

ISSN 0002–354X (print)

УДК 54.057, 577.113.3

Поступило в редакцию 06.10.2016

Received 06.10.2016

**Т. С. Божок, член-корреспондент Е. Н. Калиниченко***Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь***СИНТЕЗ 2'-ДЕЗОКСИ-2'-ФТОР-D-АРАБИНОНУКЛЕОЗИДОВ  
6-ЗАМЕЩЕННОГО ТИМИНА**

Исследования в области химии фторнуклеозидов являются актуальным направлением современной биоорганической и медицинской химии компонентов нуклеиновых кислот. Настоящая работа посвящена синтезу 2'-дезоксид-2'-фтор-D-арабинофуранозил нуклеозидов 6-замещенного тимина с целью изучения их биологической активности. Конвергентный синтез пиримидиновых C(2')- $\alpha/\beta$ -фторзамещенных нуклеозидов осуществлен путем конденсации 2,4-бис-О-триметилсилильного производного 6-фтортимина с 3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2'-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил бромидом. Конденсация 1- $\alpha$ -бромсахара и персиллильного производного 6-фтортимина при кипячении в хлороформе приводила к образованию смеси блокированных N(1)- $\alpha/\beta$ -D-нуклеозидов 6-фтортимина, которые выделены колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 29 и 5 % соответственно. Стандартная процедура деблокирования индивидуальных бензоилированных  $\alpha/\beta$ -нуклеозидов 6-фтортимина аммиаком в метаноле приводила к замещению атома фтора в 6-положении гетероцикла с образованием 2'-дезоксид-2'-фтор- $\beta/\alpha$ -D-арабинозидов 6-амино- и 6-метокситимина. Показано, что дебензоилирование промежуточного C(2')- $\beta$ -арабинозида 6-фтортимина под действием моногидрата гидроксида лития в смеси ацетонитрил–вода приводило к целевому нуклеозиду с высоким выходом (82 %). Разработан подход к синтезу 2'-фтор-6,3'-O- $\alpha$ -D-ангидронуклеозидов путем реакции внутримолекулярной циклизации в результате удаления защитных групп бензоильного производного 2'-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил-6-фтортимина в основных условиях. Структура синтезированных нуклеозидов установлена на основании данных УФ-, ЯМР-, КД- и масс-спектропии.

*Ключевые слова:* пиримидиновые нуклеозиды, синтез, 6-фтортимин, арабинонуклеозиды, 2'-фтордезоксиданалог, ангидронуклеозиды.

**T. S. Bozhok, Corresponding Member E. N. Kalinichenko***Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***SYNTHESIS OF 6-SUBSTITUTED THYMINE 2'-DEOXY-2'-FLUORO-D-ARABINOFURANOSYL  
NUCLEOSIDES**

New 6-fluorothymine 2'-deoxy-2'-fluoro-D-arabinofuranosyl nucleosides were prepared by the silyl method starting from persilylated 6-fluorothymine and 3,5-di-O-benzoyl-2-deoxy-2'-fluoro- $\alpha$ -D-arabinofuranosyl bromide. A mixture of benzoylated N(1)- $\beta$ - and  $\alpha$ -anomeric 6-fluorothymine 2'-fluorodeoxy arabinonucleosides was obtained by refluxing in  $\text{CHCl}_3$  with a 34 % yield. 6-Substituted (OMe,  $\text{NH}_2$ ) thymine 2'-deoxy-2'-fluoro-D-arabinonucleosides were prepared by the treatment of individually protected N(1)- $\alpha/\beta$ -D-arabinosides with methanolic ammonia. It is shown that mild deprotection of the benzoyl groups of intermediate 6-fluorothymine  $\beta$ -nucleoside using LiOH monohydrate in a mixture of acetonitrile-water resulted in the target nucleoside in good yields (82 %). An approach to the synthesis of 2'-fluoro-6,3'-O- $\alpha$ -D-anhydronucleosides was developed as a result of the intramolecular substitution reaction of the fluorine atom at the C(6)-position of the heterocycle by the C(3')-hydroxyl group of an intermediate deprotected nucleoside during the removal of the protective groups of 6-fluorothymine N(1)- $\alpha$ -arabinonucleoside under the basic reaction conditions. The structures of all synthesized nucleosides were proved by UV-, NMR-, CD- and mass-spectroscopy.

*Keywords:* pyrimidine nucleosides, 6-fluorothymine, arabinonucleosides, 2'-fluorodeoxy analogues, anhydronucleosides, synthesis.

**Введение.** Актуальным направлением в структурных модификациях природных нуклеозидов является введение атома фтора в углеводный фрагмент и (или) гетероциклическое основание молекулы [1; 2]. Интерес к созданию новых терапевтически значимых фторсодержащих нуклеозидных аналогов обусловлен их уникальными физико-химическими и биологическими свойствами [3]. Установлено, что фторсодержащие нуклеозиды отличаются хорошей растворимостью, высокой химической стабильностью, имеют улучшенные фармакокинетические свойства, менее токсичны. Большое количество публикаций посвящено синтезу 2'(3')-фтордезоксинуклеозидных аналогов, среди которых обнаружены соединения с высокой противовирусной активно-

стью в отношении вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), простого герпеса, гепатита В и С, а также соединения, эффективные для лечения рака крови [4]. Модифицированные в гетероциклическом основании нуклеозиды также являются важным объектом исследований для разработки потенциальных антивирусных и противоопухолевых агентов [5]. В отличие от 5-фторпиримидинов синтез и биологическая активность 6-фтортимина и его нуклеозидов мало изучены, и только несколько работ опубликовано по синтезу и антивирусной активности гликозидов этого труднодоступного пиримидина и их аналогов, полученных замещением атома фтора в 6-м положении гетероцикла различными нуклеофильными агентами [6; 7]. Следует отметить, что получение 2'-фтордезоксинуклеозидов 6-фтортимина остается неизученной областью химии нуклеозидов.

Ранее нами получены новые D-рибонуклеозиды 6-фтортимина и их 3'-фторсодержащие аналоги [8]. Показано, что регио- и стереоселективность N-гликозилирования 2,4-бис(триметилсилил)-6-фтортимина с перацильными производными D-рибозы в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии триметилсилил трифторметансульфоната (TMSOTf) зависит от температуры и приводит к образованию N(1)- $\beta$ - и N(1)- $\alpha$ -рибонуклеозидов или исключительно к N(3)- $\beta$ -изомеру. Выход (42–60 %) целевых блокированных N(1)- $\beta$ -рибонуклеозидов 6-фтортимина и стереоселективность реакции конденсации ( $\beta : \alpha - 2,2/4,5 : 1$ ) при низких температурах зависят от способа силилирования гетероциклического основания и структуры гликозилирующего агента.

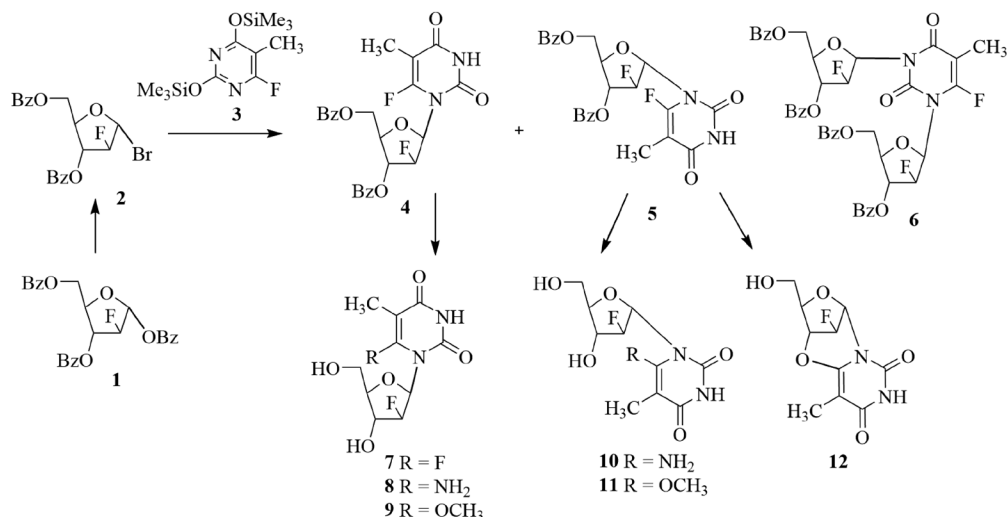
С целью поиска новых биологически значимых 2'-фтор- $\beta$ -D-арабинонуклеозидов в настоящей работе осуществлен синтез ранее неизвестных 2'-фторсодержащих аналогов 6-замещенного тимина.

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее изученным и эффективным методом синтеза пиримидиновых 2'-дезоксидеокси-2'-фтор- $\beta$ -D-арабинонуклеозидов является реакция конденсации блокированного 2-дезоксидеокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил бромидом с силилированными производными гетерооснований и последующим удалением защитных групп промежуточных нуклеозидов под действием нуклеофильного агента [9]. Реакция образования  $\beta$ -нуклеозида протекает по  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму в присутствии таких растворителей, как ацетонитрил, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, тетрахлорметан и др. При этом наряду с основным продуктом реакции конденсации наблюдается образование  $\alpha$ -аномера. Исследования показали, что в случае 2'-фтордезоксинуклеозидов урацила и тимина лучшая стереоселективность достигается при использовании менее полярных растворителей [9; 10].

Конденсация 1- $\alpha$ -бромсахара **2**, полученного обработкой перацильного производного 2-дезоксидеокси-2-фтор-D-арабинофуранозы **1**  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  в хлористом метиле [11], с 1,5 избытком персилильного производного 6-фтортимина **3** при кипячении в хлороформе в течение 30 ч давала смесь блокированных N(1)- $\beta/\alpha$ -изомеров **4** и **5** в соотношении 6 : 1 с невысоким выходом (34 %), которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Проведение реакции в 1,2-дихлорэтано существенно снижало выход  $\beta$ -нуклеозида (13 %). Наряду с классическими продуктами реакции в незначительном количестве (3 %) выделено дипроизводное **6**. Использование N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида (BSTFA) вместо гексаметилдисилазана (HMDS) / триметилхлорсилана (TMSCl) при силилировании 6-фтортимина не влияло на выход блокированных N(1)- $\beta/\alpha$ -нуклеозидов. Следует отметить, что выход  $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакции гликозилирования пиримидинового основания 2-дезоксидеокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил бромидом существенно зависит от природы гетероцикла и уменьшается в ряду: урацил, тимин, 6-фтортимин.

Стандартная процедура деблокирования индивидуальных бензоилированных нуклеозидов **4** и **5** аммиаком в метаноле приводила к замещению атома фтора в 6-положении гетероцикла с образованием 2'-дезоксидеокси-2'-фтор- $\beta/\alpha$ -D-арабинозидов 6-амино- и 6-метокситимина **8–11**, которые были выделены в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией на силикагеле.

Нами найдено, что обработка C(2')- $\beta$ -арабинозида 6-фтортимина **4** под действием моногидрата гидроксида лития в смеси ацетонитрил–вода (3 : 1,3, v/v) [8] приводила к целевому нуклеозиду **7** с высоким выходом (82 %). Аналогичная щелочная обработка индивидуального блокированного  $\alpha$ -нуклеозида **5** неожиданно давала 2'-фтор-6,3'- $\alpha$ -D-ангидронуклеозид **12** с вы-



ходом 89 %, образование которого в процессе удаления защитных групп протекало в результате внутримолекулярной реакции замещения атома фтора при С(6) гетероцикла гидроксигруппой при С(3')-атоме промежуточного деблокированного нуклеозида **5**. Ранее нами обнаружен новый подход к синтезу 6,2'-O- $\alpha$ -D-ангидронуклеозидов из N(1)- $\alpha$ -D-рибонуклеозидов 6-фтортимина [8]. Необычным является тот факт, что атом фтора при С(2')- или С(3')-позиции углеводного фрагмента нуклеозида сохраняется, что приводит к образованию 6,3'-O- $\alpha$ -D- либо 6,2'-O- $\alpha$ -D-ангидронуклеозидов соответственно. Следует отметить, что только в одном случае [12] в ходе исследования внутримолекулярной реакции Форбрюггена сообщалось об образовании 6,3'-O- $\alpha$ -D-ангидро-2'-дезоксинуридина путем 3',5'-циклизации с последующей перегруппировкой.

Структура синтезированных соединений доказана на основании данных УФ-, ЯМР-, КД- и масс-спектрометрии.

Спектры УФ-поглощения  $\beta$ -нуклеозидов **7–9** в нейтральных, кислых и щелочных водных растворах подтверждают образование гликозидной связи по N(1)-положению гетероцикла. Так, в кислой среде максимум поглощения соединения **7** идентичен максимуму, полученному в нейтральной водной среде, и составляет 254 нм, а в щелочных условиях происходит незначительный bathochromный сдвиг максимума до 258 нм, что характерно для N(1)-нуклеозидов 6-фтортимина и показано в работах [6; 8]. Следует отметить, что в отличие от N(1)-нуклеозидов 6-фтортимина их N(3)-изомеры показывают значительный bathochromный сдвиг (281 нм) не только при pH 12, но и при нейтральных значениях pH.

Конфигурация аномерных центров арабинонуклеозидов 6-фтортимина **4** и **5** подтверждена данными ЯМР спектроскопии. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах  $\beta/\alpha$ -аномерных N(1)-нуклеозидов **4** и **5** наблюдаются близкие величины химических сдвигов всех резонансных сигналов атомов углерода гетероциклического основания и констант спин-спинового взаимодействия (KCCB) C(2), C(4), C(5), C(6) атомов и атомом фтора при C(6). Наиболее характерной особенностью перехода от  $\beta$ -аномерной конфигурации нуклеозида при C(1') к  $\alpha$ -аномерной при рассмотрении пары блокированных фтордезоксинуклеозидов **4** и **5** является смещение резонансного сигнала H(4') в слабое поле (0,63 м. д.) в спектре ПМР (см. эксперимент). Интересно отметить наличие в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре  $\beta$ -нуклеозида **4** дальнейшей KCCB через пять связей между C(3') углеродом углеводной части и атомом фтора гетероцикла ( $^3J_{\text{C}3',\text{F}6}$  3,9 Гц), а для  $\alpha$ -изомера **5** KCCB через три связи между C(1') и F(6) ( $^3J_{\text{C}1',\text{F}6}$  8,1 Гц), что также свидетельствует о присоединении 2-деокси-2-фтор-D-арабинофуранозы к N(1)-атому 6-фтортимина в обоих продуктах конденсации и подтверждает их аномерную конфигурацию. Спин-спиновое взаимодействие через пять связей в случае  $\beta$ -изомера **4** представляет собой прямое магнитное взаимодействие ядер через пространство и отражает конформационные особенности молекулы [13].

Большие величины геминальных KCCB  $^2J_{\text{H}2',\text{F}2'}$  (50–57 Гц) наблюдаются в спектрах ПМР синтезированных фторпроизводных **4–12**, что является характерным для определения положения атома фтора. Наличие резонансных сигналов атомов фтора при C(6) в области –94,01...

–98,95 м. д. в  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрах нуклеозидов **4**, **5** и **7**, являющейся характерной для 6-фтортимина (–96,69 м. д.), также подтверждает структуру полученных производных 6-фтортимина. Выявлены дальние КССВ (25–29 Гц) в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР  $\beta$ -фтордезоксинуклеозидов 6-фтортимина **4** и **7** между С(6)-атомом фтора гетерооснования и С(2')-атомом фтора углеводной части.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре производного **6** отсутствует резонансный сигнал N(3)-протона в составе 6-фтортиминового фрагмента, характерный для соединений **4** и **5**, а сравнение количества, положения и интегральной интенсивности сигналов нуклеозидных протонов дает основание предполагать наличие в молекуле дипроизводного **6** двух остатков бензоилированной фтордезоксарабинозы, присоединенных по N(1)- и N(3)-положениям гетероцикла. Данные масс-спектрометрии также подтверждают димерную структуру соединения **6** ( $m/z$  829  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

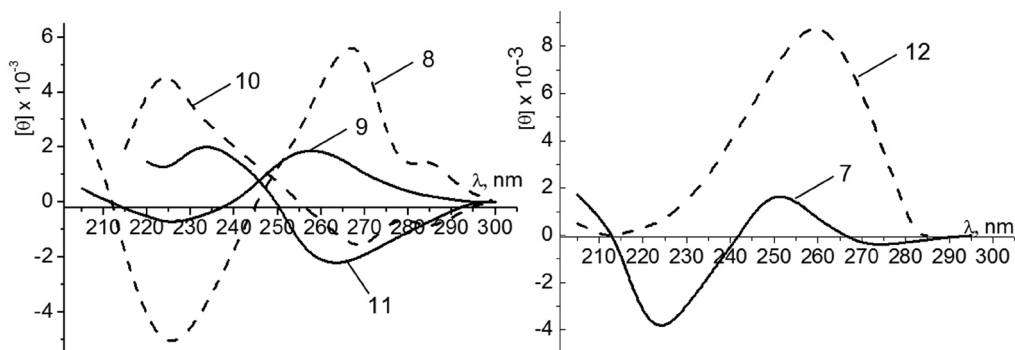
В ПМР спектрах 6-замещенных нуклеозидов **8** и **10** наблюдаются сигналы  $\text{NH}_2$ -группы в виде синглета при 6,63 и 6,43 м. д., а для соединений **9** и **11** – метокси группы при 3,88 и 3,90 м. д. соответственно.

Структура 6,3'-O- $\alpha$ -D-ангидронуклеозида **12** подтверждается данными ПМР и масс-спектрометрии. Наиболее информативным доказательством 6,3'-циклизации является сдвиг сигнала H(3')-протона в слабое поле на 1,09 м. д. по сравнению с деблокированным  $\beta$ -арабинозидом 6-фтортимина **7**, а также отсутствие сигнала 3'-ОН группы при наличии соответствующих сигналов 3'-ОН и 5'-ОН групп для соединения **7**. Кроме того, в масс-спектре  $\alpha$ -циклонуклеозида **12** имеется интенсивный пик молекулярного иона –  $m/z$  259  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Дальнейшим подтверждением аномерной конфигурации 2'-деокси-2'-фтор-D-арабинонуклеозидов 6-замещенного тимина **7–11** и структуры  $\alpha$ -циклонуклеозида **12** являются данные КД-спектроскопии (рисунок). В КД-спектре  $\alpha$ -аномеров **10** и **11** наблюдается отрицательный эффект Коттона при 265–268 нм, тогда как в спектрах  $\beta$ -аномеров **8** и **9** присутствует характерный в таких случаях положительный максимум при 260–268 нм. Ярко выраженный положительный эффект Коттона при 260 нм (полоса  $\text{B}_{2\text{u}}$ ) с аномально большим значением амплитуды в КД-спектре 6,3'- $\alpha$ -циклонуклеозида **12** обусловлен жесткой конформацией полученного нуклеозида и изменением электронной структуры модифицированного пиримидинового основания в сравнении с  $\beta$ -арабинонуклеозидом 6-фтортимина **7**.

Изучена цитотоксическая активность 2'-фторсодержащих производных **7** и **8** *in vitro* на клеточных линиях карциномы лёгких (A-549) и шейки матки (HeLa), аденокарциномы молочной железы (MCF-7), хронического миелолейкоза (K-562), Т-лимфобластной лейкемии (MOLT-3) в сравнении с D-рибонуклеозидом 6-фтортимина. Предварительные данные показали, что соединение **7** подавляло рост клеток MOLT-3 в концентрации 1–10 мкМ в отличие от контроля. Клетки K-562, MOLT-3 и A-549 оказались абсолютно резистентны к новому нуклеозидному аналогу **8**.

**Экспериментальная часть.** УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 100 (Varian) в 0,1 н HCl (pH 1), в воде инъекционной и 0,1 н NaOH (pH 13) в диапазоне от 200 до 300 нм. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Avance-500 (Bruker) с рабочей частотой 500 МГц для  $^1\text{H}$  ЯМР, 125 МГц для  $^{13}\text{C}$  ЯМР и 470 МГц для  $^{19}\text{F}$  ЯМР. Химические сдвиги сигналов протонов измерены относительно TMS. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре в составе системы ВЭЖХ Agilent 1290 с масс-селективным детектором Agilent QTOF 6550 в условиях



КД-спектры соединений **7–12** в воде  
CD-spectra of compounds **7–12** in water

ионизации электрораспылением. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voethius и не исправлены. КД-спектры получены на спектрополяриметре Jasco J-20. Тонкослойная хроматография (ТСХ) проводилась на пластинках Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) в следующих системах растворителей: гексан–EtOAc, 3 : 2 (А), CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 7 : 1 (Б). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (40–63 мкм, Fluka).

**1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-фтортимин (4).** Выход 29 %, белый порошок, т. пл. 187–189 °С (Et<sub>2</sub>O/гексан), *R<sub>f</sub>* (А) 0,38. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,47 с (1H, NH), 8,06–7,39 м (10H, Bz), 6,76 дд (1H, H1', *J* 6,5, *J* 12,2), 5,95 дм (1H, H3', *J* 20,8), 5,49 ддд (1H, H2', *J* 4,3, *J* 52,9), 4,84 дд (1H, H5', *J* 3,5, *J* 12,2), 4,55 дд (1H, H5'', *J* 4,0), 4,32 м (1H, H4'), 1,78 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 2,2). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 166,1 и 165,2 (2°С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C=O), 163,2 д (C4, *J* 17,8), 158,3 д (C6, *J* 274,5), 148,0 д (C2, *J* 4,4), 133,9–128,4 (12°С<sub>аром</sub>), 93,7 д (C2', *J* 202,2), 92,9 д (C5, *J* 16,4), 81,4 д (C1', *J* 17,0), 77,1 (C4'), 75,8 дд (C3', *J* 3,9, *J* 25,7), 62,7 (C5'), 6,2 (CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ –94,01 д (FC6, *J* 29,5), –196,38 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено: *m/z* 509,1125 (M+Na)<sup>+</sup>; вычислено: 509,1136.

**1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-α-D-арабинофуранозил)-6-фтортимин (5).** Выход 5 %, белый порошок, т. пл. 110–112 °С (Et<sub>2</sub>O/гексан), *R<sub>f</sub>* (А) 0,52. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,41 с (1H, NH), 8,09–7,41 м (10H, Bz), 6,28 дт (1H, H1', *J* 20,1), 6,05 дт (1H, H2', *J* 54,3), 5,88 ддд (1H, H3', *J* 3,7, *J* 7,0, *J* 23,5), 4,95 м (1H, H4'), 4,69 дд (1H, H5', *J* 2,7, *J* 12,2), 4,53 дд (1H, H5'', *J* 4,4), 1,92 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 2,3). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 166,1 и 165,6 (2°С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C=O), 163,6 д (C4, *J* 18,1), 157,3 д (C6, *J* 271,3), 148,3 д (C2, *J* 2,9), 133,8–128,4 (12°С<sub>аром</sub>), 97,9 д (C2', *J* 188,3), 92,6 д (C5, *J* 17,2), 87,8 дд (C1', *J* 8,1, *J* 41,6), 82,4 д (C4', *J* 5,5), 77,6 д (C3', *J* 27,6), 63,7 (C5'), 6,49 (CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ –98,95 с (FC6), –184,58 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено: *m/z* 509,1127 (M+Na)<sup>+</sup>; вычислено: 509,1136.

**1,3-Бис-(3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-D-арабинофуранозил)-6-фтортимин (6).** Выход 4 %, бесцветное масло, *R<sub>f</sub>* (А) 0,70. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,09–7,41 м (20H, Bz), 6,75 д (1H, H1' для N1, *J* 4,3), 6,62 д (1H, H1' для N3, *J* 4,5), 5,98 дт (1H, H3' для N1 или N3, *J* 16,2), 5,86 дт (1H, H3' для N1 или N3, *J* 16,4), 5,51–5,38 м (2H, H2' для N1 и N3, *J* 51,3), 4,78–4,47 (6H, H5', H5'', H4' для N1 и N3), 1,78 д (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 169,5 д (C6, *J* 247,7), 169,5 д (C2, *J* 10,2), 166,0–165,6 (4×С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C=O), 159,7 д (C4, *J* 22,1), 133,9–128,3 (24×С<sub>аром</sub>), 96,3–95,9 м (3C, C5, C1' для N1 и N3), 92,6 д (C2' для N1 или N3, *J* 203,4), 92,3 д (C2' для N1 или N3, *J* 204,3), 80,0 д (C4' для N1 или N3, *J* 6,9), 79,8 д (C4' для N1 или N3, *J* 7,4), 76,0 д (C3' для N1 или N3, *J* 25,0), 75,6 д (C3' для N1 или N3, *J* 24,1), 64,7–64,6 д (2C, C5' для N1 и N3), 6,5 (CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ –62,93 с (FC6), –193,02 м (FC2' для N1 или N3), –194,05 м (FC2' для N1 или N3). Масс-спектр (HRMS), найдено: *m/z* 829,2231 (M+H)<sup>+</sup>; вычислено: 829,2220.

**1-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-фтортимин (7).** Выход 82 %, бесцветное масло, *R<sub>f</sub>* (Б) 0,50. Спектр УФ λ, нм (lg ε): pH 1, λ<sub>max</sub> 254 (3,95), λ<sub>min</sub> 229 (3,60); pH 7, λ<sub>max</sub> 254 (3,95), λ<sub>min</sub> 229 (3,60); pH 13, λ<sub>max</sub> 258 (3,84), λ<sub>min</sub> 241 (3,68). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,78 уш. с (1H, NH), 6,54 дд (1H, H1', *J* 6,8, *J* 11,2), 5,87 д (1H, 3'OH, *J* 5,6), 5,24 ддд (1H, H2', *J* 5,2, *J* 54,9), 4,88 т (1H, 5'OH, *J* 5,3), 4,18 дм (1H, H3', *J* 23,8), 3,68–3,48 м (3H, H4', H5', H5''), 1,73 д (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 2,2). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 163,0 д (C4, *J* 17,6), 157,9 д (C6, *J* 273,3), 148,0 д (C2, *J* 4,5), 96,4 д (C2', *J* 195,5), 90,8 д (C5, *J* 15,5), 80,6 д (C4', *J* 8,5), 79,7 д (C1', *J* 16,3), 72,8 дд (C3', *J* 3,7, *J* 21,5), 60,3 (C5'), 6,0 (CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ –94,52 д (FC6, *J* 24,7), –197,63 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено: *m/z* 288,0525 (M+Na)<sup>+</sup>; вычислено: 288,0534.

**1-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-аминотимин (8).** Выход 68 %, белый порошок, т. пл. 258–260 °С, *R<sub>f</sub>* (Б) 0,23. Спектр УФ λ, нм (lg ε): pH 1, λ<sub>max</sub> 279 (4,23); pH 7, λ<sub>max</sub> 279 (4,23); pH 13, λ<sub>max</sub> 279 (4,10). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,68 с (1H, NH), 6,64 дд (1H, H1', *J* 6,1, *J* 16,5), 6,63 с (2H, NH<sub>2</sub>), 5,88 д (1H, 3'OH, *J* 5,4), 5,49 т (1H, 5'OH, *J* 5,3), 5,07 ддд (1H, H2', *J* 3,7, *J* 5,9, *J* 54,9), 4,43 дм (1H, H3', *J* 26,3), 3,75–3,62 м (3H, H4', H5', H5''), 1,64 с (3H, CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР (CD<sub>3</sub>OD): δ 164,9 (C4), 156,5 (C6), 151,5 (C2), 98,5 д (C2', *J* 195,2), 85,7 д (C1', *J* 17,8), 83,4 (C5), 83,1 д (C4', *J* 6,5), 74,9 д (C3', *J* 24,7), 59,4 (C5'), 8,1 (CH<sub>3</sub>). Спектр <sup>19</sup>F ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): δ –195,11 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено: *m/z* 298,0827 (M+Na)<sup>+</sup>; вычислено: 298,0815.

**1-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-метокситимин (9).** Выход 13 %, бесцветное масло, *R<sub>f</sub>* (Б) 0,47. Спектр УФ λ, нм (lg ε): pH 1, λ<sub>max</sub> 265 (3,95); pH 7, λ<sub>max</sub> 265 (3,95); pH 13, λ<sub>max</sub> 266

(3,87). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,41 с (1H, NH), 6,35 т (1H, H1'), 5,73 д (1H, 3'OH,  $J$  5,4), 5,78 т (1H, 5'OH,  $J$  5,3), 5,18 дт (1H, H2',  $J$  55,6), 4,31 дм (1H, H3',  $J$  23,3), 3,86 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68–3,54 м (3H, H4', H5', H5''), 1,77 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  164,2 (C4), 159,5 (C6), 149,4 (C2), 96,8 д (C2',  $J$  197,2), 95,3 (C5), 80,5 д (C4',  $J$  9,8), 79,1 д (C1',  $J$  16,2), 73,3 д (C3',  $J$  20,8), 62,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 60,9 (C5'), 7,9 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  –199,87 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено:  $m/z$  291,0984 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; вычислено: 291,0992.

**1-(2-Дезокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)-6-аминотимин (10).** Выход 61 %, белый порошок,  $R_f$  (Б) 0,27. Спектр УФ  $\lambda$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): pH 1,  $\lambda_{\text{max}}$  279 (4,23); pH 7,  $\lambda_{\text{max}}$  279 (4,23); pH 13,  $\lambda_{\text{max}}$  279 (4,10). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,71 с (1H, NH), 6,43 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,17 дд (1H, H1',  $J$  4,7,  $J$  20,1), 5,93 д (1H, 3'OH,  $J$  5,2), 5,67 дт (1H, H2',  $J$  57,0), 4,91 т (1H, 5'OH,  $J$  5,5), 4,27 дм (1H, H3',  $J$  23,1), 4,19 м (1H, H4'), 3,58 уш. д (1H, H5'), 3,46 дм (1H, H5'',  $J$  5,0,  $J$  12,1), 1,67 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  162,4 (C4), 151,3 (C6), 150,2 (C2), 98,8 д (C2',  $J$  181,5), 86,1 д (C1',  $J$  38,4), 84,6 (C5), 82,1 с (C4'), 74,1 д (C3',  $J$  22,4), 60,3 (C5'), 8,6 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  –188,47 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено:  $m/z$  298,0813 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; вычислено: 298,0815.

**1-(2-Дезокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)-6-метокситимин (11).** Выход 17 %, бесцветное масло,  $R_f$  (Б) 0,51. Спектр УФ  $\lambda$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): pH 1,  $\lambda_{\text{max}}$  265 (3,95); pH 7,  $\lambda_{\text{max}}$  265 (3,95); pH 13,  $\lambda_{\text{max}}$  266 (3,87). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,44 с (1H, NH), 6,05 дд (1H, H1',  $J$  4,9,  $J$  19,7), 5,85 д (1H, 3'OH,  $J$  5,5), 5,61 дт (1H, H2',  $J$  57,8), 4,85 т (1H, 5'OH,  $J$  6,1), 4,28 дм (1H, H3',  $J$  24,9), 3,90 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,13 м (1H, H4'), 3,59 уш. д (1H, H5'), 3,43 м (1H, H5'',  $J$  4,6,  $J$  12,2), 1,78 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  164,2 (C4), 158,3 (C6), 149,5 (C2), 99,2 д (C2',  $J$  181,9), 96,4 (C5), 85,1 д (C1',  $J$  38,9), 84,2 д (C4',  $J$  8,2), 73,3 д (C3',  $J$  21,8), 62,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 60,1 (C5'), 7,9 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  –190,44 м (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено:  $m/z$  291,0982 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; вычислено: 291,0992.

**6,3'-Ангидро-1-(2-дезоксидеокси-2-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил)-6-гидрокситимин (12).** Выход 89 %, белый порошок, т. пл. 228–230 °С ( $\text{Et}_2\text{O}$ ),  $R_f$  (Б) 0,66. Спектр УФ  $\lambda$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): pH 1,  $\lambda_{\text{max}}$  267 (4,11); pH 7,  $\lambda_{\text{max}}$  267 (4,14); pH 13,  $\lambda_{\text{max}}$  268 (4,03). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,33 с (1H, NH), 6,34 д (1H, H1',  $J$  6,6), 5,59 дд (1H, H2',  $J$  49,9), 5,27 уш. д (1H, H3',  $J$  4,0), 5,18 уш. с (1H, 5'OH), 4,33 т (1H, H4'), 3,51–3,41 м (2H, H5', H5''), 1,65 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  163,5 (C4), 151,7 (C6), 147,7 (C2), 86,9 (C5), 86,8 д (C2',  $J$  193,6), 85,3 (C4'), 80,4 д (C1',  $J$  26,5), 76,5 д (C3',  $J$  22,3), 59,8 (C5'), 6,9 ( $\text{CH}_3$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  –199,51 д (FC2'). Масс-спектр (HRMS), найдено:  $m/z$  259,0721 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; вычислено: 259,0730.

**Закключение.** Осуществлен синтез 2'-дезоксидеокси-2'-фтор-D-арабинофуранозил нуклеозидов 6-замещенного тимина и разработан метод синтеза 2'-дезоксидеокси-2'-фтор- $\beta$ -D-арабинонуклеозида 6-фтортимина с целью изучения их биологической активности. Разработан подход к синтезу 6,3'-O- $\alpha$ -D-ангидронуклеозидов путем реакции внутримолекулярной циклизации при деблокировании бензильного производного 2'-фтор- $\alpha$ -D-арабинофуранозил-6-фтортимина в основных условиях.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Национальной академии наук Беларуси в рамках задания № 4.19 подпрограммы «Химфармсинтез».

**Acknowledgement.** This work was supported within the research project number 4.19 of ChemPharmSynthesis Program, National Academy of Sciences of Belarus.

#### Список использованных источников

1. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry / E. P. Gillis [et al.] // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, iss. 21. – P. 8315–8359. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
2. Wójtowicz-Rajchel, H. Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues / H. Wójtowicz-Rajchel // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 143. – P. 11–48. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.026.
3. Begue, J.-P. Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine / J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon. – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2008. – 366 p.
4. Liu, P. Fluorinated Nucleosides: Synthesis and Biological Implication / P. Liu, A. Sharon, C. K. Chu // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129, iss. 9. – P. 743–766. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.007.
5. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases / L. P. Jordheim [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2013. – Vol. 12, iss. 6. – P. 447–464. doi.org/10.1038/nrd4010.
6. Bärwolff, D. Glucosidierung des 6-Fluorhymins / D. Bärwolff, G. Kowollik, P. Langen // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1974. – Vol. 39, iss. 6. – P. 1494–1499. doi.org/10.1135/cccc19741494.
7. Von Janta-Lipinski, M. Synthesis of 6-substituted thymine nucleosides / M. von Janta-Lipinski, P. Langen // Nucleic Acids Symposium Series. – 1981. – Vol. 9. – P. 41–44.

8. Synthesis of novel 6-substituted thymine ribonucleosides and their 3'-fluorinated analogues / T. S. Bozhok [et al.] // *Tetrahedron*. – 2016. – Vol. 72, iss. 41. – P. 6518–6527. doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.065.
9. A stereospecific, total synthesis of 2'-fluoro-2'-deoxy-beta-D-arabinofuranosyl nucleosides / H. G. Howell [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol. 53, iss. 1. – P. 85–88. doi.org/10.1021/jo00236a017.
10. Wilds, C. J. 2'-Deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinonucleosides and oligonucleotides (2'F-ANA): synthesis and physico-chemical studies / C. J. Wilds, M. J. Damha // *Nucl. Acids Research*. – 2000. – Vol. 28, iss. 18. – P. 3625–3635. doi.org/10.1093/nar/28.18.3625.
11. Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (beta.-FIAU) and 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)thymine (beta.-FMAU) / C. H. Tann [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, iss. 19. – P. 3644–3647. doi.org/10.1021/jo00219a048.
12. Mieczkowski, A. Preparation of cyclonucleosides / A. Mieczkowski, V. Roy, L. A. Agrofoglio // *Chem. Rev.* – 2010. – Vol. 110, iss. 4. – P. 1828–1856. doi.org/10.1021/cr900329y.
13. Hsee, R. K. Through-space <sup>13</sup>C–<sup>19</sup>F couplings in highly-crowded systems: Radial dependence and electronic effects / R. K. Hsee, D. J. Sardella // *Magn. Reson. Chem.* – 1990. – Vol. 28, iss. 8. – P. 688–692. doi.org/10.1002/mrc.1260280806.

### References

1. Gillis E. P., Eastman K. J., Hill M. D., Donnelly D. J., Meanwell N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 58, no. 21, pp. 8315–8359. doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
2. Wójtowicz-Rajchel H. Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2012, vol. 143, pp. 11–48. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2012.06.026.
3. Begue J.-P., Bonnet-Delpon D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2008. 366 p.
4. Liu P., Sharon A., Chu C. K. Fluorinated Nucleosides: Synthesis and Biological Implication. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2008, vol. 129, no. 9, pp. 743–766. doi.org/10.1016/j.jfluchem.2008.06.007.
5. Jordheim L. P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 447–464. doi.org/10.1038/nrd4010.
6. Bärwolff D., Kowolik G., Langen P. Glucosidierung des 6-Fluor-thymins. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1974, vol. 39, no. 6, pp. 1494–1499. doi.org/10.1135/cccc19741494.
7. Von Janta-Lipinski M., Langen P. Synthesis of 6-substituted thymine nucleosides. *Nucleic Acids Symposium Series*, 1981, vol. 9, pp. 41–44.
8. Bozhok T. S., Sivets G. G., Baranovsky A. V., Kalinichenko E. N. Synthesis of novel 6-substituted thymine ribonucleosides and their 3'-fluorinated analogues. *Tetrahedron*, 2016, vol. 72, no. 41, pp. 6518–6527. doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.065.
9. Howell H. G., Brodfuehrer P. R., Brundidge S. P., Benigni D. A., Sapino C. Antiviral nucleosides. A stereospecific, total synthesis of 2'-fluoro-2'-deoxy-beta.-D-arabinofuranosyl nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry*, 1988, vol. 53, no. 1, pp. 85–88. doi.org/10.1021/jo00236a017.
10. Wilds C. J., Damha M. J. 2'-Deoxy-2'-fluoro-beta-D-arabinonucleosides and oligonucleotides (2'F-ANA): synthesis and physicochemical studies. *Nucleic Acids Research*, 2000, vol. 28, no. 18, pp. 3625–3635. doi.org/10.1093/nar/28.18.3625.
11. Tann C. H., Brodfuehrer P. R., Brundidge S. P., Sapino C., Howell H. G. Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (beta.-FIAU) and 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)thymine (beta.-FMAU). *The Journal of Organic Chemistry*, 1985, vol. 50, no. 19, pp. 3644–3647. doi.org/10.1021/jo00219a048.
12. Mieczkowski A., Roy V., Agrofoglio L. A. Preparation of cyclonucleosides. *Chemical Reviews*, 2010, vol. 110, no. 4, pp. 1828–1856. doi.org/10.1021/cr900329y.
13. Hsee R. K., Sardella D. J. Through-space <sup>13</sup>C–<sup>19</sup>F couplings in highly-crowded systems: Radial dependence and electronic effects. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 1990, vol. 28, no. 8, pp. 688–692. doi.org/10.1002/mrc.1260280806.

### Информация об авторах

Божок Татьяна Станиславовна – науч. сотрудник, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tboshok@tut.by.

Калиниченко Елена Николаевна – член-корреспондент, д-р хим. наук, заместитель директора, Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by.

### Для цитирования

Божок, Т. С. Синтез 2'-дезоксиде-2'-фтор-D-арабинонуклеозидов 6-замещенного тимина / Т. С. Божок, Е. Н. Калиниченко // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 61–67.

### Information about the authors

Bozhok Tatiana Stanislavovna – Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tboshok@tut.by.

Kalinichenko Elena Nikolaevna – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Deputy Director, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by.

### For citation

Bozhok T. S., Kalinichenko E. N. Synthesis of 6-substituted thymine 2'-deoxy-2'-fluoro-D-arabinofuranosyl nucleosides. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* [Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus], 2017, vol. 61, no. 1, pp. 61–67. (in Russian)