

УДК 547.85 : 547.963.3

## МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

*Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина и З. С. Дубинкина*

Обзор освещает современное состояние синтеза пиримидиновых нуклеозидов.

Наряду с изложением различных методов синтеза приведена их краткая сравнительная характеристика.

Библиография — 188 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1121
II. Метод металлических солей	1122
III. Метод Хильберта — Джонсона	1128
IV. Триметилсилильный метод	1131
V. Метод модификации сахара или основания в готовом нуклеозиде	1135

## I. ВВЕДЕНИЕ

Химия нуклеозидов, как и химия нуклеиновых кислот, является в настоящее время одним из наиболее бурно развивающихся разделов химии, несмотря на значительные трудности, возникающие в этой области перед исследователями. Интерес к химии нуклеозидов вполне понятен. С аналогами нуклеозидов не без оснований связывается возможность влияния на наследственность, воздействия на развитие вирусов, подавления роста злокачественных опухолей. Наконец, наличие большого арсенала различных нуклеозидов является необходимым условием теоретических исследований механизма биосинтеза нуклеиновых кислот и белков, изучения специфичности соответствующих ферментов и т. д.

В связи с большим интересом, проявляемым к химии нуклеозидов, литература в этой области исключительно велика. Составление сколько-нибудь детального обзора в области химии всех групп нуклеозидов уже давно стало трудно осуществимой задачей<sup>1-6</sup>. Это обстоятельство, несомненно, явилось причиной того, что уже ряд лет назад оказалось возможным опубликование в периодической печати обзоров, посвященных лишь какой-либо одной группе нуклеозидов<sup>1, 7, 8</sup> или одному из методов синтеза<sup>9, 10</sup>. Так, в 1959 г. в «Advances in Carbohydrate Chemistry» был опубликован очень хороший обзор Фокса и Вемпена, посвященный методам синтеза лишь пиримидиновых нуклеозидов<sup>1</sup> (и тем не менее имеющий объем 6—7 авторских листов).

За период свыше 10 лет, протекших со времени опубликования указанного обзора, ряд существовавших ранее методов синтеза получил дальнейшее усовершенствование и теоретическое обоснование (например, метод металлических солей, метод Хильберта — Джонсона). Разработана сильная модификация метода Хильберта — Джонсона.

Метод модификации нуклеозидов пополнился большим количеством новых превращений, например, получены нуклеозиды, содержащие 5',6- и 2',6-ангидросвязь<sup>11-15</sup>, содержащие серу<sup>16, 17</sup>, галоиды<sup>18, 19</sup>, двойную связь в сахарном остатке<sup>20</sup> и т. д.

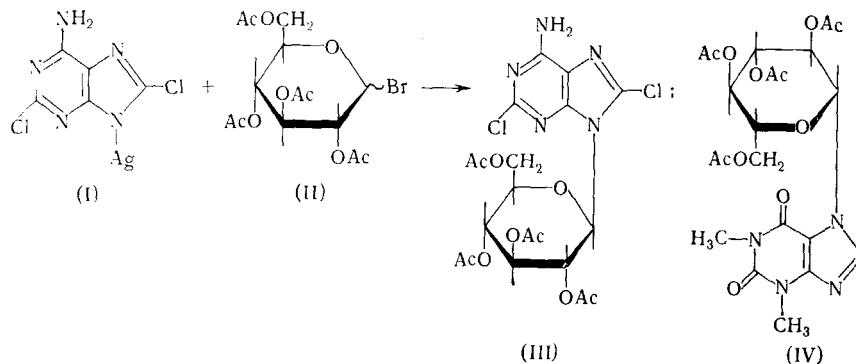
Значительны практические достижения химии нуклеозидов. Возможность клинического применения нуклеозидов как противовирусных средств впервые показана на известном аналоге тимицина 5-иод-2-дезоксиуридине при лечении герпетических поражений глаз<sup>21</sup>.

Данные о биологической активности большого числа синтезированных нуклеозидов и о возможности их клинического применения можно найти в ряде обзоров<sup>22-24</sup>.

Цель настоящего обзора — отразить современное состояние синтеза пиримидиновых нуклеозидов, включая литературу до середины 1971 г.

## II. МЕТОД МЕТАЛЛИЧЕСКИХ СОЛЕЙ

Фишер и Хельферих<sup>25</sup> впервые осуществили конденсацию серебряной соли 2,8-дихлораденина (I) и теофиллина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетилглюкопиранозилбромидом (II), синтезировав соответственно 2,8-дихлор-9-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)аденин (III) и 7-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)теофиллин (IV).



После дезацетилирования и дегалоидирования III был получен 9- $\beta$ -D-глюкопиранозиладенин, первый синтетический нуклеозид.

Однако было найдено, что серебряные соли пуринов и пиримидинов, содержащие таутомерную группу  $\text{--N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{--} \rightleftharpoons \text{--N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{--}$ , такие как

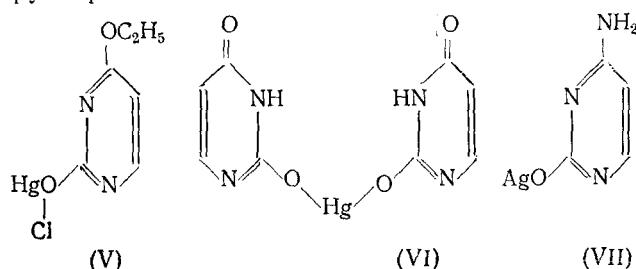
урацил, цитозин и теобромин, реагируют с ацетогалогеносахаром с образованием продуктов, которые восстанавливают реактив Фелинга и лабильны по отношению к кислотам и щелочам. Фишер<sup>26</sup> предположил, что эти производные являются, вероятно, -O-гликозидами.

Левин и Соботка<sup>27</sup> пришли к такому же заключению из опытов, в которых серебряные и калиевые соли цитозина и некоторых замещенных урацила конденсировались с гликозилгалогенидами с образованием неустойчивых продуктов.

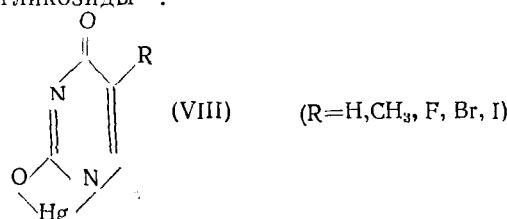
Вследствие этого реакция металлических солей пиримидинов с гликозилгалогенидами не исследовалась до тех пор, пока успешный синтез нуклеозидов с применением ртутных солей пуринов<sup>28</sup> не вызвал исследований таких же производных пиримидинов и было найдено<sup>29,30</sup>, что N-гликозиды могут быть получены из них с хорошим выходом; например, тиминрибозид и ксилозид удалось синтезировать из дитиминилртути, цитидин — из N-ацетилцитозинртути. Было замечено, что реакции некоторых ртутных солей с дезоксирибозилгалогенидами протекают с образованием не N-, а O-дезоксирибозидов<sup>31</sup>. Чтобы получить N-дезоксирибо-

зиды, необходимо применять ртутные соли пиридинов, содержащие пиридиновое основание и ртуть в отношении 1:1<sup>32, 33</sup>.

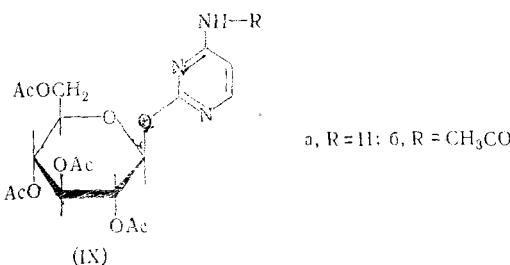
Был выдвинут ряд гипотез для объяснения этих результатов и того факта, что серебряные и ртутные соли дают различные продукты<sup>34, 35, 36</sup>. Высказано предположение, что хлорртутьириимидиновая (V), дипириимидинртутная (VI) и пиримидинсеребряная (VII) соли являются кислородными производными и что они реагируют с гликозилгалогенидами с образованием вначале О-гликозидов, большая часть которых в условиях реакции перегруппировывается в N-гликозиды.



В монопиримидинртутных соединениях тяжелый металл, вероятно, связан также с атомом азота (VIII), и поэтому эти вещества непосредственно дают N-гликозиды<sup>37</sup>.

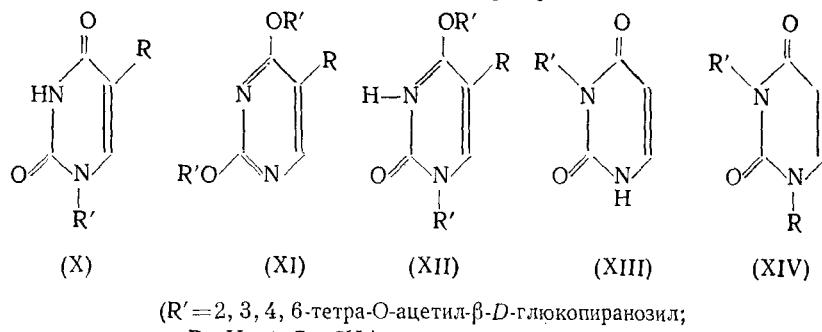


Метод Фишера<sup>26</sup> (получение серебряной соли цитозина и ее конденсация с ацетобромглюкозой в кипящем ксилоле) был модифицирован<sup>38</sup>, однако, как и в работе Фишера, конечным продуктом оказался О-гликозид (IXa)<sup>39</sup>.



При нагревании с бромидом ртути в ксиололе ацетилированный нуклеозид (IXa) изомеризуется в N-нуклеозид с очень низким выходом. Лучший результат получен при конденсации серебряной соли N-ацетилцитозина с ацетобромглюкозой в кипящем ксиололе (IXb). Практический интерес представляет вновь исследованная реакция хлоррутной соли урацила (V) с ацетобромглюкозой, однако Юкита и др.<sup>40</sup> нашли, что методика Фокса (конденсация хлоррутной соли 4-этокси-2(1Н)-пиридинона с ацетобромглюкозой в кипящем ксиололе) недостаточно воспроизводима.

Интересные данные получены при изучении реакций металлических солей урацила и тимина<sup>41-43</sup>, а также 2-тиоурацила<sup>44</sup> с ацетобромглюкозой и трибензоилрибоуранозилхлоридом. Реакция серебряной соли урацила с ацетобромглюкозой в толуоле дает смесь пяти продуктов (Xa)<sup>45</sup>, (XIa), (XIIa), (XIII) и (XIV)<sup>42, 43</sup>, соотношение которых меняется в зависимости от времени и температуры реакции.



Подобная реакция с тимином дает известные соединения (Хб)<sup>29</sup>, (ХІІб)<sup>46</sup> и ранее не охарактеризованный (ХІІІб).

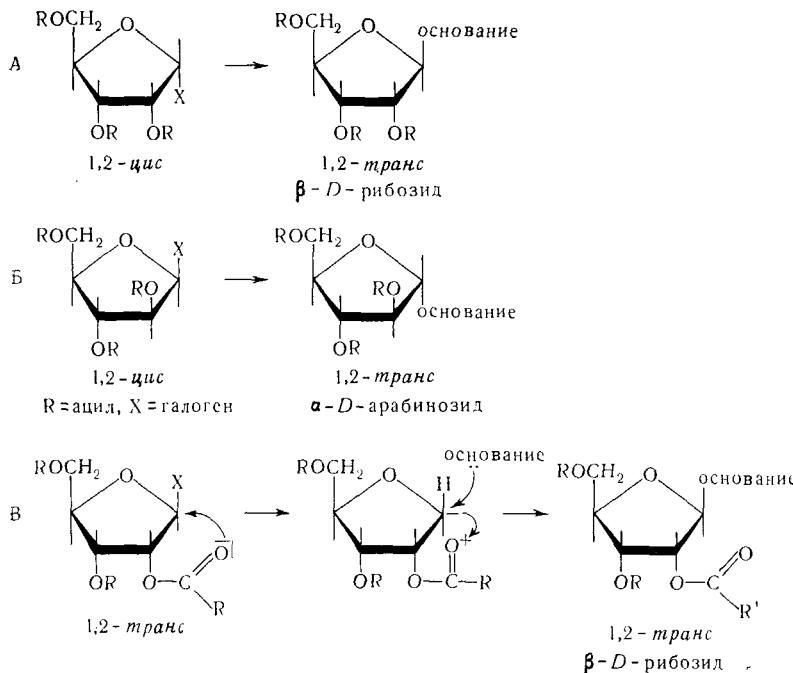
При проведении реакции серебряных солей урацила и тимина с трибензоилрибофуранозилхоридом<sup>41</sup> в кипящем ксиоле в течение 7 часов получены с уловимым выходом 1-(2',3',5'-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозил) урацил и тимин. Таким образом, еще раз было опровергнуто существующее в литературе мнение о неспособности Ag-солей урацила к реакции N-гликозилирования под действием ацилгликозилгалогенидов<sup>3</sup>. Использование Hg-соли в реакции с ацилгликозилгалогенидами приводит к образованию более сложной смеси продуктов и резкому снижению выхода N-нуклеозида<sup>41</sup>.

Для синтеза пиримидиновых нуклеозидов в настоящее время довольно часто применяется модификация метода Хельфериха<sup>47-50</sup>, которую впервые применил Фокс с сотр.<sup>47</sup> для синтеза ацилированных пиримидиновых нуклеозидов. Этот метод пригоден для получения производных тимина и урацила, причем без предварительного выделения ртутных производных гетероциклических оснований. Для синтеза используются свободные основания, в случае аминопроизводных желательно до конденсации предварительно защитить аминогруппу ацилированием. Однако недавно было показано, что 2-тиоцитозин<sup>49</sup> может быть непосредственно введен в реакцию. Особенно высокие выходы получены для пиримидинов, имеющих электроотрицательные группы при С<sub>5</sub>.

## 1. Стереохимия синтеза нуклеозидов

Нуклеозидный синтез с ацетобромглюкозой, имеющей у C-1  $\alpha$ -конфигурацию, приводит к получению соединения с  $\beta$ -конфигурацией, поэтому можно предположить, что реакция протекает по механизму  $S_{N}2$  с непосредственной атакой электрофильного C-1 атома  $\alpha$ -ацетобромглюкозы на нуклеофильный атом азота производного пиримидинового или пуринового основания. Для синтеза природных  $\beta$ -нуклеозидов в качестве исходного материала служат сиропообразные рибофуранозилгалогениды, которые содержат смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -форм. При синтезе пуромицина<sup>51</sup> кристаллический 2,5-ди-О-бензоил-3-дезокси-3-фталимидо- $\beta$ -D-рибофуранозилхлорид дает исключительно  $\beta$ -нуклеозид. Чтобы объяснить эти наблюдения, Бэкер<sup>52, 53</sup> предположил, что при конденсации пуринового

(или пиримидинового) производного тяжелого металла с ацилированным гликозилгалогенидом образуется нуклеозид с  $C_1$ - $C_2$ -транс-конфигурацией сахара независимо от первоначальной конфигурации этих атомов. Обычно в реакциях галоидосахаров с  $C_1$ - $C_2$ -цис-конфигурацией происходит простое вальденовское обращение и образующийся при этом нуклеозид имеет  $C_1$ - $C_2$ -транс-конфигурацию, которая, в зависимости от конфигурации сахара, может быть  $\alpha$ - или  $\beta$ -формой (схема А и Б)<sup>2</sup>.  $C_1$ - $C_2$ -транс-галоидосахара реагируют в двух реакциях  $S_N2$  (с двойным вальденовским обращением): сначала конфигурация при  $C_1$  обращается при участии соседней  $C_2$ -ацилоксигруппы с образованием иона ортоэфира, затем при реакции основания происходит вторая инверсия (схема В)<sup>2</sup>.



Таким образом, хотя для обоих аномерных галогенидов механизм реакции совершенно различен, независимо от конфигурации аномерного галогенида у  $C_1$  в обоих случаях при замещении атома галогенда на нуклеофильные группировки образуется нуклеозид с транс-расположением у  $C_1$  и  $C_2$ .

Как было показано, это правило является хорошо обоснованным и фактически применяется сейчас для доказательства конфигурации. Однако в некоторых случаях наряду с ожидаемым изомером образуется небольшое количество аномера. Так, в рибофuranозилгалогениде, имеющем 2,3-циклокарбонатную защитную группу, а также в производных 2-дезокси-D-рибозы отсутствует направляющий эффект 2-ацилоксигруппы; в этих случаях должны были получаться и действительно получаются  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы нуклеозидов<sup>54, 55</sup>.

## 2. Механизм синтеза нуклеозидов

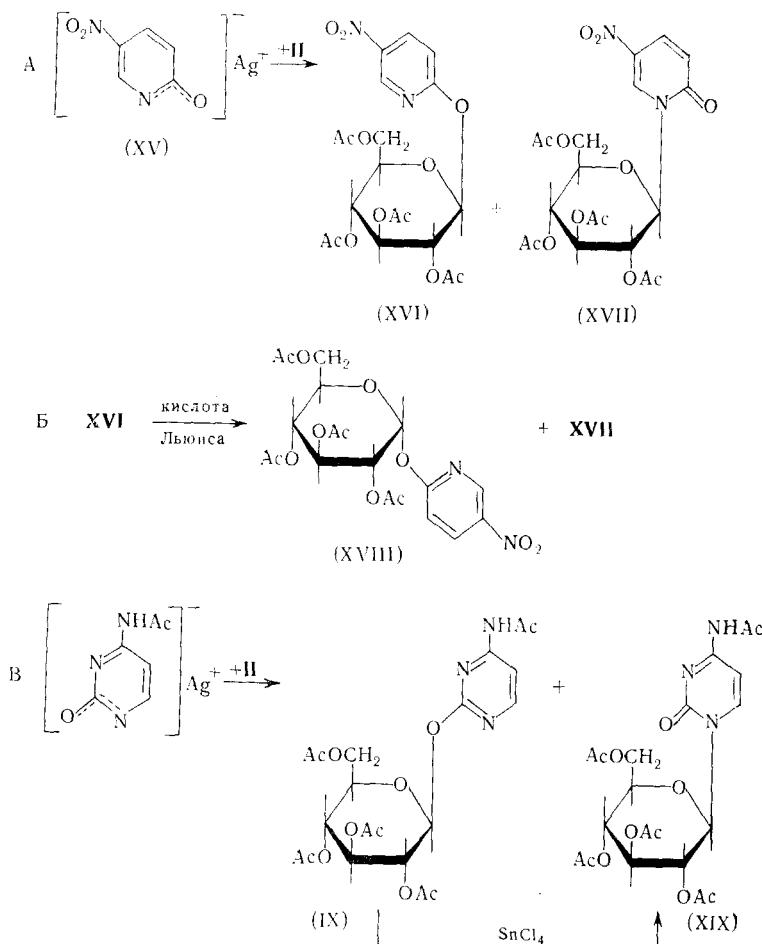
Механизм синтеза нуклеозидов и подобных им гликозидов из гликозилгалогенидов и металлических солей гетероциклических оснований, содержащих группу  $\text{—N}(\text{H})=\text{C}(\text{O})\text{—}$  много изучался в последние годы<sup>2, 36, 38</sup>.



56, 57, 58. Как было показано в ранних работах, галогениды ртути катализируют  $O \rightarrow N$ -гликозильную перегруппировку. Вагнер<sup>59</sup> с сотр. показал возможность подобных перегруппировок для различных гетероциклических систем.

Обнаружено, что в некоторых случаях гетероциклические  $O$ -гликозиды не перегруппировываются в  $N$ -гликозиды в присутствии галогенидов ртути, однако получаются продукты, которые являются аномерными  $O$ -гликозидами<sup>60</sup>. Ульбрихт и Тэкер вновь исследовали гликозиды 5-нитро-2-пиридона<sup>57, 58</sup> в связи с тем, что в работах Вагнера агликоны (в том числе 5-нитро-2-пиридин) были сильными электроноакцепторами.

Реакция серебряной соли 5-нитро-2-пиридона (XV) с ацетобромглюкозой (II) дает  $O$ -глюкозид (XVI), который считался<sup>60</sup>  $\beta$ -аномером на основании метода синтеза (схема А). Обработка этого продукта кислотой Льюиса — бромидом ртути в кипящем ксиоле дает изомерный  $O$ -глюкозид (XVII), как предполагалось<sup>60</sup>,  $\alpha$ -аномер (схема Б).

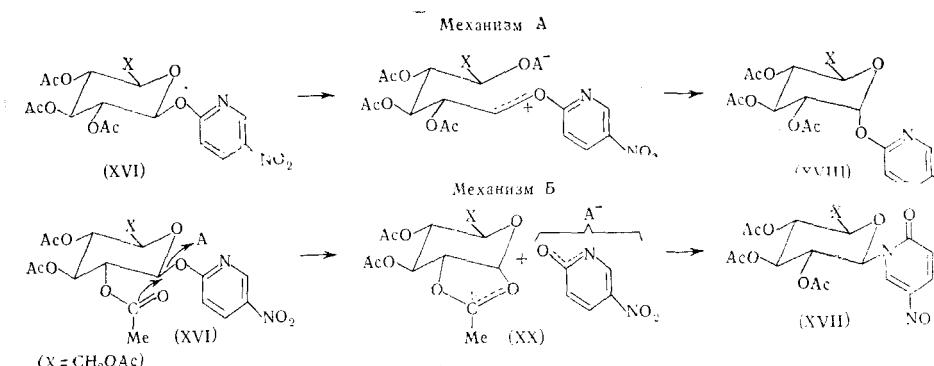


Методом ЯМР установлено<sup>58</sup>, что XVI и XVIII действительно являются соответственно  $\beta$ - и  $\alpha$ -аномерами, кроме того, методом тонкослойной хроматографии наряду с XVIII был обнаружен продукт (XVII), который является  $\beta$ -N-гликозидом. Следовательно, здесь имеет место  $O \rightarrow N$ -пере-

группировка, протекание которой зависит от температуры, времени и концентрации бромида ртути. N-глюкозид (XVII) был также изолирован в небольшом количестве при получении XVI из серебряной соли (XV).

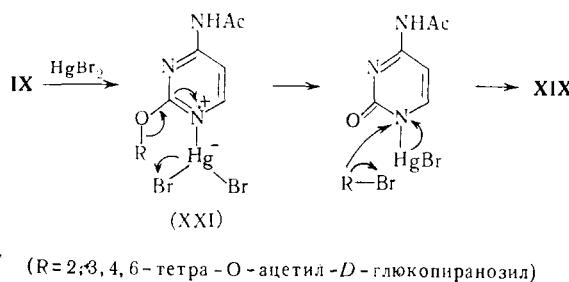
Изучение O→N-перегруппировки проводилось с различными кислотами Льюиса<sup>58</sup>. При обработке лиридин- $\beta$ -O-глюкозида (XVI) хлористым оловом проходили аномеризация и перегруппировка, тогда как с HgBr<sub>2</sub> как катализатором, аномеризация осуществлялась практически без перегруппировки. Кристаллический  $\alpha$ -O-глюкозид (XVIII) получался лишь в случае применения в качестве катализатора HgBr<sub>2</sub>, с другими кислотами Льюиса образование  $\alpha$ -аномера было обнаружено лишь бумажной хроматографией. Количество образующегося  $\alpha$ -аномера при применении разных катализаторов уменьшается в следующем порядке: HgBr<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub>, CdCl<sub>2</sub>, SnCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>5</sub>, TiCl<sub>4</sub>.

O-Глюкозид N-ацетилцитозина (XIX) также подвергается перегруппировке под действием хлорида олова в  $\beta$ -N-изомер (IX) (схема В), однако аномеризация при этом замечена не была. O→N-гликозильную перегруппировку при катализитическом действии солей тяжелых металлов (SnCl<sub>4</sub>, HgCl<sub>2</sub>, HgBr<sub>2</sub>) осуществляли Шмидт и Фаркаш<sup>46</sup> [ди-O-гликозиды тимина (Xb) были превращены в тимин-моно-N-гликозиды (Xb)]. Недавно описана термическая O→N-гликозильная перегруппировка легко гидролизующегося O-гликозида — 2-(тетраацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)оксириимицина<sup>61</sup>. Тот факт, что в ряде случаев протекает аномеризация  $\beta$ -O-гликозида в  $\alpha$ -O-гликозид, в то время как  $\alpha$ -N-изомер не обнаруживается, и что перегруппировка и аномеризация протекают с различной скоростью и по разному при различных условиях реакции, подтверждает, что при этом могут реализоваться два различных механизма: а) образование комплекса катализатора с кислородом цикла сахара с последующим раскрытием и замыканием цикла (аномеризация, механизм А) и б) образование комплекса катализатора с гликозидным кислородом, возникновение ионной пары и соучастие соседней 2-ацилоксигруппы (стереоспецифическая перегруппировка, механизм Б):



По Вагнеру<sup>59</sup>, оба продукта (XVII) и (XVIII) могут образовываться из циклического иона (XX), однако в таком случае трудно объяснить образование  $\alpha$ -O-глюкозида и отсутствие  $\alpha$ -N-глюкозида.

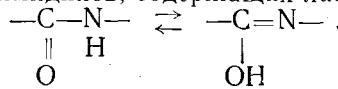
Механизм O→N-гликозильной перегруппировки, ранее предложенный Ульбрихтом<sup>36, 38, 56</sup> и включающий образование комплекса катализатора с азотом кольца агликона (XXI), как показали исследования<sup>61–65</sup>, не может быть принят во всех случаях.



(R = 2,3,4,6 - тетра - O - ацетил - D - глюкопиранозил)

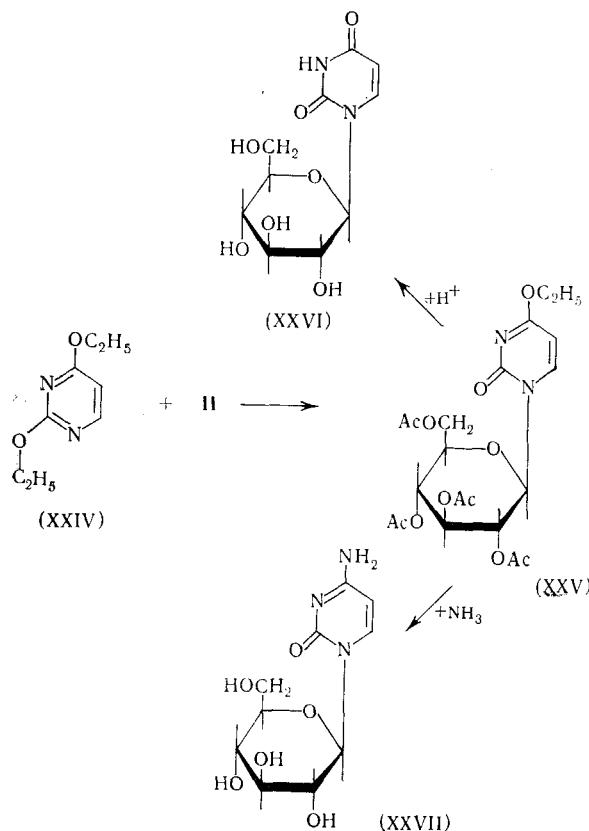
### III. МЕТОД ХИЛЬБЕРТА – ДЖОНСОНА

Ранее существовало мнение, что гликозилирование N<sub>1</sub>-пириимидинового кольца невозможно провести в случае пириимидинов, содержащих лактам-лактимную таутомерную систему



Однако Хильберт и Джонсон<sup>66, 67</sup>, ограничив таутомерные сдвиги благодаря использованию 2,4-диалкоксириимидинов, после успешного синтеза 1-метил-4-алкокси-2(1Н)-пириимидинона (XXIII) обработкой 2,4-диалкоксириимидина (XXII) метилиодидом, распространили эту реакцию на O-ацилгликозилгалогениды<sup>45</sup>.

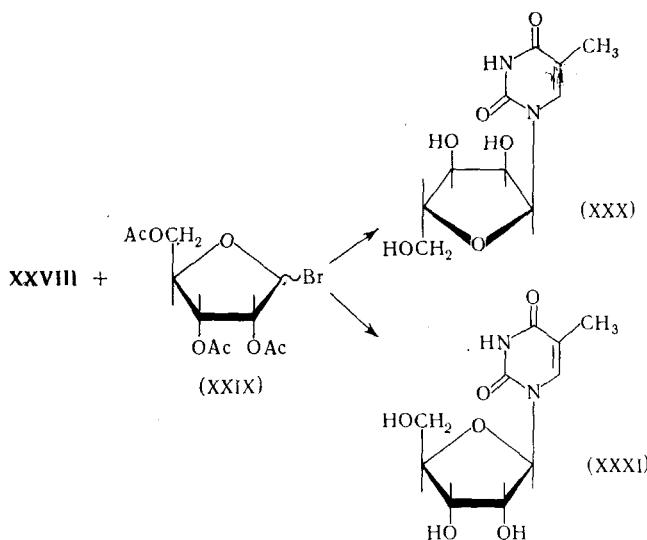
Так, при нагревании 2,4-диэтоксириимидина (XXIV) с ацетобром-глюкозой (II) (50°, 48 часов без растворителя) было получено N-1-гликозилпроизводное (XXV):



Обработка **XXV**<sup>45, 68</sup> раствором хлористого водорода в этиловом спирте или раствором аммиака в этаноле приводит к урацил-*D*-глюкозиду (**XXVI**) или к цитозин-*D*-глюкозиду (**XXVII**).

Много лет спустя Даволь<sup>69</sup> с сотр. воспроизвели эти эксперименты<sup>45, 68</sup> и установили, что полученные соединения имеют  $\beta$ -конфигурацию.

В дальнейшем была проведена реакция 2,4-диэтоксикиримидина с *L*-арабинопиранозилбромидом,  $\alpha$ -*D*-кислопиранозилбромидом, *D*-рибопиранозилбромидом и  $\alpha$ -*D*-галактопиранозилбромидом<sup>70</sup>. Первым природным нуклеозидом, полученным по реакции Хильберта — Джонсона, был цитидин<sup>71</sup>. Успешный синтез его вызвал дальнейшие исследования в области синтеза пиримидиновых нуклеозидов. Так, например, при обработке 2,4-диэтокси-5-метилкиримидина (**XXVIII**) 2,3,5-три-*O*-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом (**XXIX**) (при 60° без растворителя) после гидролиза был выделен «5-метилуридин» (**A**) (**XXX**)<sup>72</sup>. Полученный энзиматическим синтезом из тимина и рибозилфосфата тиминовый нуклеозид (**B**)<sup>73</sup>, в отличие от **A** расщеплялся нуклеозидазой из *Escherichia Coli* и имел другую температуру плавления. Синтезированный позже ртутным методом 5-метилуридин (**B**)<sup>29</sup> оказался идентичным **B**. Превращением **B** в спонготимидин (1- $\beta$ -*D*-арабинофуранозилтимин)<sup>74</sup> доказана  $\beta$ -конфигурация соединений **B** и **B**. Вещество **A** было идентифицировано как  $\alpha$ -аномер<sup>75</sup> и было обнаружено, что 1- $\alpha$ -(**XXX**) и 1- $\beta$ -(**XXXI**) — *D*-рибофуранозилтимины образуются с выходами 8,5 и 8% соответственно, если реакцию проводить в бензole.

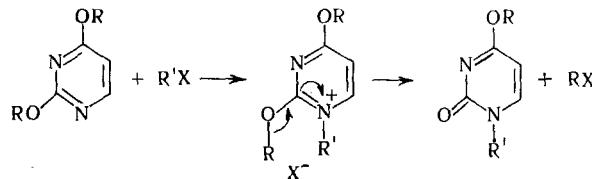


Подобным образом была получена смесь 1- $\alpha$ - и 1- $\beta$ -*D*-рибопиранозилтиминов из 2,3,4-три-*O*-бензоил-*D*-рибопиранозилбромида<sup>76</sup>.

Систематическое изучение реакций Хильберта — Джонсона провели недавно Шорм с сотр.<sup>77</sup>. Они изучили роль растворителя, различных заместителей в положении 5 пиримидинового кольца, различных защищающих групп в сахарной компоненте, изучен выход реакции, соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров.

### 1. Механизм реакции

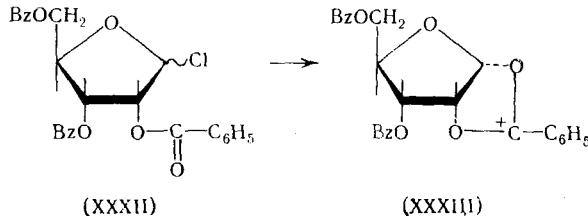
Реакция 2,4-диалкоксириимида с галогенозами (или с алкилгалоидом), как было установлено Хильбертом<sup>78</sup>, протекает через образование четвертичной соли в качестве промежуточного продукта. Позднее механизм реакции Хильberта — Джонсона был изучен Ульбрихтом<sup>79</sup>. Его схема включает образование четвертичного азота с последующей атакой галоид-иона:



Недавно<sup>80</sup> было показано, что 2-алкоксигруппа в четвертичной соли может быть замещена на 2-оксо-, 2-тио- и 2-аминогруппы.

### 2. Стереохимия реакции Хильберта — Джонсона

Влияние различных факторов на соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров, получающихся по реакции Хильберта — Джонсона, изучено Шормом с сотр. Первые статьи<sup>77, 81</sup> этой серии посвящены синтезу 2-дезоксиуридина и тимидина, когда  $\alpha$ -аномер является преобладающим (в случае дезокси-сахаров). Как было установлено, соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров при реакции Хильберта — Джонсона зависит от полярности растворителя<sup>81, 82</sup>. Если, например, реакция галогенозы (XXXII) с основанием проводилась в бензоле, небольшое количество соответствующего  $\alpha$ -аномера сопутствует основному продукту реакции —  $\beta$ -аномеру. В полярном же растворителе галогеноза (XXXII), находящаяся преимущественно в  $\beta$ -конфигурации образует ортоэфир-катион (XXXIII), из которого может образоваться только  $\beta$ -аномер.



На образование аномеров влияет также природа основания, сахарной компоненты и защищающих групп в сахарном остатке<sup>9</sup>. «Транс-правило» Бэйкера<sup>52, 53</sup> в реакции Хильберта — Джонсона действует ограниченно и чаще всего образуется смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров.

### 3. Условия проведения реакции Хильберта — Джонсона

Отсутствие или наличие растворителя играет важную роль в реакции Хильберта — Джонсона. В основном лучшие результаты получены в присутствии растворителей, однако, к сожалению, систематических исследований этого вопроса до сих пор не проводилось. Реакции проводятся при температуре от 20 до 115°. Время реакции очень сильно менялось исследователями в зависимости от стабильности и реакционной способности применяемой галогенозы. Так, например, реакция Хиль-

берта — Джонсона 2,4-диметоксипиримидина (в ацетонитриле при комнатной температуре) с 3,5-ди-*O*-*n*-толуил-2-дезокси-*D*-рибофуранозилхлоридом требует 1—2 часа<sup>83</sup>, в то время как реакционную смесь с 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом необходимо выдерживать в течение нескольких дней<sup>81, 82</sup>. Если галогеноза относительно устойчива и менее реакционноспособна, реакцию проводят при повышенной температуре, например, в кипящем растворителе, в то время как в случае реакционноспособной и относительно неустойчивой галогенозы конденсацию проводят при комнатной температуре.

Применение молекулярных сит<sup>82—86</sup> как акцептора хлористого водорода дало хорошие результаты, ибо образование побочных продуктов в значительной степени подавляется. Недавно было исследовано применение бромида ртути (в ацетонитриле, бензоле)<sup>82, 84, 86</sup>. Так, при взаимодействии **XXII** с 3,5-ди-*O*-*n*-толуил-2-дезокси-*D*-рибофуранозилхлоридом скорость реакции была выше в присутствии одного или двух моль-эквивалентов бромида ртути, однако выход аномерной смеси был значительно уменьшен из-за быстрого разложения дезоксигалогенозы. Количество  $\beta$ -аномера в смеси в этом случае увеличивается. В реакциях со стабильными галогенозами применение бромида ртути дает возможность сокращения времени реакции (без уменьшения выхода)<sup>86</sup>.

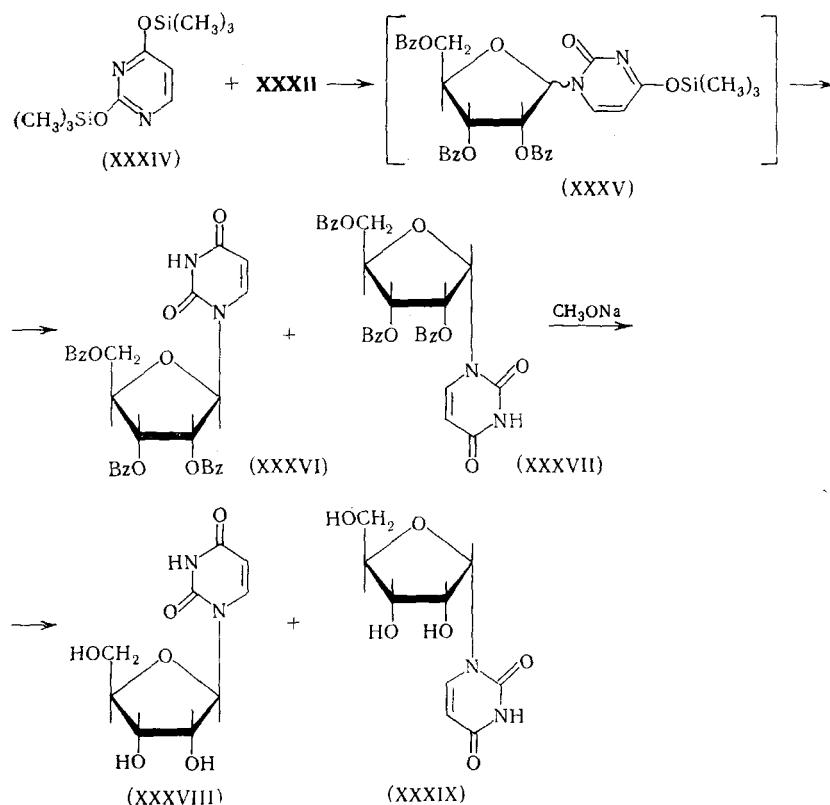
В процессе реакции Хильберта — Джонсона обычно образуются побочные продукты, которые можно разделить на 4 группы<sup>9</sup>: 1) вещества, получающиеся из оснований (например, из 2,4-диалкоксипиримидина могут образоваться урацил, 1-алкилурацил<sup>45, 70</sup>, 1,3-диалкилурацил<sup>83</sup>, 4-алкокси-2(1Н)-пиримидинон, 1-алкил-4-алкокси-2-(1Н)-пиримидинон<sup>70, 84</sup>); 2) вещества, образующиеся из сахарной компоненты<sup>84</sup>; 3) побочные продукты, получающиеся из промежуточных защищенных 1-гликазил-4-алкокси-2(1Н)-пиримидинонов и 4) ранее упомянутые *O*-гликозиды. Впервые о них сообщили Хильберт и Райст<sup>87</sup>, назвавшие их «*O*-нуклеозидами».

#### IV. ТРИМЕТИЛСИЛИЛЬНЫЙ МЕТОД

Триметилсilyльный метод синтеза нуклеозидов, принцип которого открыт Биркофером<sup>88—91</sup> при изучении других азотсодержащих соединений, описал Нишимура с сотр.<sup>92—97</sup> и независимо от японских авторов — Виттенбург<sup>98—103</sup>. Метод представляет собой модификацию метода Хильберта — Джонсона и обладает рядом преимуществ. Силильные производные пиримидиновых оснований могут быть получены с хорошим выходом непосредственно из пиримидинов, таких, как урацил, тимин, цитозин, причем силильные производные по сравнению с алкоксианалогами, могут реагировать с галогенозами в более жестких условиях. По сравнению с методом Хильберта — Джонсона практически сокращается стадия гидролиза алкоксигруппы (триметилсilyльная группа легко отщепляется при обработке водным спиртом).

Пиримидиновые основания плохо растворяются в органических растворителях и имеют довольно высокую температуру плавления. Триметилсilyльные производные этих соединений — перегоняемые жидкости или кристаллы с низкой температурой плавления. Более того, они очень легко растворяются в неполярных растворителях, полностью разрушаясь спиртом или водой даже в нейтральной среде, освобождая основания.

Продукты силилирования диоксипиримидинов имеют структуру *бис*-*O*-триметилсilyлоксипиримидинов (**XXXIV**)<sup>92</sup>. Иллюстрацией триметилсilyльного метода получения нуклеозидов может служить превращение урацила в уридин (**XXXVIII**) и его аномер (**XXXIX**):



При обработке триметилхлорсиланом урацил легко превращается в 2,4-бис-(триметилсилилокси)пиридин (XXXIV), который при сплавлении ( $190^{\circ}$ ) с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом дает защищенный нуклеозид (XXXV), который при растворении в этаноле давал бензоилированный нуклеозид в виде смеси аномеров (XXXVI) и (XXXVII). Они были разделены и дезацилированы с образованием уридина (XXXVIII) и 1-*α*-*D*-рибофуранозилурацила (XXXIX).

Используя триметилсilyльный метод для получения нуклеозидов, Виттенбург предложил для проведения реакции конденсации следующие его варианты<sup>98, 102</sup>. Метод А: длительное нагревание компонентов в сухих растворителях, таких как бензол, толуол, диметилформамид (ДМФ), нитрометан и др.; метод Б: сплавление компонентов при  $90-100^{\circ}$  в вакууме; метод В: проведение реакции в абсолютном инертном растворителе (бензоле) в присутствии перхлората серебра при комнатной температуре; метод Г: взаимодействие исходных продуктов при комнатной или повышенной температуре в растворителе в присутствии соединений двухвалентной ртути, таких как  $HgO$ ,  $Hg$ -ацетат,  $HgBr_2$ ,  $HgCl_2$ .

Эти методы были исследованы на примере реакции 2,4-бис-О-триметилсilyлтиамина с  $\alpha$ -ацетобромглюкозой и  $\beta$ -ацетохлорглюкозой. Выходы по методу А составляли 27%, по методу Б — 41%, по методам В и Г — 56—86%. Применение полярных растворителей ДМФ, ацетонитрила по методу А ускоряет реакцию, но снижает выход из-за более легкого разложения галоидосахаров.

Метод сплавления Б похож по технике проведения на реакцию Хильберта — Джонсона. При сплавлении бис-триметилсilyлтиамина с

ацетобромглюкозой при 110° реакция начинается через несколько минут и заканчивается через 1—3 часа. Выход увеличивается при проведении реакции в бензоле в присутствии одного моль-эквивалента перхлората серебра (метод В). Реакция протекает очень быстро уже при комнатной температуре и с выделением тепла. Можно принять<sup>91</sup>, что перхлорат серебра сначала реагирует с ацетобромглюкозой с образованием бромида серебра и тетраацетилглюкозилперхлората ( $\text{AgClO}_4$  и силилпиримидин не реагируют друг с другом). Так как ацетилглюкозилперхлорат — очень реакционноспособное соединение<sup>104</sup>, идет дальнейшая реакция с образованием 4-О-силануcléозида и триметилсилан-перхлората.

Более гладко протекает реакция с применением ртутных соединений в качестве катализаторов ( $\text{HgO}$ ,  $\text{Hg}$ -ацетат,  $\text{HgBr}_2$ ,  $\text{HgCl}_2$ ) (метод Г), особенно если применяется почти эквимолекулярная смесь  $\text{HgO}$  и  $\text{HgBr}_2$ . Первично образующийся триметилбромсилан превращается в присутствии окиси ртути в гексаметилдисилоксан и вследствие сдвига равновесия реакции ацетилированный продукт изолируется с очень хорошим выходом.

Виттенбург, изучая реакцию гликозилирования сильных производных 6-замещенных урацила<sup>105</sup> (6-метилурацила, 5,6-диметилурацила, 5-бром-6-метилурацила, 5-иод-6-метилурацила, барбитуровой кислоты, оротовой кислоты и ее эфиров) с ацетобромглюкозой или трибензоилрибофuranозилхлоридом (для гликозилирования был применен метод Г), сделал вывод, что течение реакции зависит от характера и положения заместителя в пиримидиновом кольце. Например, при гликозилировании сильного производного 5,6-диметилурацила в указанных условиях был получен почти исключительно  $\text{N}_1$ -гликозид, в то время как с 6-метилурацилом преимущественно образуется  $\text{N}_3$ -гликозид, наряду с которым в значительных количествах получаются  $\text{N}_1,3$ -дигликозид и  $\text{N}_1,3$ -дигликозид. Другие указанные сильные производные не реагируют в приведенных условиях с галогеносахарами, а также с метилюодидом. Уинкли и Робинс<sup>106</sup> получили аналогичные результаты с сильными производными 5,6-диметилурацила и 6-метилурацила.

В этой связи следует указать, что по методу Хильберта — Джонсона также не были получены желаемые  $\text{N}_1$ -гликозиды 6-метилурацила, барбитуровой кислоты<sup>107</sup> и оротовой кислоты<sup>108</sup>.

Однако Уинкли и Робинс<sup>109</sup> удалось осуществить синтез 1- $\beta$ -D-рибофuranозилбарбитуровой кислоты сильным методом, проводя конденсацию в ацетонитриле при комнатной температуре. В этих условиях синтезированы азаситидин<sup>110</sup>, 5-оксиметил-2-дезоксиуридин<sup>111</sup> и другие производные пиримидиновых оснований<sup>112</sup>.

Форбрюгген и Нидбалла<sup>113, 114, 115</sup> предложили проводить конденсацию сильных производных пиримидиновых оснований с защищенными сахарами в присутствии катализатора Фриделя — Крафтса.

#### Стереохимические аспекты

По данным Виттенбурга<sup>102</sup> в качестве основного продукта при взаимодействии 2,4-бис-O-триметилсилитимина с  $\alpha$ -ацетобромглюкозой был выделен нуклеозид с  $\text{C}_1$ — $\text{C}_2$ -транс-конфигурацией.

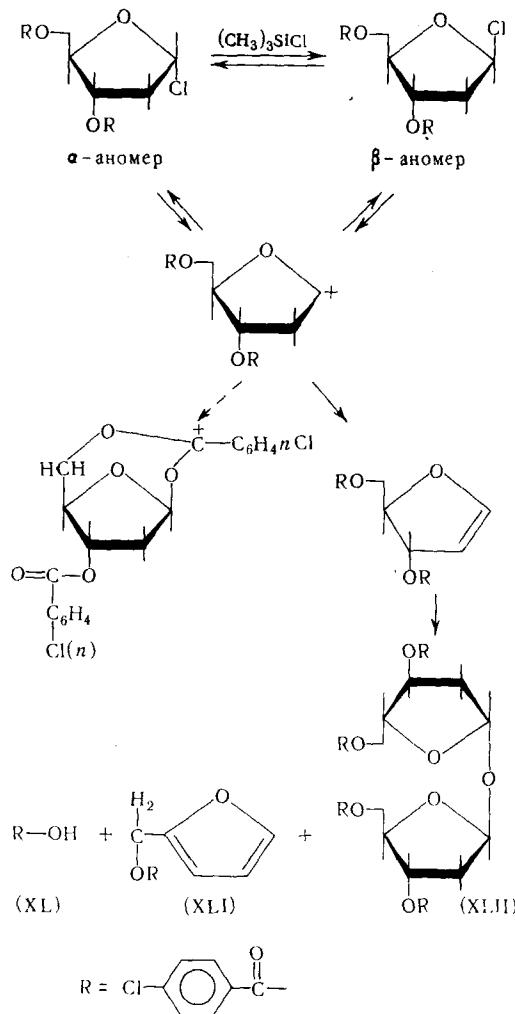
Лишь при работе по методу В и Г были обнаружены следы  $\alpha$ -аномера с  $\text{C}_1$ — $\text{C}_2$ -цис-конфигурацией (т. е. следы тетраацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилтимина), который оказался идентичным  $\alpha$ -глюкопиранозилтимину, полученному Шмидтом<sup>46</sup> по модифицированному методу Хильберта — Джонсона. Обработка бис-триметилсилитимина  $\beta$ -ацетохлорглюкозой приводила к такому же результату. Отсюда Виттенбург (не

учитывая количества аномеров, обнаруженных лишь хроматографически) сделал вывод, что силильный метод получения пиримидиновых нуклеозидов строго стереоспецичен и полностью подчиняется правилу Бэйера<sup>52, 53</sup>. Тем не менее Нишимура с сотр. изолировали  $\alpha$ - и  $\beta$ -нуклеозиды при использовании в качестве агликонов аденина<sup>96</sup>, урацила<sup>95, 97</sup> и тимина<sup>97</sup>. Японские авторы пришли к выводу, что силильный метод дает не только  $\beta$ -, но и  $\alpha$ -аномеры, имеющие  $C_1-C_2$ -*цис*-конфигурацию. По-видимому, образование аномерных нуклеозидов в очень сильной степени зависит от условий проведения реакции (температуры, природы растворителя, катализатора).

Изучение факторов, влияющих на стереоспецифичность силильного метода синтеза дезоксинуклеозидов, было проведено на примере реакции 2-дезокси-3,5-ди-*n*-хлорбензоил- $\alpha$ -*D*-рибофuranозилхлорида с сильными производными 5-меркаптоурацила и тимина<sup>116</sup>.

Установлено, что большое влияние на стереонаправленное течение реакции оказывает триметилхлорсилан. В условиях реакции, способствующих быстрому удалению триметилхлорсилана из реакционной среды происходит преимущественное или исключительное образование  $\beta$ -аномера. Наоборот, добавление триметилхлорсилана к реакционной смеси способствует образованию  $\alpha$ -аномера.

Оказалось, что триметилхлорсилан может быть причиной аномеризации галогенозы в условиях реакции:



Для изучения влияния триметилхлорсилана на гликозилхлорид, последний оставили в бензоле в присутствии триметилхлорсилана и без него в течение нескольких часов при комнатной температуре. В отсутствие триметилхлорсилана при длительном стоянии галогенозы в бензольном растворе (схема), кроме *n*-хлорбензойной кислоты (XL) и фурфурил-*n*-хлорбензойной кислоты (XL1), было изолировано небольшое количество соединения (XLII). Карбониевый ион в качестве промежуточного продукта может участвовать в образовании всех продуктов деградации гликозилгалогенозы; присутствие триметилхлорсилана препятствует образованию этого карбониевого иона, стабилизируя галогенозу в форме ее  $\alpha$ , $\beta$ -аномерной равновесной смеси. В реакции конденсации  $\beta$ -галогенозы реагирует значительно быстрее с *бис*-триметилсилилпиримидином, чем  $\alpha$ -аномер, и так как первая расходуется, триметилхлорсилан служит для восстановления равновесия с обращением  $\alpha$ -аномера в  $\beta$ -аномер. Готовый нуклеозид триметилхлорсилан не аномеризует.

Следовательно, стереоспецифичное образование  $\alpha$ - или  $\beta$ -дезокси-нуклеозидов можно объяснить только на основании  $S_{N}2$  механизма. Если принять во внимание, что реакция конденсации протекает как нуклеофильная атака силилпиримидина на гликозилхлорид с одним вальденовским обращением, то реакция чистой  $\alpha$ -галогенозы должна приводить к образованию  $\beta$ -нуклеозида; реакция же  $\beta$ -галогенозы должна способствовать образованию  $\alpha$ -нуклеозида.

Японские авторы нашли, что при сплавлении *бис*-триметилсилилурацила и трибензоилрибофuranозилхлорида<sup>95</sup> наряду с  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерами образуется *бис*(трибензоилрибозил)урацил. Ультрафиолетовый абсорбционный спектр дебензоилированного продукта сходен с таким 1,3-диметилурацила<sup>117</sup>. Однако О-гликозиды<sup>102</sup>, образующиеся при ртутном методе, при сильном методе не были обнаружены. Возможно, при конденсации О-сilyлпроизводных с галогеносахарами происходит очень быстрое перемещение сахарного остатка от кислорода к атому азота с образованием N-гликозида.

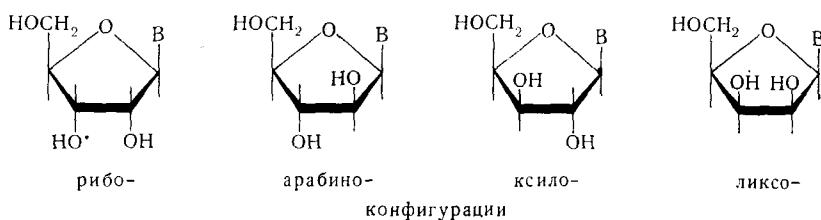
## V. МЕТОД МОДИФИРОВАНИЯ САХАРА ИЛИ ОСНОВАНИЯ В ГОТОВОМ НУКЛЕОЗИДЕ

Химия нуклеозидов имеет большое число примеров превращений нуклеозидов, которые включают как изменения в агликоне (галоидирование, метилирование, введение серы, дезаминирование и т. д.), так и изменения в сахарной части нуклеозида, которые связаны с образованием ангидронуклеозидов (например, изменение конфигурации сахарного остатка, введение новой функциональной группы в сахарную часть). Более того, очень часто изменения в агликоне являются результатом образования ангидронуклеозидов.

### 1. Превращения пиримидиновых нуклеозидов через ангидронуклеозиды

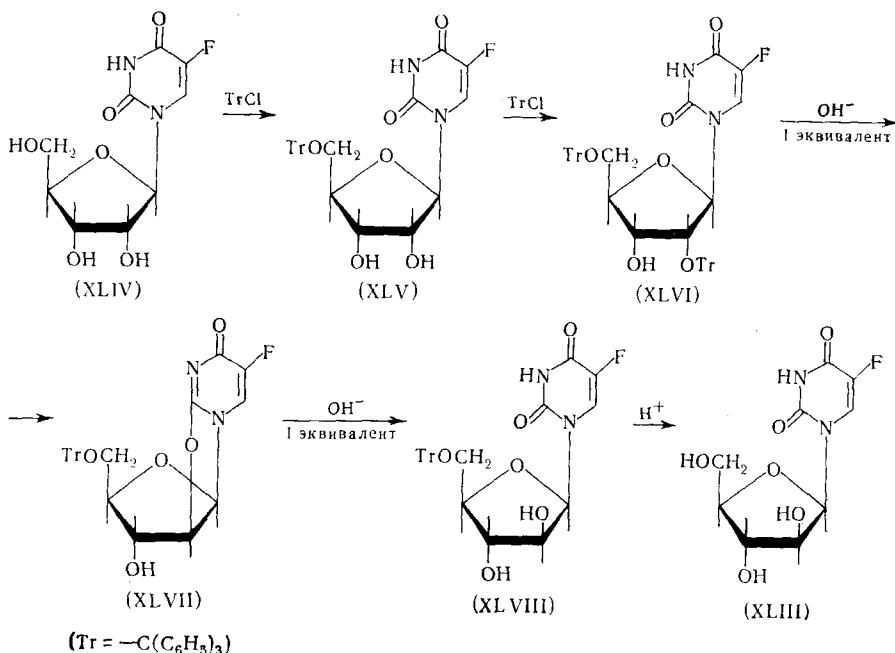
Инверсия гидроксильной группы сахара впервые была описана для тимидина в результате образования 2,3'-ангидронуклеозида, который при щелочном гидролизе превращается в 1- $\beta$ -*D*-дезоксициллофuranозилтимин<sup>118</sup>. Впоследствии подобные результаты были получены с рибонуклеозидами, из которых образуются через 2,2'- и 2,3'-ангидронуклео-

зиды пиримидиновые нуклеозиды ликсо-, ксило- и арабиноконфигураций.

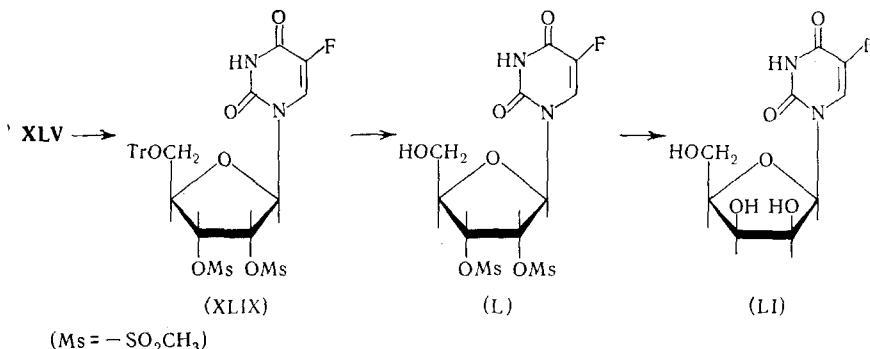


### B — основание

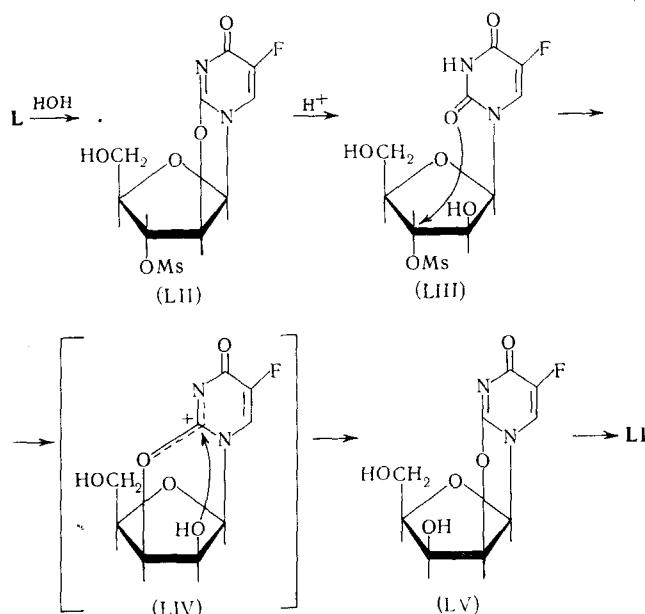
Так, через 2,2'-ангидронуклеозид получены 1- $\beta$ -D-арабинофуранозилурацил (спонгоуридин)<sup>119</sup>, 1- $\beta$ -D-арабинофуранозилтимин<sup>120</sup>. Схема синтеза 1- $\beta$ -D-арабинофуранозил-5-фторурацила (XLIII)<sup>121</sup>, исходя из 1- $\beta$ -D-рибофуранозил-5-фторурацила (XLIV) через тритильные производные (XLVI, XLVI, XLVII и XLVIII) приведена ниже:



При обработке 5'-тритил-5-фторуридина (XLV) метансульфохлоридом был получен 2',3'-димезил-5'-тритилрибофуранозил-5-фторурацил (XLIX), который при дегидратации давал рибозид (L); демезилирование его нагреванием в воде приводило к 1- $\beta$ -D-ликсофуранозил-5-фторурацилу (LI):



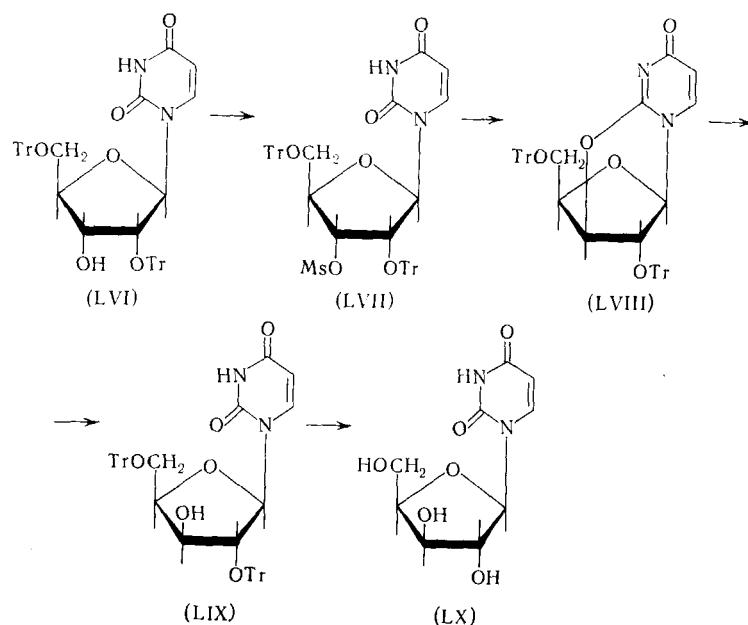
Превращение **L** в **LI** идет через ряд последовательных реакций<sup>122</sup>:



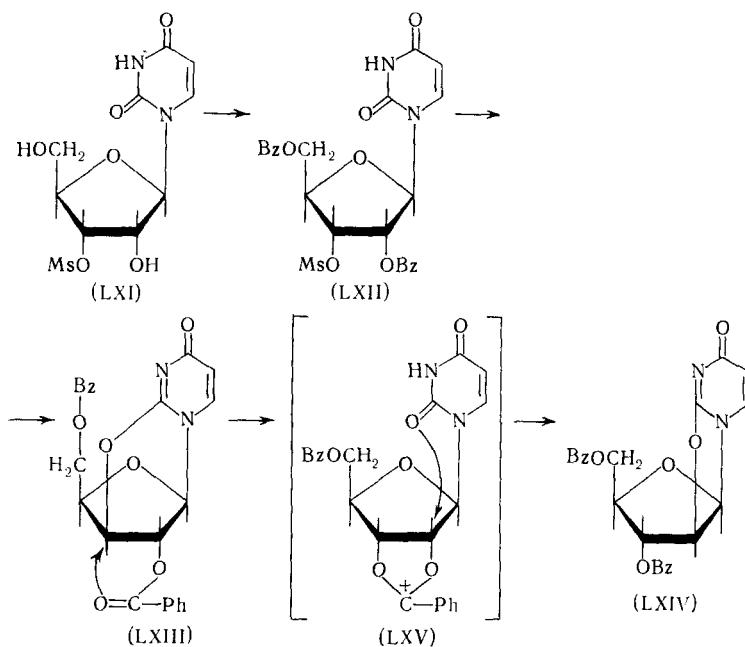
Первая ступень — образование 2,2'-ангидронуклеозида (LII) с освобождением метансульфокислоты, далее LII в присутствии кислого катализатора расщепляется до LIII, нуклеофильная атака 2-карбонила на C-3 которого дает 2,3'-ангидриликсонуклеозид (LIV). Он превращается в 2,2'-ангидриликсонуклеозид (LV) в результате атаки OH-группы при C<sub>2'</sub> на карбониевый ион LIV.

Гидролиз VL приводит к LI.

3-О-Метансульфонильные производные уридина часто используют для получения 2',3'-ангидронуклеозидов, являющихся промежуточными продуктами в синтезе как ксилофuranозильных, так и арабинофuranозильных нуклеозидов<sup>123</sup>. Тритирирование уридина в соответствующих условиях приводит к кристаллическому 2',5'-ди-О-тритибуридину (LV), который при мезилировании дает 3'-О-мезил-2',5'-ди-О-тритибуридин (LVII). Под действием бензоата натрия в диметилформамиде LVII превращается в 2',5'-ди-О-трити-2,3'-ангидроксионуклеозид (LVIII). Обработка его щелочью с последующим детритирированием дает единственный продукт 1- $\beta$ -D-ксилофuranозилурацил (LX).



Детритилированием **LVII** был получен 3'-О-мезилуридин (**LXI**), 3',5'-дibenзоильное производное которого (**LXII**) при обработке бензоатом натрия в ДМФ давало 2,3'-ангидроксилонуклеозид (**LXIII**) (соединение **LXIII** может быть получено прямым бензоилированием 2,3'-ангидроксилонуклеурила). Нагревание ангидроксилонуклеозида (**LXIII**) до температуры плавления вызывает быструю изомеризацию в 3',5'-ди-О-бензоил-2,2'-ангидроарабинонуклеозид (**LXIV**), вероятно, через стадию образования иона ортоэфира (**LXV**) с участием соседней ацильной группы.

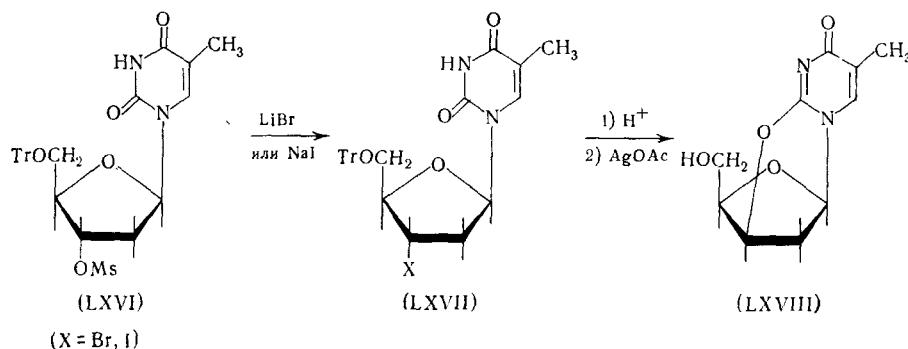


Ангидронуклеозиды пиrimидинов оказались удобными не только для специфической инверсии гидроксильных групп сахара, но и в синтезе 2-дезоксинуклеозидов. Обработка 5'-O-ацетил-2'-O-тозилуридина иодидом натрия приводит к 5'-O-ацетил-2'-дезокси-2'-иодуридину, из которого после гидрирования и дезацетилирования образуется 2-дезоксиуридин<sup>124</sup>. Такое же иодпроизводное (с конфигурацией рибозы) было получено при действии иодида натрия и уксусной кислоты на 5'-O-ацетил-2,2'-ангидроарабинонуклеозид, который может образовываться из иодпроизводного при действии основания<sup>125</sup>. Вероятно, ангидронуклеозид является промежуточным продуктом в реакции замещения *n*-толуолсульфонилоксигруппы иодом, причем конечный продукт образуется в результате двух замещений с инверсией у C<sub>2'</sub>.

Этот же методом из 5'-О-ацетил-1-β-D-рибофuranозилтимина синтезирован тимидин<sup>124</sup>. 2,3'-Ангидроксилонуклеозид является исходным соединением при получении 3'-дезоксиуридина<sup>126</sup>.

Ангидронуклеозиды могут быть использованы для стереохимически контролируемого введения функциональных групп во вторичные положения сахарного остатка.

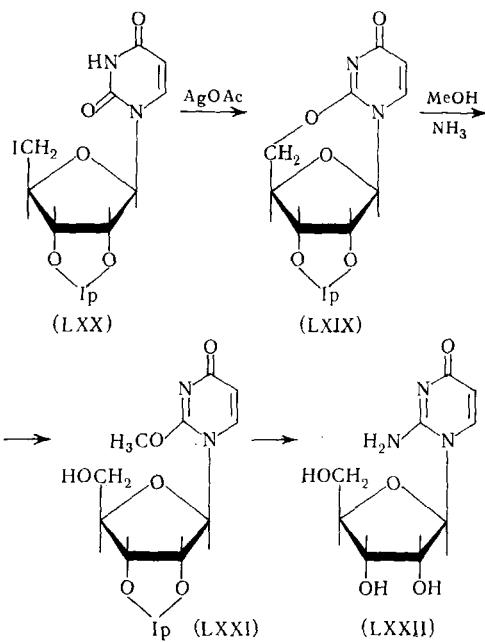
Тодд и Михельсон<sup>118</sup> обработкой 3'-мезил-5'-тритилтимидина (LXVI) иодидом натрия или бромидом лития в ацетоне при 100° синтезировали 3'-галоидо-3'-дезокситимидин (LXVII). Авторы предположили, что LXVI имеет рибо-конфигурацию, так как может быть обращен в 2,3'-ангидропроизводное (LXVIII):



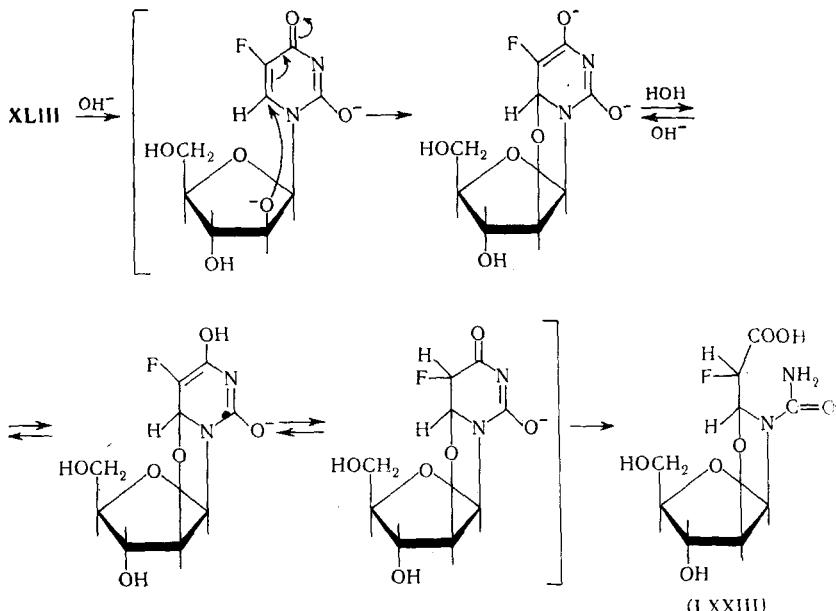
При действии на 2,2'-ангидронуклеозиды безводными HBr, HCl и HI с хорошими выходами образуются 2'-галоидо-2'-дезоксинуклеозиды<sup>127</sup>. Из тимидина через 2,3'-ангидропроизводное удалось получить 3'-амино-3'-дезокситимидин и 3'-фталимидо-3'-дезоксинуклеозид<sup>128, 129</sup>.

Ангидронуклеозиды применяются также для замены кислорода у  $C_2$  основания различными заместителями. Браун с сотр. показал, что при обработке 2',3'-изопропилиден-2,5'-ангидроуридина (LXIX), полученного из **LXX**, метанольным раствором аммиака через 2-метоксинуклеозид (LXXI) образуется производное изоцитозина (LXXII)<sup>126, 130</sup>. В этих же условиях из 2,2'-ангидроарабинозилурацила синтезирован 1- $\beta$ -D-арабинозилизоцитозин. Через 2,2'- и 2,5'-ангидронуклеозиды можно ввести в гетероциклическое кольцо серу (см. ниже).

Фокс с сотр. детально изучил поведение 5-галоидпроизводных спонгоуридуна в щелочной среде и показал, что подобные нуклеозиды и их предшественники в виде 2,2'-ангидронуклеозидов нестабильны в этих условиях<sup>14, 131-134</sup>. Так, например, 1- $\beta$ -D-арабинофуранозил-5-фторурацил (XLIII) под действием щелочи превращается в 6,2'-ангидро-5-фтору-



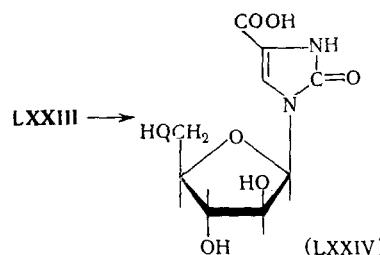
6,5-дигидропроизводное (LXXIII). Предположено, что этот процесс проходит по схеме 1,4-присоединения:



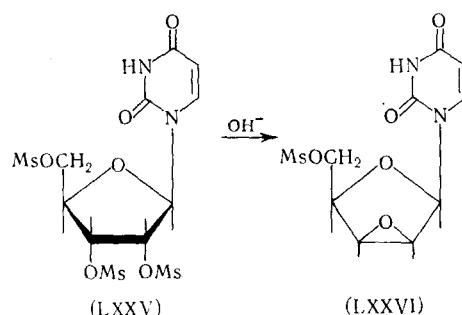
Соединение (LXXIII) было одним из первых соединений с 6,2'-ангидросвязью, полученным из нуклеозидов. При этом восстановление двойной связи в условиях реакции не наблюдается, а связь 3,4 расщепляется. Легкость, с которой 2'-ОН анион в арабино-конфигурации участвует в реакции, является, вероятно, свойством пиридиновых нуклеозидов, имеющих агликон и 2'-ОН в *цикло*-положении.

Изучение свойств 6,2'-ангидро-5-фтор-6,5-дигидропроизводного (LXXIII) привело к открытию новой перегруппировки агликона 5-галоид-производных арабинозильных нуклеозидов. Реакция LXXIII с 1 N NaOH

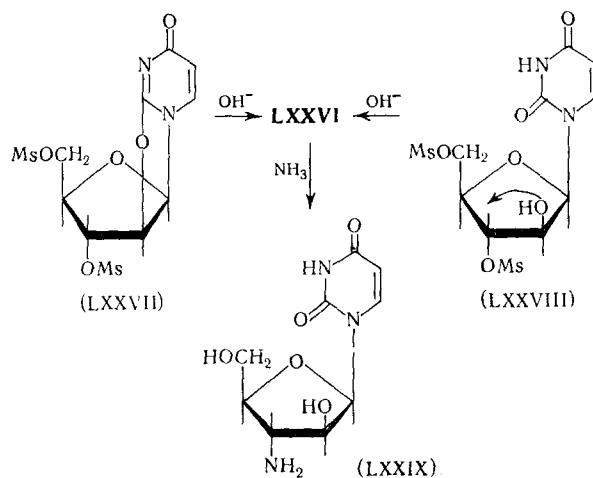
в течение 20 мин. при  $60^{\circ}$  дает кристаллический продукт, в котором отсутствует галоид (LXXIV):



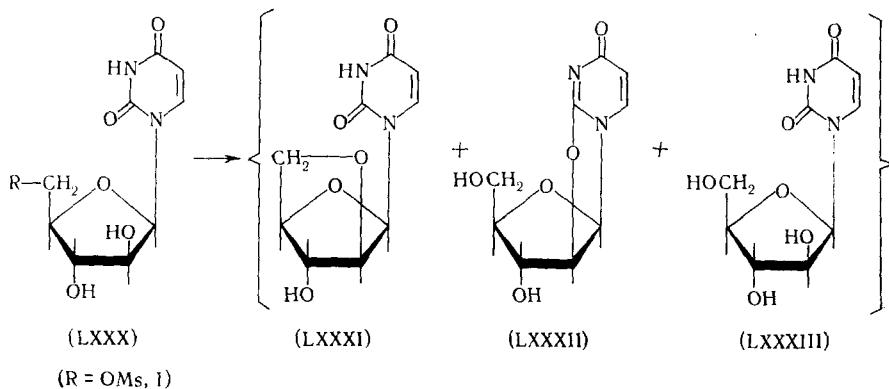
Возможный механизм превращения **LXXIII** в **LXXIV** состоит в нуклеофильной атаке амидного азота по  $C_5$ -атому с замещением фтора с последующими циклизацией, дегидрированием и разрывом 6,2'-ангидро-связи<sup>14, 132</sup>. Ангидронуклеозиды могут быть использованы для синтеза эпоксидов нуклеозидов. Обработка три-О-мезилуридина (**LXXV**) тремя эквивалентами щелочи дает с хорошим выходом 2',3'-эпоксид (**LXXVI**)<sup>135, 136</sup>.



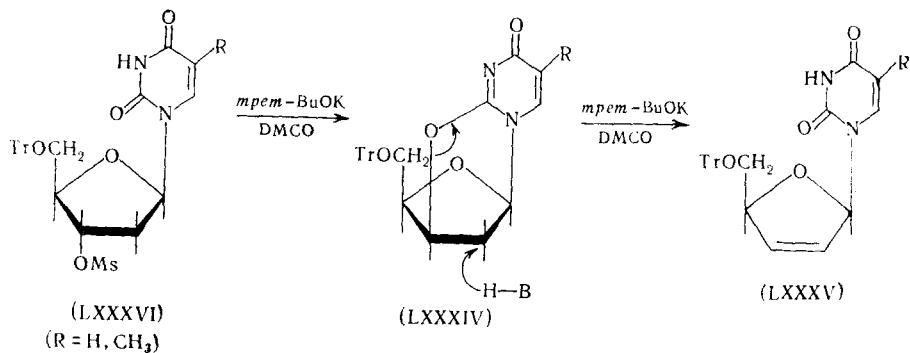
Такое превращение может протекать, вероятно, через ангидронуклеозид (LXXVII) и арабинонуклеозид (LXXVIII), так как каждый из них при действии щелочи превращается в эпоксид. Эпоксид при действии спиртового раствора аммиака при повышенной температуре превращается в 1-(3'-амино-3'-дезокси- $\beta$ -D-арабинофуранозил)урацил (LXXIX)<sup>135</sup>.



В процессе изучения гидролитического расщепления 5'-иод- или 5'-мезилоксипроизводных арабинозилурацила были получены доказательства внутримолекулярных превращений, включающих ангидронуклеозиды<sup>137</sup>. Обработка кипящей водой **LXXX** дает три продукта: 2',5'-эпокси-нуклеозид (**LXXXI**), 2,2'-ангидронуклеозид (**LXXXII**) и 1- $\beta$ -D-арабино-фuranозилурацил (**LXXXIII**). Последний может быть получен гидролизом **LXXXII**.

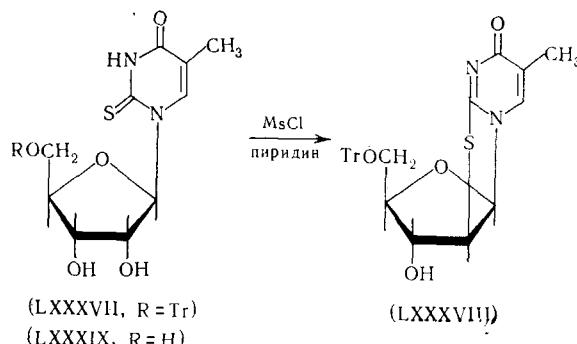


Недавно Горвитц с сотр. показал<sup>138, 139</sup>, что некоторые ангидронуклеозиды могут быть использованы для получения ненасыщенных производных в сахарной части путем реакции элиминирования, катализируемой основанием. Так, ангидронуклеозид (LXXXIV) под действием *трет*-бутилата калия в диметилсульфоксиде (ДМСО) с высоким выходом образует 2',3'-еннуклеозид (LXXXV), который в тех же условиях получается из нуклеозида (LXXXVI):

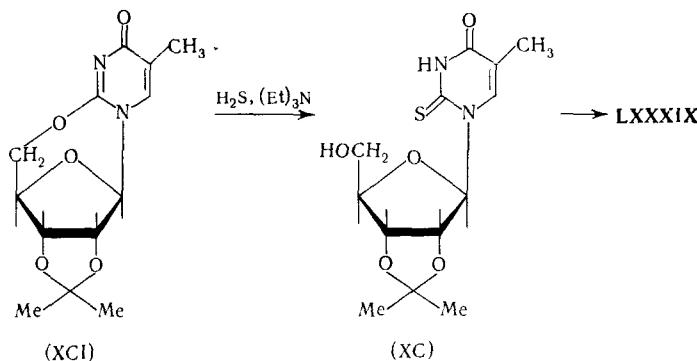


Детритилирование **LXXXV** дает соответственно «тимидинен» и «уридинен».

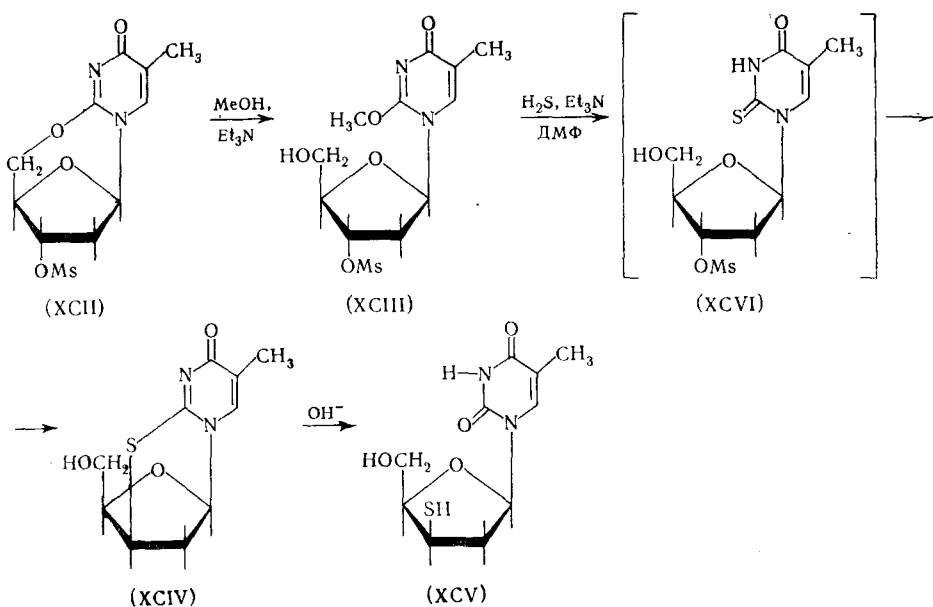
Первый синтез ангидронуклеозида, содержащего в ангидридовом мостике серу вместо кислорода, осуществили Шоу и Варренер, которые обнаружили, что при мезилировании 5'-О-тритил-2'-тио-5'-метилуридина (LXXXVII) с высоким выходом образуется S<sup>2</sup>, 2'-ангидронуклеозид (LXXXVIII).<sup>140, 141</sup>



Исходный **LXXXVII** получен тритилированием тионуклеозида (**LXXXIX**), который синтезирован из изопропилиден-2'-тиоуридина (**XC**), одного из продуктов взаимодействия 2,5'-ангидро-2',3'-изопропилиденуридина (**XCI**) с сероводородом в присутствии триэтиламина:



При нагревании 2,5'-ангидронуклеозида (**XCI**) с метанолом, содержащим триэтиламин, с хорошим выходом образуется 2-метокси-нуклеозид (**XCI**), обработка которого сероводородом и триэтиламином в ДМФ при  $65^\circ\text{C}$  в течение нескольких часов приводит к  $\text{S}^2$ , 3'-ангидро-нуклеозиду (**XCIV**). Расщепление сульфидного мостика 0,1 N раствором щелочи дает 3'-меркаптонуклеозид (**XCV**):



Промежуточным продуктом превращения **ХСIII** в **ХСIV** является 2-тионуклеоизд (**ХСVI**), который был синтезирован из **ХСII** при действии сероводорода в ДМФ и триэтиламина при комнатной температуре. **ХСVI** был превращен в **ХСIV** кипячением его в этаноле, содержащем триэтиламин.

Введение серы в пиримидиновое кольцо в положение  $C_4$  используется в качестве промежуточной реакции в общем методе превращения различных урациловых нуклеозидов в их цитозиновые аналоги<sup>142</sup>. Как правило, действием пятисернистого фосфора тиогруппа в урацил и его производные вводится в 4-положение.

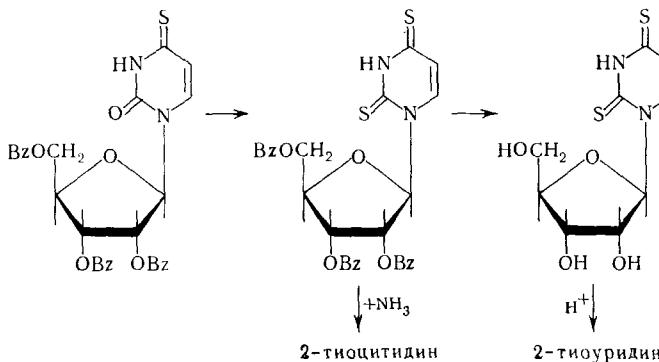
В модельных опытах с 1-метилурацилом введение серы с последующим аминированием дает 1-метилцитозин; отсюда сделан вывод, что эту реакцию можно использовать и для синтеза нуклеозидов. В последнем случае требуется защита гидроксильных групп сахарного остатка (бензоильная) и использование пиридина в качестве реакционной среды.

В результате введения тиогруппы в рибо- и дезоксирибопиримидиновые нуклеозиды образуются реакционноспособные промежуточные соединения, из которых получают не только основные природные нуклеозиды, но также различные 4-замещенные аналоги. Так, из 3',5'-ди-О-бензоилтимидина было получено 4-тио-соединение, которое под действием спиртового раствора аммиака превращалось в 5-метил-2-дезоксицитидин. Таким же образом уридин и 1- $\beta$ -D-рибофуранозилтимин были превращены в цитидин и 5-метилцитидин; аналогично из 5-фторуридина и 5-фтор-2-дезоксиуридина получены соответствующие гликозил-5-фторцитозины<sup>143</sup>. Подобно этому 5-азацитидин образуется при введении в три-О-бензоил-5-азауридин тио-группы с последующими аминированием и дебензоилированием<sup>144, 145</sup>.

При обработке ацилированных 4-тионуклеозидов (включая 2-дезоксипроизводные) соответствующими реагентами образуются 4-алкиламино, 4-гидразино-, 4-гидроксиламино, и другие производные<sup>143</sup>.

Если удаление тиогруппы в 4-тиотимидине и 4-тиоуридине проводят над активированным никелем Ренея, то происходит полное гидрирование гетероциклического ядра с образованием 2-оксогексагидропиримидиновых нуклеозидов. Такое легко протекающее глубокое восстановление характерно для 4-тиоурацилов и 2-оксипиримидинов и не проходит для 2-тиоурацила и 4-оксипиримидинов<sup>146</sup>.

Брауну и Герперу удалось ввести серу в положение  $C_2$  непосредственно в 1-метилурацил действием  $P_2S_5$  в тетралине<sup>147</sup>. В 1968 г. японским авторам удалось осуществить эту реакцию с соответствующими нуклеозидами<sup>148</sup>.



## 2. Галоидирование нуклеозидов

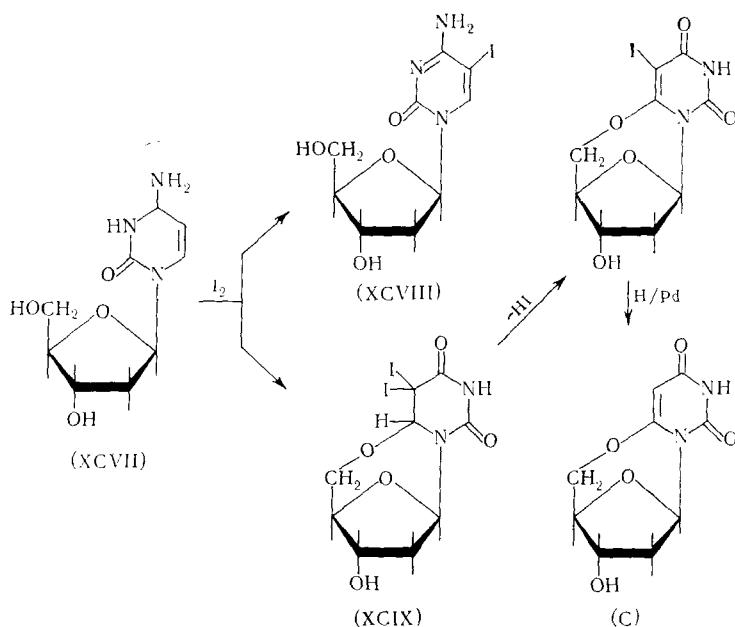
В 1907 г. Велер и Джонсон первыми наблюдали обесцвечивание бромной воды урацилом и цитозином. С тех пор эта реакция используется как качественная пробы на эти вещества. На ней основан и колориметрический метод определения урацила и цитозина<sup>149</sup>. Эта реакция играет также важную роль в синтезе производных нуклеозидов, в частности, 5-бромуридина<sup>150</sup>.

Реакции галоидирования пиримидиновых нуклеозидов протекают легко и приводят к модификации гетероциклического ядра без его расщепления. Галоидирование нуклеозидов и оснований обычно проводят свободным галоидом в безводном растворителе (исключением является реакция иодирования), при этом замещение проходит по пятому атому углерода, обладающему избыtkом электронной плотности<sup>151-154</sup>.

Бромирование нуклеозидов протекает обычно в очень мягких условиях и может быть осуществлено несколькими способами: а) в безводных растворителях, например в ДМФ, пиридине, формамиде, спирте<sup>155, 156</sup>, в этих условиях получены также 5-бромпроизводные цитидина и дезоксицитидина<sup>155-157</sup>; б) бромной водой с последующей лиофилизацией<sup>158</sup>; и в) с одновременным облучением УФ-светом<sup>159, 160</sup>. Механизм галоидирования подробно изучен на реакции бромирования пиримидиновых нуклеозидов<sup>161-163</sup>.

Как правило, хлорирование производных урацила проводят раствором хлора в сухом четыреххлористом углероде, который добавляют к раствору исходного соединения в ледяной уксусной кислоте. Реакция протекает легко и заканчивается через несколько часов при комнатной температуре или за несколько минут при нагревании. Таким образом удалось получить 5-хлоруридин<sup>158, 164</sup> и 5-хлордезоксиуридин<sup>165</sup>. В подобных условиях получить 5-хлорцитидин не удается<sup>159</sup>. Это связано с тем, что в ледяной уксусной кислоте цитидин существует в протонированной форме и электрофильная атака затруднена. Однако при облучении УФ-светом реакционной смеси, содержащей цитидин, реакция идет гладко, что, вероятно, связано с изменением механизма реакции и вместо электрофильного происходит радикальное замещение.

Иодирование пиримидиновых нуклеозидов протекает в значительно более жестких условиях. Методы иодирования разработаны и введены в синтетическую химию нуклеозидов Прусскоффом<sup>166, 167</sup>. Наиболее широко применяемый метод иодирования — нагревание нуклеозидов с хлороформенным раствором иода в присутствии азотной кислоты. Модификации этого метода заключаются в применении различных растворителей, азотной кислоты разной концентрации или разной продолжительности нагревания<sup>166-170</sup>. Этим методом были получены 5-иодпроизводные уридина, дезоксиуридина и т. д. Другим возможным методом иодирования является действие иода в присутствии щелочей<sup>166</sup>. Однако эти методы нельзя применять для синтеза 5-иодпроизводных цитидина и дезоксицитидина, так как в этих условиях иодирования разрушается N-гликозидная связь<sup>171</sup>. Замена азотной кислоты другим окисляющим агентом, например иодной кислотой, которая не влияет на гликозидную связь, позволяет успешно проиодидировать цитидин и дезоксицитидин (ХCVII)<sup>172</sup>. Наряду с 5-иоддезоксицитидином (ХCVIII) был выделен миорный продукт, оказавшийся диподандигидронуклеозидом (ХCIX), который может быть превращен в денодированный продукт (C)<sup>13</sup>:



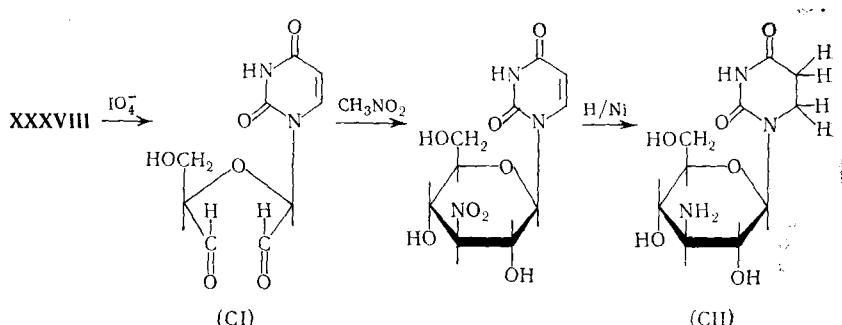
В качестве мягкого иодирующего и бромирующего агента применяют бромистый хлор и иодистый хлор. Иошида<sup>173</sup> с сотр. считают, что в этом случае имеет место электрофильное замещение и предполагают, что при иодировании и бромировании этим методом в среде ДМФ образование 5-галоидуридинов сопровождается образованием 5-галоид-6-окси-5,6-дигидроуридина, как и при бромировании в водных растворителях.

$N$ -галоидамиды и  $N$ -галоидимиды являются эффективными галоидирующими агентами, позволяющими в чрезвычайно мягких условиях проводить замену водорода при С-5 пиридинового цикла. Так, применение  $N$ -хлор- и  $N$ -бромсукцинимидов позволяет получать 5-хлор- и 5-бромпроизводные почти с количественными выходами<sup>174-180</sup>. Для проведения иодирования  $N$ -иодсукцинимидом в ДМСО необходима добавка катализических количеств ди-*n*-бутилдисульфида<sup>178, 181</sup>, который, вероятно, нужен для образования промежуточного галоидирующего средства — *n*-бутилсульфенилиодида.

Нуклеозиды, содержащие фтор, обычно получают из соответствующих фторпроизводных пиридинов, воспользовавшись одним из рассмотренных выше прямых методов синтеза.

### 3. Окисление нуклеозидов

Фокс и сотр.<sup>182</sup> получили нуклеозиды 3'-амино-3'-дезоксиальдоз, используя периодатное окисление уридина в диальдегид (CI) без расщепления гликозидной связи; добавление нитрометана ведет к циклизации. После восстановления нитрогруппы получен 1-(3'-амино-3'-дезокси- $\beta$ -D-глюкопиранозил)-5,6-дигидроурацил (CII):



Среди рассмотренных выше методов синтеза пиримидиновых нуклеозидов наибольшими преимуществами обладает силильный. Это наглядно видно на примере получения трибензоатов 1- $\beta$ -D-ксилофуранозилурацила и 5-бромурацила<sup>183-187</sup>.

Выход первого по силильному методу составил 77%, а по ртутному — 28%; модификацией рибозного остатка уридина это соединение получено всего с 8%-ным выходом<sup>188</sup>.

Модификация как препаративный метод имеет ряд недостатков, среди которых в первую очередь следует указать на многостадийность процессов и низкий выход продуктов. Вместе с тем в большой степени этот метод позволил расширить химию нуклеозидов и открыл возможности разнообразных химических превращений названных соединений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. J. J. Fox, I. Wempen, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **14**, 283 (1959).
2. T. L. V. Ulbricht, *Angew. Chemie*, **74**, 767 (1962).
3. А. М. Микельсон, в кн. *Химия нуклеозидов и нуклеотидов*. «Мир», М., 1966 г.
4. H. G. Garg, *J. Sci. Ind. Res.*, **25**, 404 (1966).
5. H. G. Garg, *Tam. J.*, **28**, 112 (1969).
6. W. W. Zorbach, *Synthesis*, **1970**, 329.
7. J. A. Montgomery, H. J. Thomas, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **17**, 301 (1962).
8. L. B. Townsend, G. R. Revankar, *Chem. Rev.*, **70**, 389 (1970).
9. J. Pliml, M. Prystas, *Adv. Heter. Chem.*, **8**, 115 (1967).
10. J. J. Fox, *Pure Appl. Chem.*, **18**, 223 (1969).
11. B. A. Otter, E. A. Falco, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **34**, 1390 (1969).
12. D. Lipkin, C. Cori, M. Sano, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5993.
13. B. A. Otter, E. A. Falco, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **33**, 3593 (1968).
14. M. Honjo, Y. Furikawa, M. Nishikawa, K. Kamiya, Y. Yoshioka, *Chem. Pharm. Bull. Japan*, **15**, 1076 (1967).
15. E. A. Falco, B. A. Otter, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **35**, 2326 (1970).
16. M. Imaizama, T. Ueda, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 4807.
17. R. L. Whistler, L. W. Doner, U. G. Nayak, *J. Org. Chem.*, **36**, 108 (1971).
18. G. Kowollik, K. Gaertner, G. Etzold, P. Langen, *Carbohydr. Res.*, **12**, 301 (1970).
19. G. Etzold, R. Hintsche, G. Kowollik, P. Langen, *Tetrahedron*, **1971**, 2463.
20. J. P. Horwitz, J. Chua, *Synth. Proc. Nucl. Ac. Chem.*, T. 1, стр. 344, Ed. by W. W. Zorbach, R. S. Tipson, N. Y., Wiley, Intersc., 1968.
21. H. E. Kaufman, E. L. Martola, C. Dohlmam, *Arch. Ophthalmol.*, **68**, 235 (1962).
22. P. Langen, *Antimetabolite des Nucleinsäurestoffwechsels*, Berlin, 1968.
23. A. Goldin, H. B. Wood, R. R. Engle, *Cancer Chemother. Rep.*, part 2, vol. 1, № 1, 1968, suppl.
24. T. Y. Shen, *Angew. Chem.*, **82**, 730 (1970).
25. E. Fischer, B. Helferich, *Chem. Ber.*, **47**, 210 (1914).
26. E. Fischer, *Chem. Ber.*, **47**, 1377 (1914).
27. P. A. Levene, H. Sobotka, *J. biol. Chem.*, **65**, 469 (1935).
28. J. Davoll, B. A. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1650 (1951).
29. J. J. Fox, N. C. Yung, J. Davoll, G. W. Broswi, *Tam. J.*, **78**, 2117 (1956).
30. J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempen, J. L. Doerr, *Tam. J.*, **79**, 5060 (1957).

31. M. Hoffer, *Chem. Ber.*, **93**, 2777 (1960).
32. M. Hoffer, R. Duschinsky, J. J. Fox, N. Yung, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4112 (1959).
33. J. J. Fox, N. C. Yung, I. Wempen, M. Hoffer, Там же, **83**, 4066 (1961).
34. T. L. V. Ulbricht, *Ann. Rep. Chem. Soc.*, **61**, 446 (1964).
35. T. L. V. Ulbricht, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1**, 476 (1962).
36. T. L. V. Ulbricht, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 298.
37. G. Etzold, P. Langen, *Chem. Ber.*, **98**, 1988 (1965).
38. T. L. V. Ulbricht, G. T. Rogers, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6125.
39. D. Shugar, J. J. Fox, *Biochim. et biophys. acta*, **9**, 199 (1952).
40. T. Ukiye, H. Hayatsu, J. Tomita, *Chem. Pharm. Bull. Japan.*, **11**, 1068 (1963).
41. И. А. Михайловуло, И. И. Гунар, С. И. Завьялов, *Изв. АН СССР сер. хим.*, **1967**, 470; **1968**, 1811.
42. G. T. Rogers, R. S. Shadbolt, T. L. V. Ulbricht, *Chem. Commun.*, **1968**, 315.
43. G. T. Rogers, R. S. Shadbolt, T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 203.
44. G. T. Rogers, T. L. V. Ulbricht, Там же, *(C)*, **1971**, 2995.
45. T. B. Johnson, G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 4489 (1930).
46. G. Schmidt, J. Farkas, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 4442 (1966).
47. K. A. Watanabe, J. J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 109 (1969).
48. G. T. Rogers, T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc., (C)*, **1969**, 2450.
49. G. T. Rogers, T. L. V. Ulbricht, Там же, *(C)*, **1970**, 1109.
50. G. T. Rogers, T. L. V. Ulbricht, *Chem. Commun.*, **1969**, 508.
51. B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5905 (1955).
52. B. R. Baker, J. P. Joseph, R. E. Schaub, J. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **19**, 1786 (1954).
53. B. R. Baker in the Cuba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of the Purines, London, 1957, стр. 120.
54. R. S. Wright, G. M. Tener, H. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2004 (1958).
55. M. L. Wolfrom, H. G. Garg, D. Horton, *J. Org. Chem.*, **30**, 1556 (1965).
56. T. L. V. Ulbricht, G. T. Rogers, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6130.
57. D. Thacker, T. L. V. Ulbricht, *Chem. Commun.*, **1967**, 122.
58. D. Thacker, T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 333.
59. G. Wagner, *Ztschr. Chem.*, **6**, 367 (1966).
60. G. Wagner, E. Fickweiler, *Arch. Pharm.*, **298**, 62 (1965).
61. G. Wagner, F. Stuss, *Ztschr. Chem.*, **6**, 340 (1966).
62. G. Wagner, H. Pischel, *Naturwiss.*, **48**, 454 (1961).
63. H. Pischel, G. Wagner, *Ztschr. Chem.*, **5**, 227 (1965).
64. G. Wagner, E. Fickweiler, *Naturwiss.*, **51**, 288 (1964).
65. P. Nuhn, G. Wagner, *J. Prakt. Chem.*, **312**, 97 (1970).
66. T. B. Johnson, G. E. Hilbert, *Science*, **69**, 579 (1929).
67. T. B. Johnson, G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2031 (1930).
68. G. E. Hilbert, E. F. Jansen, Там же, **58**, 60 (1936).
69. J. Davoll, B. Lythgoe, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 833.
70. G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 330 (1937).
71. G. A. Howard, B. Lythgoe, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1052.
72. M. Roberts, D. W. Visser, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 668 (1952).
73. J. O. Lampen, *Phosphorus Metabolism*, **11**, 318 (1952).
74. J. J. Fox, N. Yung, A. Bendich, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2775 (1957).
75. J. Farkas, L. Kaplan, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **29**, 1469 (1964).
76. T. Naito, T. Kawakawi, *Chem. Pharm. Bull. Japan.*, **10**, 627 (1962).
77. M. Prystas, J. Farkas, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **28**, 3140 (1963).
78. G. E. Hilbert, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 190 (1934).
79. T. L. V. Ulbricht, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3345.
80. T. Ueda, N. Nishino, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1678 (1968).
81. M. Prystas, J. Farkas, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **30**, 3123 (1965).
82. M. Prystas, F. Sorm, Там же, **30**, 2960 (1965).
83. M. Prystas, F. Sorm, Там же, **31**, 1035 (1966).
84. M. Prystas, F. Sorm, Там же, **30**, 1900 (1965).
85. J. Pliml, F. Sorm, Там же, **30**, 3744 (1965).
86. M. Prystas, F. Sorm, Там же, **31**, 1053 (1966).
87. G. E. Hilbert, C. E. Rist, *J. Biol. Chem.*, **117**, 371 (1937).
88. L. Birkofeर, P. Richter, A. Ritter, *Chem. Ber.*, **93**, 2804 (1960).
89. L. Birkofeर, H. P. Kuhltau, A. Ritter, Там же, **93**, 2810 (1960).
90. L. Birkofeर, H. P. Kuhltau, A. Ritter, *Angew. Chem.*, **75**, 209 (1963).
91. L. Birkofeर, H. P. Kuhltau, A. Ritter, *Chem. Ber.*, **97**, 934 (1964).

92. T. Nishimura, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull., Japan*, **12**, 352 (1964).  
 93. T. Nishimura, I. Iwai, *Там же*, **12**, 357 (1964).  
 94. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, *Там же*, **11**, 1470 (1963).  
 95. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, *Там же*, **12**, 1471 (1964).  
 96. T. Nishimura, B. Shimizu, *Agrie. Biol. Chem., Japan*, **28**, 224 (1964).  
 97. T. Nishimura, B. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull., Japan*, **13**, 803 (1965).  
 98. E. Wittenburg, *Ztschr. Chem.*, **4**, 303 (1964).  
 99. E. Wittenburg, *Там же*, **7**, 13 (1967).  
 100. E. Wittenburg, *Angew. Chem.*, **77**, 1043 (1965).  
 101. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **101**, 494 (1968).  
 102. E. Wittenburg, *Там же*, **101**, 1095 (1968).  
 103. E. Wittenburg, *Там же*, **101**, 2132 (1968).  
 104. Ю. А. Жданов, Г. А. Корольченко, Т. Н. Дорофеенко, Г. И. Журав-  
гина, *ДАН*, **154**, 861 (1964).  
 105. E. Wittenburg, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 246 (1971).  
 106. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **33**, 2822 (1968).  
 107. P. Newmark, I. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6449 (1957).  
 108. A. M. Michelson, W. Drell, H. K. Mitchell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **37**, 396 (1951).  
 109. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 791.  
 110. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **34**, 491 (1970).  
 111. V. S. Gupta, G. L. Bubbar, *Canad. J. Chem.*, **49**, 719 (1971).  
 112. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **34**, 431 (1969).  
 113. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, *Angew. Chem.*, **82**, 449 (1970).  
 114. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, *7-й Междунар. симп. по химии природных соедин.*, Тезисы докладов, Зиннатне, Рига, 1970, стр. 232.  
 115. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 3571.  
 116. M. P. Kotick, C. Szantay, T. J. Bardos, *J. Org. Chem.*, **34**, 3806 (1969).  
 117. D. Shugar, J. J. Fox, *Biochim. et biophys. acta*, **9**, 199 (1952).  
 118. A. M. Michelson, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 816.  
 119. D. M. Brown, A. R. Todd, S. Varadarajan, *Там же*, **1959**, 2388.  
 120. J. J. Fox, J. F. Codington, N. C. Yung, L. Kaplan, J. O. Lampen, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5155 (1958).  
 121. N. C. Yung, J. H. Burchenal, R. Fecher, D. R. Duschinsky, J. J. Fox, *Там же*, **83**, 4060 (1961).  
 122. I. L. Doerr, J. F. Codington, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **30**, 467 (1965).  
 123. N. G. Yung, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3060 (1961).  
 124. D. M. Brown, D. B. Parihar, C. B. Reese, A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3035.  
 125. D. M. Brown, D. B. Parihar, A. R. Todd, *Там же*, **1958**, 4242.  
 126. D. M. Brown, D. B. Parihar, A. R. Todd, S. Varadarajan, *Там же*, **1958**, 3028.  
 127. J. F. Codington, I. L. Doerr, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **29**, 558 (1964).  
 128. J. J. Fox, N. C. Miller, *Там же*, **28**, 936 (1963).  
 129. N. C. Miller, J. J. Fox, *Там же*, **29**, 1772 (1964).  
 130. D. M. Brown, A. Todd, S. Varadarajan, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 868.  
 131. J. J. Fox, N. C. Miller, R. J. Cushley, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 4927.  
 132. B. A. Otter, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 3663 (1967).  
 133. B. A. Otter, E. A. Falco, J. J. Fox, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 2967.  
 134. R. J. Cushley, S. R. Lipsky, J. J. Fox, *Там же*, **1968**, 5393.  
 135. J. F. Codington, R. Fecher, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **27**, 163 (1962).  
 136. J. P. Horwitz, J. Chua, J. A. Urbanski, M. Noel, *Там же*, **28**, 942 (1963).  
 137. I. L. Doerr, J. F. Codington, J. J. Fox, *Там же*, **30**, 467 (1965).  
 138. J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooge, M. Noel, I. L. Klundt, *Там же*, **31**, 205 (1966).  
 139. J. P. Horwitz, J. Chua, M. A. Da Rooge, M. Noel, I. L. Klundt, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1896 (1964).  
 140. J. Shaw, R. N. Warren, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 50.  
 141. J. Shaw, R. N. Warren, M. H. McGuire, R. K. Ralph, *Там же*, **1958**, 2294.  
 142. J. J. Fox, D. V. Praag, I. Wempen, I. L. Doerr, L. Cheong, J. E. Knoll, M. L. Eidinoff, A. Bendich, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 178 (1959).  
 143. I. Wempen, R. Duschinsky, L. Kaplan, J. J. Fox, *Там же*, **83**, 4755 (1961).  
 144. F. Sorm, J. Smrť, V. Сегнеску, *Experientia*, **17**, 64 (1961).  
 145. Ф. Шорм, В. И. Чернецкий, С. Гладик, Ж. Весели, Ж. Смрт, *ДАН* **137**, 1393 (1961).  
 146. J. J. Fox, D. V. Praag, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 486 (1960).  
 147. D. J. Brown, J. S. Hergert, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1298.

148. T. Ueda, J. Iida, K. Ikeda, J. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull., Japan*, **16**, 1788 (1968).
149. M. Soodak, A. Pirchio, L. R. Cerecedo, *J. Biol. Chem.*, **181**, 712 (1949).
150. P. A. Levene, F. B. LaForge, *Chem. Ber.*, **45**, 608 (1912).
151. T. A. Hoffman, J. Ladic, *Adv. Chem. Phys.*, **7**, 89 (1964).
152. J. I. Fernander-Alonso, Там же, **7**, 5 (1964).
153. C. Giessner-Prettre, A. Pullman, *Theoret. chim. acta*, **9**, 27 (1968).
154. J. S. Kwiatkowski, Там же, **10**, 47 (1968).
155. J. Duval, J. P. Ebel, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **46**, 1059 (1964).
156. S. Y. Wang, *Photochem. Photobiol.*, **1**, 37 (1962).
157. P. K. Chang, A. D. Welch, *Biochem. Pharmacol.*, **6**, 50 (1961).
158. T. K. Fukuhara, D. W. Visser, *J. Biol. Chem.*, **190**, 95 (1951).
159. T. K. Fukuhara, D. W. Visser, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2393 (1955).
160. D. M. Frisch, D. W. Visser, Там же, **81**, 1756 (1959).
161. A. M. Moore, S. M. Anderson, *Canad. J. Chem.*, **37**, 590 (1959).
162. S. Y. Wang, *Nature*, **180**, 91 (1957).
163. S. Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **24**, 11 (1959).
164. D. W. Visser, K. D. Dittmer, J. Goodman, *J. Biol. Chem.*, **171**, 377 (1947).
165. D. W. Visser, D. M. Frisch, B. Huang, *Biochem. Pharmacol.*, **5**, 157 (1960).
166. W. H. Prusoff, *Biochim. et biophys. acta*, **32**, 295 (1959).
167. W. H. Prusoff, W. L. Holmes, A. D. Welch, *Cancer Res.*, **13**, 221 (1953).
168. J. P. Horwitz, J. Chua, M. Noel, M. A. DaRooge, *J. Med. Chem.*, **7**, 385 (1964).
169. A. M. Michelson, J. Dondon, M. Grunberg-Manago, *Biochim. et biophys. acta*, **55**, 529 (1962).
170. D. J. Silvester, D. N. White, *Nature*, **200**, 65 (1963).
171. P. K. Chang, A. D. Welch, *J. Med. Chem.*, **6**, 428 (1963).
172. P. K. Chang, *J. Org. Chem.*, **30**, 3913 (1965).
173. H. Joshida, J. Duval, J. P. Ebel, *Biochim. et biophys. acta*, **161**, 13 (1968).
174. P. C. Srivastava, R. L. Nagpal, *Experientia*, **26**, 220 (1970).
175. J. Smrt, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **25**, 553 (1960).
176. T. Ukita, M. Iria, *Chem. Pharm. Bull., Japan*, **9**, 217 (1961).
177. K. W. Brammer, *Biochim. et biophys. acta*, **72**, 217 (1963).
178. J. P. H. Verheyden, D. Wagner, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **36**, 250 (1971).
179. J. Duval, J. P. Ebel, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **49**, 1665 (1967).
180. A. M. Michelson, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1957.
181. D. Lipkin, F. B. Howard, D. Nowotny, M. Sano, *J. Biol. Chem.*, **238**, 2249 (1963).
182. K. A. Watanabe, J. Beranek, H. A. Friedman, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **30**, 2735 (1965).
183. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, ДАН, **180**, 882 (1968).
184. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, Там же, **181**, 619 (1968).
185. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, *Abstr. V Intern. Symp. Chem. Natur. Prod., London*, 1968, 453.
186. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, З. С. Дубинкина, ДАН, **204**, 352 (1972).
187. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, З. С. Дубинкина, Н. Н. Артемьев-ва, Тезисы докладов V Всес. конф. по химии и биохимии углеводов, «Наука», М., 1972, стр. 137.
188. J. F. Codington, R. Fecher, J. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2794 (1960).

Моск. медич. ин-т  
им. И. М. Сеченова  
Институт биохимии  
АН СССР, Москва