



УДК 547.853

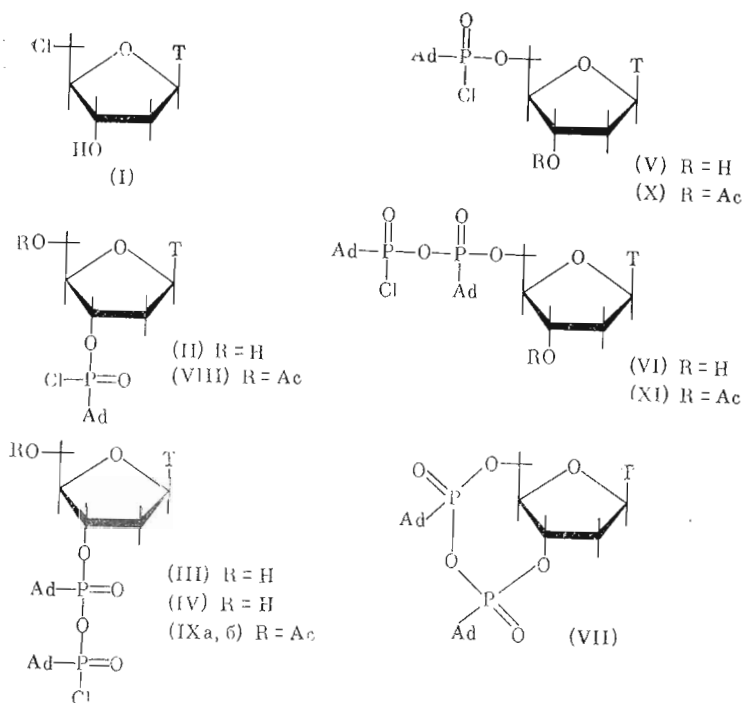
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИМИДИНА С ДИХЛОРАНГИДРИДОМ
1-АДАМАНТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ*Мельник С. Я., Шингарова И. Д., Ярцева И. В.,
Преображенская М. Н.**Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, Москва*

Изучено взаимодействие тимидина с дихлорангидридом 1-адамантилфосфоновой кислоты, получены 3'- и 5'-О-(1-адамантил)хлорфосфонаты тимидина, 3'- и 5'-ди-О- P_1P_2 -(1-адамантил)- P_2 -хлорпирофосфонаты тимидина, 3',5'-О- P_1P_2 -(1-адамантил)пирофосфонат тимидина и 5'-хлор-5'-дезокситимидин. Соединения изучены методами ПМР, ^{31}P -ЯМР и масс-спектрометрии. Шестичленный 3',5'-О-(1-адамантил)фосфонат тимидина не был обнаружен; можно полагать, что его образование пространственно затруднено. На примере синтеза модельных соединений — адамантилфосфонатов этиленгликоля и 1,3-пропандиола — показано, что образование шестичленного циклического адамантилфосфоната идет с более низким выходом, чем пятичленного.

Алкилфосфонаты 2'-дезоксинуклеозидов являются аналогами дезоксинуклеотидов, мало изученными до настоящего времени. Описан 5'-метилфосфонат 5-бром-2'-дезоксинуридина, не могущий служить субстратом монофосфоэстеразы и ингибирующий транспорт дезоксинуклеозидов через мембрану [1]. Циклические 3',5'-алкилфосфонаты 2'-дезоксинуклеозидов — аналоги 3',5'-циклонуклеотидов — до настоящего времени не описаны. Ранее мы показали [2, 3], что при взаимодействии нуклеозидов с дихлорангидридом 1-адамантилфосфоновой кислоты ($AdPOCl_2$) образуются 2',3'-О-(1-адамантил)фосфонаты нуклеозидов. Цель настоящей работы — изучение реакции тимидина с $AdPOCl_2$ для получения адамантилфосфонатов различного типа.

При взаимодействии тимидина с $AdPOCl_2$ в пиридине при 55° в течение 10 сут образуется сложная смесь веществ (схема 1). С помощью препаративной ТСХ эту смесь разделили на четыре фракции (А—Г). Повторной хроматографией из фракции А выделили 5'-хлор-5'-дезокситимидин (I), 3'-О-(1-адамантил)хлорфосфонат тимидина (II), 3'-О-ди- P_1P_2 -(1-адамантил)- P_2 -хлорпирофосфонат тимидина (III) и соединение (IV), которое, по-видимому, является изомером пирофосфоната (III), отличающимся конфигурацией у фосфора. Из фракции Б выделили 5'-О-(1-адамантил)хлорфосфонат тимидина (V), из фракции В — 5'-О-ди- P_1P_2 -(1-адамантил)- P_2 -хлорпирофосфонат тимидина (VI). Для вещества, выделенного из фракции Г, предложена структура восьмичленного 3',5'-О- P_1P_2 -(1-адамантил)пирофосфоната тимидина (VII). Суммарный выход соединений (I) — (VII) составил 40% в расчете на прореагировавший тимидин. При проведении реакции в более жестких условиях (90°, избыток $AdPOCl_2$) выход соединения (I) увеличивается до 20%, выход остальных продуктов реакции существенно не изменяется. Действием на соединения (II) — (VI)

С х е м а 4



уксусного ангидрида в пиридине при комнатной температуре получены соответствующие ацетильные производные (VIII) — (IX).

Строение полученных соединений изучено методами электрофореза, ПМР, ^{31}P -ЯМР и масс-спектрометрии. Структура 5'-хлор-5'-дезокси тимидина (I) подтверждена сопоставлением его характеристик с литературными данными [4]. Все полученные фосфонаты и пирофосфонаты неподвижны при электрофорезе на бумаге в фосфатно-щелочном (pH 7,4), боратном (pH 9,2) и триэтиламмониумбикарбонатном (pH 7,6) буферах. Параметры спектров ПМР синтезированных производных тимидина представлены в таблице. В спектрах ПМР 3'-O-производных (II) и (III) сигналы протонов при $\text{C}_{(5')}$ представляют собой дублет, превращающийся в синглет при подавлении спин-спинового взаимодействия с протоном при $\text{C}_{(4')}$. Положение дублета в относительно сильном поле и отсутствие заметного спин-спинового взаимодействия с ^{31}P свидетельствуют о том, что группа $-\text{CH}_2\text{OH}$ не замещена. Сигналы 3'-H в спектрах соединений (II) и (III) расположены в более слабом поле, чем в спектре тимидина [5], наличие спин-спинового взаимодействия $\text{H}_{(3')}-\text{P}$ подтверждает положение фосфорсодержащего заместителя при $\text{C}_{(3')}$. Спектры ПМР соединений (IV) и (III) весьма близки, это позволяет предположить, что пирофосфонаты (IV) и (III) являются диастереоизомерами (по атомам фосфора) с близкими параметрами спектров ПМР.

В случае 5'-O-замещенных тимидилов (V) и (VI) сигналы протонов при $\text{C}_{(5')}$ представляют собой сложные мультиплеты, смещенные в слабое поле по сравнению с соответствующими сигналами для соединений (II) и (III). Определение констант $^3J_{\text{HP}}$ затруднено, поскольку в спектре ПМР соединения (V) сигнал 5'- H_2 перекрывается сигналом 4'-H, а в случае соединения (VI) — сигналом 3'-H. Сигналы 3'-H в спектрах соединений (V) и (VI) расположены в более сильном поле по сравнению с соответствующими сигналами соединений (II) и (III). Для 5'-незамещенных производных тимидина (II), (III) и (IV) наблюдается дезэкранирование 6-H вследствие

Спектры ПМР синтезированных производных тимидина (d₆-DMSO, 100°)

Соедине- ние	Химические сдвиги, δ, м.д.							
	3-CH ₃	6-Н	1'-Н	2'-Н ₂ *	3'-Н	4'-Н	5'-Н ₂	ОAc
(II)	1,78	7,76	6,28	2,4	5,02 (<i>J</i> _{3',-H-P} 8 Гц)	4,12 (<i>J</i> _{3',4'} 3 Гц)	3,68	—
(III)	1,82	7,78	6,30	2,4	5,04 (<i>J</i> _{3',-H-P} 6 Гц)	4,14 (<i>J</i> _{3',4'} 2 Гц)	3,73	—
(IV)	1,78	7,82	6,30	2,2	5,28	4,20	3,72	—
(V)	1,81	7,55	6,24	2,2	4,35	4,19—3,91	—	—
(VI)	1,75	7,48	6,21	2,2	**	4,03	**	—
(VII)	1,82	7,64	6,22	2,2	5,60	4,03	4,30—4,90	—
(X)	1,72	7,48	6,16	2,2	***	4,24	***	1,98
(XI) ****	1,81	7,57	6,22	2,2	5,28	4,08—4,48	—	2,08

* Сигнал частично перекрывается сигналом протонов адамантильной группы. ** Сигналы перекрываются и расположены при 4,21—4,45 м.д. *** Сигналы перекрываются и расположены при 5,05—5,40 м.д. **** Спектр снят при 20°.

взаимодействия с 5'-ОН, что характерно для пиримидиновых нуклеозидов [6]. Для соединений (V) и (VI) сигналы протонов при C₍₆₎ расположены в более сильном поле, что, по-видимому, связано с отсутствием незамещенной оксигруппы при C_(5'). В спектрах ПМР ацетатов (X) и (XI) сигналы 3'-Н смещены в слабое поле по сравнению с сигналами неацетилированных соединений, что свидетельствует о замещении группы 3'-ОН при ацетилировании. Таким образом, фосфорсодержащий заместитель в соединениях (V) и (VI) находится при C_(5').

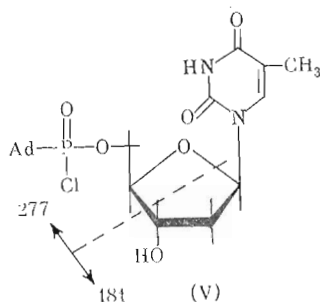
Характер мультиплетности и положение сигналов протонов при C_(3') и C_(5') в спектре ПМР соединения (VII) позволяет допустить, что фосфорсодержащий заместитель связан с нуклеозидом в положениях 3' и 5'. Циклопирофосфонат (VII) неустойчив, при хранении его в водном DMSO образуется вещество, подвижное при электрофорезе на бумаге в триэтиламонийбикарбонатном буфере (рН 7,6). По-видимому, происходит раскрытие цикла.

Дальнейшее подтверждение структуры синтезированных соединений было получено из данных ³¹P-ЯМР-спектров. В спектре 5'-O-(1-адамантил)хлорфосфоната тимидина (V), записанном в DMSO при полном подавлении спин-спинового взаимодействия ¹H — ³¹P, наблюдаются два близко расположенных сигнала ³¹P при —52,2 и —52,0 м. д. примерно равной интенсивности; по-видимому, соединение (V) является смесью двух адамантилфосфонатов, отличающихся конфигурацией у фосфора. Спектр соединения (VI) имеет две группы сигналов от неэквивалентных ядер ³¹P, отвечающих трем изомерам пирофосфоната: при δ —40,45 (β-P) и при —27,50 м. д. (α-P), *J*_{POF} 53 Гц; —40,6 и —27,3 м. д., *J*_{POF} 50 Гц; —40,7 и —27,3 м. д., *J*_{POF} 50 Гц. В спектре соединения (IV) сигналы ³¹P представляют собой дублеты при —(42,6—39,1) м. д. и —(27,5—25,1) м. д., отвечающие нескольким (по-видимому, четырем) изомерам. При ацетилировании соединения (IV) были выделены две фракции: первая фракция (IXa), по данным ³¹P-ЯМР в пиридине, является смесью двух хлорпирофосфонатов тимидина с положением сигналов при δ —41,4 и —26,8 м. д., *J*_{POF} 48 Гц и при —41,7 и —27,1 м. д., *J*_{POF} 52 Гц; вторая фракция (IXб) содержит индивидуальный O-ацетат, сигналы которого расположены при —41,2 и —26,3 м. д., *J*_{POF} 48 Гц.

В масс-спектре соединения (V) имеется пик молекулярного иона с *m/e* 458; пики фрагментов, содержащих хлор, имеют характерное изотопное распределение, наличие ионов с *m/e* 277 и 181 подтверждает положение фосфорсодержащего заместителя при C_(5').

В масс-спектрах ацетильных производных (VIII) и (X) имеются пики молекулярных ионов с *m/e* 500, соответствующие приписываемой структуре. Дублеты пиков фрагментов с *m/e* 375 (M⁺ — В), 315 (M⁺ — В — AcOH),

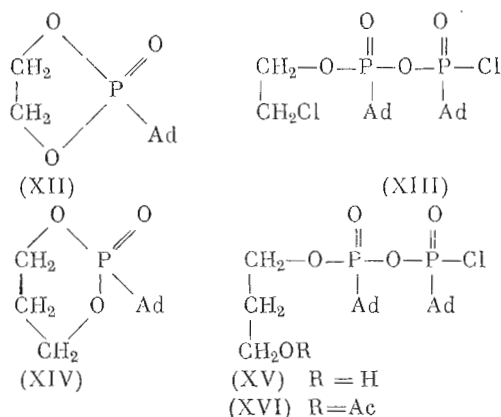
302 ($M^+ - B - AcOCH_2$) отражают наличие хлорфосфонатной группы. Соединение (VII), по данным масс-спектра, является циклопиррофосфонатом, так как в масс-спектре имеются пики ионов с m/e 620.



(M^+), 495 ($M^+ - B$), 415 (АФФК $^+$ + H)*, 206 ($M - АФФК$), подтверждающие приписываемое строение. Структуры ацетильных производных (IXa), (IXб) и (XI) довольно близки, и масс-спектры содержат одинаковые серии ионов; наличие изотопного пика иона с m/e 431 подтверждает наличие хлорпиррофосфонатной группы.

Чтобы выяснить, в какой мере образование шестичленного адамантилфосфоната затруднено по сравнению с пятичленным, мы изучили взаимодействие $AdPOCl_2$ с этиленгликолем и 1,3-пропандиолом в пиридине при 55° в течение 3 сут. Исходя из $AdPOCl_2$ и этиленгликоля были получены 2-(1-адамантил)-1,3,2-диоксафосфан (XII) и O-ди- P_1P_2 -(1-адамантил)- P_2 -хлорпиррофосфонат 2-хлорэтанола (XIII) с выходами 23,6 и 21% соответственно. Взаимодействие $AdPOCl_2$ с 1,3-пропандиолом привело к 2-(1-адамантил)-1,3,2-диоксафосфоринану (XIV) и 1-O-ди- P_1P_2 -(1-адамантил)- P_2 -хлорпиррофосфонату 1,3-пропандиола (XV) с выходами 11,6 и 2% соответственно. Строение синтезированных соединений изучено методами ПМР, ^{31}P -ЯМР и масс-спектрометрии (схема 2).

Схема 2



В спектре ПМР соединения (XII) наряду с мультиплетом, соответствующим протонам адамантильной группы (δ 1,60—2,25 м. д.), в области 4,10—4,65 м. д. имеется сложный четырехпротонный мультиплет AA'BB'-части системы AA'BB'X. В ^{31}P -ЯМР-спектре соединения (XII) сигнал ^{31}P наблюдается в виде синглета при $\delta -51,1$ м. д., что свидетельствует о наличии одного атома фосфора. Масс-спектр соединения (XII) содержит пик молекулярного иона с m/e 242, соответствующий структуре циклофосфоната.

* АФФК — ди- P_1P_2 -(1-адамантил)пиррофосфоная кислота.

В спектре ПМР соединения (XIII) четыре протона при $C_{(1)}$ и $C_{(2)}$ представлены двухпротонным триплетом при δ 3,73 м. д. ($2-H_2$) с расстоянием между крайними пиками 11 Гц и мультиплетом при δ 4,44 м. д. ($1-H_2$). При подавлении спин-спинового взаимодействия с протонами при $C_{(1)}$ триплет, отвечающий метиленовым протонам при $C_{(2)}$, обращается в синглет. Подавление спин-спинового взаимодействия с протона при $C_{(2)}$ приводит к тому, что мультиплет, соответствующий протонам при $C_{(1)}$, становится дублетом с константой спин-спинового взаимодействия J 9 Гц, характерной для вицинального взаимодействия НР. Эти данные свидетельствуют об ациклическом строении соединения (XIII). Наличие в масс-спектре этого соединения пика иона с m/e 495 ($M^+ + 1$) в виде характерного триплета подтверждает наличие двух атомов хлора. Соединение (XIII) не ацетируется (спектр ПМР остается неизменным), что подтверждает правильность отнесения структуры.

В спектре ПМР 2-(1-адамантил)-1,3,2-диоксафосфоринана (XIV) протонам при $C_{(4)}$ и $C_{(6)}$ соответствует сложный мультиплет в области 4,05—4,70 м. д. Мультиплет более экранированных протонов при $C_{(5)}$ расположен при 2,0—2,3 м. д. и сильно перекрывается с мультиплетом протонов адамантильной группы. При подавлении спин-спинового взаимодействия с протонами при $C_{(5)}$ мультиплет при 4,05—4,70 упрощается. Спектр ^{31}P -ЯМР соединения (XIX) содержит синглет при $-27,8$ м. д., что подтверждает наличие одного атома фосфора. В масс-спектре этого соединения имеется пик молекулярного иона с m/e 256, отвечающий циклической структуре.

В спектре ПМР пирофосфоната (XV) метиленовые протоны при $C_{(1)}$ и $C_{(3)}$ представлены мультиплетом при 4,35 м. д. и триплетом при 3,72 м. д. с расстоянием между крайними пиками 12 Гц. Сигнал при 2,0—2,3 м. д., перекрывающийся с мультиплетом протонов адамантильной группы, отвечает протонам при $C_{(2)}$. При подавлении спин-спинового взаимодействия с протонами при $C_{(2)}$ триплет от протонов при $C_{(3)}$ превращается в синглет, а мультиплет от протонов $1-H_2$ — в дублет с $^3J_{НР}$ 9 Гц. По данным элементного анализа, соединение (XV) содержит один атом хлора. Действием уксусного ангидрида в пиридине на фосфонат (XV) получено ацетильное производное (XVI). В его спектре ПМР триплет метиленовых протонов при $C_{(3)}$ расположен при 4,15 м. д., т. е. сдвинут в слабое поле на 0,43 м. д. по сравнению с неацетилированным соединением (XV) за счет дезэкранирующего влияния ацетильной группы, квартет же протонов при $C_{(1)}$ остается при 4,35 м. д. Сигналы протонов ацетильной группы и метиленовых протонов при $C_{(2)}$ (1,65—2,40 м. д.) перекрываются с мультиплетом протонов адамантильной группы. Методом двойного резонанса определена вицинальная константа спин-спинового взаимодействия протонов при $C_{(3)}$ с фосфором: $^3J_{НР}$ 7,5 Гц.

Таким образом, на примере модельных соединений показано, что образование шестичленного адамантилфосфоната идет с более низкими выходами, чем образование пятичленного адамантилфосфоната. Известно, что нуклеозид-3',5'-циклофосфаты очень напряжены; по-видимому, образование их адамантилфосфонатных аналогов встречает существенные конформационные затруднения.

Экспериментальная часть

В работе использован тимидин фирмы Ferak (Западный Берлин). Для ТСХ использовали силуфол UV₂₅₄, препаративную хроматографию проводили на пластинах 20 × 20 см с силикагелем марки ЛСЛ₂₅₄ (Сhemapol, СССР) при толщине слоя 1 мм. Использованы системы: этилацетат — изо-пропанол — вода, 20 : 1 : 6 (1); хлороформ — метанол, 10 : 1 (2); бензол — ацетон, 3 : 1 (3); бензол — ацетон, 1 : 1 (4); хлороформ — метанол, 4 : 1 (5); хлороформ — метанол, 20 : 1 (6). Соединения (I) — (XI)

разделяли трехкратным проявлением системой растворителей, соединения (XII) — (XVI) — однократным. Для веществ (XII) — (XVI) обнаружение пятен и зон на хроматограммах проводили парами иода. Выходы приведены в пересчете на прореагировавший тимидин. Спектры ПМР сняты на приборе JNM-MH-100 (Япония) при рабочей частоте 100 МГц, внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. Спектры ^{31}P -ЯМР записаны на приборе НХ-90 (Brucker, ФРГ) при частоте 36,43 МГц относительно 85 % H_3PO_4 как внешнего стандарта. Масс-спектры сняты на приборе LKB-9000 (Швеция) при непосредственном введении вещества в ионный источник; температура ионизационной камеры 150—200°, энергия ионизации 70 эВ. ИК-спектры записаны на спектрофотометре UR-10 (ГДР) в таблетках с КВг. Электрофорез на бумаге проводился на приборе для горизонтального электрофореза Labor MIM OE-201 (Венгрия) при напряжении 600 В в течение 3,5 ч.

Взаимодействие тимидина с AdPOCl_2 . 1 г тимидина и 1,15 г AdPOCl_2 в 15 мл безводного пиридина нагревали 10 сут при 55°. После охлаждения реакционную смесь выливали на лед (400 г), выпавший осадок отделяли, раствор экстрагировали хлороформом (4 × 50 мл), сушили над CaCl_2 , фильтровали и упаривали в вакууме; следы пиридина удаляли повторным упариванием с толуолом. Остаток хроматографировали в системе 1, получали: 370 мг фракции А, R_f 0,40; 100 мг фракции Б, R_f 0,33; 70 мг фракции В, R_f 0,28; 40 мг фракции Г, R_f 0,25.

Каждую фракцию повторно хроматографировали в системе 2. Из фракции А получали 35 мг (6,5%) 5'-хлор-5'-дезокситимидина (I), R_f 0,16, т. пл. 196—197° (из метанола) (лит. данные [4]: т. пл. 193—195°) найдено, %: С 45,52; Н 5,10; Cl 13,56. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 46,07; Н 5,02; Cl 13,62; 35 мг (3,7%) соединения (II), R_f 0,24; 30 мг (2,2%) соединения (III), R_f 0,27; 190 мг (14%) соединения (IV), R_f 0,37. Из фракции Б выделяли 80 мг (8,4%) соединения (V), R_f 0,20, из фракции В — 70 мг (4,5%) соединения (VI), R_f 0,17, из фракции Г — 30 мг (2,2%) соединения (VII), R_f 0,12. Фракцию, выделенную со старта, хроматографировали в системе 5, получали 500 мг тимидина. 35 мг соединения (II) обрабатывали 1,5 мл пиридина и 0,1 мл уксусного ангидрида 5 ч при комнатной температуре. Смесь упаривали в вакууме, следы пиридина удаляли отгонкой с толуолом. Остаток хроматографировали в системе 6, получали с количественным выходом ацетат (VIII), R_f 0,52 (в системе 2), ИК: 1745 cm^{-1} . В аналогичных условиях из фосфоната (IV) получали ацетильные производные (IXа), R_f 0,60, и (IXб), R_f 0,56; из соединения (V) получали ацетат (X), R_f 0,55; из соединения (VI) — ацетат (XI), R_f 0,40.

Взаимодействие этиленгликоля с AdPOCl_2 . 0,5 г этиленгликоля и 2,25 г AdPOCl_2 в 20 мл безводного пиридина нагревали 3 сут при 55°. Реакционную смесь после охлаждения выливали в смесь льда с водой (250 мл). Образовавшееся масло отделяли, растворяли в хлороформе, раствор сушили над CaCl_2 , упаривали в вакууме, следы пиридина удаляли отгонкой с толуолом. Остаток хроматографировали в системе 3, получали 460 мг (23,6%) соединения (XII), R_f 0,16. Найдено, %: С 59,08; Н 7,93; Р 12,21. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 59,49; Н 7,90; Р 12,78. Водно-пиридиновый раствор после отделения масла экстрагировали хлороформом, экстракт сушили над CaCl_2 , упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (1,5 × 25 см), используя в качестве элюента систему 3. Получали 840 мг (21%) соединения (XIII), R_f 0,44. Найдено, %: С 53,01; Н 6,75; Р 12,46. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{P}_2$. Вычислено, %: С 53,25; Н 6,90; Р 12,49. Масс-спектр: m/e 499, 497, 495 ($M^+ + 1$), 459 ($M^+ - \text{Cl}$), 235 ($\text{AdPO}_2\text{Cl}^+ + 2\text{H}$), 135 (Ad^+).

Взаимодействие 1,3-пропандиола с AdPOCl_2 . 1 г 1,3-пропандиола и 3,62 г AdPOCl_2 в 30 мл безводного пиридина нагревали 3 сут при 55°. После охлаждения реакционную смесь выливали при энергичном перемешивании в смесь льда с водой (400 мл). Осадок отделяли, раствор экстра-

гировали хлороформом (4×50 мл), сушили над CaCl_2 , упаривали, следы пиридина удаляли отгонкой с толуолом. Остаток хроматографировали в системе 4, получали: 0,39 г (11,6%) соединения (XIV), R_f 0,1 (в системе 3) [найдено, %: P 12,00. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{P}$. Вычислено, %: P 12,06]; 150 мг (2%) соединения (XV), R_f 0,2 (система 3). После ацетилирования (см. получение фосфоната (VIII)) получали ацетат (XVI), выход 84%, R_f 0,72 (система 2). Найдено, %: C 56,52; H 7,61; P 11,96; Cl 7,11. $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{ClO}_6\text{P}_2$. Вычислено, %: C 56,45; H 7,37; P 11,61; Cl 6,65. ИК: 1740 см^{-1} . Масс-спектр: m/e 454 ($M^+ - \text{HCl}$), 433 ($\text{Ad}_2\text{P}_2\text{O}_4\text{Cl}^+ + 2\text{H}$), 235 ($\text{AdPO}_2\text{Cl}^+ + 2\text{H}$).

Авторы выражают глубокую признательность А. И. Резвухину и А. В. Лебедеву (Институт органической химии Сибирского отделения Академии наук СССР, Новосибирск) за съемку ^{31}P -ЯМР спектров и участие в их обсуждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wigler P., Schluter D. (1976) *Cancer Res.*, **36**, 3207—3212.
2. Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Олейник Д. М., Шепелева Е. С., Турчин К. Ф., Санин П. И. (1976) *Биоорганическая химия*, **2**, 627—631.
3. Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Олейник Д. М., Недорезова Т. П., Турчин К. Ф., Шепелева Е. С., Санин П. И. (1975) *J. Carb. Nucleosides, Nucleotides*, **2**, 413—418.
4. Verheyden J., Moffatt J. (1972) *J. Org. Chem.*, **37**, 2289—2299.
5. Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Уткина Е. А., Соколова А. Г., Суворов Н. Н. (1974) *Ж. орган. химии*, **10**, 863—868.
6. Žemlička J., Horwitz J. P. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 4089—4095.

Поступила в редакцию
1.XII.1976

THYMIDINE INTERACTION WITH 1-ADAMANTYLPHOSPHONODICHLORIDE

MELNIK S. Ya., SHINGAROVA I. D., YARTSEVA I. V.
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences
of the USSR, Moscow*

The interaction of thymidine with 1-adamantylphosphonodichloride was investigated. Thymidine 3'- and 5'-O-(1-adamantyl)chlorophosphonates, and 5'-O-di- P_1P_2 -(1-adamantyl)chloropyrophosphonates as well as 3',5'-O- P_1P_2 -(1-adamantyl)pyrophosphonate and 5'-chloro-5'-deoxythymidine were isolated and studied by ^1H -NMR, ^{31}P -NMR and mass-spectrometry. The six-membered phosphonate was not detected in the reaction mixture which might be the result of steric hindrances to its formation. As was illustrated with the syntheses of model compounds, i. e. ethylene glycol and 1,3-propanediol adamantylphosphonates, the six-membered cyclic adamantylphosphonate is formed in lower yield than that with five-membered ring.