



УДК 541.963.32

СИНТЕЗ 2',3'-ДИДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ

Самуков В. В., Офицеров В. И.

Всесоюзный научно-исследовательский институт молекулярной биологии,
пос. Кольцово Новосибирского района Новосибирской обл.

Разработан метод синтеза 2',3'-дидезоксирибонуклеозидов из соответствующих 2'-дезоксирибонуклеозидов. 5'-О-Защищенные N-ацилированные 2'-дезоксирибонуклеозиды превращали в 3'-О-(S-метил)дитиокарбонаты, которые восстанавливали гидридом трибутиллолова в кипящем толуоле, и после удаления защитных групп выделяли 2',3'-дидезоксирибонуклеозиды с суммарными выходами 40–55%. Приводятся данные ПМР- и УФ-спектров полученных соединений.

2',3'-Дидезоксирибонуклеозид-5'-трифосфаты, терминаторы матричного синтеза ДНК, катализируемого ДНК-полимеразой и обратной транскриптазой, в настоящее время широко применяются для определения первичной структуры нуклеиновых кислот по методу Сэнгера [1, 2]. Известные способы получения исходных β -D-2',3'-дидезоксирибофуранозидов нуклеиновых оснований многостадийны и характеризуются весьма низким суммарным выходом целевых продуктов [3–7]. Кроме того, каждый из описанных методов разработан для отдельных представителей 2',3'-дидезоксирибонуклеозидов и, как правило, не может быть применен для синтеза других нуклеозидов указанного строения.

В настоящей работе мы предлагаем новый метод получения пуриновых и пиримидиновых 2',3'-дидезоксирибонуклеозидов. Основой этого метода является способ дезоксигенирования вторичных спиртов путем превращения их в соответствующие O-(S-метил)дитиокарбонаты и последующего восстановления гидридом три-*n*-бутиллолова. Эта реакция была предложена Бартоном и Маккомби и успешно использовалась ими для восстановления некоторых стероидных спиртов и углеводов [8]. Основное достоинство данного метода — отсутствие стадий, связанных с нуклеофильным замещением при атоме С3'. Как известно, такое замещение в нуклеозиде протекает с трудом и осложняется участием в реакции гетероциклических оснований. Первая стадия в способе Бартона и Маккомби по существу представляет собой ацилирование гидроксильной группы, вторая стадия — восстановление — идет по механизму радикального замещения.

Исходные N-ацилированные 5'-О-метокситригил-2'-дезоксинуклеозиды (I а–г) (схема 1) обрабатывали в тетрагидрофуране гидридом натрия и CS₂ в присутствии каталитического количества имидзола. Образовавшиеся 3'-ксантогенаты нуклеозидов алкилировали иодистым метилом и выделяли с выходами 90–95% соответствующие 3'-О-(S-метил)дитиокарбонаты (II а–г). Хотя Бартон и Маккомби показали, что S-метилдитиокарбонаты можно восстанавливать без дополнительной очистки, мы обнаружили, что после хроматографической очистки производных (II а–г) время восстановления сокращается с 24 до 4 ч, а выход увеличивается на 15–20%. S-Метилдитиокарбонаты (II а–г), очищенные колоночной хроматографией на силикагеле, представляют собой бесцветные кристаллические соединения с четкой температурой плавления. В ПМР-спектрах соединений (II а–г) (табл. 1, 2) имеются сигналы, характерные для защищенных 2'-дезоксинуклеозидов, причем введение дитиокарбонатной группы сдвигает сигнал протона 3'-H в слабое поле (δ 6,05–6,35 м.д.).

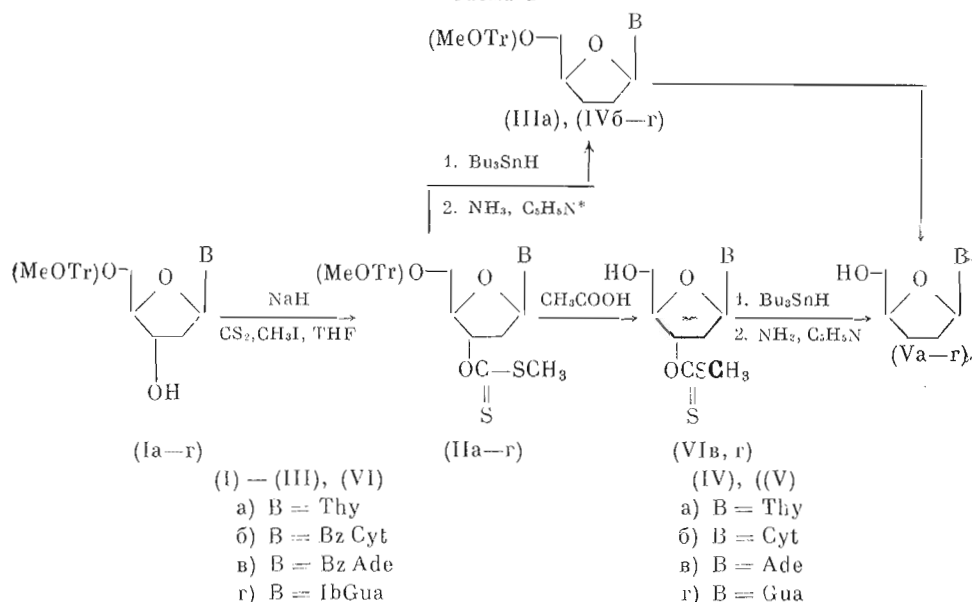
В работе приняты следующие сокращения: THF — тетрагидрофуран, Ib — изобутирил, BMS — *tert*-бутилдиметилсилил, TMS — триметилсилил.

Химические сдвиги протонов в ПМР-спектрах синтезированных соединений (δ, м.д.) *

Соединение	1'-H	2'-H	3'-H	4'-H	5'-Ha	5'-Hб	8-H(6-H)	2-H(5-H)	Другие сигналы
(IIa)	6,12 м	2,22 м	6,30 м	4,18 м	3,40 м				6,60-7,60 м (MeOTr и 6-H), 3,70 с (CH ₃ O), 2,48 с (CH ₃ S), 1,33 с (5-CH ₃)
(IIб)	6,40 м	2,30 м	6,15 м	4,32 м	3,50 м		8,40 д	7,90 д	6,60-7,60 м (MeOTr), 3,70 с (CH ₃ O), 2,52 с (CH ₃ S)
(IIв)	6,05 м	2,17 м	6,20 м	4,24 м	3,55 м		8,28 с		6,60-7,90 м (MeOTr, Bz и 2-H), 3,65 с (CH ₃ O), 2,41 с (CH ₃ S)
(IIг)	6,05-6,25 м	2,28 м	6,05-6,25 м	4,33 м	3,40 м		7,85 с		6,60-7,40 м (MeOTr), 3,66 с (CH ₃ O), 3,40 м (CH ^α), 2,55 (CH ₃ S), 1,13 д ((CH ₃) ₂ C)
(IIIa)	5,90 м	1,70-2,40 м		4,05 м	3,25 м				6,60-7,50 м (MeOTr и 6-H), 3,65 с (CH ₃ O), 1,40 с (5-CH ₃)
(IVб)	5,92 м	1,70-2,30 м		4,05 м	3,25 м		7,95 д	5,48 д	6,60-7,50 м (MeOTr), 3,62 с (CH ₃ O)
(IVв)	6,13 м	1,90-2,60 м		4,25 м	3,20 м		8,10 с	8,05 с	6,60-7,50 м (MeOTr), 3,60 с (CH ₃ O)
(IVг)	5,95 м	1,75-2,50 м		4,12 м	3,40 м		7,80 с		6,70-7,50 с (MeOTr), 3,65 с (CH ₃ O)
(Va)	6,12 дд	1,70-2,70 м		4,25 м	3,92 дд	3,75 дд	7,95 с		1,94 с (5-CH ₃)
(Vб)	6,10 дд	1,70-2,70 м		4,25 м	3,90 дд	3,73 дд	7,90 д	6,05 д	
(Vв)	6,10 дд	2,30-2,75 м	1,75-2,30 м	4,30 м	3,85 дд	3,67 дд	8,10 с	7,90 с	
(Vг)	6,10 дд	2,30-2,75 м	1,75-2,30 м	4,30 м	3,80 дд	3,60 дд	7,97 с		
(Vд)	6,40	2,30-2,75 м	1,75-2,30 м	4,35 м	3,87 дд	3,70 дд	8,08 с	7,95 с	2,96 (CH ₃ N)
(VIв)	6,40 м	2,05 м	6,30 м	4,35 м	3,90 м		8,75 с	8,10 с	7,10-7,95 м (Bz), 2,55 с (CH ₃ S)
(VIг)	6,05 м	2,40 м	6,30 м	4,35 м	3,85 м		7,95 с		2,80 м (CH ^α), 2,50 с (CH ₃ S), 1,15 д ((CH ₃) ₂ C)
(VIIв)	6,58 т	2,60 м	4,60 м	4,05 м	3,80 м		8,05 с	8,55 с	7,40-8,17 м (Bz), 0,87 с ((CH ₃) ₃ C), 0,10 с ((CH ₃) ₂ Si)
(VIIг)	6,25 т	2,50 м	4,50 м	3,90 м	3,75 м		8,10 с		2,65 м (CH ^α), 1,23 д ((CH ₃) ₂ C), 0,87 с ((CH ₃) ₃ C), 0,10 с (CH ₃) ₂ Si)
(IXв)	6,33 дд	2,30-2,68 м	1,87-2,30 м	4,18 м	3,77 дд	3,60 дд	8,56 с		7,75-8,18 м и 7,25-7,60 м (Bz и 2-H)
(IXг)	6,19 дд	2,30-2,65 м	1,90-2,25 м	4,20 м	3,80 дд	3,67 дд	8,25 с		2,72 м (CH ^α), 1,23 д ((CH ₃) ₂ C)

* Спектры соединений (IIa)-(IIв), (IIIa) сняты в CCl₄, соединений (IVг), (IVв) — в (CD₃)₂CO, производных (IVб), (VIIв) — (IXг) — в CD₃OD, производного (IVг) — в DMSO-d₆, нуклеозидов (Va)-(Vд) — в D₂O, а нуклеозидов (VIв), (VIг) — в CDCl₃. Интегральные интенсивности сигналов соответствуют количеству протонов, к которым они относятся.

Схема 1



* Стадия 2 для B = Thy не проводится.

Таблица 2

Константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц)
 в ПМР-спектрах полученных производных *

Соединение	$J_{1', 2'a}$	$J_{1', 2'б}$	$J_{4', 5'a}$	$J_{4', 5'б}$	$J_{5'a, 5'б}$
(Va)	6	4	4	5	12
(Vб)	6	3,5	4	5	12
(Vв)	6	4	3,5	5	12
(Vг)	6	5	3,5	5	12
(Vд)	6	5	3,5	5	13
(VIв)	6	6			
(VIг)	6,5	6,5			
(IXв)	5	5	3,5	4,5	12,5
(IXг)	6	4	3,5	4,5	12

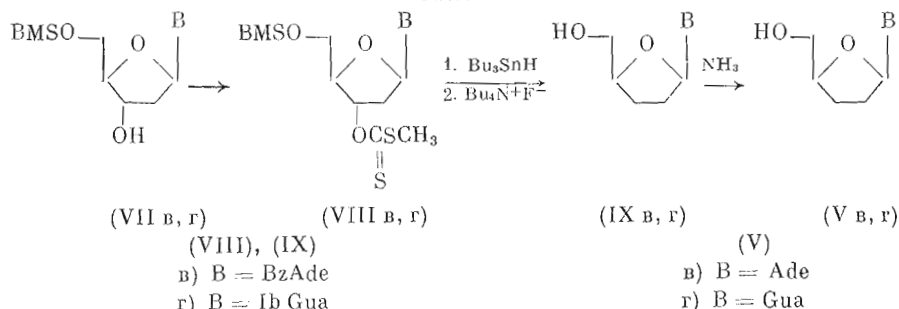
* В спектрах соединений (IIб), (IVб) и (Vб) константа $J_{5, 6}$ составляет 7,5 Гц. Константа взаимодействия протонов CH^α - и CH_3^β -групп изобутирильного остатка в спектрах соединений (IIг), (VIг) и (VIIг) составляет 7 Гц, а в спектре производного (IXг) — 6,5 Гц.

После восстановления соединений (IIa–г) гидридом три-*n*-бутилолова в кипящем толуоле и дезацелирования полученных производных (IIIб–г) аммиаком в водном пиридине были синтезированы 5'-О-метокситри-тил-2',3'-дидезоксинуклеозиды (IIIa), (IVб–г). В ПМР-спектрах полученных соединений присутствует характерный широкий мультиплет с химическим сдвигом δ 1,70–2,60 м.д. и интегральной интенсивностью, соответствующей четырем протонам, отнесенный нами на основании литературных данных [6, 7] к 2'- и 3'-протонам дидезоксирибозы. Метокситри-тильную группу пиримидиновых 2',3'-дидезоксинуклеозидов (IIIa), (IVб) удаляли 80% уксусной кислотой при комнатной температуре. В случае пуриновых 2',3'-дидезоксинуклеозидов (IVв, г) гидролиз метокситри-тильной группы различными кислотами в широком интервале температур сопровождался значительной апуринизацией, поэтому целевые нуклеозиды удалось выделить лишь в следовых количествах.

Детритилирование соединений (IVв, г) удалось провести с выходом 18–24% обработкой литий-нафталиновым комплексом в смеси тетрагидрофуран – гексаметапол (9 : 1).

С целью повышения выхода пуриновых 2',3'-дидезоксинуклеозидов мы попробовали удалять метокситритильную группу до восстановления. S-Метилдителиокарбонаты (IIв, г) детритилировали 80% уксусной кислотой, полученные N-ацилированные 2'-дезоксигуанозин-3'-O-[(метилтио)тиокарбонил]нуклеозиды (VIв, г) восстанавливали гидридом трибутиллолова и затем деацилировали аммиаком. Однако из-за плохой растворимости соединений (VIв, г) в толуоле суммарный выход на стадии восстановления и деацилирования составил лишь 20,5–23%.

Схема 2



Оптимальный метод синтеза пуриновых 2',3'-дидезоксинуклеозидов (Vв, г) нам удалось разработать, применив для селективной защиты 5'-ОН-группы нуклеозидов *tert*-бутилдиметилсилильную группу (схема 2). N-Ацилированные 2'-дезоксигуанозин-3'-O-*tert*-бутилдиметилсилилнуклеозиды (Vв, г) получали взаимодействием исходных N⁶-бензоил-2'-дезоксиаденозина и 2'-дезоксигуанозина с *tert*-бутилдиметилсилилхлоридом в пиридине. Соединения (VIIв, г), очищенные кристаллизацией из водного этанола, превращали в соответствующие 3'-O-(S-метил) дителиокарбонаты (VIIIв, г) и затем восстанавливали гидридом трибутиллолова. Полученные при восстановлении N-ацилированные 5'-O-*tert*-бутилдиметилсилил-2',3'-дидезоксинуклеозиды обрабатывали фторидом тетрабутил-аммония в ацетонитриле и N-защищенные 2',3'-дидезоксинуклеозиды (IXв, г) очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией на TMS-силикагеле [9]. После деацилирования соединений (IXв, г) аммиаком в водном пиридине были выделены 2',3'-дидезоксиаденозин (Vв) и 2',3'-дидезоксигуанозин (Vг), суммарный выход которых в расчете на исходные S-метилдителиокарбонаты (VIIIв, г) составил соответственно 50,0 и 44,4%.

В ПМР-спектрах всех полученных 2',3'-дидезоксинуклеозидов (табл. 1, 2) в сильном поле наблюдаются сложные мультиплеты интенсивностью, соответствующей четырем протонам (1,70–2,80 м. д.), которые обусловлены наличием в молекуле нуклеозида CH₂–CH₂-фрагмента [6, 7]. К сожалению, разрешающая способность имеющегося ЯМР-спектрометра не позволила нам определить константы спин-спинового взаимодействия протонов при C2'- и C3'-атомах. УФ-спектры 2',3'-дидезоксинуклеозидов практически совпадают со спектрами соответствующих 2'-дезоксинуклеозидов (табл. 3).

Для синтеза 3'-O-(S-метил) дителиокарбонатов из соединений (VIIв, г) помимо обычной методики мы попытались использовать межфазно-каталитическую реакцию в системе CH₂Cl₂ – 15% – КОН – гидроксид тетрабутил-аммония. Дителиокарбонат (VIIIг), выделенный с выходом 80%, был идентичен дителиокарбонату, полученному обычным способом. Однако после восстановления дителиокарбоната, синтезированного из нуклеозида (VIIв), и дальнейшего деблокирования был выделен с общим выходом 39% 2',3'-дидезоксинуклеозид, который имел более высокую хроматографическую подвижность, чем 2',3'-дидезоксиаденозин (Vв). ПМР-спектр этого нуклеозида отличается от спектра нуклеозида (Vв) наличием дополнительного синглета (δ 2,96 м. д., 3H), а УФ-спектр имел максимум поглощения при 264 нм, характерный для N⁶-алкиладенозинов [10]. Эти данные позволили сделать вывод, что полученный нуклеозид является 2',3'-ди-

Выходы и физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Т. пл., °С	R_f в системе						УФ-спектр в H_2O		Выход, %
		А	Б	В	Г	Д	Е	λ_{\max} , нм	λ_{\min} , нм	
(IIa)	102–104	0,50			0,69					96,3
(IIб)	104–105	0,66			0,64					95,1
(IIв)	99–101	0,64			0,76					97,0
(IIг)	110–112	0,25			0,48					90,5
(IIIa)	89–91	0,39	0,75			0,82				65,5
(IVб)	113–115		0,38			0,20				68,0 ^а
(IVв)	75–76		0,35			0,37				51,2 ^а
(IVг)	148–150		0,25			0,21				43,5 ^а
(Va)	152–153 ^б			0,74		0,46	0,73	267	234	87,5
(Vб)	208–210 ^в			0,20			0,70	270	248	85,5
(Vв)	184–185 ^г			0,40		0,05	0,83	259	225	92,0 ^а
(Vг)	300			0,26			0,63	252	222	90,3 ^а
(Vд)	—			0,59		0,20	0,80	265	228	90,0
(VIв)	188–189	0,42	0,66			0,78				81,1
(VIг)	114–119	0,31	0,44			0,50				79,3
(VIIв)	98–99 ^е	0,21			0,13	0,67				80,0
(VIIг)	120–121	0,11			0,06	0,62				82,1
(IXв)	74–76		0,28	0,80		0,41		280		54,4
(IXг)	124–125		0,08	0,53		0,22		258, 278	225, 271	49,2
(IXд)	—		0,40			0,65		281	242	39,0

^а Выход соединений (IVб–г) определен в расчете на исходные производные (IIб–г).

^б Лит. данные: т. пл. 145°С [3].

^в Лит. данные: т. пл. 209–214°С [7], 215–217°С [4].

^г Лит. данные: т. пл. 183–185°С [5], 188–189°С [6].

^д Выход по методу «в», выходы по методу «а», «б» см. в тексте «Экспериментальной части».

^е Лит. данные: т. пл. 98–99°С [14].

дезоксид-N⁶-метиладенозином (Vд). По-видимому, в условиях межфазного катализа параллельно с образованием дитиокарбоната идет N-метилирование бензамидной группы защищенного 2'-дезоксиаденозина. Следует отметить, что при получении дитиокарбонатов обычным способом (NaN в THF) мы не наблюдали метилирования гетероциклических оснований.

5'-Трифосфаты синтезированных 2',3'-дидезоксинуклеозидов успешно использовались для определения первичной структуры ДНК. Фосфорилированию 2',3'-дидезоксинуклеозидов будет посвящено отдельное сообщение.

Экспериментальная часть

В работе использовали N-ацилированные 2'-дезоксирибонуклеозиды и соответствующие 5'-O-метокситригилпроизводные, полученные по методам [11, 12], и гидрид трибутиллолова, синтезированный в соответствии с работой [13]. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системах $CHCl_3 - C_2H_5OH$, 97 : 3 (А); $CHCl_3 - C_2H_5OH$, 9 : 1 (Б); $CHCl_3 - C_2H_5OH$, 75–25 (В), $CHCl_3 - \text{ацетон}$, 4 : 1 (насыщена H_2O) (Г); $CHCl_3 - \text{ацетон}$, 2 : 3 (насыщена H_2O) (Д); 2-пропанол – конц. $NH_4OH - H_2O$, 7 : 2 : 1 (Е). Препаративную хроматографию проводили на колонке (4×12 см) с силикагелем (Merck, ФРГ), обращенно-фазовую хроматографию – на колонке размером 1,5×30 см (Whatman, Англия) с TMS-силикагелем [9], подачу элюента на колонки производили поршневым насосом (ММС-3с, Чехословакия). Оптическую плотность элюата измеряли проточным УФ-денситометром (Bio-Rad Laboratories, США, модель 1300) при 254 нм. УФ-спектры снимали на приборе Perkin-Elmer-550 (США), спектры ПМР – на спектрометре WP-80 DS (Bruker-Physik AG, ФРГ) с рабочей частотой 80,1 МГц. В ПМР-спектрах приняты сокращения: с –

синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет, дд — дублет дублетов. Физико-химические характеристики полученных соединений и выходы см. в табл. 1—3.

Синтез 3'-O-(S-метил)дитиокарбонатов 5'-O-защищенных N-ацилированных нуклеозидов (II а — г), (VIII в, г). Общая методика. К раствору 1 ммоль 5'-O-защищенного N-ацилированного 2'-дезоксинуклеозида в 10 мл сухого тетрагидрофурана добавляли 5 мг имидазола, 72 мг (3 ммоль) гидрида натрия и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. К реакционной массе добавляли 200 мкл CS₂, перемешивали 1 ч и добавляли 400 мкл метилиодида. После дополнительного перемешивания в течение 1 ч реакционную массу нейтрализовали уксусной кислотой и упаривали при 25° С досуха. Остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали водой (3×40 мл), упаривали до 2—3 мл и хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте метанола в хлороформе от 0 до 3% (общий объем 800 мл). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали в вакууме досуха. Остаток растирали с гексаном и отфильтровывали. Для анализа продукт кристаллизовали из этанола.

Восстановление 3'-O-(S-метил)дитиокарбонатов. Общая методика. К кипящему раствору 1 ммоль дитиокарбоната в 50 мл сухого толуола в атмосфере аргона добавляли 2,5 ммоль гидрида три-*n*-бутиллолова. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником, контролируя завершение восстановления с помощью ТСХ (обычно реакция заканчивается за 4 ч), упаривали досуха при 25° С. Остаток растирали с гексаном и отфильтровывали.

2',3'-Дидезокси-5'-O-метокситригилтимидин (IIIа). Осадок, полученный при восстановлении дитиокарбоната (IIа), растворяли в 2 мл хлороформа, наносили на колонку с силикагелем и хроматографировали в градиенте метанола в хлороформе от 2 до 7% (общий объем элюента 800 мл). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха. Для анализа образец продукта кристаллизовали из этанола.

Получение 5'-O-метокситригилпроизводных 2',3'-дидезоксицитидина (IVб), 2',3'-дидезоксиаденозина (IVв) и 2',3'-дидезоксигуанозина (IVг). Общая методика. Осадок, полученный при восстановлении соединений (IIб или IIг), растворяли в 15 мл смеси конц. NH₄OH — пиридин (1 : 1), выдерживали 4 ч в плотно закрытой колбе при 50° С, затем упаривали досуха. Соединения (IV б—г) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте метанола в СНCl₃ от 2 до 10% (800 мл).

2',3'-Дидезокситимидин (V а) и 2',3'-дидезоксицитидин (V б). Раствор 0,5 ммоль соединения (IIIа) или (IVб) в 10 мл уксусной кислоты выдерживали 16 ч при комнатной температуре и упаривали досуха при 30° С. Остаток суспендировали в 20 мл воды, отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой (2×5 мл). Объединенные фильтраты упаривали досуха, остаток кристаллизовали из этанола.

N⁶-Бензоил-2'-дезоксигуанозин (VI в) и 2'-дезоксигуанозин (VI г). Раствор 1 ммоль соединения (IIв) или (IIг) в 20 мл 80% уксусной кислоты выдерживали 16 ч при комнатной температуре, упаривали досуха при 30° С. Остаток растворяли в 2 мл хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте метанола в хлороформе от 1 до 5% (общий объем элюента 800 мл). Фракции, содержащие целевые продукты, упаривали досуха. Для анализа образец продукта кристаллизовали из этанола.

5'-O-трет-Бутилдиметилсилилпроизводные N⁶-бензоил-2'-дезоксиаденозина (VIIа) и 2'-дезоксигуанозина (VIIг). К раствору 1 ммоль N⁶-бензоил-2'-дезоксиаденозина или 2'-дезоксигуанозина в 5 мл сухого пиридина добавляли 1,05 ммоль трет-бутилдиметилсилилхлорида и оставляли при комнатной температуре на 18 ч. Реакционную массу выливали в 100 мл воды со льдом и перемешивали. Образующийся осадок отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из 30% этанола. Характеристика соединений приведена в табл. 3.

3'-O-(S-Метил)дитиокарбонаты N⁶-бензоил-2'-дезоксигуанозина (VIIа).

диметилсилиладенозина (VIIIв) и 2'-дезоксидеокси-N²-изобутирилгуанозина (VIIIг). а) По общей методике синтеза дитиокарбонатов, приведенной выше, соединение (VIIIв) было получено с выходом 95,0%, а соединение (VIIIг) — с выходом 93,1%. б) Синтез в условиях межфазного катализа. К раствору 1 ммоль нуклеозида (VIг) в 10 мл CH₂Cl₂ при перемешивании и охлаждении льдом добавляли 3 мл 30% раствора КОН и 3 мл 10% раствора гидроокиси тетра-*n*-бутиламмония, затем 0,09 мл CS₂ и 0,20 мл иодистого метила. Перемешивали 30 мин, к смеси добавляли 15 мл воды и отделяли водный слой. Органическую фазу промывали водой (2×10 мл), насыщенным раствором NaCl (2×10 мл) и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в градиенте метанола в хлороформе от 0 до 3% (общий объем элюента 800 мл). Выход производного (VIIIг) 80%.

3'-O-(S-Метил)дитиокарбонат N⁶-бензоил-2'-дезоксидеокси-N⁶-метил-5'-O-трет-бутилдиметилсилиладенозина (VIIIд) синтезировали как в предыдущем случае по методике б. Выход маслообразного продукта 65,0%.

Синтез 2',3'-дидезоксипроизводных N⁶-бензоиладенозина (IXв), N²-изобутирилгуанозина (IXг), N⁶-бензоил-N⁶-метиладенозина (IXд). Общая методика. Осадок, полученный при восстановлении 1 ммоль дитиокарбоната (VIIIв), (VIIIг) или (VIIIд), растворяли в 5 мл CH₃CN, добавляли 3 ммоль фторида тетра-*n*-бутиламмония и выдерживали при комнатной температуре, контролируя с помощью ТСХ полноту прохождения реакции. Через 30–40 мин реакционную массу упаривали досуха при 25° С, остаток растворяли в 25 мл воды и отфильтровывали. Фильтрат наносили на колонку с TMS-силикагелем и элюировали градиентом ацетонитрила в воде от 15 до 40% (общий объем 500 мл). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали досуха, остаток кристаллизовали из воды.

2',3'-Дидезоксиаденозин (Vв), 2',3'-дидезоксигуанозин (Vг). а) К темно-зеленому раствору, полученному при растворении 2 ммоль лития и 2,2 ммоль нафталина в 10 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере аргона, добавляли 0,2 ммоль соединения (IVв) или (IVг) в смеси 2 мл гексаметилтриамида фосфорной кислоты и 6 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали 2 ч, упаривали в вакууме при 25° С, остаток суспендировали в 20 мл воды и отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали эфиром (4×25 мл), водный слой нейтрализовали дауэксом 50 в пиридиневой форме. Смолу отфильтровывали, тщательно промывали 5% раствором пиридина, объединенные фильтраты упаривали в вакууме при 25° С до 2 мл, наносили на колонку с TMS-силикагелем и хроматографировали в градиенте ацетонитрила в воде от 4 до 10% (общий объем 300 мл). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали. Выход нуклеозида (Vв) 24%; нуклеозида (Vг) — 18%.

б) Остаток, полученный после восстановления 0,5 ммоль соединения (VIв) или (VIг) как указано в общей методике, растворяли в 15 мл смеси конц. NH₄OH и пиридина (1:1), выдерживали 4 ч в плотно закрытой колбе при 50° С, затем упаривали досуха в вакууме. Выделение целевого продукта проводили как в методике «а». Выход нуклеозида (Vв) 23%; нуклеозида (Vг) — 20,5%.

в) После дезацилирования 0,2 ммоль соединения (IXв) или (IXг) смесью NH₄OH — пиридин, как указано в методе «б», реакционную массу упаривали и целевые продукты выделяли на колонке с TMS-силикагелем как описано в методе «а». Выход нуклеозида (Vв) 92%; нуклеозида (Vг) — 90,3%.

2',3'-Дидезокси-N⁶-метиладенозин (Vд) получали дезацилированием соединения (IXд) смесью NH₄OH — пиридин как указано в методике «б» для синтеза нуклеозидов (Vв), (Vг). Целевой продукт выделяли хроматографией на TMS-силикагеле с выходом 90%. Получить продукт (Vд) в кристаллическом виде не удалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sanger F., Nicklen S., Coulson A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1977, v. 74, № 12, p. 5463-5467.
2. Zimmer D., Koesberg P. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, v. 75, № 9, p. 4257-4261.
3. Michelson A., Todd A. J. Chem. Soc., 1955, № 3, p. 816-823.
4. Horwitz J., Chua J., Noel M., Donnatti J. J. Org. Chem., 1967, v. 32, № 3, p. 817-818.
5. McCarthy J., Robins M., Townsend L., Robins R. J. Amer. Chem. Soc., 1966, v. 88, № 7, p. 1549-1553.
6. Russell A., Greenberg S., Moffatt J. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, № 12, p. 4025-4030.
7. Marumoto R., Honjo M. Chem. Pharm. Bull., 1974, v. 22, № 1, p. 128-134.
8. Barton D., McCombie S. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1975, № 16, p. 1574-1585.
9. Калашников В. В., Самуков В. В., Шубина Т. П., Ямщиков В. Ф. Биоорган. химия, 1983, в печати.
10. Singer B. Progr. Nucl. Acid. Res. and Mol. Biol., 1975, v. 15, p. 219-284.
11. Schaller H., Weimann G., Lerch B., Khorana H. G. J. Amer. Chem. Soc., 1963, v. 85, № 23, p. 3821-3827.
12. Stawinski J., Hozumi T., Narang S., Bahl C., Wu R. Nucl. Acids Res., 1977, v. 4, № 2, p. 353-371.
13. Kuivila H. G. Synthesis, 1970, № 10, p. 499.
14. Ogilvie K. K. Can. J. Chem., 1973, v. 51, № 22, p. 3799-3807.

Поступила в редакцию
22.VI.1982

SYNTHESIS OF 2', 3'-DIDEOXYNUCLEOSIDES

SAMUKOV V. V., OFITSEROV V. I.

*All-Union Research Institute of Molecular Biology, Kol'tsovo,
Novosibirsk region*

A new synthetic route to purine and pyrimidine 2',3'-dideoxynucleosides was developed from easily available 2'-deoxyribonucleosides. 5'-O-Substituted N-acyl-2'-deoxyribonucleosides are treated with CS₂ and CH₃I under basic conditions to give corresponding 3'-O-(S-methyl)dithiocarbonates. Reduction of the latter compounds with tri-*n*-butyllin hydride in boiling toluene followed by deblocking leads to 2',3'-dideoxynucleosides. β-*D*-2',3'-dideoxypentofuranosides of thymine, cytosine, guanine, adenine and N⁶-methyladenine were prepared in 40-55% total yields. PMR- and UV-spectra were studied for the compounds obtained.