



УДК 547.854.4'455.6'118.057

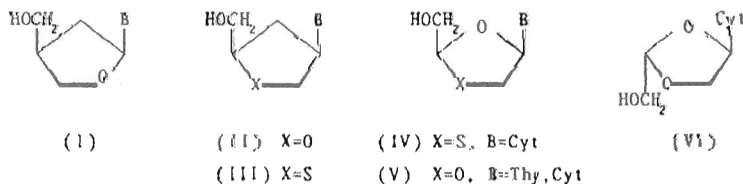
© 1993 Е. В. Ефимцева, С. Н. Михайлов,
С. В. Мешков*, А. В. Бочкарев, Г. В. Гурская

ДИОКСОЛАНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3'-ДЕЗОКСИТИМИДИНА

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва;
*Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва

Синтезированы новые аналоги нуклеозидов на основе *цис*- и *транс*-2-метил-4-гидрокси-метил-1,3-диоксоланов. Алкилирование натриевой соли тимина 2-бромметил-4-бензоилоксиметил-1,3-диоксоланом, а затем хроматографическое разделение *цис*- и *транс*-изомеров на обращенной фазе и дальнейшее дебензоилирование приводили к искомым аналогам 2',3'-дидезоксинуклеозидов. Фосфорилированием диоксолановых нуклеозидов β -цианэтилфосфатом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида с последующим деблокированием получены монофосфаты, которые превращали в соответствующие трифосфаты. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

В последние годы проблема поиска новых аналогов 2',3'-дидезоксинуклеозидов, обладающих антиретровирусной активностью, чрезвычайно актуальна [1, 2]. Используемые для лечения СПИДа препараты, азидотимидин и 2',3'-дидезоксиинозин [3, 4], имеют ряд недостатков. Высокая токсичность, появление устойчивых к действию азидотимидина штаммов вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [5], нестабильность гликозидной связи 2',3'-дидезоксинуклеозидов в условиях кислотного гидролиза [6] ограничивают возможности применения таких соединений. Недавние работы в этой области привели к созданию ряда перспективных синтетических нуклеозидов на основе тетрагидрофурана ((I) [7], (II) [8, 9]), тетрагидротиофена (III) [10], 1,3-оксатиолана (IV) [11] и 1,3-диоксолана ((V) [11—13], (VI) [11]). Исследования противовирусных свойств *in vitro* показали, что наиболее активен тиоаналог (IV) [14]. Также оказалось, что анти-ВИЧ-активностью обладает соединение (VI) с неприродной *транс*-конфигурацией [14].



Наличие у таких необычных аналогов нуклеозидов биологической активности позволяет предположить, что получение родственных им соединений, имеющих как *цис*-, так и *транс*-конфигурацию, может представлять интерес. В настоящей работе описан синтез и физико-химические свойства 2',3'-дидезоксинуклеозидов на основе *цис*- и *транс*-2-метил-4-гидрокси-метил-1,3-диоксоланов.

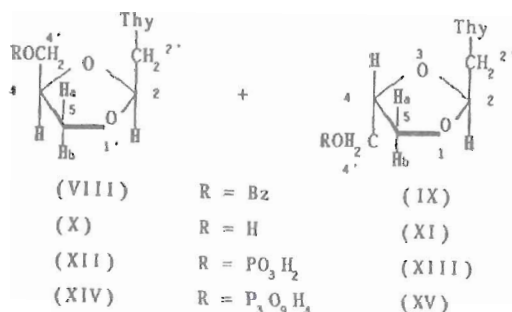
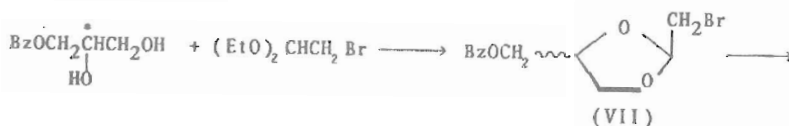
Переацетализацией диэтилацетата бромацетальдегида с 1-О-бензоилглицерином [15] в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с одновременной отгонкой спирта получали бромид (VII) (схема) в виде рацемической смеси диастереомеров с

Свойства соединений (VIII)—(XI)

Соединение	ТСХ: R_f в системе В	ВЭЖХ *		Т. пл. (этанол), °С
		MeCN, %	R_t , мин	
(VIII)	0,80	30	10,7	161-162
(IX)	0,80	30	14,6	139-141
(X)	0,38	2	33,6	167-169
(XI)	0,37	2	35,7	148-151

*Разделение проводили на колонке (4,5×250 мм) Octadecyl-Si100, 5 мкм (Serva) в смеси ацетонитрил — 0,1 М водный ацетат натрия (pH 7,0) со скоростью 1 мл/мин, детектирование по поглощению при λ 254 нм.

суммарным выходом 79%. Соотношение *цис*-/*транс*-изомеров, по данным ПМР-спектров, составляет 3 : 2.



Алкилирование натриевой соли тимина бромидом (VII) приводило к образованию N1,N3-бис- и N1-производных [16], которые выделяли хроматографией на силикагеле. Однако смесь диастереомерных (\pm)-бензоилнуклеозидов (VIII) и (IX) не удалось разделить с помощью адсорбционной хроматографии (табл. 1). Проблема разделения диастереомеров была решена с использованием обращено-фазовой хроматографии. В табл. 1 приведены данные аналитического разделения смеси диастереомеров, а также некоторые другие физико-химические характеристики.

Аналитические данные были использованы при выборе оптимальных условий препаративного разделения смеси аномеров. Наилучшие результаты были получены при разделении смеси защищенных производных (VIII) и (IX) на колонке объемом 150 мл, заполненной сорбентом Bondesil C18 (40 мкм) в системе ацетонитрил — вода (1 : 3).

Структуру выделенных изомеров доказывали с помощью ЯМР-спектроскопии. В ¹³C-ЯМР-спектрах *цис*- и *транс*-изомеров (соответственно (VIII) и (IX)) существенных различий обнаружено не было, поэтому для установления структуры применяли ПМР-спектроскопию (табл. 2).

Отнесение конфигурации полученных диастереомеров было осуществлено по положению триплетного сигнала ацетального протона H2. Известно, что в

Спектры ГМР диоксолановых аналогов (VIII)—(XI)

Соединение (рас- творитель)	Химический сдвиг, δ , м. д. (КССВ, Гц)										
	гетероцикл			диоксолановый остаток							
	H6'' (J5'',6)	H5''	NH	H2 (J2,2a) (J2,2b)	H2'a (J2'a,2'b)	H2'b	H4 (J4,4'a) (J4,4'b)	H4'a (J4'a,4'b)	H4'b	H5a (J5,a,4) (J5a,5b)	H5b (J5b,4)
(VIII)* (CDCl ₃)	7,07 к (1,2)	1,78 д	8,4 ус	5,08 т (3,8) (3,8)	3,91 дд (-14,3)	3,86 дд	4,42 ддд (4,4) (5,7)	4,32 дд (-11,7)	4,29 дд	3,92 дд (4,8) (-8,5)	3,98 дд (6,8)
(IX)* (CDCl ₃)	7,10 к (1,2)	1,87 д	8,3 ус	5,22 т (3,7) (3,7)	3,93 дд (-14,4)	3,80 дд	4,41 ддд (4,2) (5,3)	4,36 дд (-12,0)	4,35 дд	4,15 дд (6,4) (-8,5)	3,77 дд (6,4)
(X) (D ₂ O)	7,27 к (1,2)	1,67 д		5,03 т (2,5)	3,85 д	3,85 д	4,06 ддд (4,3) (5,8)	3,38 дд (-11,9)	3,24 дд	3,52 дд (5,8) (-8,5)	3,79 дд (7,4)
(XI) (D ₂ O)	7,26 к (1,2)	1,66 д		5,13 т (2,8) (2,8)	3,81 дд (-14,6)	3,74 дд	4,04 ддд (3,4) (6,4)	3,49 дд (-12,1)	3,40 дд	3,89 дд (7,4) (-8,5)	3,52 дд (7,3)

* Прочие протоны, δ , м. д.: 8,03д, 7,59т, 7,46т(5Н, Вz).

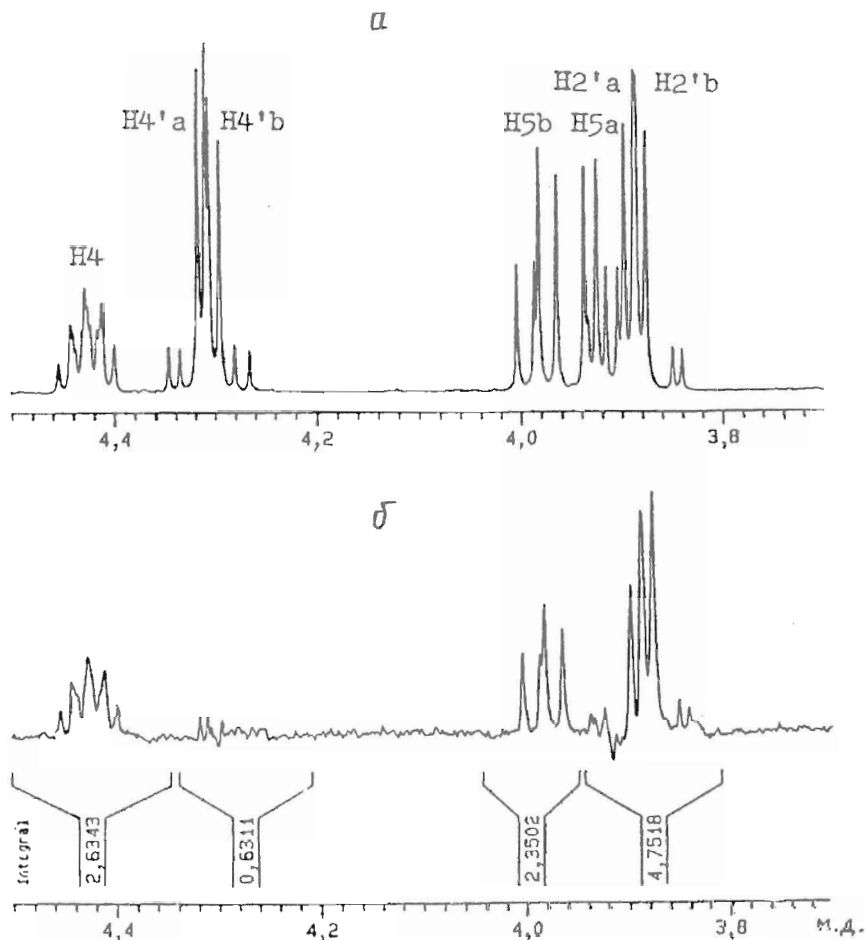


Рис. 1. Сильнопольная часть ПМР-спектра соединения (VIII) в CDCl_3 при 300 К (а) и ЯЭО, возникающие при насыщении сигнала H_2 (б)

2,4-дизамещенных 1,3-диоксоланах сигнал ацетального протона *цис*-изомера располагается в более сильном поле, чем триплет *транс*-изомера [17].

Основная трудность при интерпретации данных ПМР-спектров связана с отнесением диастереотопных сигналов протонов в трех CH_2 -группах: экзоциклических $\text{H}_{2'a}$, $2'b$, $\text{H}_{4'a}$, $4'b$ и находящейся в цикле H_{5a} , $5b$. Из табл. 2 следует, что метиленовые группы различаются значением геминальной константы. Для расположенной в цикле CH_2 -группы характерна константа $J_{5a,5b} = -8,5$ Гц [17], а геминальная константа $J_{2'a,2'b}$ в CH_2N -группе больше, чем $J_{4'a,4'b}$ в CH_2O -группе. Следует отметить, что в спектрах ПМР диастереомеров наблюдаются различающиеся константы взаимодействия между протонами H_4 и $\text{H}_{5a,5b}$. Для *цис*-изомера (VIII) характерно $J_{5a,4} < J_{5b,4}$, тогда как в *транс*-изомере эти константы имеют близкие значения: $J_{5a,4} \sim J_{5b,4}$ [17].

Сигналы, соответствующие протонам $\text{H}_{4'a}$, $4'b$, можно отнести, сравнивая данные спектров бензоильных производных (VIII), (IX) и нуклеозидов (X), (XI). Дебензоилирование приводит к сдвигу сигналов $\text{H}_{4'a}$, b в сильное поле на ~ 1 м. д.

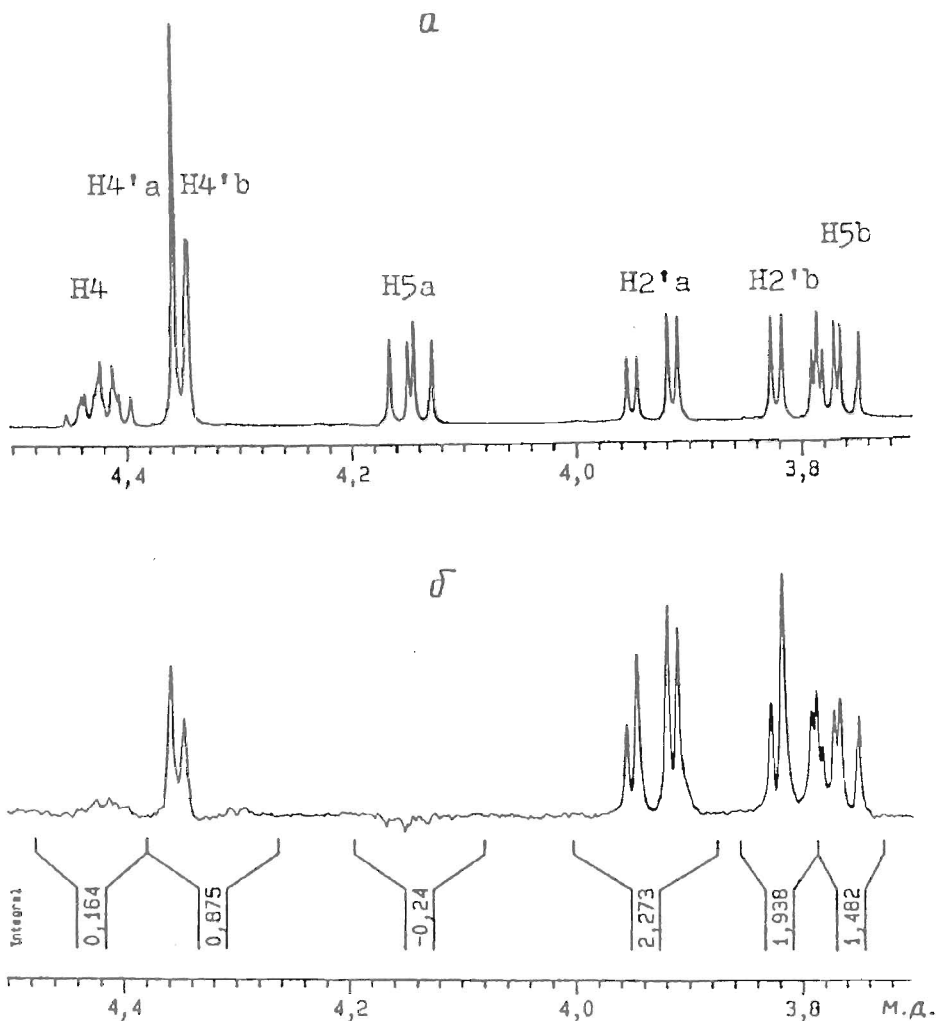


Рис. 2. Сильнопольная часть ПМР-спектра соединения (IX) в CDCl_3 при 300 К (а) и ЯЭО, возникающие при насыщении сигнала H2 (б)

Отнесение сигналов протонов 2'- CH_2 -группы, а также однозначное доказательство конфигурации диастереомеров проведено методом разностной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) (рис. 1 и 2). Подавление сигнала H2 приводит к значительному ЯЭО на соседних метиленовых протонах H2'a, 2'b (суммарно более 4%). Возникновение ЯЭО на H5b (2,35 и 1,48% в соединениях (VIII) и (IX) соответственно), находящемся в *цис*-положении по отношению к ацетальному H2, при отсутствии ЯЭО на *транс*-протоне H5a позволяет осуществить соотнесение сигналов H5a и H5b. В остальных случаях при отнесении протонов метиленовых групп символом «а» обозначен более слабopольный сигнал.

О *цис*-конфигурации соединения (VIII) свидетельствует появление ЯЭО (2,63%) на сигнале H4 при насыщении H2 [18] (рис. 1б). Для *транс*-изомера (IX) характерно отсутствие ЯЭО (0,16%) на сигнале H4 [18] и наличие небольшого (0,87%) эффекта на H4'a, 4'b (рис. 2б).

Дебензоилирование соединений (VIII), (IX) метанольным аммиаком и после-

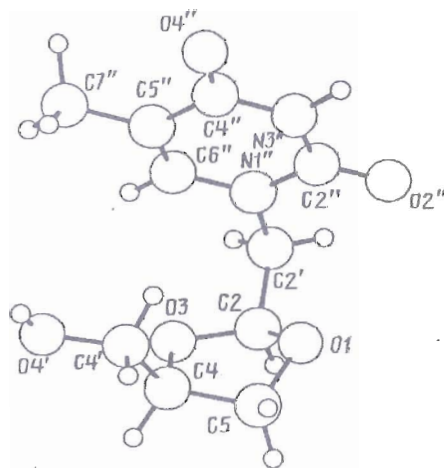


Рис. 3. Строение молекулы вещества (X), определенное по данным рентгеноструктурного анализа (приведена одна из двух молекул, связанных центром асимметрии). Рисунок выполнен с помощью программы PLUTO

дующая кристаллизация из этанола привели к нуклеозидам (X) и (XI). Закономерности, проявляющиеся в ПМР-спектрах соединений (X) и (XI), аналогичны закономерностям, наблюдаемым в спектрах бензоильных производных (см. табл. 2).

Структура синтезированных соединений подтверждена также рентгеноструктурным анализом. На рис. 3 представлено строение одной молекулы *цис*-изомера (X), в табл. 3 приведены длины валентных связей и величины валентных углов. Диоксолановый цикл имеет конформацию O1-эндо — C5-экзо (T_3). Фазовый угол псевдповращения — $P=166,5^\circ$, максимальная амплитуда псевдповращения $\nu_m = 39,4^\circ$, что несколько больше обычно наблюдаемой ($31-35^\circ$) в природных нуклеозидах. Торсионные углы, описывающие взаимную ориентацию основания и диоксоланового цикла, следующие: $(O3-C2-C2'-N1'') = 65,6^\circ$, $(O1-C2-C2'-N1'') = -52,2^\circ$, $(C2-C2'-N1''-C2'') = 95,4^\circ$, $(C2-C2'-N1''-C6'') = -80,5^\circ$. В соединении наблюдается *транс*-конформация относительно экзоциклической C4—C4'-связи, $\varphi(C5-C4-C4'-O4') = -178,4^\circ$.

Предпринятая попытка исследовать рентгенографически структуру *транс*-изомера (XI) оказалась неудачной, так как у молекул в кристаллах была обнаружена сильная разупорядоченность в области диоксоланового фрагмента.

Как известно, 2',3'-дидезокси-нуклеозиды — ингибиторы биосинтеза ДНК. Механизм их действия сводится к превращению в соответствующие моно-, ди- и трифосфаты нуклеозидкиназами, а затем к включению в растущую цепь ДНК с помощью ДНК-полимераз. Для изучения субстратных свойств диоксолановых аналогов нуклеозидов в ферментативных реакциях были получены соответствующие трифосфаты (XIV) и (XV). Обработка нуклеозидов (X), (XI) избытком β -цианэтилфосфата [19] в присутствии N,N'-дидецилогексилкарбодимида приводила после щелочного удаления защитной группы к монофосфатам (XII), (XIII). Трифосфаты (XIV), (XV) синтезировали с хорошим выходом по методу [20]. ПМР-спектры моно- и трифосфатов (XII)—(XV) аналогичны спектрам исходных нуклеозидов. Результаты исследования биологических свойств диоксолановых аналогов будут сообщены отдельно.

Длины валентных связей и величины валентных углов в молекуле цис-изомера (X) *

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
N1''—C2''	1,375(2)	C2'—N1''	1,463(2)
N1''—C6''	1,386(2)	C2'—C2	1,507(3)
C2''—N3''	1,372(2)	C2—O1	1,403(3)
C2''—O2''	1,216(2)	C2—O3	1,424(2)
N3''—C4''	1,389(2)	O1—C5	1,437(3)
C4''—C5''	1,434(2)	C5—C4	1,535(3)
C4''—O4''	1,227(2)	C4—O3	1,441(3)
C5''—C6''	1,340(3)	C4—C4'	1,504(3)
C5''—C7''	1,504(3)	C4—O4'	1,424(2)
Валентный угол	град	Валентный угол	град
C2''—N1''—C6''	121,3(1)	C6''—N1''—C2'	119,7(2)
N1''—C2''—N3''	114,6(2)	N1''—C2'—C2	112,6(2)
N1''—C2'—O2''	123,6(1)	C2'—C2—O1	111,9(1)
N3''—C2'—O2''	121,9(2)	C2'—C2—O3	109,8(2)
C2''—N3''—C4''	127,1(1)	O1—C2—O3	106,3(2)
N3''—C4''—C5''	115,3(2)	C2—O1—C5	104,2(1)
N3''—C4''—O4''	118,8(1)	O1—C5—C4	103,0(2)
C5''—C4''—O4''	125,9(2)	C5—C4—O3	102,9(2)
C4''—C5''—C6''	118,4(2)	C5—C4—C4'	112,8(1)
C4''—C5''—C7''	118,8(2)	O3—C4—C4'	110,3(2)
C6''—C5''—C7''	122,9(1)	C2—O3—C4	108,5(1)
N1''—C6''—C5''	123,4(2)	C4—C4'—O4'	108,2(2)
C2''—N1''—C2'	118,9(2)		

*В скобках дано стандартное отклонение.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (Германия) при 300 К, значения химических сдвигов δ в м. д. рассчитаны относительно сигнала CHCl_3 (δ 7,2 м. д.) для соединений (VIII), (IX) и относительно сигнала HOD (δ 4,63) для (X), (XI). ЯЭО измеряли в аналогичных условиях с использованием стандартной программы NOEDIF (UXNMR версия 911101). УФ-спектры снимали в воде на приборе Specord UV-VIS (ГДР). ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck, Германия) в системах хлороформ (А); хлороформ — этанол, 95 : 5 (Б); хлороформ — этанол, 9 : 1 (В); хлороформ — этанол, 8 : 2 (Г); изопропанол — конц. аммиак — вода, 7 : 1 : 2 (Д) и на пластинках с PEI-целлюлозой в системе 1 М LiCl (Е). В качестве сорбента для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100 мкм (Chemapol, ЧСФР). Для обращенно-фазовой хроматографии применяли сорбент Bondesil C18 (40 мкм, Analytichem International). Данные элементного анализа (С, Н, N) соединений (VIII)—(XI) отличались от вычисленных значений не более чем на 0,4%.

Использованные для рентгеноструктурного анализа кристаллы получены из насыщенного раствора изомера (X) в этаноле в результате медленного испарения

растворителя при 4° С. Пространственная группа кристаллов $P\bar{1}$, параметры элементарной ячейки; a 5,385(2); b 7,869(2); c 13,690(2) Å; α 103,57(1); β 83,10(2); γ 105,18(2)°; Z 2. Параметры ячейки и интенсивности 1649 отражений измерены на четырехкружном дифрактометре CAD-4F (Enraf Nonius, Голландия; ω/θ -сканирование, $\text{CuK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, $0^\circ < \theta < 65^\circ$). Экспериментальные данные были скорректированы на факторы Лорентца и поляризации. В структурном исследовании использованы интенсивности 1514 независимых отражений с $I > 5\sigma(I)$. Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Координаты большинства атомов водорода определены из геометрических соображений, а для атомов водорода, связанных с $\text{O}4'$ и $\text{C}7''$, найдены по разностным синтезам Фурье. Окончательное значение фактора расхождения $R = 4,4\%$. Все расчеты проведены по комплексу программ SDP [21].

(±)-*цис/транс-2-Бромметил-4-бензоилоксиметил-1,3-диоксолан (VII)*. Смесь 10 г (51 ммоль) 1-бензоилглицерина [13], 7,7 мл (51 ммоль) диэтилацетата бромацетальдегида и 0,2 г моногидрата *n*-толуолсульфокислоты нагревали с одновременной отгонкой этанола. При достижении реакционной смесью 150° С нагревание прекращали. Приливали хлороформ (150 мл), нейтрализовали 10% NaHCO_3 . Органический слой отделяли, промывали водой (2×30 мл), сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме досуха, из остатка хроматографией на силикагеле в системе хлороформ — гексан (1 : 1) выделяли продукт. Выход 12,2 г (79%), R_f 0,53 (А). ПМР (CDCl_3), δ : 8,07—7,28 м (5H, Bz), 5,30 т (0,4H, $J_{2,2}, 3,5$, *транс*-H2), 5,15 т (0,6H, $J_{2,2}, 3,5$, *цис*-H2), 4,59—3,77 м (5H, H4, H4', H5), 3,41 д (1,2H, *цис*-H2'), 3,39 д (0,8H, *транс*-H2')..

(±)-*цис-2-(Тимин-1-илметил)-4-бензоилоксиметил-1,3-диоксолан (VIII)* и (±)-*транс-2-(тимин-1-илметил)-4-бензоилоксиметил-1,3-диоксолан (IX)*. К суспензии 1,90 г (15 ммоль) тимина в 30 мл абс. DMF добавляли 0,75 г (18,75 ммоль) 60% NaH, перемешивали 1 ч, нагревали до 110° С и добавляли 4,5 г (15 ммоль) бромида (VII) в 10 мл абс. DMF. Реакционную смесь выдерживали 10 ч при 110° С, фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток растворяли в хлороформе (150 мл), органический слой промывали водой (2×30 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (200 мл), системой А элюировали бромид (VII), а затем N1,N3-бис-продукт с выходом 0,60 г (7%), R_f 0,63 (Б). Далее системой Б элюировали смесь диастереомеров (VIII) и (IX) в соотношении 3 : 2. Выход 0,85 г (16%), R_f 0,39 (Б).

Смесь диастереомеров (0,5 г) растворяли в 2 мл смеси 25% ацетонитрил — вода, наносили на колонку с сорбентом Bondesil C18 (150 мл) и элюировали системой ацетонитрил — вода (1 : 3). УФ-поглощающие фракции объединяли и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в хлороформе (50 мл), сушили Na_2SO_4 , фильтровали, упаривали в вакууме и перекристаллизовывали из этанола. Выход изомера (VIII) 0,24 г (48%). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 166,2 (C=O), 163,1 (C=O), 163,0 (C=O), 141,3 (C6''), 133,5, 129,7, 128,6 (Bz), 101,7 (C2), 74,4 (C4), 67,4 (C5), 64,5 (C4'), 49,3 (C2'), 12,2 (5''-Me). Выход изомера (IX) 0,125 г (25%). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 166,1 (C=O), 163,1 (C=O), 163,0 (C=O), 141,1 (C6''), 133,4, 129,7, 128,5 (Bz), 101,4 (C2), 74,3 (C4), 67,3 (C5), 64,0 (C4'), 49,1 (C2'), 12,2 (5''-Me).

(±)-*цис-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан (X)*. Раствор 200 мг (0,58 ммоль) соединения (VIII) в 5 М аммиаке в метаноле (10 мл) выдерживали при 20° С 3 сут и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали хлороформом (2×10 мл). Водный раствор упаривали и остаток кристаллизовали из этанола. Выход 105 мг (75%). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм (ϵ 8940) при pH 1—7; 269 нм (ϵ 6660) при pH 13.

(±)-*транс-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан (XI)* получали

аналогично из 120 мг (0,35 ммоль) соединения (IX). Выход 70 мг (82%). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм (ϵ 7700) при pH 1—7; 269 нм (ϵ 5840) при pH 13.

(±)-*цис*-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан-4'-фосфат (XII). К раствору 48 мг (0,2 ммоль) нуклеозида (X) в 3 мл абс. пиридина добавляли 0,6 мл 1 М раствора пиридиниевой соли β -цианэтилфосфата в пиридине, упаривали в вакууме, остаток упаривали с абс. пиридином (3×3 мл), к остатку добавляли 3 мл абс. пиридина и 0,5 г (2,4 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь выдерживали при 20° С 3 сут, контролируя реакцию по ТСХ в системах В и Д. Прибавляли 5 мл воды, перемешивали 1 ч при 20° С, фильтровали, осадок промывали 20% водным пиридином, объединенные фильтраты экстрагировали эфиром (2×20 мл) и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма, объем 150 мл). Колонку промывали водой и элюировали 0,05 М $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали в вакууме, упаривали с водой (5×10 мл), к остатку прибавляли 6 мл 1 М NaOH, через 10 мин при 20° С раствор пропускали через колонку с дауэксом 50 (H^+ -форма, 8 мл), к элюату добавляли разбавленный раствор NH_4OH до pH 9 и лиофилизовали. Выход аммониевой соли нуклеотида (XII) составлял 80%. R_f 0,17 (Д), 0,3 (Е). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм.

(±)-*транс*-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан-4'-фосфат (XIII) получали аналогичным фосфорилированием 24 мг (0,1 ммоль) нуклеозида (XI) с выходом 55%. R_f 0,17 (Д), 0,3 (Е). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм.

(±)-*цис*-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан-4'-трифосфат (XIV). К раствору 84 мкмоль аммониевой соли нуклеотида (XII) в 3 мл воды добавили 25 мкл три-*n*-бутиламина, перемешивали до растворения при 20° С, упаривали в вакууме, упаривали с абс. DMF (3×3 мл), остаток растворяли в 2 мл абс. DMF, добавляли 50 мг (0,31 ммоль) N,N'-карбонилдиимидазола и выдерживали 3 ч при 20° С. К смеси прибавляли 33 мкл метанола, через 30 мин добавляли 1 мл 0,5 М раствора три-*n*-бутиламмониевой соли пиродифосфорной кислоты в абс. DMF. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20° С, упаривали в вакууме, остаток растворяли в 50 мл воды и наносили на колонку с DEAE-целлюлозой (HCO_3^- -форма, объем 150 мл). Колонку промывали водой и хроматографировали в градиенте концентрации $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (0,0 → 0,3 М). Трифосфат (XIV) элюировался при 0,15 М $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. Фракции, содержащие продукт, упаривали, упаривали с водой (5×20 мл). Остаток растворяли в 5 мл воды, пропускали через колонку с дауэксом 50 (Na^+ -форма, объем 2 мл), элюировали водой и лиофилизовали. Выход натриевой соли трифосфата (XIV) 56%. R_f 0,046 (Д), 0,14 (Е). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм.

(±)-*транс*-2-(Тимин-1-илметил)-4-гидроксиметил-1,3-диоксолан-4'-трифосфат (XV) синтезировали аналогично из 55 мкмоль аммониевой соли нуклеотида (XII). Выход 72%. R_f 0,047 (Д), 0,14 (Е). УФ-спектр (вода): $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм.

Авторы благодарят фирму «Bruker Analytische Messtechnik GmbH» (Karlsruhe, Germany) за предоставленную возможность снятия спектров ЯМР на спектрометре AMX 400 в Демо-Центре (Москва).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Herdewijn P., De Clercq E. // Design of Anti-AIDS Drugs / Ed. De Clercq E. Amsterdam: Elsevier, 1990. Pharmacochem. Library. V. 14. P. 141—174.
2. Михайлов С. Н. // Биоспран. химия. 1992. Т. 18. № 8. С. 1033—1066.
3. Mitsuya H., Broder S. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 6. P. 1911—1915.
4. Yarchon R., Mitsuya H., Thomas R. V., Plueda J. M., Hartman N. R., Perno C.-F., Marczyk K. S., Allain J. P., Johns D. G., Broder S. // Science. 1989. V. 245. № 4916. P. 412—415.

5. Larder B. A., Darby G., Richman D. D.//Science. 1989. V. 243. № 4899. P. 1731—1734.
6. York J. L.//J. Org. Chem. 1981. V. 45. № 10. P. 2171—2173.
7. Bamford M. J., Humber D. C., Storer R.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 2. P. 271—274.
8. Huryn D. M., Sluboski B. C., Tam S. Y., Todaro L. J., Weigele M.//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 46. P. 6259—6262.
9. Tam S., Holman M., Huryn D. M., Cislo A.//Nucleosides and Nucleotides. 1991. V. 10. № 1—3. P. 245—248.
10. Jones M. F., Noble S. A., Robertson C. A., Storer R.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 2. P. 247—250.
11. Belleau B., Dixit D., Nguyen-Ba N., Kraus J. L.//Abstr. Papers, Vth Int. Conf. on AIDS, Montreal; International Development Res. Centre: Ottawa, Ontario. 1989. P. 515. T. C. O. 1.
12. Norbeck D. W., Spanton S., Broder S., Mitsuya H.//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 46. P. 6263—6266.
13. Chu C. K., Ahn S. K., Kim H. O., Beach J. W., Alves A. J., Jeong L. S., Islam Q., Van Roey P., Schinazi R. F.//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 31. P. 3791—3794.
14. Wainberg M. A., Stern M., Martel R., Belleau B., Soudeyins H.//Abstr. Papers, Vth Int. Conf. on AIDS, Montreal; International Development Res. Centre: Ottawa, Ontario. 1989. P. 525. M. C. P. 63.
15. Ogilvie K. K., Hanna H. R., Proba Z.//Nucleosides and Nucleotides. 1986. V. 5. № 2. P. 169—183.
16. Лудак М. Ю., Пазгле П. А., Плата М. Г., Швачкин Ю. П.//Химия гетероцикл. соединений. 1971. № 4. С. 530—534.
17. Willy W. E., Binsch G., Eliel E. L.//J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. № 18. P. 5394—5402.
18. Rosemeyer H., Toth G., Seela F.//Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 4. P. 587—597.
19. Tener G. M.//J. Amer. Chem. Soc. 1961. V. 83. № 1. P. 159—168.
20. Hoard D. E., Ott D. G.//J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. № 8. P. 1785—1788.
21. Frenz B. A.//Enraf-Nonius SDP-Plus Structure Determination Package. Version 3.0, Enraf-Nonius, Delft, The Netherlands. 1985.

Поступила в редакцию
21.V.1992

E. V. EFIMTSEVA, S. N. MIKHAILOV, S. V. MESHKOV*,
A. V. BOCHKAREV, G. V. GURSKAYA

DIOXOLANE ANALOGUES OF 3'-DEOXYTHYMIDINE

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow;
*N. N. Semyonov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow

New nucleoside analogues on the basis of *cis*- and *trans*- (\pm)-2-methyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanes have been prepared. Alkylation of sodium salt of thymine with 2-bromomethyl-4-benzoyloxymethyl-1,3-dioxolane yielded, after chromatographic separation of *cis*- and *trans*-isomers and debenzoylation, the desired analogues of 3'-deoxythymidine. Corresponding mono- and triphosphates were also prepared. The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR spectroscopy and X-ray analysis.