



УДК 547.952/953.057:547.963.32.057

## СИНТЕЗ ЦЕРАМИДФОСФОАЗИДОТИМИДИНА И ЦЕРАМИДФОСФОДИДЕГИДРОДЕЗОКСИТИМИДИНА

© 1997 г. О. В. Осколкова, А. В. Перепелов\*, Д. С. Есипов\*#,  
А. Ю. Замятина, С. Г. Алексеева, В. И. Швец

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, Москва;  
\*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 18.11.96 г. Принята к печати 19.12.96 г.

Синтезированы два новых липофосфонуклеозида: 5'-церамидфосфо-3'-азидо-3'-дезокситимидин и 5'-церамидфосфо-2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин, потенциальные противовирусные агенты. Построение фосфоэфирных связей между первичной гидроксильной группой *рас*-церамида и 5'-ОН-группой соответствующего производного 3'-дезокситимидина проведено Н-фосфонатным и/или фосфиттриэфирным методом. Показано преимущество использования Н-фосфонатного подхода для синтеза церамидфосфо-3'-азидотимидина.

**Ключевые слова:** фосфолипидные пролекарственные формы, церамид, церамидфосфо-2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин, фосфиттриэфирный метод, Н-фосфонатный метод.

Несмотря на успехи биологии и вирусологии в поиске новых типов антиретровирусных препаратов, большинство соединений, рекомендованных для лечения больных СПИДом, относятся к классу 2',3'-дидезоксинуклеозидов, в частности это 3'-азидо-3'-дезокситимидин, 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин, 2',3'-дидезоксицитидин, 2',3'-дидезоксиинозин. Эти нуклеозиды в клетке-мишени фосфорилируются до соответствующих 5'-трифосфатов, которые являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека [1]. При подавлении ВИЧ-инфекции аналогами нуклеозидов отмечают их низкую стабильность в плазме крови (что приводит к необходимости частого введения в организм больших доз с целью поддержания необходимой концентрации), значительную токсичность и малую способность к трансмембранному транспорту внутрь клеток. Повысить эффективность дидезоксинуклеозидов в качестве препаратов для подавления ВИЧ можно, в частности, превращая их в липофильные производные нуклеозидов, в которых *dN* соединены с липидным компонентом через 5'-гидроксильную группу фосфодиэфирной или пирофосфатной связью. В настоящее время синтезировано немало конъюга-

тов дидезоксинуклеозидов такого рода, в качестве гидрофобных групп которых выступали глицеролипиды, холестерин, остатки высших спиртов,  $\alpha$ -токоферол. Практически все эти конъюгаты в опытах *in vitro* имели такой же или лучший индекс селективности в отношении ВИЧ по сравнению с исходными дидезоксинуклеозидами [2–10].

Наиболее перспективны в качестве липофильной части амфифильных конъюгатов фосфолипиды – основные компоненты биологических мембран [2, 3, 8, 10]. Однако сфингофосфолипиды – один из важнейших классов клеточных фосфатидов – до сих пор не рассматривались в этой роли в составе амфифильных конъюгатов дидезоксинуклеозидов.

Мы синтезировали *рас*-эритро-сфинганинсодержащие аналоги двух дидезоксинуклеозидов: 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидина и 3'-азидо-3'-дезокситимидина. Одним из важнейших и наиболее трудным этапом в синтезе сфингофосфолипидов и конъюгатов с их участием из церамида с защищенной вторичной гидроксильной группой является создание фосфодиэфирной структуры. Ранее мы с успехом использовали Н-фосфонатный и фосфиттриэфирный подходы для синтеза различных церамидсодержащих фосфодиэфиров [11], в том числе церамидфосфотимидина [12]. Однако методика, разработанная нами для синтеза церамидсодержащих фосфодиэфиров по Н-фосфонатному методу, предполагала окисление фосфитов до фосфатов молекулярным ионом, что несовместимо с сохранением двойной

Сокращения: AZT – 3'-азидо-3'-дезокситимидин, D4T – 2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин, DDI – 2',3'-дидезоксиинозин, TEA – триэтиламин, PivCl – пивалоилхлорид, THF – тетрагидрофуран, Sph – *рас*-сфинганин, St – стеароил, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

#Автор для переписки (тел.: (095) 939-35-28, e-mail: eds@ecol.msu.ru).

связи в D4T. Действительно, применение иода как окислителя в синтезе гексадецилфосфо-D4T и холестерилфосфо-D4T позволило получить эти соединения с выходами лишь 30 и 4% соответственно [4].

В настоящей работе синтез церамидфосфо-D4T (IX) и церамидфосфо-AZT (X) из исходного рацемического 3-бензоилцерамида (I) был осуществлен с использованием фосфиттриэфирной методологии в условиях, отработанных для синтеза церамидфосфотимидина [12] (схема 1), с применением на стадии окисления *трет*-бутилгидропероксида. Амидофосфит рацемического 3-бензо-

илцерамида (II) вводили в реакцию с D4T или AZT соответственно в присутствии тетразола как мягкого кислотного катализатора. По данным ТСХ, в обоих случаях превращение исходного амидофосфита (II) в фосфиттриэфиры (III) или (IV) протекало количественно в течение 10 мин. Далее фосфиттриэфиры (III) и (IV) окисляли *трет*-бутилгидропероксидом до фосфодиэфиров (V) и (VI), которые без выделения переводили в соответствующие фосфодиэфиры (VII) и (VIII) действием триэтиламина с выходами 96 и 42% (в пересчете на амидофосфит (II)) соответственно.

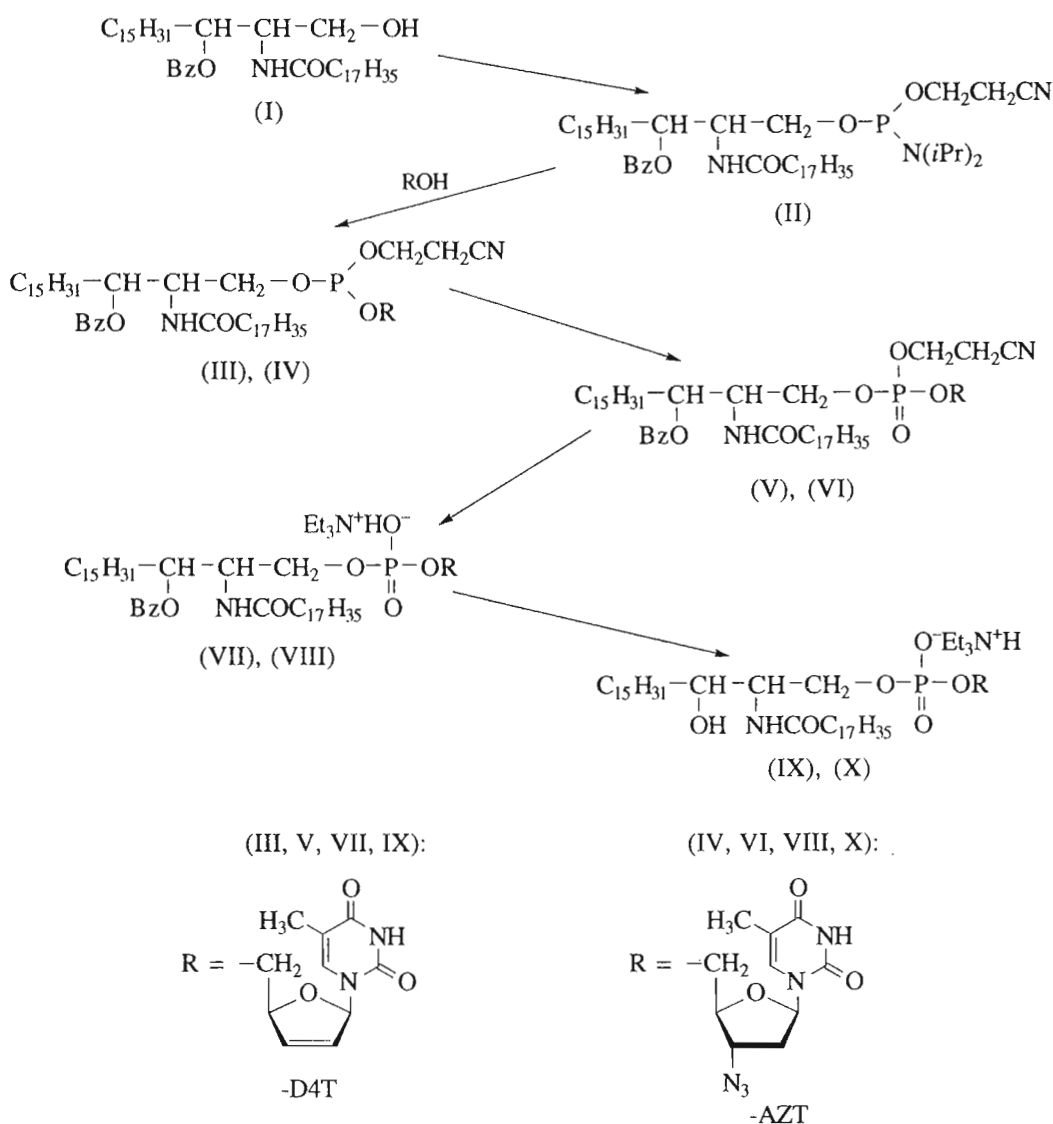


Схема 1

Вероятно, причиной более низкого выхода 3-бензоилцерамидфосфо-AZT (VIII) по сравнению с 3-бензоилцерамидфосфо-D4T (VII) является лабильность азидогруппы в условиях проведе-

ния реакции фосфитилирования азидотимидина [9]. Понижение температуры реакции до  $-10^\circ\text{C}$  существенно не увеличило выход фосфодиэфира (VIII) (47%).

Далее удалением бензоильной защитной группы 0.2 н. раствором метилата натрия в метаноле мы получали фосфодиэфиры (IX) или (X) с выходами, близкими к количественным. Структура и химическая индивидуальность керамидфосфо-D4T (IX) и керамидфосфо-AZT (X), а также их бензоильных предшественников (VII), (VIII) подтверждалась данными  $^1\text{H}$ -,  $^{31}\text{P}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии. Наличие азидогруппы в соединениях (VIII), (X) дополнительно доказывалось присутствием в их ИК-спектрах полосы поглощения при  $2100\text{ см}^{-1}$ .

Широко используется также Н-фосфонатный способ фосфорилирования. Ранее при синтезе амфифильного холестерилфосфата AZT было показано преимущество данного метода по сравнению с амидофосфитным (выход 73% против 9%) [9]. Н-Фосфонатный способ был успешно применен и для получения диалкилфосфатидатов AZT и DDI [8].

В настоящей работе синтез керамидфосфата AZT (VIII) был осуществлен также и с использованием Н-фосфонатного подхода (схема 2) в условиях, разработанных для синтеза 3-бензоилцерамидфосфо-3'-ацетилтимидина [12]. Фосфитирование 5'-гидроксильной группы AZT триэтиламмониевой солью Н-фосфоната рацеми-

ческого *эритро*-3-бензоилцерамида (XI) проводили в пиридине с использованием пивалоилхлорида в качестве конденсирующего реагента. Последующее окисление Н-фосфонодиэфира (XII) раствором иода в водном пиридине позволило получить 3-бензоилцерамидфосфо-AZT (VIII) с общим выходом 98%.

Мы провели также параллельный синтез 3-бензоилцерамидфосфо-AZT (VIII) из Н-фосфоната AZT (XIII) и 3-бензоилцерамида (схема 2). Триэтиламмониевую соль Н-фосфоната (XIII) получали в результате взаимодействия AZT с трис(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропил)фосфатом с последующим гидролизом в триэтиламмоний-бикарбонатном буфере. Фосфитирование первичной гидроксильной группы *rac*-*эритро*-3-бензоилцерамида (I) триэтиламмониевой солью Н-фосфоната AZT (XIII) проводили в пиридине в присутствии пивалоилхлорида. Без выделения Н-фосфонодиэфира (XII) окисляли иодом в водном пиридине с образованием фосфодиэфира (VIII) с общим выходом 90%. Физико-химические характеристики керамидфосфо-AZT (получен по схеме 2) и фосфодиэфира (VIII), синтезированного по схеме 1, совпадали.

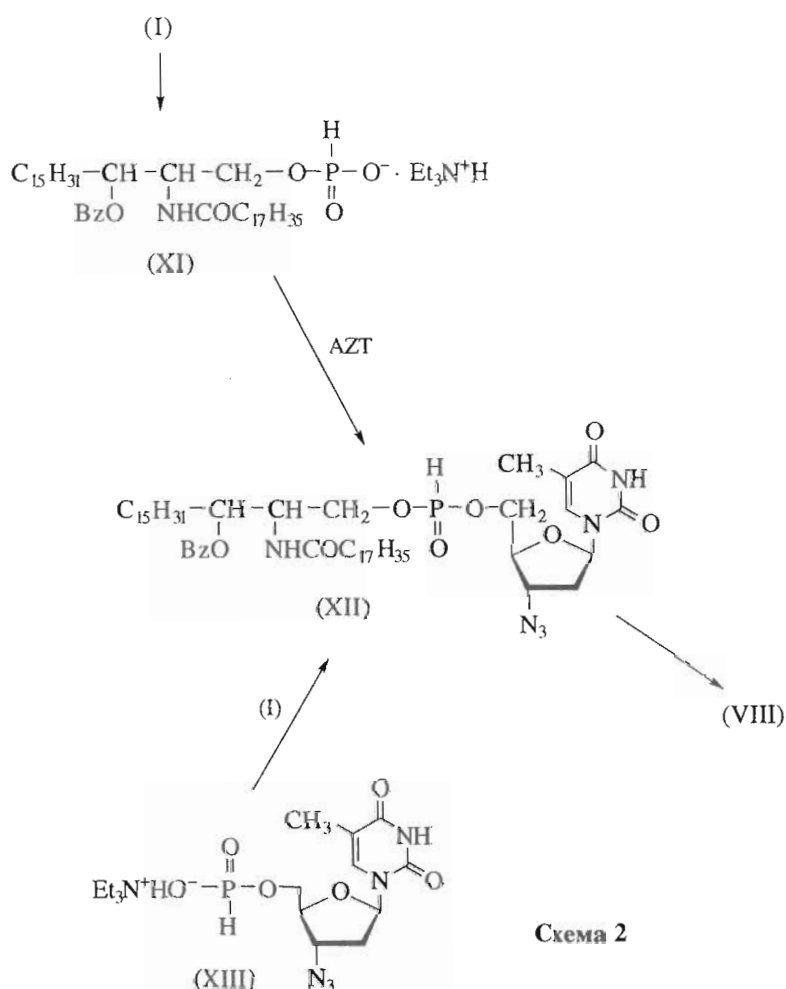


Схема 2

Таким образом, нами получены два новых амфифильных аналога D4T и AZT: церамидфосфо-2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин (IX) и церамидфосфо-3'-дезоксид-3'-азидотимидин (X). Синтез церамидфосфо-D4T осуществлен с высоким выходом фосфиттриэфирным способом. Однако условия этого метода оказались не столь подходящими для фосфитилирования AZT, содержащего достаточно лабильную азидогруппу. Более удачным для синтеза церамидфосфо-AZT нами признан Н-фосфонатный подход.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР-спектры регистрировали на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker MSL-200 (ФРГ):  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектры – с рабочей частотой 200 МГц с гексаметилдисулfoxаном в качестве внутреннего стандарта; спектры  $^{31}\text{P}$ -ЯМР – с рабочей частотой 80 МГц с широкополосным подавлением спин-спинового взаимодействия  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ , сдвиги приведены относительно 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (внешний стандарт);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектры – с рабочей частотой 50.32 МГц с широкополосным гетероядерным подавлением спин-спинового взаимодействия  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . Спектры ЯМР снимали в смеси растворителей  $\text{CDCl}_3$ – $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1 (где не указано особо). Приведены химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) и константы спин-спинового расщепления ( $J$ , Гц). ИК-спектры получены на приборе Shimadzu IR-435 (Япония) в пленке. УФ-спектры записывали на спектрофотометре Beckman DU-6 (Германия). Препаративную колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (230–400 меш, Merck, Германия). ТСХ осуществляли на пластинах Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  (Sigma–Aldrich, США) в системах растворителей: хлороформ–метанол, 10 : 3 (А); хлороформ–метанол–вода, 65 : 25 : 4 (Б); хлороформ–метанол–триэтиламин, 94 : 5 : 1 (В); обнаружение – по поглощению в УФ при 254 нм, нагреванием до 150°C, для фосфорсодержащих соединений – молибденовым реактивом [13].

Ацетонитрил (Lobasol) очищали кипячением и перегонкой над гидридом кальция. Пиридин, триэтиламин перегоняли последовательно над нингидрином, гидроксидом натрия, гидридом кальция. Хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора непосредственно перед использованием. Метанол высушивали кипячением и перегонкой над метилатом магния. THF выдерживали над гидроксидом калия 12 ч, кипятили и перегоняли над алюмогидридом лития. В работе использовали тетразол (Fluka, Швейцария), TPSCl (Fluka, Швейцария), *трет*-бутилгидропероксид (3.7 М в  $\text{CCl}_4$ , Fluka, Швейцария), ионообменную смолу Dowex 50W  $\times$  8 ( $\text{NH}_4^+$ -форма, Aldrich, США). Рацемический *эритро*-3-О-бензоилцерамид с т. пл. 78–80°C получали по модифицирован-

ному методу Шапиро [14]. Амидофосфит и Н-фосфонат 3-бензоилцерамида получали по методу [11], трис(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропил)фосфит и Н-фосфонат AZT (XIII) – по методу [15].

**5'-(3-О-Бензоил-2-*N*-стеароил-гас-сфинганин-1-О-фосфо)-2',3'-дидегидро-3'-дезокситимидин, триэтиламмониевая соль (VII).** Смесь 270 мг (0.30 ммоль) амидофосфита церамида (II) и 76 мг (0.34 ммоль) D4T высушивали упариванием со смесью хлористый метилен–ацетонитрил, 1 : 1 (3  $\times$  5 мл), растворяли в 5 мл хлористого метилена и при перемешивании добавляли 33 мг (0.47 ммоль) 1Н-тетразола в 0.2 мл ацетонитрила. Через 20 мин добавляли 0.16 мл (0.63 ммоль) 3.7 М раствора *трет*-бутилгидропероксида в четыреххлористом углероде и перемешивали 40 мин. Растворители удаляли в вакууме, остаток упаривали с толуолом (2  $\times$  1 мл), растворяли в 6 мл смеси толуол–триэтиламин, 1 : 1. Через 1 ч растворители отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали ступенчатым элюированием смесью хлороформ–метанол от 100 : 5 до 100 : 16. Выход 220 мг (96%),  $R_f$  0.45 (А). УФ (метанол–петролейный эфир, 1 : 1),  $\lambda_{\text{max}}$ : 230, 267 нм.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.82 (т, 6H,  $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 1.0–1.50 (м, 56H,  $\text{CH}_2$  Sph,  $\text{CH}_2$  St), 1.50–1.75 (м, 4H, 4- $\text{CH}_2$  Sph, 3- $\text{CH}_2$  St), 1.86 (с, 3H,  $\text{CH}_3$  D4T), 2.00 (т, 9H, 3CH<sub>2</sub> TEA), 2.18 (т, 2H, 2- $\text{CH}_2$  St), 2.99 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub> TEA), 3.92–4.09 (м, 4H, 1- $\text{CH}_2$  Sph, 5'- $\text{CH}_2$  D4T), 4.39 (м, 1H, 2-CH Sph), 5.72 (м, 1H, 2'-CH D4T), 6.26 (дд, 1H, 3'-CH D4T,  $J_{2,3}$  6.5,  $J_{3,4}$  15.0), 6.93 (м, 1H, 1'-CH D4T), 7.31–7.60 (м, 5H, 3CH Bz, 6-CH D4T, NH Sph), 7.93–8.04 (м, 2H, 2CH Bz), 8.25 (шс, 1H, NH D4T).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 12.65 ( $\text{CH}_3$  D4T), 14.91 ( $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 23.61 (17- $\text{CH}_2$  Sph, 17- $\text{CH}_2$  St), 26.20, 26.67 (5- $\text{CH}_2$  Sph, 3- $\text{CH}_2$  St), 30.65–32.24 ( $\text{CH}_2$  Sph, St), 32.70 (16- $\text{CH}_2$  Sph, 16- $\text{CH}_2$  St), 37.55 (2- $\text{CH}_2$  St), 46.91 (4- $\text{CH}_2$  Sph), 52.65 (2-CH Sph), 65.55 (1-CH Sph), 67.47 (5'- $\text{CH}_2$  D4T), 74.67 (3-CH Sph), 86.47 (4'-CH D4T), 90.74 (1'-CH D4T), 112.17 (5-C D4T), 127.53 (2'-CH D4T), 129.47, 130.64, 131.09, 134.22 (6CH Bz), 234.96 (3'-CH D4T), 137.64 (6-CH D4T), 152.18 (2-C=O D4T, амид), 165.56 (4-C=O D4T, амид), 167.31 (C=O Bz), 175.41 (C=O St, амид).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР: –0.94.

**5'-(3-О-Бензоил-2-*N*-стеароил-гас-сфинганин-1-О-фосфо)-3'-дезоксид-3'-азидотимидин, триэтиламмониевая соль (VIII).** а) Смесь 200 мг (0.22 ммоль) амидофосфита 3-бензоилцерамида (II) и 70 мг (0.25 ммоль) AZT высушивали упариванием со смесью хлористый метилен–ацетонитрил, 1 : 1 (3  $\times$  4 мл), растворяли в 3.5 мл хлористого метилена и при перемешивании при 25°C добавляли раствор 23 мг (0.33 ммоль) 1Н-тетразола в 0.8 мл ацетонитрила. Через 10 мин добавляли 0.13 мл (0.51 ммоль) 3.7 М раствора *трет*-бутилгидропероксида в четыреххлористом углероде. По окончании реакции (30 мин) растворитель удаляли в вакууме, остаток упаривали с толуолом

(2 × 1 мл), растворяли в 6 мл смеси толуол–триэтиламин, 1 : 1. Через 1 ч растворители отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле при ступенчатом элюировании системами растворителей хлороформ–метанол–триэтиламин от 100 : 5 : 1 до 100 : 16 : 1. Выход 109 мг (47%).  $R_f$  0.43 (А). ИК:  $\nu$  2110  $\text{см}^{-1}$ . УФ (метанол–петролейный эфир, 1 : 1),  $\lambda_{\text{max}}$ : 230, 267 нм.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.87 (т, 6H,  $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 1.18–1.50 (м, 54H,  $\text{CH}_2$  Sph,  $\text{CH}_2$  St), 1.50–1.80 (м, 4H, 4- $\text{CH}_2$  Sph, 2- $\text{CH}_2$  St), 1.87 (с, 3H,  $\text{CH}_3$  AZT), 2.00 (т, 9H, 3 $\text{CH}_3$  TEA), 2.21 (м, 2H, 3- $\text{CH}_2$  St), 2.33 (м, 2H, 2'- $\text{CH}_2$  AZT), 2.99 (м, 6H, 3 $\text{CH}_2$  TEA), 3.88–4.10 (м, 5H, 1- $\text{CH}_2$  Sph, 5'- $\text{CH}_2$  AZT, 4'-CH AZT), область 4.20–4.37 перекрыта сигналом воды, 4.44 (м, 2H, 2-CH Sph, 3'-CH AZT), 5.24 (м, 1H, 3-CH Sph), 6.11 (дд, 1H, 1'-CH AZT,  $J_{1',2'a}$  5.0,  $J_{1',2'b}$  6.0), 7.38–7.65 (м, 4H, 3CH Bz, 6-CH AZT), 7.99 (д, 2H, 2CH Bz).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 13.35 ( $\text{CH}_3$  AZT), 15.22 ( $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 24.09 (17- $\text{CH}_2$  Sph, 17- $\text{CH}_2$  St), 26.73 (5- $\text{CH}_2$  Sph, 3- $\text{CH}_2$  St), 27.49 (5- $\text{CH}_2$  Sph, 3- $\text{CH}_2$  St), 30.81–32.47 ( $\text{CH}_2$  Sph, St), 33.40 (16- $\text{CH}_2$  Sph, 16- $\text{CH}_2$  St), 37.96, 38.47 (2'- $\text{CH}_2$  AZT, 2- $\text{CH}_2$  St), 48.12 (4- $\text{CH}_2$  Sph), 53.35 (2-CH Sph), 66.09, 66.66 (1- $\text{CH}_2$  Sph, 5'- $\text{CH}_2$  AZT), 75.32 (3-CH Sph), 84.68 (4'-CH AZT), 86.74 (1'-CH AZT), 112.77 (5-C AZT), 130.01, 131.13, 131.56, 134.84 (6CH Bz), 137.97 (6-CH AZT), 152.45 (2-C=O AZT, амид), 166.31 (4-C=O AZT, амид), 168.04 (C=O Bz), 176.66 (C=O St, амид).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР: –0.75.

б) Смесь 50 мг (0.06 ммоль) Н-фосфоната 3-бензоилцерамида (XI) и 17 мг (0.065 ммоль) AZT высушивали упариванием с пиридином (3 × 2 мл), растворяли в 2 мл пиридина и при перемешивании добавляли 18 мкл (0.11 ммоль)  $\text{PivCl}$ . Через 20 мин добавляли 0.6 мл 0.1 М раствора иода в смеси THF–пиридин–вода (8 : 1 : 1). Через 30 мин избыток иода восстанавливали 10% водным раствором тиосульфата натрия, реакционную массу упаривали, упаривали с толуолом (2 × 2 мл), растворяли в 10 мл хлороформа, промывали водой (3 × 5 мл), водный раствор экстрагировали хлороформом (3 × 5 мл), остаток из объединенных органических экстрактов хроматографировали на силикагеле при ступенчатом элюировании системами хлороформ–метанол от 100 : 5 до 100 : 16. Выход 70 мг (98%).

в) Смесь 28 мг (0.068 ммоль) Н-фосфоната AZT (XIII) и 50 мг (0.075 ммоль) 3-бензоилцерамида (I) высушивали упариванием с пиридином (3 × 2 мл), растворяли в 2 мл пиридина и при перемешивании добавляли 21 мкл (0.169 ммоль)  $\text{PivCl}$ . Через 40 мин добавляли 0.17 мл 0.1 М раствора иода в смеси THF–пиридин–вода (8 : 1 : 1). Далее обрабатывали и хроматографировали по методике “б”. Выход 61 мг (90%).

**5'-(2-N-Стеароил-гас-сфинганин-1-О-фосфо)-3'-дезоксидеидротимидин (IX).** К раство-

ру 89 мг (0.09 ммоль) 3-бензоилцерамидфосфо-3'-дезоксидеидротимидина (VII) в 1.2 мл THF и 1.2 мл метанола прибавляли 2.4 мл 0.2 н. раствора метилата натрия в метаноле. Через 30 мин реакционную массу нейтрализовали ионообменной смолой Dowex 50W × 8 ( $\text{NH}_4^+$ -форма), интенсивно встряхивая в течение 20 мин, смолу отфильтровывали, промывали смесью THF–метанол, 1 : 1 (3 × 2 мл), фильтрат упаривали, хроматографировали на силикагеле при ступенчатом элюировании системами растворителей хлороформ–метанол от 100 : 10 до 100 : 40. Выход 48 мг (60%),  $R_f$  0.63 (Б).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $(\text{CD}_3\text{O})_2\text{SO}-\text{CDCl}_3$ , 3 : 1): 0.84 (т, 6H,  $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 1.15–1.35 (м, 56H,  $\text{CH}_2$  Sph,  $\text{CH}_2$  St), 1.45 (м, 4H, 4- $\text{CH}_2$  Sph, 3- $\text{CH}_2$  St), 1.79 (с, 3H,  $\text{CH}_3$  D4T), 2.07 (м, 2H, 2- $\text{CH}_2$  St), 3.95 (м, 4H, 1- $\text{CH}_2$  Sph, 5'- $\text{CH}_2$  D4T), 4.90 (м, 2H, 2-CH Sph, 4'-CH D4T), 5.90 (м, 1H, 3-CH Sph), 6.40 (м, 1H, 2'-CH D4T), 6.85 (м, 1H, 3'-CH D4T), 6.92 (м, 1H, NH Sph), 7.17 (м, 1H, 1'-CH D4T), 7.42 (м, 1H, 6-CH D4T), 7.55 (с, 1H, NH D4T).

**5'-(2-N-Стеароил-1-О-фосфо)-3'-дезоксидеидротимидин (X).** К раствору 95 мг (0.09 ммоль) 3-бензоилцерамидфосфоазидотимидина (VIII) в 1.2 мл THF и 1.2 мл метанола прибавляли 2.4 мл 0.2 н. раствора метилата натрия в метаноле. Через 20 мин нейтрализовали ионообменной смолой Dowex 50W × 8, отфильтровывали, фильтрат упаривали, дважды упаривали со смесью толуол–хлороформ (1 : 1), хроматографировали на силикагеле при ступенчатом элюировании системами растворителей хлороформ–метанол от 100 : 10 до 100 : 40. Выход 89 мг (97%),  $R_f$  0.61 (Б). ИК:  $\nu$  2110  $\text{см}^{-1}$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ , 2 : 1): 0.87 (т, 6H,  $\text{CH}_3$  Sph,  $\text{CH}_3$  St), 1.93–1.97 (м, 54H,  $\text{CH}_2$  Sph,  $\text{CH}_2$  St), 1.48–1.80 (м, 4H, 4- $\text{CH}_2$  Sph, 2- $\text{CH}_2$  St), 1.95 (д, 3H,  $\text{CH}_3$  AZT), 2.21 (м, 2H, 3- $\text{CH}_2$  St), 2.39 (м, 2H, 2'- $\text{CH}_2$  AZT), 3.58–4.55 (м, 8H, 1- $\text{CH}_2$  Sph, 5'- $\text{CH}_2$  AZT, 4'-CH AZT, 2-CH Sph, 3'-CH AZT, 3-CH Sph), 6.11 (дд, 1H, 1'-CH AZT,  $J_{1',2'a}$  3.0,  $J_{2',2'b}$  7.0), 7.68 (д, 1H, 6-CH AZT,  $J_{6,5-\text{CH}_3}$  1.5),  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3-\text{CD}_3\text{OD}$ , 1 : 1): –0.94.

Авторы глубоко признательны Е.Н. Звонковой (МИТХТ) за ценные замечания при выполнении и написании работы, а также А.В. Цытович (МИТХТ) за любезно предоставленные реактивы.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-09044а) и Государственного комитета РФ по высшему образованию в рамках межвузовской научно-технической программы “Фундаментальные исследования в области химических технологий”.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *De Clercq E.* // *J. Med. Chem.* 1995. V. 38. P. 2491–2517.
2. *Hostetler K.Y., Stuhmiller L.M., Lenting H.B.M., van den Bosch H., Richman D.D.* // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 6112–6117.
3. *Steim J.M., Neto C.C., Sarin P.S., Sun D.K., Sehgal R.K., Turcotte J.G.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990. V. 171. P. 451–457.
4. *Sergheraert C., Peirlot C., Tartar A., Henin Y., Lemaitre M.* // *J. Med. Chem.* 1993. V. 36. P. 826–830.
5. *Balagopala M.I., Ollapally A.P., Lee H.J.* // *Nucleosides Nucleotides.* 1994. V. 13. P. 1843–1853.
6. *Van Wijk G.M.T., Hostetler K.Y., van den Bosch H.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991. V. 1084. P. 307–310.
7. *Van Wijk G.M.T., Hostetler K.Y., Schlame M., van den Bosch H.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 1991. V. 1086. P. 99–105.
8. *Водовозова Е.Л., Павлова Ю.Б., Полушкина М.А., Ржанинова А.А., Гараев М.М., Молотковский Ю.Г.* // *Биоорган. химия.* 1996. Т. 22. С. 451–457.
9. *Pannecouke X., Parmentier G., Schmitt G., Dolle F., Liu B.* // *Tetrahedron.* 1994. V. 50. P. 1173–1178.
10. *Piantadosi C., Marasco C.J., Morris-Natschke S.L., Meyer K.L., Gumus F., Surles J.L., Ishaq K.H., Kucera S.L., Iyer N., Wallen C.N., Piantadosi S., Modest E.J.* // *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. P. 1408–1414.
11. *Франтова А.Ю., Бушнев А.С., Звонкова Е.Н., Швец В.И.* // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 17. С. 1562–1573.
12. *Осколкова О.В., Замятина А.Ю., Есипов Д.С., Коробко В.Г., Швец В.И.* // *Биоорган. химия.* 1996. Т. 22. С. 307–313.
13. *Ditmer J.C., Lester R.L.* // *J. Lipid. Res.* 1964. V. 5. P. 126.
14. *Shapiro D.* *Chemistry of Sphingolipids.* Paris: Hermann, 1969. P. 111.
15. *Sacatsume O., Ohtsuki M., Takaku H., Reese C.B.* // *Nucl. Acids Res.* 1989. V. 17. P. 3689–3697.

## The Synthesis of Phosphoceramide Azidothymidine and Phosphoceramide Didehydrodeoxythymidine

O. V. Oskolkova\*, A. V. Perepelov\*\*, D. S. Esipov\*\*,  
A. Yu. Zamyatina\*, S. G. Alekseeva\*, and V. I. Shvets\*

\* *Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology,  
pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia*

\*\* *Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

**Abstract**—The synthesis of two novel lipophosphonucleoside potential antiviral agents, 2-stearoyl-*rac*-sphinganine-1-phosphoryl-5'-(3'-deoxy-3'-azido)thymidine and 2-stearoyl-*rac*-sphinganine-1-phosphoryl-5'-(2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy)thymidine, is reported. The phosphoester linkages between the primary hydroxyl group of *rac*-ceramide and the 5'-hydroxyl group of the corresponding 3'-deoxythymidine derivative were formed using either the H-phosphonate or the phosphite triester method. The H-phosphonate approach was shown to be the method of choice for the synthesis of ceramide phospho-3'-azidothymidine.

**Key words:** *phospholipid prodrugs, ceramide, ceramidephospho-2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine, phosphite triester method, hydrogen phosphonate method*