



УДК 577.113.3

© 1994 К. В. Антонов, А. М. Карнейский, А. И. Мирошников

РАДИКАЛЬНОЕ ДЕЗОКСИГЕНИРОВАНИЕ  
ДИНУКЛЕОЗИДТИОКАРБОНАТОВИнститут биоорганической химии им. М. М. Шемякина и  
Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

Ключевые слова: дезоксигенирование, дидезоксинуклеозиды, динуклеозидтиокарбонаты, фенилсилан.

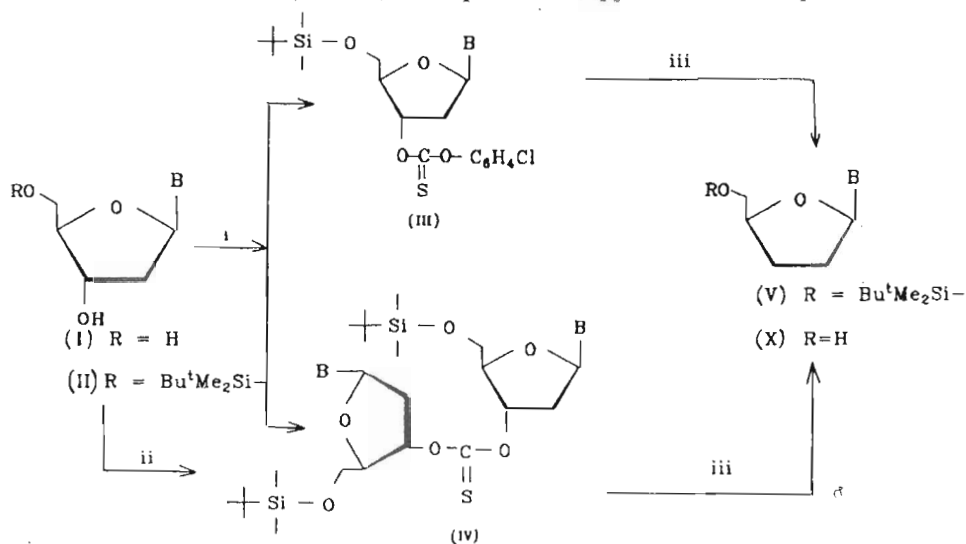
Описан синтез серии динуклеозидтиокарбонатов и показана возможность их использования в качестве субстратов реакции радикального дезоксигенирования. Предложен новый метод синтеза дидезокси- и 2'-дезоксинуклеозидов.

В последнее время повышенный интерес к дидезоксинуклеозидам связан с высокой анти-ВИЧ-активностью, присущей этим соединениям (ddI, ddC) [1, 2]. Поскольку большинство способов получения 2',3'-дидезоксинуклеозидов основано на дезоксигенировании углеводного остатка в нуклеозидах, предпринимаются попытки совершенствования этих методов с целью создания приемлемой технологии. Наиболее успешно развивается метод радикального дезоксигенирования, основанный на «радиофильных» свойствах тиокарбонильной группы. В качестве субстратов используется большое разнообразие тиокарбонильных соединений: тиобензоаты, ксантаты, тиокарбонаты, тиокарбонилимидазолиды [3—14]. Для радикального восстановления применяется, как правило, трибутилоловогидрид. Однако определенные препаративные трудности и токсичность этого реагента заставляют искать ему эффективную замену. В качестве альтернативных реагентов были недавно предложены кремнийорганические соединения. В частности, Бартон и сотр. успешно использовали фенил- и дифенилсиланы для дезоксигенирования различных фенилтиокарбонатов и ксантатов ряда спиртов [15—17].

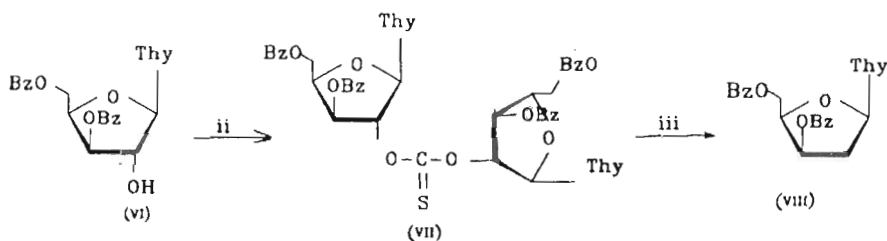
Первоначально мы изучали возможность применения этих реагентов в ряду нуклеозидов. В качестве моделей были использованы тимидин, 2'-дезоксаденозин (соответственно Ia, б) и 3',5'-ди-О-бензоилксилофуранозилтимин (VI), как модель, содержащая 2'-ОН-группу, и потенциальный доступный синтон в синтезе азидотимидина (AZT) (см. [14]). Исходными веществами служили легкодоступные 5'-О-бензоильные производные соединений (Ia, б), однако их реакция с *n*-хлорфенилтиохлорформиадом в стандартных условиях (MeCN/DMAP) проходила медленно и приводила к трудноразделяемому смеси. Мы связываем это с плохой растворимостью 5'-О-бензоатов в ацетонитриле. Переход к 5'-О-*трет*-бутилдиметилсилильным производным (IIa, б) решает проблему растворимости, тем не менее их ацилирование *n*-хлорфенилтиохлорформиадом в ацетонитриле хотя и протекает быстрее, но приводит к смеси двух основных продуктов (в соотношении

Список сокращений: DMAP — диметиламинопиридин, TBDMS — *трет*-бутилдиметилсилил, AIBN — азиобутиронитрил.

2 : 1 в случае IIa). Помимо преобладающего 5'-O-TBDMS-3'-O-(*n*-хлорфенокси-тиокарбонил) тимидина (IIIa) было выделено соединение, в спектре ПМР которого отсутствовали сигналы протонов фенильного ядра, однако хим. сдвиг протона в 3'-положении показывал, что дезоксирибозный фрагмент ацилирован.



B: a = Thy; b = Ade



i) ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC(S)Cl, DMAP/MeCN

ii) CCl<sub>4</sub>, DMAP/MeCN

iii) PhSiH<sub>3</sub>, Bz<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Из <sup>13</sup>C-ЯМР и масс-спектров однозначно следовало, что полученное вещество является динуклеозидтиокарбонатом (IVa). По-видимому, имеет место переэтерификация образующегося тиокарбоната (IIIa) второй молекулой нуклеозида. Косвенным подтверждением возможной переэтерификации служит тот факт, что при кристаллизации производного (IIIa) из метанола в присутствии следов DMAP образуется заметное количество 3'-O-метокситиокарбонил-5'-O-TBDMS-тимидина. Аналогичный побочный процесс (димеризация) протекает и в случае производного дезоксиаденозина (IIб). Образование подобных димеров отмечалось в работе Робинса и сотр. [18] на примере ацилирования нуклеозидов фенилтиохлорформиаом. Динуклеозидтиокарбонаты были получены встречным синтезом при обработке растворов 5'-защищенных нуклеозидов (IIa, б) тиофосгеном в ацетонитриле в присутствии DMAP (см. табл. 1).

Таблица 1

## Реакция получения динуклеозидтиокарбонатов (IVa, б) и (VII)

Исходное соединение	Динуклеозидтиокарбонат	Эквивалент $\text{CSCl}_2$	Температура, °C	Время реакции, ч	Выход, %	FAB — MS $M^+$
(IIa)	(IVa)	0,75	40—50	5	75	755
(IIб)	(IVб)	1,0	50—60	7	70	773
(VI)	(VII)	0,5	25	0,5	90	975

Таблица 2

## Дезоксигенирование тиокарбонатов нуклеозидов (III, IV, VII) фенилсиланом (см. «Экспер. часть»)

Исходное соединение	Растворитель	Выход, %		Время реакции, ч
		Va, б (VIII) *	IIa, б (VI) *	
(IIIa)	Толуол	80	—	6
(IVa)	»	85	10	20
	Диоксан	75	22	3
(IVб)	Толуол	75	8	25
	Диоксан	54	36	4
(VII)	Толуол	70	25	25
	Диоксан	45	39	3

\* Для исходного (VII).

Реакция дибензоата (VI) с тиофосгеном протекает гладко и практически мгновенно, в то время как соединение (IIa) реагирует медленно, а (IIб) — только при нагревании. Во всех случаях наблюдалось присутствие небольшой (до 10%) примеси динуклеозидкарбонатов (ИК- и масс-спектры). Образование подобного побочного продукта отмечалось и ранее [19].

Реакция *n*-хлорфенилтиокарбоната (IIIa) с фенилсиланом в толуоле в присутствии перекиси бензоила ( $\text{Bz}_2\text{O}_2$ ) с хорошим выходом приводит к 5'-O-TBDMS-3'-дезокситимидину.

Известно, что восстановление циклического 2',3'-O-тиокарбоната трибутилового гидридом приводит к смеси 2'- и 3'-монодезоксипроизводных [4]. Можно было ожидать, что восстановление динуклеозидтиокарбонатов (ациклический аналог) будет приводить к эквимольной смеси продуктов дезоксигенирования (2',3'-дидезокси- в случае (IVa, б) или 2'-дезоксинуклеозиды в случае (VII)) и дезацилирования (исходные соединения (IIa, б) и (VI) соответственно). Однако мы обнаружили, что при восстановлении производных (IVa, б) и (VII) преобладающими продуктами реакции являются соответствующие дидезоксипроизводные (Va, б) или 2'-дезоксидеокси-3',5'-ди-O-бензоат (VIII).

Реакцию с фенилсиланом проводили в кипящем толуоле или диоксане при иницировании реакции  $\text{Bz}_2\text{O}_2$  или 2,2'-азо-бисизобутиронитрилом (AIBN). Восстановление динуклеозидтиокарбонатов (IV) и (VII) проходит заметно медленнее, чем хлорфе-

ниптиокарбоната (IIIa). Следует отметить, что во всех случаях проведение реакции в полярном растворителе (диоксан) повышает ее скорость, но снижает селективность. Условия реакции и выходы основных продуктов приведены в табл. 2.

Преобладание продуктов дезоксигенирования, возможно, объясняется тем, что механизм реакции отличается от механизма реакции восстановления циклического 2',3'-тиокарбоната, который предполагает образование промежуточного (S-фенилсилил)тиокарбоната монодезоксинуклеозида и последующее его дезацилирование. Возможно, имеет место процесс одновременного гомолиза связей C3'—O или C2'—O в обоих нуклеозидных остатках молекулы промежуточного динуклеозидкарбена (в ациклическом аналоге карбена, который, как предполагают, может образовываться из 2',3'-O-тиокарбоната нуклеозида при его нагревании в триалкилфосфите [20]).

Строение соединений (Va, б) и (VII) подтверждается <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C- ЯМР-спектрами.

Деблокирование производных (Va, б) трибутиламмонийфторидом [19] приводит к дидезоксинуклеозидам (Ха, б), охарактеризованным спектрально и сравнением (*R<sub>f</sub>* и т. пл.) с заведомыми образцами.

Таким образом, полученные динуклеозидтиокарбонаты могут служить удобными субстратами радикального дезоксигенирования.

### Экспериментальная часть

Все температуры плавления даны без исправлений. Индивидуальность полученных соединений и ход реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) в системе хлороформ — метанол, 95 : 5.

Масс-спектры FАВ получены на приборе MS-50TC (Cratos, Великобритания). Спектры ЯМР измерены на приборах Bruker WM-500 (500 МГц) с использованием CDCl<sub>3</sub> в качестве растворителя. Хим. сдвиги приведены в миллионных долях относительно тетраметилсилана, КССВ — в герцах ВЭЖХ проведена на хроматографе Waters 501 с использованием колонки (0,4 × 25 см) сорбентом Ultrasphere ODS-5 cm при элюировании 80% ацетонитрилом в воде со скоростью 1 мл/мин. Фенилсилан получали по методике [21]. 3',5'-Ди-О-бензоилсилофуранозилтимин (VI) и заведомый 1-(2'-дезоксиг-3',5'-ди-О-бензоил-D-трео-пентафуранозил)тимин (VIII) любезно предоставлены С. А. Румянцевой (НПО «Биотехнология»).

### Общая методика получения динуклеозидтиокарбонатов

К раствору нуклеозида (0,2—0,5 моль) и DMAP (0,24—0,6 моль) в сухом (перегнанном над СаН<sub>2</sub>) ацетонитриле добавляли по каплям раствор тиофосгена в ацетонитриле (см. табл. 1). Ход реакции контролировали ТСХ. По окончании реакции раствор разбавляли хлороформом, промывали 2% HCl, водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали.

Ди(5'-О-трет-бутилдиметилсилилтиимидил-3')тиокарбонат (IVa) получали кристаллизацией из метанола; т. пл. 226—228° С; *R<sub>f</sub>* 0,54; RT 26 мин. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,15 (с, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,95 (с, 9H, Bu<sup>т</sup>); 1,95 (с, 3H, C5—CH<sub>3</sub>); 2,1—2,2 (ддд, 1H, J<sub>2'a,3'</sub> 6, J<sub>2'a,1'</sub> 9,5, J<sub>2'a,2'b</sub> 14, H2' a); 2,6 (м, 1H, J<sub>2'b,3'</sub> 6, J<sub>2'b,1'</sub> 5, H2' b); 3,96 (дд, 1H, J<sub>3'b,4'</sub> 1,5, J<sub>3'b,5'a</sub> 11,5, H5' b); 4,04 (дд, 1H, J<sub>5'a,4'</sub> 1,5, J<sub>5'a,5'b</sub> 11,5, H5' a); 4,27 (м, 1H, H4'); 5,67 (м, 1H, J<sub>3',2'a</sub> = J<sub>3',2'b</sub> 6, H3'); 6,48 (дд, 1H, J<sub>1',2'b</sub> 5, J<sub>1',2'a</sub> 9,5, H1'); 7,55 (с, 1H, H6); 10,15 (с, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-ЯМР: -5,4 (Si—CH<sub>3</sub>); 12,6 (C5—CH<sub>3</sub>); 18,3 (—C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25,9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 37,9 (C2'); 64,2 (C5'); 84,1; 84,7; 85,04 (C1', C3', C4'); 111,48; 134,89; 150,76; 164,3 (C2, C4, C5, C6); 193,7 (C=S).

Ди(5'-О-трет-бутилдиметилсилиладенозил-3')тиокарбонат (IVб) получали после хроматографии на силикагеле при элюировании ступенчатым градиентом метанола в хлороформе (0—10%); *R<sub>f</sub>* 0,3; RT 12 мин. Т. пл. 167—170° С (из

метанола). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0,16 (с, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,9 (с, 9H, Bu<sup>1</sup>); 2,75—2,85 (м, 2H, H2'a, 2'b); 4,0 (м, 2H, H5'a, 5'b); 4,42 (м, 1H, H4'); 5,85 (м, 1H, J<sub>3',2'a</sub> = J<sub>3',2'b</sub> = 5, H3'); 6,1 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 6,57 (дд, 1H, J<sub>1',2'b</sub> 8,5, J<sub>1',2'a</sub> 6, H1'); 8,2 (с, 1H, H8); 8,4 (с, 1H, H2). <sup>13</sup>C-ЯМР: -5,37, -5,51 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18,38 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 25,93 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 38,97 (C2'); 63,82 (C5'); 84,07; 84,27; 85,14 (C1', C3', C4'); 119,73; 138,52; 149,68; 152,91; 155,4 (C2, C4, C5, C6, C8); 193,36 (C=S).

*Ди(3',5'-ди-О-бензоилксифуранозилтимин-2'-ил)тиокарбонат (VII)* получали после упаривания реакционной смеси и обработки эфиром. После фильтрования продукт промывали на фильтре эфиром и высушивали. R<sub>f</sub> 0,6; RT 18 мин (60% CH<sub>3</sub>CN в воде). Т. пл. 135—137° С. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1,75 (с, 3H, C5—CH<sub>3</sub>); 4,68 (дд, 1H, J<sub>5'a,4'</sub> 5,5, J<sub>5'a,5'b</sub> 12; H5'a); 4,73 (дд, 1H, J<sub>5'b,4'</sub> 4, J<sub>5'b,5'a</sub> 12; H5'b); 4,84 (дт, 1H, J<sub>4',5'b</sub> = J<sub>4',3'</sub> = 4, J<sub>4',5'a</sub> 5,5; H4'); 5,83 (м, 1H, H2'); 5,99 (дд, 1H, J<sub>3',2'</sub> 2, J<sub>3',4'</sub> = 4, H3'); 6,29 (д, 1H, J<sub>1',2'</sub> 3, H1'); 7,4—7,6 (м, 7H, H6, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,9—8,0 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9,25 (с, 1H, NH).

*Общая методика восстановления динуклеозидтиокарбонатов.* К раствору динуклеозидтиокарбоната в соответствующем растворителе прибавляли 5—8-мольный избыток фенилсилана и кипятили в токе сухого азота с добавлением по порциям перекиси бензоила (1—2 моль) в том же растворителе в течение всей реакции. По окончании реакции (контроль ВЭЖХ) раствор упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя ступенчатым градиентом метанола в хлороформе (0—10%).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitsuya H., Broder S. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 6. P. 1911—1915.
2. Dueholm K. L., Pedersen E. B. // Synthesis. 1992. P. 1—22.
3. Barton D. H. R., McCombie S. W. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1975. № 16. P. 1574—1585.
4. Barton D. H. R., Subramanian R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1977. № 15. P. 1718—1723.
5. Barrett A. G., Barton D. H. R., Bielski R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1979. № 10. P. 2378—2381.
6. Robins M. J., Wilson J. S., Hansske F. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 12. P. 4059—4065.
7. Robins M. J., Hansske F., Low N. H., Park J. L. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 4. P. 367—371.
8. Rasmussen J. R., Slinger C. J., Kordish R. J., Newman-Evans D. D. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 24. P. 4843—4846.
9. Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberny J. Cs. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 28. P. 3991—3994.
10. Lesage M., Chatgillaloglu C., Griller D. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 21. P. 2733—2734.
11. Giese B., Kopping B., Chatgillaloglu C. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 6. P. 681—684.
12. Lesage M., Martinho Simces J. A., Griller D. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. № 19. P. 5413—5414.
13. Ballestri M., Chotgillaloglu C., Clark K. B., Griller D., Giese B., Kopping B. // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 2. P. 678—683.
14. Chen Y., Bauman J. L., Chu Ch. K. // Nucleosides and Nucleotides. 1992. V. 11. № 2—4. P. 693—705.
15. Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberny J. Cs. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 33. P. 4681—4684.
16. Barton D. H. R., Jang D. O., Jaszberny J. Cs. // Synlett. 1991. P. 435—438.
17. Barton D. H. R. // Tetrahedron. 1992. V. 48. P. 2559—2562.
18. Robins M. J., Madej D., Hansske F., Wilson J. S., Gosselin G., Bergogne M.-C., Imbach J.-L., Balzarini J., De Clerq E. // Can. J. Chem. 1988. V. 66. № 5. P. 1258—1262.
19. Carr R. L. K., Donovan T. A., Sharma M. N., Vizine C. D., Wovkulich M. J. // Org. Prep. Proc. Int. 1990. V. 22. № 2. P. 245—253.
20. Corey E. J., Winter R. A. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. № 17. P. 2677—2678.
21. Benkeser R. A., Landesman H., Forter D. J. // J. Amer. Chem. Soc. 1952. V. 74. № 3. P. 648—650.

Поступила в редакцию  
28.V.1993

После доработки  
11.X.1993

*K. V. Antonov, A. M. Karpeisky, A. I. Miroshnikov*

**RADICAL DEOXYGENATION OF THIOCARBONYLDINUCLEOSIDES**

*M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,  
Russian Academy of Sciences, Moscow*

Thiocarbonyldinucleosides were synthesized from the corresponding nucleosides and thiophosgene and used as substrates for radical deoxygenation reaction. A new variant of the Barton — Robins approach to 2'-deoxy and 2',3'-dideoxynucleosides is proposed.