

## Направленный синтез 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -L-рибофуранозы

И. П. Шнипор\*, А. С. Шаламай

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины,  
252143 Киев, ул. Академика Заболотного, 150

---

*Предложен новый метод синтеза 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -L-рибофуранозы. Для инверсии конфигурации при С2 атоме метил-3,5-О-(тетраизопропилдисилокс-1,3-дил)-L-арабинофуранозиде использована активация трифторметансульфонатным эфиром.*

---

Возросший в последние годы интерес к антисенс-олигонуклеотидам L-энантиомерного строения [1—3] сделал актуальным поиск методов получения исходных L-нуклеозидов и, естественно, ацилированных L-рибофураноз. Одним из перспективных способов получения производных L-рибозы может быть эпимеризация по С2-атому L-арабинозы (I), как наиболее доступного эпимера L-рибозы.

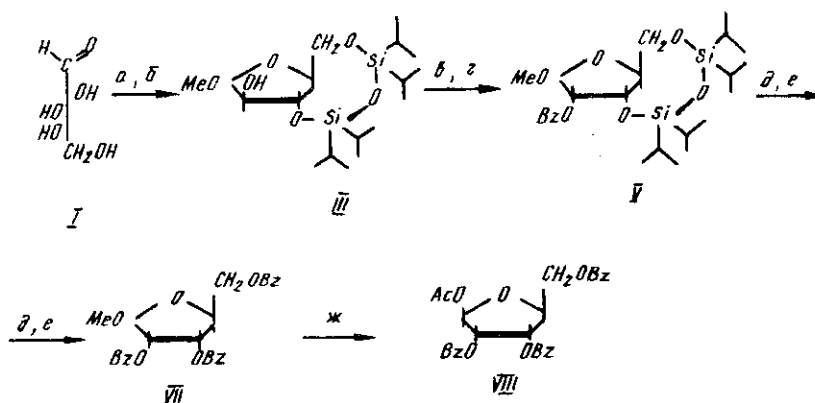
Синтез 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -L-рибофуранозы обусловлен двумя ключевыми моментами, состоящими в защите 3- и 5-гидроксильных 1-О-метил-L-арабинофуранозы (II) и собственно реакции эпимеризации. Первая задача решается при использовании 1,1',3,3'-тетраизопропилдисилоксановой (TPDS) защиты [4]. Среди многочисленных методов инверсии конфигурации [5] наиболее приемлемым для данного случая является способ, базирующийся на замещении сульфонилоксиостатка бензоилокси-группой по  $S_N2$ -механизму. В литературе почти нет примеров применения этого метода для обращения конфигурации при хиральных центрах, включенных в фуранозный цикл.

Описанный способ получения защищенной 3-фтор-3-дезоксирибофуранозы состоит в замещении тозилъной или мезильной групп при С2-атоме арабинофуранозы при помощи комплекса бензоата калия с дибензо-18-краун-6 в кипящем DMSO [6]. Однако аналогичное превращение с TPDS-защищенной L-арабинозой (III) в столь жестких условиях оказалось неосуществимым. Значительная растворимость краун-эфира в органической среде затрудняет разделение продуктов реакции.

Способ получения защищенной L-рибофуранозы представляется более удачным при использовании в качестве исходного 2-трифторметансульфоната TPDS-производного (IV) и при замене дибензо-18-краун-6 на 18-краун-6. Благодаря значительной реакционной способности флатовой группировки [7] ее замещение можно проводить в более мягких условиях, сохраняя TPDS-защиту. Преимуществом 18-краун-6 является то, что он образует с ионом калия более стабильный и легко экстрагируемый из органической

---

\*Correspondence address.



II: 1-О-метил-L-арабинофураноза; IV: 1-О-метил-2-О-трифторметансульфонато-3, 5-TPDS-L-арабинофураноза; VI: 1-О-метил-2-О-бензоил-L-арабинофураноза; а: MeOH/H<sup>+</sup>; б: TPDS-Cl<sub>2</sub>/пиридин; в: (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>/пиридин; г: BzOK/18-С-6; д: Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F/тетрагидрофуран; е: BzCl/пиридин; ж: Ac<sub>2</sub>O/HOAc/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

среды комплекс, что упрощает разделение продуктов реакции.

Синтез 1-О-метил-2, 3, 5-три-О-бензоил-β-L-рибофуранозы (VIII) осуществляли в соответствии с приведенной выше схемой.

Исходное соединение (III) получали по описанной методике [8] и без очистки вводили в реакцию с ангидридом трифторметансульфокислоты. После выделения из реакционной смеси флатовое производное (IV), ТСХ: R<sub>f</sub> 0,38 (гексан — этилацетат, 14:1, система А, пластинка Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, «Мегск», ФРГ), совместно с бензоатом калия и 18-краун-6 (1:1) в абсолютном DMSO выдерживали при 20 °С в течение 6 ч.

1-О-метил-2-О-бензоил-3, 5-TPDS-производное (V) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 (Чехия) (элюент: бензол — этилацетат, вначале соотношение 1:0, в конце — 8:2). Выход (V) 62 %; ТСХ: R<sub>f</sub> 0,45 (А). Десилилирование TPDS-производного (V) проводили 1 М раствором тетрабутиламмоний фторида в тетрагидрофуране. Выделенный 1-О-метил-2-О-бензоат (VI), ТСХ: R<sub>f</sub> 0,24 (гексан — этилацетат, 7:2, система Б), вводили в реакцию бензоилирования. Полученный трибензоат (VII), ТСХ: R<sub>f</sub> 0,55 (Б), без дополнительной очистки ацилировали уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств серной кислоты.

Выход 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-L-рибофуранозы (VIII) составлял 37 % в расчете на исходную L-арабинозу. T<sub>пл</sub> 128—129 °С (из абсолютного этанола), лит. T<sub>пл</sub> 129—130 °С [8].

Строение соединения (VIII) доказано сравнением его <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров с таковыми 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоатов-β-D-рибо- и L-арабинофураноз, синтезированных по известной методике [9]. <sup>1</sup>H-ЯМР спектры L-рибофуранозида (VIII) и D-энантиомерного производного были полностью идентичными. Спектрометр «Bruker WP-200» (200 МГц) (CDCl<sub>3</sub>, δ м. д., J): 6,43 (с, 1H, H1); 5,90 (дд, 1H, J 4,8 и 6,6, H3); 5,76 (д, 1H, J 4,8, H2); 4,71 (м, 1H, H4); 4,41 (м, 2H, H5a, H5б). <sup>1</sup>H-ЯМР спектр L-энантиомерного арабинопроизводного: 6,48 (с, 1H, H1), 5,90 (м, 2H, H2 и H3), 5,74 (м, 3H, H4 и H5a, H5б).

Таким образом, благодаря согласованному подбору защитных групп и методу активирования положения фуранозы, по которому осуществляется инверсия конфигурации, разработанный способ получения 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-L-рибофуранозы может найти применение в синтезах препаративных масштабов.

*І. П. Шніпiр, А. С. Шаламай*

Спрямований синтез 1-О-ацетил-2, 3, 5-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранози

Резюме

*Запропоновано новий метод синтезу 1-О-ацетил-2, 3, 5-три-О-бензоїл-β-L-рибофуранози. Для інверсії конфігурації при С2 атомі метил-3, 5-О-(тетраізопропілдісилокс-1, 3-дііл)-L-арабінофуранозиду використано активацію трифторметансульфонатним ефіром.*

*I. P. Shnyrir, A. S. Shalamay*

Directed synthesis of 1-O-acetyl-2, 3, 5-tri-O-benzoyl-β-L-ribofuranose

Summary

*A new method for the synthesis of 1-O-acetyl-2, 3, 5-tri-O-benzoyl-β-L-ribofuranose has been proposed. Trifluoromethanesulfonic group was used to invers configuration at C2 of methyl 3, 5-O-(tetraisopropyl-disilo-x-1, 3-diyl)-L-arabino-furanoside.*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРЫ

1. Ashley G. W. Modeling, synthesis and hybridization properties of (L)-ribonucleic acid // J. Amer. Chem. Soc.—1992.—114, N 25.—P. 9731—9736.
2. Urota M., Ogura E., Shinahara K. et al. Synthesis and properties of mirror-image DNA // Nucl. Acids Res.—1992.—20, N 13.—P. 3325—3332.
3. Gabesi A., Capobianco M. L., Colonna F. P. L-DNAs as potential antimessenger oligonucleotides: a reassessment // Ibid.—1993.—21, N 18.—P. 4159—4165.
4. Markiewicz W. T., Wiewiorowski M. A new type of silyl protecting groups in nucleoside chemistry // Ibid.—1978.— N 4.—P. 185—188.
5. Хаф Л., Ричардсон А. Общая органическая химия /Под ред. Д. Бартон, У. Д. Оллис // Химия.—1986.—11.— С. 140—147.
6. А. с. 1521739 СССР. Метил 5-О-бензил-2-О-бензоил-3-фтор-3-дезоксид-А- и В-Д-рибофуранозиды как полупродукты в синтезе биологически активных 3-фтор-3-дезоксид-рибонуклеозидов / Н. У. Пупейко, Т. И. Прикота, Т. Т. Сивец и др. // Б. И.—1989.— N 30.— С. 42.
7. Herdewijn P., Van Aerschot A. A. Some examples of the use of trifluoromethane sulfonic anhydride in nucleic acid chemistry // Nucleosides and Nucleotides.— 1989. — 8, N 5—6. — P. 933—937.
8. Ryan K. J., Action E. M. Synthetic procedure in nucleic acid Chemistry / Eds W. W. Zorbach, R. S. Tipson. — New York; London: John Wiley and Sons, 1968.— Vol. 1.—P.163—167.
9. Recondo E. F., Riderknecht H. Eine neue, einfache synthese des 1-O-acetyl-2, 3, 5-tri-O-benzoyl-β-L-ribofuranosides // Helv. Chim. Acta.—1959.—42, N 6.— P. 1171—1180.