



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 577.113.3:547.854.4'455.562.057

© 1992 г. М. В. Ясько, Н. А. Новиков*, Н. Б. Тарусова

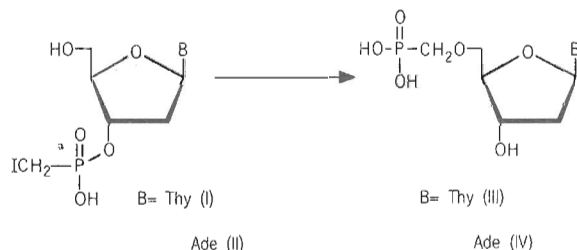
НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА 5'-МЕТИЛЕНФОСФОНОВЫХ ЭФИРОВ
2'-ДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва:

*НИИ синтетических и натуральных душистых веществ, Москва

Синтез не гидролизующихся ферментами аналогов 5'-нуклеотидов — 5'-метиленфосфоновых эфиров нуклеозидов, был разработан А. Холи для рибонуклеозидов [1]. В ряду 2'-дезоксинуклеозидов метод применим лишь для производных пириимидинового ряда [2]. Нами предложен новый, более общий метод получения 5'-метиленфосфоновых эфиров 2'-дезоксинуклеозидов на основе внутримолекулярного превращения их 3'-подметилфосфонатов, применимый для синтеза алкилфосфонатов дезокси-нуклеозидов как пириимидинового, так и пуринового ряда.

Исходными соединениями в синтезе служили 5'-О-трифенилметилти-мидин или 5'-О-трет-бутилдиметилсилил-2'-дезоксадеозин и подметил-фосфовая кислота (полученная обработкой триметилсилилбромидом ее эфира [3] с последующим гидролизом). При их конденсации в присутст-вии N,N'-дидиклогексилкарбодимиды или триизопропилбензолсульфо-нилхлорида [4] с последующим удалением 5'-защитной группы были получены 3'-подметилфосфонаты тимидина (I) и 2'-дезоксадеозина (II).



При обработке трет-бутилатом калия раствора 3'-подметилфосфонатов тимидина (I) и 2'-дезоксадеозина (II) в абсолютном диметилсульфоксиде происходила внутримолекулярная реакция по 5'-гидроксилу, по-видимому, с образованием промежуточных семичленных циклофосфонатов, которые быстро гидролизовались при добавлении воды к реакцион-ной массе, что приводило к образованию 5'-производных (III) и (IV).

Полученные эфиры (III), (IV) выделяли методом ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе в градиенте концентраций гидро-карбоната аммония, дополнительную очистку производили с помощью обращенно-фазовой хроматографии на Lichrograph C-18 [4].

УФ-спектры полученных соединений адекватны спектрам соответст-вующих нуклеозидов. В спектрах ^1H - и ^{31}P -ЯМР соединений (III), (IV)

присутствуют сигналы с характерными химическими сдвигами и константами спин-спинового взаимодействия для соединений подобной структуры [5].

Строение полученных соединений доказано методами ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -ЯМР, масс-спектрометрии и УФ-спектроскопии.

Спектры ЯМР сняты для растворов в D_2O при 100 (^1H), 62,89 (^{13}C) и 101,27 МГц (^{31}P). Приведены химические сдвиги (м.д.) и константы спин-спинового расщепления (Гц).

Соединение (I). ^1H -ЯМР-спектр: 7,66 кв (1H, $J_{\text{H},5-\text{Me}}$ 1, H-6), 6,3 т (1H, $J_{1',2'}$ 7, H-1'), 4,9 м (1H, H-3'), 4,26 м (1H, H-4'), 3,9 м (2H, H-5'), 3,12 д (2H, $J_{\text{CH}_2,\text{P}}$ 9, $\text{CH}_2\text{-P}$), 2,54 м (2H, H-2'), 1,94 д (3H, 5-Me). Масс-спектр: 447 ($M^{++}+1$).

Соединение (II). ^1H -ЯМР-спектр: 8,05 с (1H, H-8), 7,82 с (1H, H-2), 6,23 т (1H, $J_{1',2'}$ 7, H-1'), 5,02 м (1H, H-3'), 4,33 м (1H, H-4'), 3,87 м (2H, H-5'), 3,13 д (2H, $J_{\text{CH}_2,\text{P}}$ 9, $\text{CH}_2\text{-P}$), 2,68 м (2H, H-2'). Масс-спектр: 456 ($M^{++}+1$).

Соединение (III). ^1H -ЯМР-спектр: 7,57 кв (1H, $J_{\text{H},5-\text{Me}}$ 1, H-6), 6,26 т (1H, $J_{1',2'}$ 7, H-1'), 4,52 м (1H, H-3'), 4,13 м (1H, H-4'), 3,84 м (2H, H-5'), 3,72 д (2H, $J_{\text{CH}_2,\text{P}}$ 8,5, $\text{CH}_2\text{-P}$), 2,38 м (2H, H-2'), 1,93 д (3H, 5-Me). ^{31}P -ЯМР-спектр: 15,8 т, J_{P,CH_2} 8,5. ^{13}C -ЯМР-спектр: 169,8 с (C-4), 154,8 с (C-2), 140,5 с (C-6), 114,7 с (C-5), 88,3 с и 88,2 с (C-1', C-4'), 75,5 д (C-5', $^3J_{\text{C},\text{P}}$ 11), 74,2 с (C-3'), 71,2 д (C-P, $^1J_{\text{C},\text{P}}$ 155), 41,4 с (C-2'), 14,6 с (CH_3). Масс-спектр: 337 ($M^{++}+1$).

Соединение (IV). ^1H -ЯМР-спектр: 8,35 с (1H, H-8), 8,1 с (1H, H-2), 6,32 т (1H, $J_{1',2'}$ 6,5, H-1'), 4,65 м (1H, H-3'), 4,25 м (1H, H-4'), 3,82 м (2H, H-5'), 3,68 д (2H, $J_{\text{CH}_2,\text{P}}$ 8,6, $\text{CH}_2\text{-P}$), 2,44–2,96 м (2H, H-2'), ^{31}P -ЯМР-спектр: 15,7 т, J_{P,CH_2} 8,6. Масс-спектр: 346 ($M^{++}+1$).

Предложенный подход может быть применен для получения и других аналогов 5'-нуклеотидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosenberg I., Holý A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1987. V. 52. P. 2572–2588.
2. Krejmerová M., Hřebáček J., Holý A. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. Sp. issue. P. 421–424.
3. Kosolapoff G. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. № 6. P. 1500–1501.
4. Дяткина Н. Б., Ясько М. В., Арзуманов А. А., Краевский А. А., Семченкова Ф. М., Еремин О. Г., Мартынов Б. И. // Биоорган. химия. 1992. Т. 18. № 1. С. 100–105.
5. Holý A. // Nucleosides and Nucleotides. 1987. V. 6. № 1–2. P. 147–155.

Поступило в редакцию
8.IV.1992

После доработки
18.V.1992

M. V. JASKO, N. A. NOVIKOV, N. B. TARUSOVA NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF 5'-PHOSPHONOMETHYL-2'- DEOXYNUCLEOSIDES

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

A new general method of 5'-phosphonomethyl-2'-deoxynucleoside synthesis has been developed. An intramolecular transformation of 3'-iodomethylphosphonyl-2'-deoxynucleosides, both pyrimidines and purines, into corresponding 5'-phosphonomethyl derivatives occurs in DMSO in the presence of Bu^tOK followed by hydrolysis of the cyclic intermediate.

Технический редактор Н. Н. Беллеса

Сдано в набор 19.06.92	Подписано к печати 29.07.92	Формат бумаги 70×100/16
Оффсетная печать	Усл. печ. л. 10,4	Усл. кр.-отт. 7,2 тыс.
	Тираж 677 экз.	Заказ: 2981
		Цена 2 р. 66 к.

Адрес редакции: 117871, ГСП-7, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 32, комн. 306
Телефон: 330-60-38

2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6