



УДК 547.857.7'455.522.057

КОНФОРМАЦИОННО ЗАКРЕПЛЕННЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

III. * СИНТЕЗ 8,5'-АНГИДРОАДЕНОЗИНОВ

*Завгородний С. Г., Гнуцев Н. В., Готтих Б. П.,
Дяткина Н. Б., Флорентьев В. Л.*

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Предложены улучшенные методы синтеза 8,5'-ангидроаденозина, 8,5'-ангидро-8-оксиаденозина, 8,5'-ангидро-8-меркаптоаденозина и 8,5'-ангидро-8-аминоаденозина. Модификация описанных в литературе методов позволила значительно (на 10–40%) повысить выход конечных продуктов и существенно упростить экспериментальную процедуру. Предложена модель трех состояний, удовлетворительно описывающая конформационное поведение рибозного цикла 2',3'-ацетальных производных нуклеозидов. Определена абсолютная конфигурация при ацетальном атоме углерода преимущественно образующегося диастереомера 2',3'-*O*-*n*-метоксифенилиден-8-бром-аденозина.

Неослабевающий интерес к синтезу ангидронуклеозидов и особенно ангидроаденозинов имеет под собой вполне понятные основания. В силу своего строения ангидросистемы являются уникальными моделями при изучении физико-химических свойств нуклеозидов, нуклеотидов и полинуклеотидов, а также при исследовании широкого круга биохимических вопросов, связанных с функционированием нуклеиновых кислот и их компонентов. И хотя синтезу ангидронуклеозидов посвящено большое число работ, существующие методы получения ангидроаденозинов (см., например, обзоры [2, 3]) страдают существенными недостатками.

Настоящая работа посвящена поиску более эффективных и удобных методов синтеза 8,5'-ангидроаденозинов.

Рассмотрим вначале основные недостатки существующих методов и возможные пути их преодоления.

Ключевой проблемой синтеза 8,5'-ангидроаденозинов является выбор защитной группы для 2'- и 3'-гидроксильных групп. Такая защита нужна не только и не столько для введения тозилльной группы именно в 5'-положение — стадии, встречающейся на пути синтеза всех 8,5'-ангидроаденозинов. Известно, что существуют вполне удовлетворительные методы селективного тозиллирования и галоидирования незащищенных нуклеозидов по первичному гидроксильному атому. Блокирование *cis*-гликоля становится абсолютно необходимым условием на стадии замыкания ангидроцикла, причем важно отметить, что образованию цикла способствует не любая защита, но лишь пятичленная циклическая (например, изопропилиденная). Использование в реакции циклизации незащищенных производных аденозина или несущих на гликольных гидроксильных ацильные группы приводит к неудовлетворительным результатам [4, 5].

Эти факты находят разумное объяснение в свете проведенного нами конформационного анализа [1]. Действительно, образование связи между C(5')- и C(8)-атомами непосредственно или через гетероатом требует, чтобы либо оба экзоциклических заместителя (нуклеиновое основание и 5'-CH₂-группа), либо один из них находились в аксиальном положении, а это возможно для конформаций рибозы с фазовыми углами псевдобра-

* Предыдущее сообщение см. [1].

Принятые сокращения: KCCB — константа спин-спинового взаимодействия, ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография. Обозначения (R)- и (S)- при шифрах 2',3'-*O*-алкилиденных производных указывают на конфигурацию при ацетальном (ортоэфирном) атоме углерода.

щения P от 234 до 306° ($C(4')$ -эндо — $O(4')$ -экзо- $C(1')$ -эндо-конформации). Гликольные гидроксилы рибозы находятся при этом в конформации, близкой к заслоненной. С другой стороны, канонические конформации сахара ($C(3')$ -эндо и $C(2')$ -эндо) благоприятствуют протеканию конкурирующей реакции — замыканию $3,5'$ -цикла с последующим его распадом в щелочной среде. Нетрудно показать, что для кинетически контролируемых реакций, а именно такими являются обсуждаемые реакции циклизации, соотношение продуктов в первом приближении равно отношению констант скоростей конкурирующих реакций, умноженному на константу конформационного равновесия.

В незащищенных нуклеозидах каноническим конформациям рибозы соответствует минимум энергии, а $O(4')$ -экзо-конформации — вершина энергетического барьера высотой не менее 3 ккал/моль. Включение гликольных гидроксильных групп в пятичленный диоксолановый цикл закрепляет их в конформации, близкой к заслоненной, что приводит к повышению относительной стабильности конформаций рибозы с P 234 — 306° . Сдвиг равновесия в сторону неканонических конформаций рибозы проявляется, в частности, в уменьшении $K_{ССВ}$ $J_{1,2}$ от ~ 6 Гц в аденозине до ~ 2 Гц в $2',3'$ -О-изопропилиденаденозине. В результате изменения константы конформационного равновесия в конечных продуктах увеличивается относительное содержание $8,5'$ -ангидронуклеозида, в некоторых случаях в 100 раз.

Таким образом, закрепление $O(2')$ - и $O(3')$ -атомов в конформации, близкой к заслоненной, необходимо для успешного протекания $8,5'$ -циклизации. Очевидно, что один из удобных и простых путей решения этой конформационной задачи химическими методами — введение ацетальных защитных групп. Неудивительно, что почти во всех методах синтеза $8,5'$ -ангидронуклеозидов используют $2',3'$ -изопропилиденовую защиту.

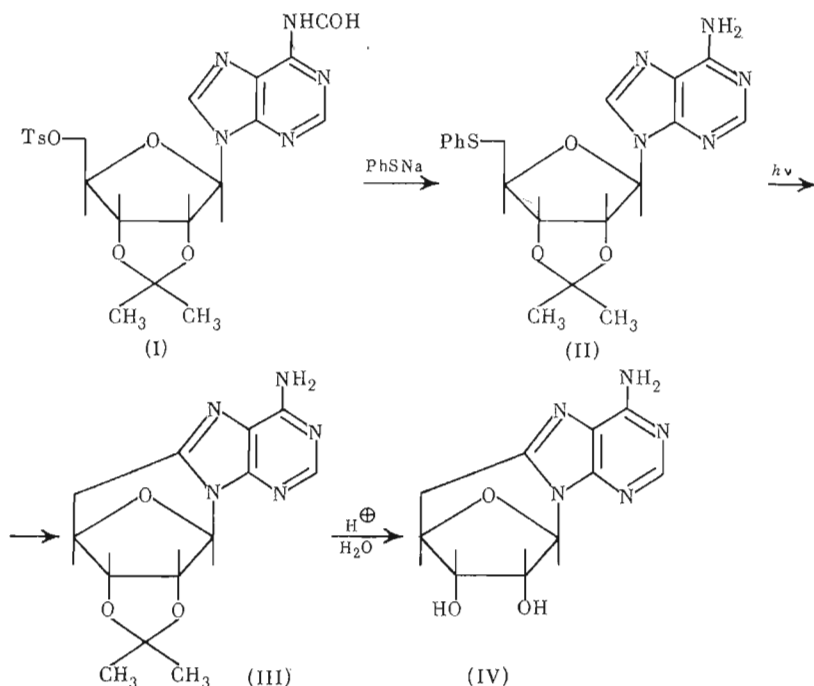
Однако эта защита далеко не во всех случаях оказывается оптимальной. Дело в том, что замыкание ангидроцикла приводит к резкому увеличению устойчивости ацетонидов к кислому гидролизу. Деблокирование приходится проводить в столь жестких условиях, что одновременно значительно разрушается и ангидроцикл.

На наш взгляд, уменьшение скорости кислого гидролиза ацетальной группы в циклических нуклеозидах определяется в основном конформационными причинами. Скоростьлимитирующей стадией гидролиза является мономолекулярное образование карбокатиона, в котором одна из связей диоксоланового цикла уже разорвана. В силу конформационной жесткости ангидронуклеозидов геометрия исходного состояния и катиона близка геометрии, характерной для неканонической ($C(4')$ -эндо— $O(4')$ -экзо) конформации рибозы. В случае нециклических нуклеозидов сходство конформации ограничивается лишь исходным состоянием. Разрыв диоксоланового цикла в этом случае «включает» в себя механизм стабилизации карбокатиона за счет канонических $C(2')$ -эндо и $C(3')$ -эндо-конформаций сахара. Как уже указывалось, такая стабилизация может достигать ~ 3 ккал/моль, что соответствует 100 -кратному различию в скоростях гидролиза.

Приведенное выше обсуждение послужило основой для выбора защитных групп в синтезе $8,5'$ -ангидроаденозинов. Учитывая высокую стабильность C — C -связи в кислой среде, мы вслед за японскими авторами [4] в синтезе $8,5'$ -ангидроаденозина (IV) использовали изопропилиденовую защитную группу как наиболее простую и удобную. Модификации были подвергнуты первая и вторая стадии процесса (схема 1).

Использование получаемого непосредственно из тиофенола и металлического натрия раствора тиофенолята натрия в глиме значительно ускоряет реакцию замещения и увеличивает выход соединения (II) по сравнению с предложенным ранее методом Куна и Яна [6]. Нами разработаны также более экономичные условия фотоциклизации замещенного нуклеозида (II).

Синтез ангидроаденозинов, содержащих в цикле гетероатом, был описан в работах Икехары и др. [5, 7, 8], Сасаки и др. [9]. Эти работы наглядно продемонстрировали слабые стороны изопропилиденовой защи-



ты. Жесткие условия гидролиза диметилдиоксоланового цикла существенно снижают выход незащищенных ангидронуклеозидов. В связи с этим нами было предпринято изучение применимости в синтезе более лабильных этоксиметиленовой и *n*-метоксибензилиденовой защитных групп (схема 2).

Если на стадии замыкания ангидроцикла изученные группы примерно так же эффективны, как и 2',3'-*O*-изопропилиденовая, то на стадии деблокирования они обладают неоспоримыми преимуществами. Их использование позволяет существенно повысить выход конечных продуктов (VIII), (XII) и (XIV).

Использование лабильных ацетальных защит и тщательная обработка всех стадий синтеза позволили получить незащищенные ангидронуклеозиды (VIII) и (XII) с общим выходом 40–50%, считая на 8-бромаденозин.

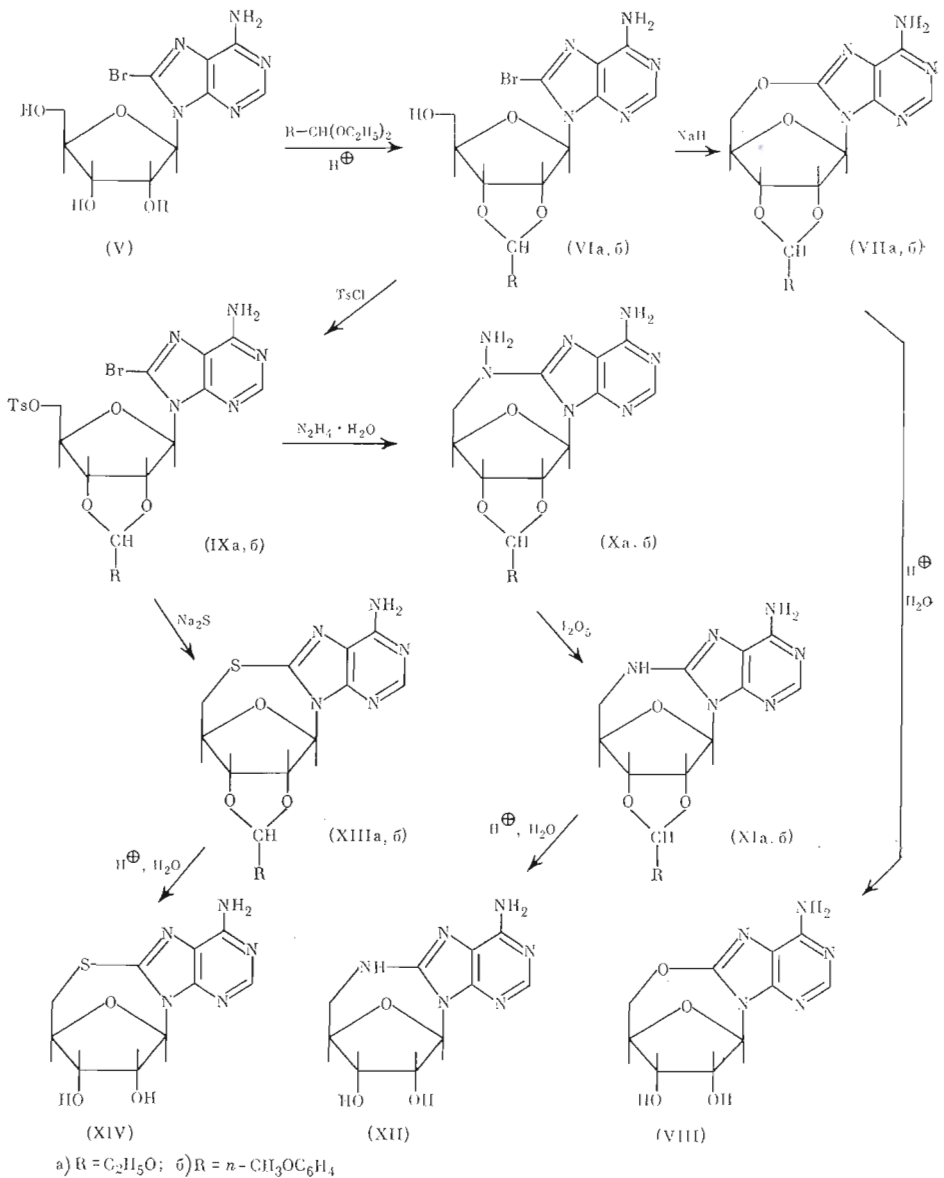
Однако при получении 8,5'-ангидро-8-меркаптоаденозина (XIV) мы столкнулись с проблемой низкой эффективности ранее предложенных циклизующих агентов. Так, при использовании H_2S в пиридине [7, 8] циклизация протекает с выходом лишь 19,5%. Лучшие результаты дает применение гидросульфида натрия в пиридине [8]. При этом выход повышается до 52%. Нетрудно заметить, что выход продукта повышается с увеличением нуклеофильности агента. Нам оставалось лишь сделать следующий логический шаг, очевидный как с эмпирической, так и теоретической точек зрения, а именно применить сульфид натрия. Действительно, использование этого циклизующего агента позволило получить защищенные ангидронуклеозиды (XIIIa) и (XIIIб) с выходами 82 и 95% соответственно.

Гомогенность полученных соединений была подтверждена с помощью ВЭЖХ (см. «Экспериментальную часть»).

Строение как конечных соединений, так и всех промежуточных продуктов доказано спектрами ПМР (незащищенных ангидронуклеозидов — также сравнением с лит. данными). Приведенные в табл. 1 и 2 химические сдвиги и КССВ в общем достаточно тривиальны и не требуют особых пояснений. Остановимся лишь на двух характерных особенностях.

Замыкание как ангидроцикла, так и диоксоланового цикла сопровождается уменьшением почти до нуля КССВ $J_{1'2'}$. Следует отметить, что в ряду незащищенных ангидронуклеозидов $J_{1'2'}$ варьирует в пределах 1 Гц,

Схема 2



отражая закономерные изменения геометрии ангидроцикла, связанные с различием длин связей и валентных углов мостиковых атомов, о чем подробно говорилось в предыдущем сообщении [1].

Если уменьшение $J_{1'2'}$ свидетельствует как о наличии ангидроцикла, так и ацетального цикла (или их обоих), то увеличение диастереотопного эффекта $5'-CH_2$ -группы характерно только для ангидроструктур. Включение метиленовой группы в шести- или семичленный цикл исключает ее вращение вокруг $C(4')-C(5')$ -связи, что вызывает увеличение разности химических сдвигов $H(5'a)$ и $H(5'b)$ от $\sim 0,05$ до $\sim 0,4$ м.д.

Таким образом, одновременное уменьшение $J_{1'2'}$ и увеличение диастереотопного эффекта $5'-CH_2$ -группы однозначно доказывает наличие именно 8,5'-ангидроцикла.

Если в случае ангидронуклеозидов равенство нулю $J_{1'2'}$ является следствием закрепления рибозы в конформации, близкой к $O(4')$ -экзо [1], то причины уменьшения $J_{1'2'}$ в случае ацетальных производных нециклических нуклеозидов неочевидны и требуют детального анализа.

Для описания конформационного поведения рибозного цикла общепринятой в настоящее время является модель двух состояний в рамках кон-

цепции псевдотворщения. Зоны псевдотлибрации $N(P=0-36^\circ; C(3')\text{-эндо})$ и $S(P=162-180^\circ; C(2')\text{-эндо})$ соответствуют минимумам энергии на координате псевдотворщения, а фазовым углам ~ 90 и $\sim 270^\circ$ отвечают энергетические барьеры, причем второй выше первого. Экспериментально определенная для цуриновых рибонуклеозидов эффективная энергия активации конформационного перехода составляет $4,8 \pm 0,7$ ккал/моль [10].

Предложенная 10 лет назад Альтоной и Сундаралингмом [11, 12], эта модель постоянно усовершенствовалась и уточнялась (см., например, работы [13, 14] и ссылки в них) как с точки зрения геометрии конформеров, так и с точки зрения вида и параметров уравнения Карплуса. Важно отметить, что все последующие уточнения не изменили первоначальной картины, нарисованной в пионерских работах [11, 12], но лишь подправили ее в деталях. Как и 10 лет назад, результаты расчетов усовершенствованными методами не являются количественными в строгом смысле этого слова, но правильно отражают лишь относительное изменение конформационной ситуации в ряду близких по строению соединений.

В случае рибонуклеотидов применимость модели равновесия N - и S -состояний (в дальнейшем мы будем называть ее N - S -моделью) определяют по двум критериям: 1) КССВ $J_{2'3'}$ не должна отличаться от 5,3 Гц более чем на 0,3 Гц, 2) сумма $J_{1'2'}$ и $J_{3'4'}$ (Σ) должна попадать в интервал 9,4–10,0 Гц [13]. Этим критериям отвечает большинство изученных в настоящее время рибонуклеозидов и их аналогов.

В тех случаях, когда КССВ не укладываются в приведенные выше рамки, обычно стараются, варьируя P и τ_m , втиснуть экспериментальные данные в прокрустово ложе N - S -модели. Такой подход вполне естествен, поскольку он прост, привычен, не требует ломки сложившихся представлений и введения новых понятий.

Но возможен и принципиально иной подход, а именно введение нового конформационного состояния, т. е. переход к новой модели — модели трех состояний. Для определения конформационных параметров третьего состояния разумно воспользоваться теоретически ожидаемой зависимостью КССВ протонов рибозного цикла от P и τ_m . На рис. 1 приведена рассчитанная нами с помощью «классического» уравнения Карплуса [13] зависимость $J_{1'2'}$, $J_{2'3'}$, $J_{3'4'}$ и Σ от P для $\tau_m = 40^\circ$. О зависимости КССВ от τ_m дает представление рисунок 2.

Впервые попытку ревизии модели двух состояний предприняла Олсон [15]. Для того чтобы объяснить завышенные значения Σ (10,3–11,1 Гц) в случае пиримидиновых рибо- и дезоксирибонуклеозидов, несущих в положении 6 объемистый заместитель, она предположила наличие в равновесной смеси E -популяции ($P \approx 90^\circ; O(4')\text{-эндо}$). Действительно, как видно из рис. 1, E -конформеры характеризуются высокими значениями Σ (14,0–14,6 Гц). В соответствии с N - S - E -моделью относительный вес E -популяции в растворе 6-метил-2'-дезоксигуанидина и его фосфатов составляет 31–37% [15]. Однако те же экспериментальные данные можно с меньшей степенью точности интерпретировать и в модели двух состояний, что и было сделано в работе [14]. Оказалось, что эксперимент удовлетворительно описывается равновесием двух состояний $P^1 = 51,1$ и $P^2 = 207,8^\circ$, и $\tau_m^1 = \tau_m^2 = 36^\circ$, хотя эти популяции можно отнести к N - или S -типу лишь с большой натяжкой.

Приведенный пример наглядно демонстрирует неоднозначность интерпретации КССВ протонов рибозного цикла в конформационных терминах. Добавим, что на современном уровне знаний выбор между моделями двух и трех состояний, как бы ни старались мы эвристически и эмпирически аргументировать его, в значительной степени субъективен.

В противоположность нуклеозидам, изученным Олсон, ацетальные производные нуклеозидов (изопропилиденовые, этоксиметиленовые, n -метоксибензилиденовые и т. д.) отличаются заниженной величиной Σ (табл. 3). Как видно из рис. 1, низким значениям Σ отвечают конформации рибозы с $P \approx 270^\circ$, т. е. W -конформации. Возможность реализации W -конформаций определяется диоксилаиновым циклом. Основной вклад в энергетический барьер при $P \approx 270^\circ$ вносит отталкивание 2'- и 3'-атомов

Химические сдвиги (δ , м.д.) сигналов протонов в спектрах ПМР
Если не оговорено специально,

Соединение	H-2	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'a	H-5'б	6-NH ₂
(II)	8,29	6,27	5,60	5,14	4,12	3,2-3,3		7,46
(III)	8,22	6,25	4,65 *	4,85 *	4,73	3,50	3,02	6,62
(IV)	8,12	6,00	4,06 *	4,22 *	4,63	3,43	3,00	7,07
(IV) **	8,18	6,09	4,11 *	4,25 *	4,70	3,42	3,01	
(S)-(VIa)	8,19	6,25	5,77	5,06	4,32	3,5-3,6		7,53
(R)-(VIa)	8,23	6,11	5,81	5,17	4,17	3,3-3,5		7,53
(VIб)	8,23	6,22	5,86	5,17	4,26	3,4-3,6		7,57
(S)-(VIIa)	8,18	6,05	5,02 *	5,16 *	4,88	4,70	4,16	7,11
(R)-(VIIa)	8,18	6,13	5,10 *	5,24 *	4,84	4,71	4,17	7,11
(VIIб)	8,16	6,24	5,02 *	5,22 *	4,95	4,74	4,23	7,10
(VIII)	8,16	6,01	4,26 *	4,49 *	4,57	4,61	4,10	7,00
(VIII) ***	8,07	6,13	4,31 *	4,56 *	4,62	4,66	4,19	
(S)-(IXa)	8,04	6,14	5,60	5,08		4,2-4,6		7,56
(R)-(IXa)	8,10	6,06	5,62	5,21		4,0-4,5		7,54
(IXб)	8,08	6,17	5,70	5,17		4,1-4,5		7,56
(S)-(Xa)	8,15	6,07	4,75 *	5,06 *	4,83	3,72	3,58	6,94
(R)-(Xa)	8,11	6,13	4,75 *	5,09 *	4,73	3,65	3,37	6,90
(Xб)	8,18	6,19	4,87 *	5,13 *	4,91	3,76	3,61	6,97
(S)-(XIa)	7,94	6,11	4,60 *	4,83 *	4,69	3,40	3,08	6,63
(R)-(XIa)	7,96	6,08	4,69 *	4,93 *	4,66	3,40	3,09	6,65
(XII)	8,02	6,27	4,69 *	4,97 *	4,84	3,57	3,16	6,72
(XII) ***	8,11	6,15	4,11 *	4,38 *	4,61	3,51	3,23	6,81
(XII) ***	7,96	6,08	4,28 *	4,52 *	4,71	3,56	3,34	
(S)-(XIIIa)	8,20	6,09	5,28	5,11	5,08	3,2-3,3		7,40
(R)-(XIIIa)	8,11	6,13	5,26	5,15	5,02	3,2-3,3		7,31
(XIIIб)	8,20	6,44	5,32	5,13	5,17	3,2-3,3		7,49
(XIV)	8,20	6,23	4,72	4,46	4,85	3,2-3,3		7,34
(XIV) **	8,12	6,22	4,90	4,59	4,88	3,42	3,19	

* Соотнесение сигналов H-2' и H-3' будет предметом отдельного сообщения. ** Спектры

кислорода в заслоненной конформации. Замыкание ацетального цикла облегчает заслонение кислородных атомов (известно, что устойчивой конформацией 1,3-диоксоланов является конверт, в котором атом C(2) выведен из плоскости, образованной четырьмя остальными) и одновременно повышает энергию *N*- и *S*-конформаций. В связи с этим мы использовали для описания конформационной ситуации в растворе ацетальных производных нуклеозидов *N-S-W*-модель. При расчете конформационного равновесия были использованы следующие усредненные параметры *W*-состояния: $P=252^\circ$, $\tau_m=40^\circ$, $J_{1,2'}=1,3$, $J_{2,3'}=7,2$ и $J_{3,4'}=0,0$ Гц. Результаты расчета представлены в табл. 3. Видно, что для ацетальных производных *N-S-W*-модель дает очень хорошее совпадение с экспериментом. Доля *W*-популяции колеблется от 0,4 до 0,7, причем большие значения характерны для 5'-О-тозилных производных. Напомним, что именно *W*-конформация, в которой оба экзоциклических заместителя — 5'-СН₂ и нуклеиновое основание — находятся на аксиальных связях, наиболее благоприятна для замыкания 8,5'-ангидроцикла.

В случае 2',3'-циклофосфатов доля *W*-популяции уменьшается до ~0,2. Это легко объяснить большей длиной P—O-связи по сравнению с C—O-связью (~1,7 против 1,4 Å), что приводит к относительному понижению энергии *N*- и *S*-конформаций.

Однако для циклофосфатов наблюдается существенно худшее соответствие рассчитанных КССВ экспериментально измеренным. Очевидно, что *N-S-W*-модель в том виде, в каком она использована в данной работе, не применима к этим соединениям. Однако, не вдаваясь в детали (этому будет посвящено одно из следующих сообщений), отметим, что при небольшой модификации *N-S-W*-модель хорошо описывает конформационную ситуацию в растворе 2',3'-циклофосфатов.

полученных соединений
спектры сняты в DMSO- d_6

Прочие

8,42 (H-8), 7,1–7,4 (C₆H₅), 1,55 (CH₃), 1,37 (CH₃)
1,54 (CH₃), 1,31 (CH₃)

6,20 (ортоэфир), 3,71 (CH₂CH₃), 1,25 (CH₃)
6,26 (ортоэфир), 3,60 (CH₂CH₃), 1,14 (CH₃)
7,55 и 7,05 (C₆H₄OCH₃), 6,05 (ацеталь), 3,75 (CH₃)
6,18 (ортоэфир), 3,78 (CH₂CH₃), 1,18 (CH₃)
6,16 (ортоэфир), 3,58 (CH₂CH₃), 1,14 (CH₃)
7,49 и 7,01 (C₆H₄OCH₃), 5,86 (ацеталь), 3,87 (CH₃)

7,56 и 7,24 (C₆H₄CH₃), 6,18 (ортоэфир), 3,67 (CH₂CH₃), 2,40 (C₆H₅CH₃), 1,21 (CH₂CH₃)
7,52 и 7,16 (C₆H₄CH₃), 6,24 (ортоэфир), 3,56 (CH₂CH₃), 2,40 (C₆H₄CH₃), 1,12 (CH₂CH₃)
7,52 и 7,24 (C₆H₄CH₃), 7,52 и 7,04 (C₆H₄OCH₃), 5,99 (ацеталь), 3,74 (OCH₃), 2,42 (CH₃)
6,34 (ортоэфир), 4,98 (NH₂N), 3,76 (CH₂CH₃), 1,25 (CH₃)
6,19 (ортоэфир), 4,96 (NH₂N), 3,55 (CH₂CH₃), 1,13 (CH₃)
7,56 и 7,09 (C₆H₄OCH₃), 5,90 (ацеталь), 5,06 (NH₂N), 3,91 (CH₃)
6,88 (NH), 5,91 (ортоэфир), 3,64 (CH₂CH₃), 1,16 (CH₃)
6,93 (NH), 6,06 (ортоэфир), 3,51 (CH₂CH₃), 1,11 (CH₃)
7,47 и 7,00 (C₆H₄OCH₃), 5,80 (ацеталь), 3,85 (CH₃)

6,40 (ортоэфир), 3,72 (CH₂CH₃), 1,22 (CH₃)
6,25 (ортоэфир), 3,55 (CH₂CH₃), 1,14 (CH₃)
7,49 и 7,05 (C₆H₄OCH₃), 5,89 (ацеталь), 3,84 (CH₃)

сняты в DMSO- d_6 – D₂O (2 : 1). *** Спектры сняты в D₂O.

В заключение укажем, что экспериментальные данные для ацетальных производных нуклеозидов можно удовлетворительно описать и в модели двух состояний с $P^1 \approx 216$, $P^2 \approx 324^\circ$ и $\tau_m^1 \approx \tau_m^2 \approx 38^\circ$. Такая интерпретация с точки зрения химических свойств в сущности адекватна *N-S-W*-модели — она также отражает сближенность в пространстве нуклеинового основания и 5'-CH₂-группы.

Нами было установлено, что при взаимодействии 8-бромаденозина с анисовым альдегидом образуется практически один диастереомер *n*-метоксисбензилиденового производного (VIб). Интересно было установить его абсолютную конфигурацию.

Хорошо разработанная теория анизотропии бензольного кольца дает нам в руки простой и точный метод, но использование его для поставленной задачи связано с необходимостью преодоления ряда трудностей. Первая из них связана с обсуждавшейся выше неоднозначностью интерпретации конформационного поведения рибозного остатка ацетальных производных нуклеозидов, что ставит под сомнение возможность корректного расчета влияния анизотропии ароматического заместителя на химические сдвиги протонов сахарного остатка. Сравнение теории с экспериментом представляет собой вторую трудность. Казалось бы, теоретически рассчитанной величине можно поставить в соответствие разницу химических сдвигов защищенного и незащищенного нуклеозидов. Однако это можно сделать лишь в том случае, если по крайней мере конформация рибозного остатка и конформация относительно гликозидной связи не изменяются при введении защитной группы. Как было показано выше, для изучаемых соединений такое предположение заведомо неверно. Третья трудность заключается в практически полном отсутствии данных о конформационных свойствах диоксоланового цикла ацетальных производных нуклеозидов.

Константы спин-спинового взаимодействия в спектрах ПМР

Соединение	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$	$J_{4'5'a}$	$J_{4'5'b}$	$J_{5'a5'b}$
(II) *	2,0	6,1	2,6	**	**	**
(III) *	0	6,1	0	6,6	0,3	-18,0
(IV) *	0	6,1	0	6,2	0,7	-18,0
(IV) ***	0	6,0	0	6,1	0,7	-18,0
(VIa) *	2,9	6,1	2,7	**	**	**
(VIb) *	2,6	6,2	2,2	**	**	**
(VIIa) *	0	6,5	0	3,4	1,2	-13,5
(VIIb) *	0	6,2	0	3,6	1,1	-12,8
(VIII) *	0	6,8	0	2,6	1,4	-13,4
(VIII) ****	0	6,8	0	2,5	1,2	-12,0
(IXa) *	2,1	6,1	1,9	**	**	**
(IXb) *	2,2	6,1	1,9	**	**	**
(Xa) *	0	6,2	0	2,0	0,9	-13,2
(Xb) *	0	6,3	0	1,9	0,7	-13,2
(XIa) *	0	6,2	0	2,5	1,3	-13,5
(XIb) *	0	6,2	0	2,6	1,4	-13,2
(XII) *	0	6,0	0	2,8	1,6	-13,0
(XII) ****	0	6,1	0	3,5	2,5	-14,4
(XIIIa) *	0	6,2	0	**	**	**
(XIIIb) *	0	6,2	0	**	**	**
(XIV) *	1,4	6,2	0	**	**	**
(XIV) ****	1,9	6,2	0	3,5	2,4	-15,0

* Спектр в DMSO-d₆. ** Сильно связанная система спинов, не была расшифрована. *** Спектр в смеси D₂O — DMSO-d₆ (1:2). **** Спектр в D₂O.

И наконец, столь же мало известно об относительной стабильности ротамеров по связи СН—арил.

Синтезированные нами соединения позволяют в значительной степени преодолеть эти трудности. Как было показано ранее [1], 8,5'-ангидроаденозины обладают жесткой конформацией, что снимает вопросы, связанные с поведением рибозного цикла. Введение *n*-метоксибензилиденовой защитной группы не меняет конформации ангидронуклеозидов, и, таким образом, различие химических сдвигов между защищенными и свободными соединениями отражает в основном анизотропию бензольного кольца. Наконец, поскольку взаимное расположение 2'- и 3'-атомов кислорода закреплено, у диоксоланового цикла остается лишь одна конформационная возможность — флаттер группы СН—арил.

Расчет анизотропии бензольного кольца (влиянием метоксигруппы пренебрегали) в модели кольцевых токов проводили в соответствии с работами [17, 18]. Использовали координаты рибозного цикла, полученные нами методом силового поля [1]. Для двух *R*- и *S*-изомеров рассматривали по два конформера диоксоланового цикла (*эндо*, если ацетальный атом выведен из плоскости, образованной четырьмя остальными, в сторону 5'-СН₂-группы, и *экзо*, если он выведен в противоположную сторону) при вращении бензольного кольца от 0 до 180° (через каждые 10°). За нулевой ($\varphi=0^\circ$) принят ротамер, в котором плоскость бензольного кольца перпендикулярна плоскости, проходящей через С—Н-связь и биссектрису валентного О(3')—СН—О(2')-угла.

Расчет показал, что энергия *экзо*-конформеров обоих диастереомеров более чем на 4 ккал/моль превышает энергию соответствующих *эндо*-конформеров, что связано с тесными контактами Н(1') и Н(4') с ацетальными атомами углерода и водорода в *S*- и атомами бензольного кольца в *R*-изомере. Таким образом, разумно ограничить рассмотрение лишь *R-эндо*- и *S-эндо*-конформерами. Результаты расчетов приведены на рис. 3. Приближенные кривые для Н(3') и Н(4') легко получить, отразив соответственно кривые для Н(2') и Н(1') в вертикальной зеркальной плоскости, перпендикулярной оси абсцисс и проходящей через точку $\varphi=90^\circ$.

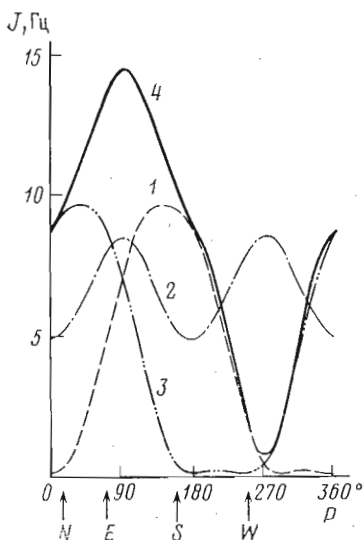


Рис. 1

Рис. 1. Зависимость $J_{1'2'}$ (1), $J_{2'3'}$ (2), $J_{3'4'}$ (3) и Σ (4) от фазового угла псевдоповорота P при $\tau_m = 40^\circ$

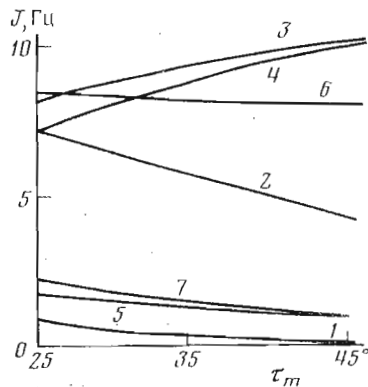


Рис. 2

Рис. 2. Зависимость КССВ протонов рибозного цикла от τ_m : 1 — $J_{1'2'}^N$; 2 — $J_{2'3'}^N$ и $J_{2'3'}^S$; 3 — Σ^N и Σ^S ; 4 — $J_{1'2'}^S$; 5 — $J_{1'2'}^W$; 6 — $J_{2'3'}^W$; 7 — Σ^W

Хотя можно ожидать, что наиболее стабильным конформером по связи СН—арил будет ротамер с $\varphi = 90^\circ$, выбор ротамера не является «*punctum saliens*» * нашего анализа. Дело в том, что из соображений симметрии очевидно, что ротамеры с $\varphi = \pm\alpha$ энантиомерны с точки зрения ближних взаимодействий, т. е. относительный вес популяций с $\varphi = 60$ и 120 , 30 и 150 , 0 и 180° будет попарно одинаков (по крайней мере различиями можно пренебречь). Как видно из рис. 3, наличие этих ротамеров в равновесной смеси не внесет существенных качественных изменений.

В табл. 4 теоретически рассчитанное влияние анизотропии бензольного кольца сопоставлено с экспериментальными данными. Прежде всего отметим важную особенность результатов теоретического расчета. Данные для *R*- и *S*-изомеров качественно различаются между собой. Мы подчеркиваем — *качественно*, поскольку, учитывая приближенный характер расчетов, вряд ли можно было бы сделать достоверные выводы только на количественных различиях при одинаковом качественном поведении. Из данных табл. 4 видно, что лишь для *S*-изомера наблюдается качественное соответствие между теорией и экспериментом (а также удивившее нас неплохое количественное соответствие, которое указывает, вероятно, на адекватность использованной модели).

Таким образом, с высокой степенью достоверности можно утверждать, что полученный нами диастереомер 2',3'-*O*-*n*-метоксибензилиден-8-бром-аденозина имеет *S*-конфигурацию при ацетальном атоме углерода.

Аналогичную конфигурацию при ортоэфирном атоме углерода имеет получаемый в используемых нами условиях (CF_3COOH в абс. диметилформамиде) диастереомер 2',3'-*O*-этоксиметилеп-8-бром-аденозина, что было показано встречным синтезом исходя из чистого *S*-изомера 2',3'-*O*-этоксиметиленаденозина, полученного по методу [19]. Температуры плавления и спектры ПМР получаемых по обоим методам нуклеозидов (VIa) совпадают. При этом оказалось, что использовавшийся Икехарой и др. [8] изомер нуклеозида (VIa), полученный с применением HCl в абс. диметилформамиде, напротив, представляет собой *R*-изомер. Повторение методики, предложенной в работе [8], действительно привело к нуклеозиду (*R*)-(VIa)

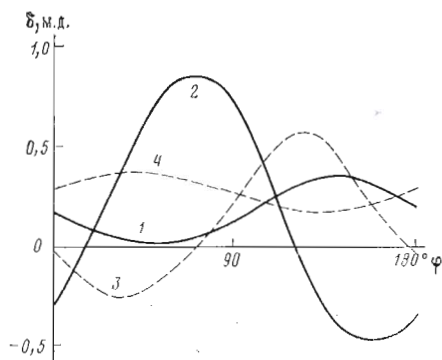
* «Трещущая точка» (лат.).

Состав равновесной смеси, рассчитанный по КССВ * протонов рибозного цикла в N-S-И-модели

Соединение	Содержание, %						$\Delta J_{3'}$, Гц
	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	Σ^{**}	N	S	W	
Аденозин ^{4*}	6,5	5,1	9,6	33	67	0	0,03
8-Бромаденозин ^{4*}	7,1	5,6	9,1	26	74	0	0,1
2',3'-О-Изопропилиденаденозин ^{4*}	3,3	6,1	5,7	24	28	48	0,0
2',3'-О-Изопропилиден-8-бромаденозин ^{4*}	3,6	6,0	6,2	26	32	42	0,0
2',3'-О-Изопропилиден-5'-дезоксиг-5'-фенилтиоаденозин (II)	2,0	6,1	4,6	20	19	61	0,1
2',3'-О-Этоксиметиленаденозин	3,1	6,0	6,6	36	27	37	0,03
2',3'-О-Этоксиметилен-8-бромаденозин (VIa)	2,9	6,1	5,6	28	23	49	0,0
2',3'-О-Этоксиметилен-5'-О-тозил-8-бромаденозин (S) - (IXa)	2,1	6,1	4,0	20	13	67	0,06
2',3'-О- <i>n</i> -Метоксибензиленаденозин	3,2	6,2	5,8	26	27	47	0,03
2',3'-О- <i>n</i> -Метоксибензилден-8-бромаденозин (VIb)	2,6	6,2	4,8	23	19	58	0,03
2',3'-О- <i>n</i> -Метоксибензилден-5'-О-тозил-8-бромаденозин (IXб)	2,2	6,1	4,1	20	14	66	0,13
2',3'-О-Изопропилиденгуанозин ^{5*}	3,0	6,2	5,5	26	24	50	0,0
2',3'-О-Изопропилиденуридин ^{5*}	2,2	6,3	5,2	31	15	53	0,03
Аденозин-2',3'-циклофосфат ^{5*}	4,4	6,8	8,3	40	43	17	0,43
Гуанозин-2',3'-циклофосфат ^{5*}	3,7	6,8	8,1	45	35	20	0,44
Цитидин-2',3'-циклофосфат ^{5*}	2,7	6,7	8,1	56	24	20	0,4
Уридин-2',3'-циклофосфат ^{5*}	3,0	6,9	8,5	57	28	15	0,46

* Спектры всех соединений, кроме циклофосфатов, сняты в DMSO-d₆, циклофосфатов — в D₂O. ** Сумма $J_{1'2'}$ и $J_{3'4'}$. ** Отклонение рассчитанных КССВ от экспериментальных. ^{4*} Данные из работы [16]. ^{5*} Данные из работы [13].

Рис. 3. Вклад анизотропии бензольного кольца в химический сдвиг Н (1') (1 и 3) и Н (2') (2 и 4) в зависимости от угла поворота φ для *S*-эндо- (1 и 2) и *R*-эндо- (3 и 4) изомеров *n*-метоксисбензильденовых производных 8,5'-ангидроаденозинов



(см. «Экспериментальную часть»), температура плавления и ПМР-спектр которого существенно отличаются от соответствующих характеристик полученного нами нуклеозида (S)-(VIa). Указанные различия наблюдаются также и для всех этоксиметиленовых производных ангидронуклеозидов, синтезированных из чистых диастереомеров (S)-(VIa) и (R)-(VIa) (табл. 1).

Экспериментальная часть

УФ-спектры снимали на спектрофотометре Beckman 25 (США), ПМР-спектры — на спектрометре XL-100 (Varian, США) с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта (кроме водных растворов, для которых использовали *трет*-бутанол). Масс-спектры снимали на спектрометре MC-1302 (СССР).

ВЭЖХ проводили на хроматографе Varian 8500 (США). Использовали колонку из нержавеющей стали (30×0,4 см) с сорбентом Zorbax C-8 при скорости потока 1 мл/мин. После введения образца колонку промывали 5 мин 0,03 М $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 1,5% водном ацетонитриле и проводили элюцию (линейный градиент концентрации от 0,03 М $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 1,5% водном ацетонитриле до 0,09 М $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в 4,5% водном ацетонитриле). Времена удерживания составляли 29,25; 14,24; 14,24 и 23,70 мин для нуклеозидов (IV), (VIII), (XII) и (XIV) соответственно.

ТСХ проводили на силуфоле UV₂₅₄ (Kavalier, СССР) в системах хлороформ — метанол (от 9:1 до 8:2 в зависимости от соединения). Для колоночной хроматографии использовали силикагель L40/100 (Kavalier, СССР) и системы: хлороформ — этанол, 9:1 (А) и хлороформ — этанол 8:2 (Б).

УФ- и масс-спектры полученных соединений соответствуют их строению и аналогичны приведенным в работах [4, 5, 7—9, 20]. Данные элементного анализа отличаются от вычисленных не более чем на 0,1%.

В работе приведены методики синтеза только *S*-изомеров нуклеозидов (VIIa), (IXa) — (XIa) и (XIIIa), так как синтез *R*-изомеров проводили совершенно аналогично.

2',3'-*O*-Изопропилиден-5'-дезоксип-5'-фенилтиоаденозин (II). К раствору 16,5 г (0,15 моль) свежеперегнанного тиофенола в 100 мл абс. глима добавляли порциями при перемешивании 2,8 г (0,122 г-атом) натрия. К полученному раствору после охлаждения до 0° С добавляли 26,9 г (0,055 моль) 2',3'-*O*-изопропилиден-5'-*O*-тозил-6-*N*-формиладенозина [6]. Смесь перемешивали 3 ч при 20° С, после чего обрабатывали 150 мл насыщенного NH_3 в метаноле и перемешивали еще 3 ч при 20° С. Раствор упаривали и остаток распределяли между 200 мл хлороформа и 200 мл воды. Органический слой отделяли, а водный экстрагировали 2×100 мл хлороформа. Объединенные экстракты промывали водой, сушили и упаривали. Остаток переосаждали петролейным эфиром из небольшого количества CH_2Cl_2 и выпавший маслообразный продукт кристаллизовали из метанола с небольшим количеством гексана. Выход 20,1 г (91,5%). Маточные растворы после переосаждения и кристаллизации упаривали и остаток в минимальном количестве хлороформа наносили на колонку

Влияние анизотропии бензольного кольца на химический сдвиг протонов рибозного цикла ($\Delta\delta$, м.д.)

Протон	Эксперимент *	Теория **	
		<i>S-эндо</i>	<i>R-эндо</i>
H(1')	0,19±0,04	0,12	0,20
H(2')	0,68±0,05	0,72	0,26
H(3')	0,68±0,08	0,66	0,21
H(4')	0,31±0,07	0,18	0,29

* Разница химических сдвигов 2',3'-O-*n*-метоксибензилиденовых производных 8,5'-ангидроаденозинов и свободных 8,5'-ангидроаденозинов.

** Расчет для ротамеров с $\varphi=90^\circ$.

(3×30 см) с силикагелем, промывали эфиром до удаления тиофенола и элюировали продукт системой А. После упаривания элюата и кристаллизации получали дополнительно еще 1,3 г продукта. Общий выход 21,4 г (97%), т. пл. 67–69° С.

2',3'-O-Изопропилиден-8,5'-ангидроаденозин (III). Раствор 399 мг (1 ммоль) нуклеозида (II) и 1 мл триэтилфосфита в 150 мл абс. ацетонитрила облучали в кварцевой колбе с помощью ртутной лампы ДРТ-230 в течение 1,5 ч, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ, затем добавляли еще 399 мг нуклеозида (II) и облучали еще 2 ч, после чего раствор упаривали в вакууме. Полученные в трех аналогичных опытах остатки кристаллизовали из этанола, получая 764 мг нуклеозида (III). Маточный раствор упаривали, остаток в минимальном количестве хлороформом наносили на колонку (2,5×18 см) с силикагелем, промывали хлороформом и элюировали системой А. Элюат упаривали и после перекристаллизации из этанола получали дополнительно еще 218 мг нуклеозида (III). Общий выход производного (III) 1072 мг (64%), т. пл. 230–231° С (лит. данные: т. пл. 230,5–231,5° С [4]).

8,5'-Ангидроаденозин (IV) получали деблокированием нуклеозида (III) в соответствии с методикой [4]. Выход 74%, т. пл. >290° С (разл.) (лит. данные: т. пл. >290° С [4]).

S-Изомер 2',3'-O-этоксиметилен-8-бромаденозина (*S*)-(VIa).

А. К раствору 1,12 г (3,5 ммоль) 2',3'-O-этоксиметиленаденозина [19] в 100 мл 50% водного диоксана добавляли 12,5 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и затем 0,28 мл (5,5 ммоль) Br_2 . Смесь перемешивали 1,5 ч при ~20° С, после чего остаток Br_2 удаляли добавлением Na_2SO_3 . Смесь экстрагировали хлороформом, экстракты сушили и упаривали. Остаток кристаллизовали из этанола. Выход 1,00 г (71%), т. пл. 184–185° С.

Б. К суспензии 8,1 г (23,4 ммоль) 8-бромаденозина [21] в 7,7 мл (46,8 ммоль) ортомуравьиного эфира и 15 мл абс. DMF добавляли 3,5 мл (46,8 ммоль) CF_3COOH , перемешивали 4 ч при ~20° С, обрабатывали 10 мл триэтиламина, после чего смесь разбавляли 300 мл этилацетата, промывали 5% NaHCO_3 водной сушкой и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 5,83 г (62%), т. пл. 184–185° С. Концентрированием маточного раствора можно получить еще 1,03 г (11%) нуклеозида (*S*)-(VIa), содержащего, по данным ПМР-спектроскопии, примесь нуклеозида (*R*)-(VIa) в соотношении ~5:1, т. пл. 173–178° С.

R-Изомер 2',3'-O-этоксиметилен-8-бромаденозина (*R*)-(VIa) был получен в соответствии с методикой [8] из 13,8 г (39,9 ммоль) 8-бромаденозина [21]. Осадок, образовавшийся после обработки неочищенного продукта бензолом, перекристаллизовывали из этанола и получали нуклеозид (*R*)-(VIa). Выход 4,20 г (26%), т. пл. 133–134° С (лит. данные: т. пл.

131,5–132,5°С [8]). Маточный раствор объединяли с бензольным фильтратом, упаривали и остаток перекристаллизовывали из этанола. Получено 6,20 г (39%) смеси нуклеозидов (*S*)-(VIa) и (*R*)-(VIa) в соотношении ~2:1 по данным ПМР-спектроскопии, т.пл. 108–118°С.

2',3'-О-п-Метоксибензилиден-8-бромаденозин (VIб). К смеси 5 мл абс. DMF, 10,88 г (80 ммоль) свежеперегнанного анисового альдегида и 6,63 мл (40 ммоль) ортомуравьиного эфира добавляли 2,98 мл CF₃COOH, перемешивали 2 ч при ~20°С, добавляли 3,46 г 8-бромаденозина [21], перемешивали еще 6 ч и обрабатывали 8,5 мл триэтиламина. Смесь разбавляли 200 мл хлороформа, промывали 5% NaHCO₃, водой, сушили и упаривали. Остаток промывали небольшим количеством эфира и перекристаллизовывали из абс. этанола. Выход 3,64 г (78%), т.пл. 201–203°С; вещество представляет собой один диастереомер.

2',3'-О-Этоксиметилден-8,5'-ангидро-8-оксиаденозин (VIIa). К раствору 2,01 г (5 ммоль) нуклеозида (VIa) в 30 мл абс. диоксана, переохлажденному до 0°С, добавляли 0,24 г (10 ммоль) гидрида натрия, доводили смесь до комнатной температуры и перемешивали 4 ч, после чего обрабатывали 2 мл этанола. Через 15 мин смесь выливали в 200 мл насыщенного раствора NaCl, осадок отделяли и тщательно промывали холодной водой, а фильтрат экстрагировали хлороформом. Экстракты промывали водой, сушили и упаривали досуха. Обе порции продукта объединяли и перекристаллизовывали из метанола. Выход 1,1 г (68,5%), т.пл. 203°С (разл.)

Нуклеозид (*R*)-(VIIa) разлагается при $t > 240^{\circ}\text{C}$.

2',3'-О-п-Метоксибензилиден-8,5'-ангидро-8-оксиаденозин (VIIб) получали аналогично нуклеозиду (VIIa) из 4,64 г (10 ммоль) соединения (VIб) и 0,48 г (20 ммоль) гидрида натрия в 50 мл абс. диоксана. Продукт перекристаллизовывали из смеси хлороформ–метанол (1:1). Выход 3,23 г (84%), т.пл. ~300°С (разл.).

8,5'-Ангидро-8-оксиаденозин (VIII). А. Раствор 321 мг (1 ммоль) нуклеозида (VIIa) в 5 мл 90% CF₃COOH выдерживали 2 ч при ~20°С, охлаждали, разбавляли до 50 мл, промывали хлороформом и водный раствор упаривали. Остаток растворяли в 20 мл воды, доводили конц. NH₄OH до pH ~8 и через 10 мин упаривали. Остаток наносили на силикагель и помещали в верхнюю часть колонки (10×3 см) с силикагелем, элюцию проводили системой Б. Фракцию, содержащую продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из воды. Выход 162 мг (61%), т.пл. 209–210°С (лит. данные: т.пл. 209–210°С [5]).

Б. Ангидронуклеозид (VIII) получали из 383 мг (1 ммоль) соединения (VIIб) аналогично методу А. Выход 159 мг (60%).

2',3'-О-Этоксиметилден-5'-О-тозил-8-бромаденозин (IXa). К раствору 8,67 г (21,6 ммоль) нуклеозида (VIa) в 200 мл абс. пиридина, охлажденному до –10°С, добавляли 4,36 г (22,9 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида. Смесь оставляли на 24 ч при –5°С, после чего добавляли еще 4,36 г *n*-толуолсульфохлорида и выдерживали 24 ч при –5°С. Полученную смесь выливали в 200 г льда и 200 мл воды, оставляли на 30 мин и экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты промывали водой, сушили и упаривали в вакууме при температуре не выше 30°С. Остаток растворяли в небольшом количестве хлороформа и наносили на колонку (3,5×45 см) с силикагелем, колонку промывали хлороформом и хроматографировали в системе А. Элюаты упаривали и получали продукт в виде твердой пены. Выход 7,81 г (65%).

2',3'-О-п-Метоксибензилиден-5'-О-тозил-8-бромаденозин (IXб) получали аналогично тозилату (IXa) из 1,16 г (2,5 ммоль) нуклеозида (VIб). При выливании в воду продукт кристаллизовался. Осадок отделяли, промывали водой и сушили. Выход 1,51 г (98%), т.пл. 145°С (разл.).

*2',3'-О-Этоксиметилден-8-*N*-амино-8,5'-ангидро-8-аминоаденозин (Xa)*. К раствору 5,56 г (10 ммоль) оптически чистого тозилата (IXa) в смеси 50 мл этанола и 50 мл DMF добавляли 20 мл гидразингидрата. Смесь перемешивали 2 сут при ~20°С, после чего упаривали досуха. Остаток обрабатывали 100 мл воды и 100 мл хлороформа, органический слой отделяли, а водный экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты про-

мывали водой, сушили и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 2,8 г (83,5%), т. пл. 139–141° С.

Нуклеозид (R)-(Xa) имеет т. пл. 200–202° С.

2',3'-O-п-Метоксibenзилиден-8-N-амино-8,5'-ангидро-8-аминоаденозин (Xб) получали аналогично нуклеозиду (Xa) из 6,18 г (10 ммоль) тозилата (IXб) и 20 мл гидразингидрата в смеси 50 мл этанола и 50 мл DMF. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 3,81 мг (96%), т. пл. 218–220° С.

2',3'-O-Этоксиметилден-8,5'-ангидро-8-аминоаденозин (XIa). К раствору 503 мг (1,5 ммоль) нуклеозида (Xa) в 30 мл 85% водного тетрагидрофурана добавляли при 0° С и перемешивании 555 мг (1,65 ммоль) I₂O₅. Смесь перемешивали 30 мин при 0° С и 30 мин при ~20° С, нейтрализовали смесью метанол – конц. NH₄OH (3:1) и упаривали досуха. Остаток обрабатывали 50 мл воды, экстрагировали хлороформом, промывали экстракты 10% Na₂S₂O₃, водой, сушили и упаривали. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 427 мг (89%), т. пл. 222–223° С (разл.).

Нуклеозид (R)-(XIa) имеет т. пл. 181–182° С (этилацетат).

2',3'-O-п-Метоксibenзилиден-8,5'-ангидро-8-аминоаденозин (XIб) получали аналогично нуклеозиду (XIa) из 3,9 г (9,92 ммоль) соединения (Xб) и 3,48 г I₂O₅ в 180 мл 85% водного тетрагидрофурана. Продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход 3,77 г (близок к количественному), т. пл. 207–209° С.

8,5'-Ангидро-8-аминоаденозин (XII). А. Деблокирование нуклеозида (XIa) и очистку продукта производили как указано для нуклеозида (VIII). Ангидронуклеозид (XII) перекристаллизовывали из метанола. Выход 71%, т. пл. 292–294° С (разл.) (лит. данные: т. пл. 290–295° (разл.) [9]).

Б. Деблокирование нуклеозида (XIб) проводили аналогично методу А. Выход 63%.

2',3'-O-Этоксиметилден-8,5'-ангидро-8-меркаптоаденозин (XIIIa). К 20 мл пиридина, предварительно продутого азотом, добавляли 1,08 г (4,5 ммоль) тонкоизмельченного свежеперекристаллизованного Na₂S·9H₂O. Смесь охлаждали до 0° С, добавляли 1,62 г (3 ммоль) тозилата (IXa), герметически закрывали и энергично перемешивали 1 сут при ~20° С, после чего выдвигали в 200 мл холодной воды, насыщенной NaCl, экстрагировали хлороформом, экстракты промывали водой, сушили и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ – гексан. Выход 0,83 г, т. пл. 241–242° С.

Нуклеозид (R)-(XIIIa) разлагается при 255° С [8].

2',3'-O-п-Метоксibenзилиден-8,5'-ангидро-8-меркаптоаденозин (XIIIб) получали аналогично нуклеозиду (XIIIa) из 2,06 г (3,33 ммоль) тозилата (IXб) и 1,2 г (5 ммоль) Na₂S·9H₂O. Образующийся при выливании реакционной массы в воду осадок отделяли, промывали водой и сушили. Фильтраты экстрагировали хлороформом, экстракты промывали водой, сушили и упаривали досуха. Обе порции продукта перекристаллизовывали совместно из смеси хлороформ – гексан. Выход 1,2 г (90%), т. пл. 248–250° С (разл.).

8,5'-Ангидро-8-меркаптоаденозин (XIV). А. Гидролиз нуклеозида (XIIIa) проводили аналогично получению нуклеозида (XII). Выход 76%, т. пл. 214,5–216° С (лит. данные: т. пл. 213–215° С [5]).

Б. Гидролиз нуклеозида (XIIIб) проводили так же, как нуклеозида (XIIIa), но кипятили в водной CH₃COOH 3 ч. Выход 73%.

Авторы выражают глубокую благодарность Л. Б. Сенявиной, Т. А. Балашовой, М. Ю. Покровской и А. Н. Смирнову за помощь в проведении спектральных исследований, а также А. В. Ажаеву за проведение анализа методом ВЭЖХ.

1. Лысов Ю. П., Загородний С. Г., Журкин В. Б., Флорентьев В. Л. Биоорганик. химия, 1982, т. 8, № 11, с. 1535-1553.
2. Ikehara M. Accounts Chem. Res., 1969, v. 2, № 2, p. 47-53.
3. Ueda T., Matsuda A., Asano T., Inoue H. In: Chemistry and biology of nucleosides and nucleotides/Eds Harmon R. E., Robins R. K., Townsend L. B. N. Y.: Acad. Press, 1978, p. 397-414.
4. Matsuda A., Muneyama K., Nishida T., Sato T., Ueda T. Nucl. Acids Res., 1976, v. 3, № 12, p. 3349-3357.
5. Ikehara M., Kaneko M., Okano R. Tetrahedron, 1970, v. 26, № 19, p. 5675-5682.
6. Kuhn B., Jahn W. Chem. Ber., 1965, B. 98, № 6, S. 1699-1708.
7. Ikehara M., Kaneko M., Sagai M. Chem. Pharm. Bull., 1968, v. 16, № 6, p. 1151-1153.
8. Ikehara M., Kaneko M., Sagai M. Tetrahedron, 1970, v. 26, № 19, p. 5757-5763.
9. Sasaki T., Minamoto K., Itoh H. J. Org. Chem., 1978, v. 43, № 12, p. 2320-2325.
10. Lüdemann H.-D., Westhof E. In: Nuclear magnetic resonance spectroscopy in molecular biology / Ed. Pullman B. Dordrecht, p. 41-51.
11. Altona C., Sundaralingam M. J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, № 23, p. 8205-8214.
12. Altona C., Sundaralingam M. J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, № 9, p. 2333-2341.
13. Davies D. B. Progress in NMR Spectroscopy, 1978, v. 12, № 1, p. 135-225.
14. de Leeuw F. A. A. M., Altona C. J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2, 1982, № 2, p. 375-384.
15. Olson W. K. Nucl. Acids Res., 1981, v. 8, № 6, p. 1251-1267.
16. Dudycz L., Stolarski R., Pless R., Shugar D. Z. Naturforsch., 1979, B. 34c, № 2, S. 351-373.
17. Waugh J. S., Fessenden R. W. J. Amer. Chem. Soc., 1957, v. 79, № 4, p. 846-849.
18. Johnson C. E., Borey F. A. J. Phys. Chem., 1958, v. 29, № 5, p. 1012-1014.
19. Gibbs D. E., Verkade J. G. Synth. Comm., 1976, v. 6, № 2, p. 103-107.
20. Ikeda M., Tamura Y., Ikehara M. J. Heterocycl. Chem., 1970, v. 7, № 6, p. 1377-1379.
21. Ikehara M., Kaneko M. Tetrahedron, 1970, v. 26, № 15, p. 4251-4259.

Поступила в редакцию
8.XII.1982
После доработки
17.XI.1983

CONFORMATIONALLY-RIGID ANALOGUES OF NUCLEOSIDES. III. SYNTHESIS OF 8,5'-ANHYDROADENOSINE

ZAVGORODNY S. G., GNUCHEV N. V., GOTTIKH B. P.,
DYATKINA N. B., FLORENTIEV V. L.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Improved methods for the preparation of 8,5'-anhydroadenosine, 8,5'-anhydro-8-hydroxyadenosine, 8,5'-anhydro-8-thioadenosine and 8,5'-anhydro-8-aminoadenosine have been proposed. Modification of the previously described methods made it possible to raise the yields (by 10-40%) and considerably simplify the experimental procedure. A three-state model that satisfactorily describes conformational behaviour of ribose ring of nucleoside 2',3'-acetal is suggested. Absolute configuration is determined for the acetal carbon atom in the predominant diastereomer of 2',3'-O-*p*-methoxybenzylidene-8-bromoadenosine.