



УДК 577.113.3 : 547.854.4'455.562.057

© 1990 г.

*И. И. Федоров, Я. Э. Безгинский, Н. А. Новиков,
Э. М. Казьмина, С. Г. Розенберг, С. Н. Михайлов **

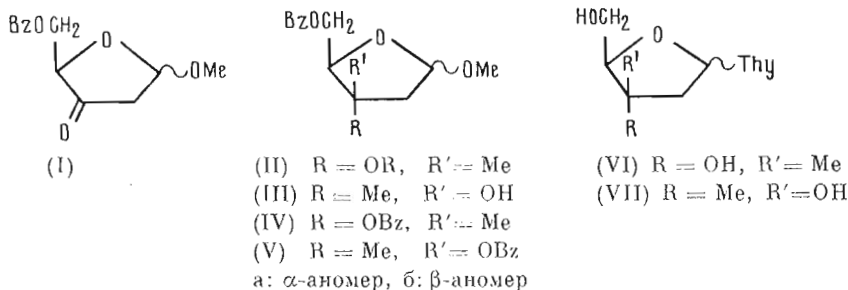
СТЕРЕОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ *D*-ЭРИТРО- И *D*-ТРЕО-3-С-МЕТИЛ-2-ДЕЗОКСИПЕНТОФУРАНОЗИДОВ И НУКЛЕОЗИДОВ НА ИХ ОСНОВЕ

И Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова;

**Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта АН СССР, Москва*

В последнее время особый интерес исследователей привлекает синтез 3'-замещенных 2'-дезоксинуклеозидов, многие из которых обладают антиретровирусной активностью [1]. Ранее была установлена противовирусная активность 3'-С-метилрибонуклеозидов, связанная с их 5'-трифосфорилированием в клетке и ингибированием синтеза РНК [2]. Показано, что 5'-трифосфат 3'-С-метилуридина представляет собой терминирующий субстрат для РНК-полимеразы *E. coli* [3]. Продолжением этих исследований является разработка методов синтеза 3'-С-алкил-2'-дезоксинуклеозидов. Для получения этих соединений ранее использовали реакцию Гриньяра с 3'-кето-2'-дезоксинуклеозидами [4] и с 2'-О-тозилрибонуклеозидами [5, 6], что приводило к 3'-С-метильным производным с исключительно *D*-трео-конфигурацией. До настоящего времени описан только 18-стадийный синтез 3'-С-метил-*D*-эритро-2'-дезоксинуридина из *D*-глюкозы [7].

В настоящей работе предложен общий метод синтеза 3'-С-метил-2'-дезоксинуклеозидов из 2-дезоксид-рибозы, которая была превращена в две стадии с высоким выходом в смесь метил-5-О-бензоил-2-дезоксид- α - и β -*D*-рибофуранозидов, разделенных хроматографией на силикагеле и затем окисленных в кетоны (Iа, б). Преимуществом метода является возможность использования α - или β -аномеров улозидов (I) в реакции Гриньяра, протекающей с различной стереоселективностью.



Конденсация кетона (I) с MeMgI приводила к смеси *D*-эритро- (IIа) и *D*-трео-изомеров (IIIа) в соотношении 8 : 5 в случае α -фуранозида, а при использовании β -фуранозида образовывался только *D*-трео-изомер (IIIб). Стереоспецифичность реакций определяется объемными заместителями в 1-м и 4-м положениях с наибольшим влиянием ближайшего к кетогруппе заместителя. Соединения (IIа) и (IIIа, б) после бензоилирования в жестких условиях были превращены в дибензоаты (IVа) и

(Va, б) и далее в аномерную смесь нуклеозидов. После разделения смеси нуклеозидов с помощью хроматографии на силикагеле и деблокирования получали желаемые нуклеозиды (VIб) и (VIIб).

Было установлено, что при конденсации соединений (IVa) и (Va, б) с 2,4-бистриметилсилилтиминном в 1,2-дихлорэтаноле в присутствии триметилсилилтрифлата [8] образуются α - и β -аномеры нуклеозидов в равных соотношениях. Существенно большая селективность наблюдалась при проведении реакции в присутствии четыреххлористого олова — преимущественное образование нуклеозидов (VIб) и (VIIa).

Конфигурация 3'-ОН-группы в соединениях (VIIa, б) доказана образованием 5', 3'-О-ангидропроизводных, как описано в работе [4], в случае аналога (VIб) — данными рентгеноструктурного анализа, а также сравнением ^1H -ЯМР-спектров с опубликованными [6, 7].

Соединение (VIб). ^1H -ЯМР-спектр (250 МГц) в D_2O : δ 7,76к (1H, $J_{5,6}$ 1,2 Гц, H6), 6,27дд (1H, $J_{1',2'a}$ 5,7, $J_{1',2'b}$ 9,3, H1'), 4,01дд (1H, $J_{4',5'a}$ 3,6, $J_{4',5'b}$ 6,2, H4'), 3,81дд (1H, $J_{5'a,5'b}$ —12,3, H5'a), 3,70дд (1H, H5'b), 2,63дд (1H, $J_{2'a,2'b}$ —13,6, H2'a), 2,18дд (1H, H2'b), 1,89д (3H, C5-Me), 1,41с (3H, C3'-Me). ^{13}C -ЯМР-спектр (62,8 МГц) в D_2O : δ 167,0 (C2), 152,0 (C4), 138,2 (C6), 112,0 (C5), 89,1 (C1'), 85,6 (C4'), 79,1 (C3'), 62,0 (C5'), 44,4 (C2'), 21,8 (Me-C5), 12,3 (Me-C3'). УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 267 нм (ϵ 9600). КД-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 нм ($\Delta\epsilon$ +1,8). Т. пл. (метанол) 182—183° С.

Соединение (VIIб). ^1H -ЯМР-спектр в D_2O : δ 7,87к (1H, $J_{6,5}$ 1,2 Гц, H6), 6,09дд (1H, $J_{1',2'a}$ 8,1, $J_{1',2'b}$ 2,8, H1'), 3,94м (3H, H4', H5'a и H5'b), 2,62дд (1H, $J_{2'a,2'b}$ —15,0, H2'a), 2,19дд (1H, H2'b), 1,89д (3H, C5-Me), 1,42с (3H, C3'-Me). ^{13}C -ЯМР-спектр в D_2O : δ 167,1 (C2), 152,2 (C4), 139,7 (C6), 111,1 (C5), 88,3 (C1'), 85,2 (C4'), 79,2 (C3'), 60,8 (C5'), 46,8 (C2'), 23,9 (Me-C5), 12,5 (Me-C3'). УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 268 нм (ϵ 9600). КД-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 272 нм ($\Delta\epsilon$ +1,3).

Установлено, что 5'-трифосфаты нуклеозидов (VIб) и (VIIб) в опытах *in vitro* ингибируют синтез ДНК, катализируемый различными ДНК-полимеразами. Антиретровирусная активность нуклеозидов (VIб) и (VIIб), а также из 5'-гидрофосфонатов изучается.

Следует отметить, что разработанная схема синтеза позволяет также получать и другие 3'-производные нуклеозидов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krayevsky A. A. // Sov. Sci. Rev. B. Chem.: Gordon and Breach Publishers. 1989. V. 13. P. 3—69.
2. Mikhailov S. N. // Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 5—6. P. 679—682.
3. Айвазшвили В. А., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Карнейский М. Я., Бибулашвили Р. Ш. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 5. С. 708—710.
4. Webb T. R. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 31. P. 3769—3772.
5. Kawana M., Takeuchi K., Ohba T., Kazuhara H. // Nucl. Acids Res. 1986. Symp. Ser. № 17. P. 37—40.
6. Koole L. H., Moody H. M., Buck H. M., Grouiller A., Essadiq H., Vial J.-M., Chattopadhyaya J. // Rec. trav. chim. 1988. V. 107. № 4. P. 343—346.
7. Михайлов С. Н., Фомичева М. В. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 5. С. 699—707.
8. Vorbrüggen H. // Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology and Medical Applications. NATO Adv. Study Inst. N. Y.—L.: Plenum Press, 1980. V. 26. Ser. A. P. 35—69.

Поступило в редакцию
31.1.1990

I. I. FEDOROV, Ya. E. BEZTCHINSKY, N. A. NOVIKOV, E. M. KAZMINA,
S. G. ROSENBERG, S. N. MIKHAILOV *

STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF *D-ERYTHRO*- AND
D-THREO-3-C-METHYL-2-DEOXPENTOFURANOSIDES AND RELATED
NUCLEOSIDES

I. M. Sechenov 1st Medical Institute, Moscow;

*V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

A scheme for the synthesis of 3'-C-methyl-2'-deoxynucleosides has been developed. It includes the oxydation of methyl 5-O-benzoyl- α - and β -*D-erythro*-pentofuranoside followed by the Grignard reaction. The obtained 3'-C-methyl-*D-erythro*- and *D-threo*- derivatives after benzylation were transformed into 1-(3'-C-methyl-2'-deoxy- β -*D-erythro*-pentofuranosyl)thymine and 1-(3'-C-methyl-2'-deoxy- β -*D-threo*-pentofuranosyl)thymine.