



УДК 547.455'854.4'118.057

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛИКОЗИЛ-*N*-ФОСФОНАТОВ ДЛЯ СИНТЕЗА НУКЛЕОЗИД(ГЛИКОЗИЛФОСФАТОВ)

© 1998 г. И. А. Иванова, Н. С. Уткина, В. Н. Шibaев[#]Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
117913, Москва, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 20.02.98 г. Принята к печати 21.05.98 г.

Предложен новый подход к синтезу нуклеозид-5'-(гликозилфосфатов), основанный на взаимодействии нуклеозидов с ацилированными гликозил-*N*-фосфонатами с последующим мягким окислением и дезацилированием. С его помощью получены конъюгаты 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-фосфата с 2-ацетамидо-2-дезоксид- α -*D*-глюкопиранозой, α -*D*-маннопиранозой и β -*D*-галактопиранозой.

Ключевые слова: нуклеозидмонофосфатсахара; гликозил-*N*-фосфонаты; азидотимидин; конъюгаты.

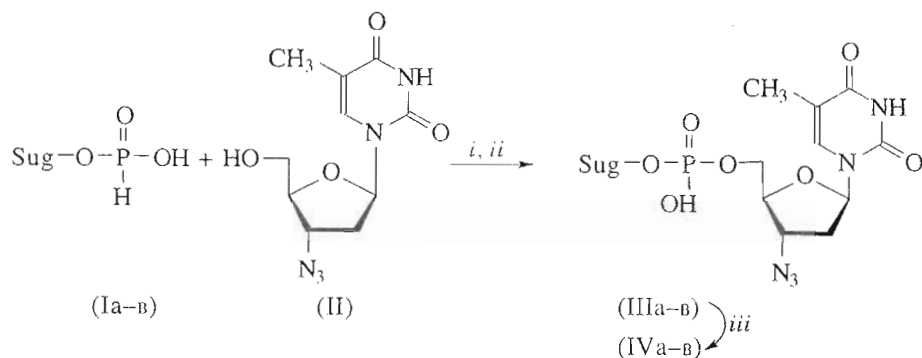
Фосфодиэфиры гликозилфосфатов, содержащие остатки нуклеозидов (нуклеозид(гликозилфосфаты), нуклеозидмонофосфатсахара), являются относительно труднодоступными соединениями, и развитие новых методов их синтеза представляет значительный интерес. Это связано прежде всего со структурным подобием этих соединений и нуклеозиддифосфатсахаров (нуклеозид(гликозилдифосфатов)), обычных доноров гликозильного остатка в ферментативных реакциях гликозилирования [1, 2], что делает интересным изучение свойств указанных фосфодиэфиров как ингибиторов гликозилтрансфераз. Следует также отметить, что цитидин-5'-фосфатные производные *N*-ацетилнейраминовой кислоты и 3-дезоксид-*D*-манно-2-октулозоновой кислоты сами являются природными субстратами соответствующих гликозилтрансфераз, и химическому синтезу первого из этих соединений в последние годы было уделено значительное внимание [3–6]. С другой стороны, присутствие в организме животных лектинов, специфичных к структуре определенных моно- и олигосахаридов [7], делает углеводные конъюгаты нуклеотидов привлекательными для направленного транспорта терапевтически полезных аналогов природных нуклеозидов. Понимание нуклеозид(гликозилфосфатов) в этом отношении остается неисследованным, описаны лишь конъюгаты, в которых остаток нуклеозид-5'-фосфата связан с остатком моносахарида по 6-му положению гексозы [8–10] или через 2-гидроксиэтильную группу соответствующего гликозида [11–13].

Ранее известные подходы к химическому синтезу нуклеозид(гликозилфосфатов) основаны на образовании С–О-связи – гликозилировании по фосфату нуклеозид-5'-фосфатов или их ацилированных производных. В качестве гликозилирующих агентов описано использование 1,2-ортоацетатов [14] и трихлорацетимидатов [15] моносахаридов, однако в первом случае выходы фосфодиэфиров невелики, а во втором – образуется смесь аномеров фосфатов. Более удачные результаты были недавно получены при синтезе нуклеозидмонофосфатсахаров – производных сиаловых кислот путем гликозилирования защищенных нуклеозид-5'-фосфатов под действием гликозил(диалкил)фосфитов [3, 5, 16]. Для получения фосфодиэфиров этого ряда был также успешно применен подход, основанный на образовании Р–О-связи, триэфир-фосфитный метод с использованием в качестве исходных соединений защищенных цитидин-5'-фосфоамидитов и производного моносахарида со свободным аномерным гидроксильной группой [4, 6] или защищенных сиалилфосфитов и цитидина со свободной 5'-СН-группой [17].

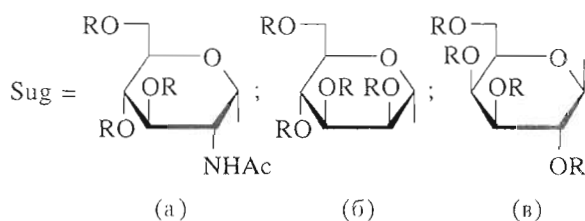
Мы сообщаем о новом подходе к получению нуклеозид(гликозилфосфатов), основанном на взаимодействии гликозил-*N*-фосфонатов с нуклеозидами. Широкая применимость такого подхода к синтезу фосфодиэфирных производных гликозилфосфатов была ранее продемонстрирована нами в серии работ по получению гликозилфосфосахаров – фрагментов гликопротеинов или полимеров клеточной стенки и капсулы микроорганизмов (последнее сообщение серии – см. [18]), а также долихил(гликозилфосфатов) и аналогичных соединений [19].

Нами был проведен синтез трех нуклеозид-5'-(гликозилфосфатов) (IVa–в) из полученных нами

[#]Автор для переписки (e-mail: shiba@ioc.ac.ru; факс: (095) 135-5328).



i: Me₃CCOCl/Py; *ii*: I₂/H₂O-Py; *iii*: MeONa/MeOH



Соединение	R в Sug		
	I	III	IV
(a)	Bz	Bz	H
(б)	Bz	Bz	H
(в)	Ac	Ac	H

Схема.

ранее ацилированных гликозил-Н-фосфонатов – производных 2-ацетида-2-дезоксид-α-D-глюкопиранозы (Ia) [20], α-D-маннопиранозы (Iб) [21] и β-D-галактопиранозы (Iв) [19]; в качестве нуклеозидного компонента был использован широко применяемый в терапии ВИЧ-инфекций [22, 23] аналог природного нуклеозида 3'-азидо-3'-дезокситимидин (II) (см. схему).

Взаимодействие Н-фосфонатов (Ia–в) и нуклеозида (II) гладко протекало в пиридине в присут-

ствии тивалоилхлорида. После кратковременной реакции и окисления смеси продуктов действием иода в водном пиридине фосфодиэфиры (IIIa–в) были очищены хроматографией на силикагеле и получены в виде аморфных веществ с выходами 90–95%. Данные спектров ³¹P-ЯМР соответствуют ожидаемым для фосфодиэфиров ацилированных гликозилфосфатов; в спектрах ¹H-ЯМР присутствуют характерные сигналы остатков нуклеозида и ацилированной гексопиранозы.

Данные спектров ¹³C- и ³¹P-ЯМР нуклеозид(гликозилфосфатов) (в D₂O)

Атомы С	Химические сдвиги (δ, м. д.)			Атомы С	Химические сдвиги (δ, м. д.)		
	(IVa)	(IVб)	(IVв)		(IVa)	(IVб)	(IVв)
Остаток тимина				Остаток гексопиранозы			
C2	167.6	167.6	167.7	C1''	95.4	97.5	99.6
C4	152.9	152.7	152.8		(J _{C,P} 6.3)	(J _{C,P} 6.8)	(J _{C,P} 4.5)
C5	112.9	112.8	112.9	C2''	55.1	71.7	72.5
C6	138.5	138.4	138.5		(J _{C,P} 8.1)	(J _{C,P} 9.0)	(J _{C,P} 7.0)
CH ₃	13.0	12.9	12.9	C3''	71.8	71.1	73.6
Остаток пентофуранозы				C4''	70.8	67.5	69.9
C1'	86.3	86.2	86.2	C5''	74.4	75.1	77.1
C2'	37.6	37.6	37.6	C6''	61.7	62.0	62.4
C3'	61.6	61.7	62.0	CH ₃ CON	23.2, 175.8	–	–
C4'	84.2	84.1	84.3	Атомы P	–2.50	–1.01	–1.29
	(J _{C,P} 8.8)	(J _{C,P} 10.9)	(J _{C,P} 9.6)				
C5'	66.3	66.3	66.6				
	(J _{C,P} 5.0)	(J _{C,P} 6.0)	(J _{C,P} 6.0)				

Ацильные защитные группы в производных (Ша–в) удаляли действием MeONa в MeOH. Нуклеозид(гликозилфосфаты) (IVa–в) после очистки ионообменной хроматографией были получены с выходами 60–70%. Их УФ-спектры близки к спектрам производных тимидина, поведение при электрофорезе на бумаге и данные спектров ^{31}P -ЯМР (см. таблицу) соответствуют структуре фосфодиэфиров, а данные спектров ^1H - и особенно ^{13}C -ЯМР (см. таблицу) однозначно определяют конфигурацию аномерного центра остатка гексопиранозы (химические сдвиги сигналов C1", C3" и C5") и присутствие фосфодиэфирного мостика между O1 остатка гексопиранозы и O5' остатка нуклеозида (расщепление сигналов C4', C5', C1" и C2" за счет спин-спинового взаимодействия с ядром фосфора через две или три связи).

Таким образом, полученные результаты показывают, что использование гликозил-*H*-фосфонатного подхода для синтеза нуклеозид-5'- (гликозилфосфатов) весьма эффективно и открывает путь к получению большого набора соединений этого ряда. Недавно опубликованные данные о синтезе гликозил-*H*-фосфонатов олигосахаридов [18, 24, 25] и широкое применение *H*-фосфонатного метода в синтезе олигонуклеотидов [26] позволяют надеяться на распространение этого подхода и на синтез более сложных фосфодиэфиров, содержащих олигомерные фрагменты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оптическое вращение измеряли на поляриметре Jasco DIP-360. Спектры ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ и ^{31}P записывали на приборах Bruker WM-250 (250 МГц по ^1H), Bruker AM-300 (75 МГц по ^{13}C) и Bruker AC-200 (81.015 МГц по ^{31}P). Приведены химические сдвиги в миллионных долях относительно Me_4Si (для ^1H и ^{13}C) и относительно 85% H_3PO_4 (внешний стандарт) для ^{31}P ; КССВ даны в герцах. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS.

Растворы упаривали в вакууме при температуре не выше 40°C. Аналитическую ТСХ выполняли на пластинках с закрепленным слоем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), обнаруживая вещества по УФ-поглощению или опрыскиванием 10% H_2SO_4 в метаноле с последующим нагреванием. Колоночную хроматографию (КХ) проводили на силикагеле Silpearl (Sklarny Kavalier, 25–40 мкм) и L40/100 (Chemapol). Системы для ТСХ: CH_2Cl_2 –MeOH, 9 : 1 (А), пропанол-2– H_2O , 10 : 1 (Б), 6 : 1 (Б'), пропанол-2– NH_4OH – H_2O , 7 : 1 : 2 (В). Система для КХ (градиентное элюирование): 5 → 20% MeOH в CH_2Cl_2 (Г). Ионообменную хроматографию выполняли на колонке (1 × 18 см) с фрактогелем

TSK DEAE-650 (S) (HCO_3^-) в линейном градиенте NH_4HCO_3 0 → 0.5 М (скорость элюции 1 мл/мин). Электрофорез выполняли на бумаге Filtrak FN-16 в 0.05 М $\text{Et}_3\text{NH} \cdot \text{HCO}_3$ (TEAB), обнаруживая вещества по УФ-поглощению. Приведена электрофоретическая подвижность относительно пикрата (Е). Пиридин готовили последовательной перегонкой над NaOH, P_2O_5 и CaH_2 .

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(2-ацетиламино-3,4,6-три-*O*-бензоил-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилфосфат), триэтиламмониевая соль (Ша). Смесь 105 мг (0.15 ммоль) *H*-фосфоната (Ia) и 27 мг (0.1 ммоль) 3'-азидо-3'-дезокситимидина (II) высушивали упариванием с пиридином (3 × 1 мл). К раствору остатка в 1 мл пиридина при перемешивании прибавляли 46 мкл (0.375 ммоль) Me_3CCOCl и через 10 мин раствор 75 мг (0.3 ммоль) иода в 1 мл смеси пиридин–вода (95 : 5). Через 15 мин смесь разбавляли хлороформом (50 мл), промывали 0.5 М $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 × 25 мл), 0.5 М TEAB (2 × 25 мл), высушивали, упаривали. Методом КХ в системе Г выделяли фосфодиэфир (Ша). Выход 87 мг (90%, аморфный), $[\alpha]_D^{25} +61^\circ$ (с 1, CHCl_3), R_f 0.28 (А). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.30 (т, 9H, CH_3CH_2), 1.81 (с, 3H, 5- CH_3), 2.12 (с, 3H, CH_3CON), 2.45 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.08 (к, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.94 (м, 1H, H4'), 4.12 (м, 1H, H5'a), 4.23 (м, 1H, H5'b), 4.27 (дд, 1H, H6'a, $J_{5',6'a}$ 3.0, $J_{6'a,6'b}$ 12.2), 4.48–4.56 (м, 2H, H3', H2''), 4.61 (ддд, 1H, H5'', $J_{5',6'b}$ 3.0, $J_{4',5'}$ 10.0), 4.72 (дд, 1H, H6'b), 5.59 (дд, 1H, H4'', $J_{3',4'}$ 10.0), 5.68 (дд, 1H, H1'', $J_{1',2'}$ 3.3, $J_{1',p}$ 6.7), 5.78 (дд, 1H, H3'', $J_{2',3'}$ 10.0), 6.40 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a} = J_{1',2'b} = 6.0$), 6.78 (д, 1H, $J_{2',\text{NH}}$ 10.0), 7.25–8.10 (м, 17H, 3 × C_6H_5 , CONHCO, H6). ^{31}P -ЯМР (CDCl_3): –3.2.

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(2,3,4,6-тетра-*O*-бензоил- α -D-маннопиранозилфосфат), триэтиламмониевая соль (Шб) получен по методике синтеза фосфодиэфира (Ша) из 238 мг (0.4 ммоль) *H*-фосфоната (Iб) и 70 мг (0.26 ммоль) нуклеозида (II). Выход фосфодиэфира (Шб) 260 мг (97%, аморфный), $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$ (с 1, CHCl_3), R_f 0.42 (А). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.34 (т, 9H, CH_3CH_2), 1.89 (с, 3H, 5- CH_3), 2.32 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.10 (к, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 4.01 (м, 1H, H4'), 4.20–4.30 (м, 2H, H5'a, H5'b), 4.41 (дд, 1H, H6'a, $J_{5',6'a}$ 3.5, $J_{6'a,6'b}$ 12.5), 4.56 (м, 1H, H3'), 4.70–4.80 (м, 2H, H5'', H6'b), 5.78 (дд, 1H, H2'', $J_{1',2'}$ 1.7, $J_{2',3'}$ 3.5), 5.84 (дд, 1H, H1'', $J_{1',p}$ 8.5), 5.95 (дд, 1H, H3'', $J_{3',4'}$ 10.5), 6.19 (дд, 1H, H4'', $J_{4',5'}$ 10.5), 6.26 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a} = J_{1',2'b} = 7.0$), 7.20–8.10 (м, 22H, 4 × C_6H_5 , CONHCO, H6). ^{31}P -ЯМР (CDCl_3): –3.52.

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -D-галактопиранозилфосфат), триэтил-

аммониевая соль (Шв) получен аналогично из 40 мг (0.063 ммоль) *H*-фосфоната (Iв) и 13.5 мг (0.05 ммоль) 3'-азидо-3'-дезокситимидина (II). Выход фосфодиэфира (Шв) 35 мг (90%, аморфный), R_f 0.28 (А). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1.35 (т, 9H, CH_2CH_2), 1.91 (с, 3H, 5- CH_3), 1.96–2.03 (4 с, 12H, CH_3CO), 2.45 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.10 (к, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.02 (м, 1H, H4'), 4.05–4.20 (м, 5H, H5'a, H5'b, H5'', H6''a, H6''b), 4.44 (м, 1H, H3'), 4.95–5.30 (м, 3H, H1'', H2'', H3''), 5.45 (дд, 1H, H4'', $J_{3',4''}$ 3.5, $J_{4'',5''}$ 1), 6.26 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a}$ = $J_{1',2'b}$ = 6.5), 7.35 (с, 1H, CONHCO), 7.72 (с, 1H, H6). ^{31}P -ЯМР (CDCl_3): –4.48.

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(2-ацетамидо-2-дезоксид- α -D-глюкопиранозилфосфат), аммониевая соль (IVа). К раствору 96 мг (0.1 ммоль) фосфодиэфира (IIIа) в 2 мл MeOH прибавляли 0.1 мл 1 М раствора MeONa в MeOH. Смесь выдерживали 24 ч при 4°C, нейтрализовали катионитом КУ-2 (H⁺), фильтровали, фильтрат немедленно нейтрализовали триэтиламино и упаривали. После очистки ионообменной хроматографией выделили 38 мг NH_4 -соли фосфодиэфира (IVа) (67%, аморфный), $[\alpha]_D^{23}$ +81° (с 1, H₂O), R_f 0.25 (Б), 0.5 (В), E 0.56. УФ-спектр (H₂O), λ_{max} , нм (ϵ): 267 (9000), pH 7; 267 (6800), pH 12. ^1H -ЯМР (D_2O): 1.97 (д, 3H, 5- CH_3 , 4J 1.0), 2.11 (с, 3H, CH_3CON), 2.50 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.53 (дд, 1H, H4'', $J_{3',4''}$ = $J_{4'',5''}$ = 9.0), 3.75 (дд, 1H, H3'', $J_{2',3''}$ 10.7), 3.75–3.95 (м, 3H, H5'', H6''a, H6''b), 3.94 (ддд, 1H, H2'', $J_{1',2''}$ 3.5, $J_{2',\text{P}}$ 2.7), 4.05–4.20 (м, 3H, H4', H5'a, H5'b), 4.47 (м, 1H, H3'), 5.46 (дд, 1H, H1'', $J_{1',2''}$ 3.5, $J_{1',\text{P}}$ 7.5), 6.24 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a}$ = $J_{1',2'b}$ = 7.0), 7.76 (д, 1H, H6, 4J 1.0). Спектры ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР – см. таблицу.

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(α -D-маннопиранозилфосфат), аммониевая соль (IVб) получен по методике синтеза соединения (IVа) из 130 мг (0.126 ммоль) защищенного фосфодиэфира (IIIб). Выход соединения (IVб) 47 мг (70%, аморфный), $[\alpha]_D^{22}$ +46° (с 1, H₂O), R_f 0.31 (Б), 0.5 (В), E 0.62. УФ-спектр (H₂O), λ_{max} , нм (ϵ): 267 (8400), pH 7; 267 (6400), pH 12. ^1H -ЯМР (D_2O): 1.92 (д, 3H, 5- CH_3 , 4J 1.0), 2.50 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.65–3.90 (м, 5H, H3'', H4'', H5'', H6''a, H6''b), 3.96 (дд, 1H, H2'', $J_{1',2''}$ 2.0, $J_{2',3''}$ 3.5), 4.05–4.20 (м, 3H, H4', H5'a, H5'b), 4.50 (м, 1H, H3'), 5.42 (дд, 1H, H1'', $J_{1',\text{P}}$ 8.0), 6.25 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a}$ = $J_{1',2'b}$ = 7.0), 7.71 (д, 1H, H6, 4J 1.0). Спектры ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР – см. таблицу.

3'-Азидо-3'-дезокситимидин-5'-(β -D-галактопиранозилфосфат), аммониевая соль (IVв) получен аналогично из 35 мг (0.045 ммоль) защищенного фосфодиэфира (IIIв). Выход соединения (IVв) 14 мг (61%, аморфный), $[\alpha]_D^{24}$ +57° (с 1, H₂O), R_f 0.46 (Б'), E 0.50. УФ-спектр (H₂O), λ_{max} , нм

(ϵ): 267 (9000), pH 7. ^1H -ЯМР (D_2O): 1.95 (уш.с, 3H, 5- CH_3), 2.49 (м, 2H, H2'a, H2'b), 3.55–3.80 (м, 5H, H2'', H3'', H5'', H6''a, H6''b), 3.95 (уш.д, 1H, H4'', $J_{3',4''}$ 3.5), 4.10–4.25 (м, 3H, H4', H5'a, H5'b), 4.55 (м, 1H, H3'), 4.92 (дд, 1H, H1'', $J_{1',2''}$ = $J_{1',\text{P}}$ = 8.0), 6.28 (дд, 1H, H1', $J_{1',2'a}$ = $J_{1',2'b}$ = 7.0), 7.75 (уш.с, 1H, H6). Спектры ^{13}C - и ^{31}P -ЯМР – см. таблицу.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной научно-технической программы “Национальные приоритеты в медицине и здравоохранении” (проект № 477 по направлению “СПИД”) и РФФИ (грант № 96-04-32473).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shibaev V.N. // Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 1986. V. 44. P. 277–339.
2. Gijzen H.J.M., Quiao L., Fitz W., Wong C.-H. // Chem. Rev. 1996. V. 96. P. 443–473.
3. Martin T.J., Schmidt R.R. // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34. P. 1765–1768.
4. Makino S., Ueno Y., Ishikawa M., Hayakawa Y., Hata T. // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34. P. 2775–2778.
5. Martin T.J., Braun H., Schmidt R.R. // Bioorg. Med. Chem. 1994. V. 2. P. 1203–1208.
6. Kajihara Y., Ebata T., Kosuki K., Kodama H., Matsushita H., Hashimoto H. // J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 5732–5735.
7. Gabius H.-J. // Eur. J. Biochem. 1997. V. 243. P. 543–576.
8. Henin Y., Gouyette C., Schwartz O., Debouzy J.-C., Neumann J.-M., Huynh-Dinh T. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 1830–1837.
9. Namane A., Gouyette C., Fillion M.-P., Fillion G., Huynh-Dinh T. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 3039–3044.
10. De Nino A., Liguori A., Procopio A., Roberti E., Sindona G. // Carbohydr. Res. 1996. V. 286. P. 77–86.
11. Ikeda K., Nagao Y., Achiwa K. // Carbohydr. Res. 1992. V. 224. P. 123–131.
12. Ma T.-W., Min J.-M., Zhang L.-H. // Carbohydr. Res. 1994. V. 257. P. 323–330.
13. Cai T.-W., Min J.-M., Zhang L.-H. // Carbohydr. Res. 1997. V. 303. P. 113–117.
14. Salam M.A., Behrman E.J. // Carbohydr. Res. 1982. V. 102. P. 139–146.
15. Schmidt R.R., Braun H., Jung K.-H. // Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. P. 1585–1588.
16. Martin T.J., Brescello R., Toepfer A., Schmidt R.R. // Glycoconjugate J. 1993. V. 10. P. 16–25.
17. Kondo H., Ichikawa Y., Wong C.-H. // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. P. 8748–8750.
18. Иванова И.А., Шibaев В.Н. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 273–280.
19. Уткина Н.С., Мальцев С.Д., Данилов Л.Л., Шibaев В.Н. // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. С. 376–381.
20. Елисеева Г.И., Иванова И.А., Николаев А.В., Шibaев В.Н. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 1401–1411.

21. Николаев А.В., Рябцева Е.В., Шубаев В.Н., Кочетков Н.К. // Биоорган. химия. 1989. Т. 15. С. 1649–1659.
22. Kravetsky A.A., Watanabe K.A. // Modified Nucleosides as Anti-AIDS Drugs: Current Status and Perspectives. М.: Bioinform, 1993.
23. De Clerq E. // J. Med. Chem. 1995, V. 38, P. 2491–2517.
24. Nikolaev A.V., Rutherford T.J., Ferguson M.A.J., Brimacombe J.S. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1996. P. 1559–1566.
25. Nikolaev A.V., Watt G.M., Ferguson M.A.J., Brimacombe J.S. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1997. P. 969–979.
26. Stawinski J. // Handbook of Organophosphorous Chemistry / Ed. R. Engel. N.Y.: Dekker, 1992. P. 377–434.

The Use of Glycosyl-*H*-phosphonates for the Synthesis of Nucleoside Glycosyl Phosphates

I. A. Ivanova, N. S. Utkina, and V. N. Shibaev[#]

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 47, Moscow, 117913 Russia

A new method of synthesis of nucleoside 5'-glycosyl phosphates by coupling nucleosides and acylated glycosyl *H*-phosphonates followed by oxidation and deacylation is proposed. By this method, conjugates of 3'-azido-3'-deoxythymidine 5'-phosphate with 2-acetamido-2-deoxy- α -*D*-glucopyranose, α -*D*-mannopyranose, and β -*D*-galactopyranose were prepared.

Key words: nucleoside monophosphate sugars, glycosyl H-phosphonates, azidothymidine, conjugates

[#] To whom correspondence should be addressed; fax: +7 (095) 135-5328; e-mail: shiba@ioc.ac.ru.