



УДК 547.854.4'455.522'211.057

© 1990 г.

*Н. Ш. Падюкова, М. В. Фомичева, С. Н. Михайлов,
М. Янта-Дипински **

СИНТЕЗ 5'-ПРОИЗВОДНЫХ ТИМИДИНА

*Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта АН СССР,
Москва;*

** Центральный институт молекулярной биологии АН ГДР, Берлин*

Осуществлен стерео- и региоселективный синтез 5'-С-метилтимидинов и гомотимидина исходя из моносахаридов.

Общий механизм действия представителей нового поколения антивирусных препаратов, таких, как 3'-азидо-3'-дезокситимидин, 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанин и родственные соединения, состоит в их трифосфорилировании в клетке и терминировании синтеза ДНК. Повышение селективности ингибирования репликации вирусов без затрагивания синтеза нуклеиновых кислот в клетке — актуальная задача медицинской химии.

Ранее нами были разработаны общие методы получения 5'-С-метилрибонуклеозидов и их фосфорных эфиров, которые нашли широкое применение для изучения механизма действия и специфичности ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот (см. ссылки в обзоре [1]). Было показано, что ферменты чувствительны к конфигурации 5'-С-метильных производных нуклеозидов и нуклеотидов. Так, ДНК-зависимая РНК-полимераза *E. coli* катализирует сополимеризацию на матрице poly(d(A-T)) АТР и *D*-алло-диастереомера 5'-С-метил-УТР. В противоположность этому при использовании *L*-тало-диастереомера образования полимерных продуктов не было обнаружено [2].

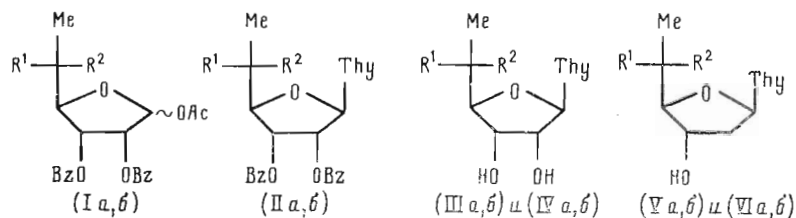
Настоящая работа посвящена разработке методов синтеза гомотимидина и стереоизомеров 5'-С-метилтимидина.

Недавно была предложена общая схема [3] получения 2'-дезоксинуклеозидов из 3',5'-О-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксан-1,3-диил)рибонуклеозидов [4], однако этот путь неприемлем в случае 5'-С-метилнуклеозидов, которые реагируют с 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксаном с образованием 2',3'-О-производных [5]. Ранее разработанный способ [6] получения 5'-О-бензоил-2'-деоксиуридина и его производных распространен в настоящей работе и на производные тимидина.

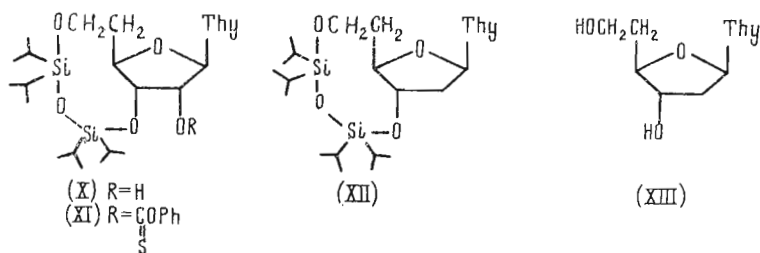
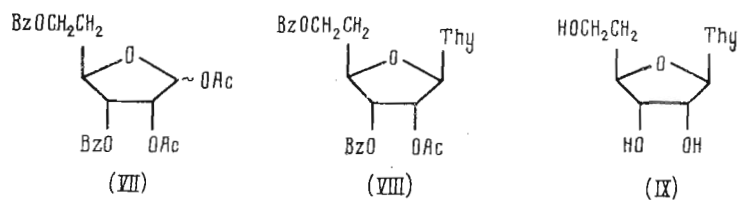
Конденсация пер-О-ацилмоносахаридов (Ia, б) [7], полученных из *L*-рамнозы, с бис-триметилсилилтимидном в присутствии триметилсилилтрифторметансульфоната [8] приводила к нуклеозидам (IIa, б) с высокими выходами. Как и в случае уридиновых производных [9], обработкой нуклеозидов (IIa, б) аммиаком в метаноле получили 5'-О-бензоаты (IIIa, б) и небольшое количество свободных нуклеозидов (IVa, б). Структура синтезированных соединений подтверждена данными ПМР-спектров, аналогичных спектрам уридиновых производных [9].

Дальнейшее хлорирование частично защищенных производных (IIIa, б) смесью CCl_4 и Ph_3P в диметилформамиде [10] с последующим радикальным восстановлением гидридом трибутилолова [11] приводило с удовлетворительными суммарными выходами к дезоксинуклеозидам (Va, б). После де-

бензоилирования были получены 5'-С-метилтимидины (VIa, б). Структура аналога (VIб) подтверждена рентгеноструктурным анализом [12]. В ПМР-спектрах наблюдаются характерные дублетные сигналы протонов метильных групп, сигналы протонов гетероциклического основания и углеводного остатка, причем сигналы H2'а и H2'б образуют мультиплет в области 2,2 м. д., что типично для 2'-дезоксинуклеозидов.



(I) — (III) и (V) а: R¹ = OBz; R² = H; б: R¹ = H; R² = OBz;
 (IV) и (VI) а: R¹ = OH; R² = H; б: R¹ = H; R² = OH



Предлагаемая схема синтеза (моносахарид → защищенный рибонуклеозид → 2'-деоксирибонуклеозид), в которой все реакции протекают стерео- и региоспецифично, решает задачу селективного блокирования вторичных гидроксильных групп в 5'-С-метилнуклеозидах, что необходимо для получения их фосфорных эфиров.

Второй частью работы являлось получение изомера 5'-С-метилтимидина — гомотимидина. Разработанный ранее общий метод [13] получения гоморибонуклеозидов был распространен и на синтез гомориботимидина. Гликозилированием бис-триметилсилилтимина производным (VII) [13] получали нуклеозид (VIII). Последующее удаление защитных групп приводило к гомориботимидину (IX) с высоким суммарным выходом. Дальнейший переход к гомотимидину (XIII) был осуществлен согласно вышеупомянутой схеме [3]. Следует отметить, что реакция с 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисиоксаном с образованием в данном случае 9-членного цикла протекает гораздо медленнее, чем в случае природных нуклеозидов. Последовательная обработка нуклеозида (X) фенокситиокарбонилхлоридом с образованием производного (XI) и его радикальное восстановление приводили к дезоксипроизводному (XII), дальнейшее деблокирование давало гомотимидин (XIII). Воспроизводимые выходы на стадии восстановления можно получить только при использовании свежеперегнанного гидрида трибутиллола.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными ПМР-спектров. Различие характеристик гомотимидина (XIII) в ранней

работе [14] и в настоящем исследовании, по-видимому, связано с неадекватным анализом спектральных данных, на что также указывалось в работе [15].

Синтез 5'-моно- и трифосфатов аналогов нуклеозидов, а также результаты изучения их субстратных свойств в реакциях, катализируемых ДНК-полимеразами из различных источников, будут опубликованы.

Экспериментальная часть

В работе использовали α, α' -азо-бис-изобутиронитрил, 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисулфон (Fluka), феноксиацетилхлорид (Aldrich).

УФ-спектры снимали в воде на приборе Specord UV VIS (ГДР). Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Varian XL-100 (США) с рабочей частотой 100 МГц при концентрации образцов $\sim 5 \cdot 10^{-2}$ М при 35° С. Химические сдвиги протонов (δ) приведены относительно стандарта Me_4Si для растворов в CDCl_3 и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, для растворов в D_2O измерения проводили с внутренним стандартом *трет*-бутанолом и пересчитывали относительно Me_4Si , принимая химический сдвиг *трет*-бутанола относительно Me_4Si равным 1,27 м. д. Величины КССВ (J) измерены в герцах. Температуры плавления определены на приборе ТП (СССР) и не исправлены. Препаративную хроматографию проводили на силикагеле L 40-100 (ЧССР), ТСХ — на пластинках Silufol UV₂₅₄ (ЧССР). Системы, использованные для хроматографии: CHCl_3 (А); CHCl_3 — EtOH , 99 : 1 (Б); CHCl_3 — EtOH , 98 : 2 (В); CHCl_3 — EtOH , 95 : 5 (Г); CHCl_3 — EtOH , 9 : 1 (Д); PhMe — EtOAc , 1 : 2 (Е). Кристаллические соединения дают удовлетворительный элементный анализ С, Н, N, отличающийся от вычисленного не более чем на 0,3%.

1-(2',3',5'-Три-О-бензоил-6'-дезоксид- β -D-аллофуранозил)тимин (IIa). Смесь 3,8 г (30 ммоль) тимина, 30 мл гексаметилдисулфана и 30 мл сухого пиридина кипятили до полного растворения (3 ч), упаривали в вакууме досуха, остаток упаривали с сухим толуолом (2×10 мл). К остатку добавляли раствор 10,4 г (20 ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-6'-дезоксид-*D*-аллофуранозы (Ia) [7] в 100 мл 1,2-дихлорэтана и 14 мл 2 М раствора $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$ в 1,2-дихлорэтаноле и реакционную смесь нагревали 3 ч при 50° С. После охлаждения до 20° С к реакционной смеси добавляли 300 мл хлороформа и 200 мл 10% раствора NaHCO_3 , органический слой отделяли, промывали раствором NaHCO_3 , водой, сушили Na_2SO_4 . Фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток хроматографировали на силикагеле (50 г). Выход 9,36 г (пена), 80%, R_f 0,5 (Г). ПМР-спектр в CDCl_3 : 8,52ус (1H, NH), 8,10—7,20м (15H, 3Bz), 6,86к (1H, $J_{6,5}$ 1,2, H6), 6,43д (1H, $J_{1',2'}$ 7,0, H1'), 6,05дд (1H, $J_{3',2'}$ 5,8, $J_{3',4'}$ 2,8, H3'), 5,67дд (1H, $J_{2',1'}$ 7,0, $J_{2',3'}$ 5,8, H2'), 5,53дк (1H, $J_{5',4'}$ 2,8, $J_{5',6'}$ 6,7, H5'), 4,44т (1H, $J_{4',3'}$ = $J_{4',5'}$ = 2,8, H4'), 1,57д (3H, $J_{6',5'}$ 6,7, Me), 1,37д (3H, $J_{5,6}$ 1,2, C5-Me).

1-(2',3',5'-Три-О-бензоил-6'-дезоксид- α -L-талофуранозил)тимин (IIб) получали аналогично предыдущему опыту из 3,42 г (27 ммоль) тимина и 9,36 г (18 ммоль) 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-6'-дезоксид-*L*-талофуранозы (Iб) [7]. Выход 7,9 г (пена) (75%), R_f 0,52 (Г). ПМР-спектр в CDCl_3 : 8,38ус (1H, NH), 8,04—7,20м (16H, 3Bz, H6), 6,37д (1H, $J_{1',2'}$ 6,0, H1'), 5,76—5,50м (3H, H2', H3' и H5'), 4,45т (1H, $J_{4',3'}$ = $J_{4',5'}$ = 3,5, H4'), 1,88д (3H, $J_{5,6}$ 1, 2, C5-Me), 1,54д (3H, $J_{6',5'}$ 6,6, Me).

1-(5'-О-Бензоил-6'-дезоксид- β -D-аллофуранозил)тимин (IIIa) и *1-(6'-дезоксид- β -D-аллофуранозил)тимин (IVa)*. Раствор 9,36 г (16 ммоль) нуклеозида (IIa) в 100 мл 5 М аммиака в метаноле выдерживали 16 ч при 20° С. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток растворяли в 100 мл воды и 100 мл этилацетата. Органический слой упаривали, обрабатывали 50 мл эфира и осадок фильтровали. Выход (IIIa) 4,44 г (74%), R_f 0,2 (Д), т. пл. 206—208° С. ПМР-спектр в $\text{DMSO}-d_6$: 11,02ус (1H, NH, обменивается при добавлении D_2O), 8,10—7,4м (5H, Bz), 7,04к (1H, $J_{6,5}$ 1,2, H6), 5,79д (1H, $J_{1',2'}$ 6,5, H1'), 5,50д (1H, $J_{\text{CH},2'}$ 6,0, O2'H,

обменивается при добавлении D₂O), 5,35д (1Н, J_{ОН, з'} 5,0, ОЗ'Н, обменивается при добавлении D₂O), 5,29дк (1Н, J_{5', 4'} 4,0, J_{5', 6'} 6,5, Н5'), 4,25ддд (1Н, J_{3', 2'} 5,5, J_{3', 4'} 3,5, J_{з', он} 5,0, НЗ'), 4,08ддд (1Н, J_{2', 3'} 5,5, J_{2', 1'} 6,5, J_{2', он} 6,0, Н2'), 3,94 дд (1Н, J_{4', з'} 3,5, J_{4', 5'} 4,0, Н4'), 1,34д (3Н, J_{6', 5'} 6,5, Ме), 1,29д (3Н, J_{6, 5} 1,2, С5-Ме).

Водный слой упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из спирта. Выход 0,95 г (22%), т. пл. 174° С. УФ-спектр: λ_{max}^{PH 1-7} 268 нм (ε 9000); λ_{max}^{PH 13} 268 нм (ε, 7000). ПМР-спектр в D₂O: 7,54к (1Н, J_{6, 5} 1,2, Н6), 5,82 м (1Н, Н1'), 4,22 м (2Н, Н2' и НЗ'), 4,10—3,80 м (2Н, Н4' и Н5'), 1,82д (3Н, J_{5, 6} 1,2, С5-Ме), 1,19д (3Н, J_{6', 5'} 6,5, Ме).

1-(5'-О-Бензоил-6'-дезоксидезокси-α-L-талофуранозил)тимин (IIIб) и 1-(6'-дезоксидезокси-α-L-талофуранозил)тимин (IVб) получали аналогично предыдущему опыту из 9,36 г (16 ммоль) соединения (IIб). Выход (IIIб) 3,9 г (65%), R_f 0,22 (Д), т. пл. 185—187° С (спирт). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,10ус (1Н, NH, обменивается при добавлении D₂O), 7,96—7,40м (5Н, Вz), 7,37к (1Н, J_{6, 5} 1,2, Н6), 5,74д (1Н, J_{1', 2'} 4,0, Н1'), 5,28дк (1Н, J_{5', 4'} 5,0, J_{5', 6'} 6,5, Н5'), 5,00ус (2Н, О2'Н и ОЗ'Н, обмениваются при добавлении D₂O), 3,98м (3Н, Н2', НЗ' и Н4'), 1,74д (3Н, J_{5, 6} 1,2, С5-Ме), 1,36д (3, Н J_{6', 5'} 6,5, Ме). Выход (IVб) 0,86 г (20%), т. пл. 241—242° С (спирт). УФ-спектр; λ_{max}^{PH 1-7} 268 нм (ε 9200); λ_{max}^{PH 13} 268 нм (ε 7200). ПМР-спектр в D₂O: 7,66к (1Н, J_{6, 5} 1,2, Н6), 5,88д (1Н, J_{1', 2'} 4,7, Н1'), 4,34дд (1Н, J_{2', 1'} 4,7, J_{2', 3'} 5,3, Н2'), 4,22дд (1Н, J_{3', 2'} 5,3, J_{3', 4'} 4,8, НЗ'), 4,04дк (1Н, J_{5', 4'} 4,0, J_{5', 6'} 6,5, Н5'), 3,89дд (1Н, J_{4', 3'} 4,8, J_{4', 5'} 4,0, Н4'), 1,92д (3Н, J_{5, 6} 1,2, С5-Ме), 1,39 д (3Н, J_{6', 5'} 6,5, Ме).

1-(5'-О-Бензоил-2',6'-дидезокси-β-D-рибо-гексофуранозил)тимин (Va). К раствору 376 мг (1 ммоль) соединения (IIIa) в 5 мл диметилформамида добавляли 524 мг (2 ммоль) Ph₃P и 1 мл CCl₄ и оставляли на 48 ч при 20° С. Раствор упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (20 г), колонку промывали хлороформом и элюировали системой Г 1-(5'-О-бензоил-2',6'-дидезокси-2'-хлор-β-D-аллофуранозил)тимин. Выход 276 мг, R_f 36 (Д). Продукт растворяли в 5 мл сухого диоксана, добавляли 0,35 мл гидрида трибутиллова, 10 мг α, α'-азо-бис-изобутиронитрила, кипятили 3 ч без доступа влаги воздуха. Раствор упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (20 г), колонку промывали хлороформом, продукт элюировали системой Г. Суммарный выход 184 мг (51%), R_f 0,23 (Д), т. пл. 187—188° С. ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,02ус (1Н, NH, обменивается при добавлении D₂O), 8,10—7,40м (5Н, Вz), 7,07к (1Н, J_{6, 5} 1,2, Н6), 6,20дд (1Н, J_{1', 2'a} 8,1, J_{1', 2'б} 6,1, Н1'), 5,50 д (1Н, J_{ОН, з'} 4,5, ОЗ'Н, обменивается при добавлении D₂O), 5,28дк (1Н, J_{5', 4'} 3,7, J_{5', 6'} 6,6, Н5'), 4,53м (1Н, НЗ'), 3,88дд (1Н, J_{4', 3'} 3,1, J_{4', 5'} 3,7, Н4'), 2,15 м (2Н, Н2'a и Н2'б), 1,35д (3Н, J_{6', 5'} 6,6, Ме), 1,29д (3Н, J_{5, 6} 1,2, С5-Ме).

1-(5'-О-Бензоил-2',6'-дидезокси-α-L-ликсо-гексофуранозил)тимин (Vб) получали аналогично предыдущему опыту из 1 ммоль соединения (IIIб). Суммарный выход 176,5 мг (49%), R_f 0,25 (Д), т. пл. 175—176° С. ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,17ус (1Н, NH, обменивается при добавлении D₂O), 7,95—7,39м (5Н, Вz), 7,37к (1Н, J_{6, 5} 1,2, Н6), 6,15дд (1Н, J_{1', 2'a} 7,5, J_{1', 2'б} 6,5, Н1'), 5,38д (1Н, J_{ОН, з'} 4,7, ОЗ'Н, обменивается при добавлении D₂O), 5,26дк (1Н, J_{5', 6'} 6,5, J_{5', 4'} 5,5, Н5'), 4,26м (1Н, НЗ'), 3,85дд (1Н, J_{4', 3'} 4,0, J_{4', 5'} 5,5, Н4'), 2,15м (2Н, Н2'a и Н2'б), 1,72д (3Н, J_{5, 6} 1,2, С5-Ме), 1,37 д (3Н, J_{6', 5'} 6,5, Ме).

1-(2',6'-Дидезокси-β-D-рибо-гексофуранозил)тимин (VIa). Раствор 200 мг (0,55 ммоль) бензоата (Va) в 10 мл 0,2 М раствора метилата натрия в метаноле выдерживали 2 ч при 20° С, раствор упаривали в вакууме досуха. Остаток обрабатывали 20 мл хлороформа и 20 мл воды. Водный раствор промывали хлороформом, пропускали через колонку с дауэксом 50 (H⁺-форма, 20 мл), продукт элюировали водой. Раствор упаривали в вакууме досуха, остаток кристаллизовали из воды. Выход 137 мг (96%), R_f 0,13 (Д), т. пл. 201—202° С. УФ-спектр: λ_{max}^{PH 1-7} 268 нм (ε 9500); λ_{max}^{PH 13} 268 нм (ε 7100). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,10 ус (1Н, NH, обме-

нивается при добавлении D₂O), 7,64 к (1Н, J_{6,5} 1,2, Н6), 6,14 дд (1Н, J_{1,2'а} 8,0, J_{1',2'б} 6,5, Н1'), 4,76 ус (2Н, ОЗ'Н и О5'Н, обмениваются при добавлении D₂O), 4,3 м (1Н, НЗ'), 3,75 дк (1Н, J_{5',4'} 4,2, J_{5',6'} 6,5, Н5'), 3,54 дд (1Н, J_{4',3'} 2,0, J_{4',5'} 4,2, Н4'), 2,02 м (2Н, Н2'а и Н2'б), 1,76 д (3Н, J_{5,6} 1,2, С5-Ме), 1,12 д (3Н, J_{6',5'} 6,5, Ме).

1-(2',6'-Дидезокси-α-L-ликто-гексофуранозил)тимин (VIб) получали аналогично из 360 мг (1 ммоль) соединения (Vб). Выход 179,2 мг (70%), R_f 0,14 (Д), т. пл. 205° С. УФ-спектр: λ_{max}^{PH 1-7} 268 нм (ε 9300); λ_{max}^{PH 13} 268 нм (ε 7000). ПМР-спектр в DMSO-d₆: 11,12 ус (1Н, NH, обменивается при добавлении D₂O), 7,80 к (1Н, J_{6,5} 1,2, Н6), 6,12 дд (1Н, J_{1',2'а} 7,0, J_{1',2'б} 6,8, Н1'), 4,90 ус (2Н, ОЗ'Н и О5'Н, обмениваются при добавлении D₂O), 4,18 м (1Н, НЗ'), 3,76 дк (1Н, J_{5',4'} 3,0, J_{5',6'} 6,5, Н5'), 3,56 дд (1Н, J_{4',5'} 3,0, J_{4',3'} 2,8, Н4'), 2,04 м (2Н, Н2'а и Н2'б), 1,77 д (3Н, J_{6,5} 1,2, С5-Ме), 1,13 д (3Н, J_{6',5'} 6,5, Ме).

1-(2'-О-Ацетил-3',6'-ди-О-бензоил-5'-дезоксид-β-D-рибо-гексофуранозил)-тимин (VIII) получали аналогично синтезу нуклеозида (IIа) из 1,9 г (15 ммоль) тимина и 5 г (10,9 ммоль) 1,2-ди-О-ацетил-3,6-ди-О-бензоил-5-дезоксид-рибо-гексофуранозы (VII) [13]. Выход 5,3 г (92,7%) (пена), R_f 0,25 (А). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,56 ус (1Н, NH), 8,03—7,25 м (10 Н, Вz), 7,01 к (1Н, J_{6,5} 1,2, Н6), 5,93 д (1Н, J_{1',2'} 4,5, Н1'), 5,48 м (2Н, Н2' и НЗ'), 4,60—4,30 м (3Н, Н4', Н6'а и Н6'б), 2,33м (2Н, Н5'а и Н5'б), 2,00 с (3Н, Ас), 1,93 д (3Н, J_{5,6} 1,2, С5-Ме).

1-(5'-Дезоксид-β-D-рибо-гексофуранозил)тимин (IX). Раствор 2,1 г (4 ммоль) соединения (VIII) в 50 мл 0,1 М раствора MeONa в метаноле выдерживали 2 ч при 20° С, упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в смеси хлороформа (50 мл) и воды (50 мл), водный слой отделяли и пропускали через колонку с даэксом 50 (H⁺-форма, 50 мл), продукт элюировали водой, раствор упаривали досуха. Выход 0,93 г (85%), т. пл. 103—105° С (спирт). УФ-спектр: λ_{max}^{PH 1-7} 268 нм (ε 8900); λ_{max}^{PH 13} 268 нм (ε 6800). ПМР-спектр в D₂O: 7,43 к (1Н, J_{6,5} 1,2, Н6), 5,85 д (1Н, J_{1',2'} 4,5, Н1'), 4,40 т (1Н, J_{2',1'} = J_{2',3'} = 4,5, Н2'), 4,24—4,03 м (2Н, НЗ' и Н4'), 3,80 т (2Н, J_{6',5'} 6,5, Н6'а и Н6'б), 2,22—1,95 м (2Н, Н5'а и Н5'б), 1,95д (3Н, J_{5,6} 1,2, С5-Ме).

1-(3',6'-О-(1,1,3,3-Тетраизопропилдисилоксан-1,3-диил)-5'-дезоксид-β-D-рибо-гексофуранозил)тимин (X). К раствору 210 мг (0,77 ммоль) нуклеозида (IX) в 4 мл сухого пиридина добавляли 0,27 мл (0,85 ммоль) 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана и реакционную смесь выдерживали 16 ч при 20° С, упаривали досуха, остаток растворяли в смеси 20 мл хлороформа и 10 мл воды, органический слой отделяли, промывали 5 мл 10% раствора NaHCO₃, 5 мл воды и сушили Na₂SO₄. Осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, упаривали с толуолом (2 × 5 мл), остаток хроматографировали на силикагеле (20 г) в системе В. Выход 350 мг (88%) (пена), R_f 0,53 (Г). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,75 ус (1Н, NH), 7,04 к (1Н, J_{6,5} 1,2, Н6), 5,81 д (1Н, J_{1',2'} 6,8, Н1'), 4,44 дд (1Н, J_{3',2'} 6,5, J_{3',4'} 3,0, НЗ'), 4,19 ддд (1Н, J_{4',3'} 3,0, J_{4',5'а} 3,5, J_{4',5'б} 11,0, Н4'), 4,05 ддд (1Н, J_{2',1'} 6,8, J_{2',ОН} 9,0, J_{2',3'} 6,5, Н2'), 3,99 м (2Н, Н6'а и Н6'б), 3,09д (1Н, J_{ОН,2'} 9,0, О2'Н), 2,19 м (1Н, Н5'а), 1,92 д (3Н, J_{5,6} 1,2, С5-Ме), 1,69 м (1Н, Н5'б), 1,07 м (28Н, изопропил).

1-(3',6'-О-(1,1,3,3-Тетраизопропилдисилоксан-1,3-диил)-2'-О-фенокситиокарбонил-5'-дезоксид-β-D-рибо-гексофуранозил)тимин (XI). К раствору 0,45 г (0,86 ммоль) соединения (X) и 250 мг (2,05 ммоль) диметиламинопиридина в 15 мл сухого ацетонитрила добавляли 0,16 мл (1,2 ммоль) фенокситиокарбонилхлорида, смесь перемешивали 2 ч при 20° С и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в смеси 30 мл хлороформа и 20 мл воды, органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и упаривали в вакууме досуха. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (20 г) в системе А. Выход 470 мг (84%) (пена), R_f 0,94 (Г). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,26 ус (1Н, NH), 7,40—6,94 м (6Н, Ph, Н6), 6,10 д (1Н, J_{1',2'} 6,5, Н1'), 5,61 дд (1Н, J_{2',1'} 6,5, J_{2',3'} 6,0, Н2'), 4,85 дд (1Н, J_{3',2'} 6,0, J_{3',4'} 3,5, НЗ'), 4,24 дт (1Н, J_{4',3'} = J_{4',5'а} = 3,5, J_{4',5'б} 10,5,

H4'), 3,99 м (2H, H6'a и H6'б), 2,16—1,86 м (2H, H5'a и H5'б), 1,94 д (3H, J_{5,6} 1,2, C5-Me), 1,08 м (28 H, изопропил).

1-[3',6'-O-(1,1,3,3-Тетраизопропилдисилоксан-1,3-диил)-2',6'-дидезокси-β-D-эритро-гексофуранозил]тимин (XII). К раствору 650 мг (1 ммоль) соединения (XI) в 10 мл сухого толуола добавляли 50 мг α,α'-азо-бис-изобутиронитрила, 0,48 мл (1,82 ммоль) свежеперегнанного гидрида трибутиллолова и кипятили в токе азота без доступа влаги воздуха 2,5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме досуха, остаток хроматографировали на силикагеле в системе Б. Выход 424 мг (85%) (пена), R_f 0,4 (E). ПМР-спектр в CDCl₃: 8,62 ус (1H, NH), 7,06 к (1H, J_{6,5} 1,2, H6), 6,18 дд (1H, J_{1',2'a} 5,5, J_{1',2'б} 8,0, H1'), 4,56 м (1H, H3'), 4,14—3,86 м (3H, H4', H6'a и H6'б), 2,30—1,94 м (4H, H2'a, H2'б, H5'a и H5'б), 1,89 д (3H, J_{5,6} 1,2, C5-Me), 1,02 м (28H, изопропил).

1-(2',5'-Дидезокси-β-D-эритро-гексофуранозил) тимин (XIII). К раствору 0,5 г (1 ммоль) соединения (XII) в 10 мл тетрагидрофурана добавляли 2 мл 1 М раствора тригидрата фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране, выдерживали 2 ч при 20° С и упаривали досуха. Остаток растворяли в смеси 20 мл воды и 20 мл хлороформа, водный раствор отделяли и упаривали в вакууме с метанолом (3 × 10 мл), остаток хроматографировали на силикагеле (25 г). Колонку промывали хлороформом, продукт реакции элюировали в системе Д. Фракции, содержащие продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из спирта. Выход 160 мг (63%), т. пл. 147—148° С, лит. данные [14]: т. пл. 170° С. ПМР-спектр в D₂O: 7,48 к (1H, J_{6,5} 1,2, H6), 6,24 т (1H, J_{1',2'a} = J_{1',2'б} = 6,7, H1'), 4,03 м (1H, H3'), 3,84—3,61 м (3H, H4', H6'a и H6'б), 2,40 м (2H, H2'a и H2'б), 2,09—1,85 м (2H, H5'a и H5'б), 1,95 д (3H, J_{5,6} 1,2, C5-Me).

Авторы благодарят МНТК «Биоген» за частичное финансирование настоящей работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mikhailov S. N. // Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 7. № 5—6. P. 679—682.
2. Айвазшвили В. А., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Библиашвили Р. Ш., Карпейский М. Я. // Молекуляр. биология. 1987. Т. 21. № 4. С. 1080—1091.
3. Robins M. J., Wilson J. S., Hansske F. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 12. P. 4059—4065.
4. Markiewicz W. T. // J. Chem. Res. (S). 1979. № 1. P. 24—25; J. Chem. Res. (M). 1979. № 1. P. 181—197.
5. Markiewicz W. T., Padyukova N. Sh., Samek Z., Smrt J. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1980. V. 45. P. 1860—1865.
6. Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Панов К. И. // Химия гетероцикл. соедин. 1989. № 2. С. 246—248.
7. Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Стручкова М. И., Яроцкий С. В. // Биоорганич. химия. 1982. Т. 8. № 7. С. 926—932.
8. Vorbrüggen H. // Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology and Medical Applications. NATO Adv. Study Inst. N. Y. — L.: Plenum Press, 1980. V. 26. Ser. A. P. 35—69.
9. Карпейский М. Я., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш. // Биоорганич. химия. 1982. Т. 8. № 7. С. 933—939.
10. Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. № 14. P. 2289—2299.
11. Kuivila H. G. // Synthesis. 1970. № 10. P. 499—509.
12. Джавадова Г. М., Гурская Г. В., Падюкова Н. Ш., Михайлов С. Н. // Биоорганич. химия. 1989. Т. 15. № 7. С. 976—982.
13. Mikhailov S. N., Padyukova N. Sh., Karpeisky M. Ya., Kolobushkina L. I., Beigelman L. N. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1989. V. 54. № 4. P. 1055—1066.
14. Etzold G., Kowollik G., Langen P. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1968. № 7. P. 422.
15. Lassota P., Kusmirek J. T., Stolarski R., Shugar D. // Z. Naturforsch. 1987. V. 42c. № 5. P. 589—598.

Поступила в редакцию
23.VI.1989

N. Sh. PADYUKOVA, M. V. FOMITCHEVA, S. N. MIKHAILOV,
M. JANTA-LIPINSKI *

SYNTHESIS OF THYMIDINE 5'-DERIVATIVES

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow;
*Central Institute of Molecular Biology,
Academy of Sciences of DDR, Berlin

Stereo- and regioselective synthesis of 5'-C-methylthymidines and homothymidine starting from sugars have been developed.