т. пл. 298—303°С. Лит. данные [3]: т. пл. 296—298°С. 5-(α-Оксиизобутил)урацил (III), т. пл. 190—193°С (разл.). Лит. данные [3]: т. пл. >200°С (разл.). 2,4-Дибензилокси-5-(α-оксизопропил)пиримидин (V), т. пл. 84,5—86°С. Лит. данные [3]: т. пл. 81—82°С.

*Аномерные 5-алкил-2'-дезоксинуридины (XII)–(XIV)*. Смесь, состоящую из 12 ммоль 5-замещенного урацила (I)–(III), 2,5 мг (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и 8 мл гексаметилдисилазана, кипятили 14 ч. Избыток гексаметилдисилазана отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 10 мл дихлорэтана и прибавляли к суспензии 11 ммоль ацилгалогенозы (VI) и 2,1 ммоль SnCl<sub>4</sub> в 10 мл дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20°С, затем разбавляли равным количеством хлороформа, промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл) и водой. Растворитель отгоняли в вакууме, ацилированные дезоксирибозиды (XII)–(XV) выделяли препаративной ТСХ в системе хлороформ–метанол (20 : 1). Раствор 10 ммоль соединения (XII)–(XV) в 100 мл 1 н. метилата натрия в метаноле через 3,5 ч при 20°С нейтрализовали дауэксом 50 (H<sup>+</sup>) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, растворитель отгоняли в вакууме. Аномеры разделяли препаративной ТСХ в системе этилацетат–метанол (10 : 1) при двукратном пропускании растворителя через пластину. Характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2. Аномерные нуклеозиды (XIV-α,β) разделить не удалось. ПМР-спектр (CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д.): 6,32 (1'-H, β-аномер), 6,22 (1'-H, α-аномер), 4,38 (3'-H, α- и β-аномеры и 4'-H, α-аномер), 3,94 (4'-H, β-аномер), 3,86–3,50 (5'-H<sub>2</sub>, α- и β-аномеры и СНОН), 2,66 (2'-H(а), α-аномер), 2,24–1,80 (2'-H(а, б), β-аномер; 2'-H(б), α-аномер и СН(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

*α-Аномер 5-(α-оксизопропил)-2'-дезоксинуридина (XVI-α)*. К раствору 1,7 г (4,9 ммоль) 2,4-дибензилокси-5-(α-оксизопропил)пиримидина(V) в 40 мл ацетонитрила прибавляли 1,9 г (4,9 ммоль) ацилгалогенозы (VI) и перемешивали 2 сут. Растворитель упаривали в вакууме, прибавляли 40 мл хлороформа, насыщенного при 0°С хлористым водородом, и оставляли на 14 ч при 20–22°С, после чего промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, растворитель упаривали, остаток (3,3 г) сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, растворяли в 50 мл 0,1 н. метилата натрия в метаноле. Через 4 ч прибавляли дауэкс 50 (H<sup>+</sup>) до pH 7 по универсальному индикатору, смолу отделяли, фильтрат упаривали в вакууме с добавлением спирта. Получали 2 г смеси веществ, которую разделяли препаративной ТСХ в системе этилацетат–изопропиловый спирт (9 : 1). Выделяли фракцию с R<sub>f</sub>~0,2 (0,32 г), повторно хроматографировали ее в системе этилацетат–изопропиловый спирт (2 : 1) и получали 0,15 г (10,8%) дезоксирибозида (XVI-α). Найдено, %: С 50,81; Н 6,90; N 9,35. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 50,34; Н 6,33; N 9,79.

#### ЛИТЕРАТУРА

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. 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.

3. Mulvey D. M., Babson R. D., Zawoiski S., Ryder M. A. J. Heterocycl. Chem., 1973, v. 10, № 1, p. 79–83.
4. Кочетков И. К., Будовский Э. И., Свердлов Е. Д., Симукова Н. А., Турчинский М. Ф., Шубаев В. Н. Органическая химия нуклеиновых кислот. М.: Химия, 1970, с. 612.
5. Cadet J., Taieb C., Remin M., Niemczura W. P., Hruska F. E. Biochim. et biophys. acta, 1980, v. 608, p. 435–445.

Поступила в редакцию  
4.II.1982

## SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THYMIDINE ANALOGS WITH BRANCHED SUBSTITUENT AT 5-POSITION OF PYRIMIDINE RING

MELNIK S. Y., BAKHMEDOVA A. A., YARTZEVA I. V.,  
PREOBRAZHENSKAYA M. N., ZAGULYAeva O. A., MAMAEV V. P.,  
CHEKUNOVA E. V., BEKTEMIROV T. A., ANDZHAPARIDZE O. G.

All-Union Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences  
of the USSR, Moscow; Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,  
Siberian Branch of the Academy of Sciences of the USSR,  
Novosibirsk; Research Institute of Virus Preparations, Moscow

Condensation of silylated 5-sec. butyl-, 5-isobutyl and 5-( $\alpha$ -hydroxybutyl)uracil with 2-deoxy-3,5-di-*o*-*p*-toluyl- $\alpha$ -*D*-ribofuranosyl chloride in dichloroethane in the presence of SnCl<sub>4</sub> and subsequent deacylation led to corresponding anomeric 5-substituted 2'-deoxyuridines. During the work-up of the reaction mixture obtained from 5-( $\alpha$ -hydroxybutyl)uracil and acylgalogenose, anomeric deoxyribosides of 5-( $\alpha$ -ethoxyisobutyl)uracil were isolated along with desired deoxyribosides.  $\alpha$ -*D*-2-Deoxyribose of 5-( $\alpha$ -hydroxyisopropyl)uracil was synthesized by glycosylation of 2,4-dibenzyloxy-5-( $\alpha$ -hydroxyisopropyl)pyrimidine. The obtained compounds were characterized by UV, CD and NMR data. The  $\alpha$ -anomers of 5-isobutyl- and 5-( $\alpha$ -hydroxyisopropyl)-2'-deoxyuridine were found to inhibit HSV-1 reproduction in vitro.