



УДК 547.963.32

АЛКИЛФОСФОНАТЫ НУКЛЕОЗИДОВ

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ УРИДИНА С ДИХЛОРАНГИДРИДАМИ
ТРЕТ-БУТИЛ-, ИЗОПРОПИЛ- И МЕТИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТШингарова И. Д., Мельник С. Я., Ярцева И. В.,
Преображенская М. Н.

Онкологический научный центр Академии медицинских наук СССР, Москва

При взаимодействии нуклеозидов и их 5'-О-производных с дихлорангидридами алкилфосфоновых кислот (RPOCl_2) образуются 2' : 3'-О-алкилфосфонаты нуклеозидов, устойчивость которых к гидролизу определяется объемом алкильного заместителя. Выделены 2' : 3'-О-трет-бутилфосфонаты, в случае Pr^tPOCl_2 и MePOCl_2 получены смеси 2'(3')-О-алкилфосфонатов уридина. Показано, что эти соединения образуются в более мягких условиях, чем соответствующие 5'-О-алкилфосфонаты уридина. Соединения изучены методами электрофореза, ^1H - и ^{31}P -ЯМР.

Ранее нами было показано, что при взаимодействии пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов и дихлорангидридов адамантилфосфоновой или тритилфосфоновой кислот в пиридине образуются пятичленные 2':3'-О-фосфонаты нуклеозидов [1—3]. В этих условиях не удалось получить продукты замещения по первичной оксигруппе. В отсутствие *цис*-диольной группы, например в тимидине, реакция по первичной и вторичной оксигруппе проходит в значительно более жестких условиях и приводит к образованию сложной смеси [4].

Можно было предположить, что сравнительно легкое образование пятичленных циклофосфонатов, проходящее с участием *цис*-диольной группы нуклеозидов, связано со специфическим стерическим влиянием заместителя в дихлорангидриде алкилфосфоновой кислоты. Для выяснения особенностей реакции нуклеозидов с RPOCl_2 , а также для установления зависимости свойств циклических фосфонатов от объема заместителя при атоме фосфора мы изучили взаимодействие уридина (I) и его производных (II), (III) с дихлорангидридами трет-бутилфосфоновой (Bu^tPOCl_2), изопропилфосфоновой (Pr^iPOCl_2) и метилфосфоновой кислот (MePOCl_2).

При нагревании уридина (I) с Bu^tPOCl_2 [5] в пиридине образуются диастереомерные (*R*)- и (*S*)-2' : 3'-О-трет-бутилфосфонаты уридина (IV) с суммарным выходом 40%, при этом в реакцию вступает около 50% нуклеозида (I) (см. [6]). В аналогичных условиях из 5'-О-тритуридина (II) [7] и Bu^tPOCl_2 были получены (*R*)- и (*S*)-2' : 3'-О-трет-бутилфосфонаты 5'-О-тритуридина (V) с выходом 55,4 и 30,6% соответственно. Детритилирование индивидуальных диастереомеров привело к (*R*)- и (*S*)-циклофосфонатам (IV). Таким образом, в изученных условиях Bu^tPOCl_2 однозначно реагирует с уридином (I) или его 5'-О-производным (II) с образованием диастереомерных циклофосфонатов.

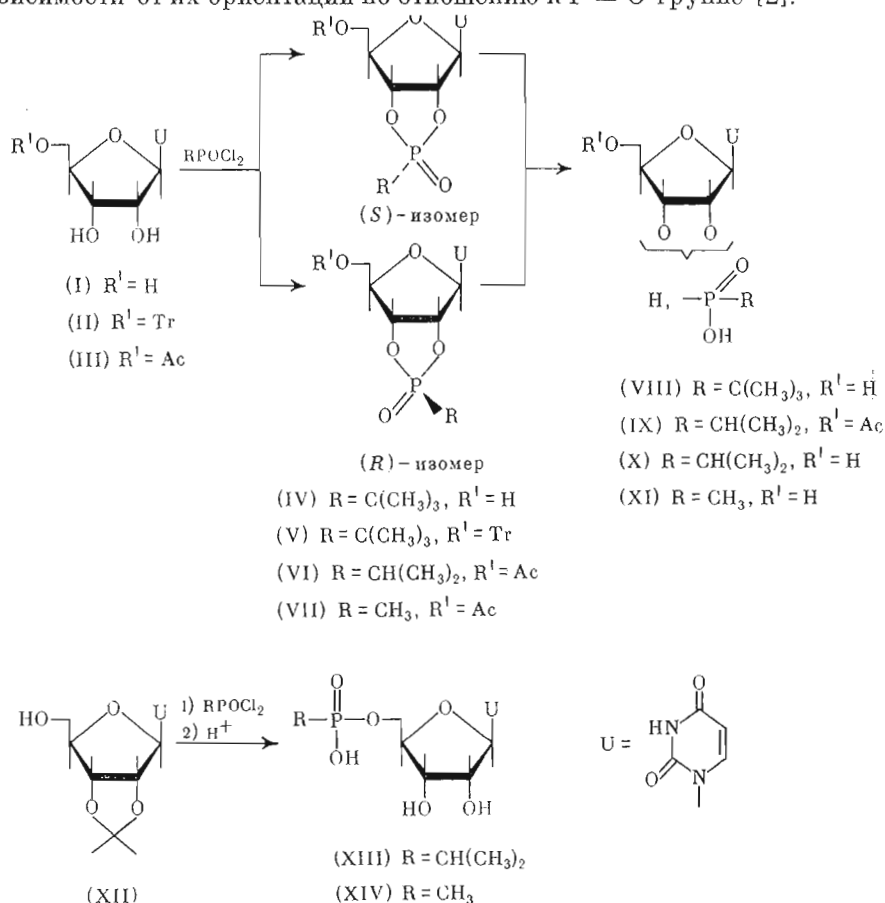
Спектры ПМР синтезированных соединений

Таблица 1

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J, Гц)								R	R'	Растворитель, температура, стандарт
	6-Н	5-Н	1'-Н	2'-Н	3'-Н	4'-Н	5'-Н ₂				
(R)-(IV)	7,74(8)	5,67	6,03(2)	5,40(7) ³ J _{HP} 7	5,10(4,5) ³ J _{HP} 12,8	4,28(4,2)	3,74	4,26 ³ J _{HP} 17,4	-	d ₆ -DMSO, 100°, TMC	
(S)-(IV)	7,74(8)	5,68	5,94(3)	5,48(6) ³ J _{HP} 5,3	5,24(4,4) ³ J _{HP} 6	4,23(4,2)	3,72	4,33 ³ J _{HP} 17,4	-	d ₆ -DMSO, 100°, TMC	
(R)-(V)	7,0-7,8*	5,59(8)	5,77(<1)	4,86-5,40	4,86-5,40	4,52	3,36-3,60	4,21 ³ J _{HP} 18	7,0-7,8* (Tr)	CDCl ₃ , 50°, TMC	
(S)-(V)	7,0-7,8*	5,52(8)	5,80(2)	5,16-5,44	5,16-5,44	4,27	3,32-3,60	1,30 ³ J _{HP} 18	7,0-7,8* (Tr)	CDCl ₃ , 50°, TMC	
(VIII)	7,92(8)	5,70	6,04(5,5)	5,90(6)	3,96-4,60**		3,60-3,96	4,20 ³ J _{HP} 16,5 1,16 ³ J _{HP} 16,5		CD ₃ OD, 30°, TMC	
(IX)	7,87 и 7,68(8)		5,66-6,06		3,96-4,86**		3,56-3,96	4,66-2,26 (CH) 4,27; 4,15 (CH ₃)*** ³ J _{HP} 19,0 J _{HH} 6,8	2,06 2,02 (Ac)	D ₂ O, 25°, Bu'OH	
(X)****	8,05(8)	5,71	6,06(5,5)		3,96-4,90**		3,64-3,96	4,50-2,12 (CH) 4,16; 4,11 (CH ₃) ³ J _{HP} 16,6 J _{HH} 6,8	-	CD ₃ OD, 30°, TMC	
(XI)****	7,90(8)	5,70	5,84-6,08		3,96-4,60**		3,60-3,96	1,60 ³ J _{HP} 16,8	-	CD ₃ OD, 50°, TMC	
(XIII)	7,84(8)		5,84-6,04		4,44-5,34**		4,14-4,44	4,74-2,36 (CH) 1,18 (CH ₃)*** ³ J _{HP} 19,5 J _{HH} 6,8	-	D ₂ O, 25°, Bu'OH	
(XIV)	7,77(8)	5,71	5,87(<2)		3,92-4,44**		3,92-4,44**	1,53 ³ J _{HP} 17	-	CD ₃ OD, 50°, TMC	

* Сигналы перекрываются. ** Сигнал частично перекрывается сигналом раст. вещества. *** Сигнал перекрывается сигналом протонов стандарта, константы спин-спинового взаимодействия определены из спектров, записанных без стандарта. **** Сигнал записан для аммонийной соли.

Спектры ^1H -ЯМР (*R*)- и (*S*)-изомеров соединений (IV) и (V) приведены в табл. 1. Конфигурация при атоме фосфора определена по аналогии с 2' : 3'-*O*-адамантилфосфонатами нуклеозидов с использованием различий в значениях величин химических сдвигов протонов фосфоланового цикла в зависимости от их ориентации по отношению к $\text{P}=\text{O}$ -группе [2].



Щелочной гидролиз циклофосфонатов (IV) приводит, по данным электрофореза, к 2' (3')-*O*-*tert*-бутилфосфонату уридина (VIII). Время полупревращения составляет 17 и 20 ч для (*R*)- и (*S*)-изомеров соответственно. Для (*R*)-2' : 3'-*O*-адамантилфосфоната аденозина время полупревращения в тех же условиях составляет 16 ч [2].

С нуклеозидом (III) [9] Pr^iPOCl_2 [8] реагировал в более мягких условиях по сравнению с Bu^iPOCl_2 . Образование диастереомерных 2' : 3'-*O*-изопропилфосфонатов 5'-*O*-ацетилуридина (VI) было показано методами ТСХ и ^{31}P -ЯМР. В спектре ^{31}P -ЯМР реакционной смеси (табл. 2) имеются два синглета примерно равной интенсивности, находящиеся в той же области, что и сигналы фосфора для (*R*)- и (*S*)-2' : 3'-*O*-адамантилфосфоната 5-бромуридина [2]. В процессе обработки реакционной смеси происходило раскрытие фосфоланового цикла и образование 2' (3')-*O*-изопропилфосфоната 5'-*O*-ацетилуридина (IX), выделенного с помощью ионообменной хроматографии. При обработке соединения (IX) дициклогексилкарбодимидом в пиридине с помощью ТСХ показано образование диастереомерных циклофосфонатов (VI). Деацетилированием соединения (IX) получен 2' (3')-*O*-изопропилфосфонат уридина (X).

В спектрах ^1H -ЯМР соединений (IX) и (X) (табл. 1) имеется двойной набор сигналов с соотношением интегральных интенсивностей 2 : 1. Сигналы преобладающего изомера находятся в более слабом поле по сравнению

Химические сдвиги фосфора в спектрах ^{31}P -ЯМР синтезированных соединений

Соединение	δ , м. д.	Растворитель	Соединение	δ , м. д.	Растворитель
(VI) *	-58,29	Пиридин	(X)	-31,5	Пиридин
	-58,49		(XI)	-26	Конц. водный аммиак
(IX) *	-31,86	»	(XIII)	-31,1	Пиридин
	-31,69		(XIV)	-24,9	Конц. водный аммиак

* Спектры записаны при широкополосном подавлении спин-спинового взаимодействия $(\text{NH})^{-31}\text{P}$.

с соответствующими сигналами другого изомера. В спектрах ^{31}P -ЯМР этих соединений (табл. 2) сигналы фосфора находятся в области -31 м. д., т. е. значительно отличаются по положению от таковых для 2', 3'-циклофосфонатов (VI).

Таким образом, уменьшение объема заместителя при атоме фосфора у Pr^iPOCl_2 по сравнению с адамантильным, трифенилметильным и трет-бутильным приводит к уменьшению экранирования P—O-связи и снижению устойчивости фосфоланового цикла к гидролизу.

Дихлорангидрид MePOCl_2 реагировал с 5'-O-ацетилуридином (III) в более мягких условиях, чем Pr^iPOCl_2 . Дезацетилированием и последующей ионообменной хроматографией был получен 2'(3')-O-метилфосфонат уридина (XI). В данном случае нам не удалось показать образование циклофосфонатов даже хроматографически.

Ранее было показано, что дихлорангидрид адамантилфосфоновой кислоты не реагирует с 5'-оксигруппой 2':3'-O-изопропилиденовых производных уридина и 5-бромуридина в условиях образования циклических 2':3'-O-адамантилфосфонатов [1]. При нагревании Bu^iPOCl_2 с изопропилиденуридином (XII) и последующем разделении реакционной смеси с помощью ТСХ на силикагеле было возвращено 80% исходного соединения и выделено незначительное количество 2':3'-O-изопропилиден-5'-хлор-5'-дезоксидуридина. В отличие от дихлорангидридов с объемистыми заместителями Pr^iPOCl_2 реагировал с 2':3'-O-изопропилиденуридином (XII) в условиях образования 2':3'-циклофосфонатов, однако для завершения реакции требовалось более длительное время. Образующийся при этом 5'-O-изопропилфосфонат 2':3'-O-изопропилиденуридина без выделения обрабатывали кислотой для удаления изопропилиденовой защитной группы и с помощью ионообменной хроматографии выделяли 5'-O-изопропилфосфонат уридина (XIII).

В спектре ^1H -ЯМР соединения (XIII) (табл. 1) сигналы 5'-H₂ частично перекрыты сигналом 4'-H, что затрудняет определение константы $^3J_{\text{H-P}}$. В спектре ^{31}P -ЯМР (табл. 2) сигнал фосфора расположен при $\delta -31,1$ м. д., т. е. близок к положению сигналов для нециклических фосфонатов. При электрофорезе на бумаге в фосфатно-щелочном буфере соединение (XIII) имеет подвижность однозарядного, а в обратном — двузарядного иона.

Дихлорангидрид MePOCl_2 , как и Pr^iPOCl_2 , взаимодействовал с первичной оксигруппой 2':3'-O-изопропилиденуридина (XII) в более жестких условиях, чем с *цис*-диольной группой соединения (III). Образующийся 5'-O-метилфосфонат уридина (XIV) выделяли так, как это описано для соединения (XIII).

Таким образом, при реакции нуклеозидов с дихлорангидридами фосфоно-вых кислот замещение по вторичным *цис*-диольным группам проходит значительно легче, чем по первичным оксигруппам. Это связано с образованием 2':3'-циклофосфонатов, устойчивых лишь в случае объемистого заместителя при атоме фосфора. Раскрытие фосфоланового цикла приводит к смеси

2'(3')-О-алкилфосфонатов. По-видимому, при взаимодействии RPOCl_2 с изолированной оксигруппой нуклеозида образование новой связи с разрывом Р—Сl-связи затруднено вследствие экранирования атома фосфора алкильным заместителем и, возможно, невыгодности такой конфигурации переходного состояния, когда три заместителя (R, O и Cl) и атом фосфора лежат в одной плоскости, а атакующая (ОН) и уходящая (Cl) группы занимают апликальные положения. При наличии вицинальной оксигруппы возможно ее взаимодействие с одним из заместителей (например, с Cl), что либо увеличит длину связи между этим заместителем и атомом фосфора и облегчит образование связи между другой оксигруппой и атомом фосфора, либо приведет к благоприятной геометрии переходного состояния. Образующийся 2'(3')-О-алкилхлорфосфонат затем циклизуется в 2':3'-О-алкилфосфонат. Могут быть предложены и другие гипотетические механизмы анхимерного содействия оксигруппы, входящей в *цис*-диольную систему.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР соединений (V), (VIII) — (XI), (XIII) и (XIV) записаны на приборе Jeol-JNM-MH-100 (Япония), соединения (IV) — на приборе Varian XL-100 (США), химические сдвиги приведены относительно сигнала (тетрамethylсилана). Спектры ^{31}P -ЯМР соединений (VI), (IX) и (XIII) записаны на приборе Varian XL-100 (США), соединений (X), (XI) и (XIV) — на приборе Jeol-JNM-MH-100 (Япония). Химические сдвиги ^{31}P даны относительно 85%-ной ортофосфорной кислоты. Ионообменную хроматографию осуществляли на анионообменной смоле дауэкс 1×8 (HCOO^- -форма) на колонке размером $2,1 \times 55$ см. Вещество наносили в воде, прибавляя водный раствор аммиака до $\text{pH} \sim 6,5$. Элюции проводили линейным градиентом муравьиной кислоты от 0 до 3 М (по 1 л). Разделение контролировали по оптическому поглощению при 260 нм. Препаративную ТСХ проводили на силикагеле ЛСЛ $_{254}$ 5—40 мкм (Chemapol, ЧССР) на пластинах (20×20 см) при толщине слоя 1 мм, используя смеси растворителей: хлороформ — метанол, 10:1 (А), хлороформ — метанол, 20:1 (Б). Для аналитической ТСХ использовали силуфол UV $_{254}$ (Kavalier, ЧССР). Нисходящую бумажную хроматографию проводили на бумаге Filtrak FN-15 в системе этанол — 1 М ацетат аммония, 5:2 (В). Для электрофореза на бумаге применяли прибор для горизонтального электрофореза Labor OE-201 (Венгрия) при градиенте напряжения 13,4 В/см в боратном ($\text{pH} 9,1$) (Г) и фосфатно-щелочном ($\text{pH} 7,5$) (Д) буферах. Масс-спектры сняты на приборе Finnigan F-3020 (США).

(R)- и (S)-2':3'-О-трет-Бутилфосфонаты 5'-О-триптилуридина (V). К раствору 1 г соединения (II) в 15 мл безводного пиридина прибавляли 0,44 г Bu^tPOCl_2 и нагревали 18 ч при 100° . После охлаждения реакционную смесь выливали в воду со льдом (300 г) при энергичном перемешивании. Водно-пиридиновый раствор экстрагировали хлороформом (4×50 мл), объединенные органические фазы упаривали досуха, прибавляя толуол. Остаток очищали с помощью ТСХ на силикагеле в системе Б. Выход фосфоната (R)-(V) 0,67 г (55,4%), R_f 0,32 (Б), $[\alpha]_D^{20} +7,0^\circ$ (с 1; хлороформ). Найдено, %: С 59,52; Н 5,17; Р 4,76. $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \cdot 0,5 \text{CHCl}_3$. Вычислено, %: С 60,25; Н 5,21; Р 4,78. Выход фосфоната (S)-(V) 0,37 г (30,6%), R_f 0,21 (Б), $[\alpha]_D^{20} -4,6^\circ$ (с 1; хлороформ). Найдено, %: С 60,79; Н 5,38; Р 4,96. $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \cdot 0,5 \text{CHCl}_3$. Вычислено, %: С 60,25; Н 5,21; Р 4,78.

(R)- и (S)-2':3'-О-трет-Бутилфосфонаты уридина (IV). Метод А. К раствору 0,5 г уридина в 8 мл безводного пиридина прибавляли 0,43 г Bu^tPOCl_2 и нагревали 18 ч при 100° . Растворитель отгоняли в вакууме, прибавляя метанол. Остаток очищали с помощью ТСХ на силикагеле в системе А. Выход соединения (R)-(IV) 0,14 г (19,7%), (S)-изомера — 0,14 г (19,7%) и 0,23 г (46%) непрореагировавшего уридина.

Метод Б. Обрабатывали 0,64 г соединения (R)-(V) 90% трифторуксусной кислотой (1,6 мл) в течение 5 мин. Кислоту отгоняли в вакууме, прибавляя метанол, остаток очищали с помощью ТСХ в системе А. Выход соединения (R)-(IV) 0,35 г (95%), R_f 0,58 (А), $[\alpha]_D^{20}$ $-15,7^\circ$ (c 1; метанол). Масс-спектр, m/e : 346 (M^+), 315 ($M - CH_2OH$)⁺, 235 ($M - B$)⁺, 217 ($M - B - H_2O$)⁺, 179 ($M - CH_2OH - Bu^tPO_3$)⁺, 139 ($Bu^tPO_3H_3$)⁺, 113 ($B + 2H$)⁺, 112 ($B + H$)⁺, 57 (Bu^t)⁺. Найдено, %: С 42,93; Н 5,30; Р 8,79. $C_{13}H_{19}N_2O_7P \cdot 0,2 CHCl_3$. Вычислено, %: С 42,83; Н 5,23; Р 8,37. Аналогично получен (S)-изомер с выходом 70%, R_f 0,38 (А), $[\alpha]_D^{20}$ $-22,1^\circ$ (c 1; метанол).

Щелочной гидролиз 2':3'-О-трет-бутилфосфонатов уридина (VII). Образец циклофосфоната (50 мкмоль) растворяли в 0,5 мл этанола и прибавляли 0,5 мл 0,3 М трис-НСl-буфера (рН 9,0). Через каждые 15 мин пробы из реакционной смеси наносили на бумагу и проводили электрофорез в буфере (Г). Пятна с E_{UMP} 1/3 и E_{UMP} 0 вырезали и каждое элюировали 3 мл этанола. Степень гидролиза определяли по соотношению оптической плотности при 260 нм образующегося 2' (3')-О-фосфоната (VIII) и исходного соединения (IV). При хранении соединения (R)-(IV) при 20° в течение ~ 6 месяцев также образуется фосфонат (VIII). R_f 0,89 (В), E_{UMP} 0,47 (Д), для аммонийной соли R_f 0,91 (В). Спектр ПМР — см. табл. 1. Найдено %: С 35,41; Н 6,12. $C_{13}H_{24}N_3O_8P \cdot 3H_2O$. Вычислено, %: С 35,86; Н 6,94.

5'-О-Ацетил-2'(3')-О-изопропилфосфонат уридина (IX). К раствору 1 г соединения (III) в 15 мл безводного пиридина прибавляли 0,68 г Pt^iPOCl_2 и нагревали 21 ч при 37°. Пиридин отгоняли в вакууме, прибавляя воду. Остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии. Выход соединения (IX) 1,13 г (82%), R_f 0,73 (В), E_{UMP} 0,46 (Д). Найдено, %: Р 7,63; N 7,34. $C_{14}H_{21}N_2O_9P$. Вычислено, %: Р 7,89; N 7,14.

2'(3')-О-Изопропилфосфонат уридина (X). Раствор 0,7 г соединения (IX) в 9 мл метанола, насыщенного аммиаком, оставляли при 20° на 16 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии, элюаты упаривали. К остатку прибавляли 5 мл метанола, насыщенного аммиаком, упаривали досуха. Выход соединения (X) 0,71 г (96%), R_f 0,85 (В), E_{UMP} 0,56 (Д). Найдено, %: С 35,43; Н 6,24; Р 7,78. $C_{12}H_{22}N_3O_8P \cdot 2H_2O$. Вычислено, %: С 35,73; Н 6,50; Р 7,68.

5'-О-Изопропилфосфонат уридина (XIII). К раствору 0,3 г соединения (XII) в 5 мл безводного пиридина прибавляли 0,2 г Pt^iPOCl_2 и выдерживали 96 ч при 37°. Пиридин отгоняли в вакууме, прибавляя воду. К остатку прибавляли 15 мл 49%-ной муравьиной кислоты и нагревали 72 ч при 37°. Кислоту отгоняли, прибавляя воду, остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии. Выход соединения (XIII) 0,27 г (73%), R_f 0,67 (В), E_{UMP} 0,65 (Г) и 0,44 (Д). Для аммонийной соли R_f 0,84 (В). Найдено, %: С 34,65; Н 6,69. $C_{12}H_{22}N_3O_8P \cdot 3H_2O$. Вычислено, %: С 34,20; Н 6,69.

2'(3')-О-Метилфосфонат уридина (XI). К раствору 0,8 г 5'-О-ацетилуридина (III) в 12 мл безводного пиридина, охлажденному до 0°, прибавляли по каплям раствор 0,46 г $MePOCl_2$ в 10 мл безводного пиридина. Температуру доводили до 20—22° и реакционную смесь выдерживали в этих условиях 2 ч. Пиридин отгоняли, остаток хроматографировали на ионообменной колонке. Элюат упаривали, остаток сушили в вакууме над P_2O_5 , растворяли в 8 мл безводного метанола, прибавляли 5 мл 0,1 н. раствора метилата натрия в метаноле, смесь выдерживали 2 ч при 20—22°. Раствор нейтрализовали дауэксом-50 (H^+), катионит отфильтровывали, фильтрат упаривали досуха. Остаток обрабатывали метанолом, насыщенным аммиаком. Получали 0,83 г (87%) соединения (XIV) в виде аммонийной соли, R_f 0,79 (В), E_{UMP} 0,77 (Г). Найдено, %: С 30,35; Н 5,74; N 11,00. $C_{10}H_{18}N_3O_8P \cdot 3H_2O$. Вычислено, %: С 30,53; Н 6,15; N 10,68.

5'-О-Метилфосфонат уридина (XIV). К охлажденному до 0° раствору 0,6 г соединения (XII) в 10 мл безводного пиридина прибавляли по каплям

раствор 0,35 г MePOCl_2 в 5 мл безводного пиридина. Температуру реакционной смеси постепенно повышали до 37° и оставляли в этих условиях на 3ч. Пиридин отгоняли, прибавляя воду. Остаток хроматографировали на колонке с дауэксом-1 (HCOO^-). Элюат упаривали досуха, получали 0,42 г (62%) соединения (XIV), $E_{\text{УМР}}$ 0,70 (Г), для аммонийной соли R_f 0,68 (В). Найдено, %: С 30,25; Н 5,98. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_8\text{P} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 30,53; Н 6,15.

Авторы выражают глубокую признательность А. А. Борисенко (химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова) за съемку спектров ^{31}P -ЯМР и участие в обсуждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Melnik S. Ya., Nedorezova T. P., Preobrazhenskaya M. N. (1976) J. Carbohydr., Nucleosides, Nucleotides, 3, 129—147.
2. Недорезова Т. П., Мельник С. Я., Ярцева И. В., Преображенская М. Н. (1978) Биоорган. химия, 4, 1058—1064.
3. Шингарова И. Д., Мельник С. Я., Ярцева И. В., Борисенко А. А., Преображенская М. Н. (1977) Биоорган. химия, 3, 1641—1646.
4. Мельник С. Я., Шингарова И. Д., Ярцева И. В., Преображенская М. Н. (1977) Биоорган. химия, 3, 1034—1040.
5. Kinnear A. M., Perren E. A. (1952) J. Chem. Soc., 3437—3445.
6. Shingarova I. D., Melnik S. Ya., Preobrazhenskaya M. N. (1978) Carb. Res., in press.
7. Tipson R. S. (1978) in Synthetic Proc. Nucleic Acid. Chem. (Zorbach W. W., Tipson R. S., eds.), vol. 1, pp. 441—442, John Wiley and Sons, Inc.
8. Perren E. A., Kinnear A. M. (1954) Brit., 707, 961, Apr. 28 (1955) C. A., 49, 7588b.
9. Brown D. M., Todd A., Varadarajan S. (1956) J. Chem. Soc., 2388—2393.

Поступила в редакцию
5.V.1978

NUCLEOSIDE ALKYLPHOSPHONATES. THE INTERACTION OF URIDINE WITH *tert* BUTYL-, ISOPROPYL- AND METHYLPHOSPHONODICHLORIDE

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

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

By the interaction of nucleosides and their 5'-O-derivatives with alkylphosphonodichloride (RPOCl_2), nucleoside 2':3'-O-alkylphosphonates were formed whose hydrolytic stability depends on the bulk of alkyl substituent. *tert* Butylcyclophosphonates were prepared, but in the case of Pr^iPOCl_2 and MePOCl_2 only the mixtures of uridine 2'(3')-O-alkylphosphonates could be isolated. These compounds were shown to form under milder conditions than appropriate uridine 5'-O-alkylphosphonates. The compounds obtained were studied by electrophoresis, ^1H -NMR and ^{31}P -NMR.