



УДК 577.113.3

НОВАЯ СХЕМА СИНТЕЗА ФОСФОНАТНЫХ АНАЛОГОВ
5'-НУКЛЕОТИДОВИадюкова Н. Ш., Картейский М. Я., Колобушкина Л. И.,
Михайлов С. Н.

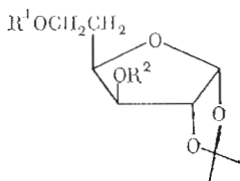
Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Постоянный интерес к фосфонатным аналогам природных эфиров фосфорной кислоты обусловлен рядом уникальных свойств этих соединений. Замена фрагмента Р—О—С в субстратах на фрагмент Р—СН₂—С приводит к интересному классу эффективных ингибиторов ферментов, субстратами которых служат эфиры фосфорной кислоты и ее производных [1]. К настоящему времени синтезированы фосфонатные аналоги 5'- и 3'-нуклеотидов [1-5]. Синтез некоторых фосфонатных аналогов 5'-нуклеотидов был осуществлен с помощью реакции Виттига из 5'-альдегидных производных нуклеозидов [2].

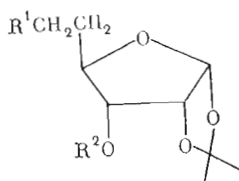
В настоящей работе предлагается общий метод синтеза 5'-дезоксипропилен-5'-фосфонометилнуклеозидов, основанный на получении по реакции Арбузова фосфонатсодержащего углеводного компонента и последующем гликозилировании гетероциклического основания.

Исходным соединением в этой схеме служит 5-дезоксипропилен- α -D-ксилоксифураноза (I) [6], легко получаемая в больших количествах (0,1-0,5 кг) из D-глюкозы. После превращения в соединение (II) было осуществлено обращение конфигурации при С-3 стандартным методом [7] с образованием 5-дезоксипропилен- β -D-трифенил- α -D-рибогексофуранозы (III). При этом наблюдаются изменения констант спин-спинового взаимодействия в ПМР-спектрах: для ксилопроизводных $J_{2,3}=0$, а для их С-3-эпимеров $J_{2,3}=5$ Гц. Последовательное бензоилирование и детритилирование привели к ацетониду (V), бромировании которого смесью CBr₄-Ph₃P в диметилформамиде [8] получили бромид (VI). Реакцией Арбузова (кипячением бромида (VI) с (EtO)₃P) синтезировали фосфонат (VII), в ПМР-спектре которого наблюдаются сигналы протонов защитных групп, а также группы Р—СН₂—СН₂ в области 2,4-1,7 м. д. Ацетониз фосфоната (VII) привел к смеси α - и β -аномеров (VIII) в соотношении 1:2.

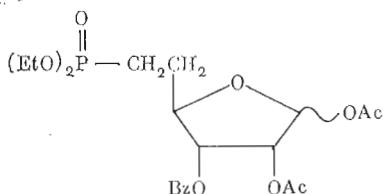
Использование CF₃SO₂OSiMe₃ в качестве катализатора в реакции гликозилирования бистриметилсилил урацила приводило к нуклеотиду (IX) (30-50%) и N¹-этилурацилу (35%). Поэтому гликозилирование триметилсилилпроизводных урацила и N⁶-бензоиладенина проводили в присутствии SnCl₄ [9] с образованием защищенных нуклеотидов (IX) и (X) с выходом >80%. ПМР-спектр соединения (IX): δ^{CDCl_3} 8,04-7,41 м (5H, Vz); 7,37д (1H, $J_{6,5}$ 8 Гц; 6-H); 5,97д (1H, $J_{1',2'}$ 4,8 Гц; 1'-H); 5,77д (1H, $J_{5,6}$ 8 Гц; 5-H); 5,47дд (1H, $J_{2',1'}$ 4,8 Гц, $J_{2',3'}$ 6 Гц, 2'-H); 5,39дд (1H, $J_{3',2'}$ 6 Гц; $J_{3',4'}$ 5 Гц; 3'-H); 4,25м (1H; 4'-H); 4,11дк (4H, J_{CH-Si} 7 Гц; J_{Si-P} 8 Гц; POCH₂CH₃); 2,25-1,81м (4H; Р—СН₂—СН₂); 2,01с (3H, Ac); 1,32дт (6H, J_{Si-Si} 7 Гц; POCH₂CH₃). Этильные группы селективно удаляли обработкой Me₃SiBr в дихлорэтаноле [10]. Полученные производные (XI) и (XII) могут быть использованы для синтеза олигонуклеотидов. В ПМР-спектрах фосфонатов (XI) и (XII) отсутствуют сигналы протонов этильных групп и наблюдаются сигналы протонов бензоильной и ацетильной защитных групп. После удаления этих групп раствором аммиака в метаноле получили фосфонаты (XIII) и (XIV); их УФ-спектры идентичны спектрам UMP и AMP, что подтверждает место гликозилирования. ПМР-спектр фосфоната (XIV): δ^{D_2O} 8,02с (1H, 2-H); 8,12с (1H, 8-H); 5,90д (1H, $J_{1',2'}$



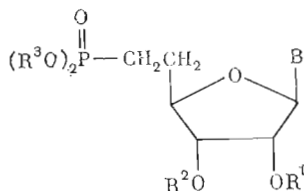
(I) $R^1=R^2=H$
 (II) $R^1=Tr; R^2=H$



(III) $R^1=OTr; R^2=H$
 (IV) $R^1=OTr; R^2=Bz$
 (V) $R^1=OH; R^2=Bz$
 (VI) $R^1=Br; R^2=Bz$
 (VII) $R^1=P(OEt)_2;$



(VIII)



(IX) $B=Ura; R^1=Ac; R^2=Bz, R^3=Et$
 (X) $B=Ade; R^1=Ac; R^2=Bz; R^3=Et$
 (XI) $B=Ura; R^1=Ac; R^2=Bz; R^3=H$
 (XII) $B=Ade; R^1=Ac; R^2=Bz; R^3=H$
 (XIII) $B=Ura; R^1=R^2=R^3=H$
 (XIV) $B=Ade; R^1=R^2=R^3=H$

5 Гц; 1'-H); 4,5—4,0м (3H, 2'-H, 3'-H, 4'-H); 2,1—1,5м (4H, P—CH₂—CH₂).

Следует отметить, что все стадии предлагаемой схемы протекают с высокими выходами (78—95%), что позволяет проводить 2—3 стадии без выделения.

Разработанная нами схема синтеза фосфонатных аналогов 5'-нуклеотидов удобна для препаративного получения соединений этого ряда и в силу своей универсальности обладает очевидными преимуществами перед известными способами синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engel R. // Chem. Rev. 1977. V. 77. № 3. P. 349—367.
2. Jones G. H., Moffatt J. G. // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 19. P. 5337, 5338.
3. Hampton A., Kappler F., Perini F. // Bioorgan. Chemistry. 1976. V. 5. № 1. P. 31—35.
4. Abbrecht H. P., Jones G. H., Moffatt J. G. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 1. P. 79—85.
5. Mazur A., Tropp B. E., Engel R. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 20. P. 3949—3956.
6. Gramera R. E., Ingle T. R., Whistler R. L. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. № 6. P. 2074—2075.
7. Струвенс Дж. Д. // Методы исследования углеводов. М.: Мир, 1975. С. 102.
8. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 14. P. 2289—2299.
9. Vorbrüggen H. // Nucleoside Analogues Chemistry, Biology and Medical Application. NATO Adv. Study Inst. N. Y.—L.: Plenum Press. 1980. V. 26. Ser. A. P. 35—69.
10. Morita T., Okamoto Y., Sakurai H. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1978. V. 51. № 7. P. 2169, 2170.

Поступило в редакцию 9.XII.1986

A NEW SYNTHETIC ROUTE TO PHOSPHONATE ANALOGUES OF 5'-NUCLEOTIDES

PADYUKOVA N. Sh., KARPEISKY M. Ya., KOLOBUSHKINA L. I., MIKHAILOV S. N.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Isosteric phosphonic acid analogues of 5'-nucleotides have been synthesised starting with *D*-glucose which was converted via a series of reactions to 3-*O*-benzoyl-6-bromo-5,6-dideoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -*D*-ribo-hexofuranose. The latter upon the Arbuzov reaction with $(EtO)_3P$ gave the phosphonate derivative, which was converted to the desired phosphonate analogues of 5'-nucleotides by acetylation and coupling with trimethylsilyl derivatives of nucleic bases followed by deblocking.