

УДК 547.857.4

УЛУЧШЕННЫЙ МЕТОД ВВЕДЕНИЯ АРИЛ(ТРИФТОРМЕТИЛ)ДИАЗИРИНОВОЙ ГРУППЫ В МОЛЕКУЛУ УРИДИНА И 2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА

Д. В. Агапкин

(кафедра химии природных соединений)

Разработан улучшенный метод синтеза 5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)фенил)-уридина и 5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)фенил)-2'-дезоксидуридина реакцией кроссочетания 5-хлормеркуриуридина и 5-хлормеркур-2'-дезоксидуридина с *n*-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)иодбензолом.

Для исследования нуклеиново-белковых взаимодействий методом фотоаффинного кросслинкинга необходимо иметь фотоактивируемые аналоги нуклеозидов. Наиболее перспективной фотоактивной группировкой в настоящее время является карбен-генерирующая арил(трифторметил)дiazириновая (АТФМД) группа, однако производные нуклеозидов, содержащие эту группу, в литературе практически не описаны.

Как известно, для уридина (U) и 2'-дезоксидуридина (dU) наиболее удобным местом для введения различных репортерных групп является 5-е положение урацильного кольца, так как оно экспонировано в большую бороздку ДНК и не препятствует образованию двойной спирали.

Для синтеза 5-арилзамещенных производных U и dU существует несколько подходов. Одни из них основаны на использовании Mg- и Zn-органических соединений, однако из-за жестких восстановительных условий их использование для введения diaзиринсодержащих соединений не приемлемо. Альтернативным способом синтеза 5-арил замещенных производных U и dU является катализируемая Pd реакция кроссочетания 5-хлормеркуриуридина (2'-дезоксидуридина) [1] с иодзамещенным арилом.

Ранее в нашей лаборатории реакцией хлормеркуропроизводных 2,3-диацетилуридина и 2'-дезоксидуридина с *n*-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)иодбензолом в присутствии палладиевого катализатора был осуществлен синтез 5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)фенил)-2',3'-диацетилуридина **1** [2] и 5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)фенил)-2'-дезоксидуридина **2** [3]. Однако выход **1** и **2** составил 4 и 10 % соответственно (схема). С целью повышения эффективности реакции кроссочетания для синтеза АТФМД производных U и dU было предпринято исследование, направленное на оптимизацию условий этой реакции. Предварительная методика отработывалась на модельной реакции образования 5-фенил-2'-дезоксидуридина из 5-хлормеркуриуридина с иодбензолом. В литературе описан препаративный метод синтеза различных 5-арилзамещенных U и dU [1], однако для введения

ТФМД-содержащих соединений этот метод не подходит, так как diaзириновый цикл не выдерживает температуру выше 90°, в то же время существующие методы введения фенильного заместителя в пятое положение U и dU при комнатной температуре проходят с маленькими выходами [4].

Мы провели серию опытов, в которых варьировались катализатор, растворитель, температура и время реакции. При проведении синтезов добавляли 1.5-кратный избыток NaI, при этом, как известно из литературы, образование побочного продукта димеризации U и dU минимально [5, 6]. Все синтезы проводили в инертной атмосфере. Поскольку для 5-фенил-2'-дезоксидуридина известны хрома-

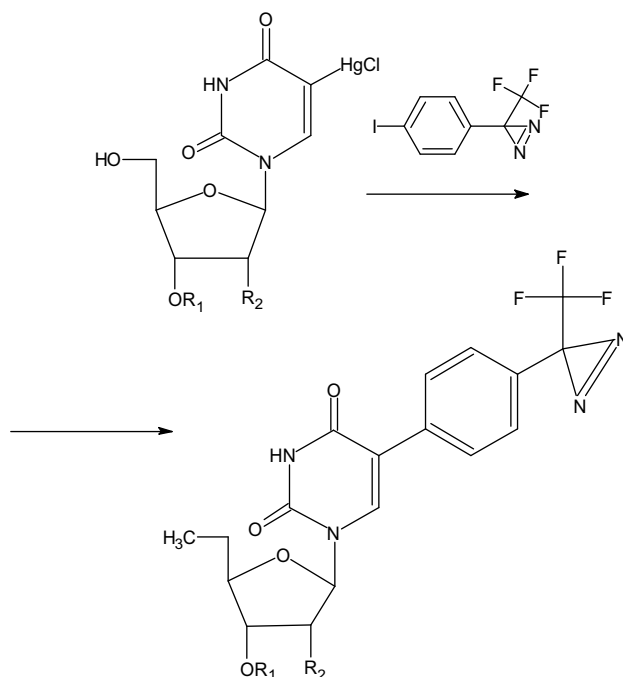


Схема синтеза производных нуклеозидов, содержащих АТФМД-группу: 1 – $R_1 = \text{COCH}_3$, $R_2 = \text{OCOCH}_3$; 2 – $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$; 3 – $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$

Условия модельной реакции 5-хлормеркур-2'-дезоксинуридина с иодбензолом в присутствии Pd-катализатора

Катализатор	Время, ч	T, °C	Растворитель	Выход, %
Pd(OAc) ₂	72	комнатная	DMFA+H ₂ O	0
Pd(OAc) ₂	72	комнатная	DMFA	1
PdCl ₂ *2LiCl	36	комнатная	ацетон	3
Pd(OAc) ₂	36	комнатная	ТГФ	10
PdCl ₂ (P(o-Tol) ₃) ₂	36	комнатная	ацетон	35
PdCl ₂ (P(o-Tol) ₃) ₂	2.5–24	50	ацетон	56

тографические подвижности R_f и молярный коэффициент экстинкции УФ-поглощения [1], идентификацию целевого вещества проводили хроматографически с помощью ТСХ, а выход его определяли по коэффициенту экстинкции. Конец реакции определяли визуально: соотношение интенсивности пятен (продукт–исходное) на хроматограмме не изменяется. Условия проведения экспериментов представлены в таблице.

Результаты исследований показали, что протекание реакции сильно зависит от условий ее проведения, а выход продукта реакции варьируется от 0 до 56 %. Как видно из таблицы, при использовании катализатора Pd(OAc)₂ в среде как водного, так и безводного диметилформаида реакция практически не идет. В то же время при замене растворителя на тетрагидрофуран выход повышается до 10%, хотя синтез проводится в гетерогенной фазе. При использовании катализатора PdCl₂(P(o-Tol)₃)₂ и ацетона в качестве растворителя уже при комнатной температуре удалось поднять выход продукта реакции до 35%. Повышение температуры до 50° позволило получить целевое вещество с выходом 56%. При этом реакция заканчивается за 2.5 ч, и дальнейшее увеличение времени не сказывается на выходе продукта реакции.

Приведенные выше оптимальные условия проведения реакции были использованы нами для синтеза 5-

фенилуридина из соответствующего хлормеркуруридина без предварительного ацелирования 2',3'-гидроксильных групп. Как и в случае 2'-дезоксинуридина, реакцию проводили в ацетоне при температуре 50° в течение 2.5 ч с PdCl₂(P(o-Tol)₃)₂; выход в этом случае составил 43%. Таким образом, было показано, что в условиях разработанных нами, фенильный остаток входит в пятое положение уридина и 2'-дезоксинуридина с достаточно хорошими выходами.

В аналогичных условиях, исходя из 5-хлормеркуруридина и *n*-(3-(трифторметил)-3Н-диазиридин-3-ил)иодбензола мы получили 5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-диазиридин-3-ил)фенил)-уридин **3** с выходом 40% (схема). Синтез осуществляли в ацетоне в присутствии 1.5-кратного избытка NaI, в качестве палладиевого катализатора использовали PdCl₂(P(o-Tol)₃)₂. Время проведения реакции составило 2.5 ч при температуре 50°. Ртуть осаждали сероводородом. Продукт очищали на колонке с силикагелем, в качестве элюента использовали систему бутанол–вода–уксусная кислота (4:1:1). Таким образом, нами был усовершенствован и упрощен метод синтеза 5-АТФМД производных U и dU.

Экспериментальная часть

Для тонкослойной хроматографии использовали пластины и систему бутанол–вода–уксусная кислота (4:1:1).

Синтезы 5-арилпроизводных U и dU проводили по следующей общей методике.

0.42 ммоль 5-хлормеркуруридина или 5-хлормеркур-2'-дезоксинуридина суспендировали в соответствующем растворителе. К суспензии добавили 0.38 ммоль *n*-иодпроизводного бензола, 0.66 ммоль NaI и 1–2 мг палладиевого катализатора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2.5–72 ч на водяной бане при комнатной температуре или при 50°. Затем в реакционную смесь при комнатной температуре пропускали H₂S для осаждения ртути, затем осадок отфильтровывали и промывали два раза метанолом, фильтрат упарили. Продукт очищали на колонке (20×1 см) с силикагелем в качестве носителя, в качестве элюента использовали систему бутанол–вода–уксусная кислота (4:1:1). При введении АТФМД-группы синтез проводили в отсутствие прямого попадания света. Полученные вещества были охарактеризованы с помощью масс- и УФ-спектров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chang G., Mertes M. // J. Org. Chem. 1987. **52**. P. 3625.
2. Топин А.Н., Гриценко О.М., Бревнов М.Г., Громова Е.С., Коришнуова Г.А. // NUCL. NUCL. 1998. **17**. С. 1163.
3. Топин А.Н. Дис. ... канд. хим. наук. М., 1996.
4. Bigge C. F., Mertes M. P. // J. Org. Chem. 1981. **46**. P. 1994.
5. Бумагин Н.А., Калиновский И.О., Белецкая И.П. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1983. **9**. С. 1619.
6. Бумагин Н.А., Калиновский И.О., Белецкая И.П. // Изв. АН СССР. Сер. Хим. 1984. **10**. С. 2347.

Поступила в редакцию 27.01.98