

## ХИМИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 547.963.32

## СЕЛЕКТИВНЫЙ МЕТОД 5'-О-АЦИЛИРОВАНИЯ НУКЛЕОЗИДОВ

М. Т. Мчедлидзе

(кафедра химии природных соединений)

**Описан метод 5'-О-ацилирования пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов сукцинимидными эфирами бензойной и нитробензойной кислот.**

Реакция ацилирования широко применяется для модификации нуклеозидов. Описаны методы полного (по углеводному фрагменту и гетероциклу) ацилирования нуклеозидов, введения ацильных групп по гидроксилам углеводного фрагмента [1–3].

Актуальной задачей является синтез нуклеозидов, модифицированных по одной из функциональных групп.

В литературе описаны способы селективного 5'-О-или 3'-О-ацилирования [4–6], получения N-ацилпроизводных аденозина, гуанозина, цитидина и их дезоксирибоформ [7, 8].

В качестве ацилирующих агентов для модификации нуклеозидов обычно используют ангидриды, хлорангидриды кислот, ацилимидазолы, активированные эфиры [1, 3, 7, 8] в присутствии оснований, таких как диметиламинопиридин (DMAP) [1, 9], триэтиламин [1, 6], гидроксид тетраэтиламония (ТЕАН) [6], карбонилдиимидазол [8] и др.

В настоящей работе нами предложен простой метод 5'-О-ацилирования пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов сукцинимидными эфирами бензойной и нитробензойной кислот (схема).

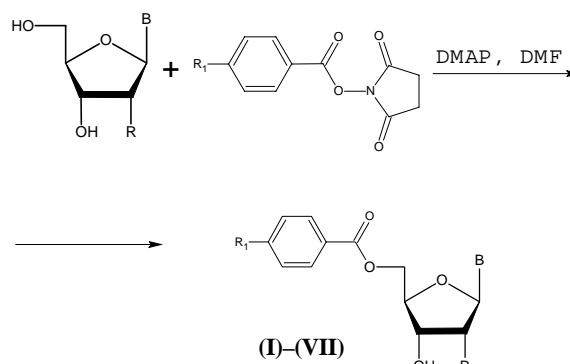
Сукцинимидные эфиры получали из бензойной и нитробензойной кислот и N-гидроксисукцинимиды в присутствии дициклогексилкарбодиимида. В качестве нуклеозидов использовали гуанозин (Guo), аденозин (Ado), тимидин (dThd), дезоксигуанозин (dGuo). Реакцию проводили в диметилформамиде (DMF) в присутствии DMAP при комнатной температуре в течение 4–5 ч (схема). В результате были получены соединения I–VII, выделенные затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Структура веществ доказана с помощью УФ- и масс-спектров, а также качественными реакциями на *цис*-гликольную группу. Выходы ацилнуклеозидов составили 40–60%.

Таким образом, было показано, что реакция ацилирования нуклеозидов сукцинимидными эфирами бензойных кислот идет преимущественно с образованием 5'-О-ацилпроизводных нуклеозидов.

## Экспериментальная часть

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках *Kieselgel 60 F 254 (Merck, Германия)*. Вещества, содержащие пуриновые и пиримидиновые гетеро-

## Схема



- (I) R=OH, R<sub>1</sub>=H, B=Gua; (II) R=OH, R<sub>1</sub>=H, B=Ade;  
 (III) R=R<sub>1</sub>=H, B=Gua; (IV) R=R<sub>1</sub>=H, B=Thy;  
 (V) R=OH, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, B=Gua; (VI) R=H, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, B=Gua;  
 (VII) R=H, R<sub>1</sub>=NO<sub>2</sub>, B=Thy

циклы, на хроматограммах обнаруживали по УФ-поглощению с помощью хемископа Брумберга. Для идентификации соединений, содержащих углеводный фрагмент, применяли раствор, содержащий 2.5 г цистеина, 40 мл концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в 500 мл H<sub>2</sub>O. Полоску хроматограммы опрыскивали раствором, высушивали и прогревали до 80°. При этом вещества, содержащие углеводный фрагмент, окрашивались в черный цвет [10]. Обнаружение веществ, содержащих *цис*-гликольную группу, проводили следующим образом: полоску бумажной хроматограммы смачивали раствором KIO<sub>4</sub>, выдерживали в течение 6 мин на воздухе и смачивали раствором бензидина (180 мг солянокислого бензидина, 10 мл 50%-го MeOH и 2 мл ацетона). Соединения с *цис*-гликольной группой проявляются в виде белых пятен на голубом фоне.

УФ-спектры снимали в метаноле на приборе фирмы *Hitachi (Япония)* модель «150-20». Использовали кварцевые кюветы толщиной 1 см.

Масс-спектры (МС) снимали на приборе «SSQ-710» фирмы *Finnigan-mat (США)* методом FAB (fast atom bombardment). Ионизирующий газ – ксенон, мишень медная, матрица – глицерин.

Общая методика получения сукцинимидных эфиров бензойной и нитробензойной кислот

К смеси кислоты и N-гидроксисукцинимид в дихлорметане при охлаждении добавляли эквивалентное количество дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали 3 часа, выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровали, фильтрат упаривали. Полученное соединение очищали перекристаллизацией из 2-пропанола.

*5'-О-бензоилгуанозин (I)*. 300 мг (1.06 ммоль) гуанозина растворили в 15 мл DMF и 1 мл H<sub>2</sub>O. При перемешивании добавили 450 мг (2.1 ммоль) сукцинимидного эфира бензойной кислоты и 40 мг (0.32 ммоль) DMAP. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. За ходом реакции следили по ТСХ в системе хлороформ – метанол (ХМ, v/v 90/10). Реакционную смесь упаривали на роторе до 1/3 объема и наносили на колонку с силикагелем. В качестве элюента использовали ХМ, 90/10. В результате получили 246 мг 5'-О-бензоилгуанозина (выход 60 %). ТСХ:  $R_f$ (ХМ, 90/10) 0.85; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 250 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  388.

*5'-О-бензоиладенозин (II)*. К раствору 100 мг (0.37 ммоль) аденозина в 5 мл DMF добавляли при перемешивании 158 мг (0.74 ммоль) сукцинимидного эфира бензойной кислоты и 12.5 мг (0.1 ммоль) DMAP. Реакцию проводили в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали до объема 2 мл и наносили на колонку с силикагелем. В качестве элюента использовали систему ХМ, 80/20. Было получено 62 мг 5'-О-бензоиладенозина (выход 45 %). ТСХ:  $R_f$ (ХМ, 80/20) 0.61; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 258 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  372.

*5'-О-бензоил-2'-дезоксигуанозин (III)*. 2'-дезоксигуанозин (5 мг, 18.7 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF и 10 мкл H<sub>2</sub>O, добавляли при перемешивании 8.2 мг (37.4 мкмоль) сукцинимидного эфира бензойной кислоты и 1 мг (8 мкмоль) DMAP. Продукт выделяли методом элюции с хроматограммы (пластинка 10×8 см) в системе хлороформ – метанол – вода (ХМВ, v/v/v 70/25/3). Было получено 2.8 мг 5'-О-бензоил-2'-дезоксигуанозина (выход 40

%). ТСХ:  $R_f$ (ХМВ 70/25/3) 0.82; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 255 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  372.

*5'-О-бензоил-2'-дезокситимидин (IV)*. 5 мг (20.6 мкмоль) 2'-дезокситимидина растворили в 200 мкл DMF, прибавили 8.8 мг (41.2 мкмоль) сукцинимидного эфира бензойной кислоты и 1 мг (8 мкмоль) DMAP. За ходом реакции следили по ТСХ в системе ХМВ 70/25/3. Выделяли методом элюции с хроматограммы (пластинка 9×9 см) в системе ХМВ, 70/25/3. Было получено 2.8 мг 5'-О-бензоил-2'-дезокситимидина (выход 40 %). ТСХ:  $R_f$ (ХМВ, 70/25/3) 0.74; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 267; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  346.

*5'-О-п-нитробензоилгуанозин (V)*. 4.2 мг (15 мкмоль) гуанозина растворяли в 200 мкл DMF и 20 мкл H<sub>2</sub>O. Прибавили 7.5 мг (30 мкмоль) сукцинимидного эфира *n*-нитробензойной кислоты и 1 мг (8 мкмоль) DMAP. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, наносили на хроматографическую пластинку 10×9 см и хроматографировали в системе ХМВ, 70/25/3. Было получено 4.2 мг продукта (выход 65%). ТСХ:  $R_f$ (ХМВ, 70/25/3) 0.6; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 252 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  433.

*5'-О-п-нитробензоил-2'-дезоксигуанозин (VI)*. К раствору 5 мг (18 мкмоль) 2'-дезоксигуанозина в 200 мкл DMF и 20 мкл H<sub>2</sub>O прибавили 9 мг (36 мкмоль) сукцинимидного эфира *n*-нитробензойной кислоты и 1 мг (8 мкмоль) DMAP. Выделяли методом элюции с хроматограммы (пластинка 9×8 см) в системе ХМВ, 70/25/3. Получили 3 мг продукта (выход 41%). ТСХ:  $R_f$ (ХМВ 70/25/3) 0.64; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 260 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  433.

*5'-О-п-нитробензоил-2'-дезокситимидин*. 4 мг (16 мкмоль) 2'-дезокситимидина растворили в 200 мкл DMF, прибавили 8 мг (32 мкмоль) сукцинимидного эфира *n*-нитробензойной кислоты и 1 мг (8 мкмоль) DMAP. Реакционную смесь перемешивали, наносили на хроматографическую пластинку 10×9 см и хроматографировали в системе ХМВ 70/25/3. Было получено 2.7 мг продукта (выход 43%). ТСХ:  $R_f$ (ХМВ, 70/25/3) 0.77; УФ:  $\lambda_{\max}$  = 267 нм; МС:  $m/z$ ,  $MH^+$  392.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 96-04-49348)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matsuda A. // Synthesis. 1986. **5**. P. 385.
2. Цейтлина Г. Л., Колодкина И. И., Юркевич А. М. и др. // Хим.-фарм. журн. 1989. **23**. С. 73.
3. Seela F., Wei Ch., Kasimierzczuk Z. // Helv. Chim. Acta. 1995. **78**. P. 1843.
4. Liguori A., Perri E., Sindona G., Ucella N. // Tetrahedron. 1988. **44**. P. 229.
5. Nawrot B., Milius W., Ejchart A., Limmer S., Sprinzl M. // Nucl. Acids Res. 1997. **25**. P. 948.
6. Wang Y., Chen Y-G. // Heterocycles. 1989. **28**. P. 593.
7. Bhat V., Ugarkar B. G., Sayeed V. A., Grimm K., Kosora N. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. **8**. P. 179.
8. Sinha N.D., Davis P., Schultze L. M., Upadhyaya K. // Tetrahedron Lett. 1995. **36**. P. 9277.
9. Мишарин А. Ю., Чернов Б. К. // Биоорганическая химия. 1997. **23**. С. 675.
10. Досон Р., Эллиот У., Джонс К. // Справочник биохимика. М., 1991. С. 413.