



УДК 547.857.3/7

© 1990 г.

*Л. В. Цалмане, М. Ю. Лидак*

## СИНТЕЗ 5'-ДЕЗОКСИПУРИННУКЛЕОЗИД-5'-ТИОСЕРНЫХ КИСЛОТ

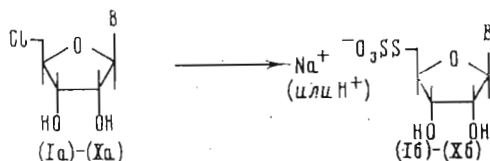
*Институт органического синтеза АН ЛатвССР, Рига*

Изучена реакция 5'-хлор-5'-дезоксипроизводных аденозина, инозина, гуанозина, ксантозина и их 8-бром- и 8-меркаптозамещенных производных с кипящим водным раствором тиосульфата натрия. В результате синтезированы 5'-дезоксипуридинуклеозид-5'-тиосерные кислоты и их 8-меркаптозамещенные производные. Исследовано их превращение в 5'-меркапто-5'-дезоксипуридинуклеозиды на примере производного инозина.

В настоящее время интенсивно изучается биологическая активность синтетических производных 5'-тио-5'-деоксиаденозина, которые обладают ярко выраженным противоопухолевым, противовирусным и антималярийным действием [1—4]. Синтез этих соединений осуществляется двумя способами: реакцией 5'-хлор-5'-деоксиаденозина [5, 6] либо 5'-О-тозил-2',3'-О-защищенного аденозина [7—9] с соответствующим меркаптаном или из аденозина и меркаптана биохимическим путем в присутствии S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы [10, 11].

Более привлекательным представляется третий способ синтеза этих соединений — взаимодействие 5'-меркапто-5'-дезоксинуклеозида с соответствующими галогеналкилами. Мы изучили возможность получения 5'-меркапто-5'-дезоксипуридинуклеозидов из 5'-хлор-5'-дезоксинуклеозидов и тиосульфата натрия в известных условиях синтеза алкилмеркаптанов [12].

Оказалось, что это превращение 5'-хлорпроизводных 5'-дезоксипуридинуклеозидов (Ia—Xa) в соответствующие 5'-тиосульфатные производные (Iб—Xб) в значительной степени определяется строением нуклеозида.



Base: Ade (I)  
bz<sup>8</sup>Ade (II)  
o<sup>1</sup>Ade\* (III)  
Hyp (IV)  
br<sup>8</sup>Hyp (V)

\*o<sup>1</sup>Ade—N<sup>1</sup>-окись аденина.

s<sup>8</sup>Hyp\*\* (VI)  
bz<sup>2</sup>Gua (VII)  
br<sup>8</sup>Gua (VIII)  
s<sup>8</sup>Gua (IX)  
Xan (X)

\*\*s<sup>8</sup>Hyp—8-меркаптогипоксантин.

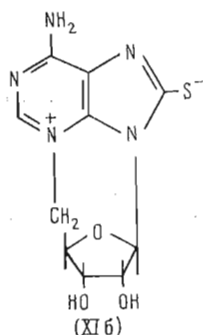
Так, при получении 5'-деоксиаденозин-5'-тиосерной кислоты (Iб) в исследуемых условиях реакции, как можно было ожидать [13], протекала внутримолекулярная циклизация, приводящая к N<sup>3</sup>,5'-циклоаденозину. Образование последнего удалось предотвратить благодаря применению в синтезе значительного избытка тиосульфата натрия в максимально концентрированном растворе. К такому же результату привело и превращение производных аденозина с повышенным частичным положитель-

ным зарядом на N<sup>3</sup> [14]: N<sup>6</sup>-бензоил-5'-хлор-5'-дезоксиаденозина (IIa) и N<sup>1</sup>-окиси 5'-хлор-5'-дезоксиаденозина (IIIa).

Производное инозина (IVa), обладающее большим положительным зарядом на атоме N<sup>3</sup> по сравнению с производным аденозина (Ia), вступало в реакцию с тиосульфатом натрия, взятым в эквимолярном соотношении или с небольшим избытком, быстро и гладко без побочного циклообразования. Аналогично циклообразование наблюдалось в случае производных гуанозина и отсутствовало в случае производных ксантозина.

Из наших ранних исследований известны синтезы 8-меркаптопури-нуклеозидов из 8-бромнуклеозидов, осуществленные кипячением в водном растворе тиосульфата натрия с использованием каталитических количеств хлорида алюминия [15]. В этих условиях теперь нами получены 8-меркаптозамещенные 5'-тиосерных кислот (VIб) и (IXб), исходя из инозина и гуанозина (Va) и (VIIIa) соответственно. При проведении реакции в отсутствие катализатора обмен галогена при C<sup>8</sup> замедлен [15], и в результате из 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксиинозина (Va) и 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксигуанозина (VIIIa) образовывались трудноразделимые смеси 8-бром- и 8-меркаптозамещенных (Vб), (VIб) и (VIIIб), (IXб) соответственно. Проведены встречные синтезы производных (VIб) и (IXб) из нуклеозидов (VIa) и (IXa), не требующие катализатора.

Из этого ряда реакций выпадает взаимодействие 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксиаденозина (XIa) с кипящим водным раствором тиосульфата натрия. Независимо от избытка тиосульфата натрия и присутствия катализатора выделен лишь один продукт: 8-меркапто-5'-дезокси-N<sup>3</sup>,5'-циклоаденозин (XIб):



Его строение подтверждается спектром ПМР, характерным для N<sup>3</sup>, 5'-циклонуклеозидов; УФ-поглощение в области 320—328 нм свидетельствует о наличии связи C8—S, а в ИК-спектре отсутствуют характерные сильные полосы группы -S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Причина столь легкого образования соединения (XIб) заключается, по-видимому, в благоприятном сочетании высокой доли *син*-конформации молекулы нуклеозида (XIa) [16], что максимально сближает атомы 5'-C и N<sup>3</sup>, и низкого положительного заряда на N<sup>3</sup>, способствующего циклизации. В случае гуанозина (VIIIa) заместитель при C<sup>2</sup> препятствует более полной *син*-конформации.

Была проверена способность вторичного атома галогена в рибозе реагировать с тиосульфатом натрия. Но из 2',5'-дихлор-2',5'-дидезоксиинозина (XIIa) был получен лишь 2'-хлор-2',5'-дидезоксиинозин-5'-тиосульфат натрия (XIIб). Хроматографический контроль за реакцией 9-(3'-хлор-3'-дезоксид-β-D-ксилофуранозил)аденина и 9-(2'-хлор-2'-дезоксид-β-D-арабинофуранозил)аденина, синтезированных по [17], и 5'-O-тригил-2'-хлор-2'-дезоксиинозина с 10-кратным избытком тиосульфата натрия в воде в течение 2—3 ч показал отсутствие изменения исходных соединений.

Кислотной обработкой соединения (IVб) получен 5'-меркапто-5'-дезоксиинозин (IVв) и проверена его способность к алкилированию: действием метилиодида синтезирован 5'-метилтио-5'-дезоксиинозин (IVг).

## Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на нагревательном столике Boetius (ГДР). Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WH-90 (ФРГ) в дейтерированном диметилсульфоксиде с применением в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана. Спектры УФ-поглощения сняты на спектрофотометре Unicam SP 1800 (Англия). Молярные коэффициенты поглощения вычислены для водных растворов в 0,1 н. HCl (pH 1) и 0,1 н. NaOH (pH 13). Спектры ИК-поглощения сняты в вазелиновом масле на приборе Perkin — Elmer 580 B (Швеция). ТСХ проводили на силуфольных пластинках UV-254 (Kavalier, ЧССР) в системах хлороформ — этанол (9 : 1) (А), хлороформ — этанол (7 : 3) (Б), вода (В).

Данные элементного анализа хорошо соответствовали расчетным.

*5'-Хлор-5'-дезоксипуриинуклеозиды (Ia, IVa — XIa) и 5'-хлор-5'-дезоксигуанозин (XIIIa)* синтезированы из соответствующих пуриинуклеозидов по методике, аналогичной для аденозина (Ia) [18]. Результаты приведены в табл. 1.

*5'-Дезоксиаденозин-5'-тиосерная кислота (Iб).* Смесь 5'-хлор-5'-дезоксаденозина (Ia) (1,0 г, 3,5 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (4,4 г, 17,75 ммоль) в воде (14 мл) кипятили 1,5 ч. Горячий раствор экстрагировали смесью этанол — ацетон (1 : 1, 150 мл), органический слой упаривали в вакууме, полученный остаток вновь экстрагировали такой же смесью (150 мл), вновь упаривали. Получили 0,7 г (53,8%) соединения (Iб)  $\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ . Характеристики (Iб) — (XIIб) приведены в табл. 2.

*N<sup>6</sup>-Бензоил-5'-хлор-5'-дезоксаденозин (IIa).* К раствору безводного 5'-хлор-5'-дезоксаденозина (Ia) (2,83 г, 9,88 ммоль) в сухом пиридине (24 мл) добавляли бензоилхлорид (6 мл) и перемешивали сутки при 20° С. Затем смесь выливали в ледяную воду (200 мл), водный слой декантировали, остаток промывали ледяной водой декантацией и растворяли при нагревании в смеси этанола и пиридина (3 : 2, 50 мл). Раствор охлаждали льдом, приливали смесь 2 н. NaOH (40 мл) и этанола (40 мл), выдерживали 10 мин при 20° С и нейтрализовали дауэксом 50W (PyH<sup>+</sup>). Смолу отфильтровывали, промывали водным пиридином, фильтрат упаривали, остаток суспендировали в эфире (500 мл) и осадок отфильтровывали. Получили 3,4 г (84,5%) соединения (IIa)  $\cdot \text{H}_2\text{O}$ .

*N<sup>6</sup>-Бензоил-5'-дезоксаденозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (IIб).* Смесь N<sup>6</sup>-бензоил-5'-хлор-5'-дезоксаденозина (IIa) (2,5 г, 6,12 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (6,0 г, 32,3 ммоль) в воде (200 мл) кипятили 2 ч. Экстракцией хлороформом охлажденного раствора удаляли непрореагировавший (IIa), водную фракцию упаривали почти досуха в вакууме и экстрагировали 90% водным ацетоном, раствор упаривали. Получили 1,97 г (61,5%) соединения (IIб)  $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

*N<sup>1</sup>-Окись 5'-хлор-5'-дезоксаденозина (IIIa).* Смесь соединения (Ia) (2,0 г, 7,0 ммоль), уксусной кислоты (100 мл) и 30% перекиси водорода (10 мл) выдерживали неделю. Затем при охлаждении льдом порциями добавляли водный насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  для разрушения избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$ , реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток экстрагировали абс. этанолом (300 мл). Этанольный раствор упаривали, остаток экстрагировали ацетоном (300 мл) и упаривали ацетон. Получили 2,13 г (95,1%) соединения (IIIa)  $\cdot \text{H}_2\text{O}$ .

*N<sup>1</sup>-Окись 5'-дезоксаденозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (IIIб).* Раствор N<sup>1</sup>-окиси 5'-хлор-5'-дезоксаденозина (IIIa) (2,0 г, 6,25 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (3,5 г, 14,1 ммоль) в воде (25 мл) кипятили 1,5 ч, упаривали и экстрагировали этанолом (500 мл). Этанольный раствор упаривали, остаток экстрагировали этанолом и вновь упаривали. Получили 1,5 г (55,9%) соединения (IIIб)  $\cdot \text{H}_2\text{O}$ .

*5'-Дезоксиинозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (IVб).* Смесь 5'-хлор-5'-дезоксаинозина (IVa) (4,0 г, 12,4 ммоль),  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (6,0 г, 24,2 ммоль) в воде (150 мл) кипятили 40 мин. Охлажденный раствор упаривали почти досуха и экстрагировали смесью этанол — ацетон (1 : 1, 150 мл). Органический слой упаривали. Получили 3,86 г (80,6%) соединения (IVб).

5'-Хлор-5'-дезоксипуридинуклеозиды

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ИМР, δ, м. д.		другие сигналы	ТСХ, R <sub>f</sub> в системах			УФ, λ <sub>max</sub> , нм (ε·10 <sup>-1</sup> , М <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup> ) при рН	
			рибоза	С6-NH <sub>2</sub> плт. С2'-NH <sub>2</sub>		С2-Н С8-Н	А	Б		В
(Ia)	99,2	195 *	3,72-4,30м, 4,73д, 5,40д, 5,55д, 5,92д	7,27с	8,13с, 8,32с	0,13			258 (14,0)	260 (15,5)
(IIa)	84,5	114-115 *	3,88м, 4,03-4,28м, 4,78т, 5,64с, 6,04д	11,13с	8,63с, 8,75с	0,56	0,30		295 (16,5)	303 (19,0)
(IIIa)	95,1	157-158					0,10	0,44	258 (12,0)	234 (22,0), 272 (9,2)
(IVa)	80	215-217 *	3,87с, 4,53м, 3,93с, 5,82м, 6,22д, 6,26д, 6,36л		8,08с, 8,26с	0,40			249 (12,0)	254 (11,5)
(Va)	50	205-206 *	3,51м, 4,07м, 4,32м, 4,80д, 5,32д, 5,72д		7,40с	0,26			252 (14,0)	257 (15,0)
(VIa)	49	200 *	3,28д, 3,81м, 4,14м, 4,87м, 5,26д, 5,72д, 6,28д						293 (24,0)	290 (21,0)
(VIIa)	54,3	224-225					0,70		272 (22,5)	272 (23,0)
(VIIa)	63,4	162-170	3,37м, 3,31м, 4,39м, 4,72м, 6,12д, 6,25д	6,80с		0,40				
(IXa)	50	200 *	4,21м, 4,66м, 5,14м, 5,65д, 6,09л, 6,64л	8,12с						
(Xa)	49,3	192-193 *	3,47м, 3,85-4,56м, 5,76д, 6,07д, 6,17д		7,99с	0,80	0,40		282 (19,0), 303 (20,0)	292 (18,6)
(XIa)	68,3	103-110	3,85м, 4,49м, 4,73м, 5,92д, 6,33л, 6,42д, 6,54д	7,61с	8,08с	0,92				
(XIIa)	69,2	135-137	3,84м, 4,35м, 4,62м, 5,87д				0,70	0,65		
(XIIIa)	47,5	175 *	3,83м, 4,17м, 4,66м, 4,88м, 5,76д, 6,90д, 6,49д	7,99с	8,23с, 8,27с, 7,96с				268 (15,0)	265 (17,5)

\* С разложением.

## Продукты реакции 5-хлор-5'-дезоксипуридинуклеозидов с тиосульфатом натрия

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	ДМР, δ, м. д.				ТСХ, R <sub>f</sub> в системах		УФ, λ, лмах, нм (ε·10 <sup>-3</sup> , М <sup>-1</sup> ·см <sup>-1</sup> ) при pH		ИК, см <sup>-1</sup> % SO <sub>2</sub> , vas SO <sub>2</sub>	
			рибоза		С6-NH <sub>2</sub> или C2-NH <sub>2</sub>	С2-Н С8-Н	Другие сигналы	А	В	1		13
(I6)	53,8	188-190	3,05-3,55м, 4,15м, 4,69м, 5,22д, 5,36д, 5,80д	7,14с	8,03с, 8,23с		0,0	259(14,2)	260(15,0)	1025, 1225		
(II6)	61,5	121-122	3,91м, 4,22м, 4,81м, 5,28д, 5,51д, 5,95д	11,15с	8,63с, 8,67с	7,44-7,63м, 7,84-8,09м (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		0,84	302(22,0)			
(III6)	55,9	190-192*	3,19м, 3,42м, 4,12м, 4,62м, 5,81д	7,20с	8,46с, 8,57с			0,77	259(14,2)	680**, 1050, 1240		
(IV6)	80,6	165-167*	3,85м, 4,09м, 4,62м, 5,49д, 5,65д, 5,86д		8,02с, 8,27с	12,33с(N1-H)	0,0	0,82	250(14,5)	1025, 1225		
(V16)	а) 44,5 б) 51,0	250*	3,47м, 4,33д, 4,75м, 5,37д, 5,73д, 6,07д		7,57с	11,47с(N1-H), 12,80с(N7-H)	0,0	0,65	294(23,0)	630**, 990-1200		
(VI6)	72,3	210*						0,80	257(22,3), 284(14,7), 270(21,0), 290(16,0)	1020, 1220		
(IX6)	а) 38,5 б) 53,4	145	4,28м, 4,68м, 5,26д, 5,89д, 6,59д	8,22с		10,60с(N1-H), 12,35с(N7-H)			274(8,1), 294(17,0)	1060, 1110		
(X6)	28,8	180*	3,49м, 3,83м, 4,03м, 4,51м, 5,52д, 5,73д, 6,19д		7,72с	10,13с, 10,72с (N1-H и N3-H)		0,78	236(12,0), 264(16,0)	640, 1030, 1100-1160		
(XI6)	82,8	270*	3,89м, 4,21м, 4,62м, 4,93м, 5,27д, 5,61д, 6,45д	8,01с	8,25с		0,0		244(18,2), 328(18,4)			
(XII6)	48,3	172-175*	3,85м, 4,13м, 4,56м, 5,48д, 5,85д		7,97с, 8,21с	10,70с(N1-H)		0,80	250(13,5)	640**, 1030, 1100-1160		

\* С. разложением.

\*\* % SO<sub>2</sub>.

*5'-Меркапто-5'-дезоксидезоксиинозин (IVв)*. Соединение (IVб) (0,25 г, 0,648 ммоль) в 1 н. HCl (6 мл) перемешивали 4 ч при 20° С. Затем раствор наносили на дауэкс 50 W (H<sup>+</sup>), промывали разбавленной соляной кислотой, водой и элюировали раствором NH<sub>4</sub>OH. Элюат упаривали досуха в вакууме. Получили 0,10 г (54,3%) продукта (IVв), т. пл. 141—143° С. ПМР: 3,52 м; 4,08 м; 4,58 м; 5,76 д; 5,82 д; 5,03 д — рибоза; 7,96 с и 8,19 с (С2-Н и С8-Н); 12,35 с (N1-Н). УФ: λ<sub>max</sub>, нм (ε): рН 1, 250 (11 550); рН 13, 255 (11 700). ТСХ: R<sub>f</sub> 0,12 (А), 0,63 (В). Характеристики соответствуют известным [19].

*5'-Метилтио-5'-дезоксидезоксиинозин (IVг)*. Смесь 5'-меркапто-5'-дезоксидезоксиинозина (IVв) (0,14 г, 0,51 ммоль), этанола (2 мл), воды (1,5 мл), водного 2 н. NaOH (0,25 мл) и метилиодида (0,05 мл) перемешивали 15 ч при 20° С. Затем реакционную смесь нейтрализовали, экстрагировали хлороформом примеси, водную фракцию упаривали досуха, растворяли в смеси хлороформ — этанол (9 : 1) и пропускали через колонку (2,5 × 30 см) с силикагелем (L 40/100, СССР, Chemapol), элюировали этой же смесью. Элюат упаривали и остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили 0,1 г (65,8%) продукта (IVг), т. пл. 190—195° С (разл.). УФ: λ<sub>max</sub>, нм (ε): рН 1, 250 (12 300); рН 13, 255 (12 000). ТСХ: R<sub>f</sub> 0,32 (А).

*8-Меркапто-5'-дезоксидезоксиинозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (VIб)*. а) Смесь 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксидезоксиинозина (Va) (1,1 г, 3,01 ммоль) AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (50 мг, 0,21 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (2,0 г, 8,06 ммоль) в воде (70 мл) кипятили 0,5 ч, упаривали в вакууме до 20—30 мл, отфильтровывали осадок. Получили 0,56 г (44,5%) соединения (VIб).

б) Смесь 8-меркапто-5'-хлор-5'-дезоксидезоксиинозин (VIа) (0,64 г, 2,0 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,75 г, 3,0 ммоль) в воде (30 мл) кипятили 1 ч. Упаривали до 10—15 мл и отфильтровывали осадок. Получили 0,43 г (51%) соединения (VIб).

*N<sup>2</sup>-Бензоил-5'-хлор-5'-дезоксидезоксигуанозин (VIIа)* получили из 5'-хлор-5'-дезоксидезоксигуанозина (XIIIа) аналогично соединению (IIа) с выходом 53,3%; т. пл. 224—225° С. УФ: λ<sub>max</sub>, нм (ε): рН 1, 272 (22 500); рН 13, 272 (23 000). ТСХ: R<sub>f</sub> 0,70 (А).

*N<sup>2</sup>-Бензоил-5'-дезоксидезоксигуанозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (VIIб)*. Смесь N<sup>2</sup>-бензоил-5'-хлор-5'-дезоксидезоксигуанозина (VIIа) (1,0 г, 2,46 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (1,0 г, 4,03 ммоль) в воде (50 мл) кипятили 2 ч, упаривали до 15—20 мл и отфильтровывали 0,90 г (72,3%) соединения (VIIб).

*8-Меркапто-5'-дезоксидезоксигуанозин-5'-тиосерная кислота (IXб)*. а) Смесь 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксидезоксигуанозина (VIIIа) (1,0 г, 2,51 ммоль), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (1,0 г, 4,03 ммоль), AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (40 мг, 0,17 ммоль) в воде (10 мл) кипятили 2,5 ч. Отфильтровывали 0,55 г (38,5%) соединения (IXб).

б) Смесь 8-меркапто-5'-хлор-5'-дезоксидезоксигуанозина (IXа) (0,40 г, 1,20 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,75 г, 3,02 ммоль) в воде (20 мл) кипятили 1 ч, упаривали до 5—10 мл и отфильтровали 0,18 г (53,4%) соединения (IXб).

*5'-Дезоксирибозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (Xб)*. Смесь 5'-хлор-5'-дезоксидезоксирибозина (Xа) (0,30 г, 1,0 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,30 г, 1,21 ммоль) в воде (10 мл) кипятили 40 мин. Раствор упаривали досуха, остаток экстрагировали водным метанолом, осадок после экстракции суспендировали в воде и отфильтровывали. Получили 0,11 г (28,8%) соединения (Xб).

*8-Меркапто-5'-дезоксид-N<sup>3</sup>,5'-циклоаденозин (XIб)*. Раствор 8-бром-5'-хлор-5'-дезоксидаденозина (XIа) (0,5 г, 1,375 ммоль) и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (0,375 г, 1,4 ммоль) в воде (20 мл) кипятили 2 ч. Смесь охлаждали, осадок отфильтровывали, перекристаллизовали из воды. Получили 0,32 г (82,8%) соединения (XIб).

*2',5'-Дихлор-2',5'-дидезоксиинозин (XIIа)*. Раствор безводного инозина (1,43 г, 5,0 ммоль) и трифенилфосфина (5,0 г) в смеси сухого диметилформамида (50 мл) и четыреххлористого углерода (2,5 мл) перемешивали 3 сут и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в хлороформе и наносили на колонку (2,5 × 50 см) с силикагелем L 40/100 (Chemapol,

ЧССР). Элюировали смесью (Б), выделяли фракцию с  $R_f$  0,70 (контроль ТСХ, Б). Упаривали ее досуха, остаток суспендировали в эфире и отфильтровывали осадок. Получили 0,75 г (69,2%) соединения (XIIa).

2'-Хлор-2',5'-дидезоксиинозин-5'-тиосерной кислоты натриевая соль (XIIб). 2',5'-Дихлор-2',5'-дидезоксиинозин (XIIa) (0,70 г, 2,29 ммоль) кипятили 3 ч в воде (25 мл) с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (1,0 г, 4,03 ммоль). Раствор отфильтровывали от примесей, упаривали почти досуха, остаток экстрагировали этанолом (500 мл), этанол отгоняли. Получили 0,44 г (48,3%) соединения (XIIб).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Робер-Жеро М., Ледерер Э. Итоги и перспективы развития биоорганической химии и молекулярной биологии. М.: Наука, 1978. С. 111—127.
2. Hibasami H., Tanaka M., Nagai J. // *Biochem. Pharmacol.* 1982. V. 31. № 9. P. 1649—1650.
3. Rayes A., Lawrence F., Robert-Gero M. // *FEBS Lett.* 1976. V. 72. № 1. P. 48—52.
4. Enonj J., Lawrence F., Tempete C. // *Cancer Res.* 1979. V. 39. № 16. P. 4497—4502.
5. Matos J. R., Raushel F. M., Wong C. H. // *Biotechnol. Appl. Biochem.* 1987. V. 9. № 1. P. 39—52.
6. Рекунова В. Н., Кузнецова Л. И., Рудакова И. П. // *Органические соединения серы. Сб. статей / Ред. Гальперн Г. Д.* Рига: Зинатне, 1980. С. 104—113.
7. Baddiley J., Jamieson G. A. // *J. Chem. Soc.* 1954. № 12. P. 4280—4284.
8. Borchardt R. T., Huber J. A., Wu J. Sh. // *Nucl. Acids Chem.* 1978. V. 2. P. 541—545.
9. Ramalingam K., Woodard R. W. // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. № 6. P. 1291—1293.
10. Chabannes B., Charib A., Gronenberg L. // *Prep. Biochem.* 1983. V. 12. № 2. P. 395—415.
11. Scimizu S., Shiozaki Sh., Oshiro T. // *Agric. Biol. Chem.* 1984. V. 48. № 6. P. 1383—1385.
12. Distler H. // *Angew. Chem.* 1967. B. 6. № 4. S. 544—553.
13. Kikugawa K. // *Chem. Pharm. Bull.* 1977. V. 25. № 6. P. 2181—2188.
14. MacCoss M., White R. S., Ryn E. K. // *Nucl. Acids Chem.* 1986. V. 3. P. 188—195.
15. Цалмане Л. В. // 5-я конференция молодых ученых состран по биоорганической химии. Тез. докл. Пушино, 1988. С. 143.
16. Dudycz L., Stolarski R., Pless R. // *Z. Naturforsch., C.: Biosci.* 1979. B. 34C. № 3. S. 359—373.
17. Ахрем А. Д., Зайцева Г. В., Калинин Е. Н., Михаилопуло И. А. // *Биоорганическая химия.* 1976. Т. 2. № 10. С. 1325—1337.
18. Coward J. K., Anderson G. L., Kuo-Chang Tang // *Meth. Enzymol.* 1983. V. 94. № 2. P. 286—294.
19. Hampton A., Bayer M., Gupta V. S. // *J. Med. Chem.* 1968. V. 11. № 6. P. 1229—1232.

Поступила в редакцию  
14.IV.1989

После доработки  
10.XI.1989

L. V. TSALMANE, M. J. LIDAK

#### SYNTHESIS OF 5'-DEOXYNUCLEOSIDE-5'-THIOSULPHURIC ACIDS OF THE PURINE SERIES

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences  
of the Latvian SSR, Riga*

The reaction of 5'-chloro-5'-deoxyadenosine, -inosine, -guanosine, -xanthosine and their 8-bromo- and 8-mercapto derivatives with sodium thiosulphate in the boiling aqueous solution was investigated. As a result, purine] 5'-deoxynucleoside-5'-thiosulphuric acids and their 8-mercapto derivatives were obtained, and their conversion into 5'-mercapto-5'-deoxynucleosides was studied.