

## Тетрагидрофуранильные производные 6-замещенных 3,5-диоксо- и 3,5-тиоксо-1,2,4-триазинов — структурные аналоги азапиримидиновых нуклеозидов

Л. И. Пальчиковская\*, И. В. Алексеева, А. С. Шаламай

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

*Изучено влияние C<sub>6</sub>-аминоалкил- и C<sub>6</sub>-меркаптоалкил-группировок в производных 3,5-диоксо- и 3,5-тиоксо-1,2,4-триазинов на процесс тетрагидрофуранилирования, протекающий в условиях, аналогичных гликозилированию силилированных гетероциклов. Обнаружено существенное влияние электронной природы C<sub>6</sub>-заместителей на региоспецифичность этой реакции.*

**Введение.** Метод «силильной конденсации» является основным способом получения гликозидных производных азотсодержащих гетероциклов и, прежде всего, нуклеозидов и их модифицированных аналогов [1]. К настоящему времени известен ряд вариантов этого метода, однако основное внимание уделяется одностадийному методу, включающему одновременно силилирование гетероцикла и его гликозилирование (алкилирование) в присутствии тетрахлорида олова как катализатора [2].

Ранее одностадийный вариант был успешно применен в синтезах N<sub>2</sub>-рибофуранозидов 6-замещенных 3,5-диоксо-1,2,4-триазинов и их негликозидных аналогов, в том числе фуранидильных производных [3]. Хорошие результаты получены при рибозилировании 6-тиопроизводных-3-оксо-5-тио-1,2,4-триазина и его 6-метилпроизводного. Ацилрибозидные синтоны этих гетероциклов ранее использовались при получении противолейкозного препарата 6-азацитидина [3].

Гликозилирование 6-замещенных 3,5-диоксо-1,2,4-триазинов, содержащих электронодонорные C<sub>6</sub>-аминоалкильные остатки, в том числе остатки метил-, этил- и бутил-глицината, осуществляли путем отдельных стадий силилирования гетероциклов и конденсации их с ацилуглеводной компонентой в присутствии катализатора [4]. Однако проведение этой реакции в условиях одностадийного варианта синтеза иногда сопровождалось потерей региоспецифичности гликозилирования (алкилирования). Причиной получения смеси N<sub>2</sub>- и N<sub>4</sub>-производных могло быть образование побочных σ-комплексов силилированных триазинов с тетрахлоридом олова. В свою очередь, стабильность σ-комплексов вполне могла коррелировать с основной гетероцикла, которая в значительной степени предопределяется электронодонорными свойствами C<sub>6</sub>-аминоалкильного заместителя. Направленность гликозилирования (алкилирования) серусодержащих триазинов, по-видимому, также может изменяться под влиянием электронных свойств тиозаместителя — менее электроотрицательного, чем кислород, атома.

\*Correspondence address.

В связи с вышеизложенным целью наших исследований было изучение реакций тетрагидрофуранилирования ряда  $C_6$ -замещенных 1,2,4-триазинов, содержащих попеременно 3,5-диоксо(1a-c, g)-, 3-тио-5-оксо(1d-f)-, 3-оксо-5-тио(1h, i)-функции.  $C_6$ -Заместители представлены диметиламиногруппой, этерифицированными остатками глицина (1c, e),  $\beta$ -аланина (1b, d) и тиоуксусной кислоты (1g, i). Электронодонорные потенциалы приведенных заместителей существенно отличаются друг от друга.

Интерес к фуранидильным производным вызван тем, что их можно рассматривать как негликозидные аналоги нуклеозидов, среди которых обнаружены препараты с противоопухолевым и антивирусным действием.

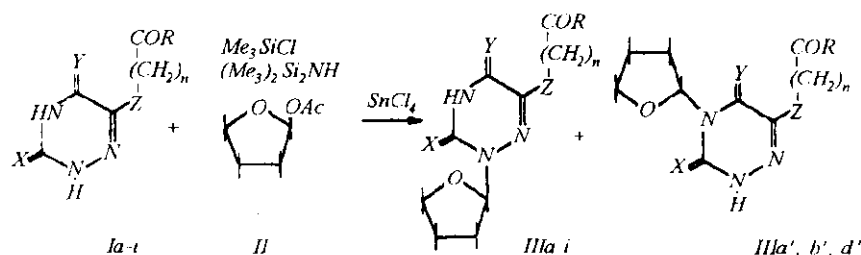
**Материалы и методы.** Методика упрощенного варианта «силильной конденсации» с участием тетрахлорида олова в качестве катализатора детально описана нами ранее [3]. Температуры плавлений синтезированных соединений определены на приборе Кофлера и скорректированы. УФ-спектры веществ записаны на спектрометре «Specord UV VIS», ПМР-спектры — на приборе «Varian-Gemini 200» и «Hitachi-300» в DMSO- $d_6$ . Химические сдвиги протонов выражены в миллионных долях относительно эталона ТМС. Тонкослойная хроматография выполнена на силикагельных пластинках 60F<sub>254</sub> («Merck», Германия), колоночная хроматография — на Kieselgel 60 (230—400 меш, «Merck»). Использованы системы растворителей  $CHCl_3$  — метанол (14:1), А; н-бутанол — уксусная кислота — вода (5:2:3), Б; этилацетат — гексан (5:1), В; хлороформ — метанол (5:1), Г.

Данные элементного анализа соединений IIIa-i соответствовали вычисленным значениям.

**Результаты и обсуждение.** Рассмотрено влияние  $C_6$ -аминоалкил- и  $C_6$ -меркаптоалкилгруппировок, имеющих элементы структурной аналогии, на реакцию взаимодействия триазинов Ia-i с 1-ацетокситетрагидрофураном в присутствии силилирующих агентов (гексаметилдисилазана, триметилхлорсилана) и катализатора тетрахлорида олова ( $SnCl_4$ ). Соотношения реагентов подбирали с учетом функциональных групп, участвующих в силилировании; ацетокситетрагидрофуран и тетрахлорид олова использовали с 20—50 %-м избытком.

Алкилирование соединений If-i и триазиновых оснований, изученных ранее в аналогичной реакции [3], протекало без каких-либо принципиальных отличий. Сохранялась та же скорость реакции (2—2,5 ч) и региоспецифичность процесса. Соответствующие  $N_2$ -фуранидильные производные IIIf-i выделены с хорошими выходами в виде R, S-стереоизомеров (схема).

В то же время применение методической модификации «силильной конденсации» для соединений Ia, b, d оказалось малоэффективным по ряду причин. В соответствии с данными работы авторов [5] о наличии корреляции между основностью силилированного триазина и легкостью образования ими стабильного комплекса с тетрахлоридом олова, для эффективного алкилирования соединений Ia-e требовалось введение дополнительных количеств катализатора.



Однако, как мы убедились ранее [4], применение для указанных соединений более чем одного эквивалента  $\text{SnCl}_4$  в «силильной конденсации» ведет к ряду побочных реакций, а главное — к потере региоспецифичности процесса. Аналогично, с увеличением продолжительности реакции до 6—8 ч наблюдалось образование в заметных количествах нескольких новых соединений (ТСХ-мониторинг), среди которых были, возможно, и продукты дезэтерификации боковых фрагментов исходных соединений.

С наибольшими выходами и с образованием преимущественно одного изомера проходило фуранилирование гетероциклов Id-i. Для соединений Ia-c, и особенно Ia, замещение практически протекало по  $\text{N}_2$ - и  $\text{N}_4$ -положениям гетероцикла, причем общий выход изомерных продуктов (в соотношении 4:1) оказался довольно низким (табл. 1). Алкилирование силилированного основания Ia по стандартной методике [4] было более успешным: выделен только один изомер с 72 %-м выходом.

В стандартных условиях реакции «силильной конденсации» все этапы гликозилирования (алкилирования), начиная с силилирования гетероцикла и до образования  $\text{N}_2$ -производных асимметричного триазина, последовательно и строго соблюдаются. Показано [7], что даже при сильном электронодонорном влиянии  $\text{C}_6$ -алкиламинозаместителей процесс фуранилирования соответствующих производных остается строго региоспецифичным.

В упрощенном варианте «силильной конденсации» в реакционной среде гетероцикл, силилирующие и гликозилирующие агенты, а также катализатор находятся в непосредственном контакте. Тетрахлорид олова (как сильная кислота Льюиса) прежде всего способствует силилированию гетероцикла, быстрому растворению его в реакционной среде. С другой стороны, не исключается одновременное комплексобразование катализатора с гетероциклом, изменяющее его реакционную способность. Легкость формирования таких структур и их прочность непосредственно предопределяются электронными эффектами экзо-заместителей при триазиновом цикле.

Подтверждением этого были данные выходов продуктов тетрагидрофуранилирования соединений Ia-i, приведенные в табл. 1. Резкое различие в величинах выходов производных IIIa-c и IIIf-i, по-видимому, тесно связано с побочными процессами и, прежде всего, с возможностью комплексобра-

Таблица 1  
Тетрагидрофуранилирование замещенных 3,5-диоксо- и 3,5-тиоксо-1,2,4-триазинов

Исходное соединение	Заместитель				n	Выход, % (продукты реакции)
	X	Y	Z	R		
Ia	O	O	NMe <sub>2</sub>	—	—	18 (IIIa + IIIa')
Ib	O	O	NH	OEt	2	33 (IIIb + IIIb')
Ic	O	O	NH	OEt	1	45 (IIIc)
Id	S	O	NH	OEt	2	43 (IIIId + IIIId')
Ie	S	O	NH	OEt	1	56 (IIIe)
If	S	O	H	—	—	72 (IIIIf)
Ig	O	O	S	OEt	1	70 (IIIg)
Ih	O	S	S	OMe	1	57 (IIIh)
Ii	O	S	S	OEt	1	54 (IIIi)

П р и м е ч а н и е. Температура 22 °С. Соотношение реагентов I:II:Me<sub>3</sub>SiCl:(Me<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si<sub>2</sub>NH:SnCl<sub>4</sub> = 1:5:1,2:1,2:1,8 для Ia-e; 1:1,5:0,8:0,8:1,4 для If-i.

зования катализатора с нуклеофильными центрами силилированных соединений Ia-c. С повышением нуклеофильности атомов азота гетероцикла под влиянием электронных свойств экзо-заместителей связано расширение спектра побочных реакций и в том числе нарушение региоспецифичности псевдогликозилирования.

Продукты реакции — N<sub>2</sub>- и N<sub>4</sub>-тетрагидрофуранилпроизводные Ia-i — были идентифицированы при помощи данных их УФ- и ПМР-спектров.

Отличительной особенностью соединений IIIa-c, IIIf, g является то, что положение полос максимума УФ-поглощения при переходе от нейтральных значений pH среды к щелочным подвержено гипсохромному сдвигу с некоторым снижением интенсивности поглощения. Это позволяет отнести их к N<sub>2</sub>-ряду. Напротив, ионизация при щелочных значениях pH индуцирует значительное bathochромное смещение УФ-максимума у соединений IIId, e, а также IIIg, h с заметным увеличением интенсивности полос поглощения. Как следует из предыдущих исследований [3], этот феномен можно объяснить различной степенью поляризации π-электронов триазинового кольца под влиянием заместителей в положении 6 для производных диоксо- и тиоксо-ряда.

Вместе с тем окончательное решение вопроса об изомерах стало возможным после анализа спектров ПМР, полученных для соединений IIIa-i. Сигналы протонов фуранового кольца для N<sub>2</sub>- и N<sub>4</sub>-производных в разной степени подвержены дезэкранирующему эффекту близлежащих карбонильной и тиокарбонильной групп. Это отражается, прежде всего, на положении сигнала протона, связанного с псевдогликозидным центром (табл. 2).

Характер изменения величин значений химических сдвигов H<sup>1</sup>-атомов позволяет с определенной достоверностью говорить о положении фуранидильного остатка при N<sub>2</sub>-атоме в соединениях IIIa-i.

Наиболее существенное влияние на региоспецифичность псевдогликозилирования имеет электронодонорная природа C<sub>6</sub>-аминоалкильного заместителя. Так, фуранилирование соединений Ia-c с 3-тио-5-оксо-6-аминоалкильной функцией оканчивается образованием двух изомеров. Наиболее показательным является фуранилирование соединения Ia, подтверждающее решающую роль заместителя при C<sub>6</sub>-атоме гетероцикла в соблюдении региоспецифичности псевдогликозилирования.

Таблица 2  
УФ- и ПМР-спектральные характеристики синтезированных тетрагидрофуранильных производных

Соединение	УФ-поглощение: λ <sub>max</sub> , nm (ε · 10 <sup>-3</sup> )		ПМР-спектр (σ, м. д.)		
	в MeOH, pH 7	в щелочи, pH 10	N <sub>4</sub> -H	N-H экзо	H <sup>1</sup>
IIIa	320 (5,47)	299 (4,81)	11,85	—	6,17
IIIb	305 (4,47)	294 (4,23)	11,22	6,66	6,38
IIIc	306 (4,88)	295 (3,84)	12,0	7,14	6,17
III d	305 (8,98)	325 (10,34)	13,58	6,55	6,21
III d'	306 (7,92)	318 (7,61)	13,63	6,64	6,48
IIIe	306 (7,09)	332 (8,59)	13,64	6,93	6,17
III f	271 (17,12)	269 (9,76)	13,27	—	7,05
III g	308 (4,06)	296 (3,48)	12,35	—	6,22
III h	332 (9,72)	343 (11,12)	13,93	—	6,22
III i	339 (12,5)	345 (13,8)	13,9	—	6,21

Кроме того, следует отметить, что важным фактором в процессе фуранилирования, по-видимому, является высокая реакционная способность фуранидильного карбкатиона. Последний образуется из 1-О-ацетокситетрагидрофурана при участии тетрахлорида олова. Строение данного псевдогликозильного карбкатиона в значительной мере аналогично таковому карбкатиона 2-дезоксирибофуранозы. Известно, что при значительной реакционной способности этих карбкатионов наряду с нарушением стереоспецифичности возможно также изменение направленности процессов гликозилирования (алкилирования).

Таким образом, отмеченные факторы реакционной способности силилированных триазиновых производных, находящихся под влиянием электронных свойств экзо-заместителей при гетероцикле, их  $\sigma$ -комплексов с катализатором и фуранидильного карбкатиона нашли свое отражение при образовании наиболее кинетически выгодных изомеров в изученной реакции фуранилирования.

**Выводы.** В условиях разработанного варианта тетрагидрофуранилирования  $C_6$ -замещенных 1,2,4-триазинов 3,5-диоксо- и 3,5-тиоксо-рядов региспецифичность реакции алкилирования предопределяется влиянием электронных свойств  $C_6$ -экзо-заместителей.

*Л. И. Пальчиковська, І. В. Алексєєва, А. С. Шаламай*

Тетрагідрофуранільні похідні 6-заміщених 3,5-діоксо- і 3,5-тіоксо-1,2,4-тріазинів — структурні аналоги азаліримідинових нуклеозидів

#### Резюме

*Вивчено вплив  $C_6$ -аміноалкіл- та  $C_6$ -меркаптоалкіл-груп у похідних 3,5-діоксо- і 3,5-тіоксо-1,2,4-тріазинів на процес тетрагідрофуранілювання, що протікає за умов, аналогічних гликозилюванню силілійованих гетероциклів. Виявлено суттєвий вплив електронної природи  $C_6$ -замісників на регіоспецифічність цієї реакції.*

*L. I. Palchikovskaya, I. V. Alexeeva, A. S. Shalamay*

The tetrahydrofuranlylic derivatives of  $C_6$  substituted 3,5-dioxo- and 3,5-thioxo-1,2,4-triazines as a structural analogs of azapyrimidine nucleosides

#### Summary

*Influence of  $C_6$ -aminoalkyl-,  $C_6$ -mercaptoalkyl-substitutes of 3,5-dioxo- and 3,5-thioxo-derivatives 1,2,4-triazines on the process of tetrahydrofuranlylation has been studied. This study was conducted in the conditions, similar to the one-step reaction of nucleic bases glycosylation. We discovered significant dependence of the regiospecificity of this reaction from electronic nature of substitutes in the 6-position.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vorbruggen H. Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology and Medical Application / Ed. R. T. Walker.—New York: Plenum press, 1980.—Vol. 26.—P. 35.
2. Vorbruggen H., Benia B. Nucleoside Synthesis. XXIII. The One-Step/One-Pot-Reaction // Chem. Ber.—1981.—114.—P. 1280—1285.
3. Алексеева И. В., Пальчиковская Л. И., Шаламай А. С. и др. Синтез и биологическая активность  $N_1$ -замещенных 6-азацитозинон // Хим.-фарм. журн.—1994.—№ 4.
4. Огняник С. С., Тарнавский С. С., Кобылинская В. И. и др. Гликозилирование 5-аминокислотных производных 6-азаурацила и 2-тио-6-азаурацила // Укр. хим. журн.—1988.—54, № 10.—С. 1094—1098.
5. Wierenga W., Skulnick H. J. Investigation of the nucleoside synthesis. I. C-NMR studies of dihydro-s-triazine- $SnCl_4$  complexes // Tetrahedron Lett.—1979.—N 38.—P. 3631—3634.
6. Cristescu C. as-Triazin-Derivate, die moglieherweise therapeutische Wirkung besitzen. 15. Mitt.: Synthese von neuen blockierten 5-substituten 4-thio-6-azauridinen // Monatsh. Chem.—1977.—108.—S. 1455—1459.