



УДК 577.113

## АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ III. СИНТЕЗ НОВЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ 2',3'-ДИДЕЗОКСИ-2',3'-ДИДЕГИДРОНУКЛЕОЗИДОВ

© 2004 г. И. А. Василенко\*, Д. В. Шамшин\*\*, А. В. Цытович\*\*, А. Н. Кан\*\*,  
С. Г. Алексеева\*\*, В. И. Швец\*\*

\*Государственный научный центр по антибиотикам,  
117105, Москва, Нагатинская ул., дом 3А;

\*\*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,  
Москва

Поступила в редакцию 19.11.2003 г. Принята к печати 23.04.2004 г.

Конденсацией 5-ацетокси-1,1-диметоксипент-2-ена и 5-ацетокси-1-бромпент-2-ена с триметилсилпроизводными цитозина и тимина, а также 5-ацетокси-1-бромпент-2-ена с натриевой солью аденина получены ациклические аналоги соответствующих нуклеозидов, содержащие 5'-ацетоксигруппу. Их омыление насыщенным раствором аммиака в метаноле привело к целевым аналогам нуклеозидов, которые были охарактеризованы <sup>1</sup>H-ЯМР-, ИК- и УФ-спектрами.

*Ключевые слова:* ациклические аналоги нуклеозидов.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в биохимии и медицине идет активный поиск новых биологически активных веществ, обладающих антивирусными и противоопухолевыми свойствами. Среди потенциальных веществ подобного рода большое внимание уделяется модифицированным нуклеозидам, и в том числе ациклическим аналогам нуклеозидов, чьи 5'-трифосфаты при включении в цепь ДНК прекращают дальнейшую элонгацию цепи праймера (например, из-за отсутствия в молекуле терминального субстрата 3'-гидроксильной группы).

За последние 12 лет нами синтезирован ряд ациклических аналогов нуклеозидов, имитирующих структуру 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидронуклеозидов (I), (II) (схема 1) [1, 2]. Трифосфаты (Z)-гидроксипентеновых аналогов нуклеозидов (Ia, б, г) способны ингибировать синтез ДНК, катализируемый различными ДНК-полимеразами, в том числе ДНК-полимеразой ВИЧ [3]. Были опубликованы результаты синтеза амфифильных аналогов нуклеозидов [4] с использованием синтезированного нами [2] соединения (Iг). В развитие этой идеи нами были получены аналогичные производные 7-дезазапуриновых оснований (Iд,е) [1], а также (E)-гидроксипентеновые (IIa-в) и 1'-метокси-(Z)- (IIIa,б) и 1'-метокси-(E)-гидроксипентено-

вые производные (IIIв,г) природных нуклеиновых оснований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье описан синтез соединений (IIa-в) и (IIIa-г), полученных в нашей лаборатории. Выбор структур типа (II) и (III) вполне обоснован. Изменение конфигурации двойной связи очевидно должно приводить к изменению расстояния между гидроксильной группой и атомом N1 гетероцикла. Сравнение биологической активности Z- и E-изомеров ациклических аналогов нуклеозидов может прояснить ограничения, накладываемые ДНК-полимеразой ВИЧ на структуру субстрата. Введение метоксигруппы в положение 1 ациклического фрагмента приближает структуру аналога нуклеозида к структуре 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидронуклеозидов, что может привести к увеличению анти-ВИЧ-активности по сравнению с аналогами нуклеозидов типа (I).

В качестве ациклических реагентов для получения аналогов нуклеозидов типа (II) и (III) использовали бромид (VIII) и ацеталь (XI), синтез которых приведен на схеме 1.

Для получения (E)-5-ацетокси-1-бромпент-2-ена (VIII) исходный 1-тетрагидропиранилоксипент-2-ин-5-ол (IV), полученный по методике, описанной в работе [1], подвергали гидрированию в присутствии литийалюмогидрида, ацетилювали, удаляли тетрагидропиранильную защитную группу в присутствии дауэкса 50 (H<sup>+</sup>) и обрабатывали

Сообщение II см. [1].

# Автор для переписки (эл. почта: dshamshin@mtu-net.ru; тел.: (095) 4225896).

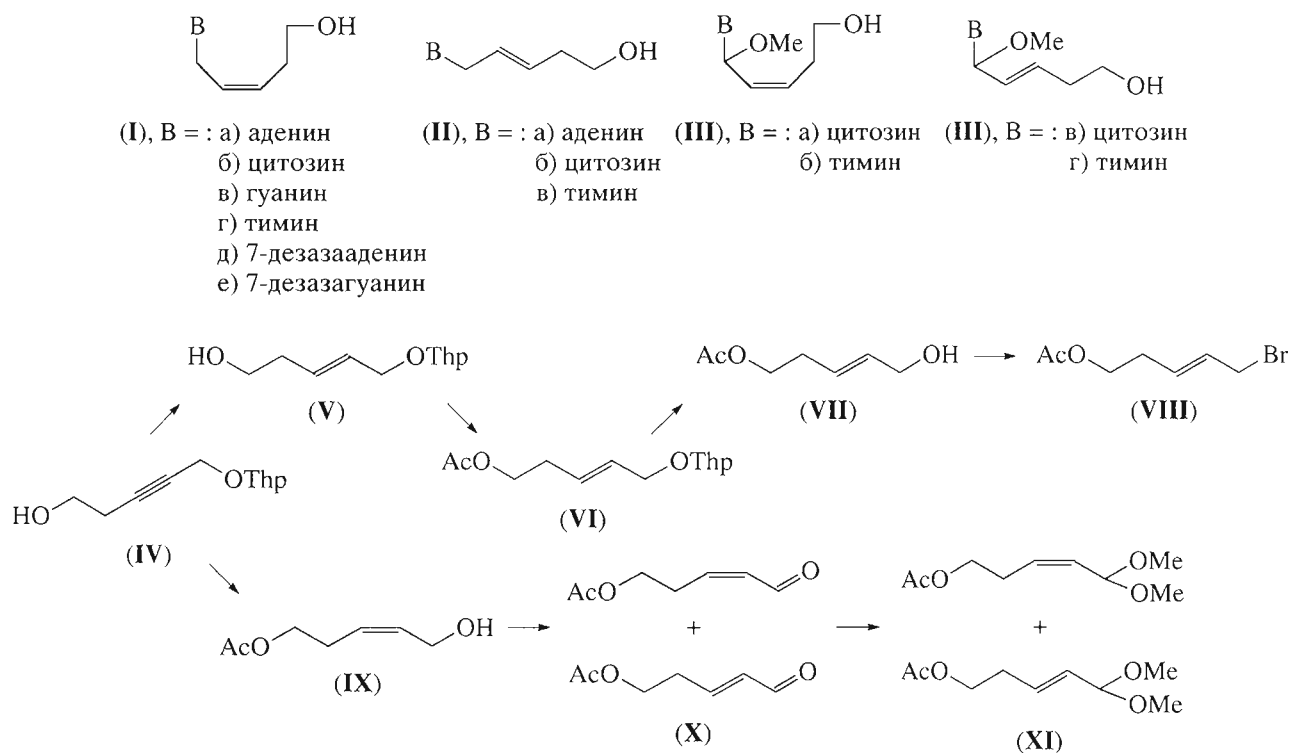


Схема 1.

тетрабромметаном в присутствии трифенилфосфина. Структура соединений (VIII), (V), (VII) доказана с помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии. В спектрах этих соединений сигнал от протонов при атомах С2 и С3 присутствует в виде дублета триплетов с константой спин-спиновой взаимодействия 15 Гц, что, при сравнении с описанными в [1] *Z*-аналогами (около 11 Гц), соответствует *E*-конфигурации двойной связи.

Диметилацеталь 5-ацетоксипент-2-ен-1-оля (XI) получали путем окисления 5-ацетоксипент-2-ен-1-ола (IX) (получен по методике [1]) диоксидом марганца с последующей ацетализацией триметилортоформиатом. Уже на стадии окисления спирта (IX) в альдегид (X) происходит изомеризация двойной связи, что приводит к образованию смеси (*Z* + *E*)-5-ацетоксипент-2-ен-1-алей (XI) в эквимольном количестве, судя по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии. Так, в спектрах соединений (XI) присутствуют два набора сигналов от протонов при атомах С2 и С3: дублет дублетов при 5.55 м.д. и дублет триплетов при 5.70 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия 11.1 Гц (*Z*-двойная связь) (такая же константа отмечалась для схожих по строению соединений (I) в [1, 2]), и при 5.58 и 5.76 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия 15.7 Гц (*E*-двойная связь). Интенсивность сигналов этих двух групп протонов одинакова и соответствует одному протону, что свиде-

тельствует об эквимольном соотношении *Z*- и *E*-изомеров. Структура соединений (X) и (XI) доказана с помощью ИК- и  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии.

Синтез аналогов нуклеозидов проводили для соединений (II) по ранее отработанной нами методике [1] (схема 2). Для этого в конденсацию с бромидом (VIII) вводили триметилсилильные производные пиримидиновых оснований и натриевую соль аденина. После деблокирования насыщенным аммиаком в метаноле целевые (*E*)-гидроксипентеновые производные тимина (IIв), цитозина (IIб) и аденина (IIа) получены с выходами 67, 69 и 73% соответственно на исходный бромид.

Конденсацию тимина и цитозина со смесью (*Z*)- и (*E*)-ацеталей (XI) проводили по методике, предложенной для конденсации азотистых оснований с ацеталами в работах Флорентьева и соавт. [5–7] (схема 2) при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии четыреххлористого олова. *Z*- и *E*-изомеры ациклических аналогов нуклеозидов (IIIа–г) разделяли после стадии деблокирования гидроксильной группы (выделение оптических изомеров по С1-атому пентенового фрагмента не производили) методом тонкослойной препаративной хроматографии. Деблокирование ацетилзащищенной гидроксильной группы в тех же условиях, что и для соединений (II), привело к соединениям (IIIа–г). Суммарные выходы (в расчете на смесь *Z*- и *E*-изомеров) составили

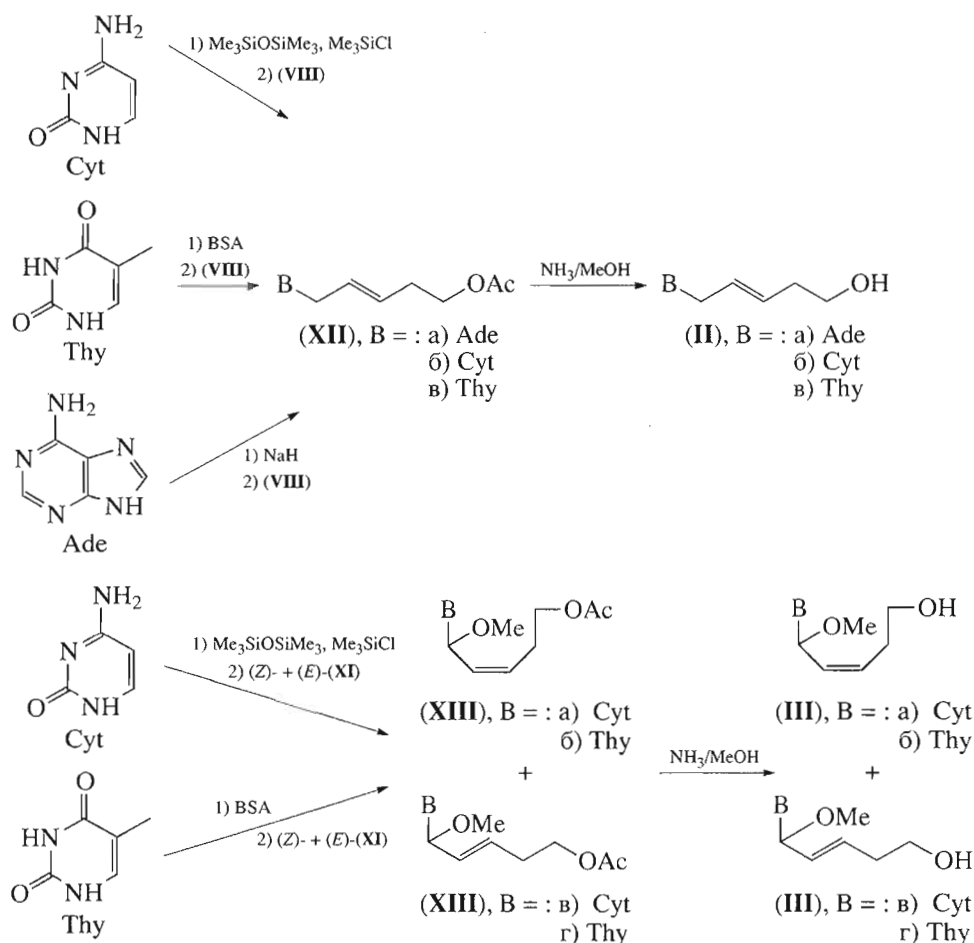


Схема 2.

для производных тимина (**IIIб** и **г**) 54% и для производных цитозина (**IIIа** и **в**) 63%. Структуру целевых соединений (**IIIа-г**) и (**IIа-в**) подтверждали с помощью  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопии и данных элементного анализа. Для аналогов нуклеозидов (**IIб** и **в**), (**IIIа-г**) приведены максимумы поглощения УФ-излучения.

Результатами данной работы явилось следующее:

1. В продолжение работы [2] были синтезированы (*E*)-5-гидроксипентеновые аналоги нуклеозидов;

2. Были получены (*E*)- и (*Z*)-5-гидрокси-1-метоксипент-2-еновые аналоги нуклеозидов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали петролейный эфир, хлороформ, метанол, диэтиловый эфир, гексаметилдисилоксан, триметилхлорсилан, диметилформамид, очищенные перегонкой; абсолютированные ацетонитрил, дихлорметан, гексан, метанол (для деблокирования гидроксильной группы аналогов нуклеозидов), тетрагидрофуран, этил-

ацетат, пиридин отечественного производства. *N,O*-Бис(триметилсилил)ацетамид (BSA), аденин, цитозин, тимин, триметилортоформиат, тетрабромметан, 4-(*N,N'*-диметиламино)пиридин приобретены у фирмы "Fluka" (Швейцария) и использовались без предварительной очистки. 1-(Тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)пент-2-ин-5-ол (**IV**) и (*Z*)-5-ацетоксипент-2-ен-1-ол (**IX**) синтезированы в нашей лаборатории по методике, описанной в работе [2].

ЯМР-спектры снимали в дейтерохлороформе на ЯМР-спектрометре MSL-200 (Brucker, ФРГ), приведены хим. сдвиги в м. д. и КССВ в Гц; ИК-спектры – в пленке на приборе Specord M-82; УФ-спектры аналогов нуклеозидов – на приборе Shimadzu UV-240 (Япония). При описании спектров ЯМР приняты следующие сокращения: с – синглет, д – дуплет, т – триплет, дд – дублет дублет, дт – дублет триплет, м – мультиплет, к – кватер; спектров ИК: о. с. – очень сильная, с. – сильная, ср. – средняя, сл. – слабая. Для препаративной колоночной хроматографии применяли в качестве сорбента Kieselgel G60 (Merk, Германия). Для препаративной и аналитической ТСХ использовали пластинки Kieselgel 60 и Kieselgel 60 F<sub>254</sub>

(Merk, Германия). При проведении ТСХ использовали системы: А1 – диэтиловый эфир–гексан, 3 : 2; А2 – диэтиловый эфир–гексан, 4 : 1; В1 – хлороформ–метанол, 4 : 1; В2 – хлороформ–метанол, 10 : 1; В3 – хлороформ–метанол, 5 : 1. Обнаружение проводили спиртовым подкисленным раствором ванилина, УФ-облучением, параами йода. Все синтезированные соединения имели удовлетворительные элементные анализы. Все промежуточные продукты, кроме аналогов нуклеозидов, имели маслообразное агрегатное состояние.

**(E + Z)-5-Ацетоксипент-2-ен-1-аль (X).** К раствору 1.42 г (9.8 ммоль) (Z)-5-ацетоксипент-2-ен-1-ола (IX) (получен по методике, описанной в работе [1]) в 60 мл дихлорметана прибавили 5.7 г (65 ммоль) диоксида марганца, перемешивали 6 ч. По окончании реакции суспензию фильтровали, растворитель упаривали, остаток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 98 : 2 до 80 : 20. Выход (в расчете на смесь Z- и E-изомеров) 1.25 г (89%),  $R_f$  0.56 (А1). Спектры снимали из смеси Z- и E-изомеров, так как индивидуальные вещества на этой стадии не выделяли. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3430 с. (ОН); 2965 ср. ( $\text{CH}_3$ ); 2920, 2870 ср. ( $\text{CH}_2$ ); 2245 сл. (C=C); 1740 с. (C=O ацетат и альдегид); 1458, 1430 ср. ( $\text{CH}_2$ ); 1390, 1370 ср. ( $\text{CH}_3$ ); 1240 о. с. (C–O–C=O); 1045 с. (C–O спирт).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, сигналы Z-изомера: 10.02 (1 H, д,  $J$  8.0, H1); 6.04 (1 H, дд,  $J$  11.3, 8.0, H2); 6.60 (1 H, дт,  $J$  11.3, 7.9, H3); 2.94 (2 H, дт,  $J$  7.9, 6.1, H4); 4.21 (2 H, т,  $J$  6.1, H5); 2.05 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, сигналы E-изомера: 9.50 (1 H, д,  $J$  8.0, H1); 6.21 (1 H, дд,  $J$  15.7, 8.0, H2); 6.81 (1 H, дт,  $J$  15.7, 6.6, H3); 2.68 (2 H, дт,  $J$  6.6, 6.4, H4); 4.05 (2 H, т,  $J$  6.4, H5); 2.05 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

**(E + Z)-5-Ацетокси-1,1-диметоксипент-2-ен (XI).** К раствору 1.25 г (8.8 ммоль) (E + Z)-5-ацетоксипент-2-ен-1-ола (X) в 50 мл метанола прибавили 1.0 мл (0.93 г, 8.8 ммоль) триметилортоформиата и 5 мг нитрата аммония. Через 48 ч растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 98 : 2 до 80 : 20. Выход (в расчете на смесь Z- и E-изомеров) 0.985 г (66%),  $R_f$  0.77 (А1). Спектр снимали из смеси Z- и E-изомеров, так как индивидуальные вещества на этой стадии не выделяли.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, сигналы Z-изомера: 4.68 (1 H, д,  $J$  4.8, H1); 5.55 (1 H, дд,  $J$  11.1, 4.8, H2); 5.70 (1 H, дт,  $J$  11.1, 6.2, H3); 2.44 (2 H, дт,  $J$  6.2, 7.0, H4); 4.07 (2 H, т,  $J$  7.0, H5); 1.99 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 3.26 (6 H, с,  $(\text{CH}_3\text{O})_2$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр, сигналы E-изомера: 5.02 (1 H, д,  $J$  5.1, H1); 5.58 (1 H, дд,  $J$  15.7, 5.1, H2); 5.76 (1 H, дт,  $J$  15.7, 6.6, H3); 2.36 (2 H, дт,  $J$  6.6, 6.9, H4); 4.05 (2 H, т,  $J$  6.9, H5); 1.99 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 3.26 (6 H, с,  $(\text{CH}_3\text{O})_2$ ).

**(Z + E)-1-(5-Ацетокси-1-метоксипент-2-ен-1-ил)тимин (XIIIб, г).** К 0.25 г (2.0 ммоль) тимина

добавляли 20 мл ацетонитрила и 3 мл BSA, затем кипятили до полного растворения. Далее охлаждали и прибавляли раствор 0.25 г (1.33 ммоль) (Z + E)-5-ацетокси-1,1-диметоксипент-2-ена (XI) в 3 мл ацетонитрила и 186 мкл (0.414 г, 1.6 ммоль) тетраоксида олова и перемешивали 48 ч. По окончании реакции добавляли 20 мл хлороформа и обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали хлороформом (3 раза по 20 мл), растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием с УФ-детектированием. Система хлороформ–метанол от 99 : 1 до 93 : 7. Выход 0.23 г (63%) в расчете на смесь Z- и E-изомеров. Разделение смеси Z- и E-изомеров на этой стадии не проводили.

**(Z + E)-1-(5-Ацетокси-1-метоксипент-2-ен-1-ил)цитозин (XIIIа, в).** К 0.22 г (2.0 ммоль) цитозина добавляли 20 мл гексаметилдисилоксана и 1 мл триметилхлорсилана, затем кипятили до полного растворения. Далее охлаждали и прибавляли раствор 0.25 г (1.33 ммоль) (Z + E)-5-ацетокси-1,1-диметоксипент-2-ена (XI) в 3 мл ацетонитрила и 186 мкл (0.414 г, 1.6 ммоль) тетраоксида олова и перемешивали 48 ч. По окончании реакции добавляли 20 мл хлороформа и обрабатывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали хлороформом (3 раза по 20 мл), растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием с УФ-детектированием. Система хлороформ–метанол от 98 : 2 до 89 : 11. Выход 0.19 г (54%) в расчете на смесь Z- и E-изомеров. Разделение смеси Z- и E-изомеров на этой стадии не проводили.

**(E)-1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пент-2-ен-5-ол (V).** К раствору 3.9 г (21.2 ммоль) 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пент-2-ин-5-ола (IV) в 200 мл тетрагидрофурана добавляли 1.21 г (31.9 ммоль) литийалюмогидрида и кипятили 2 ч. Затем реакционную массу охлаждали, добавляли 4 мл воды, 4 мл 15% раствора гидроксида натрия в воде и через 10 мин еще 12 мл воды. Через 30 мин реакционную массу профильтровали, растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 95 : 5 до 70 : 30. Выход 2.0 г (50.5%),  $R_f$  0.44 (А2).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 4.13 (2 H, д,  $J$  4.3, H1); 5.63 (1 H, дт,  $J$  15.0, 4.3, H2); 5.75 (1 H, дт,  $J$  15.0, 6.0, H3); 2.28 (2 H, дт,  $J$  6.0, 6.6, H4); 3.58 (2 H, т,  $J$  6.6, H5); 4.63 (1 H, т,  $J$  3.4, H1-Thp); 4.2, 3.9, 1.6 – мультиплеты Thp.

**(E)-1-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-5-ацетоксипент-2-ен (VI).** К раствору 20 мг 4-(N,N'-диметиламино)пиридина, 2.0 г (10.7 ммоль) (E)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пент-2-ен-5-ола (V) в 20 мл пиридина прибавляли по каплям 1.06 мл (1.15 г, 11.3 ммоль) уксусного ангидрида при перемешивании при 0°C. Перемешивание продолжа-

ли в течение 1 ч. Растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 98 : 2 до 80 : 20. Выход 2.40 г (97.9%),  $R_f$  0.75 (A1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 4.13 (2 H, д,  $J$  4.3, H1); 5.73 (1 H, дт,  $J$  15.0, 4.3, H2); 5.83 (1 H, дт,  $J$  15.0, 5.6, H3); 2.58 (2 H, дт,  $J$  5.6, 6.6, H4); 4.25 (2 H, т,  $J$  6.6, H5); 4.63 (1 H, т,  $J$  3.4, H1-Thp); 4.2, 3.9, 1.6 – мультиплеты Thp; 2.10 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

**(E)-5-Ацетоксипент-2-ен-1-ол (VII).** К раствору 2.40 г (10.5 ммоль) (E)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)-5-ацетоксипент-2-ена (VI) в 50 мл метанола добавили 3.0 см<sup>3</sup> дауэкс 50 (H<sup>+</sup>). Встряхивали в течение 1 ч, затем дауэкс 50 отфильтровали, промыли метанолом, растворитель упарили, остаток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 95 : 5 до 70 : 30. Выход 1.06 г (70%),  $R_f$  0.48 (A2).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 4.25 (2 H, д,  $J$  4.0, H1); 5.95 (1 H, дт,  $J$  15.0, 4.0, H2); 5.85 (1 H, дт,  $J$  15.0, 5.0, H3); 2.60 (2 H, дт,  $J$  5.0, 6.7, H4); 4.30 (2 H, т,  $J$  6.7, H5); 2.10 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

**(E)-5-Ацетокси-1-бромпент-2-ен (VIII).** К раствору 1.06 г (7.3 ммоль) (E)-5-ацетоксипент-2-ен-1-ола (VII) и 4.85 г (14.6 ммоль) тетрабромметана в 100 мл дихлорметана при 0°C порциями в течение 5 мин добавляли 4.03 г (15.4 ммоль) трифенилфосфина. Перемешивание продолжали при 20°C еще 2 ч. Затем растворитель удаляли, оста-

ток хроматографировали градиентным элюированием. Система гексан–диэтиловый эфир от 98 : 2 до 80 : 20. Выход 0.985 г (65%),  $R_f$  0.77 (A1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 3.85 (2 H, д,  $J$  5.6, H1); 5.60 (1 H, дт,  $J$  15.0, 5.6, H2); 5.70 (1 H, дт,  $J$  15.0, 6.0, H3); 2.30 (2 H, дт,  $J$  6.0, 6.5, H4); 4.00 (2 H, т,  $J$  6.5, H5); 2.00 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ).

**(E)-1-(5-Ацетоксипент-2-ен-1-ил)тимин (XIV).** К 0.31 г (2.45 ммоль) тимина при 20°C добавляли 30 мл ацетонитрила, 0.75 мл (624 мг, 3.06 ммоль) BSA, затем кипятили до полного растворения осадка. Раствор охлаждали до 20°C и при перемешивании добавляли к нему 0.40 г (1.93 ммоль) (E)-5-ацетокси-1-бромпент-2-ена (VIII). Смесь нагревали до кипения и перемешивали 2 ч, растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием с УФ-детектированием. Система хлороформ–метанол от 99 : 1 до 93 : 7. Выход 0.33 г (67%),  $R_f$  0.47 (B2).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр: 4.25 (2 H, д,  $J$  5.6, H1); 5.55 (1 H, дт,  $J$  15.2, 5.6, H2); 5.65 (1 H, дт,  $J$  15.2, 6.0, H3); 2.35 (2 H, дт,  $J$  6.0, 6.5, H4); 4.10 (2 H, т,  $J$  6.5, H5); 2.00 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 6.90 (1 H, с, H1-Thy); 1.8 (3 H, с, H7-Thy).

**(E)-1-(5-Ацетоксипент-2-ен-1-ил)цитозин (XIVб).** К 0.27 г (2.45 ммоль) цитозина при 20°C добавляли 30 мл гексаметилдисилазана, 2.0 мл (1.7 г, 16 ммоль) триметилхлорсилана, затем нагревали до кипения до полного растворения осадка. Раствор охлаждали до 20°C и при перемешивании добавляли

Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР\* и  $\lambda_{\text{max}}$  УФ-спектров ациклических аналогов нуклеозидов

Соединение	Сигналы пентенового фрагмента					Другие сигналы	УФ-спектр $\lambda_{\text{max}}$ , нм
	$n$ H**, H1	1 H, H2	1 H, H3	2 H, H4	2 H, H5		
(IIa)	4.78, д (4.7)	5.82, д (15.4), т (4.7)	5.73, д (15.4), т (5.0)	2.27, т (6.7), д (5.0)	3.57, т (6.7)	Гетероцикл: 8.18 (1 H, с, H2); 8.22 (1 H, с, H8)	–
(IIб)	4.45, д (3.6)	5.75, д (15.0), т (3.6)	5.81, д (15.0), т (5.2)	2.30, д (5.2), т (6.0)	3.69, т (6.0)	Гетероцикл: 7.30 (1 H, с, H1); 5.75 (1 H, с, H6)	270
(IIв)	4.27, д (5.6)	5.65, д (15.2), т (5.6)	5.79, д (15.2), т (6.0)	2.25, д (6.0), т (6.2)	3.68, т (6.2)	Гетероцикл: 6.9 (1 H, с, H1); 1.8 (3 H, с, H7)	265
(IIIa)	6.65, д (8.4)	4.94, д (12.0), д (8.4)	5.12, д (12.0), т (6.9)	1.93, д (6.9), т (6.8)	3.49, т (6.8)	3.58 (3 H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); гетероцикл: 7.43 (1 H, д, $J$ 7.3, H1); 5.82 (1 H, д, $J$ 7.3, H6)	277
(IIIб)	7.05, д (8.4)	5.02, д (11.0), д (8.4)	5.15, д (11.0), т (8.2)	2.19, д (8.2), т (6.6)	4.08, т (6.6)	3.47 (3 H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); гетероцикл: 7.77 (1 H, к, $J$ 1.2, H1); 1.88 (3 H, д, $J$ 1.2, H7)	269
(IIIв)	6.07, д (4.8)	5.50, д (15.6), д (4.8)	5.85, д (15.6), т (6.2)	2.28, д (6.2), т (6.0)	3.58, т (6.0)	3.98 (3 H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); гетероцикл: 7.37 (1 H, д, $J$ 7.3, H1); 5.86 (1 H, д, $J$ 7.3, H6)	273
(IIIг)	6.08, д (5.3)	5.21, д (15.5), д (5.3)	5.74, д (15.5), т (5.8)	2.31, т (6.9), д (5.8)	3.91, т (6.90)	3.57 (3 H, с, $\text{CH}_3\text{O}$ ); гетероцикл: 7.79 (1 H, к, $J$ 1.2, H1); 1.87 (3 H, д, $J$ 1.2, H7)	266

\*  $\delta$ , м.д.; мультиплетность ( $J$ , Гц). \*\*  $n = 1$  для соединений (II),  $n = 2$  для соединений (III).

0.40 мг (1.93 ммоль) (*E*)-5-ацетокси-1-бромпент-2-ена (**VIII**). Смесь нагревали до кипения и перемешивали 2 ч, растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием с УФ-детектированием. Система хлороформ–метанол от 98 : 2 до 89 : 11. Выход 0.32 г (69%),  $R_f$  0.37 (B3).  $^1\text{H-NMR}$ -спектр: 4.35 (2 H, д,  $J$  3.6, H1); 5.65 (1 H, дт,  $J$  15.0, 3.6, H2); 5.70 (1 H, дт,  $J$  15.0, 5.2, H3); 2.40 (2 H, дт,  $J$  5.2, 6.4, H4); 4.10 (2 H, т,  $J$  6.4, H5); 2.00 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 7.30 (1 H, с, H1-Cyt); 5.75 (1 H, с, H6-Cyt).

(*E*)-1-(5-Ацетоксипент-2-ен-1-ил)аденин (**XIIa**). К 0.33 г (2.45 ммоль) аденина добавляли 20 мл диметилформамида, 72 мг (2.40 ммоль) 80%-ной суспензии гидроксида натрия в вазелиновом масле и перемешивали до полного растворения гидроксида натрия при 20°C. После этого добавляли 0.40 г (1.93 ммоль) (*E*)-5-ацетокси-1-бромпент-2-ена (**VIII**) и продолжали перемешивание при 20°C еще 2 ч. Растворитель удаляли, остаток хроматографировали градиентным элюированием с УФ-детектированием. Система хлороформ–метанол от 98 : 2 до 85 : 15. Выход 0.37 г (73%),  $R_f$  0.58 (B3).

**Общая методика деблокирования гидроксильной группы аналогов нуклеозидов (IIa–v), (IIIa–г), (XIIa–v), (XIIIa–г)** растворяли в 5 мл метанола, насыщенного аммиаком. Через 24 ч растворитель удаляли, ацетат аммония удаляли возгонкой в вакууме, остаток пересаждали из этилацетата гексаном. Смеси *Z*- и *E*-изомеров 1-(5-гидрокси-1-метоксипент-2-ен-1-ил)цитозина (**IIIa, в**) и 1-(5-гидрокси-

1-метоксипент-2-ен-1-ил)тимина (**IIIб, г**) разделяли методом препаративной тонкослойной хроматографии в системе хлороформ–метанол. Состав элюента для (**IIIa, в**) 5 : 1, для (**IIIб, г**) 10 : 1.  $R_f$  0.52 (**IIIa**), 0.45 (**IIIб**), 0.48 (**IIIв**), 0.42 (**IIIг**). Выходы продуктов (**IIa–v**) составляли 97–98%, а продуктов (**IIIa–г**) – 49%.  $^1\text{H-NMR}$ -спектры и  $\lambda_{\text{max}}$  УФ-спектров соединений (**IIa–v**), (**IIIa–г**) представлены в таблице.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цытович А.В., Шамшин Д.В., Бурковский В.Б., Швец В.И. // Биоорган. химия. 1995. Т. 21. С. 874–880.
2. Цытович А.В., Кочеткова М.В., Кузнецова Е.В., Мицнер Б.И., Швец В.И. // Биоорган. химия. 1991. Т. 17. С. 1086–1093.
3. Мицнер Б.И., Кочеткова М.В., Филиппов Д.В., Цытович А.В., Дяткина Н.Б. // Молекулярн. биология. 1993. Т. 27. С. 174–184.
4. Малекин С.И., Кругляк Ю.Л., Хромова Н.Ю., Аксенова М.Ю., Соколов В.П., Кисин А.В., Новожилова Т.И., Попова С.Г., Курочкин В.К., Миллер Г.Г., Покидьшева Л.Н. // Биоорган. химия. 1997. Т. 23. С. 648–654.
5. Флорентьев В.Л., Яворский А.Э., Кочеткова С.В., Смирнов И.П., Щавельева И.Л., Цылевич Т.Л., Готтих Б.П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. С. 1000–1001.
6. Флорентьев В.Л., Яворский А.Э., Решотько Л.Н. // Химико-фарм. журн. 1988. Т. 22. С. 833–836.
7. Флорентьев В.Л., Цылевич Т.Л., Кочеткова С.В. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. С. 1240–1244.

### Acyclic Nucleoside Analogues:

#### III. A Synthesis of New 2',3'-Dideoxy-2',3'-didehydronucleoside Analogues

I. A. Vasilenko\*, D. V. Shamshin\*\*, A. V. Tsytoich\*\*,  
A. N. Kan\*\*, S. G. Alekseeva\*\*, and V. I. Shvets\*\*

#Phone: +7(095) 422-5896; e-mail: dshamshin@mtu-net.ru

\*National Research Center of Antibiotics,  
Nagatinskaya ul. 3A, Moscow, 117105 Russia

\*\*Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology,  
pr. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

The coupling of 5-acetoxy-1,1-dimethoxypent-2-ene with cytosine and thymine trimethylsilyl derivatives, as well as the reaction of 5-acetoxy-1-bromopent-2-ene with adenine sodium salt, yielded acyclic analogues of the corresponding nucleosides containing 5'-acetoxy groups. They were deprotected with a saturated methanolic solution of ammonia to the target analogues of nucleosides, which were characterized with  $^1\text{H}$  NMR, IR, and UV spectra. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 6; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: acyclic nucleoside analogues