

Синтез 2', 3'-дидегидро-2', 3'-дидезоксиуридина с участием трифенилфосфониевых йодидов

В. Г. Костина*, А. С. Шаламай, Л. С. Усенко

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
252143, Киев, ул. Академика Заболотного, 150

При изучении реакций 5'-бензоил-О₂, 2'-циклоуридина с трифенилйодфосфоний йодидом, а затем с участием имидазола или его производных было показано, что процесс идет через стадии образования сначала 2'-йод-2'-деокси- и далее 2', 3'-дидейд-2', 3'-дидезоксиуридинов. Последний в силу своей нестабильности превращается в соответствующий 2', 3'-дидегидро-2', 3'-дидезоксинуклеозид.

Введение. 2', 3'-Дидезоксинуклеозиды относятся к селективным ингибиторам репродукции ретровирусов и представляют интерес как препараты направленного действия против ВИЧ-инфекции [1, 2]. В этой связи поиск оптимальных методов их получения является весьма актуальным. Синтезы названных соединений чаще всего основаны на реакциях деоксигенирования активных синтонов нуклеозидов с последующим гидрированием промежуточных 2', 3'-дидегидро-2', 3'-дидезоксинуклеозидов.

Одним из методов активирования соответствующих положений фуранозы нуклеозидов является введение атомов галогенов, в частности, с помощью галогенфосфониевых солей $(\text{PhO})_3\text{P}^+\text{Me X}^-$, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{X X}^-$, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CX}_3 \text{X}^-$ (X-галоген) [3—5]. В незащищенных пиримидиновых рибо- и 2'-деоксирибонуклеозидах указанными галогенфосфониевыми солями атом галогена легче всего вводится в 5'-положение углеводного остатка. Реакция 5'-защищенного тимидина с $(\text{PhO})_3\text{P}^+\text{Me J}^-$ [4] или $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CX}_3 \text{X}^-$ [5] в зависимости от размера и нуклеофильности галоген-аниона протекает через стадии образования О₂,3'-циклонуклеозида, нуклеофильной атаки С2-атома фуранозы и раскрытия ангидросвязи в промежуточном соединении или по механизму реакции Арбузова, заканчиваясь образованием 3'-галогенпроизводных различного изомерного строения. В 5'-защищенных рибонуклеозидах введение галогена в 2'-положение проходит только через стадию О₂,2'-циклизации [5]. В то же время 2',5'-ди-О-тритуридин и 1-(2',5'-ди-О-тритурил-β-D-ксилофуранозил)урацил йодируются в 3'-положения исключительно по механизму реакции Арбузова [4]. Таким образом, при йодировании 3'-положения механизм реакции может определяться не только природой аниона-нуклеофила, но и электронными свойствами заместителя в 2'-положении.

Вместе с тем известно, что углеводные пиранозиды с викальными гидроксильными группами при йодировании смесями Ph_3P с йодом и имидазолом

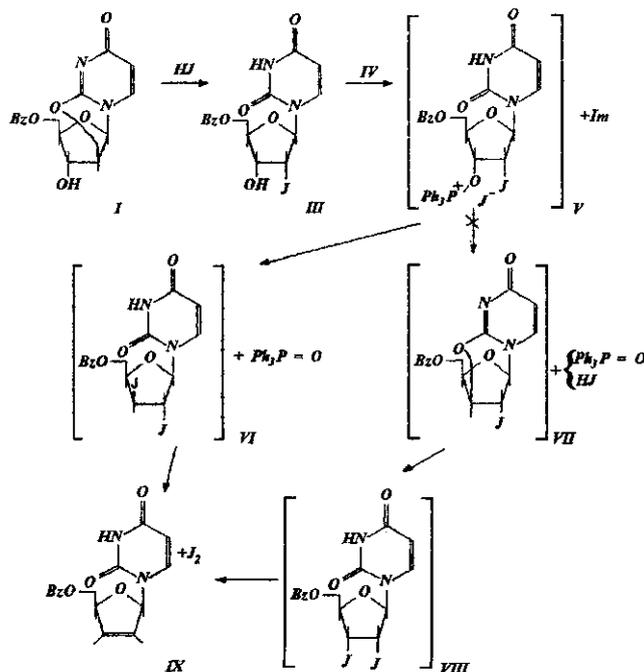
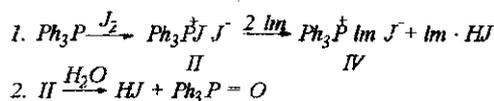
*Correspondence address.

($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Im}^-$) [6], триидимдазолом [7, 8] или йодоформом [9] могут быть превращены в ненасыщенные углеводы. Образование олефиновых производных вполне объяснимо, если принять во внимание неустойчивость промежуточных дийодидов *in situ* [10].

Рассмотрев совокупность приведенных данных, целесообразно было изучить йодирование 5'-О-бензоил-О₂,2'-циклоуридина I солями $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{J}^-$ II и $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{Im}^-$ III, образующимися по мере взаимодействия в реакционной среде Ph_3P с йодом, а затем с имидазолом.

На начальном этапе реакции соединения I с солью II ее продуктами, по данным ТСХ и УФ-спектров, были исключительно 2'-йодзамещенный нуклеозид III и трифенилфосфиноксид (схема). Такой исход реакции, по-видимому, был возможен лишь вследствие взаимодействия О₂,2'-циклонуклеозида I с йодистым водородом, образующимся при гидролизе соли II. В реакционную среду влага могла быть внесена соединением I или в результате влажности применяемого растворителя. Далее развитие процесса происходило последовательно по мере протонирования N3-атома гетероцикла и нуклеофильной атаки йод-анионом C2-атома фуранозы. Подобное превращение циклонуклеозида с участием йодистого водорода, образующегося при гидролизе фосфониевой соли, уже отмечалось ранее [3].

В ходе изучения этой реакции показано, что для полного раскрытия О₂,2'-циклонуклеозида I достаточно 0,6 мольных долей $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{J}^-]$ II на 1 мольную долю соединения I. Дальнейшего превращения 5'-О-бензоил-2'-йод-2'-дезоксуридина III в соответствующее 3'-йодпроизводное со временем не наблюдалось даже при трехкратном избытке фосфониевой соли II. Существенные изменения в ходе реакции происходили при введении в реакционную смесь имидазола (Im) или его производных — 2-метилимидазола (2-MeIm) и бензимидазола (BzIm), которые могли выполнять функции



агентов, участвующих в превращениях соли II в производные типа IV и связывающих выделяющийся йодистый водород. Было отмечено, что скорости превращения 2'-йоднуклеозида III в последующее соединение в значительной мере зависели от основности и нуклеофильности Im, 2-MeIm и VzIm, и поэтому реакции с их участием оканчивались за 45, 30 мин и 4 ч соответственно.

Выделенный продукт — нуклеозид IX, по данным ^1H -ЯМР-спектра, был идентифицирован как 1-(5'-О-бензоил-2',3'-дидезокси- β -D-глицеро-пепт-2'-енофуранозил)урацил. Данное соединение могло быть получено только вследствие образования и превращения 2',3'-дийод-2',3'-дидезоксинуклеозида VI. При его получении активным промежуточным соединением, несомненно, является 3'-квазифосфониевая соль нуклеозида V, образующаяся при взаимодействии 2'-йоднуклеозида III и соли IV. Дальнейшее превращение 3'-квазифосфониевой соли V, вероятно, могло протекать по двум инвариантным направлениям и прежде всего путем образования 2',3'-*транс*-дийодида по механизму реакции Арбузова или в результате образования 2',3'-*цис*-дийодпроизводного VIII через стадию рециклизации промежуточного O,3'-циклонуклеозида VII.

В пользу первого варианта реакции и образования промежуточных соединений V, VI свидетельствуют данные об йодировании 2',5'-ди-О-триптилопроизводных тимидина и 1(β -D-ксилофуранозил)урацила [4]. Кроме того, необходимо учитывать, что основность и нуклеофильность Im, 2-MeIm и VzIm оказывают прямое влияние на скорость образования соединений IV и V. Дальнейшая перегруппировка по Арбузову не зависит от наличия их в реакционной среде. В то же время скорость превращения по второму механизму могла предопределяться, прежде всего, протонным катализом [3]. Однако при наличии в реакционной среде основания (Im) или его производных эти реакции весьма маловероятны.

Предложенная схема была подтверждена реакциями исходного циклонуклеозида I или 5'-бензоилуридина с одновременной загрузкой всех реагентов Ph_3P , J_2 и Im. При комнатной температуре реакции практически не протекали и только при длительном нагревании до 60 °C наряду с основным 2'-йоднуклеозидом III в небольшом количестве был получен дидегидронуклеозид IX. В этих условиях раскрытие ангидросвязи в соединении I могло протекать с участием йодистоводородной соли имидазола, образующейся при получении соли IV. В случае реакции 5'-бензоилуридина со смесью Ph_3P , J_2 и Im продуктами реакции, по данным ТСХ, были соединения I, III и дидегидродидезоксипроизводное IX, которое затем выделили с выходом 27 %.

Таким образом, механизм превращения 5'-бензоил-О₂,2'-циклоуридина в 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидронуклеозид с участием йодфосфониевых солей включает стадии реакций нуклеофильного замещения по реакции Арбузова и образования промежуточного нестабильного 2,3-дийодпроизводного.

Экспериментальная часть. 5'-Бензоил-О₂,2'-циклоуридин I был получен в соответствии с методиками [11, 12]. В работе применяли трифенилфосфин («Chemapol», Чехия) и имидазол («Fluka», Швейцария). ТСХ выполняли на пластинах Kieselgel F₂₅₄ («Merck», ФРГ) в системах растворителей хлороформ — этанол 4:1 (А) и 9:1 (Б). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле Kieselgel G-60 («Merck»). Температуру плавления определяли на приборе Бозтиуса (ФРГ).

^1H -ЯМР-спектр регистрировали на приборе «Bruker WP-200» (200 МГц) (США) в DMSO-d₆ с внутренним стандартом тетраметилсиланом. В описаниях спектров химические сдвиги (δ) приведены в величинах м. д., константы спин-спинового взаимодействия (J) — в герцах.

Данные элементного анализа соединений были близкими к рассчитанным, отклонения находились в пределах $\pm 0,3\%$.

5'-О-Бензоил-2'-дезокси-2'-йодуридин III. К суспензии II, полученной при взаимодействии 0,37 ммоль Ph₃P и 0,37 ммоль йода в 3 мл сухого иоксана добавляют 0,62 ммоль циклонуклеозида (I) и смесь оставляют на 12 ч при 20 °С (ТСХ, система А). Затем реакционную массу разбавляют 10 мл хлороформа и последовательно промывают 5 %-м раствором NaHCO₃ (2×20 мл), 1 %-м Na₂SO₃ (2×5 мл) и водой (2×10 мл). Органический слой отделяют и сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле (150 мл). Продукт элюируют хлороформом (150 мл) и смесью хлороформ — метанол (95:5) (200 мл).

Выход соединения IV 90 %. T_{пл} 88—89 °С. ТСХ: R_f 0,40 (А).

¹H-ЯМР-спектр: 11,48 с (1H, N₃-H); 8,00—7,65 м (5H, аром. H); 7,56 д (1H, J₅₋₆ = 8,5, 6-H); 6,24 дд (2H, J_{1'-2'} = J_{2'-1'} = 7, 2, 1'-H, 2'-H); 5,62 д (1H, J₅₋₆ = 8,5, 5-H); 4,74 т (1H, J_{3'-4'} = J_{3'-2'} = 6,7, 3'-H); 4,50—4,46 м (2H, 5',5''-H).

1-(5'-О-Бензоил-2',3'-дидезокси-β-D-глицеро-пент-2'-енофуранозил)-урацил IX. К реакционной массе, содержащей 1,85 ммоль Ph₃P и J₂ и 0,62 ммоль соединения I, через 12 ч после полного превращения I в III (ТСХ, система А) добавляют 2,5 ммоль имидазола или его соответствующего производного. После полного превращения соединения III в продукт IX (0,5—4 ч; ТСХ, Б) смесь разбавляют 15 мл CHCl₃ и обрабатывают, как описано выше. Полученный остаток хроматографируют аналогичным образом.

Выходы дидегидро-дидезоксинуклеозида IX во всех опытах находились в пределах 60—70 %. T_{пл} 139—141 °С (из этанола) (лит. [13], T_{пл} 140—141 °С). ТСХ: R_f 0,58 (Б).

¹H-ЯМР-спектр: 11,37 с (1H, N₃-H); 7,94—7,52 м (5H, аром. H); 7,36 т (1H, J₆₋₅ = 7,9, 6-H); 6,82 м (1H, 1'-H); 6,54 д (1H, J_{3'-2'} = 6,1, 3'-H); 5,04 д (1H, J_{2'-3'} = 6,1, 2'-H); 5,16 д (1H, J₅₋₆ = 7,9, 5-H); 5,12 м (1H, 4'-H); 4,52—4,45 м (2H, 5',5''-H).

З. Г. Костіна, А. С. Шаламай, Л. С. Усенко

Синтез 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксиуридину за участю трифенілфосфонієвих йодидів

резюме

При вивченні реакцій 5'-бензоіл-О₂, 2'-циклоуридину з трифенілйодфосфоній йодидом, а далі за частю імідазолу або його похідних було показано, що процес іде через стадії утворення спочатку 2'-йод-2'-дезокси-, потім 2',3'-дйод-2',3'-дидезоксиуридинів. Останній в силу своєї нестійкості перетворюється у відповідний 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезоксинуклеозид.

Z. G. Kostina, A. S. Shalamay, L. S. Usenko

Summary

Interaction between 5'-O-benzoyl-O₂, 2'-cyclouridine and iodotriphenylphosphonium iodide with following addition of imidazoles led to 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxynucleoside. 2'-Jod-2'- and 2',3'-diiod-2',3'-dideoxynucleosides were show to be formed as intermediate products.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краевский А. А. Пути поиска лекарственных препаратов против ВИЧ-инфекции в ряду нуклеозидов и нуклеотидов. II // Хим.-фарм. журн.—1992.—26, № 1.— С. 27—37.
2. Stavridine (Zerit). Original monograph of Bristol-Myers Squibb. Co // Drugs future.—1995.—20, N 10.—P. 1088.
3. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. Halo sugar nucleosides. I. Jodination of the primary hydroxyl groups of nucleosides with methyltriphenoxyphosphonium jodide // J. Org. Chem.—1970.—35, N 7.—P. 2319—2326.

4. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. Halo sugar nucleosides. II. Jodination of secondary hydroxy groups of nucleosides with methyltriphenoxyphosphonium iodide // *Ibid.*—N 9.—P. 2868—2877.
5. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. Halo sugar nucleosides. III. Reactions for the chlorination and bromination of nucleoside hydroxyl groups // *Ibid.*—1972.—37, N 37.—P. 2289—2299
6. Garegg P. J., Samuelsson B. Conversion of vicinal diols into olefins using triphenylphosphine and triiodoimidazole // *Synthesis.*—1979.—N 3.—P. 469.
7. Garegg P. J., Samuelsson B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. Part 2 // *Ibid.*—N 4.—P. 813—814.
8. Garegg P. J., Samuelsson B. Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodo-group in carbohydrates with inversion of configuration. Part 3 // *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*—1980.—N 12.—P. 2866—2868.
9. Garegg P. J., Johnatsson R., Ortega C., Samuelsson B. A new and versatile method for the preparation of unsaturated sugars // *Ibid.*—1982.—P. 681—683.
10. Finkelstein H. Darstellung organischer Jodide aus den entsprechenden Bromiden and Chloriden // *Ber.*—1910.—43.—S. 1532—1548.
11. Framageuot H. P. M., Griffin B. L., Reese C. B., Sulston J. E. 1- β -D-Arabinofuranosyl-5-fluorocytosine and related arabinonucleosides // *J. Med. Chem.*—1966.—9, N 1.—P. 101—105.
12. Bersodes M., Abushanab E., Panzica R. P. Monoacylation of ribonucleosides and derivatives via conversion of orthoformiate // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*—1981.—P. 26—27.
13. Dudycz L. W. Synthesis of 2',3'-dideoxyuridine via the Corey-Winter reaction // *Nucleosides.*—1989.—8, N 1.—P. 35—41.

УДК 577.113.3

Поступила в редакцию 20.05.96