



УДК 547.963.32

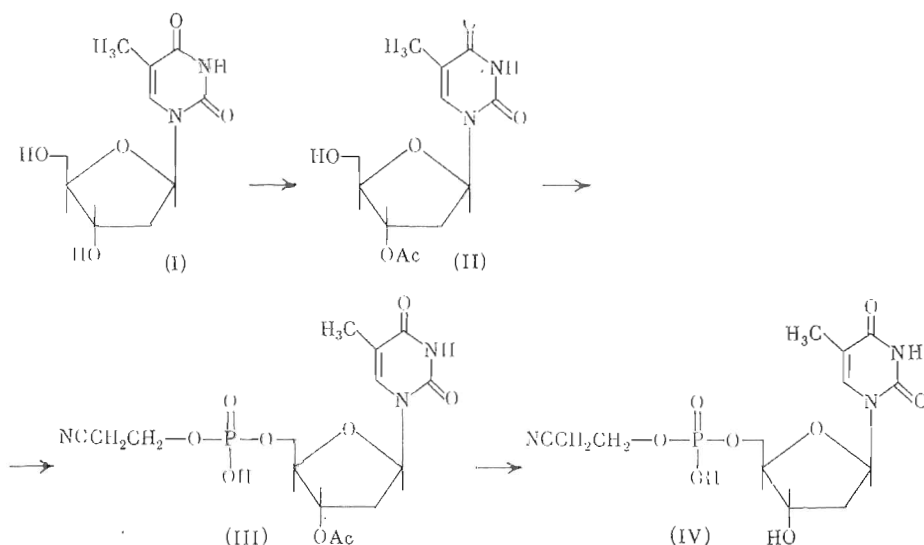
СЕЛЕКТИВНОЕ УДАЛЕНИЕ АЦИЛЬНОЙ ЗАЩИТНОЙ ГРУППЫ
В β -ЦИАНЭТИЛОВОМ ЭФИРЕ
3'-О-АЦИЛ-2'-ДЕЗОКСИТИМИДИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Вознюк Л. А., Флорентьев В. Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

Аномальная устойчивость цианэтилового эфира 2'-дезокситимициловой кислоты к действию метанольного раствора аммиака использована для селективного удаления 3'-О-ацильных защитных групп.

Ранее нами было показано, что цианэтиловые эфиры аналогов нуклеотидов устойчивы к действию полунасыщенного метанольного раствора аммиака при 20° в течение 12—16 ч [1]. В то же время О- и N-ацильные защитные группы полностью снимаются в этих условиях. Подобное различие в поведении защитных групп позволило разработать метод препаративного получения цианэтилового эфира 2'-дезокситимициловой кислоты:



2'-Дезокситимицидин (I) при помощи рутинных методик превращали в 3'-О-ацетат (II), который фосфорилировали β -цианэтилфосфатом в присутствии N,N'-дихлорогексилкарбодиимида. Промежуточно образующийся цианэтиловый эфир 3'-О-ацетил-2'-дезокситимициловой кислоты (III) обрабатывали полунасыщенным раствором аммиака в метаноле и после

Спектры ПМР β-дианэтилового эфира 2'-дезокситимидиловой кислоты, исходных соединений и полупродуктов синтеза *
в D₂O, внутренний стандарт — трет-бутанол

Соединение	Химический сдвиг, δ, м.д. (J, Гц)								
	6-Н	4'-Н	3'-Н	4'-Н и 5'-CH ₂	2'-CH ₂	P-O-CH ₂	CH ₂ -CN	5-CH ₃	-COCH ₃
2'-Дезокситимидило- вая кислота	7,70к (J _{6,5'} , 1,2)	6,28г (J _{1',2'} , +J _{1',2''} , 13,4)	- **	3,90-4,65	2,34к (J _{1',2'} , 6,7, J _{2',3'} , 4,2)	-	-	1,86д (J _{65'} , 1,2)	-
3'-O-Ацетил-2'-дезок- ситимидин (II) ***	7,78к (~1)	6,28г (14,2)	5,33м	4,04г и 3,77г	2,29к (J _{1',2'} , 7,1 J _{2',3'} , 5,1)	-	-	1,88д (~1)	2,13
β-Дианэтиловый эфир 3'-O-ацетил-2'-де- зокситимидиловой кислоты (III)	7,66к (J _{65'} , 1,2)	6,28 (14,5)	5,30м	3,60-4,36	2,42м	4,03к (J _{65'} , J _{65''})	2,81к (J _{65'} , J _{65''} , 1,5)	1,89д (~1,2)	2,12
β-Дианэтиловый эфир 2'-дезокситимиди- ловой кислоты (IV)	7,62к (J _{65'} , 1,2)	6,25г (14,4)	- **	3,61-4,26	2,34к (J _{1',2'} , 7,2, J _{2',3'} , 5,2)	4,03к (J _{65'} , J _{65''})	2,84к (J _{65'} , J _{65''} , 1)	1,89д (4,2)	-

* Все фосфаты в виде аммонийных солей.

** Закрыт сигналом НОД.

*** В CDCl₃, внутренний стандарт — генсаметилдилоксан.

хроматографии на DEAE-целлюлозе получали цианэтиловый эфир 2'-дезокситимидиловой кислоты (IV) с выходом 77%, считая на 3'-O-ацетил-2'-дезокситимидин. Строение полученных соединений доказано спектрами ПМР (см. таблицу).

Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на спектрометре XL-100-15 Varian (США) в импульсном режиме с фурье-преобразованием. Химические сдвиги приведены в шкале δ .

β -Цианэтиловый эфир 2'-дезокситимидиловой кислоты (IV). К 5,7 г (20 ммоль) 3'-O-ацетилтимидина [2] добавляли 40 мл 1 М раствора β -цианэтилфосфата в пиридине. Смесь упаривали досуха и переупаривали трижды с 20 мл абс. пиридина. После добавления 33 г (160 ммоль) дидиклогексилкарбодимида и 100 мл пиридина суспензию перемешивали 3 сут при 20°, добавляли 100 мл воды и перемешивали еще 16 ч. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 3 \times 50 мл 20% водного пиридина и объединенные фильтраты экстрагировали гексаном. Водный слой упаривали досуха, к остатку добавляли 50 мл абс. спирта и упаривали. Эту операцию повторяли еще дважды. Остаток растворяли в 100 мл похуна-сыщенного при 0° метанольного раствора аммиака и выдерживали 12 ч при 20°. Смесь упаривали досуха, остаток растворяли в 250 мл воды, фильтровали и фильтрат наносили на колонку с DEAE-32 целлюлозой (HCO_3^- -форма, 1 л). Колонку промывали водой до окончания УФ-поглощения и вещество элюировали раствором NH_4HCO_3 (линейный градиент от 0,02 до 0,06 М, общий объем 10 л). Фракции, содержащие цианэтиловый эфир (IV) (элюирующая концентрация буфера 0,03—0,05 М NH_4HCO_3), упаривали в вакууме при температуре не выше 30°, переупаривали несколько раз с водой и лиофилизировали. Выход 6 г (77%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Крицын А. М., Михайлов С. Н., Колобушкина Л. И., Падюкова Н. Ш., Флорентьев В. Л. (1975) Изв. АН СССР. Сер. хим., 1846—1850.
2. Michelson A. M., Todd A. R. (1953) J. Chem. Soc., 951—958.

Поступила в редакцию
18.II.1977

SELECTIVE CLEAVAGE OF ACYL GROUP FROM 3'-O-ACYL-2'-DEOXYTHYMIDYLIC ACID β -CYANOETHYL ESTER

VOSNYUK L. A., FLORENTIEV V. L.

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

Selective cleavage of 3'-O-acyl protective groups from 3'-O-acyl-2'-deoxythymidylic acid β -cyanoethyl ester has been accomplished relying upon anomalous stability of cyanoethyl blocking group towards methanolic ammonia.