

УДК 547.451 : 547.454;

**НЕСТАНДАРТНЫЕ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ  
УГЛЕВОДОВ****Э. Е. Нифантьев и И. П. Гудкова**

Обзор посвящен аналогам природных фосфатов углеводов, модифицированным по фосфорному фрагменту. Рассмотрены пути синтеза этих соединений, наиболее интересные из их химических свойств и поведение в некоторых ферментативных реакциях.

Библиография — 110 наименований.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

I. Введение . . . . .	1824
II. Производные кислот пятивалентного фосфора и углеводов . . . . .	1825
III. Производные кислот трехвалентного фосфора и углеводов . . . . .	1837

**I. ВВЕДЕНИЕ**

К настоящему времени опубликовано значительное число работ, посвященных синтезу, химическим свойствам и использованию в биохимических исследованиях фосфорсодержащих производных углеводов.

Как правило, в этих работах рассматриваются моно-, ди-, и трифосфаты или амидофосфаты сахаров. Такие вещества являются либо природными соединениями, либо их ближайшими аналогами, отличающимися деталями эфирных радикалов.

Существует, однако, и другая группа фосфорсодержащих производных углеводов, состоящая из производных таких кислот фосфора, которые не обнаружены до настоящего времени в животных и растительных организмах. Важность этих веществ (мы назовем их «нестандартными фосфорсодержащими производными углеводов» \*) очевидна, потому что они могут быть широко использованы для изучения многих вопросов метаболизма сахаров на молекулярном уровне и для выяснения строения активных центров соответствующих ферментов. Кроме того, некоторые из упомянутых типов соединений представляют интерес для синтетической химии углеводов.

Нестандартные фосфорсодержащие производные углеводов начали изучать, главным образом, в последнее время, и в литературе нет еще обобщающих работ, посвященных их химии. С учетом этого обстоятельства мы и составили настоящий обзор, охватывающий литературу в основном до конца 1970 г. Обзор построен таким образом, что в первой главе обсуждаются вопросы химии производных кислот пятивалентного фосфора, а во второй — трехвалентного. Внутри каждого раздела изложение начинается с форфорилированных пентоз.

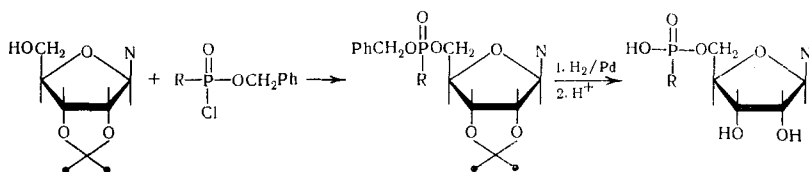
\* Следует иметь в виду, что термин «нестандартные фосфорсодержащие производные углеводов» в определенной степени условен. В последнее время в природных объектах найдены фосфолипиды<sup>1</sup> и антибиотик<sup>2</sup>, относящиеся к классу фосфоновых кислот, поэтому сегодня представляется вполне вероятным обнаружение фосфонатов и других необычных производных сахаров среди продуктов растительного и животного происхождения.

## II. ПРОИЗВОДНЫЕ КИСЛОТ ПЯТИВАЛЕНТНОГО ФОСФОРА И УГЛЕВОДОВ

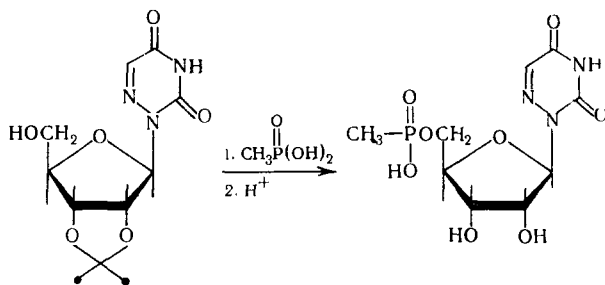
Среди других нестандартных фосфорсодержащих производных углеводов наиболее широко в химическом и биохимическом отношении изучены фосфоновые аналоги природных фосфатов, поэтому им будет посвящен первый раздел настоящей главы. Затем будут рассмотрены эфиры алкилфосфорных, амидофосфорных и тиофосфорных кислот и углеводов и некоторые другие производные, содержащие в своем составе атом пятивалентного фосфора.

### 1. Фосфонаты углеводов \*

Впервые фосфонаты природных сахаров получил в 1951 г. Тодд<sup>3</sup>, который описал аналоги аденозин-5'-фосфата и уридин-5'-фосфата, содержащие в своем составе вместо остатка ортофосфорной кислоты остатки фенил- и этилфосфоновых кислот. Синтез таких эфиров осуществлялся фосфорилированием 2',3'-О-изопропилиденаденозина и -уридина соответствующими хлорфосфонатами с последующим удалением защитных групп:



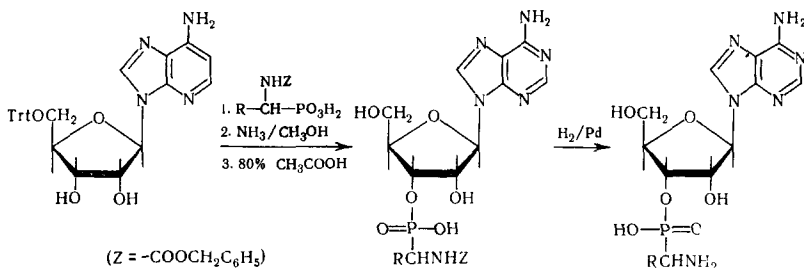
позднее синтез фосфонатов нуклеозидов изучал Голы<sup>4</sup>. При взаимодействии 2',3'-О-изопропилиден-6-азауридина с пиридиниевой солью метилфосфоновой кислоты в присутствии дициклогексилкарбодиимида он получил 6-азауридин-5'-метилфосфонат:



В случае использования в качестве исходного соединения 5'-О-ацетил-азауридина образуются 6-азауридин-2'(3')-метилфосфонаты.

Этим же способом Земличка<sup>5</sup> получил фосфоновые аналоги 2'(3')-О-аланил- и 2'(3')-О-фенилаланиладенозина, в которых карбоксильная группа аминокислотного остатка заменена группой  $\text{H}-\text{O}-\text{P}=\text{O}$ :

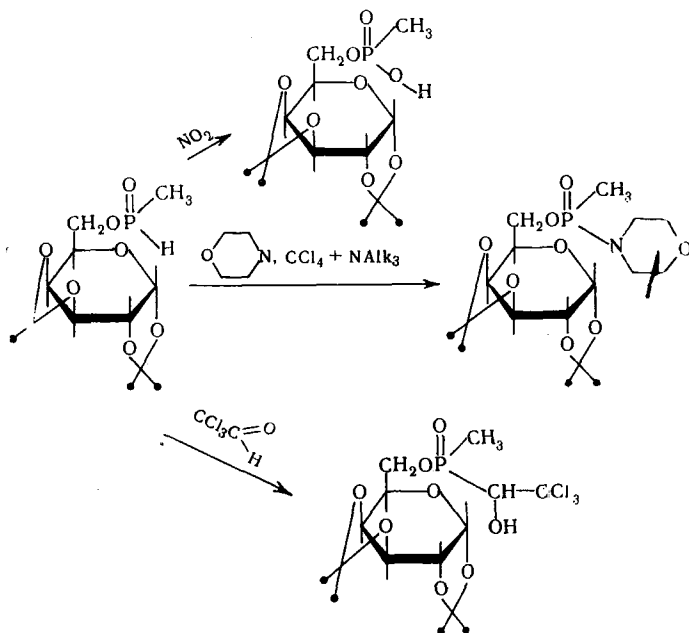
\* В этом разделе будут рассмотрены также эфиры других кислот фосфора со связями  $\text{C}-\text{P}$ , содержащие в своем составе два или три атома фосфора. Такие кислоты не имеют еще общепринятых названий, поэтому мы объединим их термином «фосфоновые» подобно тому, как орто-, пиро-, и трифосфорные кислоты называют часто «фосфорные».



По предварительным данным,  $\alpha$ -аминофосфонаты нуклеозидов ингибируют биосинтез некоторых пептидов; в этом отношении они ведут себя аналогично антибиотику хлорамфениколу.

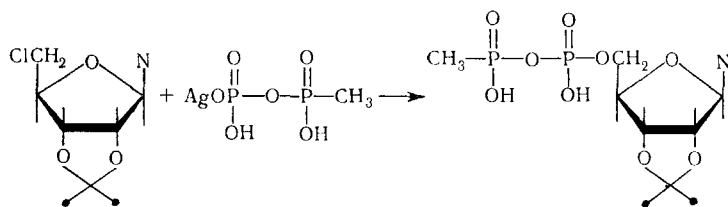
При сравнении двух описанных выше методов синтеза фосфонатов нуклеозидов можно отметить, что последний является более предпочтительным, поскольку он проще, дает лучшие выходы искомых соединений и предполагает использование значительно более доступных фосфорилирующих соединений.

Фосфонаты углеводов можно также получить на основе соответствующих фосфонитов. Так, 6-метилфосфонит-1,2; 3,4-ди-О-изопропилиденгалактозы был окислен до соответствующего метилфосфоната<sup>6</sup>. Этот же фосфонит удалось ввести во взаимодействие с морфолином и четыреххлористым углеродом с образованием амидофосфоната, и с хлоралем с образованием 6- $\alpha$ -окси- $\beta$ , $\beta$ , $\beta$ -трихлорэтилолметилфосфината 1,2; 3,4-ди-О-изопропилиденгалактозы.



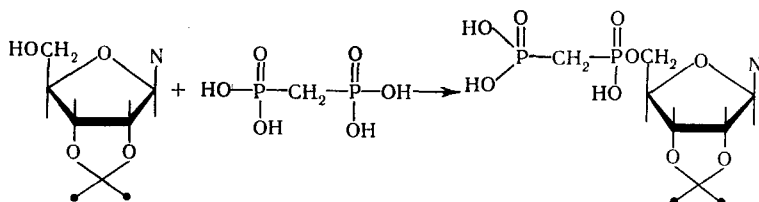
В первой половине 60-х годов началось изучение аналогов нуклеозид-пирофосфатов, в которых одна из кислотных гидроксильных групп заменена на углеводородный радикал. Для получения этих соединений предложено два способа. Первый заключается во взаимодействии защищен-

ного по оксигруппам 5'-дезоксипентозиднуклеозида с металлической солью соответствующей кислоты<sup>7</sup>, например:

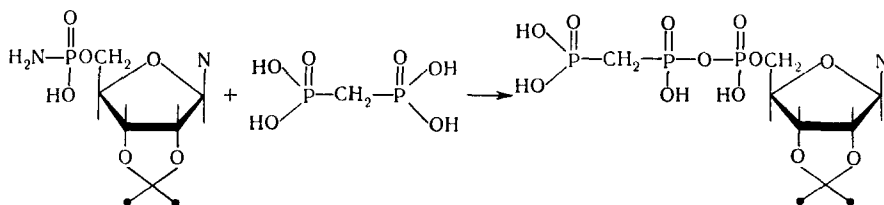


Проведенное исследование нельзя считать завершенным. Дело в том, что в нем не доказано строение полученных соединений. Действительно, можно представить себе образование двух изомеров пиррофосфонатов, в одном из которых сахар связан с фосфатным фрагментом кислотного остатка и во втором — с фосфонатным. На основании общих представлений об электронных эффектах в ряду кислот фосфора, можно предположить большую вероятность возникновения последней структуры, однако авторы без объяснения избрали альтернативу. Второй способ, изученный более подробно, основан на реакции нуклеотидов с алкилфосфоновыми кислотами в присутствии дициклогексилкарбодимида<sup>8</sup> или другого конденсирующего средства<sup>9, 10</sup>.

В литературе описаны и такие аналоги ди- и трифосфатов нуклеозидов, в которых один из кислородных мостиков между атомами фосфора заменен на метиленовое звено. Эти дифосфонаты нуклеозидов предложено получать конденсацией частично защищенных нуклеозидов с метилendifосфоновой кислотой в присутствии конденсирующих средств<sup>10</sup>, например:



Для получения фосфоновых аналогов аденозинтрифосфата Майерс предлагает два метода<sup>10</sup>. Согласно первому, аденозин-5'-фосфамид вводят во взаимодействие с метилendifосфоновой кислотой:

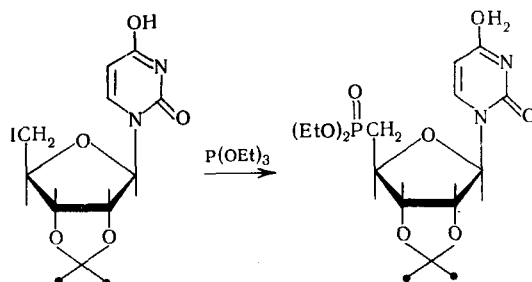


По второму способу аденозин-5'-монофосфат конденсируют с метилendifосфоновой кислотой под действием дициклогексилкарбодимида.

Первый метод обеспечивает более высокий выход конечного продукта, однако второй проще в осуществлении.

Описанные выше соединения представляют определенный интерес с точки зрения биохимических исследований тех реакций, в которых предполагается разрыв фосфоангидридных связей<sup>11, 12</sup>.

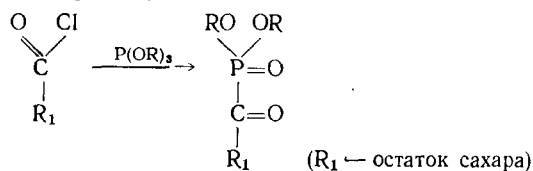
Чрезвычайно интересными фосфоновыми аналогами природных фосфатов являются соединения, в которых имеется непосредственная ковалентная связь между атомом фосфора и углеродом основной цепи сахара. Впервые такие структуры были получены с использованием реакции Арбузова. По этой схеме Баннистар и Каган синтезировали 5'-дезоксип-5'-диэтилфосфонат уридина<sup>13</sup>:



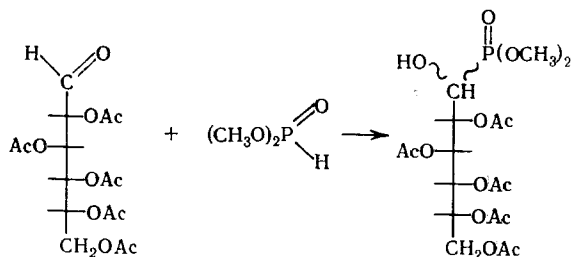
При гидролизе в жестких условиях диэтилфосфоната, предпринятом для удаления О-этильных групп, разрушалась молекула сахара и свободная фосфоновая кислота выделена не была. Как сообщили Гриффин и Баргер<sup>14</sup> эту трудность можно преодолеть, если использовать специально подобранные эфиры, имеющие большую химическую лабильность, например бензилфосфонаты. Реализация этой схемы, однако, является сложной задачей, поскольку необходимые фосфонаты следует получать из тех фосфитов, которые с трудом вступают в реакцию Арбузова. Так, по данным Голы, плохо алкилируются галоиддезоксинуклеозидами фосфиты с 2-цианэтильными, 2-хлорэтильными, 2,2,2-трихлорэтильными и бензильными радикалами. Поэтому Голы предлагает использовать три-(2-бензоилоксиэтил)фосфит, который дает удовлетворительный результат; однако в этом случае применяется многостадийная схема удаления защитных групп<sup>15</sup>. Раммлер и др.<sup>16</sup>, основываясь на данных работы<sup>17</sup>, предлагают в качестве защитных групп фосфита, которые в дальнейшем будут удаляться каталитическим гидрогенолизом, аллильные радикалы.

Кроме рибозидных производных, в реакцию Арбузова вводились и производные 6-галоид-6-дезоксигексоз: 6-бром-6-дезокситетраацетилглюкопираноза<sup>14</sup>, 7-(2,3,4-три-О-ацетил-6-бром-6-дезоксид)β-D-глюкопиранозилтеофиллин<sup>18</sup>, 6-бензамидо-9-(2,3,4-три-О-ацетил-6-дезоксид-6-бром-β-D-глюкопиранозил)пурин<sup>19</sup>. Во всех этих случаях синтезированы вещества, резко отличающиеся по гидролитической устойчивости от соответствующих фосфатов. Существенно, что полученные фосфоновые кислоты в структурном отношении очень похожи на родственные им ω-фосфаты гексоз, но обладают скелетной системой ковалентно связанных атомов, которая на одно звено короче.

В последнее время Жданов с сотр.<sup>20</sup> распространили реакцию Арбузова на хлорангидриды альдоновых кислот, при этом они получили новый тип производных сахаров, в которых фосфор непосредственно связан с первым атомом углерода углеводной цепи:

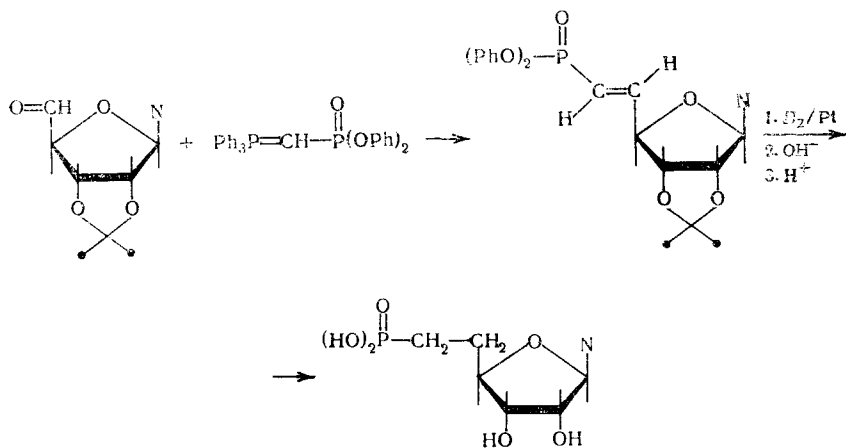


Кроме реакции Арбузова, в синтезе рассматриваемых фосфоновых аналогов фосфатов сахаров можно применять и другие фундаментальные методы химии фосфорорганических соединений, в частности, реакции Абрамова и Виттига. С использованием реакции Абрамова получены некоторые эфиры фосфоновых кислот, содержащие у  $\alpha$ -углеродного атома (по отношению к фосфору) гидроксильную группу<sup>21, 22</sup>, например:



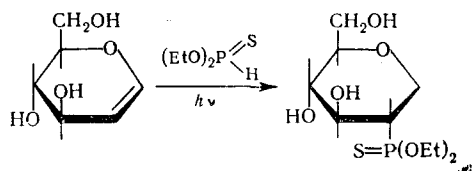
Полученные соединения авторы предлагают использовать как инсектициды.

Реакция Виттига делает доступными такие соединения, в которых фосфор связан с полиольным участком углеводного остатка этиленовым звеном. Так, при взаимодействии модифицированных аденин- или уридин-нуклеозидов, несущих у 5'-углеродного атома альдегидную группу, с соответствующим реактивом Виттига и последующим гидрированием получают следующие продукты<sup>23</sup>:

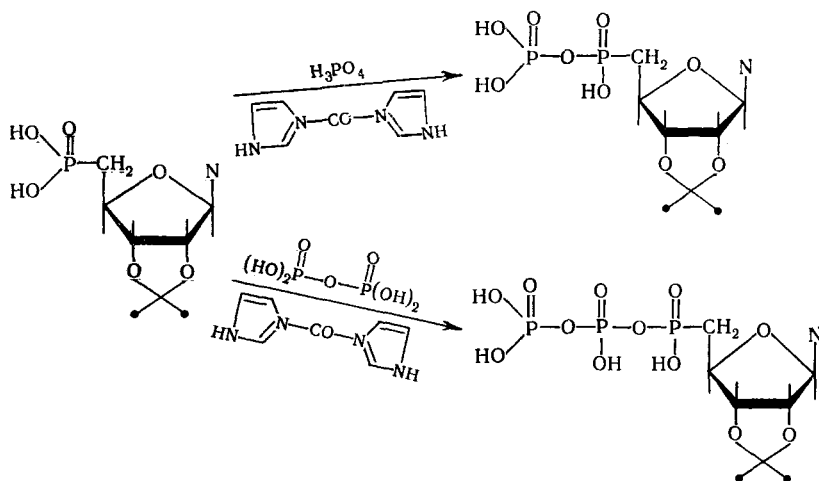


Фосфоновые производные углеводов, содержащие непосредственную связь между фосфором и атомом углерода сахарного остатка, можно получать также окислением соответствующих фосфонистых кислот, ставших в последнее время доступными соединениями (см. стр. 1844)<sup>24</sup>.

В литературе имеются данные по получению ряда эфиров тиоаналогов рассматриваемых фосфоновых кислот. С этой целью осуществлено присоединение диэтилтиофосфита к непредельным сахарам<sup>25</sup>, например:



На основе фосфоновых производных углеводов разработан метод получения фосфоновых аналогов дифосфатов и трифосфатов сахаров, отличающихся в структурном отношении от уже упомянутых эфиров с 2 и 3 атомами фосфора. Синтез осуществляется по следующей простой схеме<sup>16</sup> с использованием неорганических фосфатов и дифосфатов в присутствии обычных конденсирующих средств:



## 2. Алкилфосфаты углеводов

Настоящий раздел посвящен соединениям общей формулы  
 $\text{нукл.-O-P(=O)(OR)_2}$  и  $\text{нукл.-O-P(=O)(OR)(OH)}$ , которые представляют непосредствен-

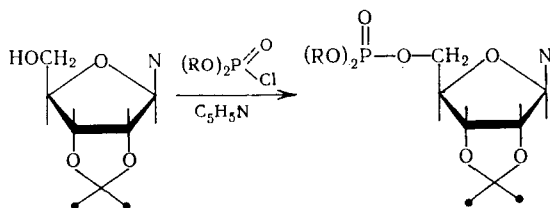
ный интерес для биохимических исследований. Мы не будем рассматривать многочисленные эфиры, относящиеся к этому типу, которые используются только как промежуточные продукты синтеза, например, бензил-, фенил-, и 2-цианэтилфосфаты сахаров. Литературные данные по этому вопросу уже обсуждались ранее<sup>26</sup>.

При получении диалкилфосфатов нуклеозидов применялись обычные методы, разработанные в химии фосфорорганических соединений. Основной задачей, как всегда при перенесении методов фосфорилирования на углеводы, был подбор подходящих защитных групп.

Тодд с сотр.<sup>27</sup> описал получение диметилового эфира уридин-3'-фосфата действием диазومتана на соответствующую кислоту. Шер и Шугар<sup>28</sup> распространили их метод на получение диметиловых эфиров уридин-5'-фосфата и цитидин-5'-фосфата. Позднее реакция с диазومتаном была подробно изучена на примере нескольких мононуклеотидов<sup>29</sup> и N-аминокислотных производных нуклеотидов<sup>30</sup>. Показано, что метилирование проходит не только по фосфатному фрагменту но и по гетероциклическому ядру, причем последнее направление предпочтительнее.

Вероятно, в ранее проведенных работах<sup>27, 28</sup> такой побочный процесс также имел место.

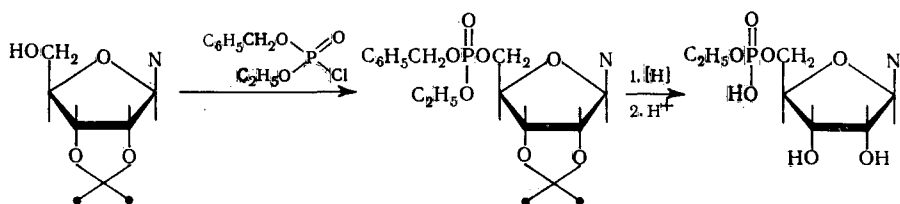
Монтгомери<sup>31</sup>, Гайдельбергер<sup>32</sup> и позднее Шорм с сотр.<sup>33</sup> исследовали другой способ синтеза алкилнуклеозид-5'-фосфатов. Он заключается во взаимодействии 2',3'-изопропилиденнуклеозидов с диалкилхлорфосфатами в присутствии пиридина:



Переходим к рассмотрению моноалкиловых эфиров нуклеотидов. В ряде работ указано, что искомые соединения образуются при частичном гидролизе соответствующих средних эфиров<sup>27, 28, 31–33</sup>. По-видимому, этот способ не имеет препаративного значения, так как в условиях такой обработки в первую очередь происходит расщепление связи, соединяющей фосфор и сахарный остаток.

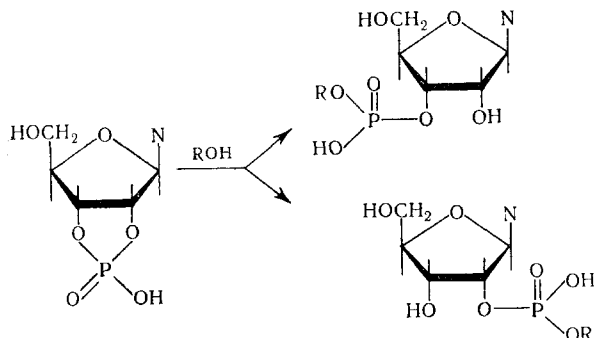
Описан неудачный опыт получения метилового эфира 5'-фосфата — уридина при обработке нуклеозида метилдихлорфосфатом в присутствии пиридина. В этом случае главным продуктом реакции был нуклеотид. При использовании этилдихлорфосфата образуется смесь продуктов<sup>34</sup>.

Моноэтиловые эфиры аденозин и уридин-5'-фосфата были получены при взаимодействии 2',3'-О-изопропилиденнуклеозидов с этилбензилхлорфосфатом с последующим удалением изопропилиденовой и бензильной защит<sup>35</sup>:



Другой путь синтеза 5'-алкилфосфатов состоит в обработке смеси спирта и нуклеотида карбодиимидом<sup>33, 36</sup>. Несмотря на слабый нуклеофильный характер спиртов по сравнению с фосфатанионом, большой избыток спирта обеспечивает протекание реакции в нужном направлении.

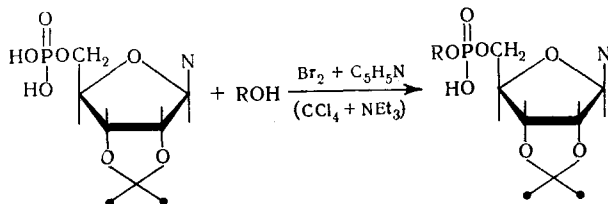
Алкоголиз нуклеозид-2',3'-циклофосфатов первичными спиртами, катализируемый как основаниями<sup>37</sup>, так и кислотами<sup>38</sup> (последнее предпочтительнее) приводит к смеси нуклеозид-2'- и -3'-алкилфосфатов:



Интересным способом получения эфиров нуклеозидов с моноалкилфосфорными кислотами является реакция окислительного фосфорилирования, предложенная Тоддом<sup>39</sup>. Синтез проводят по одному из двух



вариантов — с использованием в качестве окислительной системы брома в пиридине или четыреххлористого углерода и триэтиламина:

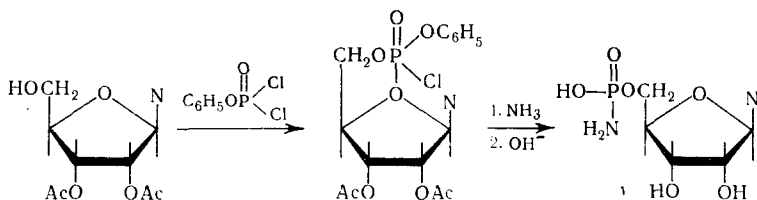


Алкиловые эфиры нуклеотидов представляются интересными объектами при изучении некоторых проблем молекулярной биологии. Так, было показано, что они способствуют повышению проницаемости клеточных мембран для аналогов нуклеотидов<sup>32</sup>. Кроме того, алкиловые эфиры нуклеотидов использовали при синтезе высоко специфичных химических модификаторов нуклеиновых кислот<sup>40</sup>.

### 3. Амидофосфаты углеводов

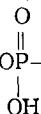
Большое число работ посвящено амидофосфатам различных сахаров. При составлении настоящего обзора мы исключили из рассмотрения те соединения со связью P—N, которые имеют только синтетическое значение. Опускаются также данные, касающиеся очень интересных аминокислотных производных нуклеотидов, поскольку последние недавно подробно рассмотрены в обзоре Шабаровой и Прокофьева<sup>41</sup>.

Первая работа по синтезу интересующих нас соединений<sup>42</sup> выполнена по следующей схеме:

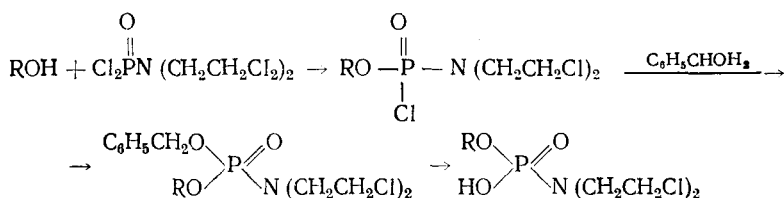


Несколько позднее разработан более эффективный одностадийный метод синтеза искоемых амидов, основанный на конденсации нуклеотидов с аммиаком в присутствии дициклогексилкарбодимида<sup>43</sup>. По этой общей методике удалось получить с высоким выходом амидофосфаты аденозина, уридина, цитидина и гуанидина<sup>43, 44</sup>. Аналогичным образом синтезированы нуклеотидпиперидиды и морфолиды<sup>45</sup>.

Известно также несколько примеров получения фосфамидных производных моноз<sup>46</sup>, общей формулы



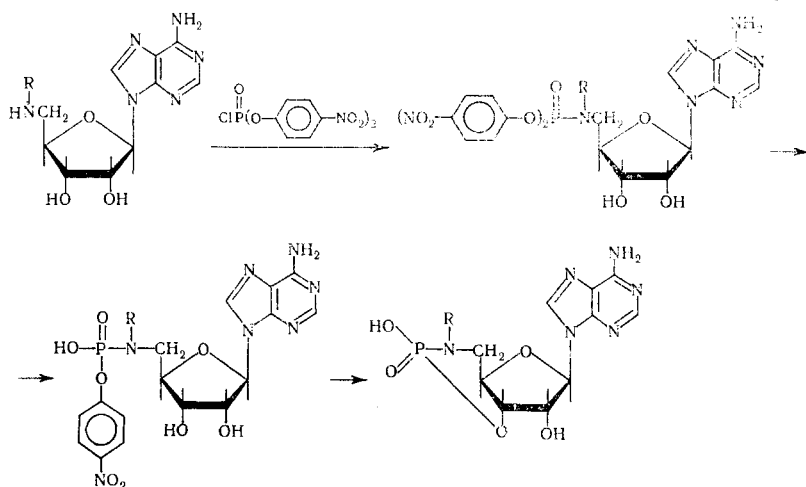
по следующей схеме. Частично защищенные сахара фосфорилируют избытком дихлорангидрида, дихлорэтиламида фосфорной кислоты; далее хлорангидрид амидофосфата, являющийся первичным продуктом, превращается действием бензильного спирта в несимметричный диэфироамид, который после удаления защитных групп дает искомое соединение:



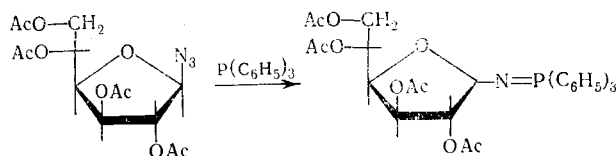
В качестве углеводной компоненты использовали производные рибозы, фруктозы и глюкозы. Предполагают, что указанные соединения, благодаря присутствию углеводного остатка, могут легко проникать в клетку и под действием фосфатазы и фосфамидазы отщеплять бис- $\beta$ -хлорэтиламин, подавляющий рост злокачественных клеток.

Кроме описанных выше методов получения амидофосфатов углеводов, можно указать еще один способ их получения на основе соответствующих амидов кислот трехвалентного фосфора. Так, 6-тетраметилдиамидофосфит 1,2; 3,5-ди-О-изопропилиденглюкофуранозы легко окисляется кислородом, окисью и двуокисью азота<sup>47</sup>. В аналогичных условиях был окислен 1-тетраметилдиамидофосфит 2,3; 4,6-тетра-О-ацетилглюкопиранозы<sup>48</sup>.

Описано несколько соединений в которых азот амидной группы фосфамидов непосредственно связан с атомом углерода сахарного кольца. Джастроф и Хеттлер, исходя из 5'-амино-5'-дезоксинуклеозидов и ди-*p*-нитрофенилхлорфосфата, получили с выходом 50—85% диэфиры фосфамидов нуклеозидов<sup>49</sup>. Позднее аналогичным образом был синтезирован 5'-амидный аналог аденозина, превращенный затем в 3',5'-амидоцикл-фосфат<sup>50</sup>:



В заключение этого раздела следует упомянуть о синтезе соединений, которые по своему строению лишь косвенно относятся к рассмотренным выше фосфамидам. Речь идет о фосфининах сахаров, которые предложено получать обработкой азида углевода трифенилфосфином<sup>51</sup>:



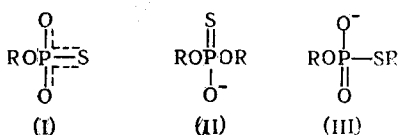
Реакция осуществлена на примере нескольких гексоз. Конечный продукт получают с высоким выходом.

#### 4. Тиофосфаты углеводов

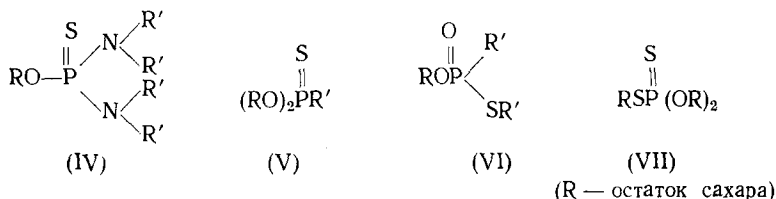
При исследовании ферментативных реакций на молекулярном уровне с использованием аналогов природных фосфатов углеводов тиофосфаты должны быть изучены в первую очередь, поскольку они несут минимальное изменение в структурном отношении, но существенно отличаются по одному из признаков.

К сожалению, при их синтезе возникают определенные трудности, в связи с чем они к настоящему времени изучены сравнительно мало.

Тиофосфаты нуклеозидов, описанные в литературе, могут быть представлены тремя типами общих формул:

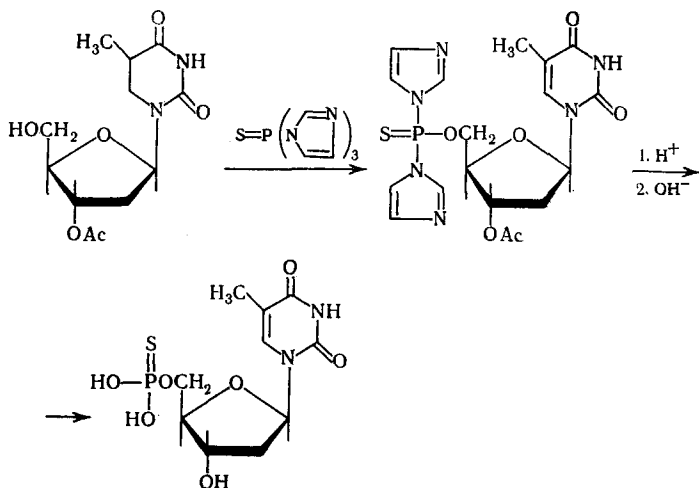


На примере гексоз, кроме этого, получены еще соединения следующих структур:



Ниже мы рассмотрим методы синтеза тиофосфатов углеводов в указанной последовательности (I) — (VII).

Впервые тиофосфаты нуклеозидов получил Экштейн в 1966 г.<sup>52</sup> Для фосфорилирования 3'-О-ацетил-2'-дезокситимидина он использовал триимидазолилфосфинсульфид:

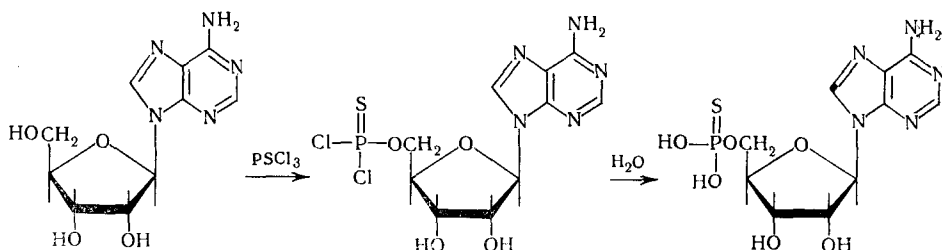


Несколько позднее другие авторы с применением того же фосфорилирующего средства синтезировали ряд нуклеозид-5'-тиофосфатов<sup>53</sup>.

Триимидазолилфосфинсульфид Экштейн использовал для получения циклического 2',3'-тиофосфата из 5'-О-ацетилуридина<sup>54</sup>. Однако целевой продукт выделяли только с 12%-ным выходом. Кроме того, реакция осложнялась побочным процессом образования 5'-О-ацетил-2',3'-циклофосфата уридина. Уридин-2',3'-О,О-тиоциклофосфат интересен как субстрат панкреатической рибонуклеозы<sup>55</sup>.

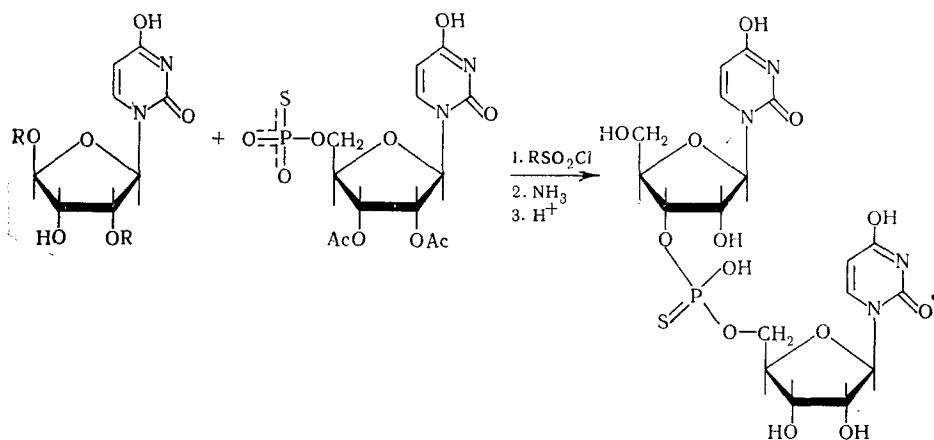
В литературе имеется указание на то, что триимидазолилфосфинсульфид как фосфорилирующее средство дает удовлетворительные результаты только в случае получения 5'-аналогов нуклеотидов. Попытки синтезировать 3'-изомер были неудачными<sup>56</sup>.

При синтезе тиофосфатов нуклеозидов использовали также тиохлорокись фосфора. Так, аденозин-6'-тиофосфат в этом случае был выделен с хорошим выходом<sup>57</sup>:



Однако с использованием тиохлорокиси фосфора при фосфорилировании 2',3'-О-изопропилиденинозина после удаления изопропилиденовых защит искомый продукт был выделен с относительно низким выходом<sup>58</sup>.

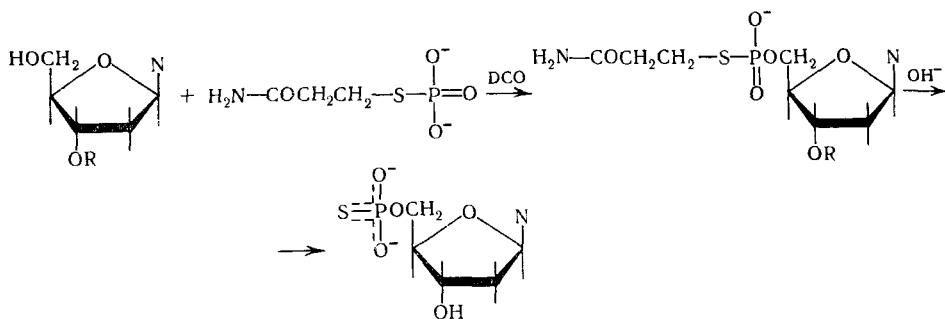
Опубликовано сообщение о том, что нуклеозид-5'-тиофосфаты сами являются хорошими фосфорилирующими средствами. При обработке 2',5'-ди-О-этоксиптил-уридина 2',3'-ди-О-ацетилуридин-5'-тиофосфатом Экштейн осуществил синтез 3',5'-диуридинтиофосфата<sup>59</sup>:



В качестве активатора реакции здесь использовали триизопропилбензолсульхохлорид.

К сожалению, карбодиимидный метод, хорошо развитый в химии нуклеотидов, долгое время не могли распространить на получение тиофосфатов, поскольку промежуточно образующийся комплекс тиофосфата

с дициклогексилкарбодиимидом распадается с образованием дициклогексилтиомочевина<sup>60</sup>. Кук нашел возможность обойти эту трудность, используя в карбодиимидном синтезе неорганический фосфат с защищенной тиогруппой. Первоначально в синтезе тиофосфатов был использован этилтиофосфат<sup>61</sup>. Однако в дальнейшем в качестве защитной группы предложено использовать 2-карбамоилэтильную группу, которая лабильна в щелочной среде и может быть легко удалена в конце синтеза<sup>62</sup>.

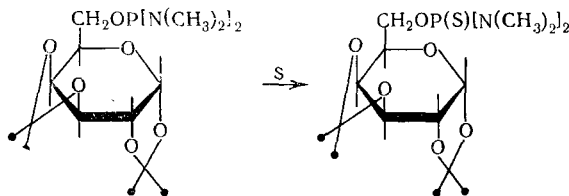


Таким образом с хорошими выходами были получены как 3'-, так и 5'-тиофосфаты нуклеозидов.

Использование 2-карбамоилэтильной защиты в данном синтезе аналогично использованию более распространенной 2-цианэтильной защиты в нуклеотидном синтезе. Причиной такой модификации является то обстоятельство, что авторам не удалось приготовить 2-цианэтилтиофосфаты.

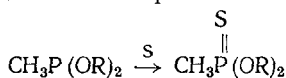
Тиофосфаты углеводов, так же как и амидофосфаты, можно синтезировать на основе соответствующих соединений трехвалентного фосфора.

Известно, что соединения с трехкоординационным фосфором легко присоединяют серу. Это превращение было проведено на примере 1-тетраметилдиамидофосфита 2,3; 5,6-диизопропилиденманнофуранозы<sup>48</sup>, 6-тетраметилдиамидофосфита 1,2; 3,5-диизопропилиденглюкофуранозы и 1,2; 3,4-диизопропилиденгалактопиранозы<sup>47</sup>, например:



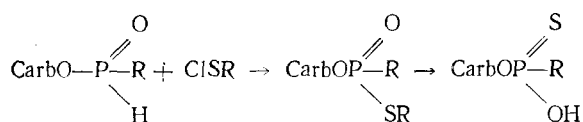
Гликозиламинофосфиты вступают в реакцию с серой при сплавлении исходных веществ, а гликоамидофосфиты при простом смешении компонентов реагируют с саморазогреванием. В том и в другом случае это превращение обеспечивает высокие выходы. Таким образом, на основе доступных диамидофосфитов можно легко получать ближайшие аналоги природных соединений — тиоамидофосфаты. Биохимические свойства 6-тетраметилдиамидотиофосфата глюкозы изучались в ряде ферментативных реакций, и было показано, что это соединение ведет себя подобно природному 6-фосфату глюкозы при действии ряда гликолитических ферментов. Однако скорость его превращений снижена<sup>63</sup>.

Осуществлено присоединение серы и к дигликометилфосфонитам<sup>64</sup>:



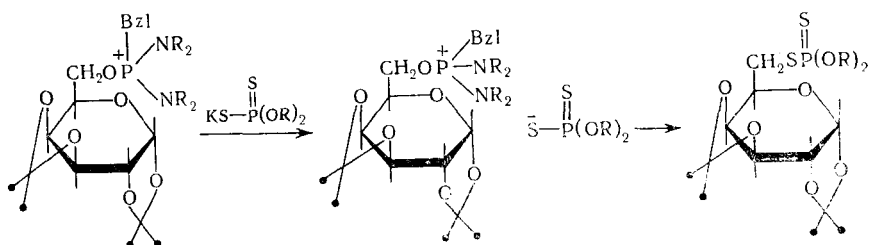
В работе показано, что синтезированные тиофосфонаты при нагревании частично изомеризуются в тиолфосфонаты.

Тиолфосфонаты с тиольным расположением серы предложено синтезировать обработкой сульфенхлоридами неполных фосфонитов сахаров; последние могут быть превращены и в соответствующие тионфосфонаты<sup>6</sup>:



Описан также синтез кислых амидотиофосфонатов на основе амидофосфонитов<sup>65</sup>. В этом случае тионтиольная изомеризация не имеет места.

В самое последнее время получены диалкилдитиофосфатоксигуглеводы при замене галонд-аниона на дитиофосфатоксиг-анион в квазиамидофосфониевых соединениях, с последующим распадом по механизму реакции Арбузова<sup>66</sup>:



Особенностью этих соединений является расположение атома серы между фосфором и углеводным скелетом молекулы.

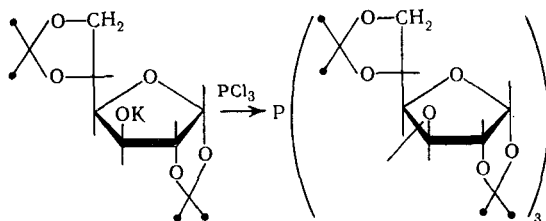
### III. ПРОИЗВОДНЫЕ КИСЛОТ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ФОСФОРА И УГЛЕВОДОВ

За последние годы в ряде лабораторий начали проводить исследования по синтезу и химическим свойствам производных кислот трехвалентного фосфора и углеводов. Эти вещества, вероятно, имеют большую перспективу как промежуточные соединения для получения разнообразных нестандартных фосфорсодержащих производных углеводов, природных фосфатов и многочисленных продуктов дефосфорилирования. Такая оценка определяется прежде всего высокой химической активностью производных кислот трехвалентного фосфора и сахаров, а также тем обстоятельством, что они получают в более мягких условиях и обычно с лучшими выходами, чем соответствующие эфиры кислот пентавалентного фосфора. Безусловно, аналоги природных фосфатов углеводов, несущие в своем составе остатки кислот трехвалентного фосфора представляют самостоятельный интерес для биохимических исследований. В настоящее время уже начаты работы в этом направлении<sup>63, 67-69</sup>. На основании некоторых фактов сегодня можно предположить, что фосфиты или другие производные кислот трехвалентного фосфора образуются в организмах как промежуточные продукты метаболизма ряда фосфатов и амидофосфатов сахаров.

В данном обзоре будут рассмотрены производные кислот трехвалентного фосфора и углеводов в следующей последовательности: средние и кислые фосфиты и амидофосфиты, средние и кислые фосфониты и амидофосфониты, фосфиниты.

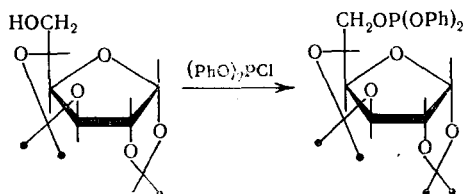
### 1. Средние фосфиты

В первых работах, посвященных синтезу средних фосфитов сахаров, в качестве фосфорилирующих средств применяли хлорангидриды. В 1934 г. было сообщено о фосфорилировании калиевого алкоголята ди-ацетонглюкозы треххлористым фосфором. В случае соотношения реагентов 3 : 1 постулируется получение среднего фосфита <sup>70</sup>:

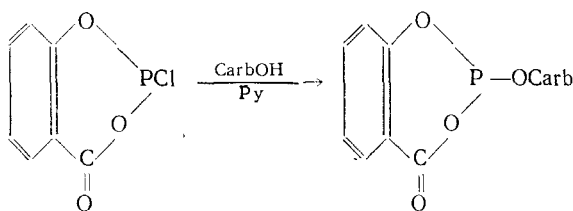


К сожалению, в этом сообщении не приведены выход продукта реакции, методы его очистки и необходимые доказательства индивидуальности и строения тригликофосфитов.

Далее были сделаны попытки использовать для фосфорилирования углеводов монохлорангидридоэфиры фосфористой кислоты. Так, описана реакция между 1,2; 3,5-дизопропилиденглюкофуранозой и дифенилхлорфосфитом <sup>71</sup>:



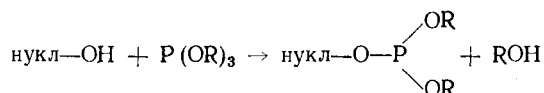
Позднее Танака опубликовал данные о получении 6-фосфита ди-ацетонглюкозы и ди-ацетонгалактозы с использованием в качестве фосфорилирующего средства бис-(2,4-дихлорфенил)хлорфосфита <sup>72</sup>. Этот же автор обратил внимание на целесообразность выбора циклических монохлорангидридов, например, салицилхлорфосфита <sup>73</sup>:



Можно полагать, что описанный хлорфосфитный метод не найдет широкого применения, поскольку он имеет такие недостатки, как неустойчивость исходных реагентов и наличие побочных реакций. Существенно, что хлорфосфиты не могут быть использованы в синтезе гликозилфосфитов. Последние, подобно другим гликозидным эфирам, должны разрушаться галондводородными солями аминов, являющимися побочными продуктами фосфорилирования <sup>74</sup>, с образованием гликозилгалогенидов.

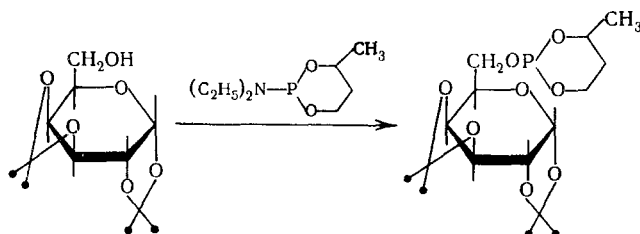
Для фосфорилирования углеводов предложено использовать средние эфиры фосфористой кислоты. В серии работ чешских химиков описана

реакция перэтерификации для получения фосфитов нуклеозидов<sup>75-81</sup>. В качестве перэтерифицируемой компоненты они использовали триэтил- и трифенилфосфиты:

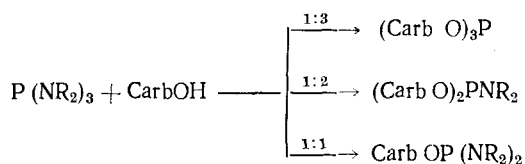


Рибонуклеозиды при обработке их трифенил- и триэтилфосфитами дают моно-, ди- и трифосфиты нуклеозидов, а возможно, и циклофосфиты и динуклеозидфосфиты. Все эти вещества при последующем гидролизе распадаются до монозамещенных эфиров фосфористой кислоты. Рибонуклеозиды с защищенными 2',3'-гидроксильными группами при перэтерификации средних фосфитов образуют 5'-фосфиты<sup>75-79</sup>.

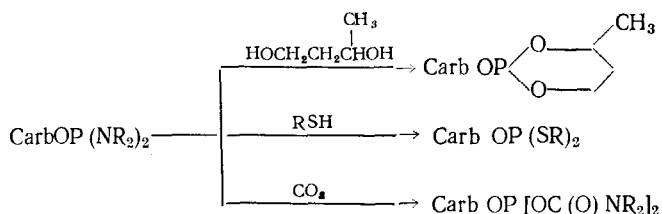
Метод перэтерификации, вероятно, является перспективным в химии сахаров и нуклеозидов. Однако в последнее время сфера его использования сужается благодаря появлению нового способа — алкохолиза фосфамидов<sup>82, 83</sup>. Последняя реакция имеет серьезные достоинства в области синтеза: она осуществляется в мягких условиях, не сопровождается выделением агрессивных побочных продуктов и предполагает использование доступных исходных веществ. Метод может быть проиллюстрирован следующим примером<sup>84</sup>:



Интересным вариантом этой реакции является фосфорилирование производных сахаров гексаалкилтриамидами фосфористой кислоты. В этом случае, в зависимости от соотношения реагентов, можно получить один из трех типов соединений<sup>65, 84</sup>:



Диамидоэфиры являются ценными полупродуктами для получения новых фосфитных производных. Так, они легко вступают в реакции со спиртами<sup>85</sup>, аминоспиртами<sup>86</sup> и меркаптанами<sup>87</sup> двуокисью углерода<sup>88</sup>, превращаясь в новые амидоэфиры, тиоэфиры, эфиры и карбомоилфосфиты. В частности осуществлены следующие превращения:

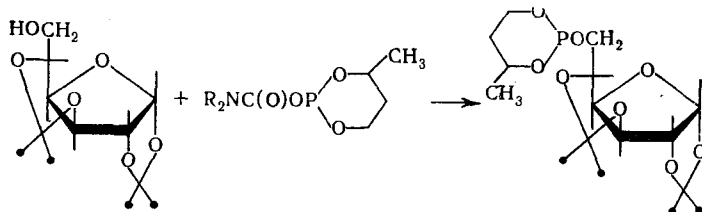




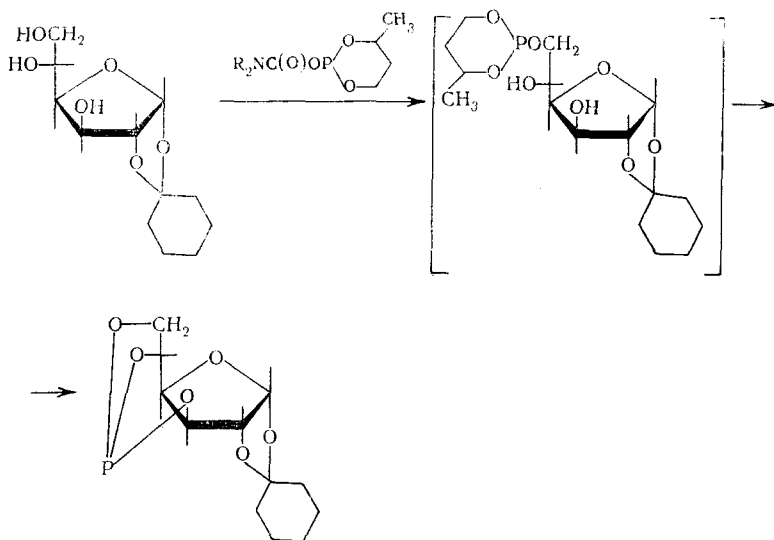
Амидофосфиты могут быть превращены в моногликофосфиты при гидролизе и ацидолизе<sup>89</sup>.

Выше описано получение фосфитов и амидофосфитов по спиртовым гидроксилам сахаров. С использованием амидов и амидоэфиров фосфористой кислоты удалось так же синтезировать гликозилфосфиты<sup>48</sup>.

Еще в более мягких условиях, чем амиды реагируют с сахарами ацилфосфиты<sup>90</sup>, особенно карбамоилфосфиты<sup>91</sup>, например:

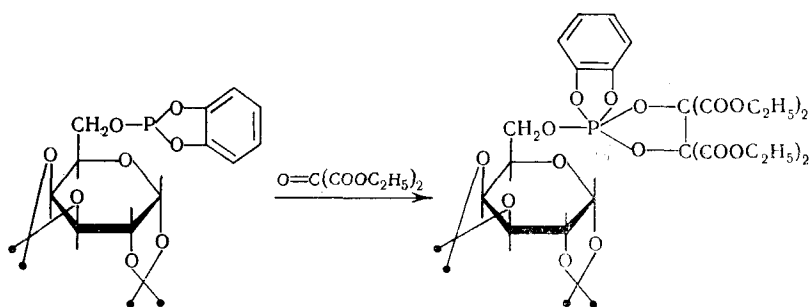


Диметиламид и диметилкарбамат 1,3-бутиленфосфористой кислоты изучены в реакции с 1,2-циклогексиденглюкофуранозой<sup>92</sup>. При фосфорилировании карбамоилфосфитом реакция протекает при комнатной температуре с образованием бициклического фосфита. Вероятно, на первом этапе образуется 1,3-бутиленфосфит сахара, который в силу специфических свойств углеводфосфитной системы самопроизвольно перэтерифицируется до 2,5,6-фосфита — 1,2-циклогексиденглюкофуранозы:



Строение бициклического фосфита доказано встречным синтезом — фосфорилированием 1,2-циклогексиденглюкозы гексаэтилтриамидом фосфористой кислоты<sup>92</sup>.

В предыдущей главе нашего обзора уже отмечалось, что средние фосфиты и амидофосфиты сахаров служат исходными соединениями для получения соответствующих производных пентавалентного фосфора. Кроме того, с ними осуществлены и другие превращения. Так, заслуживает внимания их алкилирование, приводящее к разнообразным производным дезоксисахаров<sup>66, 93</sup>, и реакция с мезоксальевым эфиром<sup>94</sup>:

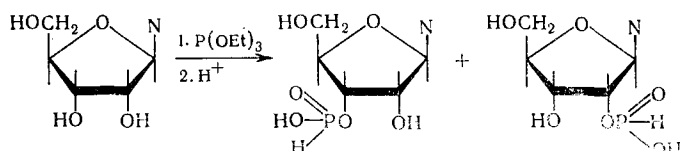


## 2. Кислые фосфиты

Монозамещенные эфиры фосфористой кислоты и углеводов предложено получать взаимодействием сахара с фосфористой кислотой в присутствии дициклогексилкарбодиимида в качестве конденсирующего средства. Впервые этот способ применил в 1961 г. Тодд<sup>95</sup>. В дальнейшем Голы, Смырт и Шорм<sup>96</sup> разработали на его основе препаративный метод синтеза некоторых фосфитов нуклеозидов.

Вторым методом получения моонуклеозидфосфитов является гидролиз хлорангидридов Меншуткина типа  $\text{ROPCl}_2$ , образующихся при обработке специально защищенных нуклеозидов треххлористым фосфором<sup>97, 98</sup>. В настоящее время остается неизученным вопрос о том, не вступают ли эфиродихлорангидриды в различные побочные реакции до того, как они будут обработаны водой. В связи с этим трудно оценить препаративную значимость метода.

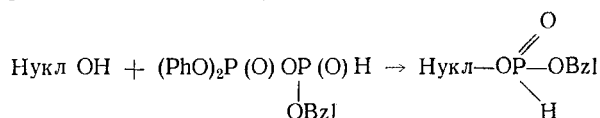
Моонуклеозидфосфиты предложено получать при гидролизе соответствующих средних фосфитов<sup>76–78</sup>. Первоначально 2'(3)'-фосфиты получали из нуклеозидов с защищенной 5'-гидроксильной группой<sup>76</sup>. Однако в дальнейшем сообщено, что можно провести синтез 2'(3)'-фосфитов нуклеозидов при взаимодействии незащищенных рибонуклеозидов с триэтилфосфитом<sup>78</sup>:



Авторы предполагают, что такая избирательность вторичной гидроксильной группы при наличии свободной первичной связана с образованием термодинамически более выгодной структуры 2',3'-циклофосфита, гидролиз которого приводит к кислому фосфиту. Однако образование таких циклоэфиров возможно только при наличии *цис*-гидроксильных групп. Так, из ликсозы, ксилозы и арабинозы<sup>79</sup> были получены все кислые фосфиты, которые можно ожидать при гидролизе циклофосфитов, предположительно образующихся путем переэтерификации алкилфосфитов *цис*-гидроксильными группами сахара. Кроме того, в работе утверждается, что рибонуклеозиды с защищенными 2',3'-гидроксильными группами, как и 2'-дезоксирибонуклеозиды, фосфорилированию триэтилфосфитом в выбранных условиях вообще не подвергаются.

Моногликофосфиты предложено получать при ацидолизе и гидролизе соответствующих диамидофосфитов<sup>85, 89</sup>.

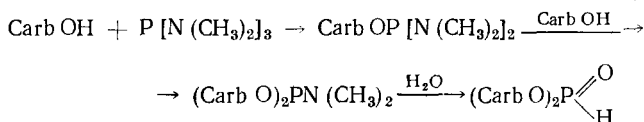
Для получения двузамещенных эфиров фосфористой кислоты Тодд<sup>99</sup> предложил метод смешанных ангидридов, предполагающий использование О-бензилфосфористо-О,О-дифенилфосфорного ангидрида:



Обычно в эту реакцию вводят рибонуклеозиды, содержащие блокирующие группы у 2',3'- и 3',5'-гидроксильных, а также 5'-защищенные 2'-дезоксирибонуклеозиды.

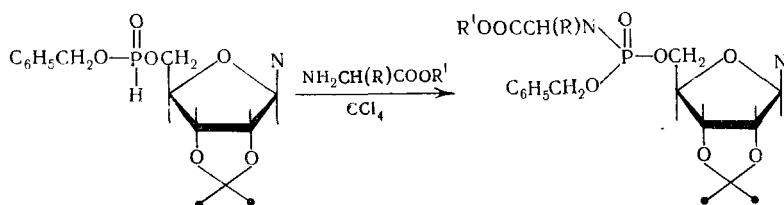
Синтез нуклеозидбензилфосфитов осуществлялся при решении различных химических задач и приобрел некоторое распространение<sup>26</sup>. Однако его дальнейшее использование лимитируется трудной доступностью фосфорилирующих агентов, которые получают довольно сложным способом.

Двузамещенные эфиры фосфористой кислоты, содержащие в своем составе один или два сахарных остатка, образуются при гидролизе или ацидолизе соответствующих амидофосфитов, которые, в свою очередь, получают двухступенчатым фосфорилированием<sup>85</sup>, например:



Кислые фосфиты углеводов очень интересны в отношении синтеза. Монозамещенные эфиры предложено использовать как полупродукты при получении фосфатов. В качестве окислителей применяли двуокись азота<sup>85</sup>, гексахлорацетон<sup>76</sup> и сулему<sup>98</sup>. Дизамещенные эфиры легко превращаются в соответствующие хлорфосфаты при действии N-хлорсукцинимидов и подобных реагентов<sup>100</sup>. Такие хлорангидриды обладают высокой реакционной способностью и легко превращаются в разнообразные производные углеводов.

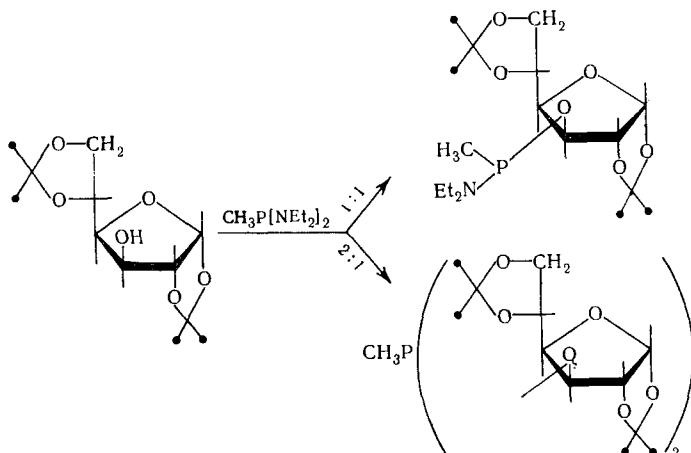
Бензилнуклеозидфосфиты реагируют с аминами в присутствии четыреххлористого углерода с образованием амидофосфатов<sup>101</sup>. Эту реакцию использовали Прокофьев и Шабарова с соотр. для синтеза соединений, содержащих фосфамидную связь между нуклеотидом и аминокислотой<sup>102-104</sup>, например:



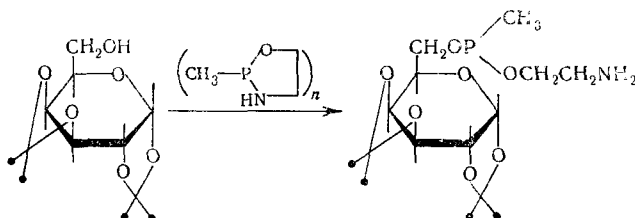
### 3. Средние фосфониты и амидофосфониты

Для фосфорилирования углеводов предложено использовать метод алкоголиза эфиров и амидов метилфосфонистой кислоты. Так, изопропилиденаденозин превращают в несимметричный фосфонит при обработке дифенилметилфосфонитом<sup>105</sup>, а диацетонгексозы — в соответствующие метиламидофосфониты при взаимодействии с тетраэтилдамидом метилфосфонистой кислоты<sup>65</sup>.

В случае соотношения реагентов 2:1 образуются дигликометилфосфониты<sup>65</sup>, например:



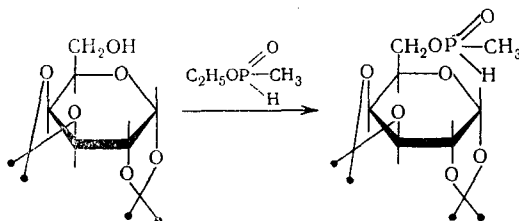
Несимметричные фосфониты, содержащие в своем составе остаток этаноламина, предложено синтезировать по следующей схеме:



Фосфониты и амидофосфониты углеводов обладают высокой реакционной способностью. Они легко окисляются и присоединяют серу с образованием соответствующих производных пятивалентного фосфора<sup>65, 85</sup> и вступают в реакцию Арбузова с образованием дезоксисахаров<sup>93</sup>. Амидофосфониты также реагируют с разнообразными реагентами, содержащими подвижный водород, превращаясь в другие гликофосфониты<sup>6, 65</sup>.

#### 4. Кислые фосфониты

Кислые фосфониты защищенных моноз были получены методами переэтерификации фосфонитов и алкоголиза амидов. Метод переэтерификации был применен для получения 6-метилфосфонита 1,2; 3,4-дизо-пропилиденгалактозы при действии на соответствующий сахар этилового эфира метилфосфонистой кислоты<sup>6</sup>:

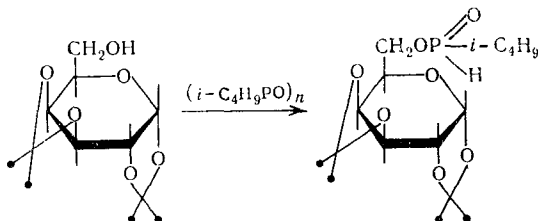


Взаимодействие происходит в жестких условиях (170°, 7 часов).

При алкоголизе амидов фосфорилирование протекает в более мягких условиях. Температура реакции снижается (110°), а выход конечного продукта увеличивается.

Кислые фосфониты можно получать также при ацидолизе и гидролизе соответствующих амидоэфиров фосфонистых кислот<sup>89</sup>.

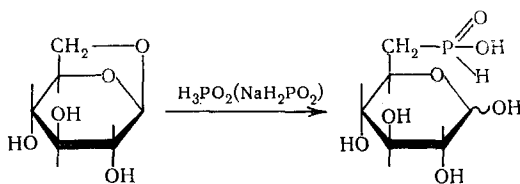
Наиболее мягким способом получения кислых фосфонитов углеводов является взаимодействие защищенных сахаров с ангидридами типа  $(R-PO)_n$ <sup>106</sup>. Реакция не сопровождается выделением побочных продуктов и протекает при комнатной температуре при простом смешении реагентов:



Таким способом можно профосфорилировать как спиртовый, так и гликозидный гидроксилы.

Однако сами ангидриды — крайне лабильные соединения. Они быстро полимеризуются с образованием нереакционноспособных продуктов.

Среди производных кислот трехвалентного фосфора также получены аналоги природных фосфатов, в которых имеется непосредственная ковалентная связь между атомом фосфора и углеродом основной цепи сахара. Такие фосфонистые кислоты получены при раскрытии цикла 1,6-ангидрогексоз фосфорноватистой кислотой или смесью фосфорноватистой кислоты и гипофосфита натрия<sup>24</sup>:



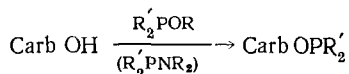
В указанную выше реакцию были введены 1,6-ангидроглюкоза и 1,6-ангидрогалактоза.

Этот способ получения фосфонистых кислот особенно ценен тем, что позволяет избегать трудоемких процедур — введения и снятия защитных групп.

В реакции с левоглюкозаном исследовалась и фосфористая кислота. В этом случае продукт с фосфор-углеродной связью не был выделен.

## 5. Фосфиниты углеводов

Фосфиниты углеводов предложено получать двумя способами: с использованием в качестве фосфорилирующих средств эфиров<sup>107</sup> и амидов фосфонистых кислот<sup>84, 107</sup>:



Эти вещества изучены в меньшем объеме, чем фосфиты и фосфониты, что определяется экспериментальными трудностями при их получении. Тем не менее, показано, что фосфиниты сахаров вступают в разнообразные реакции заместительного фосфорилирования, приводящие к галоиддезоксид-<sup>84</sup>, <sup>107-109</sup> и меркаптодезоксид-<sup>110</sup> производным сахаров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. S. Kittredge, R. R. Hughes, *Biochem.*, **3**, 991 (1964).
2. D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Willick, A. K. Miller, F. Y. Wolf, T. W. Miller, L. Chaiet, F. M. Kahan, E. L. Flotz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, *Science*, **166**, 122 (1969).
3. N. Annel, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1867.
4. A. Holy, *Coll.*, **32**, 3713 (1967).
5. J. Zemlicka, S. Chlade, Там же, **34**, 1007 (1969).
6. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, П. П. Тусеев, *ЖОХ*, **34**, 690 (1964).
7. L. Simon, T. Myers, *Bioch. bioph. acta*, **51**, 178 (1961).
8. T. Myers, L. Simon, *J. Org. Chem.*, **30**, 443 (1965).
9. Ам. пат. 3238191 (1966); *РЖХим.*, **1967**, 17Н365П.
10. T. C. Myers, K. Nakamura, J. W. Flesher, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3292 (1963).
11. C. Moos, N. R. Alpert, T. S. Myers, *Arch. Bioch. Biophys.*, **88**, 186 (1960).
12. J. W. Flesher, T. C. Myers, *Nature*, **185**, 772 (1960).
13. B. Bannistar, F. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3363 (1960).
14. B. S. Griffin, A. Burger, Там же, **78**, 2336 (1956).
15. A. Holy, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 881.
16. D. H. Rammner, L. Vengoyan, P. V. Paul, P. C. Baх, *Biochem.*, **6**, 1828 (1967).
17. E. Marnszewska-Wieczorkowska, J. Michalski, A. Zwierzak, *Chem. a. Ind.*, **1961**, 1668.
18. J. B. Parkin, A. Burger, M. E. Wall, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2178 (1957).
19. J. B. Parkin, A. Burger, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **48**, 56 (1959).
20. Ю. А. Жданов, М. А. Узлова, *ЖОХ*, **40**, 2138 (1970).
21. B. H. Alexander, W. F. Bartel, *J. Org. Chem.*, **23**, 101 (1958).
22. L. Evelyn, L. Hall, P. Steiner, *Chem. Comm.*, **1969**, 576.
23. G. H. Jones, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5337 (1968).
24. Э. Е. Нифантьев, Н. П. Гудкова, Н. К. Кочетков, *ЖОХ*, **49**, 460 (1970); *ЖОХ*, **37**, 277 (1967).
25. K. Kumamoto, H. Yoshida, T. Ogata, S. Inokawa, *Bull. Chem. Soc., Japan*, **42**, 3245 (1969).
26. Г. Корана, Новые направления в химии биологически важных эфиров фосфорной кислоты, «Мир», М., 1964.
27. D. M. Brown, D. J. Magrath, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4396.
28. В. Шер, Д. Шугар, *Биохимия*, **26**, 840 (1971).
29. J. A. Haines, C. B. Reese, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1406.
30. В. Н. Шинский, Н. Н. Преображенская, Р. К. Леднева, З. П. Шабарова, М. А. Прокофьев, Изд. АН СССР, **1969**, 2307.
31. J. A. Montgomery, H. S. Thomas, H. S. Schaffer, *J. Org. Chem.*, **26**, 1929 (1961).
32. K. C. Libman, C. Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, **216**, 823 (1955).
33. M. Prystas, F. Sorm, *Coll.*, **28**, 3113 (1963).
34. J. Scurt, J. Caltin, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 5081.
35. R. Singer, H. Schwandler, *Helv. chim. acta*, **32**, 853 (1949).
36. M. Smith, J. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6204 (1958).
37. G. R. Wyatt, *Biochem. J.*, **48**, 584 (1951).
38. K. V. Shooter, J. A. Batler, *Nature*, **177**, 1033 (1956).
39. G. M. Blackburn, T. B. Cohen, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1966**, 239.
40. Н. И. Гринева, В. Ф. Зарытова, Д. Г. Кнорре, *ЖОХ*, **40**, 215 (1970).
41. З. А. Шабарова, М. А. Прокофьев, Сб. Проблемы орг. химии, Изд-во МГУ, **1970**, стр. 345.
42. R. N. Chambers, H. G. Khorana, *Chem. a. Ind.*, **1956**, 1022; *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3749 (1958).
43. R. W. Chambers, P. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1397.
44. R. W. Chambers, P. Shapiro, V. Kurkov, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 970 (1960).
45. J. G. Moffatt, H. G. Khorana, Там же, **83**, 648 (1961).
46. K. Vagi, V. M. Adenkiuz, *Canad. J. Chem.*, **40**, 1049 (1962).

47. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, И. П. Гудкова, Н. Л. Иванова, Н. В. Власова, В. А. Лескин, ЖОХ (в печати).
48. И. П. Гудкова, И. К. Головникова, Э. Е. Нифантьев, ЖОХ, 38, 1340 (1968).
49. B. Jastruff, H. Hettler, Tetrahedron Letters, 1969, 2543.
50. A. Murayama, B. Jastroff, H. Hettler, Angew. Chem., 82, 666 (1970).
51. A. Messmer, J. Pinter, F. Szego, Там же, 76, 227 (1964).
52. F. Eckstein, J. Am. Chem. Soc., 88, 4292 (1966).
53. L. M. Downie, L. B. Lu, Tetrahedron Letters, 1967, 2945.
54. F. Eckstein, H. Gingel, Chem. Ber., 101, 1670 (1968).
55. W. Saender, F. Eckstein, J. Am. Chem. Soc., 92, 4712 (1970).
56. F. Eckstein, Там же, 92, 4718 (1970).
57. H. W. Murroy, M. R. Atkinson, Biochem., 7, 4023 (1968).
58. A. Hampton, L. W. Brox, M. Bayer, Там же, 8, 2303 (1969).
59. F. Eckstein, Tetrahedron Letters, 1967, 3496.
60. M. Mikolajczik, Chem. Ber., 99, 2083 (1966).
61. A. F. Cook, M. T. Holman, A. L. Nussbann, J. Am. Chem. Soc., 91, 1922 (1969).
62. A. F. Cook, Там же, 92, 190 (1970).
63. Е. А. Мишукова, П. Л. Вульфсон, И. П. Гудкова, Научн. докл. высш. школы. Биологич. науки, 6, 41 (1970).
64. Э. Е. Нифантьев, А. П. Гусеев, ЖОХ, сб. Синтез природн. соед., 1965, стр. 3.
65. Э. Е. Нифантьев, С. М. Марков, А. П. Гусеев, А. Ф. Васильев, Там же, 1965, стр. 42.
66. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, М. П. Коротеев, ДАН, 194, 587 (1970).
67. Z. Kucerova, A. Holy, J. Skoda, F. Sorm, Coll., 32, 2038 (1967).
68. Z. Kucerova, J. Skoda, A. Holy, F. Sorm, Там же, 33, 3450 (1968).
69. Z. Kucerova, J. Skoda, Там же, 35, 3831 (1970).
70. J. Muskat, J. Am. Chem. Soc., 56, 2449 (1934).
71. J. R. Forstman, D. L. Lipkin, Там же, 75, 3145 (1955).
72. T. Tanaka, J. Pharm. Soc., Japan, 79, 437 (1959).
73. T. Tanaka, Там же, 81, 797 (1961).
74. R. S. Tipson, Adv. in Carbohydrate Chem., N. Y., 1953, т. 8, стр. 107.
75. A. Holy, Chem. a. Ind., 1965, 721.
76. A. Holy, J. Smrt, F. Sorm, Coll., 30, 3309 (1965).
77. A. Holy, J. Smrt, Там же, 31, 1528 (1966).
78. A. Holy, F. Sorm, Там же, 31, 1544 (1966).
79. A. Holy, F. Sorm, Там же, 31, 1562 (1966).
80. A. Holy, Там же, 32, 3064 (1967).
81. A. Holy, F. Sorm, Там же, 34, 1929 (1969).
82. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, Т. Н. Лысенко, В. П. Евдаков, ЖОХ, 31, 2377 (1961).
83. Э. Е. Нифантьев, Н. Л. Иванова, Вестн. МГУ, 1968, 104.
84. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, В. Г. Терехов, ЖОХ, 34, 1459 (1964).
85. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. Л. Щеголев, А. П. Тусеев, Там же, 34, 4096 (1964).
86. Э. Е. Нифантьев, А. П. Тусеев, В. В. Тарасов, Там же, 36, 1124 (1966).
87. Э. Е. Нифантьев, А. П. Тусеев, С. М. Марков, Г. Ф. Диденко, Там же, 36, 319 (1966).
88. Э. Е. Нифантьев, И. П. Гудкова, Авт. свид. СССР 322329; Бюлл. изобр., 1971, № 36.
89. Э. Е. Нифантьев, А. П. Тусеев, Ю. И. Кошурин, ЖОХ сб. Синтез природн. соед., 1965, стр. 38.
90. А. Я. Хорлин, В. И. Сняtkова, В. П. Евдакова, Е. К. Шленкова. Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 2207.
91. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, И. П. Гудкова, М. П. Коротеев, ЖОХ, 40, 2199 (1970).
92. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, И. П. Гудкова, Чан-динь-Дат, Там же, 40, 2340 (1970).
93. Э. Е. Нифантьев, И. Н. Сорочкин, А. П. Тусеев, Там же, 35, 2256 (1965).
94. Н. К. Кочетков, Э. Е. Нифантьев, М. П. Коротеев, Там же, 41, 2364 (1971).
95. K. Schofield, A. P. Todd, J. Chem. Soc., 1961, 2316.
96. A. Holy, J. Smrt, F. Sorm, Coll., 30, 4635 (1965).
97. M. Joshikawa, M. Sakurawa, K. Kusashio, Bull. Chem. Soc., Japan, 43, 456 (1970).

98. М. М. Кабачник, В. К. Потапов, З. А. Шабарова, М. А. Прокофьев, ДАН, **195**, 1107 (1970).
99. N. S. Corby, G. W. Kenner, A. R. Todd, J. Chem. Soc., **1952**, 3669.
100. С. П. Козлов, Н. Б. Тарусова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **39**, 2463 (1969).
101. F. R. Atterton, H. T. Openshaw, A. R. Todd, J. Chem. Soc., **1945**, 660.
102. З. А. Шабарова, Л. Г. Шатрова, М. А. Прокофьев, ДАН, **123**, 864 (1968).
103. З. А. Шабарова, Л. Г. Андропова, М. Бездев, М. А. Прокофьев, Там же, **130**, 346 (1960).
104. З. А. Шабарова, Т. С. Рябова, М. А. Прокофьев, Там же, **34**, 3126 (1964).
105. Э. Е. Нифантьев, С. М. Марков, А. П. Тусеев, Там же, **34**, 3126 (1964).
106. Э. Е. Нифантьев, А. М. Коротеев, Н. Л. Иванова, И. П. Гудкова, Д. А. Предводителев, ДАН, **173**, 1345 (1967).
107. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, ЖОХ, **32**, 1106 (1962).
108. К. А. Петров, Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, Там же, **33**, 896 (1963).
109. Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, Вестн. МГУ, **1965**, 80.
110. Э. Е. Нифантьев, А. А. Щеголев, И. К. Ошкало, ЖОХ, **34**, 1356 (1964).

Химический факультет МГУ  
им. М. В. Ломоносова