

УДК 546.287 + 547.455 + 547.7

## СИЛИЛЬНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА НУКЛЕОЗИДОВ И НУКЛЕОТИДОВ

*Э. Я. Лукевиц, А. Е. Заблоцкая, И. И. Соломенникова*

Обобщены и систематизированы данные по силилированию пиримидиновых и пуриновых оснований и применению триметилсилильных производных азотсодержащих гетероциклов для получения нуклеозидов, нуклеотидов и их аналогов.

Библиография — 205 наименований.

### ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	370
II. Силилирование пиримидинов и пуринов	371
III. Синтез пиримидиновых нуклеозидов	374
IV. Синтез нуклеозидов, содержащих конденсированные пиримидиновые системы	384
V. Синтез нуклеозидов, содержащих другие гетероциклические основания	390
VI. Синтез нуклеотидов	393

### I. ВВЕДЕНИЕ

Открытый в 1963 г.<sup>1, 2</sup> силильный метод быстро завоевал прочное место среди многочисленных методов синтеза нуклеозидов. К настоящему времени силильным методом проведено уже более 500 синтезов различных нуклеозидов и их число продолжает непрерывно расти. Это объясняется рядом преимуществ и отличий силильного метода по сравнению с другими, в частности, с методом Хильберта — Джонсона<sup>3</sup>, модификацией которого он является.

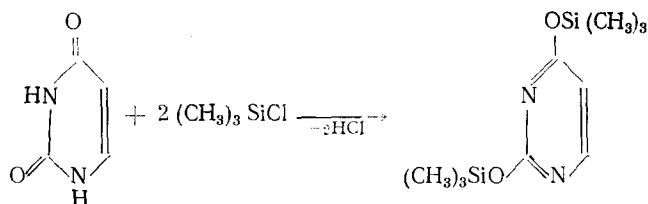
Основной стадией синтеза нуклеозидов по силильному методу является взаимодействие силилированных гетероциклических оснований с ацилированными галогенозами. При этом силильные производные могут быть получены с высоким выходом непосредственно из гетероциклических оснований (не только пиримидиновых, но и их аза-аналогов, триазольных, пуриновых и различных других азотсодержащих конденсированных систем), а оставшиеся после реакции триметилсилильные группы легко удаляются обработкой продукта реакции водой или спиртом. Варьированием условий реакций ее можно направить в сторону преимущественного образования  $\alpha$ - или  $\beta$ -аномера. Применение в реакции фосфорилированных сахаров дает возможность получить нуклеотиды.

Первые результаты применения силильного метода синтеза нуклеозидов обобщены в ряде неполных и устаревших к настоящему времени обзоров<sup>3-7</sup>, а примеры силилирования гетероциклических оснований, опубликованные до середины 1968 г., сведены в таблицы справочника по силилированию органических соединений<sup>8</sup>.

Нами обобщены данные по силилированию пиримидиновых и пуриновых оснований и применению триметилсилильных производных азотсодержащих гетероциклов для синтеза нуклеозидов\* и нуклеотидов, опубликованные до мая 1973 г.

## II. СИЛИЛИРОВАНИЕ ПИРИМИДИНОВ И ПУРИНОВ

При взаимодействии урацила с триметилхлорсиланом в присутствии триэтиламина был получен 2,4-бис(триметилсилил)урацил с выходом 72%<sup>1, 10-21</sup>:



Реакцию проводят в растворе бензола<sup>1</sup> или диоксана<sup>14, 17</sup>. В качестве акцептора хлористого водорода, кроме триэтиламина, применяется и пиридин<sup>22</sup>.

Нагревание урацила с гексаметилдисилазаном приводит к образованию 2,4-бис(триметилсилил)урацила с высоким выходом (90—96%)<sup>23-27</sup>. Для ускорения силилирования к реакционной смеси добавляют триметилхлорсилан<sup>28-33</sup> или сульфат аммония<sup>29</sup>.

С целью проведения хроматографического и масс-спектрометрического анализа урацил силилировали N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом в присутствии каталитического количества триметилхлорсилана<sup>31, 34</sup>, хлористого аммония<sup>31</sup> (или без них<sup>31, 35, 36</sup>), а также бис(триметилсилил)трифторацетамидом<sup>34, 35</sup>.

При силилировании тимина высокий выход (90—92%) 2,4-бис-(триметилсилил)производного достигается как в случае применения триметилхлорсилана<sup>1, 10, 14, 17, 22, 37</sup> в качестве силилирующего агента, так и при силилировании гексаметилдисилазаном<sup>11-13, 16, 20, 21, 23-25, 28, 30, 32, 33-43</sup>. Последнюю реакцию проводят либо в растворе диметилформамида (ДМФ)<sup>38</sup>, либо в избытке гексаметилдисилазана<sup>23</sup>. Силилирование тимина бис(триметилсилил)ацетамидом осуществляют в растворе ацетонитрила<sup>31</sup> или же при 100° в отсутствие растворителя<sup>34</sup>.

Триметилхлорсиланом в присутствии триэтиламина силилированы также 5-алкилурацилы<sup>21, 44</sup>, 5-алкоксиметилурацилы<sup>45</sup>, 5-замещенные тиоурацилы<sup>37, 46</sup>, 6-хлор-<sup>47</sup>, 5- и 6-бромурасилы<sup>48</sup>.

Реакцией с гексаметилдисилазаном получены 2,4-бис(триметилсилил)-производные 5-трифторметилурацила<sup>30, 49, 50</sup>, 5-алкокси-<sup>51</sup> и 5-алкоксиметилурацилов<sup>25, 52</sup>, 5-фтор-<sup>25, 30, 50, 53, 54</sup>, 5-хлор-<sup>25</sup>, 5-бром-<sup>25</sup>, 5-иод-<sup>25</sup>, 5-формил-<sup>30, 52, 55</sup>, 5-алкил-<sup>56</sup>, 5,6-диалкил-<sup>57, 58</sup>, 5-бром-6-метил-<sup>57</sup>, 5-иод-6-метил-<sup>57</sup>, 6-алкил-<sup>57, 58</sup>, 6-алкилтиоурацилов<sup>59, 60</sup> и эфиров оротовой кислоты<sup>57</sup>.

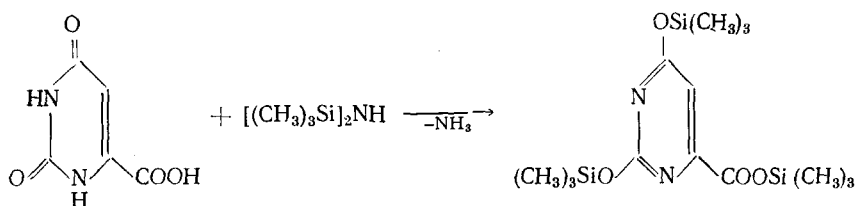
6-Винилурацил силилировался бис(триметилсилил)ацетамидом в растворе ацетонитрила<sup>61</sup>.

При взаимодействии 5-оксиметилурацила с триметилхлорсиланом в присутствии триэтиламина<sup>62</sup> или гексаметилдисилазаном в присутствии триметилхлорсилана<sup>30</sup>, или сульфата аммония<sup>52</sup> силилируются все три гидроксильные группы с образованием трис(триметилсилил)-производ-

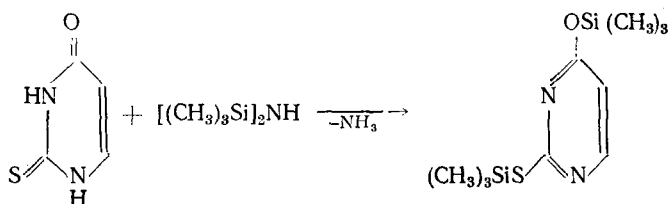
\* Термин «нуклеозиды» в данном обзоре, в соответствии с работой<sup>9</sup>, применяется для обозначения N-гликозидов азотсодержащих гетероциклов.

ного. Количественно с образованием 2,4,6-трис(триметилсилокси)пиримидина протекает реакция между барбитуровой кислотой и гексаметилдисилазаном<sup>53, 63</sup>. Аналогичное трис(триэтилсилокси)-производное образуется при взаимодействии барбитуровой кислоты с триэтиламиносилазаном<sup>64</sup>.

Карбоксильная группа оротовой кислоты также силилируется гексаметилдисилазаном, что приводит к образованию триметилсилилового эфира 2,4-бис(триметилсилил)оротовой кислоты<sup>57</sup>:



При взаимодействии гексаметилдисилазана или его смеси с триметилхлорсилазаном с 2-тиоурацилом<sup>65, 66</sup>, 2-тио-5-алкилурацилами<sup>56, 65-67</sup> и 2-тио-5-карбэтоксиметилурацилом<sup>66, 68, 69</sup> образуются 2,4-бис(триметилсилил)-производные, содержащие связи Si—O и Si—S. Например:

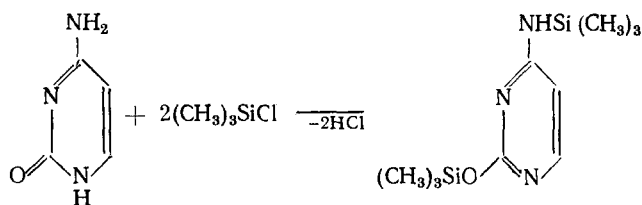


Аналогично силилируется гексаметилдисилазаном 2-селёноурацил<sup>70</sup>.

В молекулы 4-О-этилурацила<sup>11, 14, 15, 24, 26</sup>, 4-О-этилтимина<sup>24, 38, 41, 42</sup>, 4-метилтио-6-пиримидона<sup>71</sup> и 6-метил-4-метилтио-2-пиримидона<sup>58</sup> при помощи этих реагентов вводится одна триметилсилильная группа.

6-Азаурацил<sup>32, 72-75</sup> и его производные — 2-тио-6-азаурацил<sup>65, 76</sup>, 5-трифтомметил-6-азаурацил<sup>77, 78</sup>, 6-азатимин<sup>73, 79</sup>, 2-тио-6-азатимин<sup>76</sup>, 5-бром-6-азаурацил<sup>77, 80</sup> — реагируют с гексаметилдисилазаном в присутствии триметилхлорсилана и триметилхлорсилазаном в присутствии триэтиламина подобно урацилу. Выходы соответствующих 3,5-бис(триметилсилил)-производных составляют 90—100%.

При взаимодействии цитозина с триметилхлорсилазаном в присутствии триэтиламина<sup>1, 10</sup> или пиридина<sup>22</sup> с выходом 70% получено бис(триметилсилил) производное, содержащее связи Si—O и Si—N:



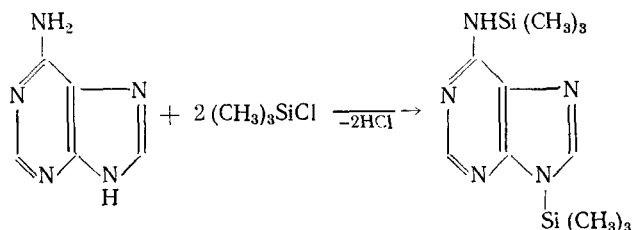
Применение гексаметилдисилазана в качестве силилирующего агента позволяет получить N,O-бис(триметилсилил)цитозин с выходом 90%<sup>24, 29-31</sup>. Для хроматографирования цитозин силилировался также

*бис*(триметилсилил)ацетамидом<sup>31, 34, 35</sup> и *бис*(триметилсилил)трифтор-ацетамидом<sup>31</sup>.

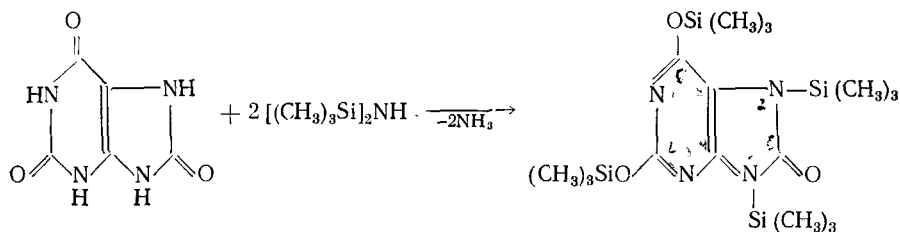
Аналогично силилируются 5-<sup>35</sup> и 6-метилцитозин<sup>58</sup>, 4-ацетилцитозин<sup>1, 10, 16, 20, 24, 28, 32, 81, 82</sup>, 5-бромцитозин<sup>83</sup>, 4-*p*-толуоил-5-фторцитозин<sup>53</sup> и 5-оксиметилцитозин<sup>24</sup>.

С высоким выходом триметилсилилпроизводных гексаметилдисилазаном силилируются и другие аминоксипримидина: 4-амино-6-пиримидон<sup>71</sup>, 4-амино-6-оксипиримидин-2-тион<sup>59</sup>, 6-аминоурацил<sup>59</sup>, 5,6-диаминоурацил<sup>84, 85</sup>, 6-алкокси-2,4,5-триаминопиримидины<sup>86</sup>, а также 5-азацитозин<sup>63, 87, 88</sup> и 2-тио-5-азацитозин<sup>87, 89</sup>. При этом во всех окси-, меркапто- и аминоксигруппах атом водорода замещается на триметилсилильную группу.

При взаимодействии аденина<sup>1, 10, 22, 27</sup>, 6-бензоиладенина<sup>1, 10, 11, 15, 28, 32, 90, 91</sup>, гипоксантина<sup>1, 10, 14, 15, 91</sup>, ксантина<sup>1, 10, 22</sup>, гуанина<sup>1, 10, 29</sup> и теофиллина<sup>11, 14, 15</sup> с триметилхлорсиланом в присутствии триэтиламина или пиридина с выходом 80—90% были получены их моно-, *бис*- и *трис*(триметилсилил)-производные, соответственно. При этом во всех случаях одна триметилсилильная группа связывается с атомами азота имидазольного кольца. Например, в случае аденина реакция протекает по схеме:



Гипоксантин<sup>22, 23</sup> при нагревании с гексаметилдисилазаном превращается в 6,9-*бис*(триметилсилил)гипоксантин; ксантин<sup>29</sup> в аналогичных условиях образует 2,6,9-*трис*(триметилсилил)ксантин; аденин<sup>29, 31, 92</sup> — 6,9-*бис*(триметилсилил)аденин, а гуанин<sup>29</sup> — соответствующее 2,6,9-*трис*(триметилсилил)производное. Мочевая кислота при нагревании с гексаметилдисилазаном в автоклаве при 200° (14 час.) превращается в 2,6,7,9-тетракис (триметилсилил) мочевую кислоту (выход 70%)<sup>64, 84</sup>:



Тетракис(триэтилсилил)мочевая кислота была получена с выходом 90% при взаимодействии мочевой кислоты с триэтиламиносилазаном<sup>2, 64, 93, 94</sup>.

Для силилирования гипоксантина<sup>34, 35</sup>, ксантина<sup>34, 35</sup>, аденина<sup>31, 34, 35</sup> и гуанина<sup>31, 34, 35</sup> успешно применялся и *N, O-бис*-(триметилсилил)ацетамид.

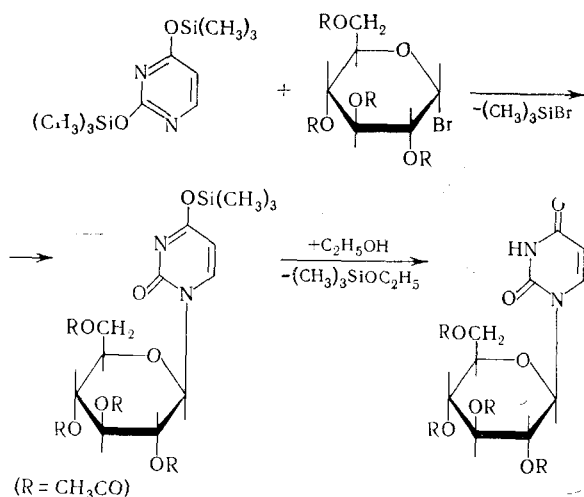
*N*- и *O*-триметилсилилпроизводные окси- и аминоксипримидинов, в отличие от самих оснований, являются жидкостями или твердыми веще-

ствами со сравнительно низкой температурой плавления, хорошо растворимыми в неполярных растворителях. Их очищают перегонкой в вакууме или кристаллизацией. Однако часто гетероциклические амины силилируют избытком гексаметилдисилазана в присутствии каталитического количества триметилхлорсилана, избыток гексаметилдисилазана после реакции удаляют в вакууме и полученное силильное производное применяют далее в синтезе нуклеозидов без дополнительной очистки.

### III. СИНТЕЗ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

#### 1. Нуклеозиды урацила

Триметилсилилпроизводные оксипиримидинов реагируют с ацилгалогенозами с выделением триметилгалогенсилана и образованием ацилированного пиримидинового нуклеозида. Первоначально было предложено проводить реакцию сплавлением реагентов при 180—195° при атмосферном давлении<sup>1, 12, 23, 28, 95</sup>. Так, например, при сплавлении 2,4-бис(триметилсилил)урацила с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидом при 180—195° выделяется триметилбромсилан. Дальнейшее отщепление второй триметилсилильной группы водным этанолом дает 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-глюкопиранозил)урацил с выходом 42%<sup>95</sup>:



$\beta$ -Аномеры получены также при реакции 2,4-бис(триметилсилил)урацила с 2,3,5-три-О-бензоил-D-ксилофуранозилхлоридом<sup>18, 19, 96</sup> (выход 73) и 3,5-ди-О-ацетил-2-дезоксид-2-трифторацетида-D-ксилофуранозилхлоридом<sup>97</sup> (выход 48%).

Смеси аномеров с преобладанием  $\beta$ -аномера (~80%) получены в реакциях 2,4-бис(триметилсилил)урацила с 2,3,5-три-О-бензоил-4-тио- $\beta$ -D-арабинофуранозилхлоридом<sup>20</sup> и 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозилбромидом<sup>98</sup> при 130—140°. В то же время при использовании в качестве гликозидного компонента 2,3,5-три-О-бензоил- $\alpha$ -D-арабинофуранозилбромиды оба аномера получают в равном количестве<sup>12</sup>, а при сплавлении с 2,3,5-три-О-ацетил-D-лихсофуранозилхлоридом

образуется 1-(2,3,5-три-О-ацетил-*D*-липсофуранозил)урацил, содержащий 78%  $\alpha$ -аномера<sup>12</sup>.

Нагревание реагентов при 140° в вакууме водоструйного насоса применялось для получения 1-(2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-1-*S*-этил-1-тио-*D*-глюкозил)урацила (выход 45%)<sup>99</sup>. Реакция 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила с 3-С-ацетоксиметил-2,5-ди-О-ацетил-3-дезоксиз-3-фталимидо-*D*-рибофуранозилхлоридом проводилась кипячением их раствора в бензоле 2 дня. Это привело к образованию соответствующего  $\beta$ -нуклеозида с выходом 23%<sup>100</sup>.

Силильный метод успешно применялся и для получения таких аналогов нуклеозидов, в молекулах которых пиримидиновое основание связано с фуранидином или пиридином<sup>101, 102, 103</sup>. Так, например, 2,4-*бис*(триметилсилил)урацил уже при -20° реагирует с 2-хлорфуранидином с образованием 1-(2-фуранидил)урацила<sup>102</sup>.

Сплавление 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом при 190° в течение 40 мин. приводит к смеси аномерных 1-(2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозил)урацилов\*. При этом выход  $\beta$ -аномера составляет 58%, а  $\alpha$ -аномера — 9%<sup>17, 23, 28</sup>. Проведение реакции в растворе бензола при комнатной температуре в присутствии  $\text{AgClO}_4$  не увеличило общего выхода нуклеозида (52%)<sup>24, 25</sup>. Значительно более эффективным оказалось добавление к реакционной смеси  $\text{HgBr}_2$  — после трехчасовой реакции с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом при комнатной температуре образовался только  $\beta$ -аномер с выходом 90%<sup>32, 105</sup>. В аналогичной реакции выход 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)урацила составил 93%<sup>32</sup>.

1- $\beta$ -Аномер с выходом 59% образовался в результате взаимодействия 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила с 2-О-ацетил-5-О-бензоил-3-дезоксиз-3-диэтоксифосфинилметил-*D*-рибофуранозилхлоридом в присутствии смеси  $\text{HgCl}_2$  с  $\text{HgO}$ <sup>33</sup>. Смесь бромида и окиси ртути оказалась лучшим катализатором, чем  $\text{AgClO}_4$ , и в реакции 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила с 3,4-ди-О-*p*-толуоил-2-дезоксиз-*D*-рибопиранозилхлоридом. В первом случае выход смеси аномеров ( $\alpha : \beta = 77 : 23$ ) составлял 78%, тогда как во втором лишь 36% при почти таком же соотношении аномеров (72 : 28)<sup>26</sup>. Замена *p*-толуилпроизводного на *p*-нитробензоилпроизводное при осуществлении реакции в бензоле при комнатной температуре в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  не влияла на выход и соотношение аномеров<sup>26</sup>.

Применение 1-(3,4,6-три-О-тозил-1-дезоксиз- $\beta$ -*D*-психофуранозил)бромида вместо хлорида не влияло на выход  $\beta$ -нуклеозида при его получении из 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила в присутствии ацетата ртути (17%)<sup>106</sup>.

В ряде случаев соответствующие нуклеозиды были получены с высоким выходом и в присутствии  $\text{AgClO}_4$ . Так например, выход 1-(2,3,4-три-О-ацетил-*L*-арабинопиранозил)урацила и 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-галактопиранозил)урацила при их получении из 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила и соответствующих бромсахаров в присутствии  $\text{AgClO}_4$  составлял 90 и 86%<sup>24, 25</sup>. Однако выходы нуклеозидов, полученных по этому способу из 2,4-*бис*(триметилсилил)урацила и 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-глюкопиранозилбромида, 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлорида и 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксизрибофуранозилхлорида значительно ниже — 44, 52 и 25%, соответственно<sup>24, 25</sup>.

Если при получении нуклеозидов по силильному методу в качестве катализаторов применять кислоты Льюиса, то в реакцию с 2,4-*бис*(триметилсилил)урацилом можно вводить полностью ацилированные сахара.

\* Аналогично синтезирован 2,3,5-трибензоил-*L*-уридин<sup>104</sup>.

При этом в присутствии пятихлористой сурьмы хороший выход нуклеозида достигается уже при комнатной температуре<sup>107</sup>. Так например, при перемешивании раствора 2,4-бис(триметилсилил)урацила и 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибозы в 1,2-диметоксиэтаноле в течение 100 минут при 20° в присутствии SbCl<sub>5</sub> с выходом 55% образуется 1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)урацил. Применение эфира трехфтористого бора дает значительно худшие результаты<sup>107</sup>.

При взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)урацила с триацетилгалактом в зависимости от природы применяемого катализатора и температуры реакции образуются различные продукты. Если реакцию проводить при -20° в присутствии эфира BF<sub>3</sub>, продуктом оказывается 3-(4,6-ди-О-ацетил-2,3-дидезокси-*D*-эритро-гексено-2-пиранозил) урацил (α:β=35:32). При кипячении раствора реагентов в этилацетате в течение часа с выходом 78% образуется 1,2,3-тридезокси-3-(3'-урацилил)-*D*-арабиногексено-1-пираноза, а в присутствии SbCl<sub>5</sub> с выходом 87% был получен 1-(4,6-ди-О-ацетил-2,3-дидезокси-*D*-эритро-гексен-2-пиранозил)урацил (α:β=23:26)<sup>108</sup>. Аналогично BF<sub>3</sub> действуют AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub>, но выходы продуктов реакции ниже. FeCl<sub>3</sub>, SbCl<sub>3</sub> и Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> действуют подобно SbCl<sub>5</sub>, а BiCl<sub>3</sub> и PCl<sub>5</sub> не катализируют реакцию<sup>108</sup>.

Конденсация 2,4-бис(триметилсилил)урацила с триацетилгалактом в растворе этилацетата в присутствии SbCl<sub>5</sub> при 23° в течение 5 мин. приводит к смеси аномеров 1-(4,6-ди-О-ацетил-2,3-дидезокси-*D*-трео-гексен-2-пиранозил)урацила, из которой были выделены кристаллический α-аномер и аморфный β-аномер с выходом 40 и 24%, соответственно<sup>109</sup>.

## 2. Нуклеозиды тимина

При взаимодействии 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилбромид с 2,4-бис(триметилсилил)тимином образуется 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)тимин. Выход его в значительной степени зависит от условий проведения реакции и природы применяемого катализатора (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1

Зависимость выхода 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил) тимина от условий реакции 2,4-бис(триметилсилил) тимина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-*D*-глюкопиранозилбромидом<sup>41,95</sup>

Катализатор	Растворитель	Температура реакции, °C	Продолжительность, час.	Выход, %
—	Бензол	100	20	27
—	—	100 (вакуум)	3	41
—	—	170—190	0,5	52
AgClO <sub>4</sub>	То же	20	0,25	61
AgClO <sub>4</sub>	»	20	12	66
HgO	»	50	4	65
HgCl <sub>2</sub> /HgO	»	50	4	72
HgBr <sub>2</sub> /HgO	»	50	4	84
HgBr <sub>2</sub> /HgO	»	110	5	86

Так, если при проведении реакции в кипящем бензоле в течение 20 час выход 1-β-нуклеозида составляет лишь 27%<sup>41</sup>, то при 170—190° в токе азота через полчаса — 52%<sup>95</sup>. В присутствии AgClO<sub>4</sub> в растворе

бензола при 20° уже через 15 мин. выход достигает 61%. Увеличение продолжительности реакции до 12 час. мало сказывается на выходе продукта. Наибольший выход (86%) был получен при кипячении бензольного раствора реагентов в течение 5 час. в присутствии смеси  $\text{HgBr}_2$  с  $\text{HgO}$ <sup>41</sup>. Смесь  $\text{HgCl}_2$  с  $\text{HgO}$  оказалась менее активной. Замена  $\alpha$ -ацетобромглюкозы на  $\beta$ -ацетохлорглюкозу уменьшает выход нуклеозида с 72 до 56%<sup>41</sup>.

В ряде случаев выходы нуклеозидов, полученных из 2,4-бис-(триметилсилил)тимина в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  и  $\text{AgClO}_4$ , близки. Так, например, для 1-(2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -L-арабинопиранозил)тимина—88 и 78%<sup>41</sup>, что значительно выше, чем при получении этого же соединения по ртутному методу (22%)<sup>110</sup> или по методу Хильберта—Джонсона (13%)<sup>111</sup>; для 1-(2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -D-рибофуранозил)тимина—80 и 75%<sup>41</sup>, что тоже больше, чем по ртутному методу (50%)<sup>110</sup> и методу Хильберта—Джонсона (по 8%  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров)<sup>112</sup>; для 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-галактопиранозил)тимина—45 и 50%<sup>41</sup>; для 1-(3,5-ди-О-р-толуил-2-дезоксид-рибофуранозил)тимина—55 и 45% (при одинаковом соотношении  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров, равном 31:69)<sup>41</sup>; для 1-(3,4-ди-О-ацетил-2-дезоксид-ксилопиранозил)тимина—88 и 80%<sup>40</sup>. Однако в последнем случае соотношение аномеров в смесях неодинаково: в присутствии  $\text{AgClO}_4$   $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры образуются почти в равном количестве (48:52), а в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  образуется больше  $\alpha$ -аномера (60:40)<sup>40</sup>.

При взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)тимина с 3,5-ди-О-р-нитробензоил-2-дезоксид-рибофуранозилхлоридом в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  с выходом 80% образуется смесь аномеров, в которой также преобладает  $\alpha$ -аномер (79:21)<sup>42</sup>. Применение в этой реакции р-толуилпроизводного изменяет это соотношение в пользу  $\beta$ -аномера<sup>41</sup>. Ацетат ртути, наоборот, и в случае 3,5-ди-О-р-толуил-2-дезоксид-рибофуранозилхлорида в ДМФ при 20° дает больше  $\alpha$ -аномера ( $\alpha$ : $\beta$ =56:24)<sup>41</sup>.

$\beta$ -Аномеры получают взаимодействием 2,4-бис(триметилсилил)тимина с 3,4,6-три-О-тозил-1-дезоксид-D-психофуранозилбромидом в присутствии ацетата ртути<sup>108</sup>, с 2,4,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-D-галактопиранозилхлоридом и 2,5,6-три-О-ацетил-3-дезоксид-D-галактофуранозилхлоридом в присутствии  $\text{AgClO}_4$ <sup>39</sup> и 3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-ацетамидо- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлоридом<sup>43</sup>, 3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-ацетамидо- $\alpha$ -D-галактопиранозилхлоридом<sup>113</sup>, 3,5,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-(2',4'-динитроанилино)- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидом<sup>114</sup>, 3,5,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-трифторацетамидо- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлоридом<sup>115</sup>, 3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-2-трифторацетамидо- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидом<sup>116</sup>, 3,5-ди-О-ацетил-2-дезоксид-2-трифторацетамидо-D-ксилофуранозилхлоридом<sup>13</sup> и рядом других 2-трифторацетамидогалогеноз<sup>113, 115–117</sup> при 120—140° в вакууме водоструйного насоса.

Взаимодействие 2,4-бис(триметилсилил)тимина с 3,5-ди-О-р-толуил-2-дезоксид-2(R)-С-метил-эритро-D-пентофуранозилхлоридом в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 часов приводит к смеси аномеров, из которой с выходом 42% был выделен 1-[3,5-ди-О-р-толуил-2-дезоксид-2(R)-С-метил-эритро-D-пентофуранозил]тимин<sup>118</sup>.

Применяя в качестве катализаторов галогениды олова и сурьмы, можно получить нуклеозиды тимина и из ацилированных сахаров. Так, при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)тимина с 1,2,3-три-О-ацетил-5-дезоксид-5-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозой в растворе 1,2-дихлорэтана в присутствии  $\text{SnCl}_4$  при 20° в течение 4,5 час. с выходом 70% получен 1-(2,3-ди-О-ацетил-5-дезоксид-5-фтор- $\beta$ -D-рибофуранозил)тимин<sup>119</sup>. В аналогич-

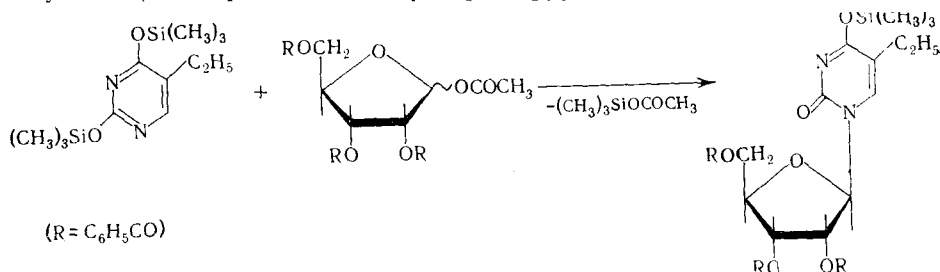


ной реакции с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозой в присутствии  $\text{SbCl}_5$  в растворе 1,2-диметоксиэтана выход  $\beta$ -нуклеозида составил 35%<sup>107</sup>.

При реакции 4-этил-2-триметилсилилтимина<sup>24, 41, 42</sup> с галогенозами наблюдаются те же закономерности, что и в случае 2,4-бис(триметилсилил)тимина. Так, например, в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  выход 4-этил-1-(2,3,4-триацетил- $\alpha$ -*L*-арабинопиранозил)тимина выше, чем в присутствии  $\text{AgClO}_4$  (80 и 55%, соответственно)<sup>41</sup>, а соотношение  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров при реакции с 3,5-ди-О-*p*-нитробензоил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозилхлоридом равно 64 : 36<sup>42</sup>, в то время как при реакции с *p*-толуил-производным образуется больше  $\beta$ -аномера (39 : 61)<sup>41</sup>.

### 3. Нуклеозиды других 5-замещенных урацила

Применение в силильном методе синтеза нуклеозидов в качестве катализаторов  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$  в растворе 1,2-дихлорэтана, ацетонитрила, сероуглерода или ДМФ дает возможность использовать вместо 1-галогенсахаров более устойчивые и легко доступные 1-алкокси- или 1-ацилоксипроизводные<sup>75, 120</sup>. Так например, при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-5-этилурацила с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозой в 1,2-дихлорэтано при 22° в присутствии  $\text{SnCl}_4$  (0,72 моля на моль сахара) в течение 4 часов с выходом 68% был получен 1-(2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-5-этилурацил<sup>75</sup>:



2,4-Бис(триметилсилил)-5-нитроурацил в тех же условиях через 2 часа превращается в  $\beta$ -нуклеозил с выходом 62%<sup>75</sup>.

Однако получение 2',3',5'-три-О-бензоил-5-бутилуридина в присутствии смеси  $\text{HgCl}_2/\text{HgO}$  дало значительно лучшие результаты чем при использовании  $\text{SnCl}_4$ <sup>56</sup>.

1-(3,5-Ди-О-*p*-хлорбензоил-2-дезоксид- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-5-аллилурацил с небольшим выходом (23%) был получен методом сплавления при 125—130° в вакууме (25 мм рт. ст.)<sup>44</sup>. Более удовлетворительные результаты (выход 70—88%) метод сплавления (185—195° в течение 0,5 часа) дал в случае 5-алкоксиметилурацилов<sup>45</sup>. При этом была получена смесь аномеров, содержащая ~80%  $\beta$ -аномера.

При сплавлении 2,4-бис(триметилсилил)-5-бензилоксиметилурацила с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозилхлоридом образовался 1-(3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозил)-5-бензилоксиметилурацил с выходом 60,5% и соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров 1 : 4<sup>45</sup>. Эти же реагенты при комнатной температуре в растворе бензола дали 66% нуклеозида с соотношением аномеров 38 : 62. Проведение реакции в ацетонитриле увеличило содержание  $\alpha$ -аномера (66 : 34, при общем выходе 71%)<sup>52</sup>, а в присутствии  $\text{AgClO}_4$  или  $\text{HgBr}_2$  в бензоле основным продуктом реакции являлся  $\beta$ -аномер<sup>25, 121</sup>. В противоположность этому при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-5-метоксиурацила с 2,3,5-

три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в растворе ацетонитрила в течение 45 час. с хорошим выходом (75%) образуется  $\beta$ -нуклеозид<sup>51</sup>. В случае аналогичных производных 5-оксиметилурацила<sup>52, 62, 121</sup> наибольший выход  $\beta$ -аномера (80—85%) также наблюдался при проведении реакции в ацетонитриле (30 час. при 20°)<sup>62</sup>, а в бензоле в присутствии  $\text{HgCl}_2$  выход  $\alpha$ -аномера увеличился до 34% (при общем выходе аномеров 87%)<sup>62</sup>. Выход производного 5-формулурацила значительно ниже (31%)<sup>52, 55</sup>.

Исследование реакции 2,4-бис(триметилсилил)-5-алкилтиоурацилов и -5-ацетилтиоурацила с 3,5-ди-О-*p*-хлорбензоил-2-дезоксид- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом показало, что в условиях, способствующих быстрому удалению образовавшегося триметилхлорсилана, основным продуктом реакции является  $\beta$ -нуклеозид, в то время как прибавление дополнительного количества триметилхлорсилана к реакционной смеси вызывает преимущественное образование  $\alpha$ -аномера<sup>37, 46, 122</sup> (табл. 2). В соответствии с этим при проведении реакции 2,4-бис(триметилсилил)-5-ацетилтиоурацила с 2,3,5-три-О-*p*-хлорбензоил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом при 110° в вакууме тоже образуется  $\beta$ -аномер<sup>122</sup>.

При синтезе 1-(3,5-ди-О-*p*-нитробензоил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозил)-5-трифторметилурацила из 2,4-диметокси-5-трифторметилпиримидина и 2,4-бис(триметилсилил)-5-трифторметилурацила в зависимости от строе-

ТАБЛИЦА 2

Зависимость выхода аномеров 1-(3,5-ди-О-*p*-хлорбензоил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозил)-5-метилтиоурацила (I) и -5-ацетилтиоурацила (II) от условий реакции<sup>37, 46, 122</sup>

Растворитель	Температура реакции, °C	Время реакции, час	Выход (I), %	Соотношение аномеров $\alpha:\beta$	Выход (II), %	Соотношение аномеров $\alpha:\beta$
Бензол	80	1,5	51	18:82	45	больше $\alpha$
То же	25	150	49	20:80	—	—
»	37	110	—	—	41	больше $\alpha$
»	Азеотропная перегонка с добавлением бензола		36	только $\beta$	43	20:80
»	Азеотропная перегонка с добавлением бензола и $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$		47	77:23	—	—
—	100—115 [без отгонки $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ ]	0,25	—	—	39	только $\alpha$
—	100—110 (10—20 мм)	0,25	58	только $\beta$	50	только $\beta$

ния применяемого производного пиримидина реакцию можно направить в сторону преимущественного образования того или другого аномера. В случае 2,4-диметокси-5-трифторметилпиримидина основным продуктом является  $\alpha$ -аномер (83%), в случае же 2,4-бис(триметилсилил)производного в присутствии ацетата ртути в смеси продуктов реакции преобладает  $\beta$ -аномер (67%)<sup>49</sup>.

$\beta$ -Аномер с выходом 55% образуется также при реакции 2,4-бис(триметилсилил)-5-трифторметилурацила с 2,5-ди-О-*p*-нитробензоил-3-дезоксид- $\beta$ -*D*-эритро-пентофуранозилбромидом в растворе ацетонитрила при комнатной температуре<sup>50</sup>.

Конденсация 2,4-бис(триметилсилил)-5-галогенурацилов с различными галогенозами (ацетобромглюкоза, ацетобромгалактоза, *L*-ацетобромарабиноза, 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлорид, 3,5-О-*p*-толуил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозилхлорид) проходит при комнатной температуре в растворе бензола в присутствии  $\text{AgClO}_4$ <sup>25</sup>; выходы продуктов высокие.

При нагревании 2,4-бис(триметилсилил)-5-фторурацила с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксид-*D*-рибофуранозилхлоридом в кипящем толуоле получена смесь аномеров, состоящая на 25% из  $\alpha$ -аномера и 75%  $\beta$ -аномера<sup>53</sup>.

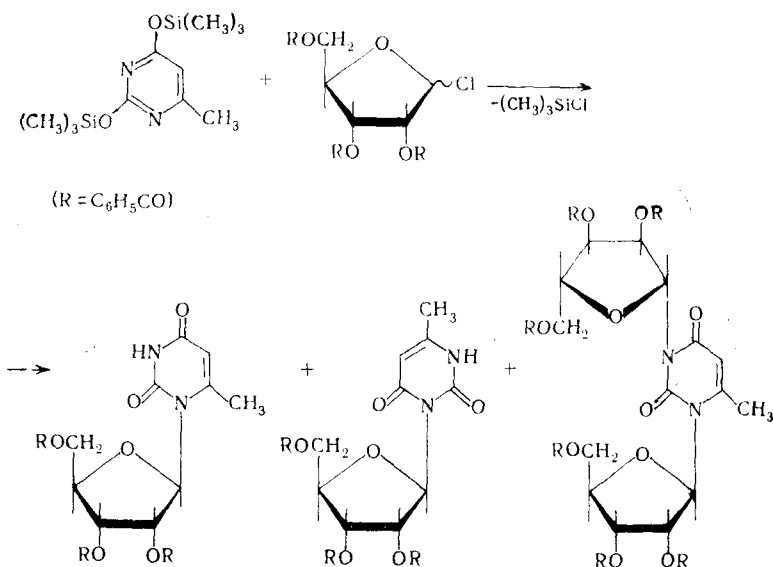
Преимущественно  $\beta$ -аномеры образуются также при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-5-фторурацила с 2,5-ди-О-*p*-толуил-3-дезоксид- $\alpha$ -*D*-эритро-пентофуранозилбромидом<sup>50</sup> в ацетонитриле при 20° и с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом при 150° и пониженном давлении<sup>54</sup>.

Реакцией 2,4-бис(триметилсилил)-5-фторурацила с 2-хлорфуранидином был получен 1-(2-фуранидил)-5-фторурацил<sup>101, 103</sup> («фторафур»), оказавшийся эффективным при лечении рака желудочно-кишечного тракта<sup>123</sup>.

При взаимодействии триметилсилилпроизводных 5-бром- и 5-йодурацила с 2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -*D*-ксилофуранозилхлоридом в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  в растворе бензола получены  $\beta$ -нуклеозиды с выходом 36 и 43%, соответственно<sup>56</sup>.

#### 4. Нуклеозиды 6-замещенных урацила

Обычно при гликозилировании 6-метилурацила образуются  $N_3$ -гликозиды и  $N_1, 3$ -дигликозиды или смесь изомеров<sup>124</sup>. То же наблюдалось при попытке получить 6-метилуридин силильным методом. Реакция 2,4-бис(триметилсилил)-6-метилурацила с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом в растворе ацетонитрила при комнатной температуре привела к  $N_3$ -изомеру с небольшим выходом<sup>58</sup>. Повышение температуры реакционной смеси до кипения и добавление ацетата ртути дало смесь  $N_1$ -,  $N_3$ - и  $N_1, 3$ -дирибозил-производных в соотношении 4 : 11 : 33<sup>125</sup>. При проведении реакции в бензоле в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  образовалась смесь тех же продуктов в соотношении 2 : 5 : 4<sup>57</sup>. В продуктах реакции с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -*D*-глюкопиранозилбромидом также преобладал  $N_3$ -изомер (4 : 5 : 1).



В противоположность этому 2,4-бис(триметилсилил)-5,6-диметилурацил в реакциях с этими же галогенозами в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  с высоким выходом ( $\sim 90\%$ ) образовал  $\beta$ - $\text{N}_1$ -нуклеозиды ( $\text{N}_1$ , 3-производные не более 2—4%)<sup>57</sup>.

Во всех других случаях взаимодействия триметилсилилпроизводных 6-(метилтио)урацила<sup>59, 60</sup>, 6-аминоурацила<sup>59</sup>, 6-оксиурацила<sup>59</sup> и 6-хлорурацила<sup>47</sup> с различными ацилированными галогенозами образовались  $\text{N}_3$ -производные.

### 5. Нуклеозиды цитозина и его 5- или 6-замещенных

При реакции 2,4-бис(триметилсилил)-4-ацетилцитозина с 2,3,4-три-О-ацетил-*L*-арабинопиранозилхлоридом, 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-галактопиранозилхлоридом, 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-глюкопиранозилбромидом, 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом и 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксирибофуранозилхлоридом в присутствии  $\text{AgClO}_4$  гладко образуются соответствующие нуклеозиды<sup>24</sup>. При этом наибольший выход (70%) наблюдается в случае производного галактозы<sup>24</sup>. Выход 1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-глюкопиранозил)-4-ацетилцитозина в этой реакции составлял лишь 38%<sup>24</sup>, что все же выше, чем при его синтезе методом сплавления исходных реагентов при 180—195° (15%)<sup>23, 95</sup>. Проведение сплавления при 100—120° в вакууме (80—90 мм рт. ст.) с одновременной отгонкой образовавшегося триметилгалогенсилана иногда значительно повышает выход получаемого нуклеозиды. Так например, конденсацией 2,4-бис(триметилсилил)-4-ацетилцитозина с 5-О-карбэтоксиз-3-О-тозил-2-О-ацетил-*D*-ксилофуранозилхлоридом при 120° (80—90 мм рт. ст.) в течение 3 часов был получен 1-(5-карбэтоксиз-3-О-тозил-2-О-ацетил- $\beta$ -*D*-ксилофуранозил)-4-ацетилцитозин с выходом 80%<sup>81</sup>.

Выход этого же соединения повышается до 92%, если реакцию проводить в растворе бензола при комнатной температуре в присутствии  $\text{HgBr}_2$  в течение 12 час.<sup>81</sup>.

Конденсация при пониженном давлении применялась также для получения 1-(3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиз-2-трифторацетамидо- $\beta$ -*D*-галактопиранозил)цитозина<sup>113</sup> и 1-(3,5,6-три-О-ацетил-2-дезоксиз-2-трифторацетамидо- $\beta$ -*D*-глюкофуранозил)цитозина<sup>115</sup>.

Реакция 2,4-бис(триметилсилил)цитозина с 2,5-О-бензоил-3-дезоксиз-3-фтор-*D*-ксилофуранозилбромидом в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 4 дней дала соответствующий 1- $\beta$ -нуклеозид с выходом 65%<sup>126</sup>.

Применение в качестве катализатора  $\text{SnCl}_4$  дает возможность использовать 1-ацетилсахара и в синтезах нуклеозидов на основе цитозина и его производных<sup>82, 127</sup>.

При нагревании 2,4-бис(триметилсилил)-4-ацетил-5-фторцитозина с 2,3,5-три-О-бензоил- $\alpha$ -*D*-арабинофуранозилбромидом в растворе толуола образуется смесь аномеров с соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров равным 40 : 60<sup>53</sup>.

При взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-6-метилцитозина и 2,4-бис(триметилсилил)-4-ацетил-6-метилцитозина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом в растворе ацетонитрила образуются  $\beta$ - $\text{N}_1$ -рибозилпроизводные<sup>125</sup>. При использовании рибозилбромида их выход через 3 дня достигает 40%<sup>58</sup>. В реакции с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксиз-*D*-рибофуранозилхлоридом также получается  $\text{N}_1$ -нуклеозид в виде аномерной смеси с преобладанием  $\beta$ -аномера<sup>58</sup>. Однако в реакции 2,3,5-три-О-бензоил-рибофуранозилхлорида с 2,4-бис(триметилсилил)-5,6-диметилцитозина

зином основным продуктом является  $O_2$ -рибозид. Соотношение  $O_2$ - и  $N_1$ -производных составляет 76 : 24<sup>125</sup>.

Аналогично при реакции триметилсилилпроизводного 6-амино-2-тиоурацила с 2,3,5-три- $O$ -ацетил- $\beta$ - $D$ -рибофуранозилбромидом образуется  $\beta$ - $S_2$ -производное с выходом 40%<sup>59</sup>.

## 6. Производные различных окси-, тиоксо-, селено- и аминопиримидинов

При взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-2-тиоурацила<sup>65</sup>, 2,4-бис(триметилсилил)-5-бензилокси-2-тиоурацила<sup>68</sup>, 2,4-бис(триметилсилил)-5-метокси-2-тиоурацила<sup>69</sup> и 2,4-бис(триметилсилил)-5-карбэтоксиметил-2-тиоурацила<sup>69</sup> с 2,3,5-три- $O$ -бензоил- $D$ -рибофуранозилхлоридом в растворе бензола при комнатной температуре в присутствии  $AgClO_4$  образуются  $\beta$ -аномеры  $N_1$ -рибофуранозидов с выходами 71—78%. 2,4-Бис(триметилсилил)-5-этил-2-тиоурацил с 3,5-дио- $O$ - $p$ -толуил-2-дезоксид- $D$ -рибофуранозилхлоридом в тех же условиях дает смесь аномеров с общим выходом 82% и соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров 76 : 24<sup>65, 69</sup>.

Высокий выход (95%) 1-(2,3,5-три- $O$ -бензоил- $\beta$ - $D$ -рибофуранозил)-2-тиоцитозина был достигнут при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-2-тиоцитозин с 1- $O$ -ацетил-2,3,5-три- $O$ -бензоил- $D$ -рибофурановой в растворе 1,2-дихлорэтана в присутствии  $SnCl_4$ <sup>81</sup>. Этим способом были получены также 2', 3', 5'-три- $O$ -бензоил-5-циано-2-тиоцитидин<sup>128</sup>, 2', 3', 5'-три- $O$ -бензоил-2-тиоуридин<sup>128</sup>, 2', 3', 5'-три- $O$ -бензоил-5-бутил-2-тиоуридин<sup>58</sup> и 2',3',5'-три- $O$ -бензоил-2-селеноуридин<sup>70</sup>.

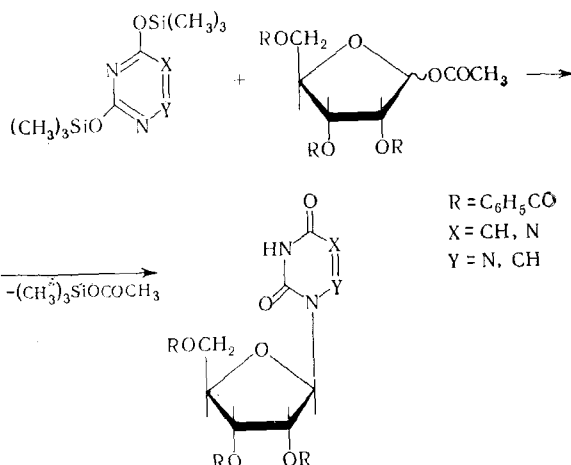
Получен ряд нуклеозидов на основе 4,6-диокси-<sup>129</sup>, 4-амино- и 4-алкил-тио-6-оксипиримидинов<sup>71</sup>. Например, при взаимодействии 4-триметилсилиламино-6-триметилсилоксипиримидина с 3,5-ди- $O$ - $p$ -толуил-2-дезоксид- $D$ -рибофуранозилхлоридом в ацетонитриле при 20° с выходом 75% получен 1-(3,5-ди- $O$ - $p$ -толуил-2-дезоксид- $D$ -рибофуранозил-4-амино-6-пиридон, содержащий более 90%  $\alpha$ -аномера. В тех же условиях с 2,3,5-три- $O$ -бензоил- $D$ -рибофуранозилбромидом образуется  $\beta$ -аномер с выходом 61%<sup>71</sup>.

## 7. 6-Аза-аналоги пиримидиновых нуклеозидов

Синтез нуклеозидов 6-азаурацила и 6-азатимина ртутным методом осложняется образованием смеси  $N_1$ - и  $N_3$ -изомеров<sup>130</sup>, а метод Хильберта—Джонсона неприменим из-за недоступности исходных 3,5-диалкоксипроизводных<sup>131</sup>.

Сплавление 2,4-бис(триметилсилил)-6-азаурацила с различными галогенозами в вакууме<sup>72, 73</sup>, а также проведение реакции в бензоле или в толуоле при комнатной температуре в присутствии ацетата ртути<sup>72, 74</sup> приводит к образованию соответствующих  $\beta$ - $N_1$ -нуклеозидов с невысоким выходом. Применение  $HgBr_2$  вместо  $Hg(OCOCH_3)_2$  значительно повышает выход нуклеозидов (до 90%)<sup>32</sup>.

Высокие выходы  $\beta$ -нуклеозидов достигаются, если вместо галогеноз<sup>132, 133</sup> применять 1- $O$ -ацетилпроизводные<sup>75, 120, 128, 134, 135</sup>. Так, при взаимодействии 2,4-бис(триметилсилил)-6-азаурацила с 1- $O$ -ацетил-2,3,5-три- $O$ -бензоил- $D$ -рибофуранозой в растворе 1,2-дихлорэтана при 22° в присутствии  $SnCl_4$  в течение 4 часов выход 1-(2,3,5-три- $O$ -бензоил- $\beta$ - $D$ -рибофуранозил)-6-азаурацила составляет 92%<sup>75</sup>. Замена в этой реакции  $SnCl_4$  на  $ZnCl_2$ , а также проведение реакции в нитрометане приводит к некоторому снижению выхода продукта (83%). Другие растворители



оказались менее эффективными (табл. 3) <sup>128</sup>.

При использовании 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-арабинофуранозилхлорида в этой реакции образуется смесь 1-(2,3,5-три-О-бензоил- $\alpha,\beta$ -*D*-арабинофуранозил)-6-азаурацилов, содержащая 56%  $\beta$ -аномера <sup>75</sup>.

2,4-Бис(триметилсилил)-6-азатимин в бензоле вступает в реакцию с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксид- $\alpha$ -*D*-рибофуранозилхлоридом уже при комнатной температуре. Однако выход  $\beta$ -N<sub>1</sub>-нуклеозида после 48-часового взаимодействия составил лишь 38% <sup>79</sup>. Повышение температуры реакции до 90° в отсутствие растворителя мало влияет на выход продукта <sup>73</sup>. Про-

ТАБЛИЦА 3

Зависимость выхода 1-(2,3, 5-три-О-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-6-азаурацила от природы растворителя <sup>75, 128\*</sup>

Растворитель	Температура реакции, °C	Время реакции, час	Выход нуклеозида, %	
			неочищенного	перекристаллизованного
1,2-Дихлорэтан	20	4	97	92
Ацетонитрил	20	4	97	82,5
Тетрагидрофуран	65	3	98	75
Четыреххлористый углерод	77	4	93	73
Диметилформамид	153	4	77,5	68,5
Сероуглерод	46	4	87	67
Бензол	80	6	80,5	66
Толуол	111	6	86	66
1,4-Дисксан	100	4	77	57

\* Взято 5 ммоль 1-О-ацтил-2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозы, 6,25 ммоль 2,4-бис(триметилсилил)-6-азаурацила, 3,6 ммоль SnCl<sub>4</sub>, 100 мл растворителя.

ведение реакции в кипящем ацетонитриле в присутствии Hg(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> в случае 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлорида повышает выход нуклеозида до 68% <sup>79</sup>, а применение 1-О-ацтилпроизводного в присутствии SnCl<sub>4</sub> дает 1-(2,3,5-три-О-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-6-азатимин с выходом 77% <sup>75</sup>.

Из 2,4-бис(триметилсилил)-5-триметилсилоксиметил-<sup>121, 136, 137</sup> и 2,4-бис(триметилсилил)-5-трифторметил-6-азаурацила <sup>78, 138</sup> в присутствии

$\text{Hg}(\text{OSOCH}_3)_2$  в бензоле при комнатной температуре получены соответствующие 1- $\beta$ -рибофуранозилпроизводные с выходом 50%. В последнем случае такой же выход нуклеозида получен и методом сплавления<sup>77</sup>. Метод сплавления применялся и для получения производных 5-бром-6-азаурацила<sup>77, 80</sup>.

При взаимодействии *O,S*-бис(триметилсилил)-2-тио-6-азаурацила с 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом в растворе бензола в присутствии  $\text{AgClO}_4$  был получен 1-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-2-тио-6-азаурацил с выходом 78%<sup>65, 139</sup>. Такие же выходы  $\beta$ -аномеров достигнуты при использовании в качестве гликозидного компонента 1-*O*-метил-2,3,5-три-*O*-ацетил-*D*-рибофуранозы или 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-*D*-глюкопиранозы и проведении реакции в присутствии  $\text{SnCl}_4$ <sup>75</sup>.

#### 8. 5-Аза-аналоги пиримидиновых нуклеозидов

Применение силильного метода впервые открыло возможность получения антибиотика 5-азацитидина прямым гликозилированием 1,3,5-триазинового кольца. С этой целью проводят конденсацию 2,4-бис(триметилсилил)-5-азацитозина с 2,3,5-три-*O*-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом в растворе ацетонитрила при комнатной температуре в течение 3 дней и после демаскирования аммиаком в метаноле получают 5-азацитидин с выходом 34%<sup>63</sup>. Аналогично получены 1-(2-дезоксид- $\alpha,\beta$ -*D*-рибофуранозил)-5-азацитозин, 1-( $\beta$ -*D*-рибофуранозил)циануровая кислота и 1-( $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-3-метилциануровая кислота<sup>63</sup>. Добавление к реакционной смеси  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  несколько повышает выход нуклеозидов<sup>88</sup>.

При сплавлении 2,4-бис(триметилсилил)-5-азацитозина с 2,3,5-три-*O*-бензил-*D*-арабинофуранозилхлоридом при 195° образуется  $\alpha$ -аномер с выходом 8%, а при проведении реакции при 20° в хлористом метиле в течение 11 дней с выходом 47% образуется  $\beta$ -аномер<sup>63</sup>.

2,4-Бис(триметилсилил)-5-азацитозин легко реагирует с 1-*O*-ацетилпроизводными сахаров в растворе 1,2-дихлорэтана в присутствии  $\text{SnCl}_4$ . Таким образом были получены 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил)- и 1-(2,3,5-три-*O*-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-5-азацитозин (выходы 52 и 70%)<sup>87, 140</sup>, а также 1-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил)-5-азацитозин (55%)<sup>87</sup>. Аналогично получен ряд нуклеозидов 2-тио-5-азацитозина<sup>87, 89</sup>.

### IV. СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ

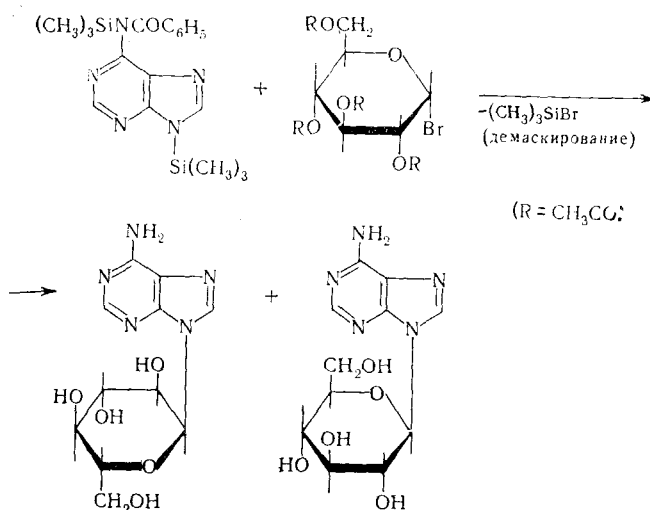
#### 1. Пуриновые нуклеозиды

При взаимодействии 6,9-бис(триметилсилил)аденина с 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в растворе ацетонитрила при 20° образуется 27% 3- $\beta$ -нуклеозида и 10% 9- $\beta$ -нуклеозида<sup>92</sup>. В этих же условиях 6,9-бис(триметилсилил)-8-бромаденин дал 80% 3- $\beta$ - и 7% 9- $\beta$ -нуклеозида. Использование вместо 1-бромрибозы ее 1-*O*-ацетилпроизводного и проведение реакции в присутствии  $\text{SnCl}_4$  увеличило выход 9- $\beta$ -изомера до 20%, что все же меньше, чем выход 3- $\beta$ -нуклеозида (39%)<sup>92</sup>.

Конденсация 6,9-бис(триметилсилил)-8-бромаденина с 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-арабинофуранозилбромидом в ацетонитриле при 20° в течение 24 час. привела к образованию 3- $\alpha$ -нуклеозида с выходом 73%, а с 2,3,5-три-*O*-бензил- $\alpha$ -*D*-арабинофуранозилхлоридом, наоборот, — 3- $\beta$ -изомера (37%)<sup>92</sup>.

При нагревании 6,9-бис(триметилсилил)-6-бензоиладенина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилхлоридом при 150—160° в течение 3,5 час. с последующим дебензоилированием метилатом натрия получен аденозин<sup>28</sup>. В бензоле при комнатной температуре в присутствии HgBr<sub>2</sub> образуется смесь нуклеозидов, содержащая 9-β- и 7-β-изомеры в соотношении 57:43<sup>32, 141</sup>. В этих же условиях 3,5-ди-О-бензоил-2-*S*-бензил-2-тио-*D*-рибофуранозилхлорид дает 22% 9β-, 5% 9α- и 9% смеси 7α- и 7β-нуклеозидов, а 3,5-ди-О-бензоил-2-*S*-метил-2-тио-*D*-рибофуранозилхлорид — 34% 9β-, 10% 9α- и 12% 7-(α, β)-нуклеозидов<sup>141</sup>.

Взаимодействием 6,9-бис(триметилсилил)-6-бензоиладенина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкопиранозилхлоридом был получен 9-β-*D*-глюкопиранозиладенин, а с α-ацетобромглюкозой образовалась смесь 9-α-, и 9-β-*D*-глюкопиранозиладенина, содержащая одинаковые количества аномеров<sup>23, 90, 91</sup>:



Аналогично реагирует 6,9-бис(триметилсилил)гипоксантин<sup>23, 28, 90, 91</sup>.

При получении 2-ацетиамидо-6-хлор-9-(2-дезоксиг-3,5-ди-О-*p*-толуил-*D*-эритро-пентофуранозил)-9Н-пурина выход нуклеозида, несколько увеличивается при добавлении избытка триметилхлорсилана, в то время как избыток галогенозы его уменьшает, а избыток основания не влияет вообще. Применение избытка триметилхлорсилана вместе с цианидом ртути способствует разложению сахара, а наилучшие (почти количественные) выходы нуклеозида достигаются в присутствии  $\text{Hg}(\text{CN})_2$  без дополнительного добавления триметилхлорсилана. При этом образуется смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров с небольшим преобладанием  $\alpha$ -аномера. Добавление триметилхлорсилана мало влияет на соотношение аномеров<sup>142</sup>.

Первым нуклеозидом, полученным из ксантина прямым гликозилированием, был 3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)-ксантин, образовавшийся при взаимодействии 2,6,9-*трис*(триэтилсилил)ксантина с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-глюкопиранозилбромидом в нитрометане в присутствии  $\text{AgClO}_4$ <sup>86, 94</sup>. Проведение этой реакции с 2,6,9-*трис*(триметилсилил)ксантином в ацетонитриле приводит к 3,7-β-диглюкозиду<sup>143</sup>. 3,7-Ди-замещенный продукт образуется и в реакции с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксид-рибофуранозилхлоридом в ацетонитриле при 35 или 65°. В более мягких условиях (неполярный растворитель, комнатная температура) продуктами этой реакции являются 7-(2-дезоксирибозил)- и 7,9-ди(2-де-



зоксирибозил)ксантин<sup>143</sup>. Реакция 2,6,9-трис(триметилсилил)ксантина с 3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилбромидом дает смесь продуктов, среди которых идентифицированы 1- и 7-глюкозиды<sup>143</sup>.

В результате конденсации 2,6,7,9-тетракис(триэтилсилил)мочевой кислоты с 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-*D*-глюкопиранозилбромидом, 2,3,5-три-О-ацетил и 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в толуоле в присутствии  $\text{AgClO}_4$  получены 3- $\beta$ -нуклеозиды с выходом 70, 56 и 90%, соответственно<sup>2, 86, 94</sup>.

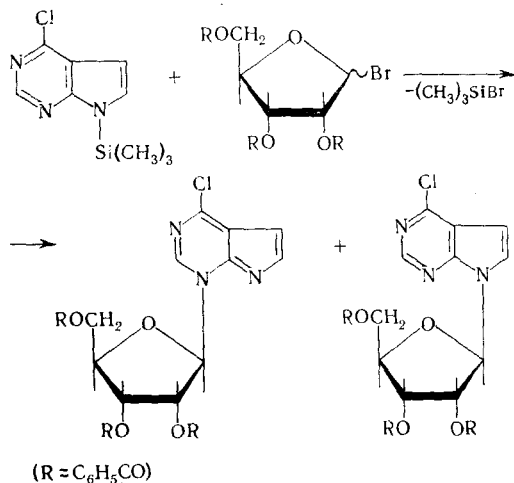
После успешного применения силильного метода для синтеза пуриновых нуклеозидов круг конденсированных гетероциклов, используемых в этой реакции, был значительно расширен включением систем, в которых пиримидиновое кольцо связано не только с имидазольным, но и пиррольным, пиразольным, триазольным, бензольным, пиридиновым или пиазиновым.

## 2. Производные пирроло [2,3-d]-и пиразоло [3, 4-d]-пиримидинов

При взаимодействии 4-хлор-7-триметилсилилпирроло[2,3-d]-пиримидина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в кипящем бензоле в присутствии  $\text{HgO}$  в течение 18 час. была получена смесь 1- $\beta$ - и 7- $\beta$ -нуклеозидов с выходом изомеров 11 и 18%, соответственно<sup>144</sup>.

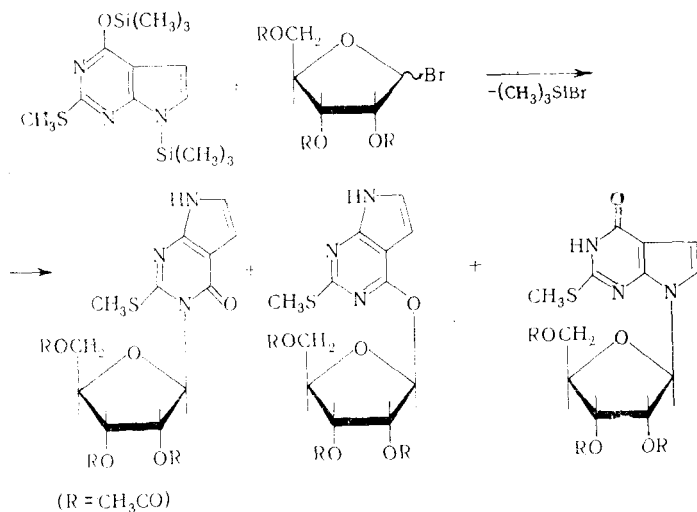
В тех же условиях в реакции с 4-хлор-5-циано-6-метил-7-триметилсилилпирроло[2,3-d]пиримидином основными продуктами реакции являются 1- $\beta$ - и 3- $\beta$ -рибозиды (выход 46 и 31%), а 7- $\beta$ -изомер образуется в меньшем количестве (17%). При взаимодействии 2-метилтио-4-хлор- и 2-метилтио-4-хлор-5-бром-7-триметилсилилпирроло[2,3-d]пиримидина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в ацетонитриле при 25° в присутствии  $\text{Ag}_2\text{O}$  в течение 3 дней образуются исключительно 7-изомеры с выходом 82 и 48%, соответственно<sup>144</sup>.

При рибозилировании 2-метилтио-4,7-бис(триметилсилил)-пирроло[2,3-d]-4-пиримидона 2,3,5-три-О-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом в кипящем бензоле в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$  в течение 18 час. или в ацето-



нитриле при комнатной температуре в течение 48 часов образуется смесь 3-, 4- и 7-рибозидов с общим выходом 79 и 94%. При этом в первом слу-

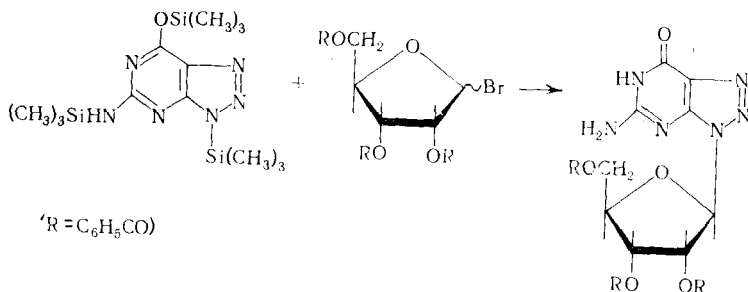
чае в смеси преобладает 7-изомер (64%), а во втором — 4-изомер (76%) <sup>144</sup>:



4-Хлор-N-триметилсилилпиразоло[3,4-d]пиримидин в аналогичной реакции при 105—110° в вакууме дал 7-β-нуклеозид с выходом 30% <sup>145</sup>.

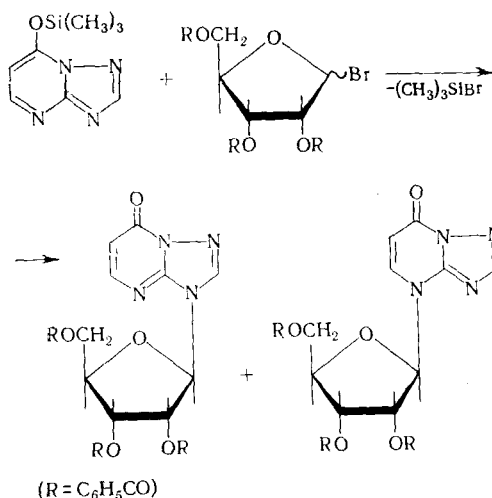
### 3. Производные триазолопиримидинов

При взаимодействии 3-триметилсилил-5-триметилсиламино-7-триметилсилил-*ν*-триазоло[4,5-d]пиримидина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в растворе ацетонитрила при 20° в течение 6 дней с выходом 43,5% образуется 5-амино-3-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)-*ν*-триазоло[4,5-d]пиримидон-7 <sup>146</sup>:



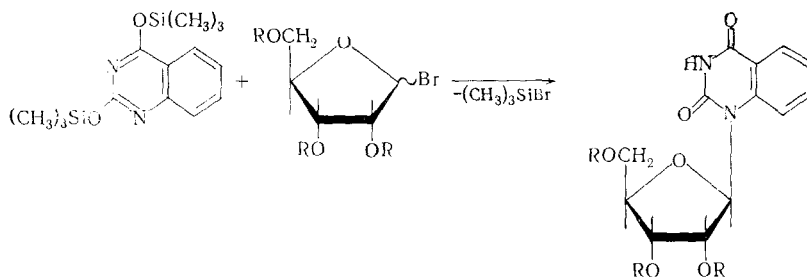
В противоположность этому триметилсилилпроизводное триазоло[5,4-d]-пиримидин-5,7-диона дает смесь 4-α- и 4-β-нуклеозидов <sup>147</sup>. В реакции 3-триметилсилил-7-метилтио-*ν*-триазоло[4,5-d]пиримидина с 2,3,5-три-О-бензил-*D*-арабинофуранозилхлорида при 120° в вакууме образуется смесь 2- и 3-нуклеозидов (α- и β-аномеры) <sup>148</sup>.

При взаимодействии 7-триметилсилиокси-симм-триазоло[2,3-а]пиримидина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в ацетонитриле при комнатной температуре получается смесь 3- и 4-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)-симм-триазоло[2,3-а]пиримидона-7, в которой количество 3-изомера в 1,7 раз превышает количество 4-изомера <sup>149</sup>:



#### 4. Нуклеозиды хиназолина

При взаимодействии 2,4-бис(триметилсилиокси)хиназолина с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в ацетонитриле при комнатной температуре в течение двух суток образуется 1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)хиназолин-2,4-дион с выходом 80% <sup>144</sup>. Аналогичный результат получен при проведении реакции в кипящем бензоле в присутствии HgBr<sub>2</sub>/HgO <sup>57</sup>.



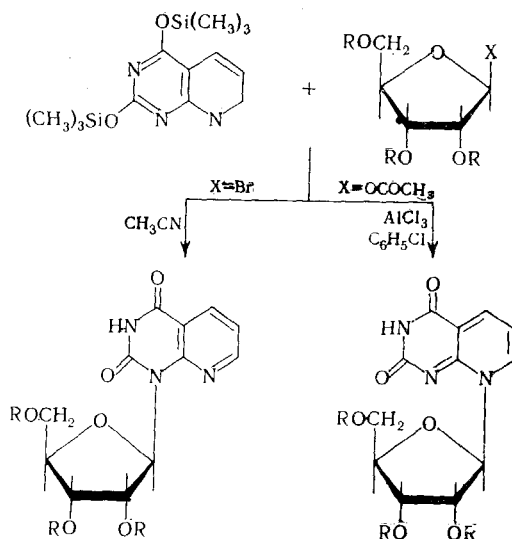
В случае применения в этой реакции 3,5-ди-О-*p*-толуил-*D*-2-дезоксирибофуранозилхлорида с выходом 60% образуется смесь аномеров, из которой удалось выделить 25,4% β-аномера и ~1% α-аномера <sup>150</sup>.

β-Аномеры получены при рибозилировании 2- и 4-триметилсилиоксихиназолинов в ацетонитриле в присутствии SnCl<sub>4</sub> <sup>151</sup>.

#### 5. Нуклеозиды пиридо[2,3-*d*]пиримидинов

При взаимодействии 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромида с 4-триметилсилиокси- и 2,4-бис(триметилсилиокси)пиридо[2,3-*d*]пиримидином в ацетонитриле образуются соответствующие 1-β-нуклеозиды <sup>152</sup>.

Если же второе соединение ввести в реакцию с тетра-О-ацетил-β-*D*-рибофуранозой в хлорбензоле в присутствии  $\text{AlCl}_3$  при  $20^\circ$ , то образуется 8-(2,3,5-три-О-ацетил-β-*D*-рибофуранозил) пиридо [2,3-*d*] пиримидин-2,4-дион<sup>152</sup>.

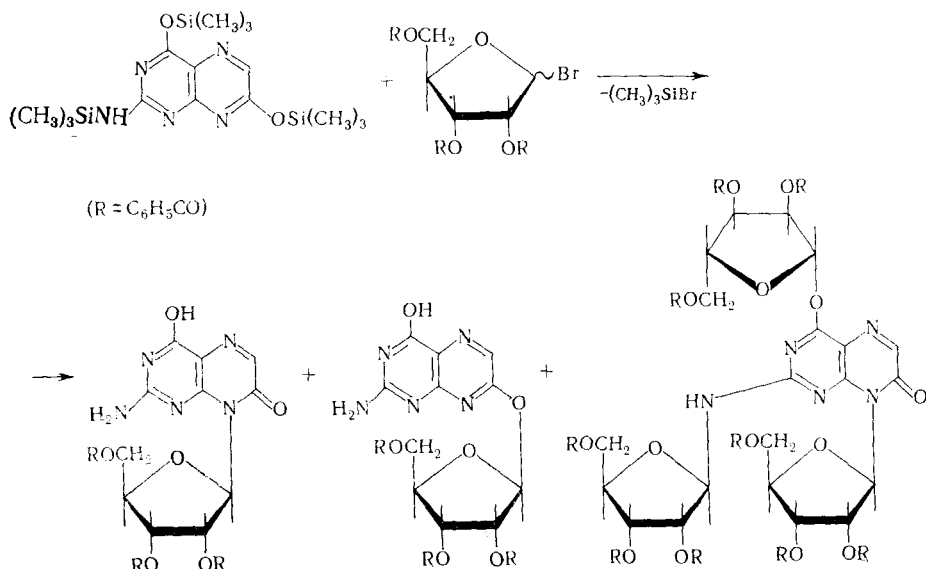


Нагревание тетра-О-ацетил-β-*D*-рибофуранозы с бис(триметилсилил) производным 6-карбэтокси-2-метилтиопиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,5-дионом при  $155\text{--}160^\circ$  в вакууме также приводит к образованию 8-β-нуклеозида<sup>153</sup>.

## 6. Нуклеозиды птеридина

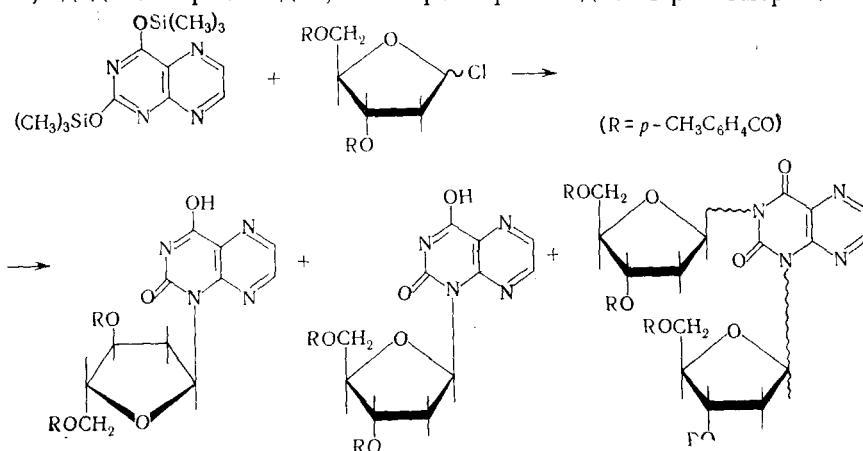
При исследовании реакции триметилсилилпроизводных окси- и аминоптеридинов с галогенозами и полностью ацилированными сахарами было установлено, что если гидроксильная группа находится в 7-положении птеридина (т. е. в пиазиновом кольце), то в реакции с 2,3,5-три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в кипящем бензоле в присутствии  $\text{HgBr}_2/\text{HgO}$ <sup>154</sup>, а также с 1-О-ацетил-2,3,5-трибензоил-β-*D*-рибофуранозой в присутствии  $\text{SnCl}_4$ <sup>155</sup> или  $\text{ZnCl}_2$ <sup>156</sup> в большинстве случаев образуются β-*N*<sub>8</sub>-нуклеозиды.

Однако в случае 2-диметиламино-6-метил-<sup>154, 155</sup> и 2-амино-4-алкоксипроизводных<sup>155</sup> наблюдается образование смеси β-*N*<sub>8</sub>- и β-*O*<sub>7</sub>-изомеров. В реакции с 2-амино-7-оксипроизводным образуется β-*N*<sub>8</sub>- (21%) и 2,8-дирибозид (4,5%)<sup>156</sup>. В случае же 2-амино-4,7-диоксиптеридина, кроме β-*N*<sub>8</sub>- и β-*O*<sub>7</sub>-изомеров, образуется также 2,4,8-тририбозид (4%)<sup>155</sup>.



Если же гидроксильная группа находится в 2-положении птеридина (т. е. в пиридиновом кольце), то в реакции с 2,3,5-три-*O*-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом в присутствии HgBr<sub>2</sub>/HgO образуются β-N<sub>1</sub>-нуклеозиды<sup>157</sup> с небольшой примесью 1,3-дирибозида в случае 2,4-диоксипроизводных.

При реакции 2,4-бис(триметилсилокси)птеридина и 2-триметилсилокси-4-триметилсилиламиноптеридина с 3,5-ди-*O*-*p*-толуил-2-дезоксирiboфуранозилхлоридом в присутствии HgBr<sub>2</sub>/HgO образуется смесь 1-α-, 1-β- и 1,3-дидезоксирибозидов, в которой преобладает 1-β-аномер<sup>157</sup>:



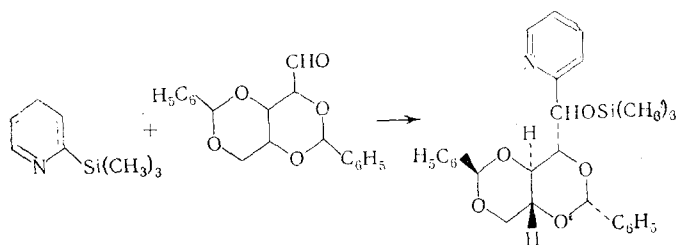
## V. СИНТЕЗ НУКЛЕОЗИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДРУГИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ

### 1. Производные пиридина

При взаимодействии 2-триметилсилилпиридина с 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-*D*-глюкопиранозилбромидом в нитрометане при 20° в присутствии AgClO<sub>4</sub> получен 1-(2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозил)-2-пиридон с выходом 70%<sup>86, 94</sup>. Из 2,4-бис(триметилсилокси)пиридина и 2,3,5-

три-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромид в ацетонитриле получен 1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)-4-окси-2-пиридон с выходом 68%<sup>158-160</sup>, а нагревание этого же силилпроизводного с 3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксирiboфуранозилхлоридом в вакууме при 110° дает 1-(3,5-ди-О-*p*-толуил-2-дезоксирiboфуранозил)-4-окси-2-пиридон<sup>159, 160</sup>. В ацетонитриле при комнатной температуре были получены  $N_1$ -нуклеозиды 5-карбметокси-4-окси-2-пиридона<sup>159, 161</sup>.

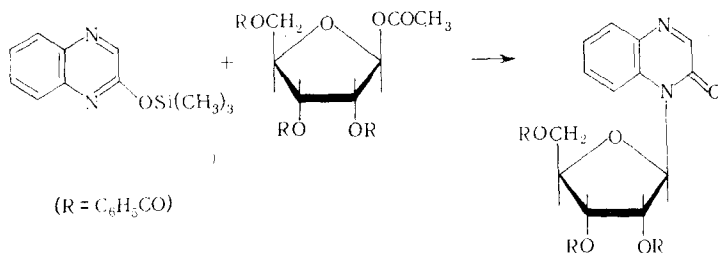
Повышенная реакционная способность Si—C-связи в триметил-(2-пиридил)силане дает возможность использовать его для получения C-нуклеозидов (например, в реакции с 2,4:3,5-ди-О-бензилиден-*D*-рибозой)<sup>162</sup>:



## 2. Нуклеозиды пиридазина, пиразина и хиноксалина

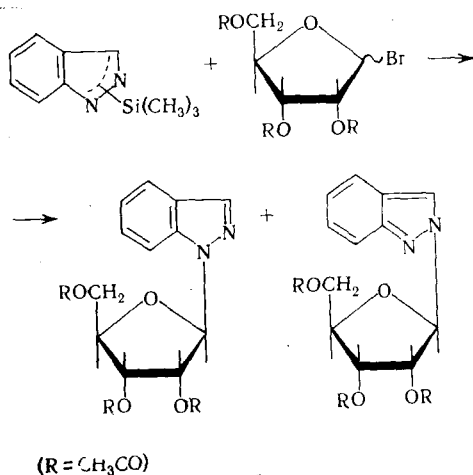
Реакцией 3,6-бис(триметилсилокси)пиридазина с 2-хлорфуранидином при  $-20 \div 10^\circ$  в течение 6 час. или 2-хлорпиранидином при  $15-50^\circ$  в течение 7 час. в растворе бензола получены аналоги пиридазиновых нуклеозидов — 1-(2-фуранидил)-3-оксипиридазон-6 (выход 50%) и 1-(2-пиранидил)-3-оксипиридазон-6 (выход 44,5%), являющиеся ингибиторами ДНК-полимеразы<sup>163</sup>.

При взаимодействии 2-триметилсилокспиразина с 1,2,3,5-тетра-О-ацетил-β-*D*-рибофуранозой в кипящем 1,2-дихлорэтано в присутствии  $TiCl_4$  получен 1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)-1,2-дигидро-2-оксипиразин<sup>164</sup>. Аналогично реагирует 2-(триметилсилокси)хиноксалин<sup>165</sup>. Выход 1-(2,3,5-три-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)хиноксалина при проведении реакции в присутствии  $SnCl_4$ , как и в присутствии  $HgBr_2/HgO$  не превышал 10%<sup>165</sup>:



## 3. Нуклеозиды индазола

Нагреванием *N*-триметилсилилиндозола с 2,3,5-три-О-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом при  $75-80^\circ$  в вакууме (1,5 мм Hg) в присутствии NaI получены 1- и 2-(β-*D*-рибофуранозил)индазолы в соотношении 1:5<sup>166</sup>.



Аналогично синтезированы 2-β-*D*-рибофуранозил-4-, 5- и 6-нитроиндазолы<sup>166</sup> и -3-цианоиндазол<sup>167</sup>. В последнем случае выход нуклеозида составляет 23%. В кипящем бензоле в присутствии HgBr<sub>2</sub>/HgO выход достигает 85%<sup>167</sup>.

#### 4. Нуклеозиды пиразола, имидазола, бензимидазола и имидазо[4,5-с]пиридина

При сплавлении в вакууме 1-триметилсилилбензимидазола с различными *O*-ацилгалогенозами образуется смесь α- и β-аномеров соответствующих N<sub>1</sub>-нуклеозидов<sup>168–173</sup>. Соотношение аномеров в смеси, полученной из 1-триметилсилилбензимидазола и 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-α-*D*-галактопиранозилбромидом составляет 43:57<sup>168</sup>, а в случае глюкопиранозилпроизводного — 56,5:43,5<sup>168</sup>.

При конденсации 1-триметилсилил-2-хлорбензимидазола с 2,3,5-три-*O*-ацетил-*D*-рибофуранозилбромидом при 110° в присутствии NaI получен 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)-2-хлорбензимидазол с выходом 69%<sup>174</sup>. Аналогично реагируют 1-триметилсилил-2-хлор-5,6-диметилбензимидазол<sup>175</sup>, 1-триметилсилил-2-триметилсилилтиобензимидазол<sup>174</sup> и 1-триметилсилил-4,6-дихлоримидазо[4,5-с]пиридин<sup>176</sup>. Соотношение α- и β-аномеров при получении 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-α,β-*D*-рибофуранозил)-4-(3,3-диметил-1-триазено)-5-карбаонимидазола составляет 65:35<sup>177</sup>. В случае аналогичного производного пиразола выделен только 1-β-рибозид<sup>178</sup>.

1-Метил-2-триметилсилилимидазол реагирует с 1,2:3,4-ди-*O*-изопропилиден-1,6-диальдегидо-α-*D*-галакто-1,5-пиранозидом подобно триметил(2-пиридил)силану с образованием соответствующего С-нуклеозида<sup>162, 179</sup>.

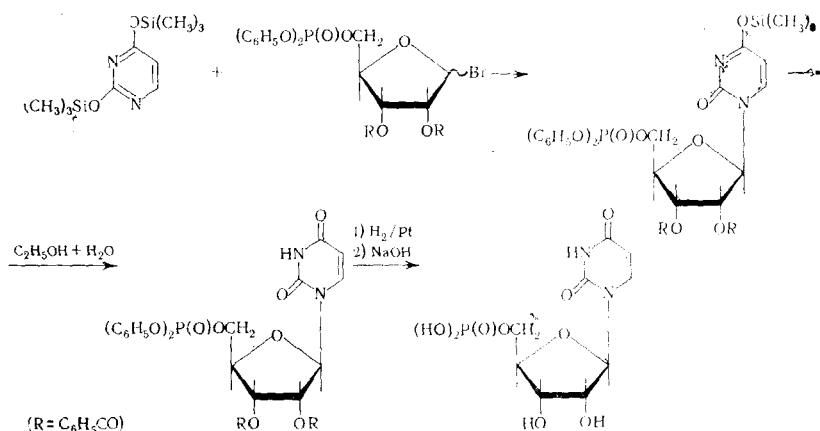
#### 5. Нуклеозиды триазола и бензотриазола

Силильный метод успешно применяется и для получения 1-(β-*D*-рибофуранозил)уразола<sup>180</sup>, его 2- и 4-метилпроизводных<sup>180</sup>, 1-(β-*D*-2-дезоксирибофуранозил)уразола<sup>180</sup>, метиловых эфиров 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-рибофуранозил)-1,2,4-триазол-3 и -5-карбоновых кислот<sup>181, 182</sup> и N<sub>1</sub>-нуклеозидов бензотриазола<sup>170, 174, 183, 184</sup>.

## VI. СИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ

Наиболее распространенным способом получения нуклеотидов является фосфорилирование защищенного нуклеозида. Значительно меньше исследованы возможности прямой конденсации фосфорилированных сахаров с производными пиримидиновых или пуриновых оснований<sup>185, 186</sup>. Весьма удобным для этой цели оказался силильный метод.

При нагревании 2,4-бис(триметилсилил)урацила с 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом при 100—110° в течение 30 мин. образуется 1-(5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил- $\alpha$ -*D*-рибофуранозил)урацил с выходом 38% и его  $\beta$ -аномер с выходом 11%<sup>11, 13, 15</sup>; последний после обработки водным этанолом каталитическим дефенилированием и последующим дезацилированием был превращен в 5'-фосфат уридина<sup>11</sup>:



В аналогичных условиях 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*L*-рибофуранозилбромид дает  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры с выходами 34,5 и 18%, соответственно<sup>16</sup>. Выход 1-[6-бис(*p*-нитрофенил)-фосфорил-2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -*D*-глюкопиранозил]урацила в подобной реакции составляет 18,5%<sup>11</sup>, 1-(5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-4-этилурацила — 35%<sup>11</sup>,  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров 5'-фосфата *L*-рибофуранозилтимина — 34,3 и 17%<sup>16</sup>.

При нагревании 2,4-бис(триметилсилил)тимина с 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом при 100—110° получен  $\alpha$ -аномер с выходом 26%<sup>13</sup>. Если эту же реакцию проводить в вакууме (80—100 мм рт. ст.), то образуется  $\beta$ -аномер с выходом 48%<sup>15</sup>. В присутствии HgBr<sub>2</sub> реакцию можно проводить в бензоле при комнатной температуре. При этом выход  $\beta$ -аномера через 3 часа достигает 92%<sup>32</sup>. В присутствии HgBr<sub>2</sub> с высоким выходом получен и 1-(5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил- $\beta$ -*D*-рибофуранозил)-4-ацетилцитозин<sup>32</sup>, тогда как сплавление реагентов приводит к смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров в соотношении 68:32<sup>16, 187</sup>.

Сплавлением 6-бензоил-6,9-бис(триметилсилил)аденина с 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*D*-рибофуранозилбромидом получен 6-бензоил-9-(5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*D*-рибофуранозил)аденин с выходом 37,6%<sup>14, 15, 187, 188</sup> и соотношением  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеров 43:57<sup>188</sup>. Проведение реакции в бензоле при комнатной температуре в присутствии HgCl<sub>2</sub> увеличивает выход  $\beta$ -нуклеотида до 67%, но при этом образуется смесь 9- и 7-изомеров в соотношении 58:42<sup>32</sup>.



Конденсация 6,9-бис(триметилсилил)гипоксантина и триметилсилил-теофиллина с 5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-*D*-рибофуранозил-бромидом при 100—110° приводит к образованию 9-(5-дифенилфосфорил-2,3-ди-О-бензоил-β-*D*-рибофуранозил)гипоксантина с выходом 59,2% и 7-β-нуклеотида теофиллина с выходом 73%<sup>11, 15</sup>.

### Дополнение

За последнее время (с мая по октябрь 1973 г.) появилась серия работ по синтезу нуклеозидов и их аналогов с использованием триметилсилильных производных гетероциклических оснований, что свидетельствует о растущей популярности триметилсилильного метода синтеза.

Так, например, этим методом были вновь получены 5-изопропил- и 5-трет-бутил-2,3,5-три-О-бензоилуридин (анти-конформации)<sup>189</sup>, а также 1,2-дигидро-1-(2-дезоксиг-3,5-ди-О-*p*-хлорбензоил-α,β-*D*-эритро-пентофуранозил)-2-оксопирозин-4-оксид<sup>190</sup>, который является аналогом дезоксиуридина. Конденсация 2,4-бис-(триметилсилил)урацила<sup>191</sup> и 2,4-бис(триметилсилил)-5-триметилсилоксиурацила<sup>192</sup> с 2-хлортетрагидрофураном, а также с 2-хлортетрагидропираном привела к образованию соответствующих N<sub>1</sub>-фуранидил- и N<sub>1</sub>-пиранидилпроизводных.

Синтез 5-окси-1-(β-*D*-рибофуранозил)-2-пиримидона<sup>193</sup>, 3-карбметокси-, 3-циано- и ряда других 3-замещенных 1-(β-*D*-рибофуранозил)-1,2,4-триазолов<sup>194</sup> также был успешно осуществлен через силильные производные оснований. Были проведены работы по конденсации триметилсилильных производных тимина с ациклическими сахарами<sup>195</sup> и ряда триметилсилиллазамещенных урацила, 6-азаурацила и их 2-тиопроизводных с олигосахаридами<sup>196</sup>.

Силильным методом были получены нуклеозидные аналоги, содержащие в качестве агликона различные конденсированные системы: 3-(α,β-*D*-галактопиранозил)-2-метил-7-нитроимидазо[4,5-с]пиридин<sup>197</sup>, 1-(β-*D*-глюкопиранозил)-2-метил-6-бром-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин<sup>198</sup> и 1-(β-*D*-галактопиранозил)-6-бром-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин<sup>198</sup>, 5,6-диметил-1-(β-*D*-рибофуранозил)имидазо[4,5-б]пиразин<sup>199</sup>, 2-β-*D*-(2,3,5-три-О-бензоилрибофуранозил)- и 2-β-*D*-(2,3,4,6-тетра-О-ацетилглюкопиранозил)меркапто-4-окси-5,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин<sup>200</sup>, 2-этил-6-(β-*D*-рибофуранозил)оксазол[5,4-д]пиримидин-7<sup>201</sup>.

Более подробно изучено получение нуклеозидов птеридина из триметилсилильных производных различных окси- и аминоптеридинов<sup>202—204</sup>.

Использование триметилсилильного метода для получения пиримидиновых нуклеозидов вкратце рассмотрено также в недавнем появившемся обзоре, посвященном методам синтеза пиримидиновых нуклеозидов<sup>205</sup>.

### ЛИТЕРАТУРА

1. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, Chem. Pharm. Bull., **11**, 1470 (1963).
2. L. Birkofer, A. Ritter, H. P. Kuhlthau, Angew. Chem., **75**, 209 (1963).
3. G. E. Hilbert, T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **52**, 4489 (1930).
4. Э. Лукевич, Кандид. диссерт., ИОС АН ЛатвССР, Рига, 1965.
5. B. Shimizu, Ann. Sankyo Res. Lab., **19**, 1 (1967). С. А., **68**, 96054y (1968).
6. W. W. Zorbach, Synthesis, **1970**, 329.
7. C. A. Dekker, L. Goodman, в кн.: The Carbohydrates, v. 2A, N. Y., London, 1970, стр. 1.
8. A. E. Pierce, Silylation of Organic Compounds, Pierce Chem. Comp., Rockford, 1968.
9. L. B. Townsend, G. R. Revankar, Chem. Revs., **70**, 389 (1970).
10. T. Nishimura, I. Iwai, Chem. Pharm. Bull., **12**, 352 (1964).
11. B. Shimizu, M. Asai, T. Nishimura, Там же, **13**, 230 (1965).
12. T. Nishimura, B. Shimizu, Там же, **13**, 803 (1965).
13. T. Nishimura, B. Shimizu, M. Futai, Biochim. biophys. acta, **129**, 654 (1966).
14. Sankyo Co. Ltd., Голл. заяв. 6510323 (1966), С. А., **65**, 10652f (1966).
15. B. Shimizu, M. Asai, T. Nishimura, Chem. Pharm. Bull., **15**, 1847 (1967).
16. B. Shimizu, A. Saito, T. Nishimura, M. Miyaki, Там же, **15**, 2011 (1967).
17. I. Iwai, T. Nishimura, B. Shimizu, в кн.: Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, v. 1, N. Y., 1968, стр. 388.
18. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, Тр. 1-го Моск. мед. ин-та, **61**, 276 (1968).
19. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, ДАН, **181**, 619 (1968).
20. R. L. Whistler, L. W. Doner, U. G. Nayak, J. Org. Chem., **36**, 108 (1971).

21. K. Golankiewicz, L. Strekowski, *Roczn. Chem.*, **45**, 3 (1971).
22. T. Hashizume, S. Higa, Y. Sasaki, H. Yamazaki, H. Iwamura, H. Matsuda, *Agr. Biol. Chem.*, **30**, 319 (1966).
23. Sankyo Co., Ltd., Бельг. пат. 639885 (1964), С. А., **62**, 16364 (1965).
24. E. Wittenburg, *Ztschr. Chem.*, **4**, 303 (1964).
25. E. Wittenburg, *Angew. Chem.*, **77**, 1043 (1965).
26. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **101**, 2132 (1968).
27. З. А. Мартиросян, В. И. Гунар, С. И. Завьялов, *Изв. АН СССР. сер. хим.*, **1970**, 1841.
28. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1471 (1964).
29. Y. Sasaki, T. Hashizume, *Anal. Biochem.*, **16**, 1 (1966).
30. T. T. Sakai, A. L. Pagollotti, D. V. Santi, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 849 (1968).
31. C. W. Gehrke, C. D. Ruyle, *J. Chromatogr.*, **38**, 473 (1968).
32. B. Shimizu, A. Saito, *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 119 (1969).
33. H. P. Albrecht, G. H. Jones, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5511 (1970).
34. E. White, V. P. M. Krueger, J. A. McCloskey, *J. Org. Chem.*, **37**, 430 (1972).
35. C. W. Gehrke, D. L. Stalling, C. D. Ruyle, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **28**, 869 (1967).
36. W. J. A. Van den Heuvel, J. L. Smith, P. Haug, J. L. Beck, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 451 (1972).
37. M. P. Kotick, C. Szantay, T. J. Bardos, *J. Org. Chem.*, **34**, 3806 (1969).
38. E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **99**, 2380 (1966).
39. E. Wittenburg, *Ztschr. Chem.*, **7**, 13 (1967).
40. E. Wittenburg, G. Etzold, P. Langen, *Chem. Ber.*, **101**, 494 (1968).
41. E. Wittenburg, Там же, **101**, 1095 (1968).
42. E. Wittenburg, Там же, **101**, 1614 (1968).
43. M. L. Wolfrom, M. W. Winkley, *J. Org. Chem.*, **33**, 4227 (1968).
44. J. A. Montgomery, K. Hewson, *J. Heterocycl. Chem.*, **2**, 313 (1965).
45. G. L. Bubbar, V. S. Gupta, *Canad. J. Chem.*, **48**, 3147 (1970).
46. T. J. Bardos, M. P. Kotick, C. Szantay, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1759.
47. L. Pichat, G. Chatelain, *Bull. soc. chim. France*, **1970**, 1833.
48. L. Pichat, J. Deschamps, B. Massé, P. Dufay, Там же, **1971**, 2110.
49. K. J. Ryan, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **31**, 1181 (1966).
50. S. Nesnow, A. M. Mian, T. Oki, D. L. Dexter, C. Heidelberger, *J. Med. Chem.*, **15**, 676 (1972).
51. M. G. Stout, R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 545 (1972).
52. M. P. Mertes, M. T. Shipchandler, Там же, **8**, 133 (1971).
53. Hoffman-La Roche Co., Голл. заяв. 6610360 (1967), С. А., **67**, 91093 (1967).
54. T. Kanai, M. Ichino, A. Hoshi, F. Kanzawa, K. Kuretani, *J. Med. Chem.*, **15**, 1218 (1972).
55. M. P. Mertes, M. T. Shipchandler, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 751 (1970).
56. E. H. Hamamura, K. Sato, J. G. Moffat, *J. Med. Chem.*, **15**, 1061 (1972).
57. E. Wittenburg, *Coll.*, **36**, 246 (1971).
58. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **33**, 2822 (1968).
59. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 791.
60. M. W. Winkley, Там же, **1970**, 1365.
61. R. S. Klein, J. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **37**, 4381 (1972).
62. V. S. Gupta, G. L. Bubbar, *Canad. J. Chem.*, **49**, 719 (1971).
63. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **35**, 491 (1970).
64. W. Giessler, *Dissertation*, Köln, 1963.
65. H. Vorbrüggen, P. Strehlke, G. Schulz, *Angew. Chem.*, **81**, 997 (1969).
66. H. Vorbrüggen, P. Strehlke (Schering A.-G.), Южноафр. пат. 6906210 (1969); С. А., **73**, 110084v (1970).
67. H. Vorbrüggen, P. Strehlke (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1955402 (1971); С. А., **75**, 36575d (1971).
68. H. Vorbrüggen, P. Strehlke, *Angew. Chem.*, **81**, 998 (1969).
69. H. Vorbrüggen, P. Strehlke (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1959523 (1971); С. А., **75**, 88909k (1971).
70. D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1461 (1972).
71. M. W. Winkley, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **34**, 431 (1969).
72. G. L. Tong, W. W. Lee, L. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 226 (1966).
73. G. J. Durr, J. F. Keiser, P. A. Ierardi, Там же, **4**, 291 (1967).
74. C. Cristescu, *Rev. Roum. Chim.*, **13**, 365 (1968).
75. U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.*, **82**, 449 (1970).
76. H. Vorbrüggen, K. H. Kolb, U. Niedballa, P. Strehlke (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1955695 (1971); С. А., **75**, 49513g (1971).

77. T. Y. Shen, W. V. Ruyle, R. L. Bugianesi, J. Heterocycl. Chem., **2**, 495 (1965).
78. A. Dipple, C. Heidelberger, J. Med. Chem., **9**, 715 (1966).
79. M. Prystaš, F. Šorm, Coll., **34**, 1104 (1969).
80. G. J. Durr, S. Hammond, J. Heterocycl. Chem., **7**, 743 (1970).
81. B. Shimizu, F. Shimizu, Chem. Pharm. Bull., **18**, 1060 (1970).
82. D. H. Warnock, K. A. Watanabe, J. J. Fox, Carbohydr. Res., **18**, 127 (1970).
83. S. David, A. Lubineau, C. r., **275C**, 331 (1972).
84. L. Birkofer, H. P. Kuhlthau, A. Ritter, Chem. Ber., **93**, 2810 (1960).
85. L. Birkofer, A. Ritter, Angew. Chem. Internat. Ed., **4**, 417 (1965).
86. L. Birkofer, A. Ritter, H. P. Kuhlthau, Chem. Ber., **97**, 934 (1964).
87. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, Tetrahedron Letters, **1970**, 3571.
88. A. Piskala, F. Šorm, пат. ФРГ, 1935028 (1970); С. А., **73**, 45793j (1970).
89. H. Vorbrüggen, U. Niedballa (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 2032424 (1972); С. А., **76**, 113492z (1972).
90. T. Nishimura, B. Shimizu, Agr. Biol. Chem., **28**, 224 (1964).
91. См. <sup>17</sup>, стр. 135.
92. C. G. Tindall, R. K. Robins, R. L. Tolman, W. Hutzenlaub, J. Org. Chem., **37**, 3985 (1972).
93. L. Birkofer, A. Ritter, Angew. Chem., **71**, 372 (1959).
94. L. Birkofer, A. Ritter, Там же, **77**, 414 (1965).
95. T. Nishimura, I. Iwai, Chem. Pharm. Bull., **12**, 357 (1964).
96. З. С. Дубинкина, Э. М. Казьмина, Б. Н. Степаненко, ДАН, **204**, 35z (1972).
97. M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, Carbohydr. Res., **20**, 391 (1971).
98. T. Kondo, T. Goto, Agr. Biol. Chem., **35**, 625 (1971).
99. D. Horton, S. S. Kokrady, Carbohydrate Res., **24**, 333 (1972).
100. H. Yanagisawa, O. M. Kinoshita, S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **44**, 3399 (1971).
101. С. А. Гиллер, М. Ю. Лидак, Р. А. Жук, А. Э. Берзиня, К. Я. Пец, И. Н. Гецова, Э. И. Брук, ХГС, **1969**, 375.
102. Д. Я. Сникер, Р. А. Жук, Э. И. Станкевич, Г. Я. Дубур, С. А. Гиллер, Там же, **1969**, 170.
103. С. А. Гиллер, Р. А. Жук, в сб. 7-ой Междунар. симп. по химии природных соединений, Тезисы докладов, «Зинатне», Рига, 1970, стр. 281.
104. A. F. Wu, E. Chargaff, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **63**, 1222 (1969).
105. B. Shimizu, M. Miyagi (Sankyo Co., Ltd.), Японск. пат. 21872 (1971); С. А., **75**, 77229 n (1971).
106. H. Hřebaběcký, J. Farkaš, F. Šorm, Coll., **37**, 2059 (1972).
107. T. Ogawa, M. Yasui, M. Matsui, Agr. Biol. Chem., **36**, 913 (1972).
108. T. Kondo, H. Nakai, T. Goto, Там же, **35**, 1990 (1971).
109. T. Kondo, H. Nakai, T. Goto, Tetrahedron Letters, **1972**, 1881.
110. J. J. Fox, N. Yung, J. Davoll, G. B. Brown, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2117 (1956).
111. D. W. Visser, I. Goodman, K. Dittmer, Там же, **70**, 1926 (1948).
112. J. Farkaš, L. Kaplan, J. J. Fox, J. Org. Chem., **29**, 1469 (1964).
113. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, P. J. Conigliaro, Carbohydr. Res., **20**, 375 (1971).
114. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, J. Org. Chem., **32**, 2757 (1967).
115. M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, H. B. Bhat, Carbohydr. Res., **20**, 383 (1971).
116. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, P. McWain, см. 17, стр. 323.
117. M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, Carbohydr. Res., **20**, 369 (1971).
118. J. J. K. Novak, J. Šmejkal, F. Šorm, Coll., **36**, 3670 (1971).
119. G. Kowollik, G. Demirov, M. Schütt, P. Langen, Ztschr. Chem., **12**, 106 (1972).
120. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, см. <sup>103</sup>, стр. 232.
121. E. Wittenburg, в сб. The 21st Internat. Congress IUPAC, Chemistry of Nucleic Acid Components, Abstracts of Papers, Prague, 1967, № 18.
122. G. L. Szekeres, T. J. Bardos, J. Med. Chem., **13**, 708 (1970).
123. Фторафур, Издание проспекта ИОС АН Латв.ССР, Рига, 1972.
124. J. J. Fox, I. Wempen, Adv. Carbohydr. Chem., **14**, 335 (1959).
125. M. Prystaš, F. Šorm, Coll., **34**, 2316 (1969).
126. J. A. Wright, D. P. Wilson, J. J. Fox, J. Med. Chem., **13**, 269 (1970).
127. K. A. Watanabe, I. M. Wempen, J. J. Fox, Carbohydr. Res., **21**, 148 (1972).
128. U. Niedballa, H. Vorbrüggen (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1919307 (1971); С. А., **74**, 88267d (1971).
129. M. Prystaš, Coll., **33**, 1813 (1968).
130. R. H. Hall, J. Am. Chem. Soc., **80**, 1145 (1958).
131. J. Gut, Adv. Heterocycl. Chem., **1**, 204 (1963).

132. T. Nishimura, *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 436 (1972).
133. U. Niedballa, H. Vorbrüggen (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1943428 (1971); C. A., **74**, 100361g (1971).
134. H. Vorbrüggen, U. Niedballa (Schering A.-G.), южноафр. пат. 2114 (1970); C. A., **75**, 20912a (1971).
135. H. Vorbrüggen, U. Niedballa, *Angew. Chem.*, **83**, 729 (1971).
136. M. Bobek, J. Farkaš, F. Šorm, *Coll.*, **32**, 3581 (1967).
137. M. Bobek, J. Farkaš, F. Šorm, 21st Internat. Congress IUPAC, Chemistry of Nucleic Acid Components, Abstracts of Papers, Prague, 1967, N-20.
138. T. Y. Shen, W. V. Ruyle, R. L. Bugianesi, в кн. см. 17, стр. 355.
139. P. Fuchs, F. W. Garn, K. H. Kolb, H. Vorbrüggen (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 1937073 (1971); C. A., **74**, 100362r (1971).
140. H. Vorbrüggen, U. Niedballa (Schering A.-G.), ФРГ заяв. 2012888 (1971); C. A., **75**, 14862p (1971).
141. K. J. Ryan, E. M. Acton, L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **36**, 2646 (1971).
142. W. W. Lee, A. P. Martinez, L. Goodman, D. W. Henry, Там же, **37**, 2923 (1972).
143. M. J. Covill, H. G. Garg, T. L. V. Ulbricht, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1033.
144. R. L. Tolman, G. L. Tolman, R. K. Robins, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 799 (1970).
145. G. R. Revankar, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2440.
146. W. Hutzenlaub, R. L. Tolman, R. K. Robins, *J. Med. Chem.*, **15**, 879 (1972).
147. C. L. Schmidt, W. J. Rusho, L. B. Townsend, *Chem. Commun.*, **1971**, 1515.
148. C. W. Smith, R. W. Sidwell, R. K. Robins, R. L. Tolman, *J. Med. Chem.*, **15**, 883 (1972).
149. M. W. Winkley, G. F. Judd, R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 237 (1971).
150. M. G. Stout, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **33**, 1219 (1968).
151. M. G. Stout, R. K. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 89 (1969).
152. B. H. Rizkalla, A. D. Broom, M. G. Stout, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **37**, 3975 (1972).
153. B. H. Rizkalla, A. D. Broom, Там же, **37**, 3980 (1972).
154. W. Pfeleiderer, D. Autenrieth, M. Schraner, *Angew. Chem.*, **83**, 971 (1971).
155. H. Schmid, M. Schraner, W. Pfeleiderer, Там же, **83**, 972 (1971).
156. M. Ott, W. Pfeleiderer, Там же, **83**, 974 (1971).
157. G. Ritzmann, K. Harzer, W. Pfeleiderer, Там же, **83**, 975 (1971).
158. M. J. Robins, B. L. Currie, *Chem. Commun.*, **1968**, 1547.
159. B. L. Currie, *Diss. Abstr.*, **30B**, 5425 (1970).
160. B. L. Currie, R. K. Robins, M. J. Robins, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 323 (1970).
161. B. L. Currie, M. J. Robins, R. K. Robins, Там же, **8**, 221 (1971).
162. T. Ogawa, M. Yasui, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1443 (1972).
163. Л. Я. Авота, И. В. Туровский, С. А. Гиллер, ХГС, **1973**, 1545.
164. M. Bobek, A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **15**, 164 (1972).
165. W. Pfeleiderer, M. Schraner, *Chem. Ber.*, **104**, 1915 (1971).
166. G. R. Revankar, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 117 (1970).
167. G. R. Revankar, L. B. Townsend, Там же, **5**, 1329 (1968).
168. H. Bräuniger, A. Koine, *Arch. Pharm.*, **296**, 668 (1963).
169. H. Bräuniger, A. Koine, Там же, **298**, 641 (1965).
170. H. Bräuniger, A. Koine, Там же, **298**, 644 (1965).
171. H. Bräuniger, A. Koine, Там же, **298**, 708 (1965).
172. H. Bräuniger, A. Koine, Там же, **298**, 712 (1965).
173. T. Nishimura, *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 441 (1972).
174. G. R. Revankar, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 477 (1968).
175. G. R. Revankar, L. B. Townsend, Там же, **5**, 615 (1968).
176. J. A. May, L. B. Townsend, *Chem. Commun.*, **1973**, 64.
177. R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Org. Chem.*, **36**, 1594 (1971).
178. R. A. Earl, R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2672.
179. T. Ogawa, M. Yasui, M. Matsui, *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1445 (1972).
180. J. T. Witkowski, R. K. Robins, *J. Org. Chem.*, **35**, 2635 (1970).
181. J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell, Abstr. 163rd Nat. Meeting Amer. Chem. Soc., Boston, **1972**, MEDI 19.
182. J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell, L. N. Simon, *J. Med. Chem.*, **15**, 1150 (1972).
183. H. Bräuniger, A. Koine, *Arch. Pharm.*, **296**, 665 (1963).
184. G. R. Revankar, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 785 (1968).
185. T. Ukita, H. Hayatsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1879 (1962).

186. M. Matsui, A. Nobuhara, *Agr. Biol. Chem.*, **27**, 650 (1963).
187. T. Nishimura, B. Shimizu, I. Iwai, см. 121, № 23.
188. B. Shimizu, T. Nishimura, M. Ikehara, *Agr. Biol. Chem.*, **31**, 637 (1967).
189. M. Draminski, B. Fisher, *Roczn. Chem.*, **47**, 1205 (1973).
190. P. T. Berkowitz, T. J. Bardos, A. Bloch, *J. Med. Chem.*, **16**, 183 (1973).
191. R. A. Earl, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1141 (1972).
192. R. Brossmer, V. Eschenfelder, *Lieb. Ann.*, **762**, 160 (1972).
193. R. Wightman, A. Holy, *Coll.*, **38**, 1381 (1973).
194. J. T. Witkowski, R. Robins, *ФРГ заяв.* 2220246 (1972); *C. A.*, **78**, 84766a (1973).
195. M. L. Wolfrom, H. B. Bhat, P. McWain, D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **23**, 289 (1972).
196. H. Vorbrüggen, U. Niedballa (Schering A.-G.), *ФРГ заяв.* 2108808 (1972); *C. A.*, **77**, 152519d (1972).
197. Н. С. Мирошниченко, И. Г. Рябоконь, А. В. Стеценко, *Укр. хим. ж.*, **39**, 350 (1973).
198. Н. С. Мирошниченко, И. О. Шкретий, А. В. Стеценко, *Там же*, **39**, 277 (1973).
199. R. P. Panzica, L. B. Townsend, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 244.
200. В. С. Мартынов, М. Н. Преображенская, *ЖОрХ*, **9**, 1980 (1973).
201. V. D. Patil, D. S. Wise, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 277 (1973).
202. W. Pfeleiderer, D. Autenrieth, M. Schraner, *Chem. Ber.*, **106**, 317 (1973).
203. G. Ritzmann, W. Pfeleiderer, *Там же*, **106**, 1401 (1973).
204. H. Schmid, M. Schraner, W. Pfeleiderer, *Там же*, **106**, 1952 (1973).
205. Б. Н. Степаненко, Э. М. Казьмина, Э. С. Дубинкина, *Усп. химии*, **42**, 1121 (1973).

Лабор. химии элементоорганических соединений  
и пестицидов Ин-та органического синтеза  
АН ЛатвССР, Рига.