

Синтез и трансформации нуклеозидов уроновых кислот

В.А.Тимошук

Беларусский государственный университет, Химический факультет
220050 Минск, просп. Ф.Скорины, 4, Беларусь, факс (0172) 20–8272

В обзоре обобщены результаты работ по синтезу и трансформациям нуклеозидов уроновых кислот. Рассмотрены различные пути синтеза нуклеозидов уроновых кислот, включая методы специфического и неспецифического окисления нуклеозидов, гликозилирования и модификации остатка сахара или гетероциклического основания. Библиография — 97 ссылок.

Оглавление

I. Введение	730
II. Каталитическое окисление нуклеозидов в нуклеозиды уроновых кислот	730
III. Окисление нуклеозидов неспецифическими окислителями	732
IV. Гликозилирование уроновыми кислотами пуриновых и пиримидиновых гетероциклов	734
V. Синтез нуклеозидов уроновых кислот путем модификации остатка сахара и гетероциклического основания	740
VI. Трансформации нуклеозидов уроновых кислот	741

I. Введение

Среди большого числа модифицированных нуклеозидов особое место принадлежит нуклеозидам уроновых кислот. Замена первичной гидроксильной группы у нуклеозидов на карбоксильную вызывает заметные изменения в реакционной способности других функциональных групп, что обусловлено как перераспределением электронной плотности в молекуле, так и конформационными факторами. Кроме того, наличие карбоксильной группы расширяет возможности синтезов на основе нуклеозидов.

Интерес к нуклеозидам уроновых кислот обусловлен прежде всего тем, что они являются составной частью многих антибиотиков, обладающих широким спектром биологического действия.¹ Большие надежды возлагаются на производные аденозин-5'-карбоновой кислоты, которые являются агонистами рецепторов аденозина и в перспективе могут найти широкое применение в медицинской практике в качестве гипотензивных, кардиотонических и тромболитических средств.²

Прогресс в синтезе природных антибиотиков, конструировании новых антибиотиков, а также в изучении биологического действия нуклеозидов уроновых кислот разнообразной структуры во многом определяется современными достижениями в разработке методов их получения. Цель настоящего

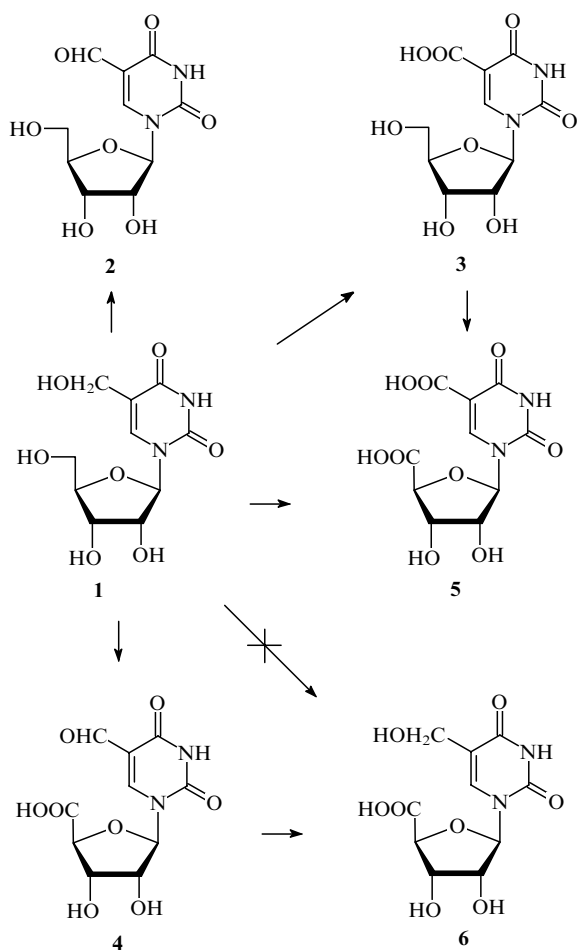
обзора — рассмотрение и систематизация существующих методов синтеза нуклеозидов уроновых кислот и их трансформаций.

II. Каталитическое окисление нуклеозидов в нуклеозиды уроновых кислот

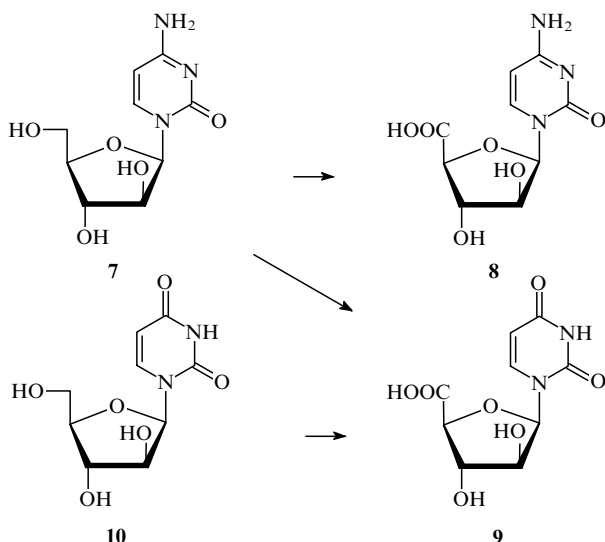
Общий метод синтеза нуклеозидов уроновых кислот, заключающийся в избирательном окислении первичной гидроксильной группы нуклеозида в карбоксильную кислородом над платиновым катализатором, предложен Тоддом с соавт.³ в связи с решением проблемы ступенчатой деструкции полинуклеотидов. Было изучено каталитическое окисление уридина, тимидина, аденозина, гуанозина, 3'-бром-3'-дезоксиз-3-метилтимидина, 3-метилтимидина, тимидин-3'-фосфата и тимидилил-(3'→5')тимидина. Были получены и охарактеризованы соответствующие нуклеозид-5'-карбоновые кислоты. Окисление нуклеозидов в кислоты проводят обычно в слабощелочной среде при температуре 50–60°C барботированием мелкодисперсного кислорода в присутствии платины на угле. При этом весьма существенными факторами являются поддержание заданного pH раствора (~7.5) и высокая скорость перемешивания.

В работе⁴ показано, что при проведении реакции при комнатной температуре в 50%-ной уксусной кислоте из 5-оксиметилуридина (1) образуются три продукта окисления: уридин-5-карбоксальдегид (2), уридин-5-карбоновая кислота (3) и альдегидокислота 4. Окисление нуклеозидов 1 и 3 в присутствии бикарбоната натрия приводит к кислоте 5. Восстановление соединения 4 натрийборгидридом дает нуклеозид 6, который не может быть получен прямым окислением соединения 1.

В.А. Тимошук. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радиационной химии БГУ.
Круг научных интересов: химия углеводов и нуклеозидов, физиологически активные соединения.
Телефон (0172)20–6756

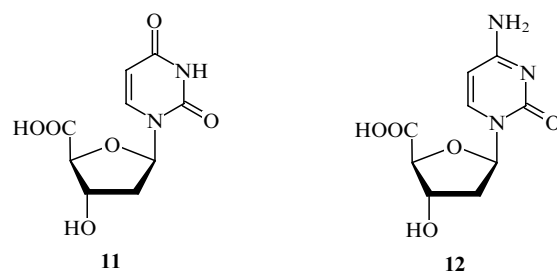


При окислении арабинонуклеозида 7 наряду с кислотой 8 из реакционной среды был выделен ее урацильный аналог 9, получаемый также окислением урацильного нуклеозида 10.



При окислении 5-галогензамещенных 2'-дезоксисуридина и 2'-дезокситидина было отмечено, что скорость реакции увеличивается в ряду $H < Br < I$.

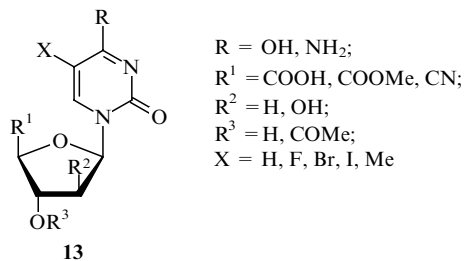
Методом каталитического окисления получены 2'-дезоксисуридин- (11) и 2'-дезокситидин-5'-карбоновые (12) кислоты.



5-Фтор-2'-дезоксисуридин (ФУДР), как известно, обладает противоопухолевым действием. Однако образующийся вследствие его гидролиза фосфорилазой токсичный 5-фторурацил ухудшает терапевтические свойства этого препарата. Предпринимались различные попытки модифицировать ФУДР таким образом, чтобы придать ему устойчивость по отношению к фосфорилазе и одновременно сохранить его способность проникать через клеточные мембраны. Оказалось, что этим требованиям удовлетворяют 5-фтор-2'-дезоксисуридин-5'-карбоновая кислота и ее эфиры. Эти соединения более устойчивы к гидролизу, относительно малотоксичны и проявляют более высокую, чем ФУДР, противоопухолевую активность.⁵ При окислении ФУДР в слабощелочной среде продукты реакции выделить не удалось. Положительные результаты были получены при окислении в слабокислой среде ($pH\ 6.81 \pm 0.2$).

Каталитическим окислением нуклеозидов получена тимидин-5'-карбоновая кислота. Ее нитрилы, амиды и эфиры являются ингибиторами тимидилаткиназы карциномы Уолкера 256 (см.^{6,7}).

Каталитическим окислением урацильных и цитозиновых нуклеозидов получены уронеовые кислоты и их производные общей формулы 13.⁸

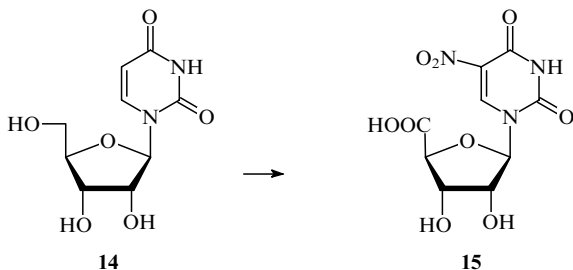


Обнаружено, что урацильные нуклеозиды окисляются с большей скоростью, чем цитозиновые. Легкость окисления зависит от природы заместителя в положении 5 пиримидина и уменьшается в ряду: $H > Me > F > Br > I$. Было получено 35 соединений; 5-Br- и 5-I-урацильные нуклеозиды 2'-дезоксирибуронамидов обладают противовирусным действием.

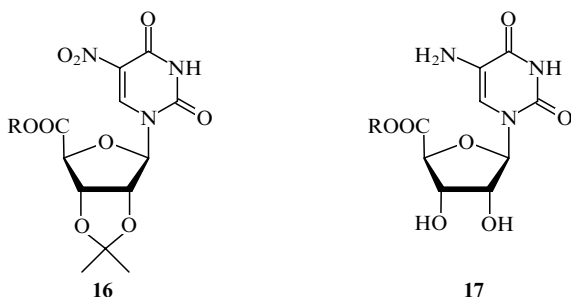
Следует отметить, что метод каталитического окисления нуклеозидов наряду с очевидными достоинствами имеет и недостатки. Так, выходы кислот, полученных по этому методу, как правило, довольно умеренны (20–50%), хотя и достигают иногда 70–80%. Отмечаются значительные отклонения в активности катализаторов, полученных одним и тем же способом, в результате чего наблюдается плохая воспроизводимость результатов. Соединения, содержащие серу и аминогруппы, дезактивируют платиновые катализаторы. Этот метод мало пригоден для получения препаративных количеств нуклеозидов. Существенным недостатком является также дороговизна катализатора. В этой связи заслуживают внимания методы получения нуклеозидов уронеовых кислот, в которых используются окислители неизбирательного действия.

III. Окисление нуклеозидов неспецифическими окислителями

Одним из первых примеров синтеза нуклеозидов уоновых кислот является окисление уридина **14** азотной кислотой в 5-нитроуридин-5'-карбоновую кислоту **15** (см.⁹).

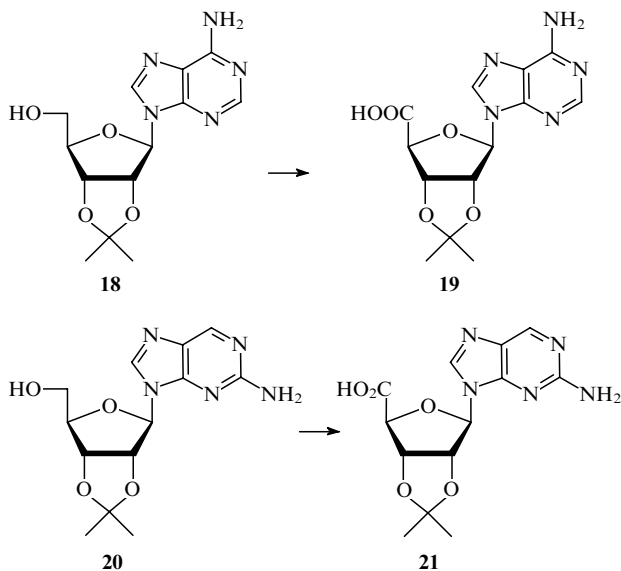


Позже Фокс и соавт.¹⁰, повторив синтез кислоты **15**, подтвердили ее структуру и получили ряд ее производных, в том числе ацетониды эфиров **16** и амин **17**.



При окислении хромовым ангидридом тимидина и 2'-дезоксаденозина с низким выходом (~14%) получены соответствующие кислоты.¹¹ Из-за отсутствия избирательности действия окислителя наряду с первичной гидроксильной группой окислению подвергается и вторичная. Синтезированные при этом кетокислоты чрезвычайно неустойчивы и претерпевают распад с образованием тимина и аденина. С более высоким выходом (28%) 2'-дезоксаденозин-5'-карбоновая кислота была получена окислением 2'-дезоксаденозина перманганатом калия в щелочной среде.¹²

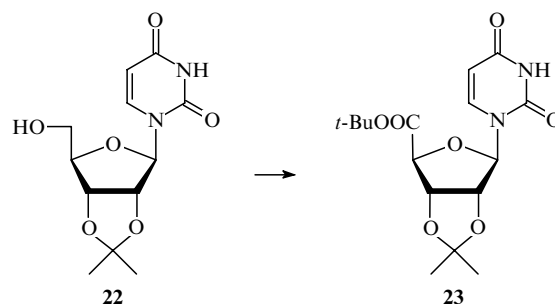
Харпер и Хэмптон¹³ после безуспешной попытки каталитического окисления ацетонида аденозина **18** (выход кислоты 2–5%) провели его окисление хромовым ангидридом в различных растворителях. Во всех случаях реакционные



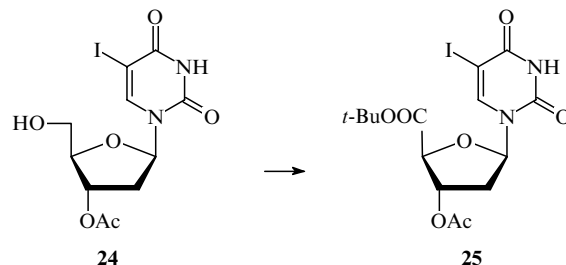
смеси содержали большой набор продуктов окисления. Кислоты **19** и **21** были получены с хорошим выходом окислением нуклеозидов **18** и **20** перманганатом калия.^{14, 15}

При окислении изопропилиденовых производных гуанозина, инозина и уридина перманганатом калия единственным выделенным продуктом реакции была щавелевая кислота. 2',3'-О-Изопропилиденинозин-5'-карбоновая кислота получена с высоким выходом при использовании в качестве окислителя хромового ангидрида в ледяной уксусной кислоте.¹⁶

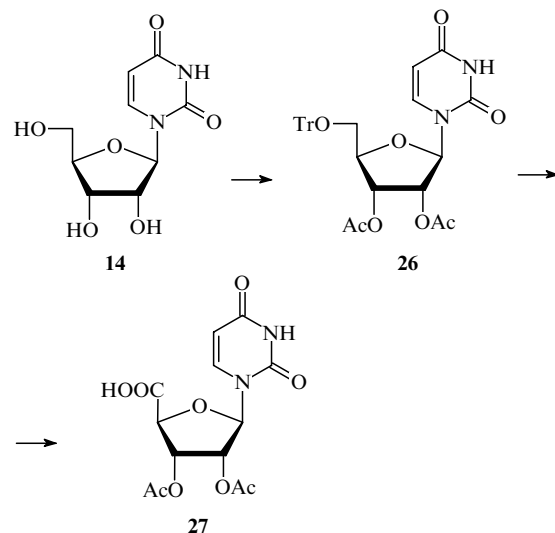
До сих пор не описан метод синтеза гуанозин-5'-карбоновой кислоты. Для получения производных уридин-5'-карбоновой кислоты Кори и Самуэльсоном¹⁷ был разработан необычный, сопряженный с этерификацией вариант окисления 2',3'-О-изопропилиденуридина (**22**). Найдено, что обработка соединения **22** четырьмя эквивалентами дихромата пиридиния в среде хлористого метилена и диметилформида в присутствии уксусного ангидрида и *tert*-бутилового спирта приводит к образованию *tert*-бутилового эфира кислоты **23**.



Из дезоксинуклеозида **24** этим методом был получен эфир кислоты **25**.¹⁸

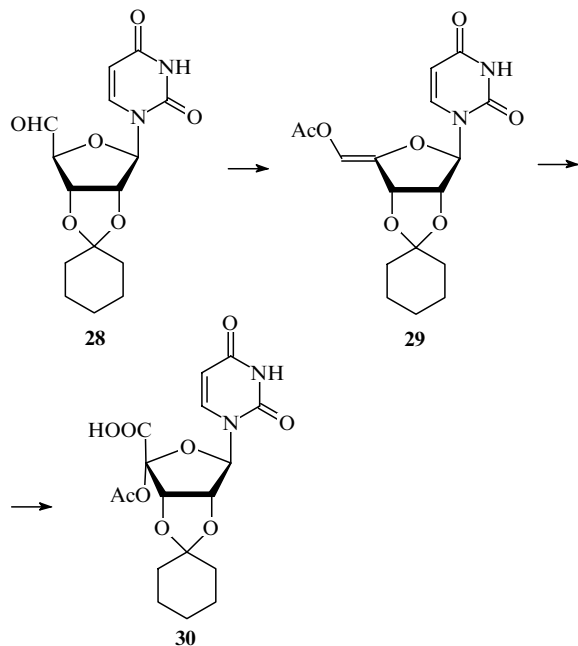


Разработана схема синтеза пиримидиновых нуклеозидов уоновых кислот, включающая обработку уридина **14** в

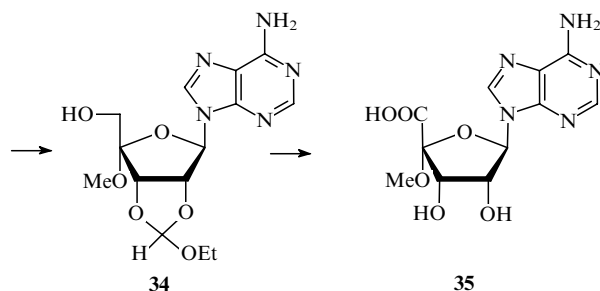
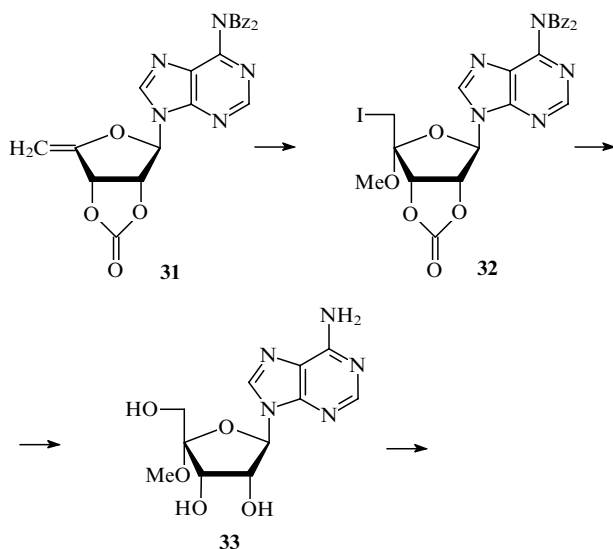


среде пиридина вначале трифенилхлорметаном, затем уксусным ангидридом и последующее окисление образовавшегося полностью защищенного нуклеозида **26** хромовым ангидридом в ацетоне в присутствии 50%-ной серной кислоты (реактив Джонса). Этим способом получен диацетат кислоты **27** с выходом 50%.¹⁹

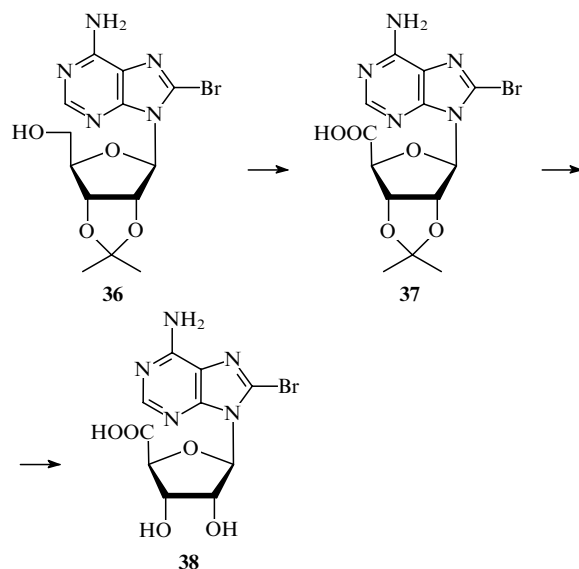
Нуклеозиды с экзоциклической двойной связью являются удобными предшественниками в синтезе 4'-ацетокси- и 4'-метоксипроизводных нуклеозид-5'-карбоновых кислот. При нагревании альдегида **28** с поташом в уксусном ангидриде легко образуется енолацетат **29**, окисление которого *m*-хлорнадбензойной кислотой в хлористом метиле дает 4'-ацетоксикислоту **30**.²⁰



Обработка иодом непредельного нуклеозида **31** приводит к селективному образованию иоддезоксинуклеозида **32**, который в результате гидролиза, бензоилирования, замещения иода на бензоксигруппу и аммонолиза превращается в 4'-метоксиаденозин **33**. Окисление полученного из него этокси-метилиденового производного **34** перманганатом калия, этерификация и удаление защиты приводят к 4'-метоксикислоте **35**.²¹



Производные аденозин-5'-карбоновой кислоты с различными заместителями в положении 8 аденинового остатка представляют интерес как потенциальные агонисты рецепторов аденозина.²² Окислением бромиды **36** перманганатом калия в щелочной среде получена кислота **37**, контролируемый гидролиз которой позволял удалить изопропилиденовую защиту без заметного расщепления *N*-гликозидной связи, которая при наличии объемного заместителя в положении 8 очень чувствительна к действию кислот. Полученные из кислот **37** и **38** эфиры обнаружили способность при обработке их смесью первичных и вторичных аминов образовывать только первичные амиды. При этом вторичные амины с высокой степенью избирательности замещают атомы брома, давая третичные амины.²³



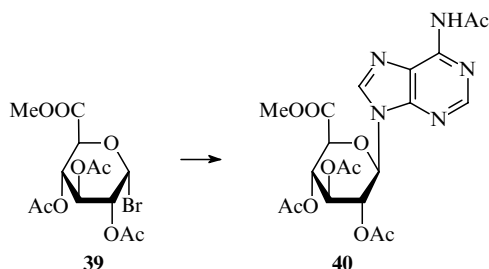
Окисление перманганатом калия ацетонидов 8-аминопроизводных аденозина приводило к полному разрушению пуринового остатка.²²

Как видно из приведенных выше примеров, окисление нуклеозидов неспецифическими окислителями встречается на своем пути трудности, обусловленные как необходимостью предварительной защиты вторичных гидроксильных групп, так и чувствительностью гетероциклов к действию окислителей, что в значительной мере ограничивает возможности этого метода.

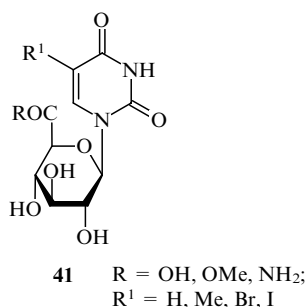
Широкие перспективы для синтеза нуклеозидов уриновых кислот предоставляет метод гликозилирования разнообразных пуриновых и пиримидиновых гетероциклов производными уриновых кислот, для получения которых, в принципе, пригоден весь арсенал окислителей, используемых в органической химии. Гликозилирование гетероциклов производными уриновых кислот имеет свои особенности, связанные с наличием карбоксильной функции, вызывающей заметное перераспределение электронной плотности в молекуле.

IV. Гликозилирование уроновыми кислотами пуриновых и пиримидиновых гетероциклов

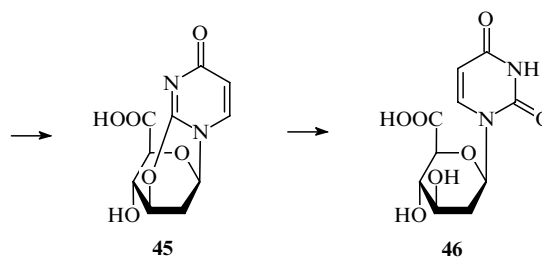
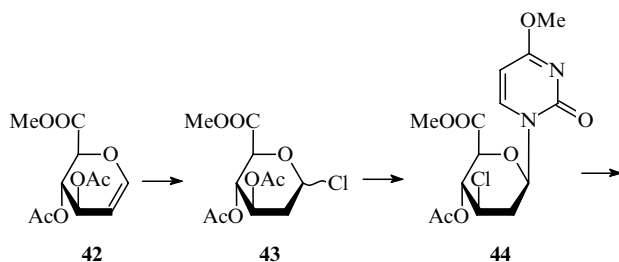
В литературе имеются многочисленные примеры синтеза нуклеозидов путем гликозилирования разнообразных азотсодержащих гетероциклов производными углеводов. Вместе с тем использование производных уроновых кислот в качестве гликозилирующих агентов стало предметом систематического изучения лишь в последние годы. К наиболее ранним попыткам синтеза нуклеозидов уроновых кислот относится конденсация бромида **39** с 6-ацетида-9-хлормеркуриопурином в присутствии карбоната кадмия и целита, приведшая к образованию нуклеозида **40** с выходом 57%.²⁴



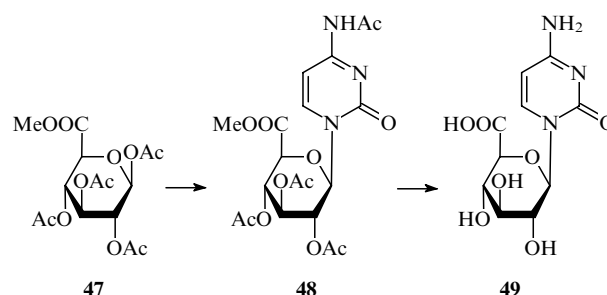
Для синтеза пиримидиновых нуклеозидов D-глюкопиранурановой кислоты был использован метод Хильберта и Джонсона: гликозилирование 2,4-диалкоксипиримидинов бромидом **39** давало с выходом 40–60% соответствующие N-гликозиды, метанолизом, аммонолизом и щелочным гидролизом которых были получены урацильные и тиминовые нуклеозиды D-глюкуроновой кислоты, ее метилового эфира и амида общей формулы **41**.²⁵



Интересная схема синтеза нуклеозидов 2-дезоксипиранурановой кислоты описана в работе²⁶. Полученный присоединением хлористого водорода к гликалю **42** хлорид **43** конденсировали с 2,4-диметоксиурацилом при 90–95°C. Последовательная обработка 3'-хлор-2',3'-дидезокси-β-нуклеозида **44** хлористым водородом в метаноле и щелочью давала циклонуклеозид **45**. Раскрытие ангидроцикла действием щелочи приводило к образованию 2'-дезоксинуклеозида **46**.

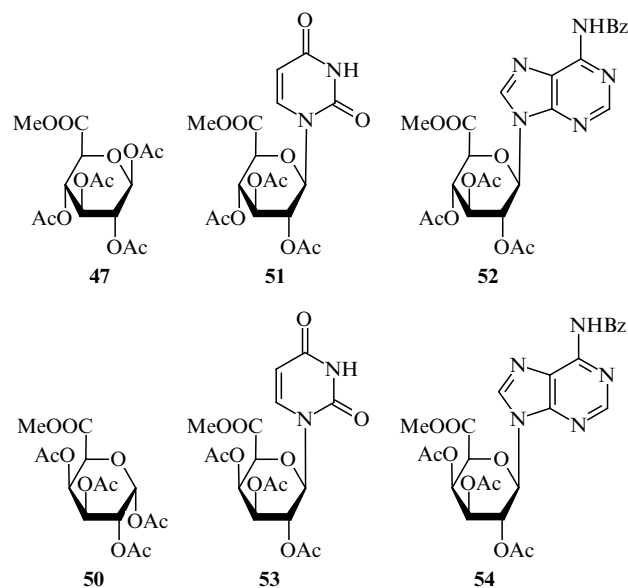


Фокс и соавт.²⁷ синтезировали обнаруженную среди продуктов биосинтеза антибиотика бластицидина S кислоту **49**, представляющую собой цитозиновый нуклеозид D-глюкуроновой кислоты. Гликозилирование силильного производного N(4)-ацетилцитозина ацетатом **47** в присутствии SnCl₄ давало нуклеозид **48** с низким выходом (20%). Щелочным гидролизом последнего была получена искомая кислота **49**.

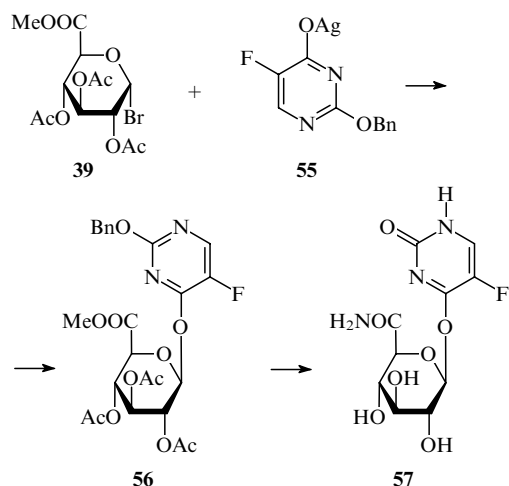


Гликозилирование силильного производного N-бензоилцитозина ацетатом **47** в присутствии 3 эквивалентов SnCl₄ приводило к бензоильному аналогу **48** с выходом 70%.²⁸

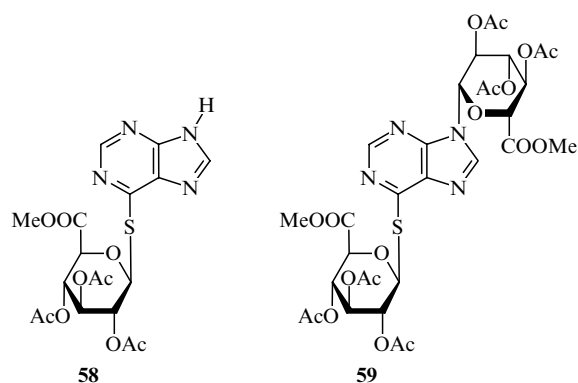
Лихтеналером и соавт.^{29,30} изучена конденсация силильных производных азотсодержащих гетероциклов с перацелированными эфирами уроновых кислот в присутствии кислот Льюиса. Было найдено, что при гликозилировании урацила и N(6)-бензоиладенина ацетатами **47** и **50** соответствующие нуклеозиды **51–54** образуются с хорошим выходом лишь в присутствии 2.6 эквивалентов SnCl₄.



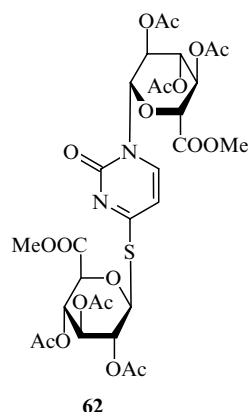
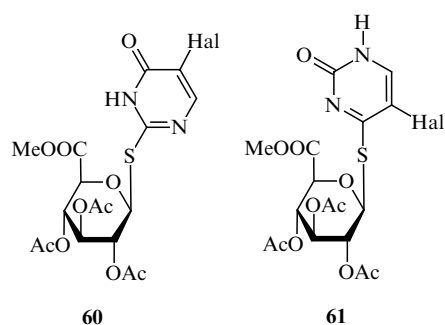
Конденсацией серебряной соли 5-фторурацила **55** с бромидом **39** с последующим удалением защитных группировок нуклеозида **56** был получен O-глюкуронид 5-фторурацила **57**.³¹



При реакции бромида **39** с 6-меркаптопурином в ДМФА с поташом получен *S*-глюкуронид **58**. Взаимодействие бромида **39** с серебряной солью 6-меркаптопурина, а также перегликозилирование *S*-глюкуронида **58** в присутствии HgBr_2 приводило к образованию *N*(9),*S*-бисглюкуронида **59**.^{32,33}

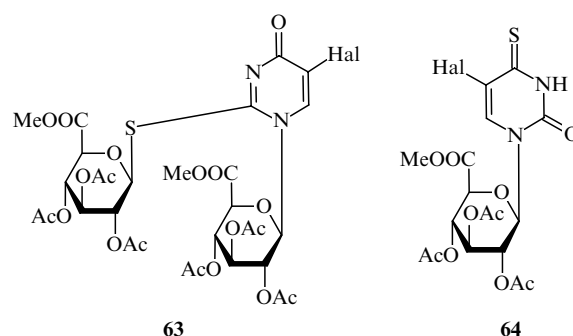


Разработаны методы синтеза *S*-глюкуронидов 2- и 4-тиоурацилов, содержащих галогены в положении 5 пириимидина.³⁴ Наилучшим способом их получения оказалось гликозилирование тиоурацилов ацетатом **47** в среде ацетонитрила в присутствии 3.3 эквивалентов SnCl_4 . Наряду с *S*-моноглюкуронидами **60** и **61** найдено небольшое количество *N*(1),*S*-бисглюкуронида **62**, который образуется, вероятно, в результате реакции трансгликозилирования *S*-глюкуронидов.



Галогенированием *S*-глюкуронидов получены соответствующие 5-галогенпроизводные, при этом показано, что 4-тиоурацилглюкурониды галогенируются хуже, чем 2-тиоурацилглюкурониды. Фторирование 4-тиоурацилглюкуронида приводило к расщеплению *S*-гликозидной связи.

В работе³⁵ изучены превращения *S*-глюкуронидов 2- и 4-тиоурацилов и их 5-галогенпроизводных под действием кислот Льюиса. Кипячение *S*-глюкуронидов 2-тиоурацила и его 5-галогенпроизводных **60** в бензоле в присутствии HgBr_2 приводило в результате реакции трансгликозилирования к *N*(1),*S*-бисглюкуронидам **63**, в то время как *S*-глюкурониды 5-галогенпроизводных 4-тиоурацила давали преимущественно *N*(1),*S*-бисглюкурониды **62** и незначительные количества *N*(1)-глюкуронидов **64** за счет *S*→*N*-перегликозилирования нуклеозида **61**.

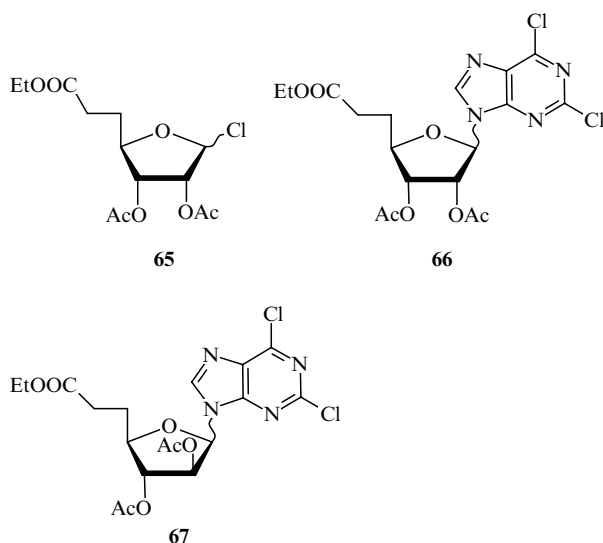


Авторами работы³⁶ рассмотрены подходы к синтезу глюкуронидов 2- и 4-окси-, а также 2- и 4-меркаптопириимидинов.

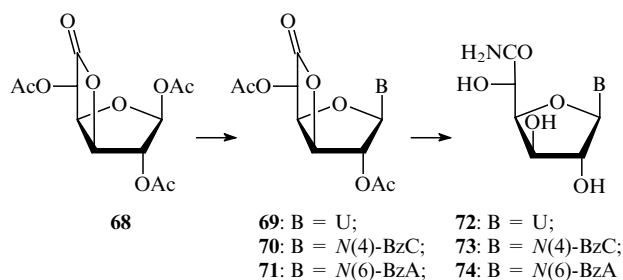
Изучено гликозилирование 5-галогенурацилов ($\text{Hal} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) бромидом **39** и ацетатом **47**.³⁷ Взаимодействие бромида с силильными производными 5-галогенурацилов в бензоле в присутствии HgBr_2 и $\text{Hg}(\text{CN})_2$ приводило к соответствующим *N*(1)-нуклеозидам, при этом было обнаружено образование небольших количеств *N*(1),*N*(3)-бисглюкуронидов. Отмечено увеличение выхода *N*(1)-нуклеозидов при переходе от урацила к 5-иодурацилу. Этот факт авторы работы связывают с уменьшающейся электроотрицательностью галогенов и с возрастающей основностью атома *N*(1) гетероцикла.

Конденсацией силильных производных 5-галогенурацилов с сахарами **39** и **47** в среде ацетонитрила и дихлорбутана в присутствии SnCl_4 получены преимущественно *N*(1)-нуклеозиды, только в двух случаях обнаружены *N*(3)-нуклеозиды.

При сплавлении хлорсахара **65**, синтезированного в 6 стадий из аллофуранозы, с 2,6-дихлорпурином в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты, наблюдалось образование с выходом 47% смеси α - и β -аномерных нуклеозидов рядов *D*-рибозы (**66**) и *D*-арабинозы (**67**).³⁸



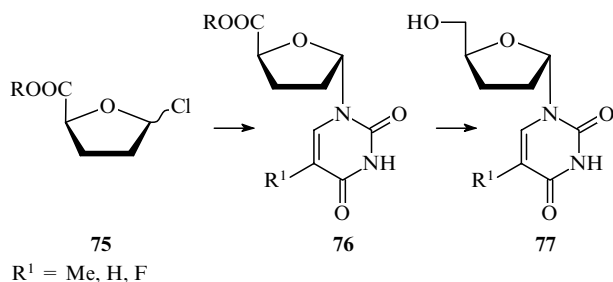
При конденсации силильных производных урацила (U), *N*(4)-бензоилцитозина (*N*(4)-BzC), а также *N*(6)-бензоиладенина (*N*(6)-BzA) с полным ацетатом глюкозы **68** в присутствии трех эквивалентов SnCl_4 были получены нуклеозиды **69–71**, аммонолиз которых приводил к амидам **72–74**.^{39–41}



Показана высокая стереоспецифичность конденсации, приводящей к образованию нуклеозидов только с β -аномерной конфигурацией.

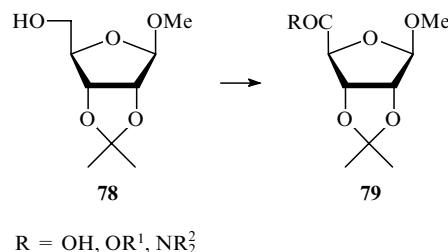
Конденсацией лактона **68** с силильными производными 5-фтор-, 5-бром- и 5-йодурацила были синтезированы нуклеозиды глюкозы и их производные.⁴² Изучена конденсация лактона с силилированной мочевиной кислотой, ксантином и *N*(2)-ацетилгуанином в среде дихлорбутана в присутствии триметилсилилтрифторсульфокислоты.⁴³ В этих условиях наблюдалось образование смеси *N*(3)-, *N*(7)- и *N*(9)-нуклеозидов.

Алкилированием силилированных пиримидинов хлоридами тетрагидрофуранкарбоновой кислоты **75** синтезированы нуклеозиды **76**. Реакция протекает при 20–30°C с образованием рацемических нуклеозидов с *транс*-конфигурацией. Восстановлением эфиров получены дидезоксинуклеозиды **77**. При алкилировании 5-фторурацила хлоридом **75** при 100°C с отгонкой образующегося в ходе реакции

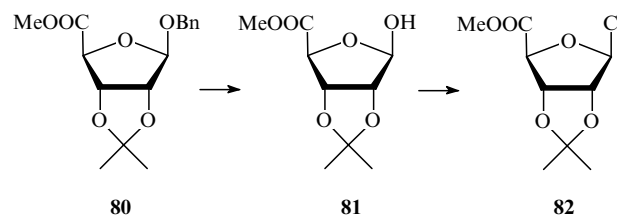


триметилхлорсилана наряду с *транс*-изомером было выделено небольшое количество *цис*-изомера.⁴⁴

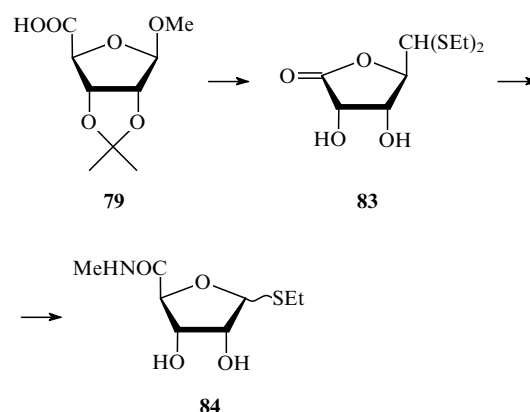
Проблемам гликозилирования пиримидиновых и пуриновых гетероциклов производными уроновых кислот посвящена серия работ Шмидта и соавт.^{45–47} Ими разработаны методы получения производных рибуроновой кислоты путем окисления метилрибозида **78** перманганатом калия. Эфиры и амиды **79** ввиду их низкой реакционной способности в реакциях гликозилирования оказались малоперспективными в синтезе нуклеозидов.⁴⁵



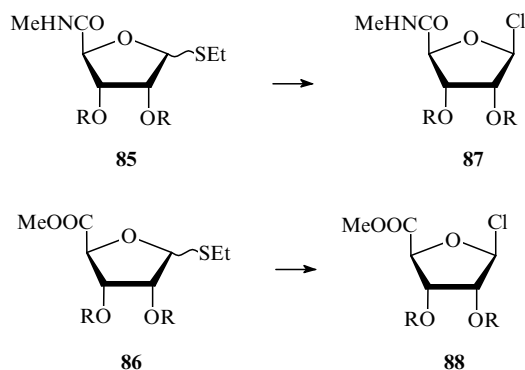
Более активными гликозилирующими агентами являются хлорсахара. Гидрогенолизом рибуронида **80** был получен сахар **81** со свободной полуацетальной гидроксильной группой, обработка которого хлористым тионилем приводила к β -аномеру гликозилхлорида **82**.⁴⁶



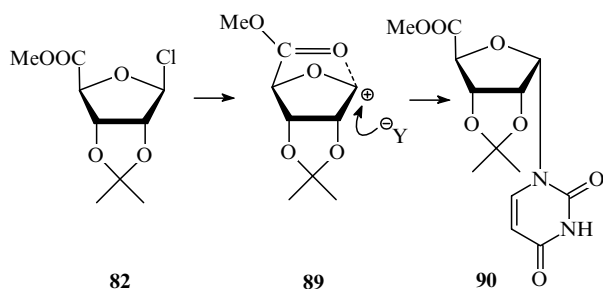
Использование хлорида **82** для получения нуклеозидов оказалось ограниченным по следующей причине. В отличие от изопропилиденовых производных нуклеозидов, где снятие защитной группы достигается в условиях мягкого кислотного гидролиза, гидролитическое удаление изопропилиденовой защиты у нуклеозидов уроновых кислот требует жестких условий, что приводит к заметному расщеплению гликозидной связи. В работе⁴⁷ описаны методы получения галогенидов рибуроновой кислоты с бензилиденовой, бензильной и бензоильной защитными группами. Обработкой кислоты **79** этилмеркаптаном был синтезирован диэтилмеркаптоацеталь лактона **83**, который в две стадии трансформировался в амид **84**.



Бензилиденовые, бензильные, бензоильные и ацетильные производные амида **85** и эфира **86** под действием хлора гладко превращались в хлориды **87** и **88**.

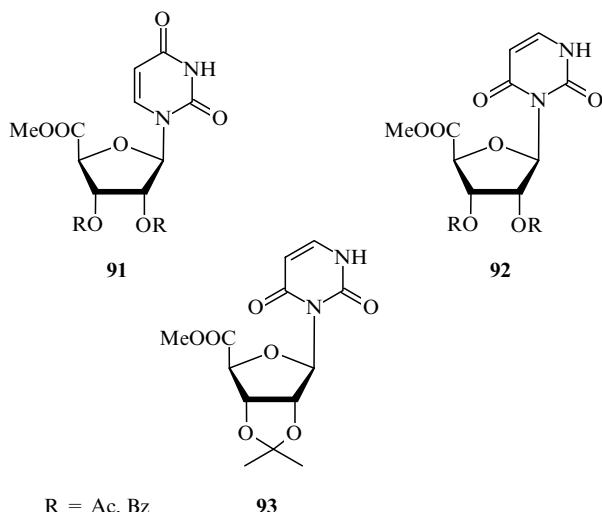


Изучены стереохимические особенности реакции гликозилирования пиримидиновых гетероциклов галогенидами эфиров и амидов рибуроновой кислоты с различными защитными группами. Методом сплавления хлорида **82** с силилированным урацилом в отсутствие катализатора получен только α -аномерный нуклеозид **90**. Стереохимический результат этой реакции определяется, вероятно, пространственным влиянием метоксикарбонильной группы, которая препятствует атаке карбокатиона **89** нуклеофилом из β -области.⁴⁸



Ацетильные и бензоильные производные хлорида **88** в процессе сплавления с урацилом давали смесь аномерных нуклеозидов, в которой преобладал β -аномер. В этом случае стереохимический результат реакции определялся эффектом участия соседней группы, т.е. направляющим действием 2-*O*-ацильной группы.

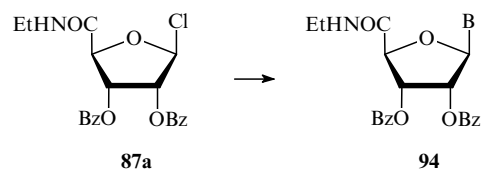
При проведении конденсации в бензоле в присутствии перхлората серебра наблюдалась та же закономерность, но во всех случаях отмечалось возрастание относительной доли β -аномера. При использовании в качестве катализатора SnCl_4 конденсация приводила только к β -нуклеозидам, но при этом наряду с $N(1)$ -нуклеозидами **91** в реакционной смеси



были обнаружены заметные количества $N(3)$ -нуклеозидов **92**. Конденсация хлорида **82** с урацилом давала только $N(3)$ -нуклеозид **93**. Замена хлора на ацетильную группу приводила к аналогичному результату.

Гликозилированием силилированного $N(4)$ -ацетилцитозина хлоридом **82** в присутствии SnCl_4 получены $N(1)$ - α -, $N(1)$ - β - и $N(3)$ - β -нуклеозиды в соотношении 2 : 15 : 3 соответственно. Конденсация бензоата **88** приводила к α - и β -аномерам в соотношении 1 : 3, $N(3)$ -нуклеозид не образовывался. Сплавление с перхлоратом серебра существенно не изменяло стереохимический результат реакции.

Гликозилированием силилированных урацила, $N(4)$ -ацетилцитозина ($N(4)$ -AcC) и тимина (Т) этиламидами **87a** в присутствии перхлората серебра с хорошими выходами были получены этиламиды **94**.



B = U, $N(4)$ -AcC, T

Для оценки эффективности гликозилирования пуринов как общего метода синтеза нуклеозидов уриновых кислот Шмидтом и сотр.⁴⁹ была изучена конденсация активированных производных D-рибурановой и D-ликсурановой кислот с различными пуринами. Для разделения аномерных и региоизомерных ($N(7)$, $N(9)$) нуклеозидов использовали высокоэффективную колоночную хроматографию, а структурные отнесения были надежно сделаны на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

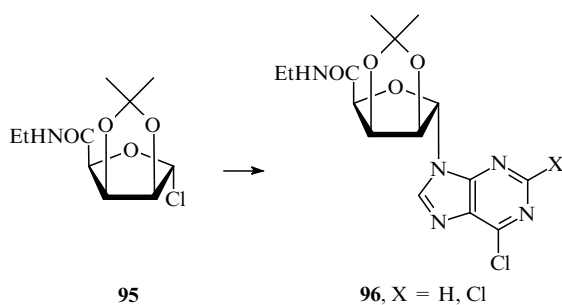
Установлено, что катализ солями ртути, а также SnCl_4 и AgClO_4 лишь в редких случаях приводил к образованию нуклеозидов с приемлемым выходом. Хорошие результаты были получены при сплавлении силилированных пуринов с метиловыми эфирами хлоридов рибуроновой и ликсурановой кислот, несущих изопропилиденную защиту. Наряду с α - и β -аномерами $N(9)$ -нуклеозидов были выделены аномеры $N(7)$ -нуклеозидов. Соотношение аномеров полученных нуклеозидов, как было показано, не зависит от аномерной конфигурации сахара. Конденсация производного рибуроновой кислоты с 6-хлорпурином привела к единственному изомеру — α - $N(7)$ -нуклеозиду.

В отличие от эфиров амиды рибуроновой кислоты в результате сплавления с пуринами образуют исключительно $N(9)$ -нуклеозиды с приблизительно равным соотношением аномеров.

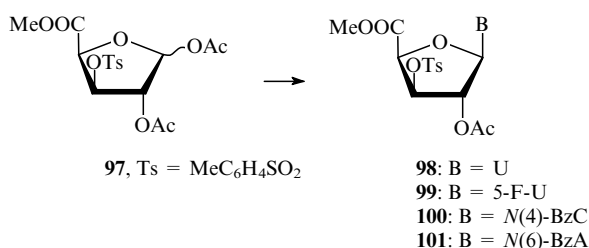
Использование для конденсации галогенидов ацильных производных рибуранамидов приводило к преимущественному образованию β - $N(9)$ -нуклеозидов, что и следовало ожидать благодаря участию 2-*O*-ацильных групп.

Конденсация пуринов с метиловым эфиром хлорида ликсурановой кислоты, несущей изопропилиденную защиту, подчиняется, в основном, тем же закономерностям, однако, несколько неожиданным кажется образование значительной доли β -нуклеозида, так как при этом все заместители расположены по одну сторону фуранозного кольца.

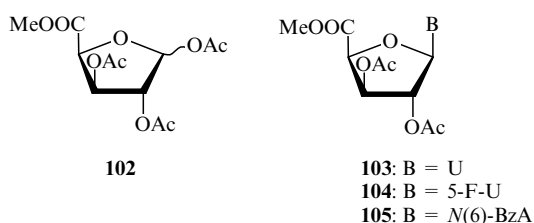
Получены также пуриновые нуклеозиды этиламида ликсурановой кислоты **96** методом сплавления хлорида **95** с 6-хлор- и 2,6-дихлорпуринами. В отличие от эфиров ликсурановой кислоты конденсация амида приводила к образованию $N(9)$ -нуклеозидов (соотношение α - и β -аномеров 2 : 1) и лишь следовых количеств $N(7)$ -изомеров.⁵⁰



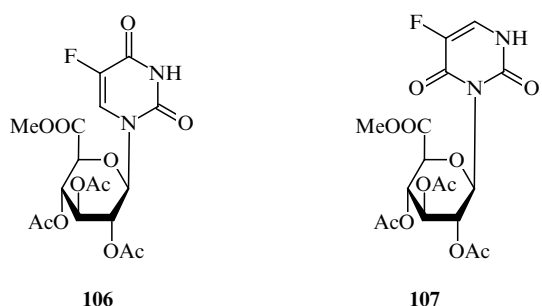
Реакция алкилоксиуридов с силированными азотсодержащими гетероциклами дает нуклеозиды с низкими выходами.⁵¹ 1-О-Ацетильные производные сахаров являются более активными гликозилирующими агентами, чем алкилгликозиды, и более устойчивыми, чем галогениды сахаров.⁵² Конденсация ацетата **97** с силированным урацилом в присутствии эквимольного количества SnCl_4 приводит к образованию нуклеозида **98** с выходом 32%. При увеличении количества SnCl_4 до 3 эквивалентов выход повысился до 85%. Взаимодействием ацетата **97** с силированными 5-фторурацилом, *N*(4)-бензоилцитозином и *N*(6)-бензоиладенином получены соответствующие нуклеозиды **99–101**. Во всех случаях наблюдалось образование только β -аномерных нуклеозидов.^{51, 53}



Силильные производные урацила, 5-Ф-урацил и *N*(6)-бензоиладенин, при гликозилировании эфиром ксилуриновой кислоты **102** в среде ацетонитрила в присутствии 3 эквивалентов SnCl_4 дают соответствующие нуклеозиды **103–105** с умеренными выходами.⁵⁴

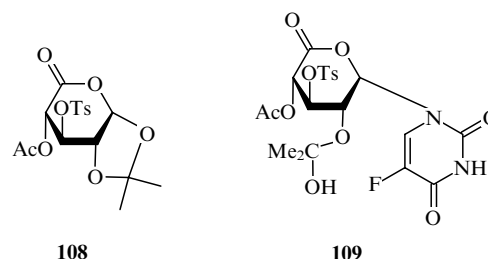


Образующиеся между силированными пиримидинами и кислотами Льюиса донорно-акцепторные комплексы, так называемые *N*(1)- σ -комплексы, способны медленно реагировать с катионом сахара с образованием *N*(3)-нуклеозидов.⁵⁵

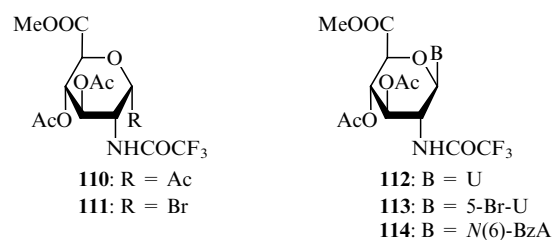


Гликозилирование 5-Ф-урацила ацетатом **47** с использованием 3 эквивалентов SnCl_4 дает *N*(1)- (**106**) и *N*(3)-нуклеозиды (**107**) с выходами 36 и 6% соответственно. Замена SnCl_4 на эфират трехфтористого бора давала примерно равные количества (30.5 и 30%) изомерных нуклеозидов **106** и **107**.^{56, 57}

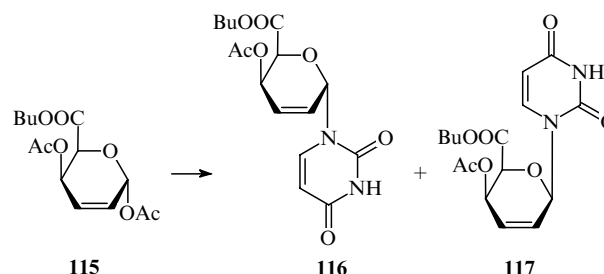
Образование α -аномерного нуклеозида **109** наблюдалось в результате гликозилирования 5-фторурацила продуктом ацетоллиза лактона **108**.^{58, 59}

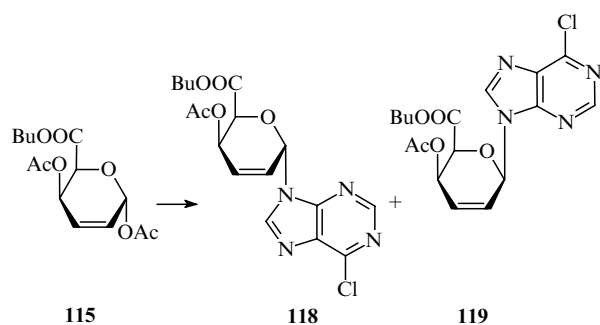


Первый пример синтеза нуклеозидов 2-амино-2-дезоксироновых кислот описан в работе.⁶⁰ Гликозилирование урацила ацетатом **110** в присутствии SnCl_4 оказалось безуспешным. Конденсация бромида **111** также была малоэффективной. Нуклеозиды **112–114** были получены сплавлением бромида **111** с силированными гетероциклами при 130°C и пониженном давлении (40 мм рт. ст.) с выходами 26, 36 и 25% соответственно.

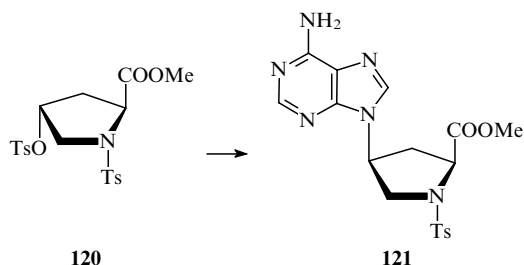


Доступность эфиров кислоты **115**, получаемых в одну стадию из диацетокси-1,3-бутадиена и алкилглиоксилата, делает их удобными предшественниками в синтезе непредельных нуклеозидов уроновых кислот.⁶¹ Катализируемая пятихлористой сурьмой реакция ацетата **115** с силированным урацилом давала смесь α - (**116**) и β -нуклеозидов (**117**) (суммарный выход 80%) с соотношением аномеров 3:2. В случае тимина соотношение аномеров равнялось 2. Кипячением ацетата **115** в нитрометане с 6-хлорпурином в отсутствие катализатора были получены α - (**118**) и β -нуклеозиды (**119**) с суммарным выходом 75% и соотношением аномеров α : β = 2:1.

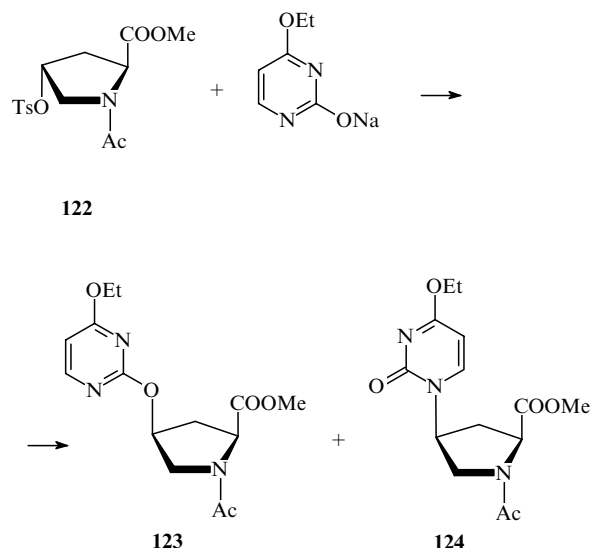




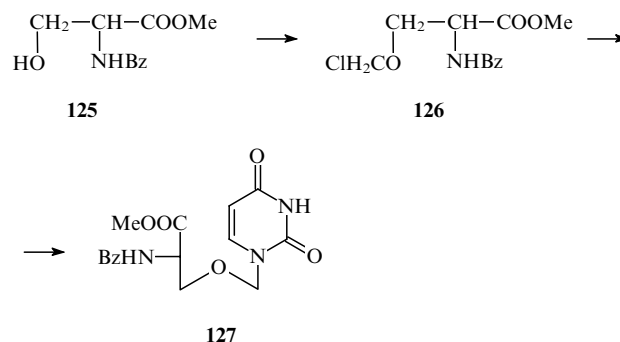
Несомненный интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений представляют неуглеводные аналоги нуклеозидов. Для их получения были использованы некоторые производные L-оксипролина. Так, нуклеофильное замещение *O*-тозилной группы в соединении **120** натриевой солью аденина привело к нуклеозидному аналогу **121**.⁶²



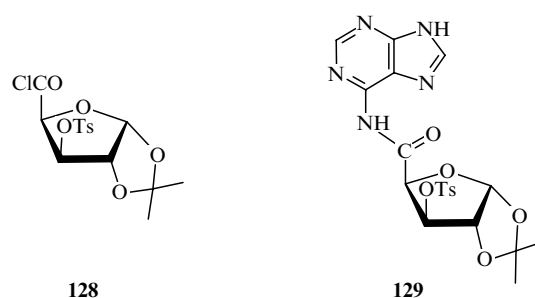
Такое же замещение натриевой солью 4-*O*-этилурацила пирролидина **122** с невысоким выходом дало *O*- (**123**) и *N*-псевдогликозиды (**124**).⁶³



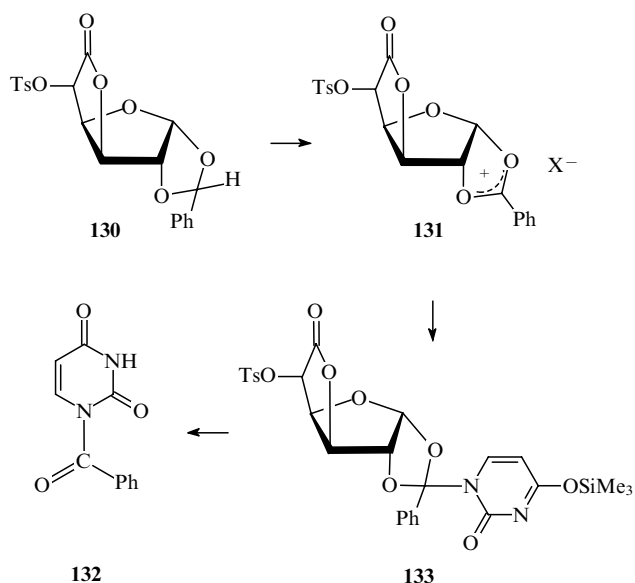
Показана возможность использования в синтезе ациклических аналогов полиоксисовых антибиотиков соответствующим образом защищенного серина.⁶⁴ Хлорметилированием эфира *N*-бензоил-DL-серина (**125**) получен неустойчивый хлорметилэфир **126**, конденсация которого с силилированным урацилом в среде ацетонитрила приводила к ациклическому аналогу полиоксина **127**.



Хлорангидрид уроновой кислоты **128** легко вступает в реакцию с силилированным *N*(6)-бензоиладенином с образованием ксилуроноильного производного **129**.⁶⁵



В качестве ключевой стадии механизма синтеза нуклеозидов путем гликозилирования постулируется промежуточное образование ацилосониевой соли. В работе⁶⁶ описано генерирование такой соли из бензилиденового производного глюкуронолактона **130**. Лактон обрабатывали в ацетонитриле эквивалентным количеством Ph_3CBF_4 или $\text{Ph}_3\text{CCl}/\text{SnCl}_4$ и образовавшуюся соль **131** конденсировали с силилированным урацилом. В результате было выделено в разных опытах от 30 до 50% *N*(1)-бензоилурацила **132**. Нуклеозидные продукты вопреки ожиданию в реакционной смеси обнаружены не были. Наиболее вероятным в этом превращении представляется образование из бензоксониевой соли **131** интермедиата **133**, гидролиз которого приводит к соединению **132**.

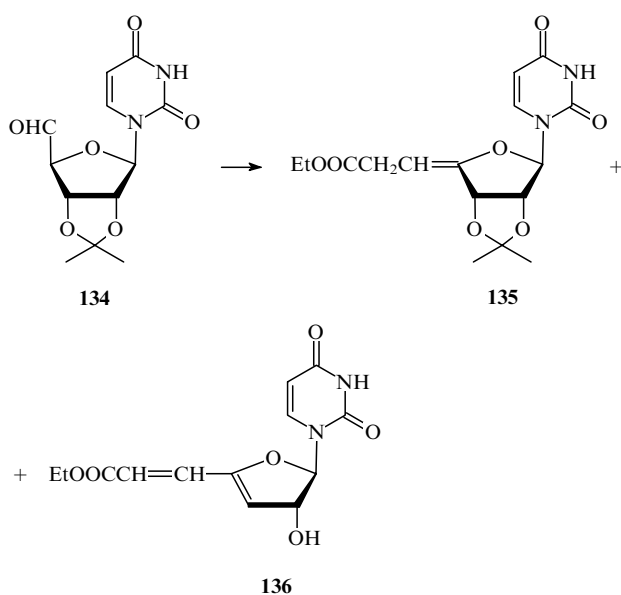


По-видимому, интермедиаты в реакции гликозилирования по своей структуре отличаются от канонического карбокатиона и ацилоксониевого иона, хотя обе эти структуры в зависимости от условий проведения реакции иногда реализуются, о чем свидетельствует образование α -аномерных нуклеозидов и ацилированных гетероциклов.

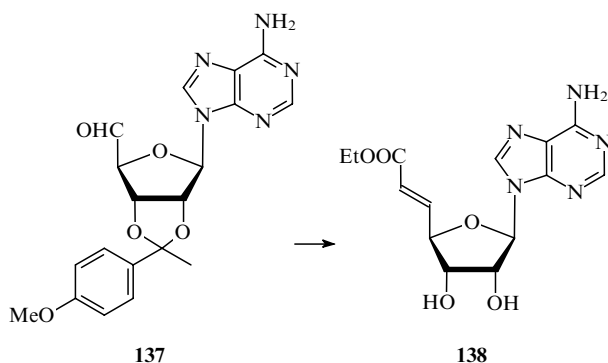
Как видно из рассмотренного материала, гликозилирование гетероциклов уроновыми кислотами имеет характерные особенности, обусловленные электроакцепторными свойствами алкоксикарбонильной группы, способной образовывать устойчивые комплексы с кислотами Льюиса. В результате для получения приемлемых выходов нуклеозидов требуется избыток конденсирующего агента. Наличие алкоксикарбонильной группы в молекуле сахара может оказывать заметное влияние на стереохимический результат реакции гликозилирования.

V. Синтез нуклеозидов уроновых кислот путем модификации остатка сахара и гетероциклического основания

Одним из приемов синтеза нуклеозидов уроновых кислот является конденсация фосфоранов с нуклеозид-5'-карбоксальдегидами. В результате реакции альдегида **134** с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном были получены два неопределенных нуклеозида **135** и **136**.⁶⁷

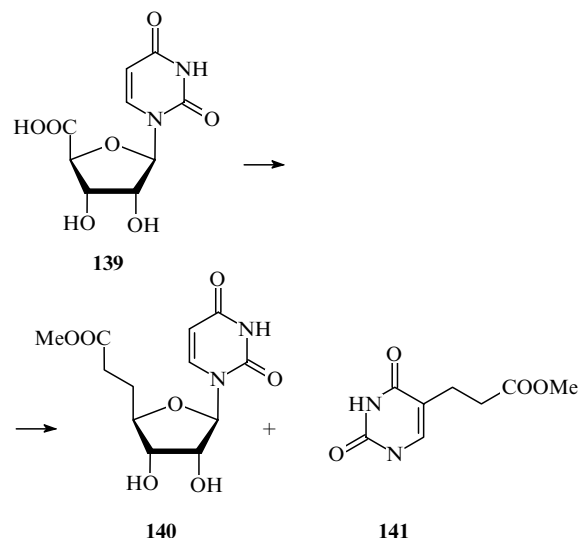


В отличие от приведенного выше примера при взаимодействии альдегида **137** и фосфорана в аналогичных условиях был выделен с низким выходом нуклеозид **138**.⁶⁸

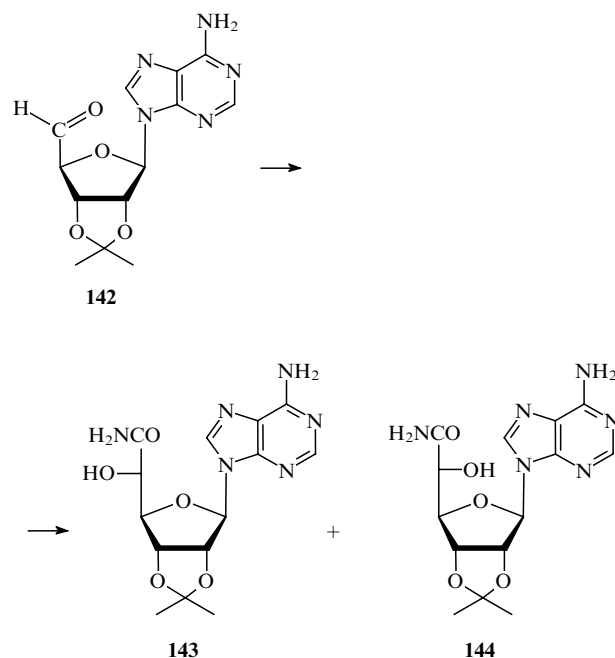


Синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов подобного строения описан в работах^{69–72}.

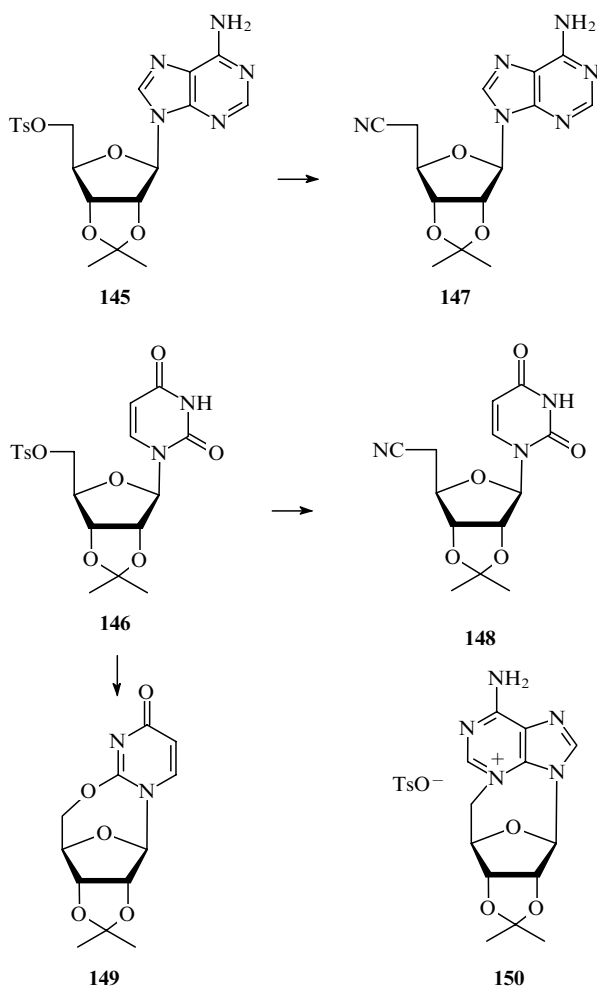
Нуклеозиды такого типа могут быть получены путем анодной конденсации по Кольбе между кислотой **139** и монометилевым эфиром янтарной кислоты.⁶⁷ Продуктами этой реакции были нуклеозид **140** и производное урацила **141**.



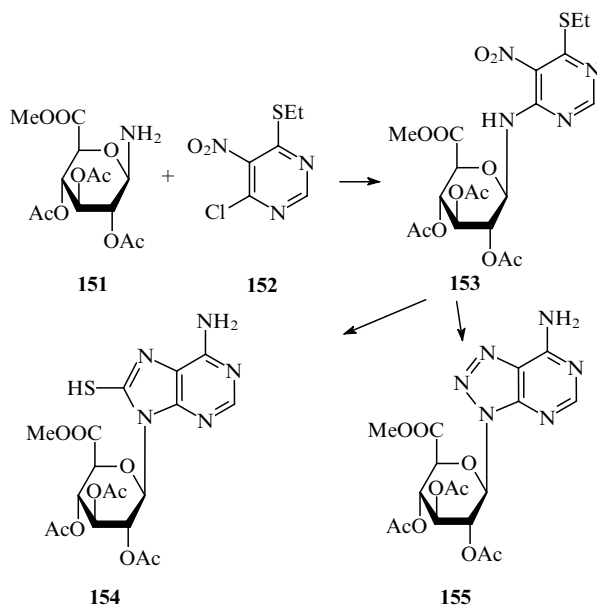
Надстройка экзоциклической углеродной цепи нуклеозида с одновременным введением карбоксильной функции достигается присоединением нуклеофилов к карбонилу нуклеозид-5'-карбоксальдегидов. Реакция между альдегидом **142** и ацетонциангидрином с последующей обработкой пероксидом водорода при pH 10 образовавшихся неустойчивых α -оксинитрилов необратимо приводила к двум эпимерным амидам **143** и **144**.⁷³



Разработан метод синтеза нуклеозидов с удлиненной углеродной цепью из доступных 5'-O-тозилных производных нуклеозидов.⁷⁴ Обработкой тозилатов аденозина **145** и уридина **146** цианистым калием в присутствии краун-эфира были получены малодоступные ранее нитрилы **147** и **148**. В случае нуклеозида **146** активированный краун-эфиром цианид действует как основание и депротонирует атом N(3) пиримидина; в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения образуется небольшое количество циклонуклеозида **149**. Обнаружен и пуриновый циклонуклеозид **150**.

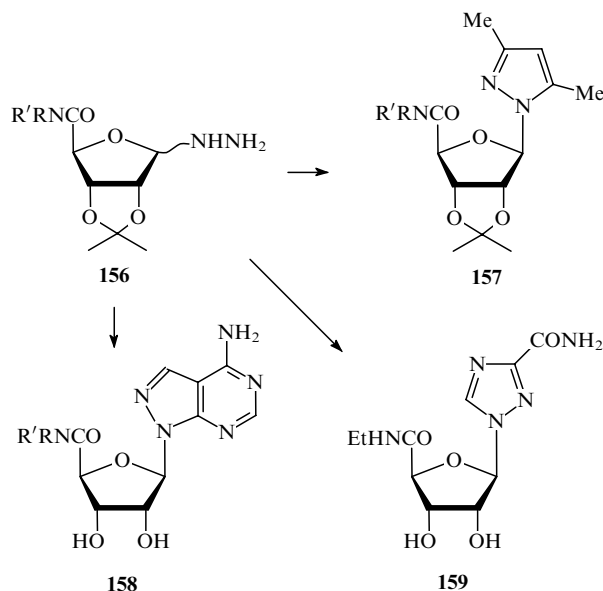


Возможен и другой путь синтеза нуклеозидов уоновых кислот, заключающийся в модификации остатка сахара и гетероциклического основания — метод надстройки. Этот вариант был реализован впервые на примере взаимодействия амина **151** с пиримидином **152** в присутствии триэтиламина.⁷⁵ Гидрогенолиз *N*-гликозида **153** и кипячение полученного амина в смеси сероуглерода и пиридина давали нуклеозид



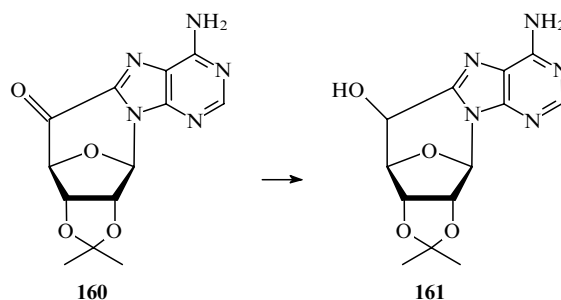
154. Восстановление соединения **153** нитритом натрия в водной уксусной кислоте приводило к 8-азануклеозиду **155**.

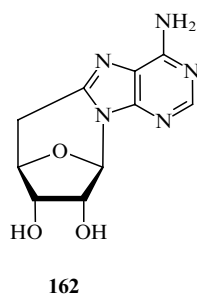
Метод надстройки был с успехом применен Шмидтом и соавт.⁷⁶ для синтеза разнообразных гетероциклических производных амидов рибуроновой кислоты. В качестве ключевых соединений для их синтеза были использованы гидразины рибуронамидов **156**. Их конденсацией с ацетил-ацетоном, этоксиметиленмалононитрилом, тиаамидом эфира щавелевой кислоты были получены пиразольный нуклеозид **157**, пиразолопиримидиновый нуклеозид **158** и аналог виразола **159**.



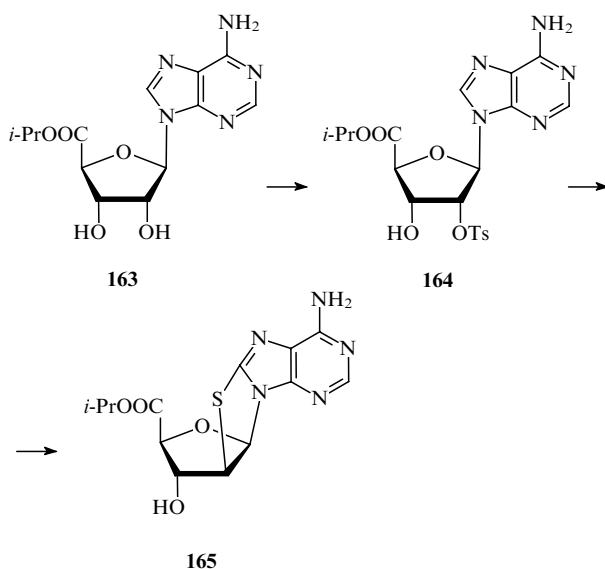
VI. Трансформации нуклеозидов уоновых кислот

Наличие карбоксильной группы у нуклеозидов существенным образом отражается на их химических и конформационных свойствах, благодаря чему открываются новые возможности для синтеза разнообразных нуклеозидов, получение которых традиционными способами сопряжено с большими экспериментальными трудностями. Использование присущих карбоксильной группе реакций позволяет синтезировать целый ряд нуклеозидов необычного строения. Подтверждением сказанному может служить синтез пуриновых циклонуклеозидов. Обработкой кислоты **19** метиллитием получен кетон **160**, восстановление которого натрийборгидридом приводило к циклонуклеозиду **161**, являющемуся аналогом дезоксициклоаденозина **162** — продукта фотолиза коэнзима В₁₂ (см.⁷⁷). Фотолитическим окислением нуклеозида **162** получена аденозин-5'-карбоновая кислота.⁷⁸



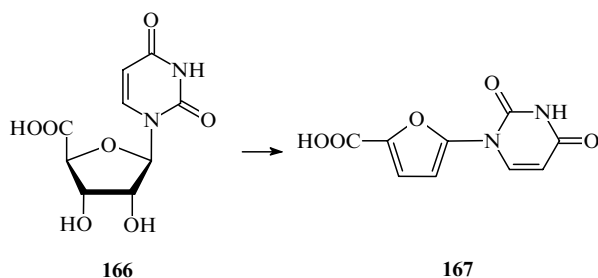


Использование алкоксикарбонильной функции соединения **163** в качестве своеобразной защитной группы позволило разработать альтернативный метод синтеза 2'-дезоксиаденозина.⁷⁹ Последовательным бромированием и тозилрованием эфира **163** был получен нуклеозид **164**, обработка которого тиомочевинной давала *S*-ангидронуклеозид **165**. Его восстановлением над никелем Ренея с общим выходом 10% был получен 2'-дезоксиаденозин.

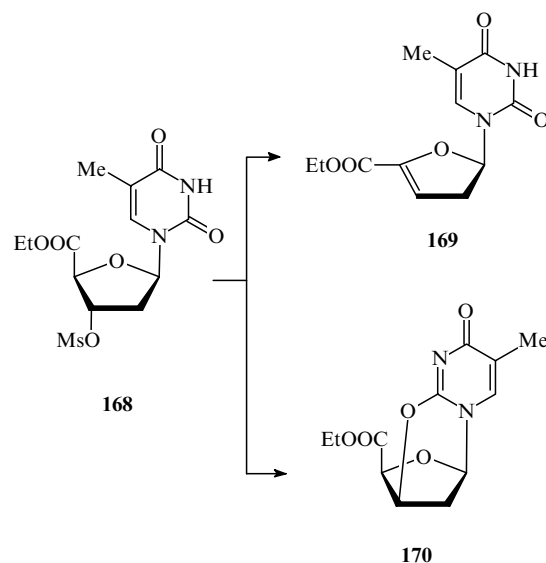


Уроновые кислоты и их нуклеозиды способны, как известно,⁸⁰ давать в результате реакции β-элиминирования непредельные соединения, представляющие несомненный интерес для использования их в разнообразных химических превращениях, а также в плане изучения их необычных спектральных характеристик.

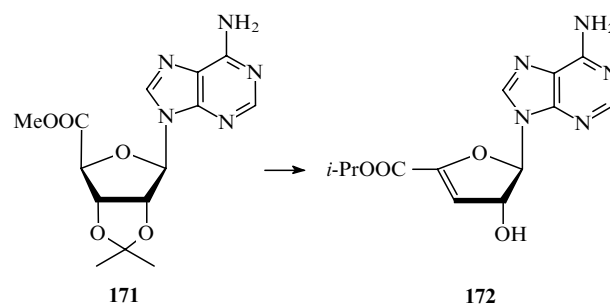
Реакция β-элиминирования наблюдается при кратковременном нагревании кислоты **166** в уксусном ангидриде, при этом образуется производное фурана **167**.³



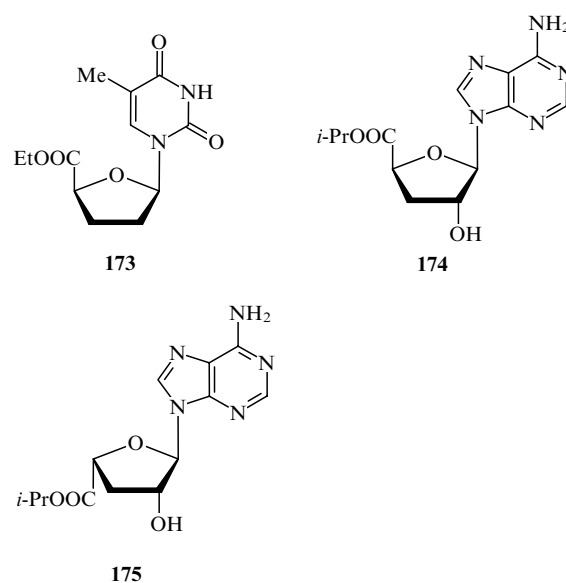
Нуклеозиды уроновых кислот являются удобными предшественниками 3',4'-непредельных нуклеозидов. Нагревание мезилата **168** с триэтиламином или бензоатом натрия в ДМФА приводит к непредельному нуклеозиду **169**, а с карбонатом бария — к циклонуклеозиду **170**.^{81–83}



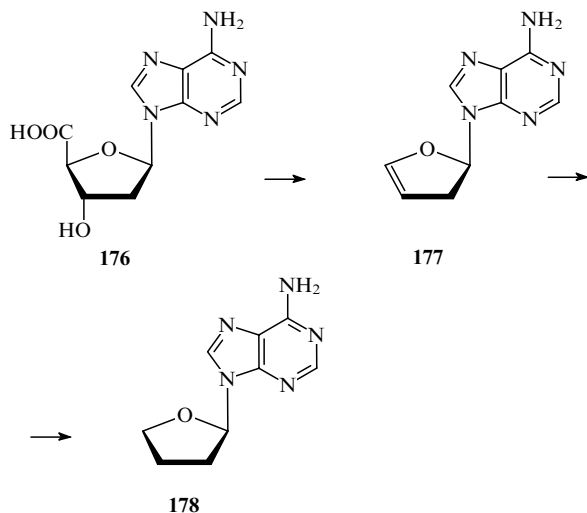
Элиминирование в ацетониде **171** с образованием непредельного нуклеозида **172** имело место лишь при использовании в качестве основания изопропилата натрия.⁸⁴



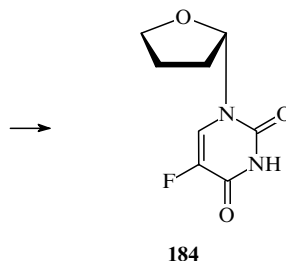
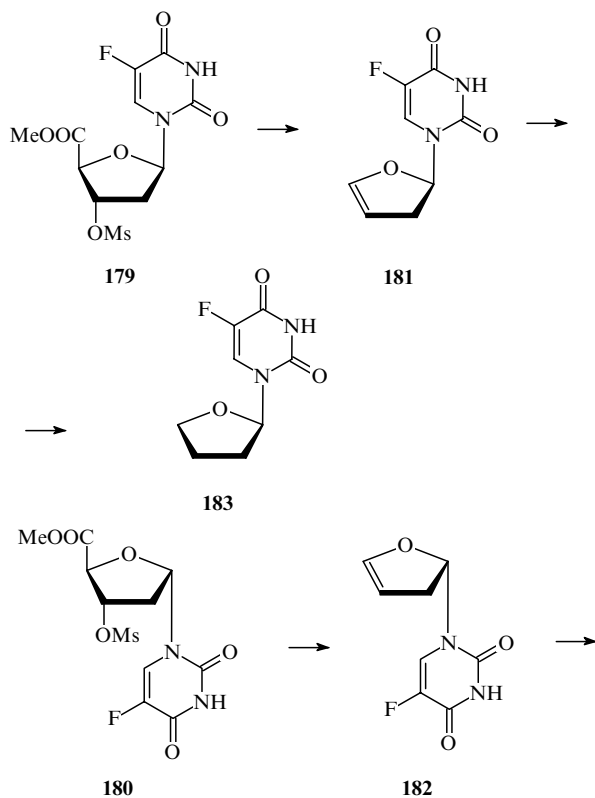
Получаемые таким образом нуклеозиды использовались в синтезе дезоксинуклеозидов D- и L-ряда. Каталитическое восстановление нуклеозида **169** приводило стереоселективно к D-изомеру **173**, а восстановление нуклеозида **172** давало D- и L-изомеры **174** и **175**. Восстановлением эфиров **174** и **175** получены дезокситимидин и дезоксиаденозин.^{81, 84}



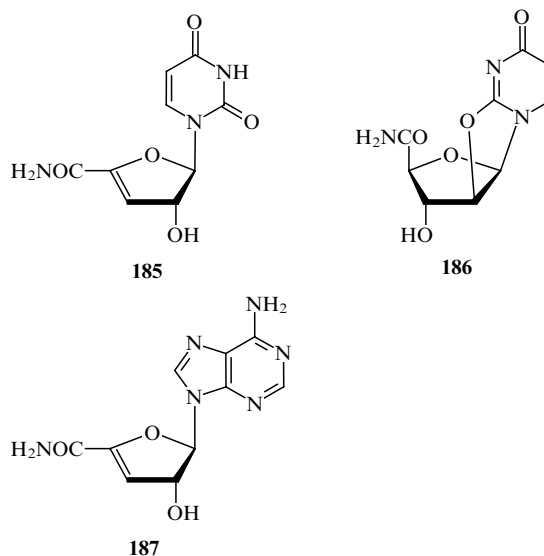
В ряду нуклеозидов уроновых кислот обнаружена реакция сопряженного с декарбоксилированием элиминирования.¹² Взаимодействие нуклеозида **176** с динеопентил-ацеталем диметилформамида в ДМФА при 80–90°C приводит с хорошим выходом к непредельному нуклеозиду **177**, восстановление которого позволяет получить оптически активный тетрагидрофурановый нуклеозид **178**.



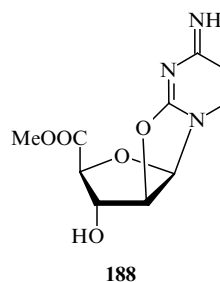
Реакция сопряженного с дезалкоксикарбонилированием элиминирования описана авторами работы⁸⁵. В результате нагревания α - и β -нуклеозидов **179** и **180** в водном пиридине с бикарбонатом натрия наблюдалось образование непредельных нуклеозидов **181** и **182**, гидрогенолиз которых приводил к оптически активным нуклеозидам **183** и **184** (фторафур).



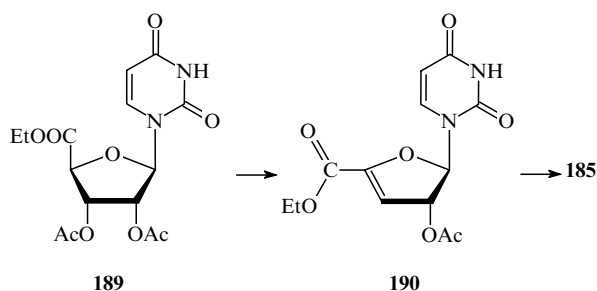
Нуклеозиды, содержащие в качестве углеводного фрагмента производные 3-TsO-D-ксикуроновой кислоты, под действием оснований легко превращаются в 3',4'-непредельные и циклические нуклеозиды.^{51, 53} При действии на нуклеозид **98** раствора аммиака в метаноле были синтезированы нуклеозиды **185** и **186**. Нуклеозид **185** получался также при обработке соединения **98** бикарбонатом натрия в кипящем бензоле с последующим аммонолизом образовавшегося непредельного нуклеозида. Аналогичным образом из тозилата **101** синтезировали непредельный пуриновый нуклеозид **187**.



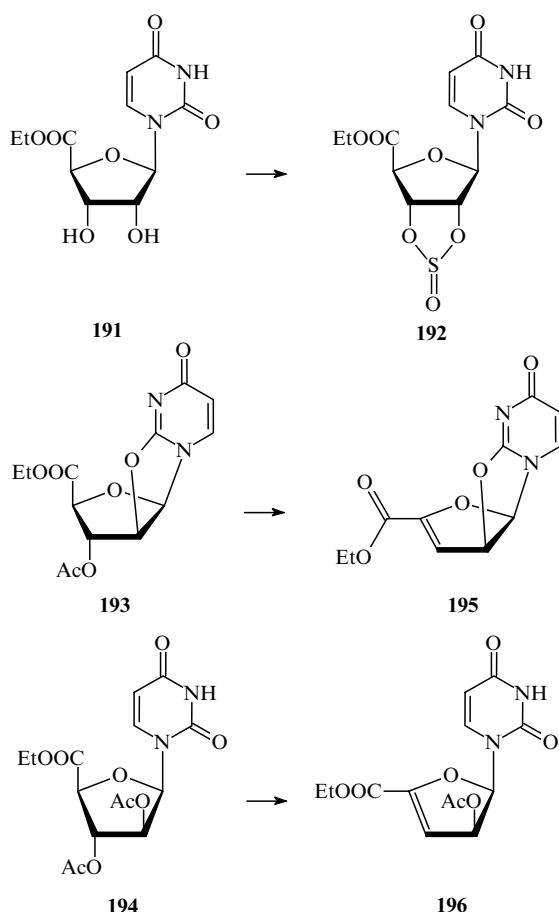
Для направленного синтеза циклонуклеозида **188** нуклеозид **100** сначала дезацетилировали хлористым водородом в метаноле, затем обрабатывали бикарбонатом натрия. В выбранных условиях превалирующим процессом является промежуточное образование 2',3'-O-ангидронуклеозида, превращающегося далее в O(2),2'-ангидронуклеозид **188**.⁸⁶



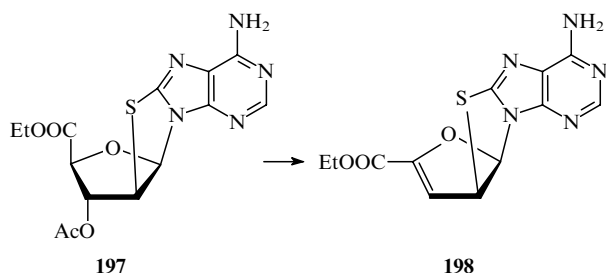
Амид **185** был синтезирован более коротким путем из эфира кислоты **189**, который под действием 1,5-диазабицикло[5.4.0]ундец-5-ена (ДБУ) превращался в непредельный нуклеозид **190**. Его аммонолиз давал амид **185** с хорошим выходом.⁸⁷



Синтез нуклеозида, сочетающего в своей структуре ангидроцикл и двойную связь описан в работе.⁸⁷ Обработкой эфира **191** хлористым тионилем в ацетонитриле получен сульфит **192**, нагревание которого с фталимидом в ДМФА приводило к циклическому и арабинозильному нуклеозидам. Полученные из них ацетаты **193** и **194** под действием ДБУ давали непредельный циклический нуклеозид **195** и изомерный соединению **190** нуклеозид **196**.

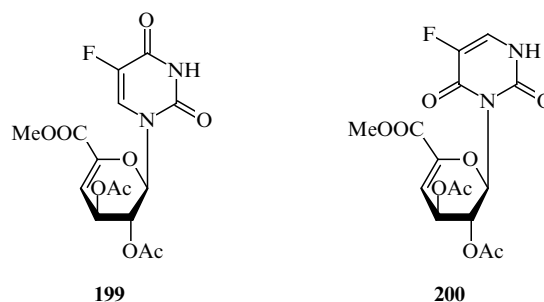


Из *S*-ангидронуклеозида **197** действием ДБУ получен непредельный пуриновый циклонуклеозид **198**.⁸⁸



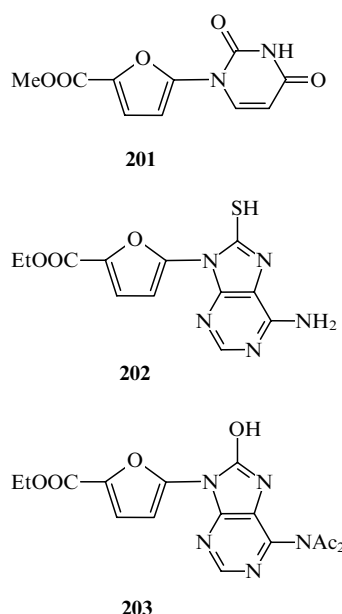
Наблюдаемые в спектрах кругового дихроизма (КД) непредельных нуклеозидов **195** и **198** эффекты Коттона характеризуются чрезвычайно большими величинами молярной эллиптичности, свойственными системам с внутренне диссимметричным хромофором.^{87,88}

4',5'-Непредельные нуклеозиды **199** и **200** получены обработкой ДБУ *N*(1)- и *N*(3)-изомерных нуклеозидов **106** и **107**.^{89,90}



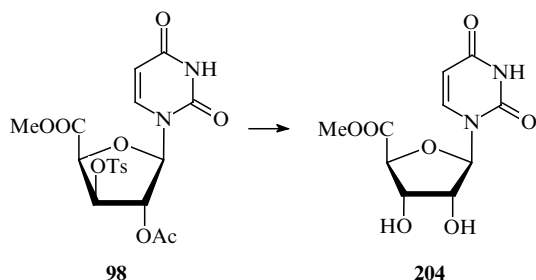
В литературе отсутствует единая точка зрения на причину аномалий в спектрах КД непредельных нуклеозидов. В работе⁸⁷ показано, что знак и амплитуда эффектов Коттона в спектрах КД пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов с двойной связью в углеводном фрагменте молекулы зависит от положения двойной связи, асимметрии гликозидного атома углерода и знака винта слабо или сильно связанного внутренне диссимметричного хромофора.

Непредельные циклические нуклеозиды в присутствии избытка ДБУ легко превращаются в производные фуранкарбоновой кислоты **201** – **203**.^{87, 88, 91}

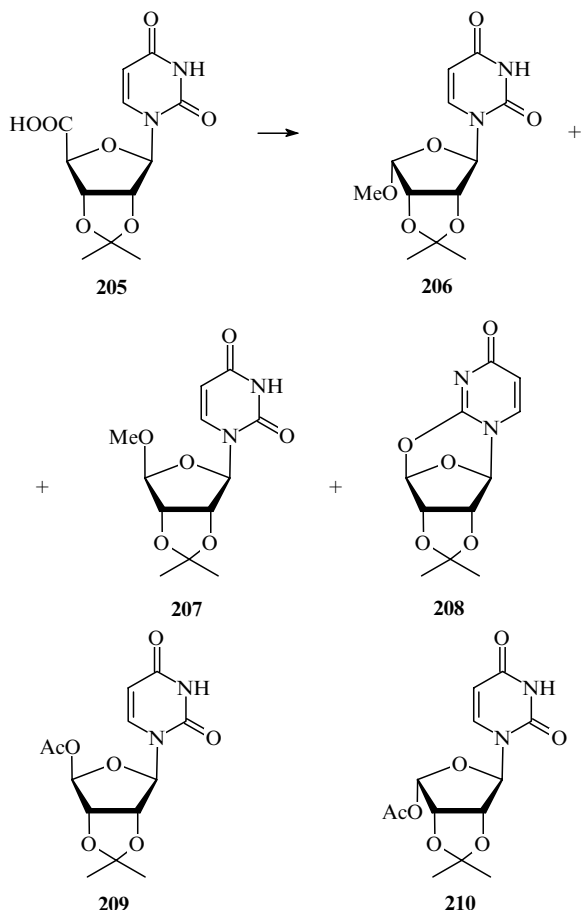


У соединений **201** – **203**, не имеющих ни одного асимметричного атома углерода, обнаружена оптическая активность.⁹² Антиперипланарная конформация неподеленной электронной пары азота (sp^3 -орбиталь) и σ (CO)-орбитали и их конъюгация при переходе от ангидронуклеозидов к фуранам стабилизируют структуру с взаимно перпендикулярным расположением плоскостей фуранового кольца и азотистого основания. Стабилизация таких структур из-за заторможенности вращения вокруг связи C – N приводит к возникновению стереоизомерии, которую можно классифицировать как родственную изомерии алленов и бифенилов, но обусловленную стереоэлектронным аномерным эффектом.

Нуклеофильное замещение галогенов, мезильных и тозил-ных групп, протекающее с обращением конфигурации, является одним из наиболее широко используемых методов направленных трансформаций в химии углеводов и нуклеозидов. Этот метод непригоден в ряду уроновых кислот в том случае, когда замещаемая группа находится в β -положении к алкоксикарбонильной. При этом имеет место конкурентная реакция β -элиминирования. В работе⁹³ обнаружено, что нуклеозиды 3-TsO-D-ксилоуриновой кислоты могут гладко превращаться в нуклеозиды с D-рибоконтинуацией под действием фталимида. Обработка нуклеозида **98** фталимидом в ДМФА при 130°C дает смесь изомерных по положению ацетатов, дезацетилирование которых приводит к рибонуклеозиду **204**.



Интересными представляются результаты анодного окисления кислоты **205**.⁹⁴ Электролизом кислоты в метаноле с суммарным выходом 35% была получена смесь метоксильных нуклеозидов **206** и **207**. Наряду с ними из реакционной смеси был выделен циклический нуклеозид необычного строения **208**. Электролиз нуклеозида **205** в уксусной кислоте давал ацетаты **209** и **210**.



Необходимо отметить еще одну особенность нуклеозидов уроновых кислот. Анизохронность диастереотопных протонов в спектрах ПМР этиловых и изопропиловых эфиров наблюдается лишь у нуклеозидов с ангидроциклом или изопропилиденовой защитой. Показано, что наблюдаемая анизохронность обусловлена наличием в хиральной молекуле анизотропных гетероциклов, зависит от расстояния между алкоксикарбонилем и анизотропной группой и их ориентации относительно друг друга в пространстве.⁹⁵⁻⁹⁷

ЛИТЕРАТУРА

1. K.Isono. *J. Antibiot.*, **41**, 1711 (1987)
2. J.W.Daly. *J. Med. Chem.*, **25**, 197 (1982)
3. G.P.Moss, C.B.Reese, K.Schofield, R.Shapiro, L.Todd. *J. Chem. Soc.*, 1149 (1963)
4. K.Imai, M.Honjo. *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 7 (1965)
5. K.C.Tsou, N.J.Santora, E.E.Miller. *J. Med. Chem.*, **12**, 173 (1969)
6. J.P.Neenan, W.Rohde. *J. Med. Chem.*, **16**, 580 (1973)
7. J.J.Baker, P.Mellish, C.Riddle, A.R.Somerville, J.R.Tittensor. *J. Med. Chem.*, **17**, 764 (1974)
8. R.F.Schinazi, M.S.Chen, W.H.Prusoff. *J. Med. Chem.*, **21**, 1141 (1978)
9. P.A.Levine, F.B.La Forge. *Berichte*, **45**, 608 (1912)
10. J.Wempen, J.L.Doerr, L.Kaplan, J.J.Fox. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1624 (1960)
11. A.S.Jones, A.R.Williamson, M.Winkley. *Carbohydr. Res.*, **1**, 187 (1965)
12. J.Zemlička, R.Gasser, J.V.Freisler, J.P.Horwitz. *J. Am. Chem.Soc.*, **94**, 3213 (1972)
13. P.J.Harper, A.Hampton. *J. Org. Chem.*, **35**, 1688 (1970)
14. R.E.Harmon, C.V.Zenarosa, S.K.Gupta. *Chem. Ind.*, 1141 (1969)
15. R.R.Schmidt, U.Schloz, D.Schulle. *Chem. Ber.*, **101**, 590 (1968)
16. R.R.Schmidt, H.-J.Fritz. *Chem. Ber.*, **103**, 1867 (1970)
17. E.J.Corey, B.Samuelsson. *J. Org. Chem.*, **49**, 4735 (1984)
18. B.Classon, B.Samuelsson. *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **39**, 501 (1985)
19. В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **28**, 1512 (1992)
20. S.L.Cook, J.A.Secrist. *Carbohydr. Res.*, **52**, C3 (1976)
21. C.M.Richards, J.P.H.Verheyden, J.G.Moffatt. *Carbohydr. Res.*, **100**, 315 (1982)
22. А.А.Ахрем, Т.М.Ермоленко, В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **21**, 1795 (1985)
23. А.А.Ахрем, Т.М.Ермоленко, В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **21**, 1800 (1985)
24. M.L.Wolfrom, P.McWain. *J. Org. Chem.*, **30**, 1099 (1965)
25. T.Kishikawa, T.Yamazaki, H.Yuki. *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1354 (1966)
26. T.Kishikawa, K.Furuta, S.Takitani. *Tetrahedron Lett.*, 1961 (1969)
27. K.A.Watanabe, D.H.Hollenberg, J.J.Fox. *J. Antibiot.*, **29**, 597 (1976)
28. Л.Н.Кулинкович, В.А.Тимошук. *Химия природ. соединений*, 617 (1983)
29. F.W.Lichtenthaler, A.Heerd, K.Strobel. *Chem. Lett.*, 449 (1974)
30. F.W.Lichtenthaler, P.Voss, A.Heerd. *Tetrahedron Lett.*, 2141 (1974)
31. M.Kaneko, H.Tanaka, M.Kimura, B.Schimizu. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2458 (1977)
32. A.Parker, L.Fedor. *J. Med. Chem.*, **25**, 1505 (1982)
33. C.K.Zercher, L.R.Fedor. *Carbohydr. Res.*, **165**, 299 (1987)
34. G.Wagner, R.Mahrwald. *Pharmazie*, **35**, 663 (1980)
35. G.Wagner, R.Mahrwald. *Pharmazie*, **36**, 12 (1981)
36. R.Mahrwald, G.Wagner. *Pharmazie*, **37**, 257 (1982)
37. R.Mahrwald, G.Wagner. *Pharmazie*, **35**, 587 (1980)
38. J.A.Montgomery, K.Hewson, A.G.Laseter, M.C.Thorpe. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7176 (1972)
39. А.А.Ахрем, В.А.Тимошук, И.Ф.Михайлопуло. *Журн. общ. химии*, **45**, 956 (1975)
40. А.А.Ахрем, Е.К.Адарич, Л.Н.Кулинкович, И.А.Михайлопуло, Е.Б.Посащьева, В.А.Тимошук. *Докл. АН СССР*, **219**, 99 (1974)
41. А.А.Ахрем, В.А.Тимошук, Л.Н.Кулинкович, И.А.Михайлопуло. *Биорг. химия*, **2**, 513 (1976)

42. М.К.Килевица, Ю.А.Мауриныйш, Р.А.Паэгле, Э.Э.Лиепиньш, А.А.Зидермане, М.Ю.Лидак. *Химия гетероцикл. соединений*, 1532 (1981)
43. Ю.А.Мауриныйш, Р.А.Паэгле, М.Ю.Лидак, Е.И.Квасюк, И.А.Михайлопуло. *Биоорг. химия*, **12**, 1514 (1986)
44. Р.А.Жук, А.Э.Берзиня, В.Н.Силиня, Э.Э.Лиепиньш, С.А.Гиллер. *Химия гетероцикл. соединений*, 1128 (1979)
45. R.R.Schmidt, D.Heermann, K.-H.Jung. *Liebigs Ann. Chem.*, 1856 (1974)
46. R.R.Schmidt, K.-H.Jung, P.Hermentin. *Chem. Ber.*, **111**, 3311 (1978)
47. K.-H.Jung, R.R.Schmidt. *Liebigs Ann. Chem.*, 1426 (1979)
48. K.-H.Jung, R.R.Schmidt. *Chem. Ber.*, **113**, 1775 (1980)
49. R.R.Schmidt, G.R.Losch, P.Fisher. *Chem. Ber.*, **113**, 2891 (1980)
50. P.Fischer, G.R.Losch, R.R.Schmidt. *Chem. Ber.*, **114**, 2947 (1981)
51. A.A.Akhrem, V.A.Timoshchuk, I.A.Mikhailopulo. *Carbohydr. Res.*, **43**, 195 (1975)
52. U.Niedballa, H.Vorbruggen. *Angew. Chem.*, **82**, 449 (1979)
53. А.А.Ахрем, Л.Н.Куликович, А.Г.Лапко, И.А.Михайлопуло, В.А.Тимошук. *Биоорг. химия*, **2**, 621 (1976)
54. В.А.Тимошук, Л.Н.Куликович, Т.И.Олимпиева, Е.И.Бореко, Г.В.Владыко. *Хим.-фармацевт. журн.*, 49 (1988)
55. H.Vorbruggen, U.Niedballa, K.Krolukiewicz, B.Bennua, G.Hofle. *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides*. Academic Press, New York, 1978.
56. Л.Н.Куликович, В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **53**, 1649 (1983)
57. Л.Н.Куликович, В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **53**, 1652 (1983)
58. V.A.Timoshchuk. *Carbohydr. Res.*, **145**, 131 (1985)
59. В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **57**, 2375 (1987)
60. В.А.Тимошук, Л.Н.Куликович. *Журн. общ. химии*, **58**, 1144 (1988)
61. R.R.Schmidt, R.Angerbauer. *Carbohydr. Res.*, **72**, 272 (1979)
62. F.M.Kaspersen, U.K.Pandit. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1617 (1975)
63. F.M.Kaspersen, U.K.Pandit. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1798 (1975)
64. В.А.Тимошук, Т.И.Олимпиева. *Журн. общ. химии*, **58**, 2404 (1988)
65. Л.Н.Куликович, В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **53**, 1645 (1983)
66. Л.Н.Куликович, В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **53**, 1439 (1983)
67. P.Howgate, A.S.Jones, J.R.Tittensor. *Carbohydr. Res.*, **12**, 403 (1970)
68. T.E.Walker, H.Follmann, H.P.C.Hogenkamp. *Carbohydr. Res.*, **27**, 225 (1973)
69. T.Ishida, T.Miyazaki, M.Inoue, A.Ota, T.Kurichara, M.Sugiura. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1325 (1983)
70. J.A.Montgomery, A.G.Laseter, K.Hewson. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 211 (1974)
71. J.A.Montgomery, H.J.Thomas. *J. Org. Chem.*, **46**, 594 (1981)
72. D.C.Baker, R.P.Grews, T.H.Haskell, S.R.Putt, G.Arnett, W.M.Shannon, C.M.Reinke, H.B.Katlama, J.C.Drach. *J. Med. Chem.*, **26**, 1530 (1983)
73. A.Hampton, P.Howgate, P.J.Harper, F.Perini, F.Kappler, R.K.Preston. *Biochemistry*, **12**, 3328 (1973)
74. W.Meyer, H.Follmann. *Chem. Ber.*, **113**, 2530 (1980)
75. T.Kishikawa, H.Yuki. *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 1360 (1966)
76. K.-H.Jung, R.R.Schmidt, D.Heermann. *Chem. Ber.*, **114**, 2834 (1981)
77. P.J.Harper, A.H.Hampton. *J. Org. Chem.*, **37**, 795 (1972)
78. A.W.Johnson, N.Shaw. *J. Chem. Soc.*, 4608 (1962)
79. R.R.Schmidt, R.Machat, U.Schloz. *Chem. Ber.*, **106**, 1256 (1973)
80. J.Kiss. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **29**, 229 (1974)
81. J.Zemlička, J.V.Freisler, R.Gasser, J.P.Horwitz. *J. Org. Chem.*, **38**, 990 (1973)
82. J.Zemlička, R.Gasser, J.P.Horwitz. *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 4744 (1970)
83. J.Zemlička, J.P.Horwitz. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4089 (1975)
84. K.L.Nagpal, J.P.Horwitz. *J. Org. Chem.*, **36**, 3743 (1971)
85. J.Kiss, P.Taschner. *J. Carbohydrate Nucl. Nucl.*, **1**, 279 (1974)
86. Л.Н.Куликович, В.А.Тимошук. *Журн. общ. химии*, **53**, 1901 (1983)
87. В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **26**, 559 (1990)
88. А.А.Ахрем, Т.М.Ермоленко, В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **21**, 2185 (1985)
89. V.A.Timoshchuk, L.N.Kulinkovich. *Carbohydr. Res.*, **145**, 123 (1985)
90. В.А.Тимошук, Л.Н.Куликович. *Журн. общ. химии*, **58**, 1651 (1988)
91. А.А.Ахрем, Т.М.Ермоленко, В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **21**, 2190 (1985)
92. В.А.Тимошук, А.А.Ахрем. *Докл. АН СССР*, **302**, 105 (1988)
93. А.А.Ахрем, А.Г.Лапко, И.А.Михайлопуло, В.А.Тимошук. *Carbohydr. Res.*, **54**, C1 (1977)
94. K.Kondo, I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **44**, 4713 (1979)
95. В.А.Тимошук, Т.М.Ермоленко, А.А.Ахрем. *Журн. орг. химии*, **24**, 1214 (1988)
96. В.А.Тимошук, Т.М.Ермоленко, А.А.Ахрем. *Журн. орг. химии*, **24**, 1703 (1988)
97. В.А.Тимошук. *Журн. орг. химии*, **26**, 498 (1990)

SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS OF URONIC ACID NUCLEOSIDES

V.A.Timoshchuk

Chemistry Department, Belarussian State University

4 F.Scorina Prosp., 220050 Minsk, Belarus, Fax +7(0172)20-8272

The results of the experimental research on synthesis and transformations of uronic acid nucleosides have been summarized. Different ways of the uronic acid nucleoside synthesis have been considered including the methods of specific and nonspecific oxidation of nucleosides, glycosylation and modification of monosaccharide residue or heterocyclic base.

Bibliography — 97 references.

Received 10th May 1993