



УДК 577.113.3:542.95:547.425.7

## S,X-АЦЕТАЛИ В ХИМИИ НУКЛЕОЗИДОВ. I. СИНТЕЗ 2'- И 5'-O-МЕТИЛТИОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РИБОНУКЛЕОЗИДОВ

© 2000 г. А. Е. Печенов\*, С. Г. Завгородний#, В. И. Швец\*, А. И. Мирсшиников

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

\*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 06.12.99 г. Принята к печати 14.01.2000 г.

2'- и 5'-O-Метилтиометильные производные рибонуклеозидов получены действием смеси диметилсульфоксида, уксусного ангидрида и уксусной кислоты на избирательно защищенные нуклеозиды.

*Ключевые слова:* рибонуклеозиды; метилтиометилирование; тиоацетали; Пуммерера перегруппировка.

Перегруппировка Пуммерера [1] в ее исходном варианте, предусматривающем использование системы диметилсульфоксид–уксусный ангидрид, в течение десятилетий применяется для получения  $\alpha$ -замещенных сульфидов с удовлетворительными выходами. Механизм перегруппировки был изучен Джонсоном и Филлипсом [2].

Из приведенной последовательности превращений (схема 1) следует, что добавление в реакционную смесь спиртов является удобным методом синтеза O,S-ацеталей.

Известно, что тиоацетали обладают обширными синтетическими возможностями (изменение валентного состояния серы, замена алкилтиогруппы на иные остатки и введение заместителей в  $\alpha$ -положение к атому серы [2, 3]), вследствие чего были разработаны методы введения и удаления O-метилтиометильной группы [4–7]. В ряду нуклеозидов из O-метилтиометильных производных впервые были описаны 2'-O-производные аденозина и гуанозина, полученные как побочные продукты в реакции окисления гидроксильных групп избирательно защищенных нуклеозидов смесью диметилсульфоксид–уксусный ангидрид [8]. Аналогично 3'-O-метилтиометил-5'-дезоксид-5'-метилтиоаденозин был получен при окислении защищенного метилтиоаденозина в тех же условиях. Выход этого побочного продукта колеблется от 2 до 23% в зависимости от качества диметилсульфоксида и времени реакции [9].

Применение смеси диметилсульфоксид–уксусный ангидрид для синтеза O-метилтиометильных производных представителей ациклических аналогов нуклеозидов, относящихся к третичным

спиртам [10], приводит к хорошим результатам, поскольку такие соединения не окисляются в данных условиях. Ранее применительно к углеводам было показано, что добавление уксусной кислоты к смеси диметилсульфоксид–уксусный ангидрид подавляет окисление первичных и вторичных спиртовых групп и делает процесс их O-метилтиометилирования преобладающим [5].

Применение системы диметилсульфоксид–уксусный ангидрид–уксусная кислота для получения метилтиометильных производных по углеводному остатку нуклеозидов (в том числе рибо-ряда) было впервые осуществлено в рамках выполнения работ по синтезу  $\alpha$ -замещенных O-алкилнуклеозидов [11–13]. Позже этим методом был получен 2'-O-метилтиометилуридин с выходом 55% [14].

Альтернативным способом O-метилтиометилирования является использование системы диметилсульфид–перекись бензоила [7], которая в ряду нуклеозидов впервые была применена в синтезе 3'-O-метилтиометильных производных нуклеозидов дезокси-ряда [15, 16]. Недавно этим методом получены 2'-O-метилтиометильные производные нуклеозидов [17]. Было также показано, что получение 5'-O-метилтиометильных производных нуклеозидов дезокси-ряда возможно обоими методами [13, 16]. Однако в работах [11–13, 17] не приводятся детали эксперимента и характеристики продуктов.

В данной работе получены и охарактеризованы 2'-O- и 5'-O-метилтиометильные производные рибонуклеозидов.

Рассматриваемые производные могут иметь важное значение в связи со следующими фактами. Было показано, что полирибонуклеотиды с 2'-O-метилтиометильным заместителем обладали повышенной устойчивостью к расщеплению нуклеазами [17]. Среди 5'-модифицированных нукле-

# Автор для переписки (тел.: (095) 330-72-47; e-mail: kou@ibch.siohc.ras.ru).

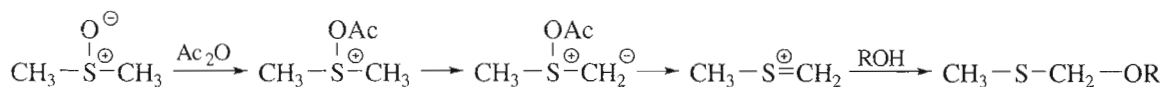
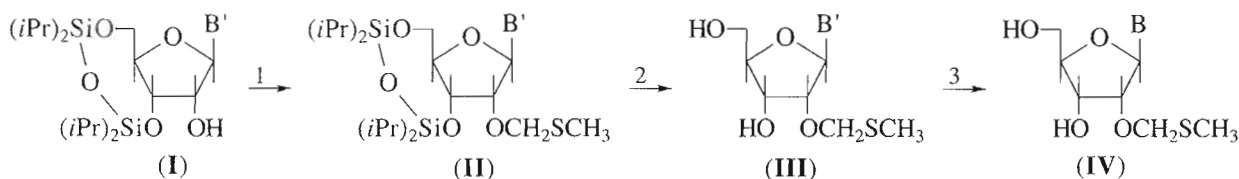


Схема 1.



a: B' = BzAde, B = Ade; в: B' = BzCyt, B = Cyt;

б: B' = IbGua, B = Gua; г: B' = B = Ura.

1 – DMSO/Ac<sub>2</sub>O/AcOH (53 : 36 : 11 по объему); 2 – Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>/THF; 3 – NH<sub>3</sub>/MeOH.

Ib – изобутирил; THF – тетрагидрофуран.

Схема 2.

озидов обнаружены биологически активные соединения с противовирусной, противоартритной, противопаразитарной и иммуносупрессивной активностью. Большинство из них – либо аналоги одного из ключевых компонентов системы биологического трансметилирования – S-аденозилметионина (например, S-аденозил-L-гомоцистеин, 5'-дезоксид-5'-изобутилтиоаденозин, 5'-дезоксид-5'-метилтиоаденозин), либо ингибиторы ферментов этой системы. Большое внимание уделяется поиску биологически активных веществ в этой группе [9, 18–21]. 5'-O-Метилтиометильные производные рибонуклеозидов, в частности 5'-O-метилтиометиладенозин, благодаря своим синтетическим возможностям могут рассматриваться как

предшественники целого ряда потенциальных биологически активных веществ.

Синтез 2'-O-метилтиометильных производных рибонуклеозидов проводили согласно схеме 2. Защищенные по 3',5'-спиртовым группам сахарного остатка [22] и аминогруппе основания (кроме урацила в (Iг)) нуклеозиды (Iа)–(Iг) были переведены в соответствующие 2'-O-метилтиометильные производные действием смеси диметилсульфоксида, уксусного ангидрида и уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 60 ч. Выходы соединений (IIа)–(IIг) составили 60–70%, что свидетельствует о том, что метилтиометилирование 2'-гидроксильной функции рибонуклеозидов данным методом так же эффективно, как и

Таблица 1. Выходы и физико-химические характеристики 2'-O-метилтиометильных производных нуклеозидов\*

Соединение	Исходное	Загрузка		Выход, %	Т. пл., °С (метанол)	УФ-спектр <sup>3*</sup> , λ <sub>макс</sub> , нм (ε)	Масс-спектр
		мг	ммоль				
(IIIг)	(Iг)	274	0.5	79	174.5–175.5	261.8(9800) 261.8(9700) 261.2(7400)	304.4 (M) <sup>+</sup> 327.2 (M + Na) <sup>+</sup> 343.2 (M + K) <sup>+</sup>
(IVа)	(IIIа)	166	0.38	87	143–143.5	257.2(14600) 259.6(14500) 259.4(14800)	328.1 (M + H) <sup>+</sup> 330.2 (M + 3H) <sup>+</sup> 350.1 (M + Na) <sup>+</sup>
(IVб)	(IIIб)	214	0.52	82	>220	257.0(11700) 253.2(13400) 265.0(11300)	344.1 (M + H) <sup>+</sup> 366.2 (M + Na) <sup>+</sup> 382.2 (M + K) <sup>+</sup>
(IVв)	(IIIв)	105	0.26	83	151.5–152.5 <sup>2*</sup>	279.8(12700) 270.6(8900) 271.4(8900)	304.1 (M + H) <sup>+</sup> 326.1 (M + Na) <sup>+</sup> 342.1 (M + K) <sup>+</sup>

\* Соединение (IIIг) выделено по методу А десилилирования, соединения (IVа)–(IVв) – по методу А аммонолиза (см. “Эксперимент. часть”).

<sup>2\*</sup> Метанол-эфир.

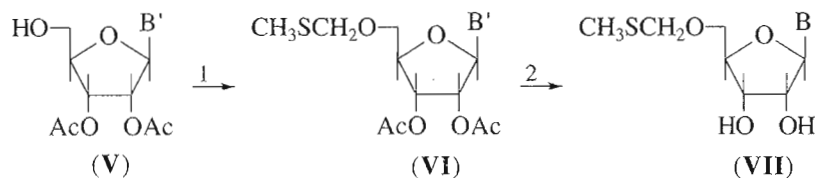
<sup>3\*</sup> Для каждого соединения приведены параметры УФ-спектра при pH 1, pH 7 и pH 13.

Таблица 2. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР 2'-*O*-метилтиометильных производных рибонуклеозидов

Соединение	H6 или H8 ( $J_{6,5}$ )	H5 или H2	OCH <sub>2</sub> S ( $J_{a,b}$ )	SCH <sub>3</sub>	H1' ( $J_{1,2'}$ )	H2' ( $J_{2',3'}$ )	H3' ( $J_{3',4'}$ )	H4'	H5' ( $J_{\text{H5'a,H5'b}}$ ; $J_{4',5'a}$ , $J_{4',5'b}$ )	Прочие
(IIa)	8.78с	8.32с	5.08; 5.02дд (12.0)	2.21с	6.13с	4.70д (4.5)	4.73дд (8.0)	4.19м	4.26; 4.05ддд (12.5; 1.0; 2.5)	9.05 (NH); 7.50–8.10 (Ph); 1.20–0.90 ( <i>i</i> Pr)
(IIб)	7.97с	–	5.03; 4.97дд (11.8)	2.15с	5.83с	4.50–4.42м		4.12м	4.24; 3.98ддд (13.0; 1.0; 2.2)	11.97, 8.31(2 × NH); 2.65, 1.26, 1.23 (H, CH <sub>3</sub> (Ib)); 1.20–0.90 ( <i>i</i> Pr)
(IIв)	8.36д (7.5)	Нал. Ph	5.15; 5.08дд (11.8)	2.21с	5.85с	4.40д (6.0)	4.27–4.18м		4.30; 4.02ддд (12.0)	8.70 (NH); 7.5–7.9 (Ph); 1.20–0.90 ( <i>i</i> Pr)
(IIг)	7.91д (8.3)	5.69д	5.0с	2.18с	5.75с	4.37д (4.5)	4.25дд (8.5)	4.16м	4.27; 4.0ддд (13.0; 1.0; 3.5)	8.60 (NH); 1.20–0.90 ( <i>i</i> Pr)
(IIIa)	8.77с	8.75с	4.80; 4.69дд (11.6)	1.81с	6.20д (6.0)	4.87пт (5.0)	4.40м	4.05м	3.73; 3.62м (11.9)	11.25 (NH); 7.5–8.1 (Ph); 5.41 (3'-OH); 5.24 (5'-OH)
(IIIб)	8.28с	–	4.76; 4.66дд (11.6)	1.85с	5.96д (6.7)	4.67пт* (4.9)	4.33м	3.99м	3.65; 3.59ддд (11.9; 4.0; 4.0)	12.1, 11.65 (2 × NH); 5.32 (3'-OH); 5.15 (5'-OH); 2.78, 1.40 (Ib)
(IIIв)	8.54д (7.0)	7.36д	4.94; 4.84дд (11.5)	2.07с	5.90д (2.7)	4.22дд (5.0)	4.13м	3.95м	3.79; 3.63м (11.9)	11.25 (NH); 7.5–8.1 (Ph); 5.22 (3'-OH); 5.27 (5'-OH)
(IIIг)	7.94д (8.1)	5.67д	4.81; 4.66дд (11.5)	1.99с	5.88д (5.5)	4.25пт (5.0)	4.13м	3.89м	3.64; 3.57м (12.3)	11.35 (NH); 5.25 (3'-OH); 5.18 (5'-OH)
(IVa)	8.38с	8.13с	4.73; 4.63дд (11.6)	1.76с	6.02д (6.3)	4.81дд (5.1)	4.33м	4.01м	3.68; 3.56ддд (11.9; 4.4; 6.5)	7.34 (NH <sub>2</sub> ); 5.52 (5'-OH); 5.33 (3'-OH)
(IVб)	7.97с	–	4.76; 4.66дд (11.5)	1.88с	5.85д (6.4)	4.61дд (4.9)	4.29м	3.95м	3.64; 3.57ддд (11.9; 3.4; 3.6)	10.59 (NH); 6.45 (NH <sub>2</sub> ); 5.25 (3'-OH); 5.13 (5'-OH)
(IVв)	7.92д (7.5)	5.73д	4.88; 4.76дд (11.3)	2.04с	5.87д (3.9)	4.15пт (5.2)	4.09м	3.86м	3.70; 3.59м (11.5)	7.16 (NH <sub>2</sub> ); 5.12 (3'-OH + 5'-OH)

Спектры соединений (IIa)–(IIIг) сняты в CDCl<sub>3</sub>; соединений (IIIa)–(IIIг) в DMSO-*d*<sub>6</sub>. Приведены химические сдвиги (δ, м. д.) и константы спин-спинового взаимодействия (Гц). Соотнесение сигналов сделано на основании КССВ. Интегральные интенсивности соответствуют числу указанных протонов.

\* Наложение OCH<sub>2</sub>S. Вид сигналов: с – синглет; д – дублет; дд – дублет дублетов; ддд – дублет дублетов дублетов; дддд – дублет дублетов дублетов дублетов; м – мультиплет. Сигналы Ph, *i*Pr, H (Ib) – мультиплеты; NH, NH<sub>2</sub> – уширенные синглеты; 3'-OH, CH<sub>3</sub> (Ib) – дублеты; 5'-OH – триплет.



a: B' = BzAde, B = Ade; в: B' = BzCyt, B = Cyt;

б: B' = IbGua, B = Gua; г: B' = B = Ura.

1 – DMSO/Ac<sub>2</sub>O/AcOH (53 : 36 : 11 по объему); 2 – NH<sub>3</sub>/MeOH.

Схема 3.

при использовании системы диметилсульфид–перекись бензоила [17], где указаны выходы 55–70%. Далее последовало удаление силоксанильной защитной группы с помощью фторида тетрабутил-аммония в абсолютном тетрагидрофуране [8] и снятие ацильной защитной группы гетерооснований в соединениях (IIIa)–(IIIв) в метанольном растворе аммиака.

Физико-химические характеристики синтезированных производных (IIa)–(IIг), (IIIa)–(IIIг) и (IVa)–(IVв) соответствуют их структуре (табл. 1, 2). В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах полученных 2'-O-метилтиометильных производных (табл. 2) присутствуют сигналы протонов CH<sub>3</sub>S-группы – синглет с химическим сдвигом 2.2–1.7 м. д., и OCH<sub>2</sub>S-группы – дублет дублетов (в силу диастереотопности указанных протонов) либо синглет с химическим сдвигом 5.1–4.6 м. д. Сигнал 2'-протона имеет вид дублета дублетов (псевдотриплета) или дублета, если J<sub>1',2'</sub> = 0. Вид сигналов и значения химических сдвигов протонов сахарного остатка и нуклеинового основания варьируют в зависимости от защитных групп в молекуле нуклеозида.

Получение 5'-O-метилтиометильных производных рибонуклеозидов было осуществлено как указано на схеме 3. Нуклеозиды (Va)–(Vг), защищенные ацильными группами по 2'- и 3'-гидроксилам сахарного остатка и экзоциклической аминогруппе основания, переводили в их 5'-O-метилтиометильные производные (VIa)–(VIг) действием смеси диметилсульфоксида, уксусного ангидрида и уксусной кислоты как указано выше с выходами 50–70% (см. “Эксперимент. часть”).

После деблокирования нуклеозидов (VIa)–(VIг) аммонолизом получали 5'-O-метилтиометильные производные (VIIa)–(VIIг).

Структуры синтезированных соединений (VIa)–(VIг), (VIIa)–(VIIг) убедительно подтверждаются их физико-химическими характеристиками (табл. 3, 4)

В спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР полученных соединений (VIa)–(VIг) и (VIIa)–(VIIг) (табл. 4) присутствуют сигналы протонов CH<sub>3</sub>S- и OCH<sub>2</sub>S-групп. Сигналы остальных протонов совпадают или незначительно сдвинуты относительно соответствующих сигналов исходных нуклеозидов.

Таблица 3. Выходы и физико-химические характеристики 5'-O-метилтиометильных производных нуклеозидов

Соединение	Исходное	Загрузка		Метод выделения*	Выход, %	Т. пл., °C (метанол)	УФ-спектр <sup>4*</sup> , λ <sub>макс</sub> , нм (ε)	Масс-спектр
		мг	ммоль					
(VIIa)	(VIa)	361	0.7	Б	81	137–138	257.4 (14600) 259.4 (14800) 259.6 (15000)	328.2 (M + H) <sup>+</sup> 350.2 (M + Na) <sup>+</sup>
(VIIб)	(VIб)	200	0.402	А	75	223–225 <sup>2*</sup>	256.6 (12100) 253.6 (13200) 265.2 (11300)	344.2 (M + H) <sup>+</sup> 366.1 (M + Na) <sup>+</sup>
(VIIв)	(VIв)	290	0.586	Б	80	98–99 <sup>3*</sup>	279.4 (12900) 270.8 (8800) 272.0 (8800)	304.2 (M + H) <sup>+</sup> 326.2 (M + Na) <sup>+</sup> 342.1 (M + K) <sup>+</sup>
(VIIг)	(VIг)	210	0.54	Б	77	147–148	261.6 (10000) 261.8 (9700) 262.2 (7500)	304.4 (M) <sup>+</sup> 327.2 (M + Na) <sup>+</sup> 343.2 (M + K) <sup>+</sup>

\* После аммонолиза (см. “Эксперимент. часть”).

<sup>2\*</sup> Метанол–вода.

<sup>3\*</sup> Метанол–эфир.

<sup>4\*</sup> Для каждого соединения приведены параметры УФ-спектра при pH 1, pH 7 и pH 13.

Таблица 4.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры 5'-*O*-метилтиометильных производных рибонуклеозидов

Соединение	H6 или H8 ( $J_{6,5}$ )	H5 или H2	$\text{OCH}_2\text{S}$ ( $J_{a,6}$ )	$\text{SCH}_3$	H1' ( $J_{1,2}$ )	H2' ( $J_{2,3}$ )	H3' ( $J_{3,4}$ )	H4'	H5' ( $J_{H5'a, H5'b}$ , $J_{4,5'a}, J_{4,5'b}$ )	Прочие
(VIa)	8.79с	8.49с	4.81; 4.70дд (11.6)	2.06с	6.45д (6.5)	5.83дд (5.2)	5.59дд (2.6)	4.47м	3.88; 3.85ддд (10.8; 2.7; 2.6)	9.62 (NH); 2.21, 2.19 ( $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ); 7.5–8.1 (Ph)
(VIb)	7.93с	–	4.73; 4.69дд (11.6)	2.08с	6.01д (5.8)	5.95пт (5.2)	5.70дд (3.8)	4.39м	3.87; 3.76ддд (10.7; 3.2; 3.7)	12.1, 8.8 ( $2 \times \text{NH}$ ); 2.64, 1.28 (Ib); 2.19, 2.17 ( $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ )
(VIв)	8.24д (6.0)	Нал. Ph	4.77; 4.71дд (11.5)	2.08с	6.36д (4.6)	5.45–5.37м	–	4.37м	3.88; 3.79ддд (10.8; 2.1; 2.1)	8.6 (NH); 7.5–7.9 (Ph); 2.2, 2.1 ( $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ )
(VIг)	7.71д (8.1)	5.75д	4.74; 4.68дд (11.5)	2.05с	6.24д (7.0)	5.30дд (5.4)	5.37дд (2.2)	4.30м	3.79; 3.77ддд (10.8; 2.2; 2.2)	8.53 (NH); 2.18, 2.12 ( $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ )
(VIа)	8.30с	8.15с	4.70; 4.69дд (11.3)	2.06с	5.90д (5.3)	4.60м* (5.0)	4.16м* (4.2)	4.06м	3.75; 3.63ддд (10.5; 3.8; 5.0)	7.28 (NH <sub>2</sub> ); 5.52 (2'-OH); 5.30 (3'-OH)
(VIб)	7.85с	–	4.70с	2.07с	5.70д (5.5)	4.41м	4.07м	4.00м	3.69; 3.60ддд (10.7; 3.7; 4.9)	6.48 (NH <sub>2</sub> ); 5.47 (2'-OH); 5.24 (3'-OH); 10.64 (NH)
(VIв)	7.69д (7.4)	5.74д	4.72; 4.71дд (11.5)	2.10с	5.78д (3.8)	–	3.96–3.85м (2.9; 4.2)	–	3.74; 3.6ддд (10.6; 2.3; 4.2)	7.14 (NH <sub>2</sub> ); 5.35 (2'-OH); 5.11 (3'-OH)
(VIг)	7.71д (8.5)	5.64д	4.72с	2.09с	5.77д (5.5)	4.03м	3.93м	3.97м	3.71; 3.60ддд (11.0; 3.5; 4.0)	11.35 (NH); 5.40 (2'-OH); 5.11 (3'-OH)

Спектры соединений (VIa)–(VIг) сняты в  $\text{CDCl}_3$ , соединений (VIа)–(VIг) в  $\text{DMSO}-d_6$ . Приведены химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) и константы спин-спинового взаимодействия ( $J$ ). Соответствие сигналов сделано на основании КССВ и характера сигналов. Интегральные интенсивности соответствуют числу указанных протонов.

\* КССВ определены на основании эксперимента по обмену с  $\text{H}_2\text{O}$ . Вид сигналов: с – синглет; д – дублет; дд – дублет дублетов; пт – псевдотриплет; ддд – дублет дублетов дублетов; м – мультиплет. Сигналы Ph – мультиплет; NH, NH<sub>2</sub> – уширенные синглеты;  $\text{CH}_3\text{CO}$  – синглет; 2'-OH, 3'-OH,  $\text{CH}_3$  (Ib) – дублеты.

Соединения (IIIr), (IVa)–(IVb) и (VIIa)–(VIIr) охарактеризованы методами масс-спектрометрии и УФ-спектрометрии (соответственно табл. 1 и 3). УФ-спектры производных свидетельствуют о незагруженности нуклеинового основания в ходе реакции.

Таким образом, нами было показано, что метилтиометилирование с применением смеси диметилсульфоксида, уксусного ангидрида и уксусной кислоты является достаточно эффективным методом получения 2'- и 5'-O-метилтиометильных производных рибонуклеозидов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления неисправленные. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV 254 (Kavalier, ЧССР) и Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Германия), а колоночную хроматографию – на силикагеле L 40/100 (Kavalier, ЧССР). В работе использовали нуклеозиды, триметилхлорсилан, дауэкс 50W × 8-200 (Sigma, США), 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопротилдисулкан, тригидрат тетрабутиламмонийфторида (Fluka, Швейцария); диметилсульфоксид (Merck, ФРГ). Остальные реактивы и растворители – отечественные.

УФ-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu UV-160 (Япония), <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры – на спектрометре Bruker DRX-500 (ФРГ), а масс-спектры (метод MALDI TOF) – на спектрометре Vision 2000 (Thermo Bioanalysis Corp., Англия).

Выходы и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–4.

Нуклеозиды (Ia)–(Ir) синтезировали как описано в работе [22]. Соединения (Va)–(Vr) получали с использованием диметокситритильной защиты для 5'-гидроксила по аналогии с работами [23, 24].

**Метилтиометилирование гидроксильных групп рибонуклеозидов (общая методика).** К 1 ммоль защищенного нуклеозиды (Ia)–(Ir), (Va)–(Vr) добавляли смесь 2.15 мл уксусного ангидрида, 0.65 мл уксусной кислоты и 3.15 мл диметилсульфоксида. Смесь выдерживали 3 сут при 20°C (контроль ТСХ в системе хлороформ–метанол, 9.5 : 0.5). По завершении реакции смесь выливали в 30 мл охлажденного 10% водного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при перемешивании. По окончании выделения газа водный слой экстрагировали хлороформом (3 × 20 мл). Объединенные хлороформные экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали в вакууме водоструйного и затем масляного насосов. Полученный сухой остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, постепенно повышая концентрацию метанола в хлороформе от 0 до 2%. Необходимые фракции упаривали и продукт в ряде случаев перекристаллизовывали. Таким образом получены следующие соединения.

**N<sup>6</sup>-Бензоил-2'-O-метилтиометил-5',3'-O-(1,1,3,3-тетраизопротилдисулкан-1,3-диил)аденозин (IIa):** из 1.63 г (2.66 ммоль) нуклеозиды (Ia), выход 1.27 г (70.9%) в виде стеклоподобной пенистой массы.

**N<sup>2</sup>-Изобутирил-2'-O-метилтиометил-5',3'-O-(1,1,3,3-тетраизопротилдисулкан-1,3-диил)гуанозин (IIb):** из 1.86 г (3.12 ммоль) нуклеозиды (Ib), выход 1.25 г (61%), т. пл. 129–130°C (метанол).

**N<sup>4</sup>-Бензоил-2'-O-метилтиометил-5',3'-O-(1,1,3,3-тетраизопротилдисулкан-1,3-диил)цитидин (IIc):** из 1.43 г (2.42 ммоль) нуклеозиды (Ic), выход 1.08 г (68.6%) в виде стеклоподобной пенистой массы.

**2'-O-Метилтиометил-5',3'-O-(1,1,3,3-тетраизопротилдисулкан-1,3-диил)уридин (IIr):** из 1.82 г (3.74 ммоль) нуклеозиды (Ir), выход 1.23 г (60.1%), т. пл. 146–146.5°C (метанол).

**N<sup>6</sup>-Бензоил-2',3'-ди-O-ацетил-5'-O-метилтиометил-аденозин (VIa):** из 3.356 г (7.37 ммоль) нуклеозиды (Va), выход 1.98 г (52.2%) в виде светло-желтой стеклоподобной массы.

**2',3'-Ди-O-ацетил-N<sup>2</sup>-изобутирил-5'-O-метилтиометилгуанозин (VIb):** из 1.31 г (2.97 ммоль) нуклеозиды (Vb), выход 805 мг (54.5%) в виде светло-желтой стеклоподобной массы.

**N<sup>6</sup>-Бензоил-2',3'-ди-O-ацетил-5'-O-метилтиометилцитидин (VIc):** из 917 мг (2.13 ммоль) нуклеозиды (Vc), выход 735 мг (70.4%), т. пл. 160–161°C (метанол).

**2',3'-Ди-O-ацетил-5'-O-метилтиометилуридин (VIr):** из 1.11 г (3.384 ммоль) нуклеозиды (Va), выход 0.66 г (50.3%) в виде светло-желтой стеклоподобной массы.

**Десилилирование метилтиометильных производных нуклеозидов** проводили следующим образом. К раствору 1 ммоль нуклеозиды (IIa)–(IIr) в 5 мл сухого тетрагидрофурана добавляли 2.2 мл 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране. Смесь выдерживали 1 сут при 20°C, упаривали, очищали хроматографией на силикагеле и после упаривания необходимых фракций продукт перекристаллизовывали (метод А). Если образующийся продукт не удалось перекристаллизовать, смесь после десилилирования упаривали, остаток растворяли в водном метаноле и пропускали через слой дауэкса 50W в NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-форме. Элюат упаривали и продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метод Б). Таким образом были получены указанные ниже производные.

**N<sup>6</sup>-Бензоил-2'-O-метилтиометил-аденозин (IIIa):** из 337 мг (0.5 ммоль) нуклеозиды (IIa) (метод А), выход 180 мг (83.4%), т. пл. 151–152°C (1% метанол в хлороформе).

**N<sup>2</sup>-Изобутирил-2'-O-метилтиометилгуанозин (IIIb):** из 400 мг (0.61 ммоль) нуклеозиды (IIb) (метод Б), выход 232 мг (92.1%), аморфная светлая масса.

**N<sup>4</sup>-Бензоил-2'-O-метилтиометилцитидин (IIIc):** из 325 мг (0.5 ммоль) нуклеозиды (IIc) (метод А), выход 162 мг (79.5%), т. пл. 159–160°C (хлороформ–гексан).



**2'-O-Метилтиометилуридин (IIIг):** из 274 мг (0.5 ммоль) нуклеозида (IIIг) (метод А), выход 120 мг (78.9%) (температура плавления приведена в табл. 1).

**Удаление ацильных защитных групп.** Раствор 1 ммоль нуклеозида (IIIа)–(IIIв), (VIа)–(VIг) в 5 мл полунасыщенного раствора аммиака в метаноле (метанол насыщали газообразным аммиаком при 0°C и разбавляли в 2 раза) выдерживали 1 сут (в случае нуклеозидов (IIIб) и (VIб) – 2 сут) при 20°C, после чего смесь упаривали и продукт перекристаллизовывали (метод А) либо очищали хроматографией на силикагеле, постепенно повышая концентрацию метанола в хлороформе от 5 до 10% (метод Б). Детали эксперимента приведены в табл. 1, 3.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pummerer R. // Ber. 1910. V. 43. S. 1401–1412.
2. Johnson C.R., Phillips W.G. // J. Am. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 682–687.
3. Общая органическая химия // Ред. Н.К. Кочетков, Э.Е. Нифантьев. М.: Химия, 1983. С. 187–200.
4. Corey E.J., Bock M.G. // Tetrahedron Lett. 1975. № 38. P. 3269–3270.
5. Pojer P.M., Angyal S.J. // Aust. J. Chem. 1978. V. 31. P. 3067–3068.
6. Suzuki K., Inanaga J., Yamaguchi M. // Chem. Lett. 1979. № 10. P. 1277–1278.
7. Medina J.C., Salomon M., Kyler K.S. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 3773–3776.
8. Hansske F., Madej D., Robins M.J. // Tetrahedron. 1984. V. 40. P. 125–135.
9. Gavagnin M., Sodano G. // Nucleosides Nucleotides. 1989. V. 8. P. 1319–1324.
10. Hsu L.-Y., Wise D.S., Kucera L.S., Drach J.C., Townsend L.B. // J. Org. Chem. 1992. V. 57. P. 3354–3358.
11. Oivanen M., Viinamäki T., Zavgorodny S., Poliansky M., Azhayevev A., Van Aerschot A., Herdewijn P., Lönnberg H. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1990. V. 55. P. 17–20.
12. Zavgorodny S., Poliansky M., Kriukov V., Oksman P., Hakala H., Lönnberg H., Van Aerschot A., Herdewijn P., Azhayevev A. // Nucl. Acids Res. 1991. V. 19. P. 295.
13. Zavgorodny S., Poliansky M., Besidsky E., Kriukov V., Sanin A., Pokrovskaya M., Gurskaya G., Lönnberg H., Azhayevev A. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. P. 7593–7596.
14. Bizdena E., Rozners E., Strömberg R. // Coll. Czech. Chem. Comm. 1996. V. 61. S283–S286.
15. Veeneman G.H., van der Marel G.A., van den Elst H., van Boom J.H. // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 1990. V. 109. P. 449–451.
16. Veeneman G.H., van der Marel G.A., van den Elst H., van Boom J.H. // Tetrahedron. 1991. V. 47. P. 1547–1562.
17. Karpeisky A., Gonzales C., Burgin A.B., Usman N., Beigelman L. // Nucleosides Nucleotides. 1997. V. 16. P. 955–958.
18. Moffat J.G. // Nucleotide Analogues. Chemistry, Biology, and Medical Application / Ed. R.T. Walker, E. De Clercq, F. Eckstein. New York, London: Plenum Press, 1978. P. 79–81.
19. Serafinowsky P., Dorland E., Balzarini J., De Clercq E. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 545–547.
20. Yuan C.-S., Liu S., Wnuk S.F., Robins M.J., Borchardt R.T. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 439–447.
21. Robins M.J., Wnuk S.F., Yang X., Yuan C.-S., Borchardt R.T., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1998. V. 41. P. 3857–3864.
22. van Boom J.H., Wreesmann C.T.J. // Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach / Ed. M.J. Gait. Oxford; Washington: IRL Press, 1984. P. 153–182.
23. Lohrmann R., Khorana H.G. // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. P. 4188–4194.
24. Kenner G.W., Todd A.R., Webb R.F., Weymouth F.J. // J. Chem. Soc. 1954. P. 2288–2295.

## The S,X-Acetals in Nucleoside Chemistry.

### I. The Synthesis of 2'- and 5'-O-Methylthiomethylribonucleosides

A. E. Pechenov\*, S. G. Zavgorodny\*\*#, V. I. Shvets\*, and A. I. Miroshnikov\*\*

\*Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

\*\*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia

Ribonucleoside 2'- and 5'-methylthiomethyl derivatives were synthesized from selectively protected nucleosides by the action of a dimethyl sulfoxide–acetic anhydride–acetic acid mixture.

*Key words:* ribonucleosides, methylthiomethylation, thioacetals, Pummerer's rearrangement

# To whom correspondence should be addressed; phone +7 (095) 330-7247; e-mail: kou@ibch.siobc.ras.ru.

For the full text of English translation of this article, see *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2000, vol. 26, no. 5. It is also available (free) in PDF format through the Web Site <http://www.maik.rssi.ru/>.