



УДК 577.113.3

© 1993 С. А. Суржиков, Н. Б. Дяткина

4'-РАЗВЕТВЛЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ

I. СИНТЕЗ 3'-ДЕЗОКСИ-3'-АМИНО-4'-ГИДРОКСИМЕТИЛНУКЛЕОЗИДОВ

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва

Гликозилированием триметилсилильных производных N⁶-бензоил-аденина, N⁴-ацетилцитозина и урацила 1,2-ди-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил-β-D-рибофуранозой в присутствии SnCl₄ и последующим дезацилированием получены 3'-азидо-3'-дезоксид-4'-гидроксиметилрибонуклеозиды, которые восстановлением PPh₃ в пиридине превращены в соответствующие аминокислоты. Структура всех полученных соединений доказана методами УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопии.

В настоящее время нуклеозиды, содержащие модификации в углеводной части молекулы, находят широкое применение как в медицине в качестве противовирусных и противоопухолевых соединений, так и в молекулярной биологии для изучения механизма действия различных ферментов, в том числе ДНК- и РНК-полимераз.

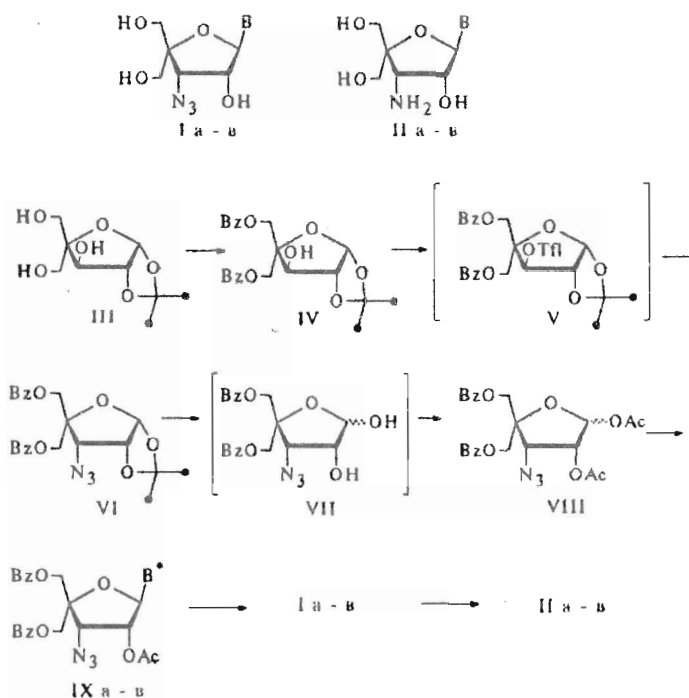
Так, было показано, что замещение 3'-гидроксильной группы на азидо- или аминокислотную группу в молекуле нуклеозид-5'-трифосфата не приводит к потере этими веществами субстратных свойств по отношению к некоторым ферментам, синтезирующим нуклеиновые кислоты. В то же время включение монофосфатного остатка такого модифицированного субстрата рибо- или дезоксириборядя в РНК или ДНК соответственно останавливает дальнейшую элонгацию цепи из-за отсутствия в 3'-положении гидроксильной группы и неспособности РНК- и ДНК-полимераз катализировать образование фосфамидной связи [1—3]. С другой стороны, усилия большой группы ученых в течение долгого времени были направлены на синтез 4'-разветвленных нуклеозидов [4—9]. Интерес к такому роду соединений особенно возрос в последнее время, когда в этом ряду были обнаружены сильные ингибиторы репродукции вируса иммунодефицита человека — 4'-азидотимидин, 4'-цианотимидин и др. [5, 10]. Следовательно, можно предположить, что введение заместителя в 4'-положение, так же как и замещение в 3'-положение, может не сказываться на узнавании модифицированных нуклеозидов ДНК-полимеразами.

С учетом вышесказанного нам представлялось интересным получить нуклеозиды с двойной модификацией углеводного остатка по 3'- и 4'-положениям, их 5'-трифосфаты и изучить эти соединения в реакциях с различными полимеризующими ферментами, а также в качестве потенциальных противовирусных соединений.

В настоящей работе описывается синтез 4'-гидроксиметильных производных 3'-азидо- (Ia—в) и 3'-аминонуклеозидов (IIa—в) как исходных соединений для синтеза соответствующих 5'-трифосфатов с целью изучения в дальнейшем их субстратных свойств.

В качестве исходного соединения для синтеза нами была выбрана 1,2-О-изопропилиден-4-гидроксиметил-α-D-ксилофураноза (III), полученная периодатным окислением 1,2-О-изопропилиден-α-D-глюкофуранозы с последующей обработкой

параформом в водном растворе щелочи в соответствии с методиками, описанными в работах [11, 12]. Обработка соединения (III) бензоилхлоридом при 0° С позволяет получить дибензоильное производное (IV), имеющее одну свободную гидроксильную группу в третьем положении (схема). Ацилирование этого гидроксильного трифторметансульфонильной группой (Tf) с последующей обработкой соединения (V) азидом натрия [13] приводит к 1,2-О-изопропилиден-3-дезоксидеокси-3-азидо-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- α -D-рибофуранозе (VI) с выходом 78%, считая на (IV). Присутствие азидогруппы в молекуле (VI) подтверждается наличием в ИК-спектре полосы поглощения при 2150 см⁻¹. В ПМР-спектре при переходе от *ксило*-конфигурации сахара (IV) к *рибо*-конфигурации наблюдается смещение сигналов протонов Н-2 и Н-3 в слабое поле на δ 0,19 и 0,18 м. д. соответственно и увеличение константы спин-спинового взаимодействия $J_{2,3}$ на 2,5 Гц (см. табл. 1). Удаление 1,2-О-изопропилиденной защитной группы 75% HCOOH и ацетилирование производного (VII) уксусным ангидридом в пиридине приводит к получению с 89% выходом ключевого соединения -1,2-ди-О-ацетил-3-дезоксидеокси-3-азидо-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- β -D-рибофуранозы (VIII), структуру и конфигурацию которого подтверждают данные ПМР-спектра (см. табл. 2).



B* - защищенные основания (см. экспериментальную часть)

а) B = Ade б) = Cyt в) = Ura

Конденсация сахара (VIII) с персиллированными N⁶-бензоиладенином, N⁴-ацетилцитозином и урацилом по методу Форбрюггена в присутствии кислоты Льюиса приводила к нуклеозидам (IXа—в) с высокими выходами [14, 15]. Обработка полученных нуклеозидов аммиаком в метаноле с целью удаления ацильных групп приводила к нуклеозидам (Iа—в), которые были восстановлены действием PPh₃ в смеси NH₄OH — пиридин в соответствующие аминопроизводные (IIа—в) с выходом 68—93%. Структура полученных соединений доказана с помощью УФ-, ИК- и ПМР-спектров. Выход нуклеозидов, некоторые их характеристики приведены в табл. 2, данные ПМР-спектров полученных соединений — в табл. 1. Все азидо-нуклеозиды имели полосу поглощения в ИК-спектре при 2150 см⁻¹.

ПМР-спектры синтезированных соединений*

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.										Константы спин-спинового взаимодействия, Гц				
	H-1'	H-2'	H-3'	H-5'a, 5'b	H-5''a, 5''b	H-5	H-6	H-2	H-8	Другие протоны	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{5a,5b}$	$J_{5'a,5'b}$	$J_{5,6}$
(III)	5,86д	4,33дд	3,59д	3,50д	3,20д					1,10с, 1,30с СН ₃	4	2	12	11	
(IV)	5,88д	4,61дд	4,32д	4,55д	4,35д					1,22с, 1,50с СН ₃	4	1,5	9	10	
(VI)	5,78д	4,80дд	4,50д	4,65д	4,40д					1,22с, 1,49с СН ₃	3,8	4	12	10	
(VIII)	6,10с	5,32дд	4,45д	4,50с	4,48с					2,10с, 1,83с ОAc	0,3	6	н	н	
(IXa)	5,90д	5,64дд	5,39д	4,41с	4,65д		7,92	8,24		2,10с ОAc	7,5	6,5	н	11	
(IXб)	5,65д	4,90—4,78 м		4,50д	4,62д	5,72	7,55			2,02с NHAc	4,8	5,8	12	12	8
(IXв)	5,92д	5,60дд	5,41д	4,34д	4,65д	5,20	7,40			1,98с ОAc	4	6	12	11	8
(Ia)	5,76д	5,20дд	4,24д	3,60—3,02 м				7,98	8,19		7	6,5	н	н	—
(Iб)	5,78д	4,54дд	4,26д	3,64с		5,86	7,56				6	6	н	н	8
(Iв)	5,82д	4,32дд	3,54д	3,80—3,60 м		5,70	7,72				4	6	н	н	8
(IIa)	5,90д	5,52дд	4,54д	3,49—3,09 м		5,82	7,66	7,90	8,15		7	6	н	н	—
(IIб)	5,74д	4,62дд	4,14д	3,57д	3,50д						3	5,5	12	11	8
(IIв)	5,80д	4,52дд	4,21д	3,54д	3,32д	5,24	7,44				5	6	12	11	8

* Спектры соединений (I—IIa—в) сняты в DMSO-*d*₆ — D₂O (2:1), остальных соединений в CDCl₃; сигналы протонов гурлуного и пиридиновых оснований имеют форму синглетов и дублетов соответственно.

Выход и некоторые характеристики полученных нуклеозидов

Соединение	Выход, %	R_f в системах		Т. пл., °С	$[\alpha]_D^{20}$	m/z (M + H)
		В	Г			
(Ia)	75	0,15	0,87	178	-49,3	323
(Iб)	80	0,07	0,50	—	-16,2	300
(Iв)	78	0,22	0,58	—	-11,8	300
(IIa)	68	0,09	0,72	—	-47,5	297
(IIб)	93	—	0,28	152	-15,9	274
(IIв)	73	0,10	0,45	—	-14,7	274

Все синтезированные нуклеозиды (Ia—в) и (IIa—в) были испытаны в клеточных культурах на подавление репродукции человеческого цитомегаловируса, вируса гриппа А, вируса герпеса типа 2 и вируса иммунодефицита типа 1 и не показали активности при концентрации до 100 мкМ.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на стандартных пластинках Silufol UV₂₅₄ (ЧСФР) или Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системах: хлороформ — этанол, 20 : 1 (А), хлороформ — этанол, 9 : 1 (В), хлороформ — этанол, 4 : 1 (В), изопропанол — аммиак — вода, 7 : 1 : 2 (Г). Адсорбционную колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 40/100 (Chemapol, ЧСФР). УФ-спектры регистрировали в воде на спектрофотометре Beckman 25 (США), ИК-спектры — в пленке на спектрофотометре Spectropom 2000 (ВНР), ПМР-спектры — на спектрометре Varian XL 100-15 (США) с рабочей частотой 100 МГц в D₂O с *трет*-бутанолом в качестве внутреннего стандарта, в DMSO-*d*₆ или CDCl₃ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. В ПМР-спектрах приняты следующие обозначения: с — синглет, д — дублет, м — мультиплет, н — не разрешен, дд — дублет дублетов. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре БХ (СССР). Коэффициент оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin—Elmer 241 (США) для 1% растворов в воде дезацелированных нуклеозидов и в хлороформе для ацелированных производных нуклеозидов и углеводов. Температура плавления была определена на приборе ПТП-2 (СССР) и не исправлена.

В работе использованы нуклеиновые основания (Sigma, США), азид натрия и ангидрид триформетансульфокислоты (Merck, ФРГ), трифенилфосфин (Lachema, ЧСФР).

Использованные в работе растворители были очищены, высушены и перегнаны по стандартным методикам.

1,2-О-Изопропилиден-4-гидроксиметил- α -D-ксилофуранозу (III) синтезировали по методике, описанной в работе [12]. ¹³C-ЯМР-спектр (CD₃OD) : 105,03 (С-1), 89,40 (С-2), 77,80 (С-3), 91,49 (С-4), 63,14 (С-5), 62,73 (С-4'), 113,72 (С(CH₃)₂), 26,62, 27,24 (2×СН₃). Найдено, % : С 49,05; Н 7,28. С₉Н₁₆O₆. Вычислено, % : С 49,09; Н 7,33.

1,2-О-Изопропилиден-5-О-бензоил-4-бензоилоксиметил- α -D-ксилофураноза (IV). К охлажденному до -4° С раствору 5 г (22,7 ммоль) *1,2-О-изопропилиден-4-гидроксиметил- α -D-ксилофуранозы (III)* в 50 мл пиридина добавляли по каплям в течение 1 ч раствор 6,38 г (45,4 ммоль) бензоилхлорида в 30 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали 1,5 ч при 0° С, выливали на 500 г льда и вещество экстрагировали хлороформом (3×100 мл), экстракт промывали насыщ. NaHCO₃ (3×50 мл), водой (3×50 мл), сушили Na₂SO₄, упаривали в вакууме, к остатку добавляли толуол (50 мл) и упаривали.

Кристаллизовали из 50 мл толуола. Выход 7,18 г (75%), R_f 0,2 (А), 0,57 (Б), т. пл. 148—150° С. Масс-спектр (m/z): 429 ($M+H^+$). УФ-спектр: λ_{\max} (CH₃OH) — 236 нм (ϵ 13 000). $[\alpha]_D^{20}$ 81,3°. Найдено, %: С 64,43; Н 5,70. C₂₃H₂₄O₈. Вычислено, %: С 64,46; Н 5,65.

1,2-О-Изопропилиден-3-азидо-3-дезоксид-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- α -D-рибофураноза (VI). К охлажденному до -20° С раствору 3 г (7 ммоль) соединения (IV) в смеси, состоящей из 20 мл хлористого метилена и 1,5 мл пиридина, добавляли при интенсивном перемешивании в течение 30 мин 2,56 г (9,1 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты в 20 мл хлористого метилена. После нагревания до 20° С разлагали избыток ангидрида добавлением 1 мл CH₃OH и выливали в 200 мл насыщ. NaHCO₃. Вещество экстрагировали хлороформом (2×100 мл), экстракт сушили Na₂SO₄, упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 50 мл диметилформамида, добавляли 1 г (8,8 ммоль) азидата натрия и перемешивали 2 ч при 100° С. После охлаждения до 20° С реакционную смесь упаривали, к остатку добавляли 200 мл хлороформа и 100 мл воды, органический слой отделяли, промывали водой (3×50 мл); сушили Na₂SO₄, упаривали до минимального объема и наносили на колонку с силикагелем (9×4 см). Вещество элюировали 1 л хлороформа, соответствующие фракции собирали и упаривали. Выход 2,49 г (88%), R_f 0,34 (А), 0,71 (Б). Масс-спектр (m/z): 438 ($M+H^+$ — 15). УФ-спектр: λ_{\max} (CH₃OH) 239 нм (ϵ 13 500). $[\alpha]_D^{20} + 79,5^\circ$. Найдено, %: С 60,87; Н 5,24; N 9,25. C₂₃H₂₃N₃O₇. Вычислено, %: С 60,91; Н 5,21; N 9,27.

1,2-Ди-О-ацетил-3-азидо-3-дезоксид-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- β -D-рибофураноза (VIII). Раствор 2,37 г (5,23 ммоль) соединения (VI) в 38 мл 75% HCOOH нагревали 2 ч при 50° С. Раствор упаривали, к остатку добавляли последовательно *n*-бутанол (2×50 мл), толуол (2×50 мл), пиридин (2×50 мл), каждый раз упаривая в вакууме перед последующим добавлением. Остаток растворяли в охлажденной до 0° С смеси 2,76 мл (20,92 ммоль) уксусного ангидрида и 20 мл пиридина, перемешивали 24 ч при 20° С и выливали на 300 г льда. Вещество экстрагировали хлороформом (3×50 мл), экстракт промывали насыщ. NaHCO₃ (3×50 мл), водой (3×50 мл), сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток растворяли в минимальном объеме хлороформа, наносили на колонку (4×3 см), вещество элюировали 500 мл хлороформа. Соответствующие фракции объединяли и упаривали. Выход 2,33 г (94%), R_f 0,5 (А), 0,9 (Б). Масс-спектр (m/z): 498 ($M+H$), УФ-спектр: λ_{\max} (CH₃OH) 237 нм (ϵ 13 700). Найдено, %: С 57,90; Н 4,70; N 8,42. C₂₄H₂₃N₃O₉. Вычислено, %: С 57,93; Н 4,66; N 8,45.

9-(2-О-Ацетил-3-азидо-3-дезоксид-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- β -D-рибофуранозил)-N⁶-бензоиладенин (IX а). К раствору 1,14 г (2,29 ммоль) соединения (VIII) в 30 мл дихлорэтана добавляли раствор 1,05 г (2,75 ммоль) триметилсилильного производного N⁶-бензоиладенина (полученного из 0,65 г N⁶-бензоиладенина) в 20 мл дихлорэтана и раствор 1,78 г (6,87 ммоль) SnCl₄ в 10 мл дихлорэтана. Смесь кипятили 2 ч, охлаждали, разбавляли с 50 мл хлороформа, выливали в 100 мл насыщ. NaHCO₃ и фильтровали через слой Super Cell Nyflo (Gee Lawson Chemicals, Англия). Хлороформный раствор отделяли, сушили Na₂SO₄, упаривали до минимального объема и наносили на колонку с силикагелем (9×4 см) в хлороформе. Вещество элюировали 1,5 л хлороформа, соответствующие фракции упаривали. Выход 1,4 г (90%), R_f 0,32 (А), 0,59 (Б), $[\alpha]_D^{20} - 15,7^\circ$. Масс-спектр (m/z): 678 ($M+H$), УФ-спектр: λ_{\max} (CH₃OH) 280 нм (ϵ 19 940). Найдено, %: С 60,30; Н 4,19; N 16,55. C₃₄H₂₈N₈O₈. Вычислено, %: С 60,34; Н 4,17; N 16,57.

1-(2-О-Ацетил-3-азидо-3-дезоксид-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- β -D-рибофуранозил)-N⁴-ацетилцитозин (IX б). К раствору 1,35 г (2,71 ммоль) соединения (VIII) в 30 мл дихлорэтана добавляли раствор 0,73 г (3,25 ммоль) триметилсилильного производного N⁴-ацетилцитозина (полученного из 0,5 г N⁴-ацетилцитозина) в 20 мл дихлорэтана и раствор 2,11 г (8,13 ммоль) SnCl₄ в 10 мл дихлорэтана. Смесь оставляли на 2 ч при 20° С, разбавляли с 50 мл хлороформа, выливали

в 100 мл насыщ. NaHCO_3 и фильтровали через слой Super Cell Hyflo. Хлороформный раствор отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали до минимального объема и наносили на колонку с силикагелем ($9 \times 1,5$ см) в хлороформе. Вещество элюировали 0,5 л хлороформа, соответствующие фракции упаривали досуха в вакууме. Выход 1,3 г (81%), R_f 0,25 (А), 0,63 (Б), $[\alpha]_D^{20} -19,7^\circ$. Масс-спектр (m/z): 591 (M+H), УФ-спектр: λ_{max} (CH₃OH) 236 нм (ϵ 24 200). Найдено, %: С 56,81; Н 4,64; N 14,23. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9$. Вычислено, %: С 56,84; Н 4,60; N 14,21.

1-(2-О-Ацетил-3-азидо-3-дезоксидеокси-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)урацил (IXб) получали аналогично соединению (IXа) из 1,16 г (2,34 ммоль) соединения (VIII) и 0,65 г (2,57 ммоль) триметилсилильного производного урацила в 70 мл ацетонитрила в присутствии 0,86 г (3,33 ммоль) SnCl_4 . Выход 0,95 г (74%), R_f 0,34 (А), 0,66 (Б). Масс-спектр (m/z): 550 (M+H), $[\alpha]_D^{20} -12,9^\circ$. УФ-спектр: λ_{max} (CH₃OH) 257 нм (ϵ 9440). Найдено, %: С 56,86; Н 4,19; N 12,70. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9$. Вычислено, %: С 56,82; Н 4,22; N 12,75.

3'-Азидо-3'-дезоксидеокси-4'-гидроксиметилрибонуклеозиды (Ia—в). Раствор 1,5 ммоль нуклеозида (IXа—в) в метаноле, насыщенном при 0° С аммиаком, перемешивали 16 ч при 20° С. Затем растворитель упаривали досуха в вакууме, остаток растворяли в минимальном количестве системы Б и наносили на колонку с силикагелем ($8 \times 1,5$ см). Вещества элюировали системой А для (Ia) и системой В для (Iб—в). Соответствующие фракции объединяли, упаривали досуха в вакууме. В случае азиды (Ia) остаток кристаллизовали из 10 мл этанола.

(Ia) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 259 нм (ϵ 15 600); pH 2, λ_{max} 257 нм (ϵ 14 800). Найдено, %: С 40,95; Н 4,40; N 34,77. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С 40,98; Н 4,38; N 34,78.

(Iб) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 272 нм (ϵ 9200); pH 2, λ_{max} 281 нм (ϵ 14 000). Найдено, %: С 40,09; Н 5,10; N 28,06. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено, %: С 40,12; Н 5,05; N 28,09.

(Iв) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 262 нм (ϵ 7200); pH 2, λ_{max} 263 нм (ϵ 10 500). Найдено, %: С 40,08; Н 4,35; N 23,44. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: С 40,12; Н 4,38; N 23,41.

3'-Амино-3'-дезоксидеокси-4'-гидроксиметилрибонуклеозиды (IIa—в). К раствору 0,4 ммоль нуклеозида (Ia—в) в 5 мл пиридина добавляли при перемешивании 0,8 ммоль PRh_3 , оставляли на 2 ч при 20° С. Затем добавляли 10 мл NH_4OH (25%) и перемешивали 8 ч при 20° С, растворитель упаривали досуха. В случае (IIб) остаток растворяли в 5 мл этанола и охлаждали до 0° С. Выпавшие кристаллы отделяли, промывали 1 мл охлажденного до 0° С этанола, сушили. В случае (IIa) и (IIв) остаток наносили на 2 г силикагеля, хроматографировали на колонке (3×2 см), используя систему В в качестве элюента. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха в вакууме.

(IIa) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 260 нм (ϵ 15 100). Найдено, %: С 44,55; Н 5,49; N 28,40. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44,58; Н 5,45; N 28,37.

(IIб) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 272 нм (ϵ 8900). Найдено, %: С 43,97; Н 6,23; N 20,55. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 43,94; Н 6,27; N 20,51.

(IIв) УФ-спектр: pH 7, λ_{max} 263 нм (ϵ 7400). Найдено, %: С 43,98; Н 5,57; N 15,35. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 43,94; Н 5,54; N 15,38.

Работа была выполнена при поддержке Российской государственной программы, грант SP 306.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutateladze T., Beabekashvili R., Azhayev A., Kravetsky A. A. // FEBS Lett. 1983. V. 153. № 2. P. 420—426.
2. Chidgevadze Z. G., Beabekashvili R., Atrazhev A. M., Kukhanova M. K., Azhayev A., Kravetsky A. A. // Nucl. Acids Res. 1984. V. 12. № 3. P. 1671—1684.

3. Chidgevadze Z. G., Beabelashvili R., Kravetsky A. A., Kukhanova M. K.//Biochim. et biophys. acta. 1986. V. 868. № 2. P. 145—152.
4. Ohrai H., Nishirani T., Waga T., Meguro H.//Nucl. Acids Res. 1991. V. 25. Symp. Ser. M186 1—2.
5. Yang C.-O., Wu H. Y., Froser-Smith E. B., Walker K. A. M.//Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 1. P. 37—40.
6. Yang C.-O., Kurz W., McRoberts M. J., Verheyden J. P. N., Walker K. A. M.//Tetrahedron Lett. 1992. V. 1. № 1. P. 37—40.
7. Lipshutz B. H., Sharma S., Dimock S. H., Behling J. R.//Synthesis. 1992. № 1. P. 191—195.
8. Haraguchi K., Tanaka H., Itoh Y., Saito S., Miyasaka T.//Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 20. P. 2841—2844.
9. Maag H., Rydzewski R. M., McRoberts M. J., Crawford-Ruth D., Verheyden J. P. N., Prisbe E. J.//J. Med. Chem. 1992. V. 35. № 8. P. 1440—1451.
10. Maag H., Chu N., Crawford-Ruth D., Eugui E., McRoberts M. J., Pettibone M., Rydzewski R. M., Prisbe E. J., Verheyden J. P. N.//Antiviral. Res. 1991. V. 1. P. 43—54.
11. Leland D. J., Kotick M. P., Verheyden J. P. N.//Carbohydr. Res. 1974. V. 38. P. 9—11.
12. Youssefyeh R. D., Verheyden J. P. N., Moffatt J. G.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 8. P. 1301—1309.
13. Austin G. N., Baird P. D., Fleet G. W. J., Peach J. M.//Tetrahedron. 1987. V. 43. № 13. P. 3095—3108.
14. Vorbuggen H., Krolkiewicz K., Benua B.//Ber. 1981. B. 114. № 4. S. 1234—1255.
15. Vorbuggen H., Krolkiewicz K.//Angew. Chem. Int. Ed. 1975. V. 14. № 6. P. 421—423.

Поступила в редакцию
22.II.1993

S. A. Surzhykov, N. B. Dyatkina

**4'-C-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES.
I. SYNTHESIS OF 3'-DEOXY-3'-AMINO-4'-
HYDROXYMETHYLNUCLEOSIDES**

Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The condensation of 1, 2-di-O-acetyl-3-azido-3-deoxy-4-benzoyloxymethyl-1-5-O-benzoyl- β -D-ribofuranose with trimethylsilyl derivatives of N6-benzoyladenine, N4-acetylcytosine and uracile in the presence of stannic chloride led to the corresponding nucleosides. After deprotection with methanolic ammonia the azidonucleosides were reduced with PPh₃ into 3'-amino-3'-deoxy-4'-hydroxymethynucleosides.