



УДК 547.853'455.466'16.057

СИНТЕЗ 2',3'-ДИДЕЗОКСИ-3'-ФТОРПРОИЗВОДНЫХ
РИБОЗИЛТИМИНА И ЦИТИДИНА И ИХ 5'-ТРИФОСФАТОВ *

Зайцева Г. В., Квасюк Е. И., Пулейко И. Е.,
Кулак Т. И., Пашинник В. Е. *, Товстенко В. И. *,
Марковский Л. Н. *, Михайлопуло И. А.

Институт биоорганической химии Академии наук БССР, Минск;
*Институт органической химии Академии наук УССР, Киев

Изучены новые подходы к синтезу 2',3'-дидезокси-3'-фторпроизводных рибозилтимина и цитидина, исходя из тимидина и уридина соответственно. В результате реакции 5'-О-тригидропроизводных тимидина и 2'-дезоксинуридина с морфолинотрифторидом серы в присутствии фторида алюминия и последующего детригидрирования получены соответствующие 2',3'-дидезокси-3'-фторпроизводные рибозилтимина и уридина с выходом 16%. Синтез 2'-дезоксинуридина осуществлен из уридина рядом последовательных превращений с использованием хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты с суммарным выходом 51%. В результате обработки 5'-О-ацетил-2',3'-дидезокси-3'-фторуридина последовательно смесью хлорокси фосфора и триазола или фенилди-хлорфосфата и триазола и затем аммиаком получен 2',3'-дидезокси-3'-фторцитидин с выходом 75 и 69% соответственно. Синтез 5'-монофосфатов 2',3'-дидезокси-3'-фторпроизводных рибозилтимина и цитидина осуществлен действием хлорокси фосфора в триметилфосфате. Активация 5'-монофосфатов действием 1,4'-карбонилдимидазола и последующая конденсация с неорганическим пирофосфатом дали желаемые 5'-трифосфаты.

Недавно было показано [2], что dNTP(3'F) являются эффективными терминаторами биосинтеза ДНК под действием отдельных ДНК-полимераз, что позволило использовать их для установления первичной структуры фрагментов ДНК по методу Сэнгера и сопр. [3]. Несомненно, что dNTP(3'F) представляют также интерес в качестве инструментов для изучения различных аспектов функционирования ДНК-полимераз различной природы [4]. В настоящей работе нами изучены новые подходы к синтезу dThd(3'F) и dCyd(3'F), а также описан синтез их 5'-трифосфатов, dTTP(3'F) и dCTP(3'F) соответственно.

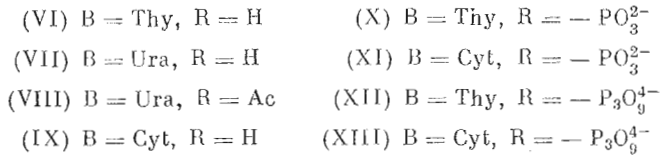
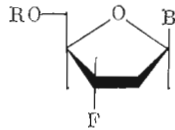
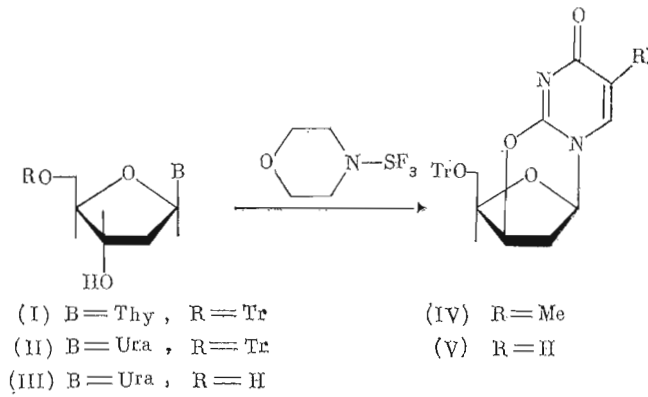
Наиболее эффективный известный способ получения dThd(3'F) (VI) из тимидина включает в себя пять стадий (получение 3',5'-ди-О-метансульфонильного (мезильного) производного, замыкание O²,3'-ангидроцикла, размыкание последнего действием HF, двухстадийное удаление 5'-О-мезильной группы) и дает желаемый фторид (VI) с суммарным выходом 40% [5]. Аналогичный подход был использован в синтезе dUrd(3'F) (VII) из 2'-дезоксинуридина (III), при этом суммарный выход составил ~10% [6]. В описанных недавно модификациях этого метода синтеза фторидов (VI) и (VII) сохраняется количество стадий и несколько снижается суммарный выход желаемых соединений [7, 8].

Нам найдено, что при действии MSTF [9] на 5'-О-тригидротимидин (I) в безводном диоксане при 20°С в течение 0,5 ч образуется O²,3'-ангидропуклеозид (IV), который был выделен в индивидуальном виде с выходом 92% (схема 1). При добавлении в реакционную смесь после образования

* Предварительное сообщение см. [1].

Сокращения: dThd(3'F), dCyd(3'F) и dUrd(3'F) — 2',3'-дидезокси-3'-фтор-β-D-рибофуранозилтимин, -цитозин и -урацил соответственно; dTMP и dCMP — монофосфаты 2',3'-дидезокси-3'-фторпроизводных рибозилтимина и цитидина; dTTP и dCTP — их трифосфаты; MSTF — морфолинотрифторид серы.

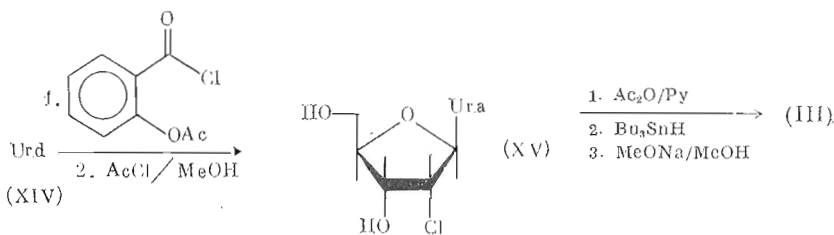
Схема 1



соединения (IV) фтористого алюминия, нагревании при 120–125°С в течение 2 ч с последующей обработкой реакционной смеси и детритилированием нуклеозидных продуктов реакции получен dThd(3'F) (VI) с выходом 16%. Таким образом, использование MSTF позволяет осуществить синтез фторида (VI) из соединения (I) в одну стадию. Аналогичным образом из 5'-О-тритил-2'-деоксиуридина (II) был получен dUrd(3'F) (VII) с выходом 16%. При действии MSTF на соединение (II) также первоначально образуется O²,3'-ангидронуклеозид (V).

Для синтеза 2'-деоксиуридина (III) использована схема 2, предложенная нами ранее [10, 11], которая в настоящей работе была усовершенствована на стадии получения 2'-деокси-2'-хлоруридина (XV). В результате взаимодействия уридина (XIV) с избытком хлорацетида в диоксане, последующей обработки реакционной смеси смесью дауэкс 2×8 (HCO₃⁻) и деблокирования действием 6% раствора хлористого ацетила в безводном метаноле получен хлорид (XV) с выходом 85%. Последний в три стадии без выделения промежуточных соединений превращен в 2'-деоксиуридин (III) с выходом 60%.

Схема 2



В синтезе dCyd(3'F) (IX) в качестве исходного соединения использован ацетат (VIII), который был получен ацелированием фторида (VII) углеродным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина; ацетат (VIII) может быть использован в дальнейших превращениях без выделения в индивидуальном виде. Синтез фторида (IX) осуществлен двумя способами [12, 13]. В первом из них в результате последовательной обработки ацетата (VIII) смесью фенилдихлорфосфата и триазола в пиридине и насыщенным раствором аммиака в метаноле получен фторид (IX) с выходом 69%. В другом варианте ацетат (VIII) последовательно обрабатывали смесью хлорокиси фосфора и триазола в ацетонитриле в присутствии триэтиламина, смесью конц. водного раствора аммиака и диоксана, насыщенным раствором аммиака в метаноле и получали фторид (IX) с выходом 75%.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ¹H-ЯМР (табл. 1 и 2), УФ- и КД-спектров, а их индивидуальность — с помощью ТСХ. При сопоставлении спектров ¹H-ЯМР соединений (VI), (VII) и (IX) отмечены близкие значения величин химических сдвигов сигналов соответствующих протонов углеводного цикла, а также констант спин-спинового взаимодействия. Сигналы протонов 2'-H и 2''-H отнесены на основании данных работ [14–16]. Структура O²,3'-ангидронуклеозидов (IV) и (V) подтверждена альтернативным синтезом [17, 18].

Синтез dTMP(3'F) (X) и dCTP(3'F) (XI) осуществлен действием хлорокиси фосфора в триметилфосфате [19] на соответствующие нуклеозиды (VI) и (IX) при 0° С, обработкой реакционной смеси петролейным эфиром или эфиром [20] и последующей ионообменной хроматографией; монофосфаты (X) и (XI) получены с выходом 80 и 46% соответственно. 5'-Трифосфаты — dTTP(3'F) (XII) и dCTP(3'F) (XIII) — синтезированы согласно данным работы [21], выделены в индивидуальном виде хроматографией на DEAE-сервацеле SS [23] (HCO₃⁻) и превращены в Na⁺-соли согласно работе [22]. Индивидуальность синтезированных трифосфатов (XII) и (XIII) установлена с помощью ТСХ, УФ-спектров, а также дефосфорилированием до соответствующих нуклеозидов действием щелочной фосфатазы [23].

Авторы считают своим приятным долгом выразить благодарность Фонду им. А. фон Гумбольдта (г. Бонн-Бад-Годесберг, ФРГ) за частичную финансовую поддержку настоящего исследования, Е. В. Борисову и

Таблица 1

Значения химических сдвигов протонов в ¹H-ЯМР-спектрах соединений (VI), (VII) и (IX), δ, м.д.

Соединение	6-H	5-H (Me)	1'-H	2'-H	2''-H	3'-H	4'-H	5'-H	5''-H	NH	NH ₂	OH ⁻
(VI)	7,68с	1,77с	6,21дд	2,27м	2,32м	5,28дд	4,15дт		3,61м	11,31с	—	5,18т
(VII)	7,85д	5,66дд	6,20дд	2,25м	2,38м	5,29дд	4,17дт		3,63м	11,32ус	—	5,19т
(IX)	7,76д	5,73д	6,20дд	2,13м	2,44м	5,27дд	4,15дт		3,62дд	13,54дд	7,18д	5,12дт

Таблица 2

Значения констант спин-спинового взаимодействия (J, Гц) для соединений (VI), (VII) и (IX)

Соединение	1', 2'	1', 2''	2', 2''	2', 3'	2'', 3'	3', 4'	4', 5'	4', 5''	5', 5''	F, 4'	F, 3'	F, 2'	F, 2''	OH, β	OH, 5''	5,6
(VI)	9,0	5,4	14,4	4,8	0,5	0,5	3,6	3,6	12,0	28,2	53,4	39,0	21,0	5,1	5,1	
(VII)	9,0	5,4	14,4	4,8	0,5	0,5	3,6	3,6	13,8	27,6	53,4	40,2	21,0	5,1	5,1	8,0
(IX)	9,6	6,0	14,4	4,8	0,5	0,5	4,2	4,8	12,0	27,6	53,4	40,3	20,4	5,0	5,0	7,2

Н. Б. Хрипач за запись ^1H -ЯМР-спектров, Г. С. Янковской за запись КД-спектров, а также проф. П. Лангену (Центральный институт молекулярной биологии АН ГДР, г. Берлин-Бух, ГДР) за внимание к их работе и помощь в ее проведении.

Экспериментальная часть

УФ-спектры записаны на спектрофотометре Specord UV-VIS (Carl Zeiss, ГДР), ^1H -ЯМР-спектры — на спектрометре WM-360 (Bruker, ФРГ) (в качестве растворителя был использован $\text{DMSO}-d_6$, а в качестве внутреннего стандарта — тетраметилсилан), КД-спектры — на спектрополяриметре J-20 (JASCO, Япония). Отгесения резонансных сигналов протонов в ^1H -ЯМР-спектрах выполнены с использованием двойного резонанса: приняты следующие сокращения: с — синглет, д — дублет, дд — дублет дублетов, дт — дублет триплетов, т — триплет, м — мультиплет. ТСХ проводили на пластинках силикагеля F1500 LS254 и целлюлозы F1440 LS254 (Schleicher und Schüll, ФРГ). Системы растворителей для ТСХ на силикагеле: хлороформ — этанол, 18 : 1 (А); хлороформ — этанол, 9 : 1 (Б); хлороформ — метанол, 4 : 1 (В); для ТСХ на целлюлозе: изопропиловый спирт — вода — конц. водный аммиак, 7 : 1 : 2 (Г). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (ЧССР). В работе использовали петролейный эфир с т. кип. 40–70°С. Растворы веществ в органических растворителях, которые получали в результате обработки реакционных смесей, сушили безводным MgSO_4 . Аналитические образцы сушили в вакууме над фосфорным ангидридом. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boethius (ГДР) и не исправлены.

Синтез фторидов (VI) и (VII) проводили в цилиндрическом сосуде из тефлона, который был вставлен в алюминиевый стакан с герметически заворачивающейся крышкой.

О²,3'-Ангидро-5'-О-триэтилтимидин (IV). К раствору 0,5 г (1,03 ммоль) 5'-О-триэтилтимидина (I) в 10 мл безводного диоксана добавили 0,25 мл (0,36 г, 2,06 ммоль) MSTF и реакционную смесь перемешивали 0,5 ч в герметически закрытом тефлоновом сосуде. Затем добавили 1 мл воды, нейтрализовали карбонатом бария до pH ~7, осадок отфильтровали, промыли на фильтре диоксаном (50 мл), объединенные фильтраты упарили досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле (80 мл), элюируя продукт реакции в линейном градиенте концентрации этанола в хлороформе (от 0 до 10 об.%, 440 мл). Получили 0,44 г (92%) $\text{O}^2,3'$ -ангидронуклеозида (IV), после кристаллизации из этанола т. пл. 201–203°С, идентичного по данным ТСХ, УФ, КД и ^1H -ЯМР-спектроскопии заведомому образцу, полученному согласно [17].

3'-Дезокси-3'-фтортимидин (VI), его 5'-моно-(X) и трифосфат (XII). а) К раствору 0,5 г (1,03 ммоль) 5'-О-триэтилтимидина (I) [24] (R_f 0,35; А) в 10 мл безводного диоксана добавили 0,36 г (0,25 мл, 2,06 ммоль) MSTF и реакционную смесь перемешивали 0,5 ч в герметически закрытом тефлоновом сосуде при температуре бани 65–75°С. По данным ТСХ, в реакционной смеси присутствует в качестве основного продукта реакции ангидронуклеозид (IV) (R_f 0,20; А). К реакционной смеси добавили 0,3 г (3,6 ммоль) безводного AlF_3 и нагревали 2 ч при температуре бани 120–125°С. Реакционную смесь охладили до ~20°С, отфильтровали осадок, фильтрат упарили в вакууме, остаток растворили в 20 мл хлороформа, промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (1×10 мл) и водой (1×10 мл). Объединенные водные экстракты промыли хлороформом (2×10 мл). Объединенные органические растворы высушили, упарили, растворили в минимальном объеме хлороформа, нанесли на колонку с силикагелем (60 мл), продукты элюировали хлороформом. В первых фракциях (общий объем 150 мл) элюировали смесь двух продуктов реакции, в которой был идентифицирован (ТСХ) трифенилметанол. При дальнейшем элюировании хлороформом (200 мл) получали маслообразную смесь (0,15 г) нуклеозидных продуктов, которую обрабатывали 80% уксусной кислотой при 50–60°С в течение 2 ч. Реакционную смесь упарили досуха, остаток сушили упариванием с бензолом (2×25 мл) и хроматографировали на силикагеле (40 мл), элюируя продукты реакции в линейном градиенте концентрации этанола в хлороформе (от 0 до 10 об.%, 400 мл). Фракции, содержащие фторид (VI), объединили, упарили досуха и остаток кристаллизовали из этанола. Получили 40 мг (16%) фторида (VI), т. пл. 175–176°С, R_f 0,27 (А) ([5]: т. пл. 174,5–176°С). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм ($\lg \epsilon$): 266 (3,96), 208 (3,99); λ_{min} : 234 (3,36). КД-спектр, λ , нм, MeOH ($[\theta]_{10}^{-10^{-3}}$): 272 (+6,8), 257 (0), 245 (–3,5), 218 (–6,8). Фторид (VI) был идентичен по данным ТСХ, УФ- и КД-спектроскопии заведомому образцу, полученному согласно [5].

б) К смеси 0,33 мл (0,55 г, 3,59 ммоль) хлороксида фосфора и 1,16 г (1,4 г, 10 ммоль) триметилфосфата при 0°С добавили 0,24 г (1,0 ммоль) фторида (VI). Реакционную смесь перемешивали при 0°С 6 ч, добавили 15 мл петролейного эфира, раствор деаэтировали, к маслообразному остатку добавили 1 мл воды (~0°С), полученный раствор нейтрализовали 1 М TEAB до pH 7 и нанесли на колонку с DEAE-сефадексом А-25 (HCO_3^-) (100 мл). Колонку элюировали TEAB (градиент концентраций 0,001–0,2 М). Получили 424 мг (80%) соединения (X) в виде триэтиламмониевой соли, R_f 0,25 (Г). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$, нм ($\lg \epsilon$): 268 (3,85).

в) К раствору 386,5 мг (0,556 ммоль) трибутиламмониевой соли монофосфата (X), полученной упариванием в вакууме 292,4 мг (0,556 ммоль) триэтиламмониевой соли соединения (X) с 0,26 мл (205,3 мг, 1,11 ммоль) Vb_3N в смеси 15 мл пиридина и 5 мл воды, в 5 мл диметилформамида добавили раствор 440 мг (2,75 ммоль) карбонилдимидазола в 5 мл диметилформамида и 0,24 мл (246 мг, 3,0 ммоль) N-метилпимидазола. Смесь перемешивали 18 ч, добавили 20 мкл метанола и через 30 мин отфильтровали в колбу с раствором 1,21 г (1,65 ммоль) трибутиламмониевой соли пиродифосфата в 15 мл DMF. Через 18 ч упарили досуха, остаток хроматографировали на DEAE-серваделе SS-23 (HCO_3^-) (100 мл), элюировали TEAB (градиент концентрации 0,005–0,2 М). Получили 104,7 мг (21,2%) соединения (XII), R_f 0,10 (Г); УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$, нм (lg ϵ): 268 (3,85).

2',3'-Дидезокси-3'-фторуридин (VII). Смесь 1,22 г (5 ммоль) уридина (XIV), 2,98 г (2,3 мл, 15 ммоль) хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты [10] в 5 мл безводного диоксана перемешивали 24 ч и реакционную смесь упарили в вакууме досуха. Остаток растворили в метаноле (100 мл) и порциями добавили дауэкс 2×8 (HCO_3^-) в метаполе до полного удаления салициловой кислоты (тест с FeCl_3). Смола отфильтровала, промыла метанолом (100 мл), объединенные фильтраты упарили. Остаток растворили в 50 мл безводного метанола, добавили 3 мл хлористого ацетилла, реакционную смесь перемешивали 12 ч, упарили и остаток кристаллизовали из этанола. Получили 1,12 г (85%) хлорида (XV), идентичного (т. пл., R_f , $^1\text{H-NMR}$) ранее описанному образцу [10, 11].

2'-Дезоксиуридин (III) получали из хлорида (XV) в три стадии с суммарным выходом 60% согласно данным работы [11]. 5'-О-Тритил-2'-дезоксиуридин (II) из 2'-дезоксиуридина (III) получали по методу [25] с выходом 75%, т. пл. 204–205°С, R_f 0,28 (А).

Из 1 г (2,1 ммоль) соединения (II) получили, как описано для нуклеозида (VI), 80 мг (16,3%) фторида (VII), т. пл. 185–186°С ([6]: т. пл. 189–190°С), R_f 0,16 (А). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм (lg ϵ): 262 (3,88), 207 (3,84); λ_{min} 231 (3,26). КД-спектр (MeOH), нм ($[0] \cdot 10^{-3}$): 270 (+7,6), 253 (0), 243 (–4,85), 214 (–4,2). Фторид (VII) идентичен по данным ТСХ, УФ- и КД-спектроскопии заведомому образцу, полученному согласно [6].

2',3'-Дидезокси-3'-фторцитидин (IX), его 5'-моно- (XI) и трифосфат (XIII). а) Смесь 0,80 г (0,35 ммоль) фторида (VII), 50 мг диметиламинопиридина и 30 мл уксусного ангидрида перемешивали 1,5 ч, упарили досуха, добавили 30 мл этанола и снова упарили. Остаток растворили в 100 мл хлороформа и обработали 5% NaHCO_3 (2×30 мл), объединенные органические растворы высушили и упарили досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле (30 мл), продукт элюировали смесью гексана и этилацетата, 1:1. Получили 0,89 г (94%) ацетата (VIII), т. пл. 134–135°С (из этанола), R_f 0,50 (Б), идентичного образцу, полученному альтернативным методом [6].

К раствору 0,12 г (0,44 ммоль) ацетата (VIII) и 0,12 г (1,76 ммоль) триазола в 3 мл абс. пиридина добавили 0,20 г (0,83 ммоль) о-хлорфенилдихлорфосфата [26] и реакционную смесь перемешивали 48 ч, затем разбавили ее хлороформом (100 мл) и промыли фосфатным буфером (pH 7; 3×50 мл). Объединенные органические растворы высушили и упарили досуха. Остаток растворили в 50 мл насыщенного при 0°С раствора аммиака в метаноле, раствор перемешивали 3 ч, упарили, остаток хроматографировали на колонке (10 мл) с дауэксом AG 50W×8 (100–200 мкм, H^+), колонку промыли смесью этанола и воды, 1:1 (200 мл), продукт элюировали 2% раствором аммиака в 50% водном этаноле. Получили 70 мг (69%) фторида (IX), т. пл. 214–215°С (из этанола), R_f 0,21 (В). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$, нм (lg ϵ): 273 (3,71), 234 нм (3,55); λ_{min} 254 (3,49). КД-спектр (MeOH), нм ($[0] \cdot 10^{-3}$): 262 (+11,0), 230 (0), 213 (–14,5).

В другом методе синтеза фторида (IX) к охлажденной до 0°С смеси 0,048 мл (80 мг, 0,52 ммоль) хлорокиси фосфора и 0,18 г (2,61 ммоль) триазола в 1 мл ацетонитрила в атмосфере аргона добавили по каплям при перемешивании раствор 0,34 мл (0,25 г, 2,47 ммоль) триэтиламина в 0,5 мл ацетонитрила. К образовавшейся суспензии добавили раствор 80 мг (0,29 ммоль) ацетата (VII) в 0,9 мл ацетонитрила, реакционную смесь перемешивали 2 ч, затем добавили 0,24 мл триэтиламина и 0,06 мл воды, перемешивали 10 мин и упарили. Остаток растворили в хлороформе (70 мл), экстрагировали насыщенным раствором NaHCO_3 (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделили, высушили, упарили, растворили в 3 мл диоксана, добавили 0,6 мл концентрированного водного раствора аммиака, реакционную смесь выдержали 18 ч и упарили. Остаток растворили в 10 мл насыщенного при 0°С раствора аммиака в метаноле, выдержали 18 ч, упарили и остаток хроматографировали как описано выше. Получили 55 мг (75%) фторида (IX).

б) К смеси 0,09 мл (0,15 г, 1 ммоль) хлорокиси фосфора и 0,25 мл (0,30 г, 2,14 ммоль) триметилфосфата при 0°С добавили 60 мг (0,26 ммоль) фторида (IX), реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при 0°С, затем добавили 10 мл безводного эфира, раствор декантировали, к маслообразному остатку добавили 3 мл воды (~0°С), полученный раствор нейтрализовали 1 М TEAB до pH 7 и нанесли на колонку с DEAE-сефадексом А-25 (HCO_3^- ; 30 мл). Колонку элюировали TEAB (градиент концентраций 0,001–0,5 М). Получили 62 мг (46%) 5'-монофосфата (XI) в виде триэтиламмониевой соли, R_f 0,45 (Г). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$, нм (lg ϵ): 273 (3,70).

в) К раствору 21,6 мг (0,042 ммоль) трибутиламмониевой соли монофосфата (XI) (получена упариванием в вакууме 21,4 мг (0,042 ммоль) триэтиламмониевой соли соединения (XI) с 0,02 мл (15,5 мг, 0,084 ммоль) Bu_3N в смеси 3 мл пиридина и 1 мл воды) в 0,5 мл добавили раствор 64,8 мг (0,4 ммоль) карбонилдимидазола в 0,5 мл диметилформамида. Смесь перемешивали 8 ч, добавили 10 мкл метанола и через 15 мин раствор 293,2 мг (0,4 ммоль) трибутиламмониевой соли пиродифосфата в 8 мл DMF. Через 18 ч раствор упарили досуха, остаток хроматографировали на ДЕАЕ-сервациле SS-23 (HCO_3^- , 50 мл). Колонку элюировали ТЕАВ (градиент концентраций 0,005–0,5 М). Получили 16,4 мг (44,4%) 5'-трифосфата (XIII), R_f 0,20 (Г); УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$, нм (lg ϵ): 273 (3,70).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kvasnyuk E. I., Zaitseva G. V., Kuzmichkin P. V., Mikhailopulo I. A., Chidgevadze Z. G., Scamrov A. V., Beabealashvilli R. Sh., Kowollik G., Langen P.* // Abstracts. International Symposium. Present state and perspectives in application of inhibitors of nucleic acids and protein synthesis. Varna, Bulgaria, 1985. P. 8–9.
2. *Chitgevadze Z. G., Scamrov A. V., Beabealashvilli R. Sh., Kvasnyuk E. I., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A., Kowollik G., Langen P.* // FEBS Lett. 1985. V. 183. № 2. P. 275–278.
3. *Sanger F., Neiden S., Coulson A. R.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. V. 74. № 12. P. 5463–5467.
4. *Краевский А. А., Кузанова М. К.* // Итоги науки и техники. Молекулярная биология. М.: ВНИИТИ, 1986. Т. 22. С. 5–132.
5. *Kowollik G., Langen P.* // Nucleic acid chemistry. Improved and new synthetic procedures, methods and techniques. Part One. New York etc.: John Wiley & Sons, Inc. 1978. P. 299–302.
6. *Kowollik G., Etzold G., Janta-Lipinski von M., Gaertner K., Langen P.* // J. prakt. Chem. 1973. B. 315. № 5. S. 895–900.
7. *Janta-Lipinski von M., Langen P.* // Z. Chem. 1983. B. 23. № 9. S. 335.
8. *Joccks A., Köppel H., Schleinitz K. D., Cech D.* // J. prakt. Chem. 1983. B. 325. № 6. S. 881–892.
9. *Markovskij L. N., Pashinnik V. E., Kirsanov A. V.* // Synthesis. 1973. № 12. P. 787–789.
10. *Ахрем А. А., Зайцева Г. В., Калиниченко Е. Н., Михайлопуло И. А.* // Биоорганическая химия. 1976. Т. 2. № 10. С. 1325–1337.
11. *Akbreit A. A., Zaitseva G. V., Mikhailopulo I. A., Abramov A. F.* // J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides. 1977. V. 4. № 1. P. 43–63.
12. *Sung W. L.* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981. № 20. P. 1089.
13. *Divakar K. J., Reese C. B.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans I. 1982. № 5. P. 1171–1176.
14. *Wood D. J., Hruska F. E., Ogilvie K. K.* // Can. J. Chem. 1974. V. 52. № 19. P. 3353–3366.
15. *George A. L., Hruska F. E., Ogilvie K. K., Holy A.* // Can. J. Chem. 1978. V. 56. № 9. P. 1170–1176.
16. *Fraser-Reid B., Radatus B.* // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. № 23. P. 6342–6344.
17. *Fox J. J., Miller N. C.* // J. Org. Chem. 1963. V. 28. № 4. P. 936–941.
18. *Horwitz J. P., Chua J., Da Rooge M. A., Noel M., Klundt I. L.* // J. Org. Chem. 1966. V. 31. № 1. P. 205–211.
19. *Yoshikawa M., Kato T., Takenishi T.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1979. V. 52. № 12. P. 3505–3508.
20. *Mikhailopulo I. A., Cramer F.* // FEBS Lett. 1982. V. 144. № 1. P. 109–111.
21. *Howard D. E., Ott D. G.* // J. Amer. Chem. Soc. 1965. V. 87. № 8. P. 1785–1788.
22. *Moffatt J. G.* // Can. J. Chem. 1964. V. 42. № 3. P. 599–604.
23. *Квасюк Е. И., Калиниченко Е. Н., Кулак Т. И., Подкопаева Т. Л., Михайлопуло И. А., Попов Н. Л., Барай В. Н., Зинченко А. И.* // Биоорганическая химия. 1985. Т. 11. № 9. С. 1239–1247.
24. *Munson H. R.* // Synthetic procedures in nucleic acid chemistry/Eds Zorbach W. W., Tipson R. S. N. Y.: John Wiley & Sons, 1968. V. 1. P. 321–322.
25. *Pfitzner K. E., Moffatt J. G.* // J. Org. Chem. 1964. V. 29. № 6. P. 1509–1511.
26. *Owen G. R., Reese C. B., Ranson C. J., Boom J. H. van, Herscheid J. D.* // Synthesis. 1974. № 10. P. 704–705.

Поступила в редакцию
18.II.1988

**SYNTHESIS OF 3'-FLUORO-2',3'-DIDEOXYTHYMIDINE
AND -CYTIDINE AND THEIR 5'-TRIPHOSPHATES**

ZAITSEVA G. V., KVASYUK E. I., POPEIKO N. E., KULAK T. I.,
PASHINNIK V. E. *, TOVSTENKO V. I. *, MARKOVSKII L. N. *, MIKHAILOPULO I. A.

*Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the Byelorussian SSR, Minsk;*

**Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev*

A new method for the synthesis of 3'-fluoro-2',3'-dideoxythymidine and -uridine from thymidine and uridine, respectively, is suggested. 2'-Deoxyuridine was synthesized from uridine in 51% overall yield, treatment of uridine with acetylsalicyloyl chloride being a key reaction. Interaction of 5'-O-trityl-2'-deoxythymidine and -uridine with morpholinosulphur trifluoride in dioxane at room temperature resulted in formation of the corresponding O²,3'-anhydronucleosides in almost quantitative yield. Then AlF₃ was added to the reaction mixture; after heating and subsequent elimination of the trityl group and column chromatography on silica gel led to the 16% yield of 3'-fluoro-2',3'-dideoxythymidine and -uridine. The latter was transformed into 3'-fluoro-2',3'-dideoxycytidine by two methods. 5'-Mono- and -triphosphates of 3'-fluoro-2',3'-dideoxythymidine and -cytidine were prepared by the known methods.