

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 C₆-аминоалкил- и C₆-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 C₆-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 N₂-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 C₆-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 N₂- и N₄-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 C₆-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), β -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.

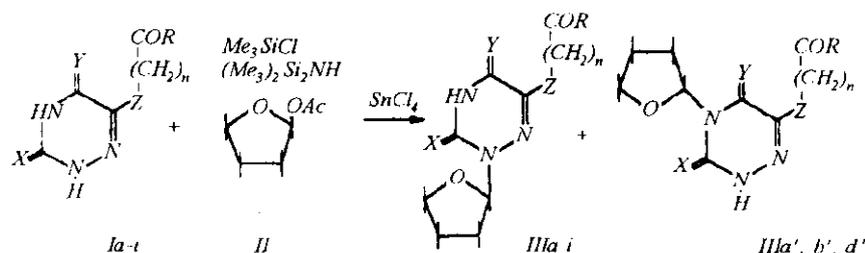
Материалы и методы. Методика упрощенного варианта «силильной конденсации» с участием тетрахлорида олова в качестве катализатора детально описана нами ранее [3]. Температуры плавлений синтезированных соединений определены на приборе Кофлера и скорректированы. УФ-спектры веществ записаны на спектрометре «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 60F₂₅₄ («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 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 N_2 - и 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 N_2 -производных асимметричного триазина, последовательно и строго соблюдаются. Показано [7], что даже при сильном электронодонорном влиянии 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 ₂	—	—	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:Me₃SiCl:(Me₃)₂Si₂NH:SnCl₄ = 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 — N₂- и N₄-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 N₂-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 N₂- и N₄-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 H¹-атомов позволяет с определенной достоверностью говорить о положении фуранидильного остатка при N₂-атоме в соединениях IIIa-i.

Наиболее существенное влияние на региоспецифичность псевдогликозилирования имеет электронодонорная природа C₆-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 C₆-атоме гетероцикла в соблюдении региоспецифичности псевдогликозилирования.

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

Соединение	УФ-поглощение: λ _{max} , nm (ε · 10 ⁻³)		ПМР-спектр (σ, м. д.)		
	в MeOH, pH 7	в щелочи, pH 10	N ₄ -H	N-H экзо	H ¹
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
IIId	305 (8,98)	325 (10,34)	13,58	6,55	6,21
IIId'	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
IIIf	271 (17,12)	269 (9,76)	13,27	—	7,05
IIIg	308 (4,06)	296 (3,48)	12,35	—	6,22
IIIh	332 (9,72)	343 (11,12)	13,93	—	6,22
IIIi	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 σ -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.