

ВЕСЦІ НАЦЫЯНАЛЬНАЙ АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ № 3 2014  
СЕРЫЯ ХІМІЧНЫХ НАВУК

---

УДК 547.874, 577.113.7

Т. С. БОЖОК, Е. Н. КАЛИНИЧЕНКО

**СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ 5-АЗАЦИТИДИНА**

*Институт биоорганической химии НАН Беларуси*

*(Поступила в редакцию 04.02.2014)*

5-Азациитидин (4-амино-1-β-D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1H)-он, азациитидин, **6**) и его дезоксипроизводное 2'-дезоксид-5-азациитидин (4-амино-1-(2-дезоксид-β-D-эритро-пентафуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он, децитабин), полученные химическим синтезом в 1964 г., являются аналогами цитидина, у которого атом углерода в 5-м положении гетероциклической части замещен на атом азота [1, 2]. Позднее азациитидин был выделен из грамм-положительных бактерий *Streptovorticillium ladakanus* и назван ладакамустином [3]. Было обнаружено, что 5-азациитидин и его дезоксипроизводное проявляют широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую. Однако поиск «терапевтической ниши» данных веществ занял долгие годы [4–6]. Открытие процесса гиперметилирования генов послужило основанием к проведению клинических исследований азациитидина (Видаза) и децитабина (Дакоген) как препаратов, оказывающих противоопухолевое действие посредством двух механизмов [7–10]. При низких концентрациях оба препарата ингибируют ДНК-метилтрансферазу и снижают уровень метилирования ДНК, при высоких концентрациях проявляют цитотоксичность в отношении аномальных гемопоэтических клеток костного мозга, встраиваясь в молекулу ДНК, а в случае азациитидина и в РНК. Встраивание в ДНК приводит к образованию ковалентных сшивок с ДНК-метилтрансферазами, что нарушает биосинтез ДНК. В свою очередь встраивание азациитидина в РНК приводит к нарушению процессов трансляции и ингибированию синтеза белка.

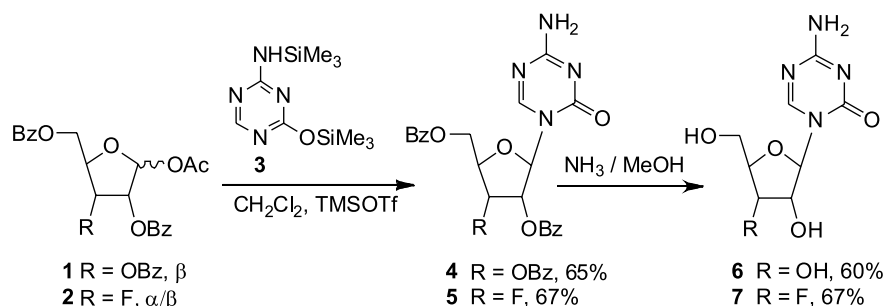
Ограничивающим фактором для широкого использования в медицинской практике азациитидина и децитабина является их нестабильность в водных растворах в отличие от природного аналога цитидина и известного противоопухолевого препарата Цитарабина. Нестабильность 5-азациитозинового нуклеозидов вызвана снижением электронной плотности на 6-м атоме углерода, в результате чего имин-подобный углерод легко подвергается атаке нуклеофилом, в частности гидроксид-анионом, с расщеплением триазинового кольца и обратимым образованием нестабильного промежуточного продукта N-формилрибозилгуанилмочевины; последующая потеря формиата приводит к рибозилгуанилмочевине [11, 12].

Модификация гетероциклической части молекулы 5-азациитидина, как правило, приводит к снижению биологической активности [13]. В последнее время получен ряд фосфонатов ациклических нуклеозидов 5-азациитозина с разнообразной противовирусной активностью [14, 15].

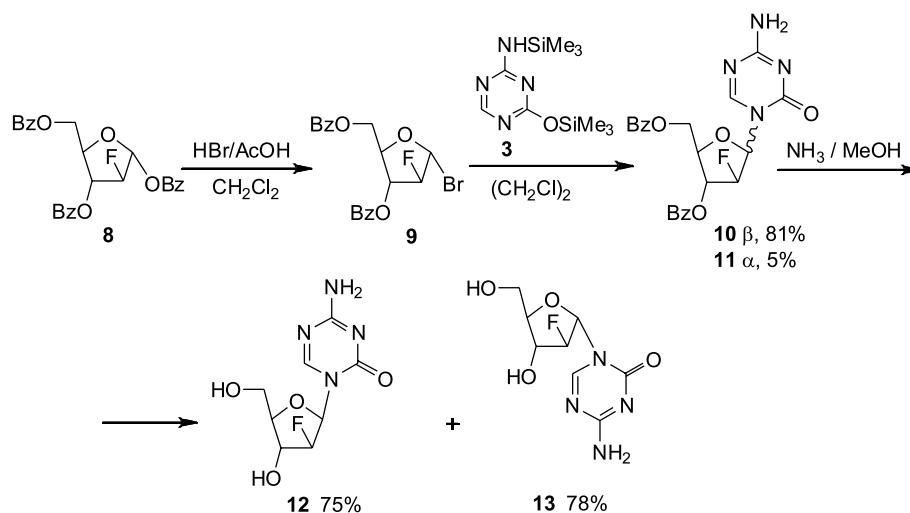
Поиск соединений с пониженными токсическими эффектами при сохранении их биологической активности является актуальной проблемой создания новых высокоэффективных противоопухолевых и противовирусных препаратов. Перспективным направлением модификации молекулы представляется введение атома фтора, который оказывает существенное влияние не только на фармакокинетические свойства, но и фармакодинамику и токсичность в целом. Следует отметить, что атом фтора и протон имеют близкие ван-дер-ваальсовы радиусы (1,35 и 1,20 Å соответственно) и, таким образом, в молекуле не создаются дополнительные стерические препятствия. Замена 2'-гидроксильной группы на атом фтора позволяет получить аналог, подобный 2'-дезоксид-5-азациитидину. Кроме того, атом фтора является наиболее электроотрицательным за-

местителем и, учитывая наличие в пентофуранозном кольце других электроотрицательных заместителей, должен оказывать сильное влияние на конформацию фуранозного кольца и в значительной степени определять физико-химические и биологические свойства фтордезоксисахаров. Поэтому синтез новых 2'(3')-фторсодержащих нуклеозидов 5-азацитозина является весьма перспективным направлением поиска биологически активных соединений.

5-Азацитидин (**6**), 3'-фтордезоксидеокси-рибо- (**7**) и 2'-фтордезоксидеокси-арабино- (**12**, **13**) аналоги азациитидина были получены модификацией методов [16, 17]. Конденсация 2,4-бис(триметилсилил)-5-азацитозина (**3**), синтезированного из 5-азацитозина, с соответствующим сахаром: 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозидом или 1-О-ацетил-2,5-ди-О-бензоил-3-дезоксидеокси-3-фтор-α/β-D-рибофуранозидом [18] приводила к бензоильным производным **4** и **5**, которые были выделены в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией на силикагеле с хорошими выходами (65–67 %). Реакцию проводили в хлористом метиле при комнатной температуре в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната. Деблокирование соединений **4** и **5** аммиаком в метаноле позволило получить азациитидин (**6**) и новый 3'-фтордезоксидеоксианалог 5-азацитидина **7** с выходами 60 и 67 % соответственно.



Конвергентный синтез C-2'-β/α-фтозамещенных нуклеозидов **10**, **11** был осуществлен с использованием 1-α-бромсахара **9**, полученного обработкой перацильного производного 2-дезоксидеокси-2-фтор-D-арабинозы **8** HBr/AcOH в хлористом метиле [19]. Конденсация 1-α-бромсахара **9** и триметилсилильного производного 5-азацитозина **3** в 1,2-дихлорэтане при кипячении в течение 20 ч давала смесь β/α-изомеров **10**, **11** в соотношении 16 : 1 с высоким выходом (86 %), которые были выделены в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией на силикагеле. Дебензоилирование соединений **10** и **11** аммиаком в метаноле приводило к 2'-фтордезоксидеоксианалогам **12** и **13** с выходом 75 и 78 % соответственно.



Структура синтезированных фторнуклеозидов **5**, **7**, **10–13** была доказана совокупностью данных ЯМР- и масс-спектрологии и дополнительно для деацелированных нуклеозидов **7**, **12**, **13** – УФ- и КД-спектрологией.

Положение атома фтора подтверждается величиной константы спин-спинового взаимодействия  $^1J_{C_2',F_2}$  (180–190 Гц), наблюдаемой в спектрах ЯМР  $^{13}C$  для фторзамещенных атомов углерода в фуранозном цикле нуклеозидов **5**, **7**, **10–13**. Большие величины геминальных констант спин-спинового взаимодействия  $^2J_{H_2',F_2}$  (48–55 Гц) наблюдаются в спектрах ПМР синтезированных фторпроизводных азацитидина **5**, **7**, **10–13**, что также является характеристичным для определения положения атома фтора. Кроме того, в ПМР-спектре 3'-фтордезоксинуклеозида (**7**) наблюдается сдвиг на 0,91 м.д. в слабое поле сигнала протона при C(3') атоме по сравнению с таковым для 5-азацитидина (**6**), у которого этот сигнал расположен при 4,08–3,98 м.д. В случае 2'-фтордезоксинуклеозидов **12** и **13** резонансное поглощение протонов C(2') атома наблюдается при 4,97 и 5,18 м.д. соответственно и смещение в слабое поле составляет 0,9–1,1 м.д. Наличие атома фтора при C(2') атоме в случае  $\beta$ -аномера **12** приводит к смещению в слабое поле на 0,38 м.д сигнала протона при C(1') и незначительному влиянию на протон C(4') атома по сравнению с 5-азацитидином (**6**), тогда как в случае  $\alpha$ -аномера **13** влияние на протон при C(4') атоме оказывается значительно более сильным, чем на вицинальный H(1') атом; смещение в слабое поле составляет 0,49 и 0,18 м.д. соответственно (экспериментальная часть).

Следует отметить, что в случае 2'-фторарабинозидов **10** и **12** проявляются дальние константы спин-спинового взаимодействия  $^5J_{H_6,F_2}$ , составляющие 1,6 и <1,0 Гц соответственно, что подтверждает присоединение углеводного фрагмента по N(1) атому гетероцикла. Резонансный сигнал протонов NH<sub>2</sub>-группы соединений **6**, **7**, **12** и **13** находится в области 7,53–7,66 м.д. и проявляется в виде дублета с константой  $J_{H^a, H^b}$  от 3,2 до 11,9 Гц, что указывает на некоторую магнитную неэквивалентность атомов водорода NH<sub>2</sub>-группы и также подтверждает нахождение углеводной части при N(1) атоме триазольного кольца. Ранее было показано, что для N(3)-изомеров производных 5-азацитидина сигнал протонов NH<sub>2</sub>-группы в ПМР спектре проявляется в виде двух синглетов в области 8,31–8,46 и 6,94–7,87 м.д. вследствие значительной неэквивалентности протонов, обусловленной влиянием углеводного фрагмента на аминогруппу [13].

Стереохимические особенности  $\alpha/\beta$ -фтордезоксиналогов 5-азацитозина находят свое отражение в КД-спектрах изученных соединений **6**, **7**, **12** и **13**. Форма полос КД-спектров всех фтордезоксиналогов похожа на форму полос 5-азацитидина (**6**), однако амплитуды эффекта Коттона обнаруживают существенные различия и зависят от положения атома фтора. Кроме того, в КД-спектре  $\alpha$ -аномера **13** наблюдается отрицательный эффект Коттона при 240 нм, тогда как в спектрах  $\beta$ -аномеров **6**, **7**, **12** присутствует характерный в таких случаях положительный максимум при 245–250 нм.

Описанный способ получения 2'(3')-фторнуклеозидов 5-азацитозина, основанный на конденсации триметилсилильного производного 5-азацитозина с соответствующими блокированными фторпроизводными сахаров с последующим удалением защитных групп, позволяет осуществить синтез целевых соединений с высоким выходом.

**Экспериментальная часть.** УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 100 (Varian) в воде в диапазоне от 200 до 300 нм. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Avance-500 (Bruker) с рабочей частотой 500 МГц для ЯМР  $^1H$ , 125 МГц для ЯМР  $^{13}C$  и 470 МГц для ЯМР  $^{19}F$ . Химические сдвиги сигналов протонов измеряли относительно ТМС. Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре в составе системы ВЭЖХ Accela и масс-детектора LCQ Fleet с трехмерной квадрупольной ионной ловушкой (Thermo Electron) в условиях ионизации электро-распылением. Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Boethius. КД-спектры получали на спектрополяриметре J-20 (JASCO). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck).

**Общая методика гликозилирования 5-азацитозина с ацетатами 1, 2.** Суспензию 5-азацитозина (0,16 г, 1,428 ммоль) и 0,01 г сульфата аммония в 6 мл гексаметилдисилазана кипятили 10 ч, гомогенный раствор упаривали в вакууме досуха. К остатку 2,4-бис(триметилсиллил)-5-азацитозина **3** добавляли раствор ацетата **1** (или **2**) (1,24 ммоль) в 6 мл безводного хлористого метилена, охлаждали до 0° С и добавляли 0,26 мл (1,438 ммоль) триметилсиллилтрифторметансульфоната. Реакционную смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем разбавляли хлористым метиленом (30 мл) и выливали при перемешивании в охлаж-

денный насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Органический слой и водную фазу экстрагировали хлористым метилом ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические растворы сушили и упаривали в вакууме досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле ( $90 \text{ см}^3$ ), используя для элюции сначала смесь этилацетат–гексан, 1 : 3 (200 мл), затем этилацетат–гексан–метанол, 30 : 90 : 7 (400 мл). Фракции, содержащие продукты реакции **4** (или **5**), объединяли и упаривали досуха.

**4-Амино-1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (4).** Выход 65 %, белая устойчивая пена. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,18 с (1H, H6), 8,08–7,33 м (15H, Vz), 6,79 уш.с (1H,  $\text{NH}^a$ ), 6,07 д (1H, H1',  $J_{1,2}$ , 4,0), 5,99 т (1H, H2'), 5,91 м (1H, H3',  $J_{3,2}$ , 4,0,  $J_{3,4}$ , 5,9), 5,78 уш.с (1H,  $\text{NH}^b$ ), 4,81 дд (1H, H5',  $J_{5,4}$ , 3,0,  $J_{5,5'}$ , 12,0), 4,77 м (1H, H4'), 4,71 дд (1H, H5'',  $J_{5,4}$ , 4,7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,98 (C4), 165,42, 164,63 и 164,53 ( $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$ ), 157,99 (C6), 152,51 (C2), 133,83–128,49 ( $18 \times \text{C}_{\text{аром}}$ ), 91,24 (C1'), 78,75 (C4'), 73,74 (C3'), 70,55 (C2'), 63,62 (C5'). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 557.

**4-Амино-1-(2,5-ди-О-бензоил-3-дезоксидезокси-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (5).** Выход 67 %, белая устойчивая пена. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,08 с (1H, H6), 8,08–7,44 м (10H, Vz), 7,02 уш.с (1H,  $\text{NH}^a$ ), 5,96 д (1H, H1',  $J_{1,2}$ , 4,5), 5,78 уш.с (1H,  $\text{NH}^b$ ), 5,77 м (1H, H2',  $J_{2,F}$ , 10,1), 5,67 дт (1H, H3',  $J_{3,F}$ , 53,1), 4,73 дд (1H, H5',  $J_{5,4}$ , 3,5), 4,69 дм (1H, H4',  $J_{4,F}$ , 20,8), 4,63 дд (1H, H5'',  $J_{5,4}$ , 4,8,  $J_{5,5'}$ , 12,0). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,93 (C4), 165,53 и 164,68 ( $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$ ), 157,62 (C6), 152,66 (C2), 134,04–128,68 ( $12 \times \text{C}_{\text{аром}}$ ), 89,17 (C1'), 88,99 д (C3',  $J_{3,F}$ , 189,6), 79,78 д (C4',  $J_{4,F}$ , 25,4), 73,31 д (C2',  $J_{2,F}$ , 13,3), 63,58 (C5'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: -202,38 м (FC3'). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 455.

**Методика гликозилирования 5-азацитозина с бромидом 9.** Суспензию 0,215 г (1,92 ммоль) 5-азацитозина и 0,01 г сульфата аммония в 8 мл гексаметилдисилазана кипятили 10 ч, гомогенный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток соупаривали с безводным толуолом (10 мл). К остатку 2,4-бис(триметилсилил)-5-азацитозина **3** добавляли раствор бромида **9** [получен из 1,3,5-три-О-бензоил-2-дезоксидезокси-2-фтор-α-D-арабинофуранозида (**8**) (0,7 г, 1,51 ммоль)] в 7,5 мл безводного 1,2-дихлорэтана и кипятили 20 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли хлороформом (30 мл) и выливали при перемешивании в ледяную воду (50 мл). Органический слой и водную фазу экстрагировали хлороформом ( $3 \times 50$  мл). Объединенные органические растворы сушили и упаривали в вакууме досуха до образования устойчивой пены. Остаток хроматографировали на силикагеле ( $100 \text{ см}^3$ ), используя для элюции сначала этилацетат (200 мл), а затем смесь хлороформ–петролейный эфир–метанол, 15 : 7 : 1 (500 мл). Фракции, содержащие продукты реакции **9** и **10**, объединяли и упаривали досуха.

**4-Амино-1-(3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксидезокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (10).** Выход 82 %, белая устойчивая пена. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,30 д (1H, H6,  $J_{6,F}$ , 1,6), 8,08–7,44 м (10H, Vz), 6,53 уш.с (1H,  $\text{NH}^a$ ), 6,37 дд (1H, H1',  $J_{1,2}$ , 2,4;  $J_{1,F}$ , 21,5), 5,87 уш.с (1H,  $\text{NH}^b$ ), 5,62 дд (1H, H3',  $J_{3,F}$ , 16,3), 5,42 дд (1H, H2',  $J_{2,F}$ , 49,7), 4,81 дд (1H, H5'',  $J_{5,4}$ , 5,3,  $J_{5,5'}$ , 12,0), 4,76 дд (1H, H5',  $J_{5,4}$ , 3,6), 4,55 м (1H, H4'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,63 (C4), 165,46 и 164,72 ( $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$ ), 155,87 (C6), 152,25 (C2), 133,91–128,57 ( $12 \times \text{C}_{\text{аром}}$ ), 92,56 д (C2',  $J_{2,F}$ , 190,7), 84,02 д (C1',  $J_{1,F}$ , 16,8), 78,96 (C4'), 76,48 д (C3',  $J_{3,F}$ , 29,6), 63,49 (C5'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: -201,27 м (FC2'). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 455.

**4-Амино-1-(3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксидезокси-2-фтор-α-D-арабинофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (11).** Выход 5 %, белый аморфный порошок. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,46 с (1H, H6), 8,02–7,51 м (12H, Vz,  $\text{NH}_2$ ), 6,11 д (1H, H1',  $J_{1,F}$ , 16,4), 5,79–5,67 м (2H, H2', H3',  $J_{2,F}$ , 50,8;  $J_{3,F}$ , 18,0), 5,22 м (1H, H4'), 4,61 дд (1H, H5',  $J_{5,4}$ , 3,9,  $J_{5,5'}$ , 12,0), 4,55 дд (1H, H5'',  $J_{5,4}$ , 5,4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 166,08 (C4), 165,27 и 164,41 ( $2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$ ), 156,04 (C6), 153,02 (C2), 133,74–128,46 ( $12 \times \text{C}_{\text{аром}}$ ), 97,08 д (C2',  $J_{2,F}$ , 184,3), 90,91 д (C1',  $J_{1,F}$ , 37,1), 83,20 (C4'), 76,32 д (C3',  $J_{3,F}$ , 29,4), 63,48 (C5'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: -186,58 м (FC2'). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 455.

**Общая методика дебензоилирования нуклеозидов 4, 5, 10 и 11.** К суспензии 0,318 ммоль нуклеозида **4** (или **5**, **10**, **11**) в 5 мл абсолютного метанола добавляли 8 мл метанола, насыщенного сухим аммиаком при 0 °С, и перемешивали 7 ч при комнатной температуре. Реакционную

смесь упаривали и соупаривали с абсолютным метанолом ( $2 \times 10$  мл). Остаток хроматографировали на силикагеле ( $50 \text{ см}^3$ ), используя для элюции линейный градиент метанола ( $0 \rightarrow 30$  %,  $v/v$ , 350 мл) в хлороформе. Фракции, содержащие продукт реакции, объединяли, упаривали досуха и остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

**4-амино-1- $\beta$ -D-рибофуранозил-1,3,5-триазин-2(1H)-он (6).** Выход 60 %, белый аморфный порошок, т.пл. 228–230 °С (лит. 231–233 °С, [17]). УФ-спектр ( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 241 (3,94). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,58 с (1H, H6), 7,53 д (2H,  $\text{NH}_2$ ,  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b}$  11,0), 5,66 д (1H, H1',  $J_{1,2}$  3,6), 5,43 д (1H, 2'OH,  $J_{2'\text{OH}, 2'}$  5,0), 5,12 т (1H, 5'OH,  $J_{5'\text{OH}, 5'}$  4,9), 5,04 д (1H, 3'OH,  $J_{3'\text{OH}, 5'}$  5,8), 4,08–3,98 м (2H, H2', H3'), 4,84 м (1H, H4'), 3,68 м (1H, H5'), 3,54 м (1H, H5''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,47 (C4), 155,98 (C6), 152,92 (C2), 88,92 (C1'), 83,93 (C4'), 73,53 (C3'), 68,61 (C2'), 59,78 (C5'). КД спектр ( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda$ , нм ( $[\theta \times 10^{-3}]$ ): 215 (+2,04), 250 (+10,82), 285 (0). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 245.

**4-Амино-1-(3-дезоксидеокси-3-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (7).** Выход 67 %, белый аморфный порошок, т.пл. 237–239 °С. УФ-спектр ( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 241 (3,94). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,49 с (1H, H6), 7,66 д (2H,  $\text{NH}_2$ ,  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b}$  11,9), 5,83 д (1H, 2'OH,  $J_{2'\text{OH}, 2'}$  6,0), 5,79 д (1H, H1',  $J_{1,2}$  7,2), 5,25 т (1H, 5'OH,  $J_{5'\text{OH}, 5'}$  5,1), 4,99 дд (1H, H3',  $J_{3, \text{F}}$  54,3), 4,45 дт (1H, H2',  $J_{2, \text{F}}$  23,4), 4,18 дм (1H, H4',  $J_{4, \text{F}}$  25,3), 3,61–3,60 м (2H, H5', H5''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,46 (C4), 156,61 (C6), 153,06 (C2), 92,22 д (C3',  $J_{3, \text{F}}$  182,7), 87,23 (C1'), 82,88 д (C4',  $J_{4, \text{F}}$  21,8), 71,93 д (C2',  $J_{2, \text{F}}$  15,8), 60,37 д (C5',  $J_{5, \text{F}}$  10,1). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -199,43 м (FC3'). КД спектр ( $\text{MeOH}$ ),  $\lambda$ , нм ( $[\theta \times 10^{-3}]$ ): 215 (0), 250 (+5,59), 280 (0). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 247.

**4-Амино-1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабинофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (12).** Выход 75 %, белый аморфный порошок, т.пл. 204–206 °С. УФ-спектр ( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 241 (3,94). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,31 с (1H, H6,  $J_{6, \text{F}} < 1$ ), 7,63 д (2H,  $\text{NH}_2$ ,  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b}$  3,2), 6,04 дд (1H, H1',  $J_{1,2}$  3,7;  $J_{1, \text{F}}$  17,5), 5,86 д (1H, 3'OH,  $J_{3'\text{OH}, 3'}$  4,8), 5,05 т (1H, 5'OH,  $J_{5'\text{OH}, 5'}$  5,8), 4,97 дм (1H, H2',  $J_{2,3}$  2,3;  $J_{2, \text{F}}$  52,1), 4,18 дм (1H, H3',  $J_{3, \text{F}}$  14,4), 3,79 м (1H, H4'), 3,58 м (1H, H5'), 3,51 м (1H, H5''),  $J_{5, \text{F}}$  12,0). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 165,67 (C4), 155,85 (C6), 152,46 (C2), 94,77 д (C2',  $J_{2, \text{F}}$  190,7), 84,35 (C4'), 83,44 д (C1',  $J_{1, \text{F}}$  16,8), 72,93 д (C3',  $J_{3, \text{F}}$  24,8), 59,95 (C5'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -197,43 м (FC2'). КД спектр ( $\text{MeOH}$ ),  $\lambda$ , нм ( $[\theta \times 10^{-3}]$ ): 215 (+2,15), 245 (+7,54), 285 (0). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 247.

**4-Амино-1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)-1,3,5-триазин-2(1H)-он (13).** Выход 78 %, белый аморфный порошок. УФ-спектр ( $\text{H}_2\text{O}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 241 (3,94). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 8,23 с (1H, H6), 7,61 д (2H,  $\text{NH}_2$ ,  $J_{\text{H}^a, \text{H}^b}$  10,0), 5,84 дд (1H, H1',  $J_{1,2}$  1,5;  $J_{1, \text{F}}$  15,8), 5,77 д (1H, 3'OH,  $J_{3'\text{OH}, 3'}$  4,1), 5,18 дт (1H, H2',  $J_{2, \text{F}}$  50,9), 5,01 т (1H, 5'OH,  $J_{5'\text{OH}, 5'}$  5,6), 4,33 м (1H, H4'), 4,28 дм (1H, H3',  $J_{3, \text{F}}$  19,9), 3,49–3,47 м (2H, H5', H5''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 166,71 (C4), 156,64 (C6), 153,72 (C2), 99,71 д (C2',  $J_{2, \text{F}}$  184,1), 90,57 д (C1',  $J_{1, \text{F}}$  36,2), 88,97 (C4'), 73,89 д (C3',  $J_{3, \text{F}}$  23,5), 61,29 (C5'). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $\text{DMCO-d}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: -186,58 м (FC2'). КД спектр ( $\text{MeOH}$ ),  $\lambda$ , нм ( $[\theta \times 10^{-3}]$ ): 215 (-3,45), 240 (-4,63), 285 (0). Масс-спектр,  $[\text{MH}]^+$ : 247.

## Литература

1. Piskala A., Šorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1964. Vol. 29, N 9. P. 2060–2076.
2. Pliml J., Šorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1964. Vol. 29, N 10. P. 2576–2578.
3. Hanka L.J., Evans J.S., Mason D.J., Dietz A. // Antimicrob Agents Chemother (Bethesda). 1966. N 6. P. 619–624.
4. Šorm F., Vesely J. // Neoplasma. 1964. Vol. 11. P.123–130.
5. Li L.H., Olin E.J., Buskirk H.H., Reineke L.M. // Cancer Res. 1970. Vol. 30, N 11. P. 2760–2769.
6. Von Hoff D.D., Slavik M. // Adv. Pharmacol. Chemother. 1977. Vol. 14. P. 285–326.
7. Christman J. // Oncogene. 2002. Vol. 21, N 35. P. 5483–5495.
8. Griffiths E.A., Gore S.D. // Semin. Hematol. 2008. Vol. 45, N 1. P. 23–30.
9. Fenaux P., Gattermann N., Seymour J.F., Hellström-Lindberg E., Mufti G.J., Dührsen U., Gore S.D., Ramos F., Beyne-Rauzy O., List A., McKenzie D., Backstrom J., Beach C.L. // Br. J. Haematol. 2010. Vol. 149, N 2. P. 244–249.
10. Грицаева С.В., Абдулкадыров К.М., Шухбабаева Д.И., Мартынкевич И.С., Тиранова С.А. // Онкогематология. 2009. №2. С. 28–34.
11. Chan K.K., Giannini D.D., Staroscik J.A., Sadee W. // J. Pharm. Sci. 1979. Vol. 68, N 7. P. 807–812.

12. Rogstad D.K., Herring J.L., Theruvathu J.A., Burdzy A., Perry C.C., Neidigh J.W., Sowers L.C. // *Chem. Res. Toxicol.* 2009. Vol. 22, N 6. P. 1194–1204.
13. Guo G., Li G., Liu D., Yang Q.J., Liu Y., Jing Y.K., Zhao L.X. // *Molecules.* 2008. Vol. 13, N 7. P. 1487–1500.
14. Krečmerová M., Otmar M. // *Future Med. Chem.* 2012. Vol. 4, N 8. P. 991–1005.
15. Clouser C.L., Chauhan J., Bess M.A., van Oploo J.L., Zhou D., Dimick-Gray S., Mansky L.M., Patterson S.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, N 21. P. 6642–6646.
16. Niedballa U., Vorbruggen H. // *J. Org. Chem.* 1974. Vol. 39, N 25. P. 3672–3674.
17. Winkley M.W., Robins R.K. // *J. Org. Chem.* 1970. Vol. 35, N 2. P. 491–495.
18. Mikhailopulo I.A., Poopeiko N.E., Pricota T.I., Sivets G.G., Kvasyuk E.I., Balzarini J., De Clercq E. // *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34, N 7. P. 2195–2202.
19. Tann C.H., Brodfuehrer P.R., Brundidge S.P., Sapino C.Jr., Howell H.G. // *J. Org. Chem.* 1985. Vol. 50, N 19. P. 3644–3647.

*T.S. BOZHOK, E.N. KALINICHENKO*

## SYNTHESIS OF 5-AZACYTIDINE FLUORINATED ANALOGUES

### Summary

Synthesis of new 2'(3')-fluorinated analogues of 5-azacitidine has been performed by condensation of silylated 5-azacitidine with blocked fluorodeoxy pentofuranosides. Deblocking of intermediate nucleosides produced target 2'-desoxy-2'-fluor-5-azacitidine and 3'-desoxy-3'-fluor-5-azacitidine in high yields. Structure of synthesized compounds has been proved by spectral methods.