



УДК 547.963.32+547.853+547.455

**5'-О-ГЛЮКОПИРАНОЗИДЫ ТИМИДИНА
И -2'-ДЕЗОКСИЦИТИДИНА****Чкаников Н. Д., Толкачев В. Н., Преображенская М. Н.***Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, Москва*

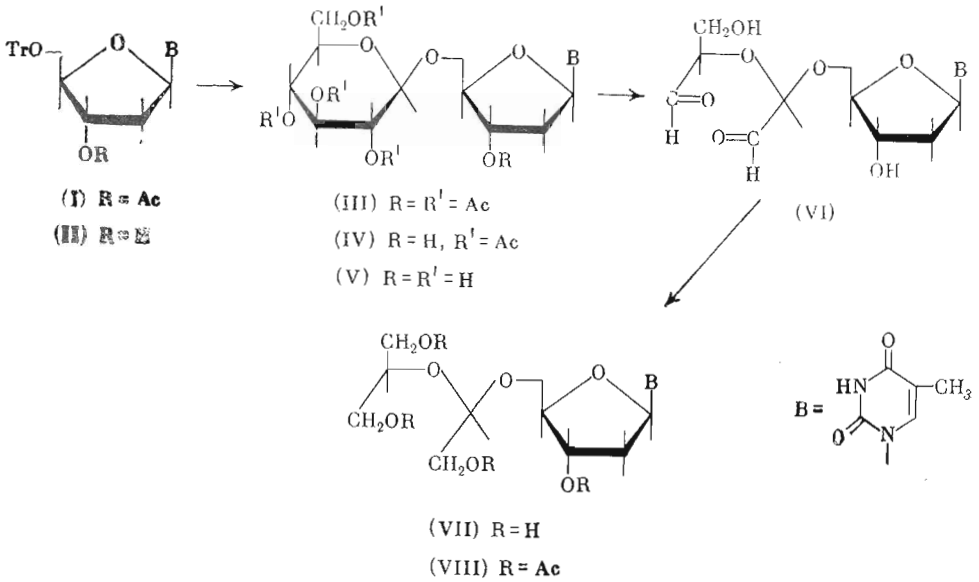
Разработан метод синтеза 5'-О-(1''-β-D-глюкопиранозил) — тимидина и -2'-дезоксидитидина, основанный на взаимодействии 5'-О-третилловых эфиров нуклеозидов с ацетобромглюкозой в присутствии AgClO₄ с последующим снятием защитных групп. По реакции Кенигса — Кнорра получены производные эфиров 1,2-ортоацетил-α-D-глюкопиранозы и 2'-дезоксидитидина. Периодатное окисление глюкозилтимидина позволило получить производное тимидина, которое может быть использовано для присоединения тимидина к белку. Структура продукта периодатного окисления подтверждена его восстановлением NaBH₄ и последующим О-ацетилированием. Полученные соединения изучены методами ПМР и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, а также с помощью ферментативного и кислотного гидролиза.

Создание депонированных форм биологически активных соединений является одним из путей повышения эффективности химиотерапевтических препаратов. Особое значение такой подход приобретает в терапии рака, где вопросы распределения препарата в тканях и скорости его утилизации особенно важны. С этой точки зрения представляется перспективным получение О-гликозидов нуклеозидов, применяемых в химиотерапии рака. Продукты периодатного окисления этих соединений могут быть использованы для присоединения нуклеозидов к белкам.

Синтез нуклеозидов, содержащих дисахарид, может быть осуществлен двумя путями — гликозилированием оснований производными дисахаридов или введением в нуклеозид второго сахарного остатка. Возможности применения первого метода в значительной степени ограничены получением нуклеозидов, содержащих остатки природных дисахаридов. Такой подход достаточно широко освещен в литературе [1—6], тогда как примеры создания связи между нуклеозидами и углеводами единичны. Лихтенцалер и сотр. осуществили по реакции Кенигса — Кнорра гликозилирование изопропилиденинозина [7], а также показали возможность аналогичного гликозилирования изопропилиденуридина [8]. Однако такой путь не пригоден для получения производных нуклеозидов, углеводный остаток которых не содержит *цис*-диольных группировок. Настоящая работа посвящена решению этой синтетической задачи на примере получения 5'-О-глюкопиранозидов тимидина и 2'-дезоксидитидина.

В качестве метода гликозилирования была выбрана модификация Бредерека реакции Кенигса — Кнорра, основанная на взаимодействии ацилгалогеноз с третилловыми эфирами спиртов в присутствии AgClO₄. Взаимодействие 3'-О-ацетил-5'-О-третилтимидина (I) [9] с ацетобромглюкозой в нитрометане в течение 30 мин в присутствии AgClO₄ (см. схему 1) привело с выходом 41% к образованию 3'-О-ацетил-5'-О-(1''-β-D-2'',3'',4'',6''-

С х е м а 1



тетра-О-ацетил-глюкопиранозил)тимидина (III), который удалось выделить только после сложной хроматографической очистки методом ТСХ. При обработке производного (III) метилатом натрия в метаноле образуется с выходом 91% 5'-О-(1''-β-D-глюкопиранозил)тимидин (V). Выделение последнего значительно облегчается, если реакционную массу без разделения продуктов гликозилирования нуклеозида дезацетилировать метилатом натрия в метаноле. При такой обработке дисахарид (V) получен с суммарным выходом 43%.

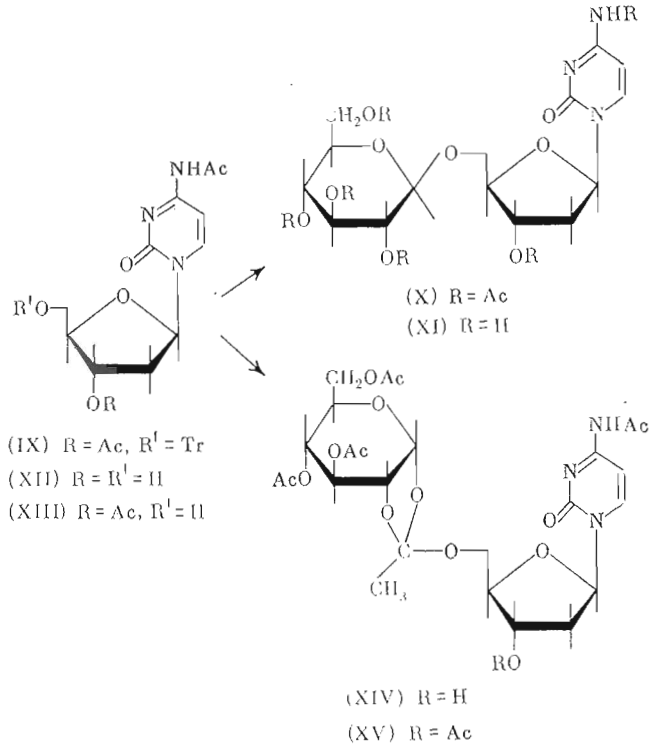
В реакции гликозилирования был также использован 3'-О-незащищенный тимидин. Конденсацией 5'-О-третилтимидина (II) [9] с ацетобромглюкозой в присутствии AgClO_4 получен дисахарид (IV), который не удалось очистить от примесей углеводной природы. Ацетилирование дисахарид (IV) и последующее выделение методом ТСХ дало аналитически чистое соединение (III) с суммарным выходом 27%.

Известно, что реакция Бредерека приводит исключительно к 1,2-*транс*-гликозидам [10]. В спектрах ПМР соединений (III), (IV) и (V) не удается отнести сигнал аномерного протона глюкозы, в связи с этим для подтверждения ее β-конфигурации был проведен ферментативный гидролиз дисахаридной связи соединений (V) β-глюкозидазой. Хроматографический контроль на силуфолу указывает на то, что при 37° в ацетатном буфере (рН 5,5) за 48 ч гидролизуется большая часть исходного дисахарид.

Гликозидные производные дезоксирибонуклеозидов могут быть использованы для получения диальдегидов, содержащих неповрежденный нуклеозидный фрагмент и пригодных для присоединения дезоксинуклеозидов к белкам. При окислении дисахарид (V) периодатом натрия с последующей хроматографической очисткой получен диальдегид (IV). Последний восстанавливали боргидридом натрия до полиола (VII), который был превращен в тетра-О-ацетильное производное (VIII). Соединение (VII) при 20° при рН 5,5 гидролизуется с образованием тимидина.

Для получения 2'-дезоксид-5'-О-(1''-β-D-глюкопиранозил)цитидина (XI) была использована аналогичная схема синтеза (см. схему 2). Однако гликозилирование 2'-дезоксид-N⁴,3'-О-диацетил-5'-О-третилцитидина (IX) протекает значительно медленнее. При эквимолярном соотношении реагентов из реакционной массы, оставленной на 24 ч при 20°, методом ТСХ удалось выделить дисахарид (X) с выходом 22%. Использование двойного

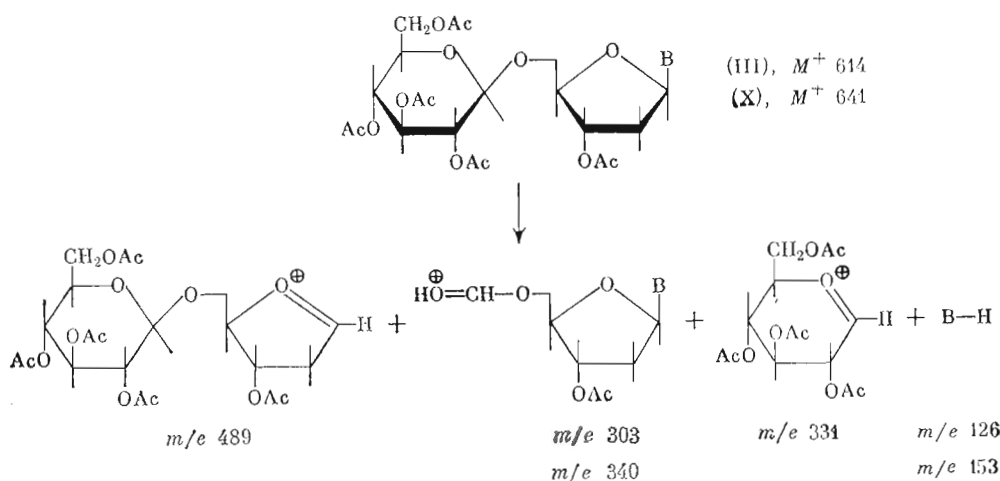
Схема 2



избытка ацетобромглюкозы и AgClO_4 позволило повысить выход до 37%, а время реакции сократить до 30 мин. Однако дисахаридное производное трудно отделить от триацетата 2'-дезокситимидина. В связи с этим реакционную смесь после деацетилирования разделяли хроматографией на даэксе 1×2 (OH^-), при этом выделяли дисахарид (XI), содержащий примеси углеводной природы. Эту смесь ацетилировали, полученный продукт (X) очищали методом ТСХ. Повторное деацетилирование соединений (X) позволило выделить индивидуальный дисахарид (XI) ионообменной хроматографией на даэксе 1×2 (OH^-) с суммарным выходом 26%. Ферментативный гидролиз дисахарида (XI) β -глюкозидазой протекает так же, как и для тимидинового производного (V), что подтверждает β -конфигурацию глюкозы в соединении (XI). Масс-спектры O-ацетильных производных (III) и (X) содержат пики молекулярных ионов, а общая схема фрагментации совпадает с описанной ранее для дисахаридных производных пиримидинов (см. схему 3) [6]. В спектрах ПМР соединений (III) и (X) удается отнести сигналы протонов тиминового и цитозинового циклов, N-ацетильной группы, 1'-H и 2'-H дезоксирибозы. Остальные протоны углеводного остатка образуют сложные мультиплеты в области 5,40—3,60 м. д. Сигналы протонов CH_3 -группы тимина попадают в область сигналов протонов ацетоксильных групп. Сумма интегральных интенсивностей сигналов в спектрах ПМР находится в соответствии с количеством протонов в молекуле. В спектрах ПМР деацетилированных дисахаридов (V) и (XI) удается отнести сигналы протонов гетероциклических оснований, CH_3 -группы тимина и 1'-H и 2'-H дезоксирибозы. Сигналы остальных углеводных протонов попадают в область 5,00—3,00 м. д. и перекрываются с сигналами растворителя.

Мы изучили также возможность гликозилирования производных дезоксицитидина (XII) и (XIII) по классическому варианту реакции Кенигса — Кнорра. При действии ацетобромглюкозы на 2'-деокси-N⁴-ацетилцитидин (XII) [12] в нитрометане в присутствии Ag_2CO_3 основным продуктом

Схема 3



реакции был ортоэфир (XIV), превращенный в его перацетильное производное (XV). Ортоэфир (XV) получен также при действии ацетобромглюкозы на 2'-дезоксид- $N^4,3'$ -O-диацетилцитидин (XIII) [11] в хлороформе в присутствии Ag_2CO_3 . В спектре ПМР ортоэфира (XV) наблюдаются сигналы CH_3 -группы протонов ортоацетильной группы. Величина химического сдвига этого сигнала (δ 1,74 м. д.) указывает на то, что в полученном ортоэфире цитидиловый остаток занимает экзоположение в диоксолановом кольце [13]. Константы спин-спиновой взаимодействия ортоэфира (XV) $J_{1',2'}$, $J_{4',3'}$ и $J_{4',5'}$ имеют характерные значения для 1,2-ортоацетатов три-O-ацетил- α -D-глюкопиранозы [13]. Строение ортоэфира (XV) подтверждено также гидролитической пробой на ортоэфиры сахаров [14].

Авторы выражают признательность И. В. Ярцевой (Онкологический научный центр АМН СССР) за изучение спектров ПМР.

Экспериментальная часть

В работе использованы тимидин и 2'-дезоксидцитидин (Reanal, Венгрия) и β -глюкозидаза и сладкого миндаля (β -D-глюкозид — глюкогидролаза, КФ 3.2.1.21; BDH, Англия). Для ТСХ применяли силуфол UV₂₅₄, препаративную хроматографию проводили на пластинках 20×20 см с силикагелем марки ЛСЛ₂₅₄ (Ghemarol, ЧССР) при толщине слоя 0,5 мм с нагрузкой не более 50 мг вещества на пластину. Использованы системы растворителей: четыреххлористый углерод — ацетон, 3 : 2 (А), 2 : 3 (Б), 1 : 2 (В); хлороформ — метанол, 1 : 1 (Г), 3 : 1 (Д), 10 : 1 (Е), 15 : 1 (Ж); *n*-бутанол — этанол — вода, 4 : 1 : 5 (З). Кроме особо указанных случаев, значения R_f приведены для ТСХ на силуфол и даны в тех же системах, в которых проводилось препаративное разделение. Производные моносахаридов на силуфол обнаруживали смесь спирт — анисовый альдегид — серная кислота, 36 : 2 : 2. Спектры ПМР сняты на приборе JNM-MN-100 (Япония) при рабочей частоте 100 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан и для соединения (XI) — *трет*-бутанол. Масс-спектры записаны на спектрометре LKB-9000 (Швеция) при непосредственном введении вещества в ионный источник; температура ионизационной камеры 140—150°, энергия ионизации 30—70 эВ. УФ-спектры сняты на регистрирующем спектрофотометре Unicam SP-800 (Англия) в 96%-ном спирте и для соединения (XI) в воде. Удельное вращение определено на поляриметре Perkin-Elmer 241 (Швеция).

3'-O-Ацетил-5'-O-(1''- β -D-2'',3'',4'',6''-тетра-O-ацетилглюкопиранозил)-тимидин (III). а) Растворяли 280 мг $AgClO_4$ при 40° в 2,5 мл безводного

нитрометана, добавляли 200 мг драйерита и 700 мг 3'-О-ацетил-5'-О-три-тилтимидина (I). Реакционную смесь охлаждали до 0°, добавляли 550 мг ацетобромглюкозы, встряхивали и оставляли при 20° на 30 мин. Выпавший осадок отделяли, фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем водой, разбавляли хлороформом, сушили Na_2SO_4 , растворители удаляли в вакууме. Остаток трижды хроматографировали в системе А на одной и той же пластине. Получали 330 мг (40,5%) соединения (III), R_f 0,44, $[\alpha]_D^{25} -19,0^\circ$ (с 1,25; CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$ 266 нм, $I_g \epsilon$ 3,99. ПМР-спектр в CDCl_3 , 30°, δ , м.д.: 9,24 (N—H); 7,52 (6-H); 6,40 (1'-H); 2,16—2,00 (5- CH_3 , OAc) Найдено, %: С 50,30; Н 5,45; N 4; 64. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{15}$. Вычислено, %: С 50,81; Н 5,58; N 4,56.

б) Растворяли 200 мг AgClO_4 в 2 мл безводного нитрометана, добавляли 150 мг драйерита и 460 мг 5'-О-тритилтимидина (II). Реакционную массу охлаждали до 0°, добавляли 390 мг ацетобромглюкозы, встряхивали и оставляли при 20° на 30 мин. Обрабатывали реакционную массу аналогично вышеописанному. Остаток после хроматографирования в системе Б ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине (20°, 16 ч) и после удаления растворителей хроматографировали в системе А. Получали 160 мг (27,4%) соединения (III).

5'-О-(1''- β -D-Глюкопиранозил)тимидин (V). а) Растворяли 150 мг О-ацетильного производного (III) в 8 мл 0,25 н. раствора CH_3ONa в безводном метаноле, оставляли на 2 ч при 20°. Реакционную смесь обрабатывали дауэксом 50(H⁺), смолу отделяли, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали в системе Г. Получали 90 мг (91%) соединения (V), R_f 0,50, т. пл. 119—120° (из этанола), $[\alpha]_D^{20} +12,2^\circ$ (с 0,5; CH_3OH), $\lambda_{\text{макс}}$ 2,66 нм, $I_g \epsilon$ 3,91. Спектр ПМР в CD_3OD , 30°, δ , м.д.: 7,78 (6-H); 6,30 (1'-H); 2,25 (2'-H); 1,89 (5- CH_3). Найдено, %: С 44,59; Н 6,24; N 6,60. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % С 44,54; Н 6,31; N 6,49.

б) Конденсировали 2 г нуклеозида (I) с ацетобромглюкозой в присутствии AgClO_4 , как это описано для получения соединения (III) в методике а. Реакционную смесь после выделения без хроматографической очистки суспендировали в 150 мл 0,25 н. раствора CH_3ONa в безводном метаноле, оставляли на 2 ч при 20°. Раствор фильтровали от трифенилкарбинола, упаривали, сухой остаток хроматографировали в системе Г. Получали 710 мг (43,4%) соединений (V).

2'-Дезокси- N^4 ,3'-О-диацетил-5'-О-(1''- β -D-2'',3'',4'',6''-тетра-О-ацетил-глюкопиранозил)цитидин (X). а) Растворяли 40 мг AgClO_4 в 4 мл безводного нитрометана, добавляли 50 мг драйерита, 100 мг 2'-дезоксид- N^4 , 3'-О-диацетил-5'-О-тритилцитидина (IX) и 80 мг ацетобромглюкозы, оставляли на 16 ч в темноте при 20°. Выпавший осадок отделяли, фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , затем водой. Реакционную массу разбавляли хлороформом, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали в системе Ж, дважды пропуская систему растворителей через пластину, снимали зону с R_f 0,63 и повторно хроматографировали в системе А, шесть раз пропуская систему растворителей через пластину, снимали нижнюю зону с R_f 0,10. Получали 25 мг (21,6%) бесцветного аморфного соединения (X), R_f 0,63 в системе Ж, $[\alpha]_D^{20} +15,0^\circ$ (с 0,5; CHCl_3). $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($I_g \epsilon$): 247 (4,11); 297 (3,81). Спектр ПМР в CDCl_3 , 30°, δ , м.д.: 10,38 (N—H); 8,16 (6-H); 7,51 (5-H), $J_{5,6}$ 8,0 Гц; 6,36 (1'-H); 2,64 (2'-H); 2,29 (N—Ac); 2,12—2,02 (OAc). Найдено, %: С 50,44; Н 5,39; N 6,41. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_{15}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 50,54; Н 5,49; N 6,55.

б) К раствору 120 мг AgClO_4 и 300 мг нуклеозида (IX) в 10 мл безводного нитрометана добавляли 100 мг драйерита и 230 мг ацетобромглюкозы. Через 5 мин добавляли еще 120 мг AgClO_4 и 230 мг ацетобромглюкозы, оставляли при 20° на 30 мин. Выделение продукта проводили аналогично предыдущей методике. Получали 130 мг (37,4%) бесцветного аморфного соединения (X).

в) Конденсировали 200 мг нуклеозида (IX) с избытком ацетобромглюкозы, как описано в методике б. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Сухой остаток растворяли в 15 мл 0,25 н. раствора CH_3ONa в безводном метаноле и оставляли при 20° на 4 ч. Реакционную смесь хроматографировали на колонке с дауэксом 1×2 (ОН⁻) в градиента NH_4HCO_3 (от 0,05 до 0,25 н.), отбирали фракцию с R_f 0,10 в системе 3, упаривали, сушили в вакууме над P_2O_5 в течение 24 ч. Остаток ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине, как описано для соединения (III), хроматографировали в системе Ж. Получали 80 мг (30,3%) соединения (X).

2'-Дезокси-5'-О-(1''-β-D-глюкопиранозил)цитидин (XI). Растворяли 100 мг О-ацетильного производного (X) в 5 мл 0,25 н. раствора CH_3ONa в безводном метаноле, оставляли на 2 ч при 20°. Выделяли продукт с помощью ионообменной хроматографии, как это описано для соединения (X) в методике в. Получали 50 мг (86,7%) бесцветного аморфного соединения (XI), R_f 0,10 в системе 3, $[\alpha]_D^{20} + 19,6^\circ$ (с 0,25; вода), $\lambda_{\text{макс}}$ 270 нм, $I_{\text{г}} \epsilon$ 3,85. Спектр ПМР в D_2O , 30°, δ, м. д.: 7,88 (6-Н) $J_{5,6}$ 8,0 Гц; 6,08—6,28 (5-Н, 1'-Н); 2,40 (2'-Н). Найдено, %: С 39,59; Н 6,59; N 9,22. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_9\text{N}_3 \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, % С 39,82; Н 6,68; N 9,28.

5'-О-(2'-Дезокси-N⁴-ацетилцитидиловый) эфир 1'',2''-ортоацетил-α-D-3'',4'',6''-три-О-ацетилглюкопиранозы (XIV). Перемешивали 300 мг ацетобромглюкозы, 310 мг Ag_2CO_3 и 300 мг драйерита в 100 мл безводного нитрометана в темноте 24 ч при 60°. Реакционную массу охлаждали до 20°, фильтровали, фильтрат упаривали. Сухой остаток экстрагировали хлороформом, промывали водой, упаривали и остаток хроматографировали в системе В. Получали 180 мг (26,8%) бесцветного аморфного соединения (XIV), R_f 0,42, $[\alpha]_D^{20} + 48,7^\circ$ (с 0,40; CHCl_3). $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($I_{\text{г}} \epsilon$): 246 (4,00); 298 (3,73). Спектр ПМР в CDCl_3 , 20°, δ, м. д.: 9,98 (N—H); 8,23 (6-Н); 7,45 (5-Н), $J_{5,6}$ 8,0 Гц; 6,27 (1'-Н); 5,79 (1''-Н); 2,25 (N—Ac); 2,13—2,04 (OAc); 1,73 (CH_3 ортоацетильная). Найдено, %: С 48,86; Н 6,00; N 6,51. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_{14}\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 48,62; Н 5,74; N 6,80.

5'-О-(2'-Дезокси-N⁴,3'-О-диацетилцитидиловый) эфир 1'',2''-ортоацетил-α-D-3'',4'',6''-три-О-ацетилглюкопиранозы (XV). а) Ацетилировали 100 мг ортоэфира (XIV) уксусным ангидридом в пиридине (20°, 16 ч). После хроматографической очистки в системе Е получали 90 мг (84%) бесцветного аморфного соединения (XV), R_f 0,57, $[\alpha]_D^{20} + 44,7^\circ$ (с 0,75; CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($I_{\text{г}} \epsilon$): 247 (4,12), 297 (3,79). Спектр ПМР в CDCl_3 , 30°, δ, м. д.: 10,48 (N—H); 8,15 (6-Н); 7,48 (5-Н); 6,29 (1'-Н); 5,77 (1''-Н), $J_{1'',2''}$ 5,0 Гц; 4,95 (4''-Н), $J_{4'',3''}$ 3,2 Гц; $J_{4'',5''}$ 9,6 Гц; $J_{5,6}$ 8,0 Гц; 2,69 (2'-Н); 2,29 (N—Ac); 2,12; 2,11 (OAc); 1,75 (CH_3 ортоацетильная). Масс-спектр: m/e : 641 (M^+), 331 (M^+ -тимидил).

б) Перемешивали 100 мг 2'-дезокси-N⁴, 3'-О-диацетилцитидина (XIII), 130 мг ацетобромглюкозы, 180 мг Ag_2CO_3 и 90 мг драйерита в 20 мл безводного хлороформа 50 ч при 60° в темноте. Реакционную массу охлаждали, фильтровали, упаривали и остаток хроматографировали в системе Е, дважды пропуская систему растворителей через пластину. Получали 40 мг (19,4%) бесцветного аморфного соединения (XV).

Периодатное окисление дисахарида (V) с последующим восстановлением NaNH_4 и ацетилированием. Растворяли 100 мг дисахарида (V) в 5 мл воды и приливали раствор 280 мг $\text{NaIO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл воды, оставляли на 4 ч при 20° в темноте, воду упаривали, остаток сушили в вакууме над P_2O_5 *. Остаток растворяли в 5 мл безводного этанола, фильтровали, к фильтрату приливали раствор 30 мг NaNH_4 в 5 мл этанола, перемешивали 30 мин, добавляли 10 мл воды и оставляли на 3 ч. Растворители отгоняли, остаток сушили в вакууме над P_2O_5 и обрабатывали уксусным ангидридом в пиридине (20°, 24 ч). После удаления растворителей экстрагировали

* Продукт периодатного окисления (VI) может быть выделен хроматографией в системе Д.

20 мл хлороформа, промывали водой, сушили Na_2SO_4 , упаривали и остаток хроматографировали на пластине с силикагелем в этилацетате. Получали 35 мг (26,1%) соединения (VIII) в виде бесцветного масла R_f 0,50 $[\alpha]_D^{20} + + 4,0^\circ$ (c 0,25; CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$ 266 нм, I_{g} ε 3,90. Спектр ПМР в CDCl_3 , 30° , δ , м. д.: 9,30 (N—H); 7,56 (6-H); 6,28 (1'-H); 5,16 (3'-H); 4,82 (1''-H); 4,06—4,00 (2'', 4'', 5'', 6''-H)*; 2,00—1,96 (OAc); 1,84 (5- CH_3). Масс-спектр, m/e : 544 (M^+), 326 ($\text{M}^+ - \text{AcOCH}_2\text{CHONHCH}_2\text{OAc}, - \text{Ac}$); 310 ($\text{M}^+ - \text{AcOCH}_2\text{CHONHCH}_2\text{OAc}, - \text{OAc}$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Wolfrom M. L., McWain P., Shafizadeh F., Thompson A. (1959) *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 6080—6082.
2. Wolfrom M. L., McWain P., Shafizadeh F., Thompson A. (1960) *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 4353—4354.
3. Yamaoka N., Aso K., Matsuda K. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 149—152.
4. Stevens C. L., Blumbergs P. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 2723—2728.
5. Lerner L. M. (1967) *J. Org. Chem.*, **32**, 3663—3665.
6. Niedballa U., Vorbrüggen H. (1974) *J. Org. Chem.*, **39**, 3664—3667.
7. Kitahara K., Kraska B., Sanemitsu Y., Lichtenthaler F. W. (1975) *Nucleic Acids Res.*, Sp. Publ., s 24—s24.
8. Lichtenthaler F. W., Kitahara K. (1975) *Angew. Chem.*, **87**, 839—840.
9. Verheyden J. P. H., Moffatt J. J. (1970) in: *Synth. Proc. Nucleic Acids. Chem. (Zorbach W. W., Tipson R. S., eds.)*, vol. 1, p. 383, Wiley and Sons, Inc.
10. Bredereck H., Wagner A., Kuhn H., Ott H. (1960) *Chem. Ber.*, **93**, 1201—1206.
11. Michelson A. M., Todd A. R. (1954) *J. Chem. Soc.*, 34—40.
12. Bleaney R. S., Jones A. S., Walker R. T. (1975) *Tetrahedron*, **31**, 2423—2425.
13. Lemieux R. U., Morgan A. R. (1965) *Can. J. Chem.*, **43**, 2199—2204.
14. Кочетков Н. К., Бочков А. Ф. (1975) в кн. *Методы исследования углеводов* (Хорлин А. Я., ред.), с. 362, «Мир», М.

Поступила в редакцию
16.VI.1978

THYMIDINE- AND 2'-DEOXYCYTIDINE 5'-O-GLUCOPYRANOSIDES

SHKANIKOV N. D., TOLKACHEV V. N., PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Cancer Research Center, Academy, of Medical Sciences
of the USSR, Moscow*

A method for synthesis of 5'-O-(1- β -D-glucopyranosides) of thymidine and 2'-deoxycytidine was proposed, which involves the interaction of 5'-O-trityl nucleosides with acetobromoglucose in the presence of AgClO_4 followed by the O-deacetylation. On Koenigs-Knorr reaction the derivatives of 2'-deoxycytidine ether of 1,2-orthoacetyl- α -D-glucopyranose were obtained. The periodate oxidation of glucosylthymidine led to the thymidine derivative, which may be used for conjugation with a protein. The structure of the periodate oxidation product was confirmed by reduction with NaBH_4 and subsequent O-acetylation. The compounds obtained were studied by PMR and UV-spectroscopy and mass-spectrometry, as well as by enzymatic and acid hydrolyses.

* При переходе от глюкозы к продуктам ее расщепления сохранена нумерация углеродных атомов.