



УДК 547.857.7'421.057

РЕГИОСПЕЦИФИЧНОСТЬ СИЛИЛЬНОГО МЕТОДА
ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ.
УДОБНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 9- И
3-ЗАМЕЩЕННЫХ АДЕНИНОВ

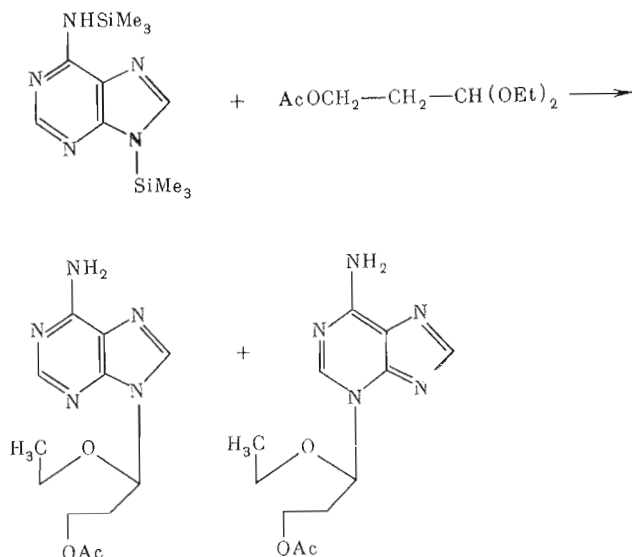
Яворский А.Э.*, Кочеткова С.В., Смирнов И.П.,
Щавелева И.Л., Цилевич Т.Л., Готтих Б.П.,
Флорентьев В.Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;

* Киевский государственный университет им. Т. Г. Шевченко

Силильный метод гликозилирования нуклеиновых оснований, предложенный более 10 лет назад [1], широко и успешно используется для синтеза пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов. Однако применительно к аденозину и его аналогам этот метод далеко не всегда приводит к удовлетворительным результатам, что связано с необходимостью предварительной защиты аминогруппы аденина (при использовании незащищенного гетероцикла обычно удается получить нуклеозид лишь с низким выходом [2]), а также с тем, что почти всегда получается смесь 3- и 9-изомеров, причем часто с преобладанием неприродного региоизомера [3]. Заманчиво было бы иметь методы, позволяющие селективно вводить заместители в положение 3 или 9 незащищенного аденина. Решению этой задачи посвящена настоящая работа.

Систематическое исследование влияния условий реакции на выход продуктов и соотношение изомеров было проведено на примере взаимодействия силильного производного аденина и диэтилацетата 3-ацетоксипропионового альдегида.



Результаты исследования приведены в таблице.

Силильное производное аденина получали кипячением суспензии аденина (1 ммоль) в гексаметилдисилазане (2 мл) в присутствии сульфата аммония (20 мг) до растворения основания (~8 ч). Конденсацию про-

**Зависимость выходов 3- и 9-(ацетокси-4-оксагекс-3-ил)аденина
от условий проведения реакции ***

Метод	Катализатор	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход, %	
					9-изомер	3-изомер
А	SnCl ₄	CH ₂ ClCH ₂ Cl	84	4	36	6
А	Me ₃ Si-трифлат ^{2*}	CH ₃ CN	30	48	—	60-75
А	SnCl ₄	»	30	48	20	25
Б	SnCl ₄	»	82	1.25	21	18
Б	SnCl ₄	»	82	4	41	9
Б	SnCl ₄	»	30	48	10	29
Б	Me ₃ SiCl+CF ₃ SO ₃ H ^{3*}	»	30	48	20	4
Б	»	»	82	1.25	50-66	8-16
Б	»	»	82	4	46	16

* Молярное соотношение аденина — алкилирующий реагент — катализатор 1 : 1 : 1,2. ^{2*} Триметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты. ^{3*} Эквивалентные количества триметилхлоридана и трифторметансульфокислоты.

водили в двух вариантах: а) избыток гексаметилдисилазана тщательно упаривали в вакууме, остаток растворяли в 2 мл растворителя (см. таблицу), к полученному раствору добавляли алкилирующий реагент и катализатор; б) непосредственно к раствору сильильного производного в гексаметилдисилазана добавляли растворитель (2 мл), алкилирующей реагент и катализатор.

Строение полученных соединений доказывали УФ- и ¹H-ЯМР-спектрами. 9-(1-Ацетокси-4-оксагекс-3-ил)аденин — ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 8,29 с (1H, 2-CH), 7,93 с (1H, 8-CH), 6,07 с (2H, NH₂), 5,85 дд (1H, J 5,4 и 7,2 Гц, 3'-CH), 4,19 т (2H, J 7 Гц, 1'-CH₂), 3,47 м (2H, 5'-CH₂), 2,39 м (2H, 2'-CH₂), 2,01 с (3H, CH₃CO), 1,16 т (3H, J 7 Гц, 6'-CH₃); УФ-спектр, λ_{max}, нм (ε): pH — 256 (14 200), pH 7 — 259 (15 300), pH 13 — 259 (15 100). 3-(1-Ацетокси-4-оксагекс-3-ил)аденин — ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ, м.д.: 8,46 с (1H, 2-CH), 8,03 с (1H, 8-CH), 6,17 с (2H, NH₂), 5,55 т (1H, J 6,7 Гц, 3-CH), 4,04 м (2H, 1'-CH₂), 3,65 к (2H, J 7 Гц, 5'-CH₂), 2,29 м (2H, 2'-CH₂), 2,00 с (3H, CH₃CO), 1,28 т (3H, J 7 Гц, 6'-CH₃); УФ-спектр, λ_{max}, нм (ε): pH 1 — 271 (12 800), pH 7 — 268 (9040), pH 13 — 268 (9300).

Как видно из таблицы, предварительное удаление гексаметилдисилазана и проведение реакции при низких температурах позволяет получить 3-изомер с выходами 60–70%. С другой стороны, наличие в реакционной смеси гексаметилдисилазана и повышение температуры приводят к существенному преобладанию 9-изомера (выход 55–65%).

Таким образом, меняя условия реакции, можно с хорошим выходом получать 3- или 9-замещенные аденины. Особое достоинство предлагаемого метода заключается в использовании незащищенного аденина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Niedballa U., Vorbrüggen H. // J. Org. Chem. 1974, V. 39, № 25, P. 3654–3660.
2. Itoh T., Mizuno Y. // Heterocycles. 1976, V. 4, № 11, P. 1858–1861.
3. Barascut J. L., Couret I., Imbach J. L. // J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides. 1979, V. 6, № 6, P. 477–496.

Поступило в редакцию
16.1.1987

**REGIOSELECTIVITY OF SILYL METHOD OF NUCLEIC BASES
GLYCOSYLATION: A CONVENIENT METHOD OF SYNTHESIS
OF 9- AND 3-SUBSTITUTED ADENINES**

YAVORSKY A. E., KOCHETKOVA S. V., SMIRNOV I. P., STSHAVELEVA I. L.,
TSILEVICH T. L., GOTTIKH B. P., FLORENTIEV V. L.

*Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;
T. G. Shevchenko Kiev State University

Dependence of the yield of 9- and 3-(1-acetoxy-4-oxahex-3-yl)-adenine on reaction conditions has been studied. On this basis, methods of selective preparation of 9- or 3-substituted adenines were elaborated.