



УДК 547.854(4+81)'455.56.057

**ФУНКЦИОНАЛЬНО ПОЛНЫЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ.  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ *D*-ГЛЮКОЗЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ  
2-С-МЕТИЛ-*D*-РИБОЗЫ И СООТВЕТСТВУЮЩИХ НУКЛЕОЗИДОВ***Бейгельман Л. Н., Картейский М. Я., Михайлов С. Н.**Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва*

Синтезированы аналоги пиримидиновых нуклеозидов на основе 2-С-метил-*D*-рибозы. Бензилирование 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден-3-С-метил- $\alpha$ -*D*-аллофуранозы, полученной в три стадии из *D*-глюкозы, приводило к 3-*O*-бензильному производному, кислотный гидролиз которого с последующим селективным ацилированием давал 3-*O*-бензил-1,2-*O*-изопропилиден-3-С-метил-6-*O*-толуил- $\beta$ -*D*-аллофуранозу. После удаления изопропилиденовой защитной группы, периодатного окисления, удаления формильной группы и ацилирования получали с хорошим выходом 1,3-ди-*O*-ацетил-2-*O*-бензил-2-С-метил-5-*O*-толуил- $\beta$ -*D*-рибофуранозу, далее превращенную в 1,2,3-три-*O*-ацетил-2-С-метил-5-*O*-толуил- $\beta$ -*D*-рибофуранозу, исходное вещество для синтеза нуклеозидов. Подобраны оптимальные условия конденсации бистриметилсильных производных урацила и  $N^4$ -бензоилцитозина с полностью ацилированной 2-С-метил-*D*-рибофуранозой.

Настоящая работа является продолжением исследований по синтезу функционально полных аналогов нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов. Ранее были получены 5'- и 3'-С-метилнуклеозиды и их фосфорные эфиры [1-5]. Дальнейшее изучение свойств синтезированных соединений в ферментативных реакциях гидролиза и образования межнуклеотидной связи позволило получить интересные данные о механизме действия ферментов нуклеинового обмена [5-7]. В связи с этим представлялся перспективным синтез 2'-С-метилнуклеозидов и их фосфорных эфиров.

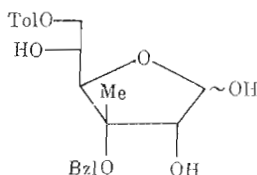
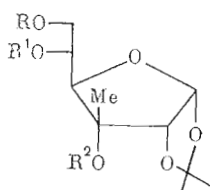
Ранее Валтоном с сотр. были синтезированы 2'-С-метиладенозин [8] и 2'-С-метилцитидин [9] исходя из 2-С-метил-*D*-рибонуклеотида, получаемого с выходом 11% щелочной обработкой *D*-фруктозы [10]. Позднее Шорм с сотр. [11] использовали это же исходное соединение для синтеза некоторых производных 2-С-метил-*D*-рибозы. К недостаткам предложенных методов синтеза в первую очередь следует отнести низкий общий выход искоемых соединений.

В качестве исходного соединения нами была выбрана 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден-3-С-метил- $\alpha$ -*D*-аллофураноза (I), легко получаемая в три стадии из *D*-глюкозы [12, 13]. Ранее фураноза (I) была использована нами для синтеза 3'-С-метилнуклеозидов [1, 3, 5]: расщепление по С6-С5-связи приводило к производным 3-С-метил-*D*-рибозы.

Возможный путь синтеза производных 2-С-метил-*D*-рибофуранозы состоит в укорочении цепи расщеплением по С1-С2-связи. Дегградация гексоз до пентоз классическими методами протекает с низкими выходами, поэтому в настоящее время для укорочения углеродной цепи моносахаридов применяют периодатное окисление. Так, Фоксом с сотр. [14] был разработан синтез производных 2-дезоксидеокси-2-фтор-арабинофуранозы исходя из 1,2:5,6-ди-*O*-изопропилиден-3-дезоксидеокси-3-фтор- $\alpha$ -*D*-глюкофуранозы. Позднее аналогичный переход к производным 2-дезоксидеокси-2-С-нитрометил-*D*-рибофуранозы был осуществлен в работе [15]. Необходимость блокирования третичного гидроксильного в случае периодатного окисления производных 3-С-метил-*D*-рибозы была продемонстрирована в работе [16].

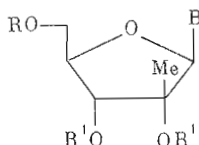
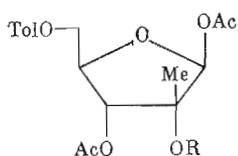
В качестве защитной группы, как и в работе [16], нами была использована бензильная группа, так как в случае ацильных защит при кислотном отщеплении 1,2-*O*-изопропилиденовой группы возможна миграция ацильного остатка с третичного на вторичный гидроксил [17].

Бензилирование фуранозы (I) с последующим селективным удалением 5,6-О-изопропилиденной группы кислотным гидролизом проводили по методикам, приведенным в работе [18]. Селективное ацилирование *n*-толуилхлоридом в пиридине при  $-20^{\circ}\text{C}$  давало 6-О-*n*-толуилфуранозу (IV) с выходом 70% и соответствующее 5,6-ди-О-ацильное производное с выходом 25%. Использование 5,6-О-дибутилстаннилиденного производного [19, 20] фуранозы (III) позволило повысить выход монозамещенного (IV) до



- (I)  $R + R^1 = \text{Me}_2\text{C}, R^2 = \text{H}$   
 (II)  $R + R^1 = \text{Me}_2\text{C}, R^2 = \text{Bzl}$   
 (III)  $R = R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bzl}$   
 (IV)  $R = \text{Tol}, R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Bzl}$

(V)



- (VI)  $R = \text{Bzl}$   
 (VII)  $R = \text{H}$   
 (VIII)  $R = \text{Ac}$   
 $\text{Tol} = \text{MeBz}$

- (IX)  $R = \text{Tol}, R^1 = \text{Ac}, B = \text{Ura}$   
 (X)  $R = \text{Tol}, R^1 = \text{Ac}, B = \text{Cyt}^{\beta 2}$   
 (XI)  $R = R^1 = \text{H}, B = \text{Ura}$   
 (XII)  $R = R^1 = \text{H}, B = \text{Cyt}$

80% и избежать образования биспроизводного. Обработка ацетонида (IV) 90% трифторуксусной кислотой 15 мин при  $20^{\circ}\text{C}$  приводила к частично замещенной аллофуранозе (V), которую без выделения обрабатывали перфторатом натрия, затем метилатом натрия в метаноле для удаления формильной группы и ацилировали, получая защищенную 2-С-метил- $\beta$ -D-рибофуранозу (VI) с общим выходом 88% на три стадии.

Диацетат (VI) дебензилировали гомогенным гидрированием над  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  [21] в смеси этанол — циклогексен, что приводило к соединению (VII) с выходом 82%. Следует отметить, что в наших руках эта реакция протекает удовлетворительно только на небольших количествах диацетата (VI), при попытках же провести дебензилирование с несколькими граммами соединения (VI) выходы искомого продукта (VII) заметно падали.

Последующее ацелирование третичной гидроксильной группы в присутствии *N,N*-диметиламинопиридина давало кристаллическое производное 2-С-метил-D-рибофуранозы (VIII), исходное вещество для синтеза нуклеозидов.

Структура синтезированных соединений (II) — (VIII) подтверждена данными ПМР-спектров. Наибольшую трудность вызвало доказательство аномерной конфигурации фураноз (VI) — (VIII) из-за отсутствия в их ПМР-спектрах константы спин-спинового взаимодействия  $J_{1,2}$ . Однако, учитывая, что для близких соединений сумма  $J_{1,2}$  и  $J_{3,4}$  постоянна [22], для определения аномерной конфигурации можно оперировать величиной  $J_{3,4}$ . При этом величины  $J_{3,4} > 5$  Гц характерны для производных  $\beta$ -D-рибо-

фураноз, а  $< 3$  Гц — для  $\alpha$ -D-рибофураноз [23, 24]. В работе [8] было показано, что в спектрах ПМР  $\beta$ -аномеров ацилированных 2-C-метил-D-рибофураноз наблюдается дублетный сигнал 3-Н с  $J_{3,4}$  7,3–7,5 Гц, а в случае соответствующих  $\alpha$ -аномеров сигнал 3-Н представлен в виде уширенного синглета с  $J_{3,4} \approx 4,5$  Гц. В нашем случае для соединений (VI)–(VIII) наблюдается  $J_{3,4} = 7,2–7,8$  Гц, откуда следует, что они представляют собой  $\beta$ -аномеры.

При гликозилировании ацетата (VIII) по методу, разработанному Форбрюгеном с сотр. [25], мы столкнулись с рядом трудностей: реакция протекает примерно в 10 раз медленнее, чем в случае производных D-рибофураноз, и сопровождается образованием нескольких производных углеводной и нуклеозидной природы, структура которых не была установлена. По-видимому, это связано со стерическими трудностями, создаваемыми объемистой метильной группой, а также легкостью образования карбокатиона из третичных спиртов. Наилучшие выходы были получены при проведении реакции при 20°С с 4,5-кратным избытком бистриметилсилильных производных урацила и N<sup>4</sup>-бензоилцитозина и двукратным избытком триметилсилилового эфира трифторметансульфокислоты в дихлорэтано в течение 7 сут. После удаления ацильных групп раствором аммиака в метаноле получали 2'-С-метилнуклеозиды (XI) и (XII) с хорошими выходами.

Структура синтезированных нуклеозидов подтверждена УФ- и ПМР-спектрами. УФ-спектры аналогов нуклеозидов (XI) и (XII) идентичны соответственно спектрам уридина и цитидина.

В спектрах КД положительный эффект Коттона в полосе  $B_{2u}$  (260–280 нм) характерен для  $\beta$ -нуклеозидов [26, 27] (рисунок).

Из рассмотрения молекулярных моделей 2'-С-метилнуклеозидов следует, что введение объемистой метильной группы в 2'-положение вызывает значительное увеличение барьера вращения вокруг гликозидной связи из-за взаимного отталкивания 2-карбонильной группы или 6-Н пиридинового основания (3-Н и 8-Н в пуринах) и 2'-метильной группы при переходе от *анти*- к *син*-конформации, что может привести к раздельному существованию *син*- и *анти*-изомеров в растворе при комнатной температуре (если барьер вращения превышает 30 ккал/моль).

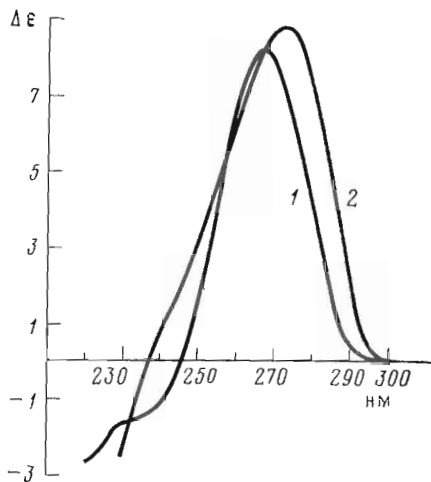
Большие величины длинноволнового эффекта Коттона в КД-спектрах 2'-С-метилнуклеозидов (XI) и (XII), а также близкие значения химических сдвигов 1'-протонов в спектрах ПМР для аналогов (XI) и (XII) и соответствующих природных уридина и цитидина свидетельствуют о том, что эти соединения в растворе преимущественно или полностью находятся в *анти*-конформации. Для окончательного решения этого вопроса необходимо экспериментальное определение барьера вращения вокруг гликозидной связи для соединений (XI) и (XII).

Согласно предварительным данным рентгеноструктурного анализа, 2'-С-метилюридин в кристалле находится также в *анти*-конформации.

Результаты изучения конформации 2'-С-метилнуклеозидов в растворе и кристалле будут опубликованы позднее.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР измеряли на спектрометрах Varian XL-100 и Varian XL-200 (США) с рабочей частотой соответственно 100 и 200 МГц. Химические сдвиги протонов ( $\delta$ ) приведены относительно внутреннего стандарта  $\text{Me}_4\text{Si}$  для растворов в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMSO}-d_6$ . Для растворов в  $\text{D}_2\text{O}$  измерения проводили с внутренним



Спектры КД в воде при 20°С: 1 — соединение (XI); 2 — соединение (XII)

стандартом Bu'OH и пересчитывали относительно Me<sub>2</sub>Si, принимая δ(Bu'OH) относительно Me<sub>2</sub>Si 1,27 м.д. Величины констант спин-спинового взаимодействия *J* измерены в герцах. В спектрах ПМР приняты следующие обозначения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, м – мультиплет, ус – уширенный синглет. УФ-спектры снимали на приборе Spesord UV VIS (ГДР), КД-спектры – на дихрографе Jobin-Yvon Dichrograph III (Франция). Удельное вращение измеряли на автоматическом поляриметре Perkin – Elmer 141 (ФРГ). Температуры плавления определены на приборе ТП СССР и не исправлены. Препаративную хроматографию проводили на силикагеле L40–100 (ЧССР), ТСХ – на пластинках Silufol UV<sub>254</sub> (ЧССР) в системах СНCl<sub>3</sub> (А), СНCl<sub>3</sub> – EtOH, 98:2 (Б), СНCl<sub>3</sub> – EtOH, 9:1 (В), PhMe – EtOAc, 3:2 (Г), Pr'OH – конц. NH<sub>3</sub> – H<sub>2</sub>O, 7:1:2 (Д). По данным элементного анализа, в веществах, полученных после хроматографии на силикагеле в виде сиропов, содержится 1–3% силикагеля, о чем свидетельствует заниженное содержание С, Н и N при корректном их соотношении. Кристаллические соединения дают удовлетворительный элементный анализ С, Н, N, отличающийся от вычисленного не более чем на 0,3%.

3 - О - Бензил-1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-3-С-метил-α-D-аллофураноза (II). К суспензии 80% гидрида натрия (3,0 г, 100 ммоль) и 11,2 г (40,9 ммоль) 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-3-С-метил-α-D-аллофуранозы [12, 13] в 120 мл сухого DMSO добавляли 12,0 мл (104 ммоль) хлористого бензила, нагревали при перемешивании до 70° С, выдерживали 2,5 ч, после охлаждения разлагали холодной водой, экстрагировали хлороформом и извлеченное вещество хроматографировали на силикагеле (400 г) в системе А. Выход соединения (II) в виде масла 13,0 г (87%),  $[\alpha]_D^{20} +57,3^\circ$  (с 1,02 хлороформ). Спектр ПМР (CDCl<sub>3</sub>): 7,40–7,13 м (5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,67д (1H, *J*<sub>1,2</sub> 3,7, 1-Н), 4,67ус (2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4,29д (1H, *J*<sub>2,1</sub> 3,7, 2-Н), 4,19–3,95м (4H, 4-Н, 5-Н, 6,6'-Н), 1,58с (3H, Me), 1,39с (3H, Me), 1,34с (6H, 2Me), 1,27с (3H, 3-С-Me). Литературные данные [18]:  $[\alpha]_D^{24} +43,7^\circ$  (с 1,0, метанол).

3 - О - Бензил-1,2-О-изопропилиден-3-С-метил-α-D-аллофураноза (III). Раствор 13,0 г (35,7 ммоль) соединения (II) в 100 мл 70% AcOH оставляли на 24 ч при 20°, упаривали в вакууме досуха, затем трижды упаривали с *n*-бутанолом и остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход 11,3 г (98%), т.пл. 116–117,5° С,  $[\alpha]_D^{20} +44,8^\circ$  (с 1,06, хлороформ). Спектр ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,38–7,14м (5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5,68д (1H, *J*<sub>1,2</sub> 3,8, 1-Н), 4,60д (1H, *J* –11,5, СННPh), 4,52д (1H, *J* –11,5, СННPh), 4,44д (1H, *J*<sub>2,1</sub> 3,8, 2-Н), 4,28т (1H, *J*<sub>ОН, 6Н</sub> = *J*<sub>ОН, 6'Н</sub> = 5,0, 6-ОН, обменивается при добавлении D<sub>2</sub>O), 3,86д (1H, *J*<sub>5Н, ОН</sub> 7,0, 5-ОН, обменивается при добавлении D<sub>2</sub>O), 3,64–3,38м (4H, 4-Н, 5-Н, 6,6'-Н), 1,48с (3H, Me), 1,30с (6H, Me, 3-С-Me). Литературные данные [18]: т.пл. 119–120° С (спирт),  $[\alpha]_D^{24} +53,3^\circ$  (с 1,0, метанол).

3 - О - Бензил-1,2-О-изопропилиден-3-С-метил-6-О-толуил-α-D-аллофураноза (IV). Раствор 2,7 г (8,33 ммоль) соединения (III) в 100 мл сухого толуола кипятили с 2,11 г (8,44 ммоль) окиси дибутилолова до полного растворения (1 ч). Охлаждали до 20° С, добавляли при перемешивании 3,55 мл (25,32 ммоль) триэтиламина и 3,91 г (25,32 ммоль) *n*-толуилхлорида, через 2 ч фильтровали, осадок промывали хлороформом и фильтраты упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, промывали водой, 10% NaHCO<sub>3</sub> и снова водой, после упаривания остаток хроматографировали на колонке с 200 г силикагеля. Колонку промывали системой А и затем элюировали системой Б. Выход соединения (IV) в виде густого сиропа 3,0 г (81%),  $[\alpha]_D^{20} +34,2^\circ$  (с 1,19, хлороформ). Спектр ПМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7,86д (2H, *J* 7,0, MeBz), 7,44–7,04м (7H, MeBz, CH<sub>2</sub>Ph), 5,71д (1H, *J*<sub>1,2</sub> 3,7, 1-Н), 4,98д (1H, *J*<sub>ОН, 5Н</sub> 5,5, 5-ОН, обменивается при добавлении D<sub>2</sub>O), 4,64д (1H, *J* –11,5, СННPh), 4,54д (1H, *J* –11,5, СННPh), 4,48д (1H, *J*<sub>2,1</sub> 3,7, 2-Н), 4,50–3,82м (4H, 4-Н, 5-Н, 6,6'-Н), 2,38с (3H, MeBz), 1,48с (3H, Me), 1,32с (6H, Me, 3-С-Me).

3-О-Бензил-3-С-метил-6-О-толуил-α, β-D-аллофураноза (V). Раствор 1,9 г (4,29 ммоль) соединения (IV) в 20 мл 90% CF<sub>3</sub>COOH выдерживали 15 мин при 20° С; по данным ТСХ в системе В, реакция закончилась: R<sub>f</sub> (IV) 1,0 → R<sub>f</sub> (V) 0,43. Раствор несколько раз упаривали с толуолом

и обрабатывали как в предыдущем опыте (хроматография в системе А, затем в системе В). Выход соединения (V) в виде густого сиропа 1,5 г (87%). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,95–7,82м (2H, J 7,0, MeBz), 7,31–7,09м (7H, MeBz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5,08–3,90м (8H, 1-H, 2-II, 4-H, 5-H, 6,6'-H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2,41с (1,5H, MeBz), 2,38с (1,5H, MeBz), 1,63с (1,5H, 3-C-Me), 1,61с (1,5H, 3-C-Me); соотношение аномеров 1:1.

1,3 - Ди - О - ацетил - 2 - С - метил - 5 - О - толуил -  $\beta$  - D - рибофураноза (VI). К раствору 3,2 г (7,94 ммоль) производного (V) в 60 мл диоксана и 20 мл воды добавляли 10 мл 1 М  $\text{NaIO}_4$  в воде, через 16 ч при 20° разбавляли равным объемом спирта, осадок дополнительно промывали спиртом и упаривали. Остаток растворяли в хлороформе, промыли водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и снова упаривали. Остаток обрабатывали 50 мл 6 мМ метанольного  $\text{MeONa}$ , анализируя ТСХ в системе Г;  $R_f$  исходного 0,69;  $R_f$  продукта 0,58. Смесь нейтрализовали 0,5 мл двуэкса 50 ( $\text{H}^+$ -форма), упаривали с пиридином и остаток обрабатывали 16 ч при 20° С смесью  $\text{As}_2\text{O}_3$  - Ру. После обычной обработки (хроматография в системе А) получали вещество (V) в виде густого сиропа. Выход 3,2 г (88%),  $[\alpha]_D^{20} +11,8^\circ$  (с 0,88, хлороформ). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,82д (2H, J 7,0, MeBz), 7,22–7,02м (7H, MeBz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,14с (1H, 1-H), 6,29д (1H,  $J_{3,4}$  7,8, 3-H), 4,54ус (2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,58–4,20м (3H, 4-H, 5,5'-H), 2,30с (3H, MeBz), 2,02с (3H, Ac), 1,90с (3H, Ac), 1,34с (3H, 2-C-Me).

1,3 - Ди - О - ацетил - 2 - С - метил - 5 - О - толуил -  $\beta$  - D - рибофураноза (VII). К раствору 910 мг (2,0 ммоль) производного (VI) в 70 мл сухого EtOH добавляли 400 мг 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  и 50 мл циклогексана, кипятили 2,5 ч, фильтровали, катализатор промывали спиртом, объединенные фильтраты после упаривания хроматографировали в системе Б. Выход соединения (VII) в виде густого сиропа 0,6 г (82%),  $[\alpha]_D^{20} -25,6^\circ$  (с 1,0, хлороформ). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,88д (2H, J 7,0, MeBz), 7,15д (2H, J 7,0, MeBz), 5,98с (1H, 1-H), 5,28д (1H,  $J_{3,4}$  7,2, 3-H), 4,64–4,24м (3H, 4-H, 5,5'-H), 2,40с (3H, MeBz), 2,14с (3H, Ac), 2,00с (3H, Ac), 1,32с (3H, 2-C-Me).

1,2,3 - Три - О - ацетил - 2 - С - метил - 5 - О - толуил -  $\beta$  - D - рибофураноза (VIII). 800 мг (2,2 ммоль) диацетата (VII) ацетилировали 16 ч при 20° С 5 мл  $\text{As}_2\text{O}_3$  в присутствии 50 мг N,N-диметиламинопиридина в пиридине. После обычной обработки (хроматография в системе А) получали триацетат (VIII) (масло, кристаллизующееся при стоянии). Выход 800 мг (90%),  $[\alpha]_D^{20} -1,25^\circ$  (с 1,21, хлороформ), т.пл. 88–89° С (из спирта). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,87д (2H, J 7,0, MeBz), 7,17д (2H, J 7,0, MeBz), 6,45с (1H, 1-H), 5,40д (1H,  $J_{3,4}$  7,3, 3-H), 4,60–4,20м (3H, 4-H, 5,5'-H), 2,38с (3H, MeBz), 2,10с (3H, Ac), 2,08с (3H, Ac), 1,98с (3H, Ac), 1,60с (3H, 2-C-Me).

1 - (2,3 - Ди - О - ацетил - 2 - С - метил - 5 - О - толуил -  $\beta$  - D - рибофуранозил) урацил (IX). Суспензию 400 мг (3,35 ммоль) урацила в 10 мл гексаметилдисилазана и 5 мл пиридина кипятили 4 ч без доступа влаги воздуха до полного растворения. Раствор упаривали с толуолом, к остатку добавляли раствор 900 мг (2,2 ммоль) триацетата (VIII) в 40 мл дихлорэтана и 4 мл 1 М  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$  в дихлорэтана и раствор оставляли при 20° С на 16 ч. Поскольку по данным ТСХ в системе Б смесь наряду с нуклеозидом (IX) ( $R_f$  0,48) содержала исходный триацетат (VIII) ( $R_f$  0,96), добавляли еще 1,5 мл 1 М  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSiMe}_3$  и раствор выдерживали 6 дней при 20° С до полного исчезновения ацетата (VIII). После обычной обработки (хроматография в системе А, затем в системе Б) выход нуклеозида (IX) 900 мг (89%). Спектр ПМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,14ус (1H, NH), 7,84д (2H, J 7,0, MeBz), 7,34д (1H,  $J_{6,5}$  8,0, 6-H), 7,20д (2H, J 7,0, MeBz), 6,21с (1H, 1'-H), 5,54дд (1H,  $J_{\text{NH}, 5\text{H}}$  2,0,  $J_{3,6}$  8,0, 5-H), 5,29д (1H,  $J_{3,4}$  6,5, 3'-H), 4,70–4,30м (3H, 4', 5', 5''-H), 2,40с (3H, MeBz), 2,09с (6H, 2Ac), 1,53с (3H, 2'-C-Me).

1-(2,3 - Ди - О - ацетил - 2 - С - метил - 5 - О - толуил -  $\beta$  - D - рибофуранозил) - N<sup>4</sup> - бензоилцитозин (X) получали аналогично (IX) из N<sup>4</sup> - бензоилцитозина и триацетата (VIII). Выход 65%, т.пл. 213–214° С (из спирта). Спектр ПМР

(CDCl<sub>3</sub>): 7,92–7,12<sub>м</sub> (1H, MeBz, Bz, 5-H, 6-H), 6,46с (1H, 1'-H), 5,32д (1H, J<sub>3,4</sub> 6,2, 3'-H), 4,72–4,40<sub>м</sub> (3H, 4'-H, 5', 5''-H), 2,42с (3H, MeBz), 2,12с (3H, Ac), 2,08с (3H, Ac), 1,50с (3H, 2'-C-Me).

1-(2-С-Метил-β-D-рибофуранозил)урацил (XI). Раствор 0,2 г (0,43 ммоль) нуклеозида (IX) в 12 мл 5 М метанольного аммиака выдерживали 48 ч при 20° С, упаривали, остаток распределяли между хлороформом и водой, водный раствор упаривали. После высушивания (50° С/2 мм) и перекристаллизации из воды выход 88 мг (79%), R<sub>f</sub> 0,68 (система Д), т. пл. 118–119° С (размягчение при 101° С), УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>PH1-7</sup> 262 нм (ε 10000), λ<sub>max</sub><sup>PH13</sup> 262 нм (ε 7700). Спектр ПМР (D<sub>2</sub>O): 7,60д (1H, J<sub>6,5</sub> 7,8, 6-H), 5,80с (1H, 1'-H), 5,78д (1H, J<sub>5,6</sub> 7,8, 5-H), 3,76м (2H, 3', 4'-H), 3,59м (2H, 5', 5''-H), 1,14с (3H, 2'-C-Me). Аналогичное деблокирование нуклеозида (X) приводило к 1-(2-С-метил-β-D-рибофуранозил)цитозину (XII). Выход 75%, R<sub>f</sub> 0,58 (система Д), т. пл. 222–224° С (разл.). УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>PH1</sup> 281 нм (ε 12500), λ<sub>max</sub><sup>PH7-13</sup> 273 нм (ε 8800). Спектр ПМР (D<sub>2</sub>O): 7,60д (1H, J<sub>6,5</sub> 7,6, 6-H), 5,80с (1H, 1'-H), 5,78д (1H, J<sub>5,6</sub> 7,6, 5-H), 3,77м (2H, 3', 4'-H), 3,60м (2H, 5', 5''-H), 1,14с (3H, 2'-C-Me). Лит. данные [9]: т. пл. 243–244° С.

Авторы выражают благодарность Г. В. Гурской и Д. А. Кузнецову за помощь в работе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Beigelman L. N., Karpeisky M. Ya., Mikhailov S. N., Rosenthal A. Nucl. Acids Res., 1981, Symp. ser. № 9, p. 115–118.
2. Karpeisky M. Ya., Mikhailov S. N., Padyukova N. Sh., Smrt J. Nucl. Acids Res., 1981, Symp. ser. № 9, p. 157–160.
3. Бейгельман Л. Н., Карпейский М. Я., Михайлов С. Н. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 11, с. 1701–1710.
4. Карпейский М. Я., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 7, с. 933–939.
5. Mikhailov S. N., Beigelman L. N., Gurskaya G. V., Padyukova N. Sh., Yakovlev G. I., Karpeisky M. Ya. Carbohydr. Res., 1983, v. 124, № 1, p. 75–96.
6. Яковлев Г. И., Бочаров А. Л., Мусеев Г. П., Михайлов С. Н. Биоорган. химия, 1985, т. 11, № 2, с. 205–210.
7. Айвазшвили В. А., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Карпейский М. Я., Библиашвили Р. Ш. Биоорган. химия, 1986, т. 12, № 5, с. 713–715.
8. Jenkins S. R., Arison B., Walton E. J. Org. Chem., 1968, v. 33, № 6, p. 2490–2494.
9. Walton E., Jenkins S. R., Nutt R. F., Holly F. W., Nemes M. J. Med. Chem., 1969, v. 12, № 3, p. 306–309.
10. Whistler R. L., BeMiller J. N. In: Methods carbohydr. Chemistry/Eds Wolf from M. L., Whistler R. L. N. Y.—L.: Acad Press, 1963, v. 2, p. 777–779.
11. Novak J. J. K., Sorm F. Collect. Czech. Chem. Commun., 1969, v. 34, № 3, p. 857–866.
12. Brimacombe J. S., Rollins A. J., Thompson S. W. Carbohydr. Res., 1973, v. 31, № 1, p. 108–113.
13. Rosenthal A., Mikhailov S. N. J. Carbohydr., Nucleosides and Nucleotides, 1979, v. 6, № 3, p. 237–245.
14. Reichman U., Watanabe K. A., Fox J. J. Carbohydr. Res., 1975, v. 42, № 2, p. 233–240.
15. Brink A. J., de Villiers O. G., Jordaan A. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1977, № 14, p. 1608–1612.
16. Шенюк А. И., Свиридов А. Ф., Чижов О. С. Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 7, с. 914–919.
17. Nutt R. F., Dickinson M. J., Holly F. W., Walton E. J. Org. Chem., 1968, v. 33, № 5, p. 1789–1795.
18. Funabashi M., Yamazaki S., Yoshimura J. Carbohydr. Res., 1975, v. 44, № 2, p. 275–285.
19. Wagner D., Verheyden J. P. H., Moffatt J. G. J. Org. Chem., 1974, v. 39, № 1, p. 24–30.
20. David S., de Sennyey G. Carbohydr. Res., 1979, v. 77, p. 79–97.
21. Hanessian S., Liak T. J., Vanasse B. Synthesis, 1981, № 5, p. 367–369.
22. Davies D. R. In: Progress in NMR Spectroscopy. N. Y.: Pergamon Press, 1978, v. 12, p. 135–225.
23. Stevens J. D., Fletcher H. G. J. Org. Chem., 1968, v. 33, № 5, p. 1799–1805.
24. Kam B. L., Barascut I. L., Imbach J. L. Carbohydr. Res., 1979, v. 69, p. 135–142.
25. Vorbrüggen H., Krolkiewicz K., Benua B. Chem. Ber., 1981, v. 114, № 4, p. 1234–1255.

26. Miles D. W., Robins M. J., Robins R. K., Winkley M. W., Eyring H. J. Amer. Chem. Soc., 1969, v. 91, № 4, p. 824-831.  
27. Miles D. W., Robins M. J., Robins R. K., Eyring H., Winkley H. W. J. Amer. Chem. Soc., 1969, v. 91, № 4, p. 831-838.

Поступила в редакцию  
9.IV.1986

**FUNCTIONALLY COMPLETE ANALOGUES OF NUCLEOSIDES. THE USE OF  
D-GLUCOSE FOR THE SYNTHESIS OF 2-C-METHYL-D-RIBOSE DERIVATIVES  
AND RELATED NUCLEOSIDES**

**BEIGELMAN I. N., KARPEISKY M. Ya., MIKHAILOV S. N.**

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

Analogues of pyrimidine nucleosides on the basis of 2-C-methyl-D-ribose were prepared. Benzylation of 1,2:5,6-di-O-isopropylidene-3-C-methyl- $\alpha$ -D-allofuranose, which was synthesized from D-glucose in three steps by conventional procedures, yielded 3-O-benzyl derivative. After acid hydrolysis and selective acylation 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidene-3-C-methyl-6-O-toluy- $\alpha$ -D-allofuranose was obtained. The latter compound by subsequent deacetonation, periodate oxidation, deformylation and acetylation was converted in a good overall yield to 1,3-di-O-acetyl-2-O-benzyl-2-C-methyl-5-O-toluy- $\beta$ -D-ribofuranose. After debenylation and acetylation the starting compound for nucleoside synthesis, namely, 1,2,3-tri-O-acetyl-2-C-methyl-5-O-toluy- $\beta$ -D-ribofuranose, was prepared. Optimal conditions for condensation of bis-trimethylsilyl derivatives of uracil and N<sup>4</sup>-benzoylcytosine with fully acylated 2-C-methyl-D-ribofuranose were found.