



УДК 547.854.4'455.5'211.057

© 1990 г.

С. Н. Михайлов, М. В. Фомицева

ОДНОЗНАЧНЫЙ СИНТЕЗ 1-(3'-С-МЕТИЛ- β -D-ЭРИТРО-ПЕНТОФУРАНОЗИЛ) УРАЦИЛА
(3'-С-МЕТИЛ-2'-ДЕЗОКСИУРИДИНА)Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта
АН СССР, Москва

Осуществлен однозначный синтез 3'-С-метил-2'-дезоксинуридин с *D-эритро*-конфигурацией. Стратегия синтеза заключается в получении 3',5'-ди-О-защищенных 3'-С-метилуридинов с последующим радикальным восстановлением их фенокситиокарбонильных производных и деблокированием. Для блокирования третичной 3'-гидроксильной группы в первой схеме использовали бензильную, а во второй — тетрагидропиранильную группы. Первичную 5'-гидроксильную группу в обеих схемах защищали с помощью бензоильной группы.

В целенаправленном поиске веществ с антиретровирусной активностью особое место занимают работы по синтезу 3'-замещенных 2'-дезоксинуклеозидов. Ингибирование репликации вирусов связано с 5'-трифосфорилированием этих соединений в клетке и терминированием синтеза вирусной ДНК.

Ранее было показано, что 5'-трифосфат 1-(3'-С-метил- β -D-рибофуранозил)урацила является эффективным терминатором синтеза РНК, катализируемого РНК-полимеразой *E. coli*, и может быть использован для секвенирования нуклеиновых кислот [1]. В связи с этим представляет интерес разработка методов синтеза 3'-С-метил-2'-дезоксинуклеозидов.

В серии работ [2—4] сообщалось о получении 3'-С-метил-2'-дезоксинуридина с *D-эритро*-конфигурацией конденсацией 2'-О-тозил-5'-О-третилуридина с большим избытком MeMgI в тетрагидрофуране с последующим деблокированием. При этом в первой публикации сообщалось, что продуктами реакции являются 3'-С-метил-5'-О-третил-2'-дезоксинуридины с *D-эритро*- и *D-трео*-конфигурацией в соотношении 55 : 45. В последующих сообщениях [3, 4] утверждалось, что образуется только *эритро*-нуклеозид. Эти данные противоречат результатам работ [5, 6] по аналогичным стереоспецифическим реакциям 2'-О-тозиладенозина и его производных, на что указано в обзоре [7]. В работе [8] была пересмотрена конфигурация 3'-С-метил-2'-дезоксинуридина с *D-эритро*- на *D-трео*. Кроме того, был осуществлен однозначный синтез 1-(3'-С-метил- β -D-трео-пентафуранозил)тимина присоединением металлоорганического реагента к 5'-О-третил-3'-кетотимидину [9]. Таким образом, до настоящего времени 2'-дезоксид-*D-эритро*-пентофуранозилнуклеозиды не были получены.

Из анализа литературных данных [7] был сделан вывод, что синтез этих соединений целесообразнее проводить по следующей схеме: производные 3-С-метил-D-рибозы \rightarrow 3'-С-метилрибонуклеозиды \rightarrow 2'-дезоксипроизводные. Однако и в этом случае, как будет видно из дальнейшего обсуждения, имеется ряд трудностей, связанных с блокированием третичной гидроксильной группы. Ранее был разработан общий метод синтеза 3'-С-метилрибонуклеозидов, исходя из D-глюкозы [10, 11]. Планируе-

Сокращения: DBU — 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, Thr — тетрагидропиранил.

мый синтез состоит в получении 3',5'-ди-О-защищенных производных со свободной 2'-гидроксильной группой с последующим ее восстановлением. Известно, что конденсация рибонуклеозидов с 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисулфонатом в пиридине протекает в течение нескольких часов при 20° С с образованием 3',5'-О-производных с высоким выходом [12, 13]. При взаимодействии 3'-С-метилуридина с тем же реагентом образовывалось, по данным ТСХ, только 5'-монопроизводное, которое не превращалось в циклический продукт даже при кипячении в присутствии 4-диметиламинопиридина. Пониженная реакционная способность третичной 3'-гидроксильной группы в родственных соединениях отмечалась ранее [14].

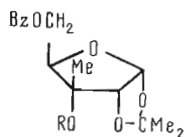
В настоящей работе разработаны две схемы синтеза 3'-С-метил-2'-дезоксинуридина, в которых для защиты 3'-гидроксильной группы использованы бензильная и тетрагидропиранильная группы. Введение бензильной группы было осуществлено на уровне моносахаридных производных. Известное соединение (I) [15] превращено стандартным методом в смесь аномеров (II), которые были разделены хроматографией на силикагеле. Дальнейшая конденсация с бис-триметилсилилурацилом по методу Форбрюггена [16] приводила с высоким выходом к нуклеозиду (III). Селективное удаление ацетильной группы осуществляли обработкой триэтиламинном в метаноле, при этом наряду с целевым продуктом (IV) образовывались и другие частично защищенные нуклеозиды.

Для подтверждения структуры нуклеозид (IV) был превращен в тозилат (V) и далее в ангидронуклеозид (VI). Образование ангидроцикла было осуществлено с помощью 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в хлористом метиле [17].

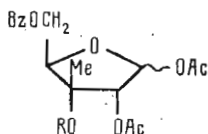
Переход от рибо- к 2'-дезоксириборяду был осуществлен через фенокси-тиокарбонильное производное (VII) [13], радикальное восстановление которого протекало с невысоким выходом. Наряду с образованием целевого продукта (VIII) получалось также гидроксисоединение (IV) и ряд других продуктов, структура которых не была однозначно доказана. Обработка нуклеозид (VIII) аммиаком в метаноле приводила к соединению (IX).

Низкие выходы на стадиях восстановления и деблокирования обусловили необходимость разработки альтернативной схемы получения 3'-С-метил-2'-дезоксинуклеозидов с использованием тетрагидропиранильной защитной группы, введение которой было осуществлено на уровне нуклеозидных производных. Для этого были разработаны методы получения 2'-О-ацетил-5'-О-бензоил-3'-С-метилуридина. Кислотный гидролиз ацетонида (X) [10] с последующей обработкой уксусным ангидридом в пиридине приводил к смеси аномеров (XI). Дальнейшая конденсация с бис-триметилсилилурацилом наряду с искомым продуктом (XII) неожиданно давала ангидронуклеозид (XIII). Его образование в этих условиях, возможно, объясняется тем, что под действием кислоты Льюиса производные 2,2'-ангидро-1-(3',5'-ди-О-бензоил-β-D-арабинофуранозил)урацила превращаются в 3'(2'),5'-ди-О-бензоилуридины [18]. Обнаруженное нами превращение является обратной реакцией.

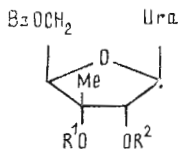
Структура соединений (XII) и (XIII) была подтверждена встречным синтезом. Обработка бензоата (XIV) [10] уксусным ангидридом в пиридине приводила с высоким выходом к нуклеозиду (XII), в этих условиях происходит ацелирование только вторичной гидроксильной группы без затрагивания третичной. Аналогично протекает и тозилирование с образованием 2'-производного (XV), дальнейшая циклизация в присутствии DBU давала ангидронуклеозид (XVI). Щелочной гидролиз соединений (XIII) и (XVI) приводил с высоким выходом к нуклеозиду (XVII).



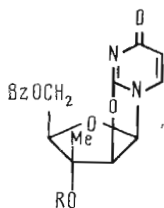
(I) R = Bzl; (X) R = H



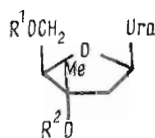
(II) R = Bzl; (XI) R = H



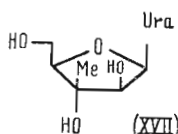
(III) R¹ = Bzl, R² = Ac; (IV) R¹ = Bzl, R² = H; (V) R¹ = Bzl, R² = Tos; (VII) R¹ = Bzl, R² = C(S)OPh; (XII) R¹ = H, R² = Ac; (XIV) R¹ = R² = H; (XV) R¹ = H, R² = Tos; (XVIII) R¹ = Thp, R² = Ac; (XIX) R¹ = Thp, R² = H; (XX) R¹ = Thp, R² = C(S)OPh



(VI) R = Bzl; (XIII) R = Ac; (XVI) R = H



(VIII) R¹ = Bz, R² = Bzl; (IX) R¹ = H, R² = Bzl; (XXI) R¹ = Bz, R² = Thp; (XXII) R¹ = Bz, R² = H; (XXIII) R¹ = R² = H



Обработкой соединения (XII) 2,3-дигидропираном в присутствии *n*-толуолсульфокислоты в диоксане получали защищенное производное (XVIII), селективное дезацетилирование которого давало нуклеозид (XIX) с хорошим выходом. Полученные диастереомеры на этой стадии были разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и для дальнейших превращений использовали диастереомер с меньшей хроматографической подвижностью. В данном случае восстановление фенокситиокарбонильного производного (XX) протекало без заметного образования побочных продуктов. Выход нуклеозида (XXI) составил 83%. После удаления тетрагидропиранильной группы кислотным гидролизом получали с хорошим выходом 5'-O-бензоат (XXII). Это же соединение было получено с низким выходом при кипячении бензильного производного (VIII) в спирте в присутствии формиата аммония и 10% палладия на угле [19]. Дальнейшее дебензоилирование действием аммиака в метаноле приводило к нуклеозиду (XXIII).

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ПМР-спектров. Введение бензоильной, ацетильной, тозилльной групп, а также образование 2,2'-ангидроцикла сопровождаются заметным слаболопальным сдвигом сигналов соседних протонов углеводного остатка. Для производных 3'-С-метилуридина характерны большие величины КССВ: $J_{1',2'}$ = 6,0—8,0 Гц. В случае 2,2'-ангидропроизводных и нуклеозида (XVII) эти величины меньше.

Значительное снижение хроматографической подвижности и отсутствие сигналов NH-протонов в ПМР-спектрах свидетельствуют о переходе от 2'-O-тозилатов к ангидронуклеозидам. Отличительная черта 3'-С-метил-2'-дезоксуридина и его производных — выраженная диастереотопность сигналов 2'-а- и 2'-б-протонов в спектрах ПМР, причем КССВ $J_{1',2'}$ и $J_{1',2'b}$ существенно отличаются от констант в случае β -D-прео-пентофуранозилнуклеозидов [8].

Экспериментальная часть

В работе использовали α, α' -азо-бис-изобутиронитрил, 1,3-дихлор-1-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан, DBU (Fluka), фенокситиокарбонилхлорид (Aldrich).

УФ-спектры снимали в воде на приборе Specord UV VIS (ГДР). Спектры ПМР измеряли на спектрометре Varian XL-100 (США) с рабочей частотой 100 МГц при концентрации образцов $\sim 5 \cdot 10^{-2}$ М и температуре 35° С. Химические сдвиги протонов (δ) приведены относительно внутреннего стандарта Me_4Si для растворов в CDCl_3 и $\text{DMSO}-d_6$, для растворов в D_2O измерения проводили с внутренним стандартом *трет*-бутанолом и пересчитывали относительно Me_4Si , принимая химический сдвиг *трет*-бутанола относительно Me_4Si равным 1,27 м. д. Величины $K_{\text{ССВ}}$ измерены в герцах. Температуры плавления определены на приборе ТП (СССР) и не исправлены. Препаративную хроматографию проводили на силикагеле L-40-100 (ЧССР), ТСХ — на пластинках Silufol UV₂₅₄ (ЧССР) в системах CHCl_3 (А); CHCl_3 — EtOH , 98 : 2 (Б); CHCl_3 — EtOH , 95 : 5 (В); CHCl_3 — EtOH , 9 : 1 (Г).

Кристаллические соединения дают удовлетворительный элементный анализ С, Н, N, отличающийся от вычисленного не более чем на 0,5%.

1,2-Ди-О-ацетил-3-О-бензил-5-О-бензоил-3-С-метил- α - и β -D-рибофураноза (II). Раствор 2,6 г (6,5 ммоль) 1,2-О-изопропилиден-3-О-бензил-5-О-бензоил-3-С-метил- α -D-рибофуранозы (I) [15] в 30 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 15 мин при 20° С, упаривали в вакууме досуха, остаток упаривали с толуолом (4 × 20 мл) и с сухим пиридином (2 × 10 мл). К остатку добавляли 15 мл сухого пиридина и 10 мл уксусного ангидрида и раствор оставляли на 16 ч при 20° С. К раствору при охлаждении до 0° С добавляли 10 мл метанола, через 20 мин при 20° С упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 100 мл хлороформа и 20 мл воды, органический слой отделяли и последовательно промывали 20 мл 10% NaHCO_3 и 20 мл воды, сушили Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат упаривали досуха, упаривали с толуолом (2 × 20 мл) и остаток хроматографировали на колонке со 100 г силикагеля в системе А. Первым элюировался β -аномер. Выход 1,8 г (63%) (сироп, кристаллизующийся при стоянии). Т. пл. 98—99° С. R_f 0,27 (А). ПМР-спектр в CDCl_3 : 8,05—7,28м (5H, Bz), 7,23ус (5H, PhCH_2), 6,11д (1H, $J_{1,2}$ 1,5, H1), 5,22д (1H, $J_{2,1}$ 1,5, H2), 4,65—4,28м (5H, PhCH_2 , H4, H5a и H5б), 2,14с (6H, Ac), 1,58с (3H, C3-Me).

Вторым элюировали α -аномер. Выход 0,8 г (28%) (сироп). R_f 0,19 (А). ПМР-спектр в CDCl_3 : 8,05—7,28м (5H, Bz), 7,25ус (5H, PhCH_2), 6,39д (1H, $J_{1,2}$ 4,5, H1), 5,25д (1H, $J_{2,1}$ 4,5, H2), 4,68—4,30м (5H, PhCH_2 , H4, H5a и H5б), 2,10с (3H, Ac), 2,08с (3H, Ac), 1,52с (3H, C3-Me).

1-(2'-О-Ацетил-3'-О-бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил- β -D-рибофуранозил)-урацил (III). Смесь 0,56 г (5 ммоль) урацила, 5 мл сухого пиридина и 5 мл гексаметилдисилазана кипятили без доступа влаги воздуха до полного растворения (~ 3 ч), упаривали в вакууме досуха и упаривали с толуолом (2 × 20 мл). К остатку добавляли раствор 1,6 г (3,62 ммоль) соединения (II) в 30 мл сухого 1,2-дихлорэтана и 5 мл 1 М раствора $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OSiMe}_3$ в 1,2-дихлорэтаноле. Раствор выдерживали 16 ч при 20°, добавляли 10 мл 10% NaHCO_3 и 50 мл хлороформа, перемешивали смесь 20 мин при 20°С, органический слой отделяли, промывали 20 мл воды и сушили Na_2SO_4 . Фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля в системе А. Выход 1,5 г (84%) (сироп). ПМР-спектр в CDCl_3 : 9,28ус (1H, NH), 8,06—7,28м (5H, Bz), 7,44д (1H, $J_{6,5}$ 8,0, H6), 7,29ус (5H, PhCH_2), 6,17д (1H, $J_{1',2'}$ 6,5, H1'), 5,48д (1H, $J_{5',6}$ 8,0, $J_{5',\text{NH}}$ 1,5, H5), 5,36 д (1H, $J_{2',1'}$ 6,5, H2'), 4,70—4,33м (5H, PhCH_2 , H4', H5'a и H5'б), 2,10с (3H, Ac), 1,50с (3H, C3'-Me).

1-(3'-О-Бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил- β -D-рибофуранозил)урацил (IV), 1-(2'-О-ацетил-3'-О-бензил-3'-С-метил- β -D-рибофуранозил)урацил и 1-(3'-О-бензил-3'-С-метил- β -D-рибофуранозил)урацил. Раствор 1,3 г (2,6 ммоль) соединения (III) в смеси 50 мл метанола и 5 мл триэтиламина выдержива-

ли 16 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля. Колонку промывали системой А и элюировали системой Б. Выход соединения (IV) 0,7 г (59%) (сироп). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,47ус (1H, NH), 8,03—7,40м (5H, Vz), 7,36д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 7,30м (5H, PhCH₂), 5,97д (1H, J_{1',2'} 7,5, H1'), 5,45дд (1H, J_{5,6} 8,0, J_{5,NH} 1,5, H5), 4,70—4,26м (5H, PhCH₂, H4', H5'a, H5'б), 4,00дд (1H, J_{2',1'} 7,5, J_{2',OH} 9,0, H2'), 3,12д (1H, J_{OH,2'} 9,0, O2'-H), 1,55с (3H, C3'-Me).

Дальнейшая элюция системой Б приводила к 1-(2'-О-ацетил-3'-О-бензил-3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)урацилу. Выход 0,2 г (14%) (порошок). Т. пл. 227—228° С. ПМР-спектр в CDCl₃: 8,05ус (1H, NH), 7,64д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 7,29ус (5H, PhCH₂), 6,00д (1H, J_{1',2'} 8,0, H1'), 5,67дд (1H, J_{5,6} 8,0, J_{5,NH} 2,0, H5), 5,53д (1H, J_{2',1'} 8,0, H2'), 4,65д (1H, J —12,0, PhCH₂), 4,50д (1H, J —12,0, PhCH₂), 4,20—3,70м (3H, H4', H5'a и H5'б), 2,10с (3H, Ac), 1,53с (3H, C3'-Me).

Дальнейшая элюция системой В приводила к 1-(3'-О-бензил-3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)урацилу. Выход 0,15 г (16%). Т. пл. 252—253° С (спирт). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,20ус (1H, NH), 7,99д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 7,30м (5H, PhCH₂), 5,96д (1H, J_{1',2'} 8,0, H1'), 5,64д (1H, J_{5,6} 8,0, H5), 5,37д (1H, J_{OH,2'} 7,0, O2'-H, обменивается при добавлении D₂O), 5,17т (1H, J_{CH,5'a} = J_{OH,5'б} = 3,7, O5'-H, обменивается при добавлении D₂O), 4,66д (1H, J —12,0, PhCH₂), 4,52д (1H, J —12,0, PhCH₂), 4,06м (1H, H4'), 3,95дд (1H, J_{2',1'} 8,0, J_{2',OH} 7,0, H2', превращается при добавлении D₂O в дублет с J 8,0), 3,59м (2H, H5'a и H5'б), 1,40с (3H, C3'-Me).

1-(3'-О-Бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-2'-О-тозил-β-D-рибофуранозил)урацил (V). К раствору 0,7 г (1,55 ммоль) соединения (IV) в 10 мл сухого пиридина добавляли 0,59 г (3,1 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и раствор оставляли на 16 ч при 20° С. К смеси добавляли 1 мл метанола, перемешивали 1 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха, к остатку добавляли 50 мл хлороформа и 20 мл воды. Органический слой отделяли, промывали последовательно 10 мл 10% NaHCO₃, 10 мл воды и сушили Na₂SO₄. Фильтрат упаривали, остаток упаривали с толуолом (2 × 10 мл) и хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля в системе Б. Выход 0,75 г (79%) (пена). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,71ус (1H, NH), 8,05—7,10м (14H, Vz, PhCH₂, MePh), 7,06д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 6,12д (1H, J_{1',2'} 8,0, H1'), 5,26дд (1H, J_{5,6} 8,0, J_{5,NH} 1,5, H5), 5,12д (1H, J_{2',1'} 8,0, H2'), 4,79д (1H, J —11,5, PhCH₂), 4,60д (1H, J —11,5, PhCH₂), 4,69—4,30м (3H, H4', H5'a и H5'б), 2,37с (3H, MePh), 1,62с (3H, C3'-Me).

2,2'-Ангидро-1-(3'-О-бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-β-D-арабинофуранозил)урацил (VI). Раствор 0,7 г (1,15 ммоль) соединения (V) в 10 мл хлористого метилена и 0,75 мл (5 ммоль) DBU выдерживали 2 сут при 20° С, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля в системе В. Выход 0,3 г (61%). Т. пл. 203—204° С. ПМР-спектр в CDCl₃: 7,97—7,33м (5H, Vz), 7,28д (1H, J_{6,5} 7,5, H6), 7,27ус (5H, PhCH₂), 6,08д (1H, J_{1',2'} 5,3, H1'), 6,03д (1H, J_{5,6} 7,5, H5), 5,06д (1H, J_{2',1'} 5,3, H2'), 4,67дд (1H, J_{4',5'a} 5,0, J_{4',5'б} 8,5, H4'), 4,56с (2H, PhCH₂), 4,28дд (1H, J_{5'a,4'} 5,0, J_{5'a,5'б} —11,5, H5'a), 4,08д (1H, J_{5'б,4'} 8,5, J_{5'б,5'a} —11,5, H5'б), 1,55с (3H, C3'-Me).

1-(3'-О-Бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-2'-О-фенокситиокарбонил-β-D-рибофуранозил)урацил (VII). К раствору 0,65 г (1,44 ммоль) соединения (IV) и 366 мг (3 ммоль) 4-диметиламинопиридина в 20 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,3 мл (2,17 ммоль) фенокситиокарбонилхлорида, раствор выдерживали 1 ч при 20° С и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в 30 мл хлороформа и 10 мл воды, органический слой отделяли и сушили Na₂SO₄. Фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля в системе А. Выход 0,8 г (95%) (пена). ПМР-спектр в CDCl₃: 9,04ус (1H, NH), 8,06м (2H, Vz), 7,58—6,94м (14H, Vz, Ph, PhCH₂, H6), 6,40д (1H, J_{1',2'} 7,0, H1'), 6,04д (1H, J_{2',1'} 7,0, H2'), 5,45дд (1H, J_{5,6} 8,0, J_{5,NH} 1,5, H5), 4,80—4,37м (5H, PhCH₂, H4', H5'a и H5'б), 1,62с (3H, C3'-Me).

1-(3'-О-Бензил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-2'-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)урацил (VIII). Смесь 0,47 г (0,80 ммоль) соединения (VII), 20 мг α,α'-азо-бис-убоитронитрила, 0,54 мл (2 ммоль) гидрида трибутиллолова в 20 мл сухого толуола кипятили 2 ч в токе азота, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля. Колонку промывали системой А и элюировали системой Б. Выход соединения (VIII) 0,1 г (29%) (сироп). ПМР-спектр в CDCl₃: 9,55ус (1Н, NH), 8,10—7,25м (11Н, Вz, PhCH₂, H6), 6,17дд (1Н, J_{1',2'a} 5,5, J_{1',2'б} 8,5, H1'), 5,53д (1Н, J_{5,6} 8,0, H5), 4,71—4,30м (5Н, PhCH₂, H4', H5'a и H5'б), 2,90дд (1Н, J_{2'a,1'} 5,5, J_{2'a,2б} -13,5, H2'a), 1,93дд (1Н, J_{2'б,1'} 8,5, J_{2'б,2'a} -13,5, H2'б), 1,51с (3Н, С3'-Ме).

Дальнейшая элюция системой Б приводила к соединению (IV). Выход 50 мг (14%).

1-(3'-О-Бензил-3'-С-метил-2'-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)урацил (IX). Раствор 0,2 г (0,46 ммоль) соединения (VIII) в 5 мл 5 М аммиака в метаноле выдерживали 16 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля в системе В. Выход 0,1 г (65%). Т. пл. 188—189° С (спирт). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,04ус (1Н, NH), 8,03д (1Н, J_{6,5} 8,0, H6), 7,20ус (5Н, PhCH₂), 6,11дд (1Н, J_{1',2'a} 5,5, J_{1',2'б} 9,0, H1'), 5,61д (1Н, J_{5,6} 8,0, H5), 5,08т (1Н, J_{ОН,5'a} = J_{ОН,5'б} = 4,2, О5'-Н, обменивается при добавлении D₂O), 4,48с (2Н, PhCH₂), 4,02т (1Н, J_{4',5'a} = J_{4',5'б} = 3,2, H4'), 3,62м (2Н, H5'a и H5'б), 2,43дд (1Н, J_{2'a,1'} 5,5, J_{2'a,2'б} -13,0, H2'a), 1,98дд (1Н, J_{2'б,1'} 9,0, J_{2'б,2'a} -13,0, H2'б), 1,46с (3Н, С3'-Ме).

1,2-Ди-О-ацетил-5-О-бензоил-3-С-метил-α- и β-D-рибофураноза (XI). Раствор 3,7 г (12 ммоль) соединения (X) [10] в 40 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 15 мин при 20° С, упаривали в вакууме досуха и остаток упаривали с толуолом (3 × 40 мл). Остаток растворяли в смеси 10 мл уксусного ангидрида и 30 мл сухого пиридина, раствор выдерживали 16 ч при 20° С. К смеси при охлаждении до 0° С добавляли 20 мл метанола и через 30 мин при 20° упаривали досуха. К остатку добавляли 100 мл хлороформа и 30 мл воды, органический слой отделяли, последовательно промывали 10% NaHCO₃ (2 × 20 мл), водой (20 мл) и сушили Na₂SO₄. Фильтрат упаривали, остаток упаривали с толуолом (3 × 20 мл) и хроматографировали на колонке с 100 г силикагеля в системе А. Выход 2,5 г (59%) (сироп). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,06—7,24м (5Н, Вz), 6,39д (0,4Н, J_{1,2} 4,5, H1α), 6,09д (0,6Н, J_{1,2} 2,0, H1β), 5,09д (0,4Н, J_{2,1} 4,5, H2α), 5,04д (0,6Н, J_{2,1} 2,0, H2β), 4,64—4,20м (3Н, H4, H5а и H5б), 2,16с (1,8Н, Асβ), 2,14с (1,2Н, Асα), 2,08с (1,2Н, Асα), 1,99с (1,8Н, Асβ), 1,47с (1,8Н, С3-Меβ), 1,38с (1,2Н, С3-Меα). Соотношение α/β-аномеров 2 : 3.

1-(2'-О-Ацетил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)урацил (XII) и 2,2'-ангидро-1-(3'-О-ацетил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-β-D-арабинофуранозил)урацил (XIII). Смесь 0,9 г (8 ммоль) урацила, 10 мл сухого пиридина и 10 мл гексаметилдисилазана кипятили до полного растворения, упаривали в вакууме досуха и упаривали с сухим толуолом (2 × 10 мл). К остатку добавляли раствор соединения (XI) в 40 мл 1,2-дихлорэтана и 5 мл 2 М раствора F₃CSO₂OSiMe₃ в 1,2-дихлорэтаноле и раствор выдерживали 16 ч при 20° С. После стандартной обработки и хроматографии на силикагеле в системе В выход соединения (XII) 0,85 г (32%) (сироп), R_f 0,30 (В). ПМР-спектр в CDCl₃: 9,12ус (1Н, NH), 8,02—7,28м (6Н, Вz, H6), 6,15д (1Н, J_{1',2'} 7,0, H1'), 5,45дд (1Н, J_{5,НН} 1,5, J_{5,6} 8,0, H5), 5,20д (1Н, J_{2',1'} 7,0, H2'), 4,72—4,31м (3Н, H4', H5'a и H5'б), 2,15с (3Н, Ас), 1,43с (3Н, С3'-Ме).

Дальнейшая элюция системой В приводила к соединению (XIII). Выход 0,3 г (12%) (сироп). R_f 0,16 (В). ПМР-спектр в CDCl₃: 7,93—7,24м (6Н, Вz, H6), 6,22д (1Н, J_{1',2'} 5,5, H1'), 5,90д (1Н, J_{5,6} 7,5, H5), 5,39д (1Н, J_{2',1'} 5,5, H2'), 4,87дд (1Н, J_{4',5'a} 5,5, J_{4',5'б} 7,0, H4'), 4,19м (2Н, H5'a и H5'б), 2,04с (3Н, Ас), 1,76с (3Н, С3'-Ме).

1-(2'-О-Ацетил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-β-D-рибофуранозил)урацил (XIV). Раствор 0,45 г (1,24 ммоль) соединения (XIV) [10], 0,5 мл

(5,3 ммоль) уксусного ангидрида в 7 мл сухого пиридина выдерживали 1,5 ч при 20° С, добавляли 1 мл метанола и через 30 мин при 20° С упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в смеси 30 мл хлороформа и 10 мл воды, органический слой отделяли, последовательно промывали 10% NaHCO₃ (10 мл), водой (10 мл) и сушили Na₂SO₄. Фильтрат упаривали с толуолом (2 × 10 мл) и остаток хроматографировали на силикагеле в системе В. Выход 0,47 г (94%). По своим спектральным и хроматографическим характеристикам продукт идентичен полученному в предыдущем опыте.

1-(5'-О-Бензоил-3'-С-метил-2'-О-тозил-β-D-рибофуранозил)урацил (XV). К раствору 181 мг (0,5 ммоль) соединения (XIV) в 5 мл сухого пиридина добавляли 133 мг (0,7 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и раствор выдерживали 16 ч при 20° С. После стандартной обработки и хроматографии в системе Б получали продукт. Выход 0,25 г (97%) (пена). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,25ус (1H, NH), 7,97м (2H, Bz), 7,62д (3H, J 8,0, MePh), 7,53м (3H, Bz), 7,19д (2H, J 8,0, MePh), 7,01д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 6,05д (1H, J_{1',2'} 7,5, H1'), 5,19дд (1H, J_{5,6} 8,0, J_{5,NH} 2,0, H5), 4,91д (1H, J_{2',1'} 7,5, H2'), 4,62дд (1H, J_{5'a,4'} 4,0, J_{5'a,5'б} -13,0, H5'a), 4,33м (2H, H4' и H5'б), 2,37с (3H, MePh), 1,50с (3H, C3'-Me).

2,2'-Ангидро-1-(5'-О-бензоил-3'-С-метил-β-D-арабинофуранозил)урацил (XVI). Раствор 0,25 г (0,48 ммоль) соединения (XV) и 0,2 мл (1,34 ммоль) DBU в 5 мл хлористого метилена выдерживали 16 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля в системе Г. Выход 0,15 г (91%). Т. пл. 222—223° С. ПМР-спектр в DMSO-d₆: 7,96—7,40м (5H, Bz), 7,86д (1H, J_{6,5} 7,5, H6), 6,32д (1H, J_{1',2'} 5,2, H1'), 5,91с (1H, O3'-H, обменивается при добавлении D₂O), 5,84д (1H, J_{5,6} 7,5, H5), 5,04д (1H, J_{2',1'} 5,2, H2'), 4,38дд (1H, J_{4',5'a} 5,0, J_{4',5'б} 9,0, H4'), 4,15дд (1H, J_{5'a,4'} 5,0, J_{5'a,5'б} -11,5, H5'a), 3,98дд (1H, J_{5'б,4'} 9,0, J_{5'б,5'a} -11,5, H5'б), 1,44с (3H, C3'-Me).

1-(3'-С-Метил-β-D-арабинофуранозил)урацил (XVII). Раствор 0,3 г (0,87 ммоль) соединения (XVI) в 10 мл 1 М NaOH выдерживали 10 мин при 20° С, наносили на колонку с даэксом 50 (H⁺-форма, 50 мл) и элюировали водой. Сначала элюировался нуклеозид, а затем бензойная кислота. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме до малого объема, раствор оставляли при 0° С на 16 ч и продукт отфильтровывали. Выход 150 мг (67%). Т. пл. 268—269° С. УФ-спектр: λ_{max}^{pH 1-7} 260 нм (ε 9800), λ_{max}^{pH 13} 260 нм (ε 7500). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,12ус (1H, NH, обменивается при добавлении D₂O), 7,50д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 6,03д (1H, J_{1',2'} 3,2, H1'), 5,58д (1H, J_{OH,2'} 6,5, O2'-H, обменивается при добавлении D₂O), 5,18с (1H, O3'-H, обменивается при добавлении D₂O), 5,04т (1H, J_{OH,5'a} = J_{OH,5'б} = 5,0, O5'-H, обменивается при добавлении D₂O), 3,83т (1H, J_{4',5'a} = J_{4',5'б} = 5,2, H4'), 3,67дд (1H, J_{2',1'} 3,2, J_{2',OH} 6,5, H2', превращается при добавлении D₂O в дублет с J 3,2), 3,52т (2H, J_{5',4'} 5,2, J_{5',OH} 5,0, H5'a и H5'б, превращается при добавлении D₂O в дублет с J 5,2), 1,21с (3H, C3'-Me).

Аналогичный щелочной гидролиз соединения (XIII) приводил к нуклеозиду (XVII) с выходом 75%.

1-(2'-О-Ацетил-5'-О-бензоил-3'-С-метил-3'-О-тетрагидропиранил-β-D-рибофуранозил)урацил (XVIII). Раствор 0,7 г (1,73 ммоль) соединения (XII), 30 мг моногидрата *n*-толуолсульфокислоты, 1 мл 2,3-дигидропирана в 5 мл сухого диоксана выдерживали 16 ч при 20° С, нейтрализовали добавлением 10% NaHCO₃, упаривали в вакууме досуха, упаривали с 10 мл хлороформа и остаток хроматографировали на колонке с 30 г силикагеля. Колонку промывали системой А и элюировали системой Б. Выход 0,62 г (73%) (сироп). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,64ус (1H, NH), 8,05—7,29м (6H, Bz, H6), 6,14д (1H, J_{1',2'} 6,5, H1'), 5,43уд (1H, J_{5,6} 8,0, H5), 5,26д (0,3H, J_{2',1'} 6,5, H2'), 5,21д (0,7H, J_{2',1'} 6,5, H2'), 4,87м (1H, ОСНО), 4,70—4,29м (3H, H4', H5'a и H5'б), 3,95—3,44м (2H, ОСН₂), 2,12с (0,9H, Ac), 2,11с (2,1H, Ac), 1,82—1,34м (6H, СН₂СН₂СН₂), 1,47с (3H, C3'-Me). Соотношение диастереомеров 3 : 7.

Дальнейшая элюция системой В приводила к исходному (XII). Выход 0,18 г (25%).

1-(5'-О-Бензоил-3'-С-метил-3'-О-тетрагидропиранил-β-D-рибофуранозил)урацил (XIX). Раствор 0,55 г (1,13 ммоль) соединения (XVIII) в смеси 1 мл триэтиламина и 10 мл сухого метанола выдерживали 16 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха, остаток упаривали с хлороформом (2 × 10 мл) и хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля в системе Б. Сначала элюировался диастереомер с R_f 0,39 (В). Выход 0,07 г (14%) (сироп). ПМР-спектр в $CDCl_3$: 8,45ус (1Н, NH), 8,00—7,31м (5Н, Vz), 7,40д (1Н, $J_{6,5}$ 8,0, H6), 5,87д (1Н, $J_{1',2'}$ 6,0, H1'), 5,46д (1Н, $J_{5,6}$ 8,0, H5), 4,75м (1Н, ОСНО), 4,60—4,38м (3Н, H4', H5'a и H5'б), 3,96—3,52м (2Н, ОСН₂), 3,87д (1Н, $J_{2',1'}$ 6,0, H2'), 1,80—1,35м (6Н, CH₂CH₂CH₂), 1,42с (3Н, С3'-Ме).

Дальнейшая элюция системой Б приводила к диастереомеру с R_f 0,31 (В). Выход 0,22 г (44%) (сироп). ПМР-спектр в $CDCl_3$: 9,01ус (1Н, NH), 8,00—7,31м (5Н, Vz), 7,38д (1Н, $J_{6,5}$ 8,0, H6), 6,01д (1Н, $J_{1',2'}$ 7,5, H1'), 5,41д (1Н, $J_{5,6}$ 8,0, H5), 4,89м (1Н, ОСНО), 4,78т (1Н, $J_{4',5'a} = J_{4',5'b} = 3,5$, H4'), 4,57дд (1Н, $J_{5'a,4'}$ 3,5, $J_{5'a,5'b}$ —12,5, H5'a), 4,32дд (1Н, $J_{5'b,4'}$ 3,5, $J_{5'a,5'b}$ —12,5, H5'б), 3,96—3,42м (2Н, ОСН₂), 3,90д (1Н, $J_{2',1'}$ 7,5, H2'), 1,80—1,38м (6Н, CH₂CH₂CH₂), 1,49с (3Н, С3'-Ме).

1-(5'-О-Бензоил-3'-С-метил-3'-О-тетрагидропиранил-2'-О-фенокситиокарбонил-β-D-рибофуранозил) урацил (XX). К раствору 0,25 г (0,56 ммоль) соединения (XIX) (диастереомер с R_f 0,31) и 183 мг (1,5 ммоль) 4-диметиламинопиридина в 10 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,14 мл (1 ммоль) фенокситиокарбонилхлорида, раствор выдерживали 1,5 ч при 20° С и после стандартной обработки и хроматографии на силикагеле в системе А получали продукт. Выход 0,3 г (92%) (пена). ПМР-спектр в $CDCl_3$: 8,52ус (1Н, NH), 8,05—6,97м (11Н, Vz, Ph, H6), 6,35д (1Н, $J_{1',2'}$ 7,0, H1'), 5,88д (1Н, $J_{2',1'}$ 7,0, H2'), 5,38дд (1Н, $J_{5,6}$ 8,0, $J_{5, NH}$ 2,0, H5), 4,91м (1Н, ОСНО), 4,71дд (1Н, $J_{4',5'a}$ 3,0, $J_{4',5'b}$ 4,0, H4'), 4,64дд (1Н, $J_{5'a,4'}$ 3,0, $J_{5'a,5'b}$ —13,0, H5'a), 4,39дд (1Н, $J_{5'b,4'}$ 4,0, $J_{5'b,5'a}$ —13,0, H5'б), 3,97—3,42м (2Н, ОСН₂), 1,78—1,43м (6Н, CH₂CH₂CH₂), 1,50с (3Н, С3'-Ме).

1-(5'-О-Бензоил-3'-С-метил-3'-О-тетрагидропиранил-2'-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)урацил (XXI). Смесь 0,3 г (0,52 ммоль) соединения (XX), 20 мг α,α'-азо-бис-изобутиронитрила, 0,4 мл (1,5 ммоль) гидрида трибутиллолова в 7 мл сухого толуола кипятили 1,5 ч в токе азота, упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля в системе А. Выход 0,2 г (89%) (сироп, кристаллизующийся при стоянии). ПМР-спектр в $CDCl_3$: 8,40 ус (1Н, NH), 7,95—7,25м (5Н, Vz), 7,54д (1Н, $J_{6,5}$ 8,0, H6), 6,15дд (1Н, $J_{1',2'a}$ 5,5, $J_{1',2'b}$ 8,5, H1'), 5,46дд (1Н, $J_{5, NH}$ 1,5, $J_{5,6}$ 8,0, H5), 4,84м (1Н, ОСНО), 4,68—4,30м (3Н, H4', H5'a и H5'б), 3,98—3,45м (2Н, ОСН₂), 2,74дд (1Н, $J_{2'a,1'}$ 5,5, $J_{2'a,2'b}$ —13,0, H2'a), 1,89дд (1Н, $J_{2'b,1'}$ 8,5, $J_{2'b,2'a}$ —13,0, H2'б), 1,75—1,48м (6Н, CH₂CH₂CH₂), 1,48с (3Н, С3'-Ме).

1-(5'-О-Бензоил-3'-С-метил-2'-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)урацил (XXII). А. Раствор 0,15 г (0,35 ммоль) соединения (XXI) в 5 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 10 мин при 20° С, упаривали в вакууме досуха, остаток упаривали с толуолом (3 × 10 мл) и хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля в системе В. Выход 0,1 г (83%). ПМР-спектр в $CDCl_3$ — CD_3OD : 7,86—7,23м (5Н, Vz), 7,45д (1Н, $J_{6,5}$ 8,0, H6), 6,07дд (1Н, $J_{1',2'a}$ 5,5, $J_{1',2'b}$ 8,5, H1'), 5,37д (1Н, $J_{5,6}$ 8,0, H5), 4,53—3,95м (3Н, H4', H5'a и H5'б), 2,43дд (1Н, $J_{2'a,1'}$ 5,5, $J_{2'a,2'b}$ —13,0, H2'a), 1,83дд (1Н, $J_{2'b,1'}$ 8,5, $J_{2'b,2'a}$ —13,0, H2'б), 1,33с (3Н, С3'-Ме).

Б. Смесь 0,1 г (0,23 ммоль) соединения (VIII), 100 мг формиата аммония и 100 мг 10% Pd/C в 8 мл спирта кипятили 2 ч, фильтровали, осадок промывали спиртом, объединенные фильтраты упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле в системе В. Выход 15 мг (19%).

1-(3'-С-Метил-2'-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)урацил (XXIII) Раствор 60 мг (0,17 ммоль) соединения (XXII) в 5 мл 5М аммиака в мета-

поле выдерживали 40 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха, к остатку добавляли 10 мл воды, 10 мл хлороформа и из водного слоя выделяли продукт. Выход 35 мг (85%). УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 1-7}$ 260 нм (ϵ 9600), $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 13}$ 260 нм (ϵ 6800). ПМР-спектр в D₂O: 7,92д (1H, J_{6,5} 8,0, H6), 6,20дд (1H, J_{1',2'a} = 5,5, J_{1',2'b} 8,5, H1'), 5,85д (1H, J_{5,6} 8,0, H5), 4,00—3,53м (3H, H4', H5'a и 5'b), 2,44дд (1H, J_{2'a,1'} 5,5, J_{2'a,2'b} —13,0, H2'a), 2,14дд (1H, J_{2'b,1'} 8,5, J_{2'b,2'a} —13,0, H2'b), 1,40с (3H, C3'-Me).

Авторы благодарят АН СССР, АМН СССР и МНТК «Биоген» за финансирование настоящей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазшвили В. А., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Карпейский М. Я., Бибилашвили Р. Ш. // Биоорг. химия. 1986. Т. 12. № 5. С. 708—710.
2. Grouiller A., Essadiq H., Pacheco H., Chattopadhyaya J. // Nucl. Acids Res. 1984. Symp. Ser. № 14. P. 249—250.
3. Grouiller A., Essadiq H., Pacheco H., Juntunen S., Chattopadhyaya J. // Angew. Chem. Int. Ed. 1985. № 1. P. 52—53.
4. Juntunen S., Essadiq H., Grouiller A., Chattopadhyaya J. // Nucleosides and Nucleotides. 1985. V. 4. № 1. P. 187—189.
5. Hansske F., Robins M. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 22. P. 6736—6737.
6. Kawana M., Takeuchi K., Ohba T., Kazuhara H. // Nucl. Acids Res. 1986. Symp. Ser. № 17. P. 37—40.
7. Бейгельман Л. Н., Михайлов С. Н. // Хим.-фарм. журн. 1988. Т. 22. № 7. С. 979—995.
8. Koole L. H., Moody H. M., Buck H. M., Grouiller A., Essadiq H., Vial J.-M., Chattopadhyaya J. // Res. trav. chim. 1988. V. 107. № 4. P. 343—346.
9. Webb T. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 31. P. 3769—3772.
10. Mikhailov S. N., Beigelman L. N., Gurskaya G. V., Padyukova N. Sh., Yakovlev G. I., Karpeisky M. Ya. // Carbohydr. Res. 1983. V. 124. № 1. P. 75—96.
11. Beigelman L. N., Gurskaya G. V., Tsapkina E. N., Mikhailov S. N. // Carbohydr. Res. 1988. V. 181. P. 77—88.
12. Markiewicz W. T. // J. Chem. Res. (S). 1979. № 1. P. 24—25; J. Chem. Res. (M). 1979. № 1. P. 181—197.
13. Robins M. J., Wilson J. S., Hansske F. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 12. P. 4059—4065.
14. Yoshimura Y., Sano T., Matsuda A., Ueda T. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. № 1. P. 162—167.
15. Yoshimura J., Hara K., Yamaura M., Mikami K., Hashimoto H. // Bull. Chem. Soc. Jap. 1982. V. 55. № 3. P. 933—937.
16. Vorbrüggen H. // Nucleoside Analogues, Chemistry, Biology and Medical Applications. Nato Adv. Study Inst. N. Y. — L.: Plenum Press. 1980. V. 26. Ser. A. P. 35—69.
17. Secrist J. A. III // Carbohydr. Res. 1975. V. 42. № 2. P. 379—381.
18. Holý A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. № 10. P. 3374—3382.
19. Bieg T., Szeja W. // Synthesis. 1985. № 1. P. 76—77.

Поступила в редакцию
7.VII.1989

S. N. MIKHAILOV, M. V. FOMITCHEVA

UNEQUIVOCAL SYNTHESIS OF 1-(3'-C-METHYL- β -D-ERYTHRO-PENTOFURANOSYL)URACIL (3'-C-METHYL-2'-DEOXYURIDINE)

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Unequivocal synthesis of 3'-C-methyl-2'-deoxyuridine has been carried out. The proposed method consists in the preparation of 3',5'-di-O-blocked 3'-C-methyluridines followed by the radical reduction of their phenoxythiocarbonyl derivatives and deblocking. Tertiary 3'-hydroxyl of 3'-C-methyluridine is protected with either benzyl or tetrahydropyranyl group, whereas benzoyl group is invariably used to block primary 5'-hydroxyl group.