



УДК 577.113.3

© 1994 С. А. Суржиков

4'-РАЗВЕТВЛЕННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ

II. СИНТЕЗ 4'-ГИДРОКСИМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНОВЫХ
2', 3'-АНГИДРОНУКЛЕОЗИДОВ РИБО- И ЛИКСО-РЯДА

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова, д. 32, Москва, 117984, Россия

Ключевые слова: 4'-гидроксиметил-2', 3'-ангидро-рибо-нуклеозид, 4'-гидроксиметил-2', 3'-ангидро-ликсо-нуклеозид, эпоксидирование.

Разработан общий метод синтеза 4'-гидроксиметил-2', 3'-ангидро-производных пуриновых нуклеозидов *рибо-* и *ликсо-*ряда. Реакцией 1,2-ди-*O*-ацетил-3-*O*-метансульфонил-4-бензоилоксиметил-5-*O*-бензоил-*D*-ксилофуранозы с силильными производными N⁶-бензоиладенина и N²-пальмитоилгуанина по методу Форбрюггена синтезированы соответствующие модифицированные нуклеозиды. Образование эпоксидного цикла достигнуто обработкой полученных нуклеозидов 25% NH₄OH в этаноле. Селективное дезацилирование продуктов конденсации 1,2-ди-*O*-ацетил-3,5-ди-*O*-бензоил-4-бензоилоксиметил-*D*-ксилофуранозы с силильными производными пуринов привело к нуклеозидам со свободной 2'-гидроксильной группой. Ее метансульфонилирование и обработка полученных нуклеозидов в описанных выше условиях позволяет получить соответствующие *ликсо-*эпоксиды.

В последнее время описаны синтез ряда 4'-замещенных нуклеозидов и результаты их испытаний в качестве ингибиторов репродукции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Было найдено, что наиболее активны 4'-азидотимидин, 4'-цианотимидин и 4'-циано-2'-дезоксцитидин, проявляющие активность, сопоставимую с активностью 3'-азидо-3'-дезокситимидина [1]. Описан также синтез ряда других 4'-замещенных производных природных нуклеозидов *рибо-*ряда [2—5], 2'-дезокси- [3, 4, 6—8], 2',3'-дидезокси- [4, 6, 8—10], 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-ряда [4, 7—9]. Но только 4'-гидроксиметильные производные пуриновых 2'-дезоксинуклеозидов проявили умеренную активность в подавлении репродукции ВИЧ [9]. Обнаружено также, что 1-(2-дезокси-4-тио- α -*L*-трео-пентофуранозил)-тимин, имеющий *транс*-расположение 4'-гидроксиметильной группы и пиримидинового остатка, оказался токсичным для ряда клеток, в то время как его β -аномер не был токсичен [11].

В то же время 5'-трифосфаты 2',3'-ангидронуклеозидов представляют интерес для изучения свойств активных центров ДНК-полимераз, так как, во-первых, узнаются в качестве субстратов этими ферментами, а во-вторых, имеют кон-

Сокращения: Ms — метансульфонил, Plm — пальмитоил.

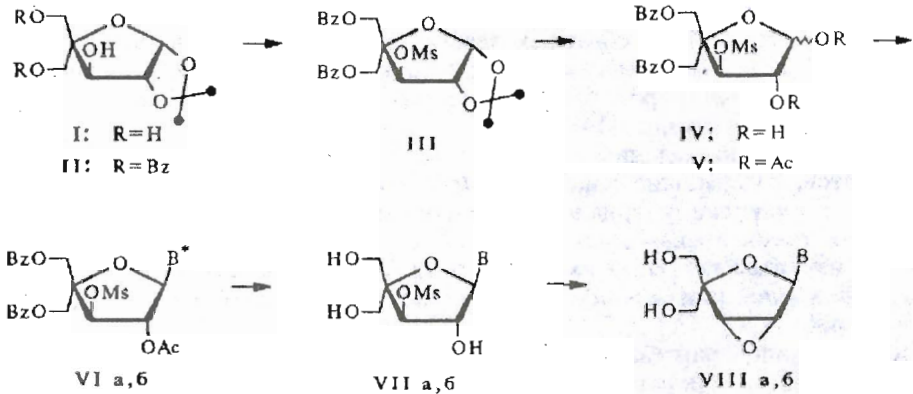
формационные ограничения фуранозного кольца, что существенно уменьшает количество конформационных состояний в растворе. Среди них наиболее селективным оказался 2',3'-ангидро-ликсо-аденозин-5'-трифосфат; 2',3'-ангидроаденозин-5'-трифосфат был более сильным, но менее специфичным терминаторным субстратом синтеза ДНК обратных транскриптаз, в том числе ВИЧ, в системе *in vitro* [12, 13]. Было высказано предположение, что высокая активность 5'-трифосфатов 2',3'-ангидронуклеозидов связана с уплощенной конформацией углеводной части молекулы [14—16].

Исходя из вышесказанного интересным казалось синтезировать аналоги 5'-трифосфатов, содержащие дополнительную гидроксиметильную группу в 4'-положении и имеющие уплощенную конформацию углеводной части молекулы. Испытание таких производных нуклеозидов в системе биосинтеза ДНК *in vitro* позволит изучить влияние на их субстратные свойства гидроксиметильной группы, введенной в *цис*- или *транс*-положение по отношению к гетероциклическому основанию.

Первым этапом синтеза таких 5'-трифосфатных аналогов является получение соответствующего нуклеозидного компонента, а именно 4'-гидроксиметильных производных 2',3'-ангидронуклеозидов. В настоящей работе описан общий метод синтеза таких соединений, продемонстрированный на примере аналогов нуклеозидов пуринового ряда. Выбор пуриновых нуклеозидов объясняется тем, что, как было показано ранее, только 4'-гидроксиметильные производные аденозина проявили способность ингибировать репродукцию ВИЧ [9]. Уплощенную конформацию в молекуле было решено создать с помощью 2',3'-эпоксидного цикла, так как найдено, что 4'-гидроксиметильные производные 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидронуклеозидов, также имеющие ограниченное число конформационных состояний молекулы, не являются терминаторами обратных транскриптаз [7, 8]. Наличие эпоксидного цикла и первичной спиртовой группы открывает широкие возможности для дальнейшей модификации сахарного остатка нуклеозида.

В настоящее время много внимания в литературе уделяется синтезу 2',3'-эпоксидов нуклеозидов, что объясняется, во-первых, многостадийностью и трудоемкостью разработанных ранее схем, приводящих к целевому продукту с малым выходом [17—19]. Во-вторых, эпоксидный цикл является удобным латентом для синтеза модифицированных нуклеозидов [20—32]. В 1959 г. впервые был осуществлен синтез 2',3'-рибоангидроаденозина [30]. 2-О-Ацетил-5-метоксикарбонил-3-О-(*n*-толуолсульфонил)-D-ксилофуранозилхлорид был конденсирован с хлорртутным производным N⁶-бензоиладенина в ксилоле. И хотя выход конечного продукта составил всего 9%, это первый пример синтеза нуклеозида из защищенного сахара, имеющего толуилсульфонильную группу. Достоинство этого метода состоит в меньшем количестве стадий по сравнению с описанными ранее [17, 18, 33, 34].

Атом галогена у стерически затрудненных галогенангидридов карбоновых кислот [35, 36] может выступать в качестве нуклеофила по отношению к вторичному атому углерода. Применение этого свойства атома галогена в синтезах 2',3'-ангидронуклеозидов позволило сократить число стадий при значительном увеличении выхода целевых продуктов [37—42]. Так, в работе [43] при действии пивалоилхлорида в пиридине на 2',3'-метоксиэтилиденовое производное аденозина при нагревании хлорангидрид ацилирует доступные 5'-ОН-группу и экзоциклическую аминогруппу пуринового остатка, а также вызывает образование 2',3'-ацилоксониевого иона, у которого в 2'- или 3'-положении происходит нуклеофильное замещение кислорода на хлор с обращением конфигурации. Обработка полученной смеси метилатом натрия приводит к образованию эпоксидного кольца с суммарным выходом 63% в случае аденозина и 70% в случае гуанозина [37]. На примере синтеза 2',3'-ангидроаденозина была показана возможность использования более доступного, чем пивалоилхлорид, хлорангидрида ацетилсалициловой кислоты [38]. Бромистый ацетил при действии на 2',3'-метоксиэтилиденовое



а) В = Ade, б) В = Gua, для (VIб) N⁹- и N⁷-изомеры 1 : 0,39, В* — защищенные основания (см. «Экспер. часть»).

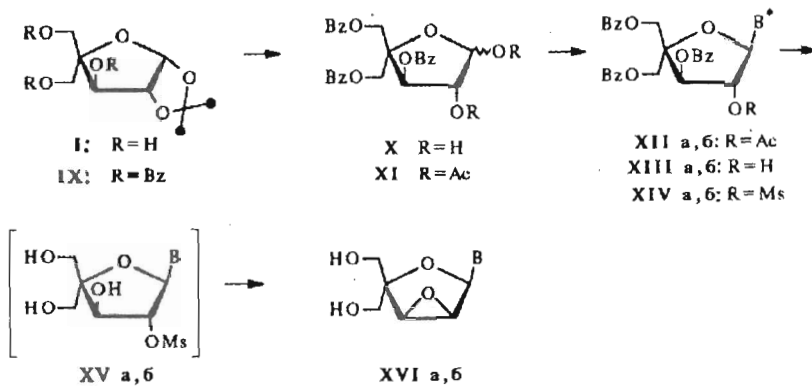
производное аденозина приводил к *транс*-2'(3')-бром-3'(2')-ацетату, из которого легко может быть получен 2',3'-ангидроаденозин [44]. Разработанный метод был применен для синтеза эпоксидов, модифицированных по основанию (инозин [18, 45]) и по сахару (5'-деоксирибоза, ликсоза [21]).

В настоящей работе описывается синтез 4'-гидроксиметильных производных 2',3'-ангидроаденозина (VIIIа), 2',3'-ангидрогуанозина (VIIIб), 2',3'-ангидро-*ликсо*-аденозина (XVIа) и 2',3'-ангидро-*ликсо*-гуанозина (XVIб) с целью изучения их способности к подавлению репродукции вирусов в клеточных культурах.

Для синтеза *рибо*- и *ликсо*-ангидронуклеозидов был выбран путь, сочетающий возможность гликозилирования подготовленного модифицированного сахара с дальнейшим изменением сахарного остатка природных β-нуклеозидов. Это позволило синтезировать нуклеозиды с различными основаниями, имеющие β-конфигурацию аномерного атома углерода, в условиях силильного метода [46].

В качестве исходного соединения для синтеза 2',3'-ангидронуклеозидов нами была выбрана 1,2-О-изопропилиден-4-гидрокси-метил-α-*D*-ксилофураноза (I), полученная периодатным окислением 1,2-О-изопропилиден-α-*D*-глюкофуранозы в соответствии с ранее описанными методиками [47, 48]. Обработка соединения (I) 2 экв. бензоилхлорида при 0° С позволяет получить сахар (II), в котором свободна лишь вторичная гидроксильная группа при С3 (схема 1). Метансульфонилирование этой гидроксильной группы позволяет получить соединение (III) с выходом 93%. Удаление 1,2-О-изопропилиденной защитной группы 75% HCOOH и ацилирование производного (IV) приводит с высоким выходом (88%, считая на метансульфонат (III)) к 1,2-ди-О-ацетил-3-О-метансульфонил-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил-*D*-ксилофуранозе (V) в виде эквимольной смеси двух аномеров (по данным ПМР-спектра).

Конденсация этого сахара с персиллированными N⁶-бензоиладенином или N²-пальмитоилгуанином по методу Форбрюггена [49, 50] в присутствии кислоты Льюиса приводила к нуклеозидам (VIа, б) с выходом соответственно 70 и 53%. В условиях реакции гликозилирования образовывались исключительно нуклеозиды (VIа, б), имеющие природную β-конфигурацию при С1-атоме углерода [46]. Отнесение N⁷- и N⁹-изомеров в случае производных N²-пальмитоилгуанина (VIб) проводили на основе положения максимума УФ-поглощения у полностью дезацелированных нуклеозидов. После очистки реакционной массы, полученной в ходе конденсации, колонной хроматографией на силикагеле были выделены две основные фракции. Удаление всех групп в метаноле, насыщенном при 0° С аммиаком (35 ч, 20° С), у фракций с R_f 0,35 в системе В дает соединение с



а) В = Ade, б) В = Gua, для (XIIб) N⁹- и N⁷-изомеры 1 : 0,57, В* — защищенные основания (см. «Экспер. часть»).

λ_{\max} (MeOH) 284 нм, что характерно для N⁷-производных гуанина [51]. Дезацелирование порции менее подвижного вещества в описанных выше условиях дает соединение с λ_{\max} (MeOH) 253 нм, что характерно для N⁹-изомеров гуанина [52]. Замыкание эпоксидного цикла в полученных нуклеозидах было достигнуто обработкой их 25% NH₄OH в этаноле в течение 36 ч при 20° С. Методом ТСХ было зафиксировано образование промежуточных дезацелированных нуклеозидов (VIIa, б). Мягкие условия позволяют получить эпоксиды (VIIIa, б) с более высоким выходом, чем при проведении реакции в присутствии метилата натрия, а простая операция выделения конечных продуктов делает этот способ более привлекательным, чем описанный ранее [51].

Синтез 2',3'-ангидроликсонуклеозидов (XVIa, б) представлен на схеме 2. Сахар (I) был полностью ацилирован обработкой 3 экв. бензоилхлорида при 0° С в пиридине, что приводило к соединению (IX). Удаление 1,2-О-изопропилиденной группы и ацилирование полученного соединения (X) было выполнено по методикам, описанным для соединения (III). Целевой сахар (XI) был получен с выходом 84%, считая на (IX), в виде двух аномеров в соотношении $\alpha/\beta = 1/0,8$ (по данным ПМР-спектра).

Конденсация диацетата (XI) с персиллированными производными N⁶-бензоиладенина и N²-пальмитойлгуанина была проведена аналогично сахару (V). Нуклеозид (XIIa) был выделен с выходом 87% после перекристаллизации из этанола. При гликозилировании N²-пальмитойлгуанина наряду с целевым N⁹-изомером (XIIб) образуется значительное количество N⁷-изомера (после разделения смеси изомеров на силикагеле N⁹- и N⁷-изомеры были выделены с общим выходом 60% в соотношении 1 : 0,57), причем изменение условий реакции (растворитель, катализатор, температура проведения реакции) незначительно сказывается на этом соотношении. Приписание аномерного состава проводили аналогично описанному для нуклеозидов (VIa, б). Полученные соединения (XIIa) и (XIIб) далее дезацелировали действием NH₃—MeOH в сухом тетрагидрофуране. Смеси упаривали досуха и метансульфонилировали действием MsCl в пиридине. Образование ликсоангидроцикла проводили аналогично замыканию рибоангидроцикла в соединениях (VIa, б). В результате эпоксиды (XVIa, б) были получены с выходом соответственно 53 и 69%.

Структура полученных соединений доказана с помощью ¹H-ЯМР-спектроскопии (табл. 1, 2). Введение бензоильной, метансульфонильной, ацетильной групп сопровождается заметным сдвигом в слабое поле сигналов соседних протонов

ПМР-спектры синтетизованных соединений (в CDCl₃)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.								Другие протоны
	H-1	H-2	H-3	H-5'a,5'б	H-5''a,5''б	H-2	H-8	H-8	
III	5,94д	4,80дд	5,20д	4,69с	4,54д, 4,77д				2,92с, OMs
α -V	6,47д	5,75дд	5,55д	4,95—4,65 м					3,20с, OMs; 2,15с, OAc
β -V	6,30д	5,41дд	5,34д	4,65—4,47 м					3,10с, OMs; 2,00с, OAc
VIa	6,15д	6,52г	5,59д	4,78с	5,11д, 4,97д	8,26с	8,46с		3,10с, OMs; 2,12с, OAc
N ^o -VI6	5,97д	6,47г	5,57д	4,81с	5,23д, 4,91д		8,35с		1,33шс, Plm (CH ₂)
IX	6,13д	4,85д	5,83д	4,77с	4,57д, 4,71д				1,41с, 1,69с, C(CH ₃) ₂
α -XI	6,51д	5,78дд	6,05д	4,95—4,53 м					2,15с, OAc
β -XI	6,31д	5,33дд	5,89д	4,88—4,46 м					2,09с, OAc
XIIa	6,49д	6,55г	6,11д	4,85с	4,93д, 4,73д	8,25с	8,69с		2,15с, OAc
N ^o -XII6	6,11д	6,50г	6,05д	4,89с	5,61д, 4,83д		8,28с		2,11с, OAc; 1,34шс, Plm
XIVa	6,43д	6,58г	6,13д	4,97д, 4,73д	4,93д, 4,77д	8,17с	8,58с		3,07с, OMs
N ^o -XIV6	6,19д	6,39г	6,15д	4,89с	5,59д, 4,73д		8,29с		3,01с, OMs; 1,34шс, Plm
VIIIa *	6,32с	4,60д	4,24д	3,60с	3,89дд	8,26с	8,46с		
VIII6 *	6,08с	4,50д	4,18д	3,72с	3,67дд		8,04с		
XVIa *	6,54с	4,42д	4,12д	3,42дд	3,86дд	8,26с	8,30с		
XVI6 *	6,18с	4,25д	3,95д	3,52дд	3,79д, 3,40д		7,74с		

* Спектры сняты в DMSO-d₆-D₂O (2:1).

Абсолютные значения констант спин-спинового взаимодействия полученных соединений (Гц)

Соединение	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{5'a,5'б}$	$J_{5''a,5''б}$
III	4	1	—	12
V	4,5(α), 1(β)	8(α), 1,5(β)	—	—
VIa	6	5	—	12
N ⁹ -VIб	6	5,5	—	12
IX	4	4	—	12
XI	4,5(α), 1(β)	8(α), 2(β)	—	—
XIIa	5	4,5	—	12
N ⁹ -XIIб	7	6	—	12
XIVa	5,5	5	11	12
N ⁹ -XIVб	6	5	—	12
VIIIa	0	2	—	12
VIIIб	0	2,5	—	12
XVIa	0	3	11	12
XVIб	0	3	11	12

углеводного остатка. Образование ангидроциклов подтверждается наличием в ¹H-ЯМР-спектрах синглета Н-1'-протона и характерными дублетами Н-2'- и Н-3'-атомов с КССВ 2—2,5 Гц, что соответствует литературным данным для 2',3'-ангидронуклеозидов [28].

К сожалению, ни одно из синтезированных соединений не подавляло репродукцию ВИЧ-1 человека в культурах клеток Н9 и периферической крови человека (данные д-ра В. Polsky, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк), а также вируса герпеса 2 человека и цикломегаловируса человека в культуре клеток *vero* (данные д-ра В. O'Hara, American Cyanamid, Pearee River, США).

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на стандартных пластинках Silufol UV₂₅₄ (ЧСФР) или Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системах: хлороформ (А), хлороформ — этанол, 20 : 1 (Б), хлороформ — этанол, 9 : 1 (В), хлороформ — этанол, 4 : 1 (Г), изопропанол — аммиак — вода, 7 : 1 : 2 (Д). Адсорбционную колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (Chemapol, ЧСФР). УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV-VIS (Carl Zeiss, ГДР) в метаноле для ацилированных производных сахаров и нуклеозидов, в воде для свободных нуклеозидов (приведены λ_{\max} (нм), ϵ (М⁻¹·см⁻¹)); ¹H-ЯМР-спектры — на спектрометре Varian XL 100-15 (США) с рабочей частотой 100 МГц в D₂O с *трет*-бутиловым спиртом в качестве внутреннего стандарта, в DMSO-*d*₆ или CDCl₃ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. В ЯМР-спектрах приняты следующие обозначения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет, н — не разрешен, шс — широкий синглет, дд — дублет дублетов. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре БХ (СССР). Температура плавления была определена на приборе ПТП-2 (СССР) и не исправлена. Данные элементарного анализа (С, Н, N) удовлетворительно совпали с вычисленными.

В работе использованы нуклеиновые основания фирмы Sigma (США), метансульфонилхлорид фирмы Merck (ФРГ). N⁶-Бензоиладенин и N²-пальмитойлгуанин

были получены как описано в работах [53] и [54]. Растворители были очищены по стандартным методикам.

1,2-О-Изопропилиден-4-гидроксиметил- α -D-ксилофуранозу (I) синтезировали по методике, описанной в работе [48]. ^{13}C -ЯМР-спектр (CD_3OD): 105,03 (C-1), 89,40 (C-2), 77,80 (C-3), 91,49 (C-4), 63,14 (C-5), 62,73 (C-4'), 113,72 (C (CH₃)₂), 26,62, 27,24 (2 \times CH₃).

1,2-О-Изопропилиден-5-О-бензоил-4-бензоилоксиметил- α -D-ксилофураноза (II). К охлажденному до -4°C раствору 5 г (22,7 ммоль) *1,2-О-изопропилиден-4-гидроксиметил- α -D-ксилофуранозы (I)* в 50 мл пиридина добавляли по каплям в течение 1 ч раствор 6,38 г (45,4 ммоль) бензоилхлорида в 30 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали 1,5 ч при 0°C , выливали на 500 г льда и вещество экстрагировали хлороформом (3 \times 100 мл), экстракт промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (3 \times 50 мл), водой (3 \times 50 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали в вакууме, к остатку добавляли толуол (50 мл) и упаривали. Кристаллизовали из 50 мл толуола. Выход 7,18 г (74%), R_f 0,2 (A), 0,57 (B), т. пл. 148—150 $^\circ\text{C}$. Масс-спектр (m/z): 429 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{max} 236 (13000).

1,2-О-Изопропилиден-5-О-бензоил-4-бензоилоксиметил-3-О-метансульфонил- α -D-ксилофураноза (III). К охлажденному до -5°C раствору 4 г (9,34 ммоль) соединения (II) в 40 мл пиридина добавляли по каплям при перемешивании в течение 30 мин раствор 1,39 г (12,14 ммоль) метансульфонилхлорида в 20 мл хлористого метилена. После окончания реакции через 4 ч (контроль по ТСХ) реакционную массу обрабатывали как указано для соединения (II). Выход 4,35 г (92%), R_f 0,28 (A), 0,5 (B). Масс-спектр (m/z): 507 ($M+H$)⁺, 492 ($M+H-15$)⁺. УФ-спектр: λ_{max} 238 (13400).

1,2-О-Изопропилиден-5,3-ди-О-бензоил-4-бензоилоксиметил- α -D-ксилофуранозу (IX) получали аналогично соединению (II) из 5 г (22,7 ммоль) сахара (I) и 9,57 г (68,1 ммоль) бензоилхлорида в присутствии 40 мл пиридина. Выход 11,5 г (95%), R_f 0,51 (A). Масс-спектр (m/z): 533 ($M+H$)⁺, 518 ($M+H-15$)⁺. УФ-спектр: λ_{max} 240 (13900).

1,2-Ди-О-ацетил-3-О-метансульфонил-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил-D-ксилофураноза (V). Раствор 4,10 г (8,10 ммоль) соединения (III) в 60 мл 75% HCOOH нагревали 2 ч при 50°C , упаривали, к остатку добавляли последовательно *n*-бутанол (2 \times 50 мл), толуол (2 \times 50 мл), пиридин (2 \times 50 мл), каждый раз упаривая в вакууме перед последующим добавлением. Остаток растворяли в охлажденной до 0°C смеси 2,28 мл (24,25 ммоль) уксусного ангидрида и 40 мл пиридина, оставляли на 24 ч при 20°C , выливали на 100 г льда. Вещество экстрагировали хлороформом (3 \times 100 мл), экстракт промывали насыщ. раствором NaHCO_3 (3 \times 100 мл), водой (3 \times 50 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали в вакууме. Выход 4,20 г (89%), R_f 0,19 (A), 0,43 (B). Масс-спектр (m/z): 551 ($M+H$)⁺, 492 ($M+H-59$)⁺. УФ-спектр: λ_{max} 239 (ϵ 13400).

1,2-Ди-О-ацетил-5,3-ди-О-бензоил-4-бензоилоксиметил-D-ксилофуранозу (XI) получали по методике, описанной для (V), из 11,18 г (22,7 ммоль) (IX) и 6,02 г (59,02 ммоль) As_2O в присутствии 50 мл пиридина при 20°C за 2 ч. Выход 12,78 г (97,7%), R_f 0,36 (A). Масс-спектр (m/z): 577 ($M+H$)⁺, 518 ($M+H-59$)⁺. УФ-спектр: λ_{max} 240 (13700).

9-(2-О-Ацетил-3-О-метансульфонил-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил- β -D-рибофуранозил)- N^6 -бензоиладенин (IVa). К раствору 2,27 г (4,12 ммоль) соединения (V) в 30 мл дихлорэтана добавляли раствор 2,1 г (5,50 ммоль) сильного производного N^6 -бензоиладенина (полученного из 1,31 г N^6 -бензоиладенина) в 40 мл дихлорэтана и раствор 3,9 г (15 ммоль) SnCl_4 в 20 мл дихлорэтана. Смесь кипятили 2 ч, охлаждали, выливали в 500 мл насыщ. раствора NaHCO_3 , содержащего 100 мл хлороформа, и фильтровали через слой Super Cele Hyflo (Gee Lawson Chemicals, Англия). Хлороформный раствор отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали до объема 7 мл и наносили на колонку с силикагелем

(2,5×27 см). Вещество элюировали хлороформом (1,3 л), соответствующие фракции объединяли, упаривали. Выход 2,11 г (71%) (пена), R_f 0,10 (А), 0,38 (Б). Масс-спектр (m/z): 730 ($M+H$)⁺, УФ-спектр: λ_{\max} 281 (22300), 235 (10100).

9-(2-О-Ацетил-5,3-ди-О-бензоил-4-бензоилоксиметил-β-D-ксилофуранозил)-N⁶-бензоиладенин (XIIa) получали аналогично нуклеозиду (VIa) из 4 г (6,94 ммоль) сахара (XI) и 2,92 г (7,63 ммоль) триметилсилильного производного N⁶-бензоиладенина (полученного из 1,82 г N⁶-бензоиладенина) в 100 мл дихлорэтана в присутствии 5,41 г (20,83 ммоль) SnCl₄. Выход 4,93 г (86%), т. пл. 120° С, R_f 0,13 (А), 0,5 (Б). Масс-спектр (m/z): 757 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{\max} 280 (21200), 235 (10100).

9(7)-(2-О-Ацетил-3-О-метансульфонил-4-бензоилоксиметил-5-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)-N²-пальмитойлгуанин (VIб). К суспензии 4,49 г (11,56 ммоль) N²-пальмитойлгуанина в 80 мл гексаметилдисилазана добавили 20 мл триметилхлорсилана и смесь кипятили с обратным холодильником до полного растворения осадка. Растворитель упаривали, к остатку в 40 мл дихлорэтана добавляли раствор 5,3 г (9,63 ммоль) соединения (V) в 40 мл дихлорэтана и раствор 2,99 г (13,49 ммоль) триметилсилилтрифторметансульфоната. Смесь нагревали 3 ч при 50° С, охлаждали, разбавляли с 200 мл хлороформа, промывали насыщ. раствором NaHCO₃, фильтровали через Super Cell Hyflo, сушили Na₂SO₄, упаривали досуха. Остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа, наносили на колонку с силикагелем (2,5×20 см) в гексане. Элюировали смесью хлороформ—гексан (1 : 1; 0,5 л), хлороформом (1,5 л) и системой Б (0,3 л). Фракции, содержащие индивидуальные соединения, упарили. В порядке выхода с колонки получали N⁷-изомер (VIб): 1,93 г (22,7%), R_f 0,35 (В). Масс-спектр (m/z): 880 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{\max} 236 (17500), 284 (3500). Далее был элюирован N⁹-изомер (VIб): 4,91 г (58%), R_f 0,28 (В). Масс-спектр (m/z): 880 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{\max} 237 (15700), 250 (8400), 284 (3000).

9(7)-(2-О-Ацетил-5,3-ди-О-бензоил-4-бензоилоксиметил-β-D-ксилофуранозил)-N²-пальмитойлгуанин (XIIб) получали аналогично соединению (VIб) из 5 г (8,68 ммоль) сахара (XI) и 3,71 г (9,54 ммоль) N²-пальмитойлгуанина в 120 мл ацетонитрила в присутствии 2,3 г (10,4 ммоль) триметилсилилового эфира трифторметансульфокислоты. Продукты реакции хроматографировали на силикагеле (200 мл), элюируя хлороформом (2000 мл), затем смесью хлороформ—этанол 50 : 1 (500 мл). Фракции, содержащие индивидуальные соединения, упаривали. В порядке выхода с колонки получали N⁷-изомер (XIIб): 1,71 г (22%), R_f 0,53 (В). Масс-спектр (m/z): 907 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{\max} 234 (17400), 286 (3100). Далее был элюирован N⁹-изомер (XIIб): 3 г (38%), R_f 0,42 (В). Масс-спектр (m/z): 907 ($M+H$). УФ-спектр: λ_{\max} 234 (16200), 253 (8700), 281 (2900).

9-(2-О-Метансульфонил-5,3-ди-О-бензоил-4-бензоилоксиметил-β-D-ксилофуранозил)-N⁶-бензоиладенин (XIVa) и -N²-пальмитойлгуанин (XIVб). К растворам 2,38 ммоль нуклеозидов (XIIa) или N²- (XIIб) в тетрагидрофуране при -10° С добавляли 10 мл метанола, насыщенного при 0° С аммиаком, и выдерживали 24 ч при -2° С. Затем реакционную массу упаривали досуха, остаток соупаривали с пиридином (2×50 мл), растворяли в 50 мл пиридина, охлаждали до -5° С, добавляли при перемешивании 0,37 мл (4,76 ммоль) MsCl и оставляли на 8 ч при 0° С. После окончания реакции (контроль по ТСХ в системе В) в реакционную массу добавляли 1 мл воды, упаривали, соупаривали с толуолом (2×30 мл), остаток растворяли в 50 мл хлороформа, экстрагировали водой (3×50 мл), органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄, упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (70 мл), элюируя продукт хлороформом (500 мл); соответствующие фракции объединяли, упаривали в вакууме. Для (XIVa) выход 1,65 г (88%), R_f 0,16 (А), 0,44 (Б). Масс-спектр (m/z): 792 ($M+H$)⁺.

УФ-спектр: λ_{\max} 281 (20300). Для N⁹-(XIVб) выход 1,69 г (75%), R_f 0,21 (Б). Масс-спектр (m/z): 943 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: λ_{\max} 252 (8300), 283 (3100).

9-(4-Гидроксиметил-2,3-ангидро-β-D-рибофуранозил)аденин (VIIIa) и 9-(4-гидроксиметил-2,3-ангидро-β-D-рибофуранозил)гуанин (VIIIб). К раствору 1 ммоль нуклеозидов (VIa) или N⁹-(VIб) в 30 мл этанола добавляли 40 мл 25 % раствора NH₄OH и оставляли при 20° С на 36 ч. В случае (VIIIa) остаток после упаривания растворителя кристаллизовали из 5 мл этанола, сушили над P₂O₅. В случае (VIIIб) осадок, выпавший из реакционной массы, фильтровали, сушили над P₂O₅. Для (VIIIa) выход 0,22 г (81,3%). Т. пл. 210° С, R_f 0,5 (Д). Масс-спектр (m/z): 280 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: pH 7, λ_{\max} 261 (14600), pH 2, λ_{\max} 256 (19700). Для (VIIIб) выход 0,18 г (62%). Т. пл. > 300° С, R_f 0,4 (Д). Масс-спектр (m/z): 296 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: pH 7, λ_{\max} 252 (12900), 274 (плечо) (8300), pH 2, λ_{\max} 256 (10700), 283 (плечо) (7500).

9-(4-Гидроксиметил-2,3-ангидро-β-D-лихсофуранозил)аденин (XVIa) и 9-(4-гидроксиметил-2,3-ангидро-β-D-лихсофуранозил)гуанин (XVIб) получали по методикам, описанным для синтеза рибо-эпоксидов (VIIIa, б) из 1,5 ммоль (XIVa) и (XIVб). Для (XVIa) выход 0,22 г (53%). Т. пл. 279° С (из спирта), R_f 0,44 (Д). Масс-спектр (m/z): 280 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: pH 7, λ_{\max} 259 (15100), pH 2, λ_{\max} 257 (19700). Для (XVIб) выход 0,30 г (69%). Т. пл. > 300° С, R_f 0,38 (Д). Масс-спектр (m/z): 296 ($M+H$)⁺. УФ-спектр: pH 7, λ_{\max} 253 (14900), 273 (плечо) (8300), pH 2, λ_{\max} 256 (10700), 268 (плечо) (7500).

Финансирование работы осуществлялось по программам «Борьба с наиболее распространенными болезнями; СПИД» (грант 306 и 351) и «Российский фонд фундаментальных исследований» (грант 93-04-20542).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prisbe E. J., Maag H., Verheyden J. P. H.//Amer. Cancer Society Nat. Meeting, Division of Carbohydrate Chemistry, April 14—19, 1991, Atlanta GA.
2. Youssefyeh R. D., Verheyden J. P. H., Moffatt J. G.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 8. P. 1301—1309.
3. Jones G. H., Tahiquehi M. J., Tedd D. A., Moffatt J. G.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 8. P. 1301—1317.
4. Ohnui H. A., Nishirani T. O., Waga T., Meguro H.//Nucl. Acids Res. Symp. Ser. 1991. V. 25. № 10. P. 1—2.
5. Rosenthal A., Ratcliffe M.//Carbohydr. Res. 1977. V. 54. № 1. P. 61—73.
6. Yang C. O., Wu H. J., Wolker K. A. M.//Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 1. P. 37—40.
7. Yang C. O., Kurz W., Verheyden J. P. H., Wolker K. A. M.//Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 1. P. 41—44.
8. Maag H., Rydzewski R. M., McRoberts M. J., Verheyden J. P. H.//J. Med. Chem. 1992. V. 35. № 8. P. 1440—1451.
9. Hrbabecsky H., Dockal J., Holy A.//Collect. Czech. Chem. Commun. 1993. V. 58. № 1. P. 241—243.
10. Maag H., Rydzewski R. M.//J. Org. Chem. 1992. V. 57. № 22. P. 5823—5831.
11. Tiwari K. N., Montgomery J. A., Secrist III J. A.//Nucleosides and Nucleotides. 1993. V. 12. № 8. P. 841—846.
12. Kravetsky A. A., Kukhanova M. K., Atrazhev A. M., Dyatkina N. B., Papchikhin A. V., Chidgevadze Z. G., Beabekashvili R. Sh.//Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 3. P. 613—617.
13. Чиджавадзе З. Г., Библишвили Р. Ш., Атражев А. М., Тарусова Н. Б., Дяткина Н. Б., Куханова М. К., Панчихин А. В., Краевский А. А.//Молекуляр. биология. 1989. Т. 23. № 8. С. 1732—1742.
14. Гурская Г. В., Бочкарев А. В., Жданов А. С., Панчихин А. В., Краевский А. А.//Докл. АН СССР. 1991. Т. 25. № 4. С. 481—491.
15. Gurskaya G. V., Bochkarev A. V., Zhdanov A. S., Papchikhin A. V., Kravetsky A. A.//FEBS Lett. 1990. V. 256. № 1. P. 63—66.
16. Гурская Г. В., Бочкарев А. В., Жданов А. С., Панчихин А. В., Краевский А. А.//Докл. АН СССР. 1990. Т. 316. № 12. С. 1401—1405.
17. Lee W. W., Benitzer A., Goodman L., Baker R. R.//J. Amer. Chem. Soc. 1960. V. 82. № 10. P. 2648—2649.

18. Reist E. J., Benitzer A., Goodman L., Baker R. R., Lee W. W.//J. Org. Chem. 1962. V. 27. № 9. P. 3274—3279.
19. Kazuro H., Masahara Y., Tetsuya K.//Bull. Chem. Soc. Jap. 1970. V. 43. № 12. P. 3922—3924.
20. Samano M. C., Robins M. J.//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 18. P. 2329—2332.
21. Reist E. J., Batusra W. J., Calrins D. F., Goodman L.//J. Org. Chem. 1965. V. 30. № 10. P. 3401—3403.
22. Lichtenthaler F. W., Kitahara K., Strobel K.//Synthesis. 1974. № 12. P. 860—862.
23. Martinez A. P., Calrins D. F., Reist E. J., Lee W. W., Goodman L.//J. Heterocycl. Chem. 1970. V. 7. № 3. P. 713—714.
24. Mengel R., Weidner H.//Chem. Ber. 1976. B. 109. № 4. S. 1395—1406.
25. Mengel R., Weidner H.//Chem. Ber. 1976. B. 109. № 2. S. 433—443.
26. Mengel R., Weidner H.//Angew. Chem. 1977. V. 89. № 5. P. 328—333.
27. Miyai K., Robins R. K., Tolman R. L.//J. Med. Chem. 1972. V. 15. № 10. P. 1092—1095.
28. Webb T. R., Mitsuya H., Broder S.//J. Med. Chem. 1988. V. 31. № 7. P. 1475—1479.
29. Kvasyuk E. J., Mikhailopulo J. A.//J. Med. Chem. 1991. V. 34. № 7. P. 2195—2202.
30. Anderson C. D., Goodman L., Baker R. R.//J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. № 15. P. 3967—3974.
31. Ахрем А. А., Зайцева Г. В., Калининко Е. Н., Михайлопуло И. А.//Биоорган. химия. 1976. Т. 2. № 10. С. 1325—1337.
32. Reist E. J., Calrins D. F., Goodman L.//J. Org. Chem. 1967. V. 32. № 8. P. 2538—2541.
33. Benitzer A., Grews O. R., Goodman L.//J. Org. Chem. 1960. V. 25. № 11. P. 1946—1950.
34. Robins M. J., Fouron Y., Mengel R.//J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 11. P. 1564—1570.
35. Mattocks A. R.//J. Chem. Soc. 1964. V. 23. P. 4840—4844.
36. Mansuri M. M., Starrett J. E., Wos J. A., Tortolani D. R., Martin J. C.//J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 20. P. 4780—4785.
37. Mengel R., Muhs S.//Nucl. Acids Res. Spec. Publ. 1975. V. 1. № 1. P. 41—44.
38. Russell A. F., Greenberg S., Moffatt J. G.//J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 12. P. 4025—4030.
39. Mengel R., Muhs S.//Chem. Ber. 1979. B. 112. № 2. S. 625—639.
40. Robins M. J., Mengel R., Jones R. A., Fouron J.//J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 98. № 25. P. 8204—8213.
41. Robins M. J., Zon R., Hansske F., Tyrrell D. J.//Nucleosides and Nucleotides. 1989. V. 8. № 5&6. P. 725—741.
42. Hansske F., Robins M. J.//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 36. P. 4295—4298.
43. Robins M. J., Fouron J., Mengel R.//J. Org. Chem. 1974. V. 39. № 11. P. 1564—1570.
44. Norman D. G., Reese C. B.//Synthesis. 1983. V. 4. № 4. P. 304—306.
45. Mengel R., Muhs S.//J. Liebigs. Ann. Chem. 1974. № 10. P. 1585—1596.
46. Лукевиц Э. А., Заболоцкая А. Е. Силильный метод синтеза нуклеозидов. Рига: Зинатне, 1985. С. 440.
47. Leland D. L., Kotick M. P., Verheyden J. P. N.//Carbohydr. Res. 1974. V. 38. № 6. P. 9—11.
48. Youssefyeh R. D., Verheyden J. P. H., Moffatt J. G.//J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 8. P. 1301—1309.
49. Vorbuggen H., Benua B.//Chem. Ber. 1981. B. 114. № 4. S. 1234—1255.
50. Vorbuggen H., Krolkiewicz K.//Angew. Chem. Int. Ed. 1975. V. 14. № 6. P. 421—423.
51. Панчихин А. В., Пурьизин П. П., Ажаев А. М., Краевский А. А., Библашвили П. Ш.//Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 10. С. 1367—1379.
52. Rosowsky A., Lazarus H., Yamashita A.//J. Med. Chem. 1976. V. 19. № 11. P. 1265—1269.
53. Ness R. K.//Synthetic Procedure in Nucleic Acid Chemistry. V. 1./Eds W. W. Zorbach, R. S. Tirson. New York, London, Sydney, Toronto: John Willey & Sons, 1968. P. 184—187.
54. Furukara Y.//Chem. Pharm. Bull. 1968. V. 16. № 6. P. 1076—1080.

Поступила в редакцию
25.X.1993

После доработки
10.V.1994

S. A. Surzhykov

4'-C-SUBSTITUTED NUCLEOSIDES.
II. SYNTHESIS OF 4'-HYDROXYMETHYL-2',3'-ANHYDRORIBO-
AND -2',3'-ANHYDROLYXONUCLEOSIDES

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

Key words: 4'-hydroxymethyl-2',3'-anhydroribonucleoside, 4'-hydroxymethyl-2',3'-anhydrolyxonucleoside, epoxidation.

A general synthetic method for 4'-hydroxymethyl-2',3'-anhydronucleosides from 1,2-O-isopropylidene-4-hydroxymethyl- α -D-xylofuranose is described. The condensation of 1,2-di-O-acetyl-3-O-methanesulphonyl-4-benzoyloxymethyl-5-O-benzoyl-D-xylofuranose with trimethylsilyl derivatives of N⁶-benzoyladenine and N²-palmitoylguanine in the presence of stannic chloride resulted in the corresponding nucleosides. After their treatment with NH₄OH — EtOH, corresponding 2',3'-riboanhydronucleosides were isolated. Condensation of 1,2-di-O-acetyl-3-O-benzoyl-4-benzoyloxymethyl-5-O-benzoyl-D-xylofuranose with trimethylsilyl derivatives of purines followed by selective deacetylation led to the nucleosides with free 2'-OH group. Their 2'-O-mesylation and epoxidizing closure resulted in the isolation of 2',3'-anhydrolyxonucleosides with 38—44% yields. All the compounds synthesized did not inhibit HIV-1 reproduction in human H9 and PBL cell cultures nor HSV-2 and HCMV reproduction in vero cells up to 100 μ M concentrations.

Address for correspondence: Institute of Molecular Biology, Vavilova str., 32, 117984 Moscow.