

С-Алкенилирование пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов

А.Ф.Насонов, Г.А.Коршунова

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского
119899 Москва, Ленинские горы, факс (095) 939–3181

Обобщены методы С-алкенилирования пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов по гетероциклу. Рассмотрены методы с использованием как элементоорганических производных нуклеозидов (ртуть-, олово-, бор- и литийорганических), так и элементоорганических производных алкенов (магний-, бор-, алюминий-, олово- и кремнийорганических), окислительное присоединение в условиях катализа соединениями палладия, а также фотохимические реакции. Обсуждены условия проведения реакций: роль растворителей, катализаторов и сокатализаторов, температурных и временных режимов. Рассмотрены преимущества и недостатки различных методов введения алкенильных групп. Приведены примеры практического применения алкенилированных производных нуклеозидов и их аналогов.

Библиография — 92 ссылки.

Оглавление

I. Введение	532
II. Алкенилирование элементоорганических производных нуклеозидов и их аналогов	533
III. Алкенилирование С-галогенпроизводных и С-трифлатов нуклеозидов и их аналогов	542
IV. Алкенилирование незамещенных нуклеозидов и их аналогов	550
V. Заключение	552

I. Введение

Производные пиримидиновых нуклеозидов с заместителями в положениях 5 и 6 постоянно находятся в центре внимания исследователей. Число работ по синтезу таких соединений и их применению быстро возрастает. Этот интерес в значительной степени обусловлен противовирусными и противоопухолевыми свойствами указанных нуклеозидов, а также возможностью их использования в качестве зондов для исследования взаимодействий биомолекул^{1,2} и флуоресцентных зондов для секвенирования ДНК.

Довольно часто перечисленными выше свойствами обладают нуклеозиды, имеющие связь С–С с заместителями в положениях 5 или 6, причем заместители могут быть самыми разнообразными: алкильными, алкенильными, алкинильными, арильными, гидроксильными, ацильными и т.д. В связи с этим важна систематизация методов синтеза таких соединений. В 1990 г. был опубликован обзор³, посвященный С-алкилированию нуклеозидов, в котором затронуты вопросы синтеза большинства типов производных с указанными выше заместителями. Недавно появился подробный обзор⁴ по синтезу алкинильных производных нуклеозидов и их аналогов.

Алкенилзамещенные нуклеозиды играют, пожалуй, наиболее важную роль среди обсуждаемых нуклеозидов; они широко применяются практически во всех перечисленных выше областях. Так, 5-(Е)-бромвинилуридин, его карбоциклические аналоги, 5-(Е)-(1-пропенил)уридин и 5-(Е)-(3,3,3-трифтор-1-пропенил)уридин известны как эффективные противовирусные средства. Многие алкенильные производные, например, содержащие порфириновый фрагмент,⁵ проявляют противоопухолевую активность. Детально исследованные реакции между некоторыми типами алкенов и нуклеозидами используют при получении зондов для изучения биомолекул. Они позволяют как непосредственно ввести метку в биомолекулу, так и присоединить ее через алкенильный линкер. В качестве примера можно привести биотинные зонды,⁶ фотоактивируемые метки,^{7,8} флуоресцентные зонды⁹ для секвенирования ДНК. Разумеется, алкенильные линкеры применяют и для других целей. Интересным примером такого приложения является присоединение карборансодержащих фрагментов¹⁰ для использования в терапии рака методом нейтронного захвата атомами бора.

В то же время синтез алкенильных производных пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов имеет ряд особенностей и часто является более трудной задачей, нежели алкенилирование классических ароматических соединений, например бензола. Осложнения возникают как при получении исходных активированных нуклеозидов, так и при проведении реакции алкенилирования. Эти особенности обусловлены наличием в молекуле нуклеозида многочисленных реакционноспособных функциональных групп и сложным поведением квазиароматической системы пиримидиновых нуклеиновых оснований. Например, при алкенилировании ртутипроизводных нуклеозидов неактивированными алкенами в метаноле образуются преимущественно α-метоксиалкилпроизводные, что совершенно нехарактерно для аналогичных реакций в бензоле.

А.Ф.Насонов. Аспирант химического факультета МГУ.
Телефон: (095)939–3020, e-mail: anat@peplab.genebee.msu.ru
Г.А.Коршунова. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отдела химии белка НИИ ФХБ. Телефон: (095)939–5412,
e-mail: korshunova@peplab.genebee.msu.ru
Область научных интересов авторов: модификация нуклеозидов и нуклеиновых оснований, фотоактивные производные нуклеозидов, аналоги олигонуклеотидов.

Вместе с тем сведения обобщающего характера по данной тематике в литературе представлены недостаточно, особенно если учесть, что известные к настоящему времени методы С-алкенилирования пиримидиновых нуклеозидов весьма разнообразны. Так, в обзорах^{11, 12}, касающихся получения алкенилзамещенных нуклеозидов, рассматривается использование для этой цели практически только 5-меркупрпроизводных нуклеозидов. К тому же первый из них¹¹ был опубликован в 1982 г., а второй¹² являлся, скорее, подведением итогов работы авторов за предшествующий период. И даже с момента выхода в свет упомянутого выше обзора³ успели появиться как новые типы алкенильных аналогов нуклеозидов, так и новые методы их синтеза. Таким образом, возникла необходимость обобщения обширных данных по способам получения С-алкенилированных по гетероциклу производных пиримидиновых нуклеозидов и критического анализа методик их синтеза.

Все известные к настоящему времени способы получения алкенилированных пиримидиновых нуклеозидов можно условно разделить на две группы. Наиболее эффективны методы, включающие прямое образование связи С—С нуклеозида с алкенильным заместителем (первая группа). Напротив, методы, в которых пиримидиновый цикл создается в ходе первой стадии реакции, а затем следует гликозилирование (вторая группа), имеют существенные недостатки. К ним относятся необходимость предварительного получения реагентов для циклизации и образование смеси α - и β -аномеров на стадии гликозилирования. Данный обзор посвящен методам первой группы, т.е. прямому алкенилированию пиримидинового цикла нуклеозидов и их аналогов по положению 5 или 6.

Для классификации методов прямого алкенилирования, с нашей точки зрения, наиболее удобно воспользоваться структурными особенностями участвующих в реакции нуклеозидов и алкенилирующих агентов. Выбор соединений, вводимых в реакцию, помимо всего прочего, зависит от легкости их получения. Во многом этот фактор является определяющим для химика-синтетика. Так, например, 5-хлормеркупрпроизводные нуклеозидов, образующиеся в мягких условиях, широко применяются в реакциях сочетания с алкенами, а примеры проведения «обращенного» сочетания в данной реакции для нуклеозидов неизвестны. Читателям, интересующимся механизмами описанных ниже реакций, можно порекомендовать монографию¹³. По строению реагентов (алкенилирующих агентов) и субстратов (нуклеозидов) методы алкенилирования пиримидиновых нуклеозидов можно классифицировать следующим образом.

1. Алкенилирование нуклеозидов, содержащих связь С—Е (Е — электроположительный элемент). В качестве таких элементов могут выступать Hg, B, Sn и Li. Сочетание ртутьорганических производных нуклеозидов с алкенами и кросс-сочетание бор- и оловоорганических соединений нуклеозидов с галогеналкенами протекают при катализе соединениями палладия. Литийорганические нуклеозиды и их аналоги нуклеофильно замещают атом фтора в перфторили фторхлоролефинах.

2. Алкенилирование нуклеозидов, содержащих связь С—Hal или С—OTf. Данную группу методов целесообразно разбить дополнительно на четыре подгруппы.

а. Реакции галогенпроизводных нуклеозидов с алкенами, в которых атомы углерода при двойной связи не связаны с гетероэлементами.

б. Реакции галогенпроизводных нуклеозидов с винил-ацетатом.

в. Реакции галогенпроизводных или трифлатов нуклеозидов с элементоорганическими производными алкенов (применяют элементы как III группы (B, Al), так и IV группы (Si, Sn, Zr)).

г. Фотохимическое введение алкенильных групп в нуклеозиды.

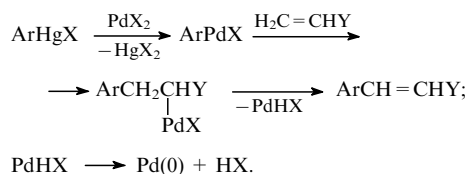
Реакции первых трех подгрупп протекают в условиях катализа соединениями палладия.

3. Реакции сочетания незамещенных нуклеозидов с алкенами. К ним относятся присоединение нуклеозидов к активированным алкенам, кросс-сочетание с трифлатными производными алкенов и присоединение к алкенильным магнийорганическим соединениям. В первых двух случаях используют катализ комплексами палладия.

II. Алкенилирование элементоорганических производных нуклеозидов и их аналогов

1. Сочетание ртутьорганических производных пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов с алкенами

Реакция сочетания 5-меркупрпроизводных пиримидиновых нуклеозидов с алкенами была первой реакцией,¹⁴ примененной для синтеза алкенилированных нуклеозидов путем непосредственного образования связи С—С вводимого заместителя с гетероциклом. Она же является и первой реакцией, имеющей универсальное препаративное значение для С-алкилирования нуклеозидов вообще, поскольку введенная алкенильная группа в дальнейшем (или сразу же в ходе реакции) может быть легко модифицирована. Типичные примеры подобных модификаций — восстановление водородом над платиновым катализатором винильных групп и декарбоксилирование карбоксивинильных групп. Важной особенностью данной реакции алкенилирования является регио- и стереоселективность присоединения ряда заместителей. В сущности, описываемое сочетание представляет собой разновидность реакции Хека,^{15, 16} хотя ее применение для нуклеозидов имеет некоторые особенности (см. ниже). Механизм рассматриваемой реакции алкенилирования можно представить^{13, 15, 16} как последовательность стадий переметаллирования (Hg на Pd), внедрения олефина и восстановительного элиминирования, что упрощенно можно записать следующим образом:



Реакция легко протекает со всеми типами компонентов нуклеиновых кислот — нуклеиновыми основаниями, нуклеозидами и нуклеотидами. В качестве ртутьорганических соединений используют 5-хлормеркур-, 5-ацетоксимеркур- и 5-трифторацетоксимеркурпроизводные пиримидиновых нуклеозидов.^{17, 18} В зависимости от растворимости исходных веществ и продуктов реакцию проводят в метаноле, диметилформамиде, ацетонитриле или водно-органических средах. В качестве катализаторов чаще всего применяют Li_2PdCl_4 , а также Na_2PdCl_4 , K_2PdCl_4 , $\text{Li}_2\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$ (табл. 1).

В ходе алкенилирования 5-меркупрпроизводных нуклеозидов Pd(II) необратимо восстанавливается до Pd(0), поэтому необходимо брать, по крайней мере, эквивалентные количества катализатора. Чтобы избежать этого, в реакционную смесь добавляют агент, способный окислять Pd(0) до Pd(II) (как правило, CuCl_2); тогда можно использовать каталитические количества палладия (~0.2 мол.%), однако выход целевого продукта при этом незначительно снижается (см. табл. 1, примеры 12, 27, 30). Механизм сочетания описан, например, в оригинальной работе Хека,¹⁵ а также в обзорной статье¹¹, касающейся поведения нуклеозидов и их аналогов в этой реакции. Как видно из примеров 1 и 5 (см. табл. 1), при проведении реакции в метаноле наблюдаются существенные

Таблица 1. Алкенирование 5-меркупропроизводных пиридиноновых нуклеозидов.

При- мер	Субстрат ^a	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
1		H ₂ C=CH ₂	1) 0.1 M Na ₂ PdCl ₄ , MeOH, 9 ч; 2) H ₂ S		6 (без вы- деления) + 39	19
2	1	H ₂ C=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 3 ч; 2) NaBH ₄ , лед; 3) H ₂ , 10% Pd/C, MeOH, 16 ч		86	19
3	1	H ₂ C=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , CuCl ₂ , MeOH, 3 ч; 2) H ₂ S; 3) H ₂ , 10% Pd/C, MeOH, 18 ч	3	48	19
4		H ₂ C=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 12 ч; 2) NaBH ₄ , 0°C; 3) H ₂ , 10% Pd/C, MeOH–H ₂ O, 24 ч		57	19
5	4	MeCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 2 ч; 2) H ₂ S		11 ^b (6:9:10 = 2.3:1.4:1.0; выход продуктов 7 и 8 незна- чителен)	19
6	1	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, Ar, 3 ч; 2) NaBH ₄ –EtOH		39	19
7	1	H ₂ C=CHCO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, Ar, 10 ч; 2) H ₂ S		48	19
8	1	H ₂ C=CHCH ₂ – –CH(OH)Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, Ar, 2 ч; 2) NaBH ₄ –Pr ⁱ OH; 3) H ₂ , MeOH, 14 ч		55 + 12	19
9	4	H ₂ C=CHCH ₂ – –CH(OH)CH ₂ OBn	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 3 ч; 2) NaBH ₄ –MeOH; 3) H ₂ , 10% Pd/C, MeOH, 20 ч		57	19

Таблица 1 (продолжение).

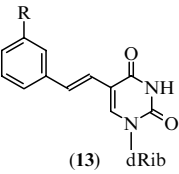
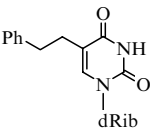
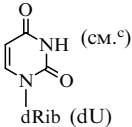
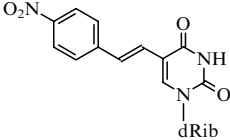
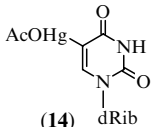
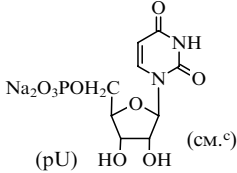
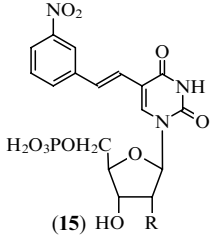
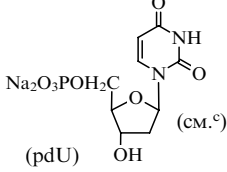
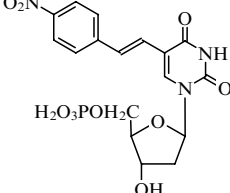
При- мер	Субстрат ^a	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
10	4	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 12 ч; 2) H ₂ S	 (13)		
				13 , R = H	57	18
11	4	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же, но <i>t</i> = 18 ч	13 , R = NO ₂	50	18
12	4	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же, но с добавкой CuCl ₂	13 , R = NO ₂	47	18
13	4	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 18 ч; 2) NaBH ₄ –MeOH; 3) H ₂ , 10% Pd/C, MeOH, 20 ч		58	18
14	 (см. ^с)	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 12 ч; 2) H ₂ S	13 , R = H	45	18
15	dU (см. ^с)	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же	13 , R = NO ₂	62	18
16	dU (см. ^д)	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, –30°C, 18 ч; 2) H ₂ S	13 , R = NO ₂	52	18
17	dU (см. ^с)	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же, но 60°C		11	18
18	 (14)	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, THF, 6 ч; 2) H ₂ S	13 , R = NO ₂	80	18
19	14	<i>m</i> -H ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же, но Δ, 9 ч	13 , R = NH ₂	30	18
20	 (pU)	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.14 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH–H ₂ O, 50°C, 0.5 ч; 2) H ₂ S	 (15)		
				15 , R = OH	82	18
21	 (pdU)	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же	15 , R = H	66	18
22	pdU	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH–Et ₂ O–H ₂ O, 60°C, 6 ч; 2) H ₂ S		59	18

Таблица 1 (продолжение).

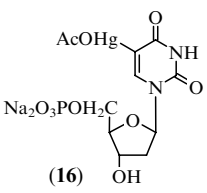
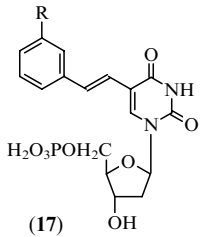
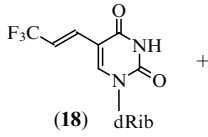
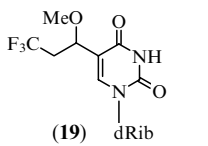
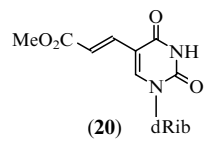
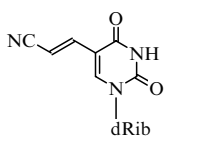
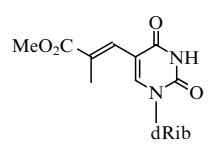
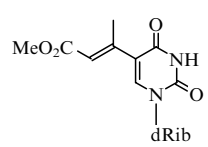
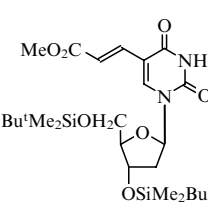
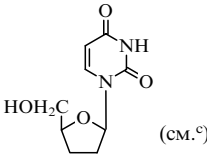
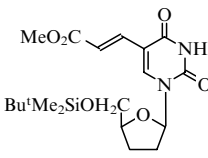
При- мер	Субстрат ^а	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
23	 (16)	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH–THF–H ₂ O, 50°C, 5 ч; 2) H ₂ S	 (17)		
				17 , R = H	50	18
24	16	<i>m</i> -N ₃ C ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.274 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH–H ₂ O, 50°C, 2.5 ч 2) H ₂ S	17 , R = N ₃	25	18
25	4	F ₃ CCH=CH ₂	1) Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 3.5 ч; 2) H ₂ S	 (18)	17 + 36	20
				 (19)		
26	4	F ₃ CCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 6.5 ч; 2) H ₂ S	18 + 19	26 + 59	21
27	4	H ₂ C=CHCO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , CuCl ₂ , MeOH, 20°C, 3 ч; 2) H ₂ S	 (20)	60	22
28	4	H ₂ C=CHCN	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 12 ч; 2) H ₂ S		16	22
29	4	H ₂ C=C(Me)CO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 16 ч; 2) H ₂ S		63	22
30	4	MeCH=CHCO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , CuCl ₂ , MeOH, 20°C, 96 ч; 2) H ₂ S		21	22
31	dU (см. ^с)	H ₂ C=CHCO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , Et ₃ N, MeOH, 20°C, 12–16 ч; 2) H ₂ S 3) Bu ^t Me ₂ SiCl, имидазол, DMF, 20°C, 18 ч		76	23
32	 (см. ^с)	H ₂ C=CHCO ₂ Me	То же		65	23

Таблица 1 (продолжение).

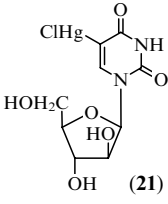
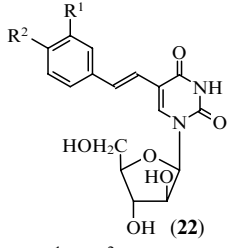
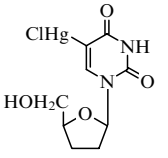
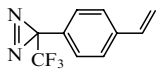
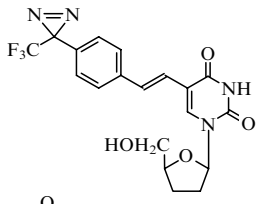
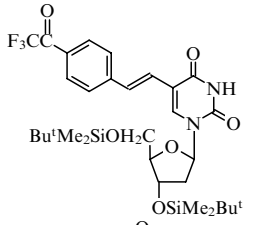
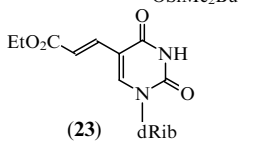
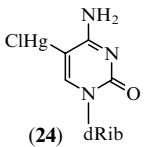
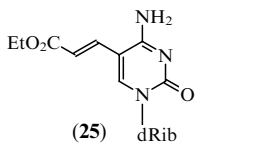
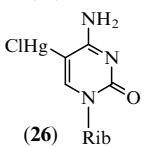
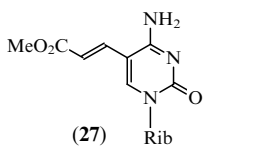
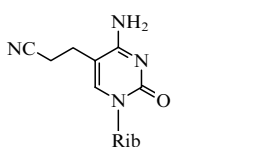
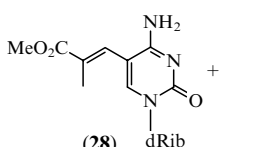
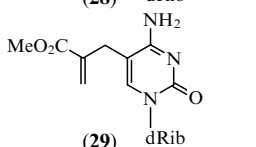
При- мер	Субстрат ^a	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
33	 (21)	PhCH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 24 ч; 2) H ₂ S	 (22)		
34	21	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	То же	22, R ¹ = H, R ² = NO ₂	49	24
35	21	<i>m</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH=CH ₂	»	22, R ¹ = NO ₂ , R ² = H	22	24
36			0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 5 ч		10	8
37	4	<i>p</i> -CF ₃ COC ₆ H ₄ CH=CH ₂	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 2 ч; 2) Bu ^t Me ₂ SiCl, имидазол, DMF, 20°C, 4 ч		21	25
38	4	H ₂ C=CHCO ₂ Et	Li ₂ PdCl ₄	 (23)	—	26
39	 (24)	H ₂ C=CHCO ₂ Et	То же	 (25)	—	26
40	 (26)	H ₂ C=CHCO ₂ Me	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , MeOH, 20°C, 8 ч; 2) H ₂ S	 (27)	42	27
41	26	H ₂ C=CHCN	1) 0.1 M Li ₂ PdCl ₄ , DMF, 20°C, 6 сут; 2) NaBH ₄ —H ₂ O		32	27
42	24	H ₂ C=C(Me)CO ₂ Me	То же	 (28) +  (29)	12 ^b (28:29 = 1:2)	27

Таблица 1 (продолжение).

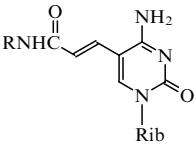
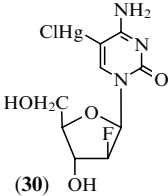
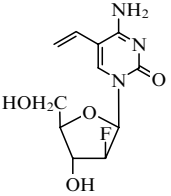
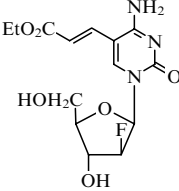
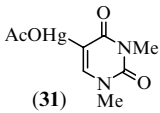
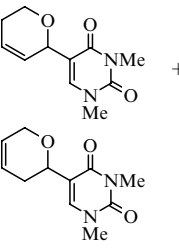
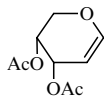
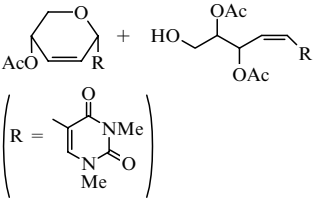
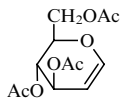
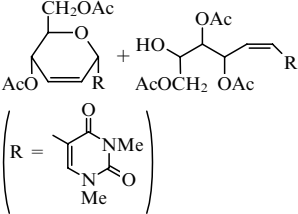
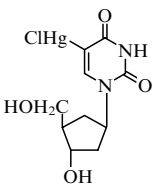
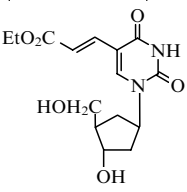
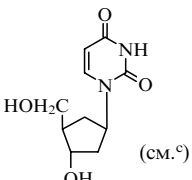
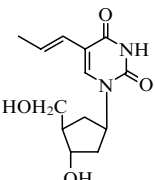
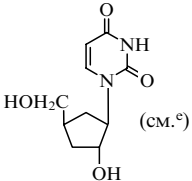
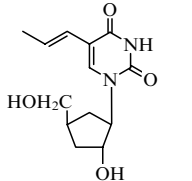
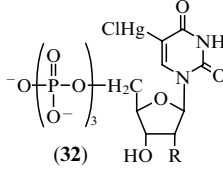
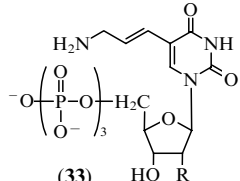
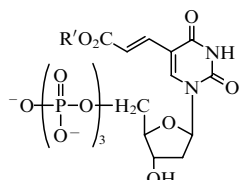
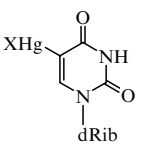
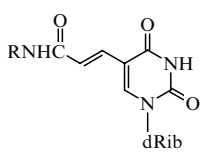
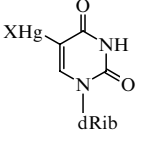
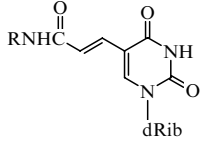
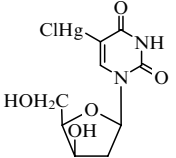
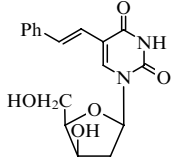
При- мер	Субстрат ^a	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
43	26	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHR}$ ($\text{R} = (\text{CH}_2)_5\text{CO}_2\text{Me}$)	1) 0.1 M Li_2PdCl_4 , MeOH, 24 ч; 2) H_2S		34	28
44	 (30)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	1) 0.095 M Li_2PdCl_4 , DMF, 20°C, 7 ч; 2) H_2S , MeOH, 0°C		57	29
45	30	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	1) 0.105 M Li_2PdCl_4 , MeOH, 20°C, 7 ч; 2) H_2S		23	29
46	 (31)		1) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, LiCl, MeCN, 25°C, 12 ч; 2) H_2S		66 + 24	30, 31
47	31		То же		20 + 32	31
48	31		»		20 + 73	31
49		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	1) 0.1 M Li_2PdCl_4 , MeOH, N_2 , 20 ч; 2) H_2S		57	32
50	 (см. 6)	$\text{ClCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1) 0.1 M Li_2PdCl_4 , MeOH, 3 ч; 2) H_2S ; 3) EtOH, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, N_2 , 16–36 ч		19	33

Таблица 1 (окончание).

При- мер	Субстрат ^a	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
51		$\text{ClCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	1) 0.1 M Li_2PdCl_4 , MeOH, 3 ч; 2) H_2S ; 3) EtOH, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, N_2 , 16–36 ч		—	33
52		$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	0.125 M K_2PdCl_4 , 0.1 M $\text{AcONa}-\text{H}_2\text{O}$ (pH 5), 20°C, 18–24 ч		20	33–35
53	32, R = OH	$\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	То же	33, R = OH	—	33, 34
54	32, R = H	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{R}'$ $\text{R}' = \left(\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_5\text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ (\text{CH}_2)_4\text{S} \end{array} \right)$	0.02 M Li_2PdCl_4 , MeOH– H_2O , 20°C, 17 ч		55	6
55		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHR}$ $\text{R} = \left(\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \\ \\ \text{HO} \end{array} \right)$	Pd-катализ		—	36
56		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCONHR}$ $\text{R} = \left(\begin{array}{c} \text{HOCH}_2 \\ \\ \text{HO} \end{array} \right)$	То же		—	36
57		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHPh}$	1) 0.1 M Li_2PdCl_4 , MeOH, 1 сут; 2) H_2S		14	37

^a Использованы следующие сокращения: Rib — 1-β-рибофуранозный фрагмент, dRib — 1-β-2'-дезоксирибозный фрагмент, dU — 2'-дезоксидеоксиуридин, pU — уридин-5'-фосфат, pdU — 2'-дезоксидеоксиуридин-5'-фосфат. ^b Приведен суммарный выход. ^c Ртутьорганическое производное получали в одной колбе под действием $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, H_2O (50–60°C). ^d То же, под действием $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$, THF. ^e То же, под действием $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, NaCl.

отличия от классической реакции Хека: при использовании этилена и пропилена, не обладающих –M-эффектом, образуются метоксиалкильные производные нуклеозидов, причем эти продукты являются доминирующими. Кроме того, в реакции с пропиленом получают все алкенильные изомеры: *цис*, *транс* и *гем*. Такие закономерности наблюдаются для всех простых винильных соединений типа $\text{H}_2\text{C}=\text{CHR}$ (R = Me, OMe, OAc, Hal). В принципе, образование α-метоксиалкильных производных при взаимодействии 5-меркурипроизводных нуклеозидов с этиленом и некоторыми

алкенами, реагирующими региоселективно (см. табл. 1, примеры 2–4, 8, 9), не очень существенно, поскольку метоксисоединения, так же как и алкены, восстанавливаются водородом над 10% Pd/C до соответствующих насыщенных производных с суммарными выходами порядка 60–80%. Двойная связь C(5)=C(6) в пиримидиновом цикле при этом не затрагивается. Значительно лучшие результаты достигаются в реакциях с активированными алкенами, а именно с производными стирола, с эфирами, амидами, нитрилами акриловой, метакриловой и кротоновой кислот. При этом

реакция протекает, как правило, регио- и стереоселективно (с гетероциклом связывается β -атом углерода двойной связи, и образуются исключительно *E*-изомеры). Выходы продуктов варьируют в пределах от 10 до 80% и в среднем составляют ~40–60%.

Типичная методика проведения синтеза состоит в следующем. Соответствующий меркурнуклеозид (ртутные производные нуклеозидов, как правило, нерастворимы ни в одном известном растворителе, хотя недавно появилось сообщение³⁸ о получении растворимых в воде меркурпроизводных) суспендируют с избытком алкена (от 1.2 до 11.0 молей на 1 моль нуклеозида) или перемешивают субстрат под давлением соответствующего газообразного алкена в присутствии 1 экв. палладиевого катализатора или 0.1–0.2 экв. того же катализатора и 2–4 экв. CuCl_2 при комнатной температуре или небольшом нагревании (до 50–60°C). По окончании реакции Pd отделяют фильтрованием и осаждают соли ртути пропусканием через реакционную смесь сероводорода или восстановлением борогидридом натрия. Последний вариант применяют, в частности, при последующем гидрировании над Pd/C. Иногда после фильтрования палладия смесь упаривают и сразу подвергают колоночной хроматографии на силикагеле.

Использование в качестве растворителя ДМФА позволяет получать некоторые нуклеозиды, недоступные при проведении реакции в метаноле, например, 5-винилцитидин и его модифицированные по углеводному остатку аналоги с выходами порядка 60% (см. табл. 1, пример 44). К сожалению, при взаимодействии уридина с этиленом в указанных условиях образуется лишь полимерный продукт.²⁹

Результат реакции зависит от природы используемого алкена. Акролеин, по-видимому, не вступает в реакцию с 5-меркурпроизводными нуклеозидов. При действии акрилонитрила соответствующие С-алкенилированные нуклеозиды получают с низкими выходами (см. табл. 1, примеры 28, 41), причем аддукт с цитидином восстанавливается при стандартной обработке реакционной смеси борогидридом натрия до соответствующего насыщенного производного (32%), а сероводород не разрушает образующийся в результате реакции палладиевый комплекс. Хорошие выходы продуктов алкенилирования достигаются при применении различных эфиров и амидов акриловой кислоты (см. табл. 1, примеры 7, 27, 29, 31, 32, 40, 43). Производные стирола, содержащие электроакцепторную группу в *para*-положении, реагируют хуже, чем их аналоги, у которых подобная группа находится в *meta*-положении (см. табл. 1, примеры 34, 35). Аминостирола реагируют значительно хуже нитростирола (см. табл. 1, примеры 18, 19). Не всегда ясно, какие именно факторы — электронные эффекты или растворимость — влияют на выход продуктов при использовании в качестве алкенилирующих агентов *para*- и *meta*-изомеров производных стирола. Так, выходы продуктов реакции 5-меркурпроизводного 2'-деоксиуридин-5'-фосфата (pdU) с *n*- и *m*-нитростиролами в системе H_2O – MeOH – Et_2O выходы продуктов соизмеримы (59 и 66% соответственно, см. табл. 1, примеры 21 и 22).

Реакции нуклеотидов с алкенами в водно-органических средах приводят к ряду полезных соединений. Так, например, в результате взаимодействия 5-ацетоксимеркур-2'-деоксиуридин-5'-фосфата с 3-азидостиролом получено фотоактивируемое производное уридина, являющееся ингибитором тимидилат-синтазы (см. табл. 1, пример 24). Удобный линкер для введения различных меток образуется при сочетании 5-хлормеркур-уридин-5'-трифосфата с аллиламином (см. табл. 1, примеры 52, 53).

Ртутьорганические соединения нуклеиновых оснований также вступают в реакцию с алкенами. Например, из 5-ацетоксимеркур-1,3-диметилаурицила и 3,4-дигидро-2H-пирана образуются два 5-замещенных 1,3-диметилаурицила (см. табл. 1, пример 46). Была предпринята попытка приме-

нить данную реакцию для синтеза С-нуклеозидов,³¹ однако в этом случае получают преимущественно нециклические производные.

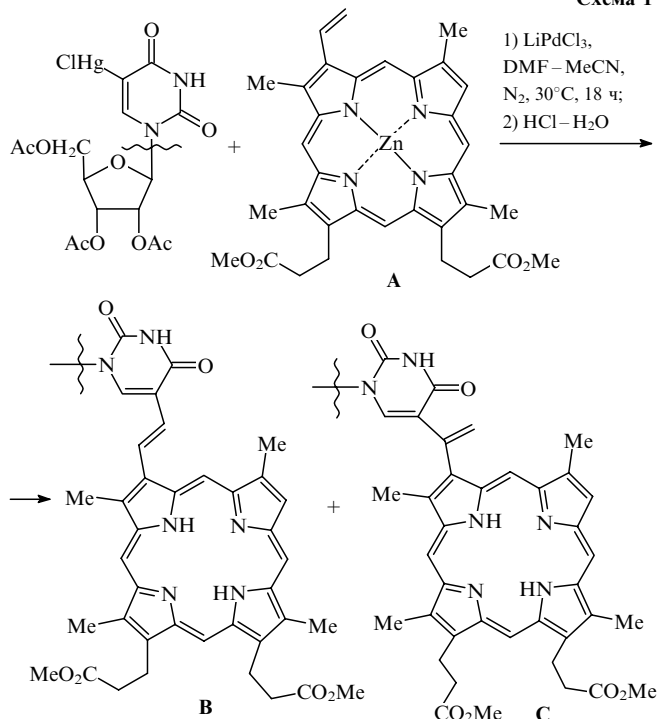
Кроме упомянутых выше соединений, в реакцию с 5-меркурнуклеозидами и их производными были введены аллилхлориды (см. табл. 1, примеры 50, 51).^{33, 39} Аллилирование меркурпроизводных ароматических соединений в присутствии Pd-катализатора было также впервые описано Хекком.⁴⁰ Вообще говоря, эта реакция не относится к данному разделу, однако полученные этим методом 5-аллилированные нуклеозиды легко изомеризуются в присутствии комплексов родия в соответствующие 5-(1-алкенил)пиримидиновые нуклеозиды, образуя исключительно *trans*-изомеры.

Напомним, что прямое сочетание неактивированных алкенов с меркурпроизводными нуклеозидов приводит, как правило, к образованию сложной смеси продуктов.

Этим методом (сочетанием с алкенами) получен ряд замещенных нуклеозидов, которые в дальнейшем были использованы как противоязвенные средства. В качестве примера можно упомянуть 5-(*E*)-бромвинилуридин и его карбоциклические аналоги, 5-(*E*)-(1-пропенил)уридин¹⁹ и 5-(*E*)-(3,3,3-трифтор-1-пропенил)уридин.²¹

Интересны попытки использования в качестве противоопухолевых препаратов производных нуклеозидов, содержащих порфириновый фрагмент. Недавно⁵ было проведено ковалентное присоединение винилпорфиринов по положению 5 уридина. Например, порфирин А (схема 1) вводили в реакцию с избытком (3.3 экв.) ацетилованного 5-хлормеркур-уридина в присутствии 1 экв. Pd-катализатора (в расчете на уридин). В результате была получена смесь *trans*- (В, 16.5%) и *gem*-изомеров (С, 19.6%), несмотря на то что винильная группа сопряжена в рассматриваемом порфирине с ароматической системой.

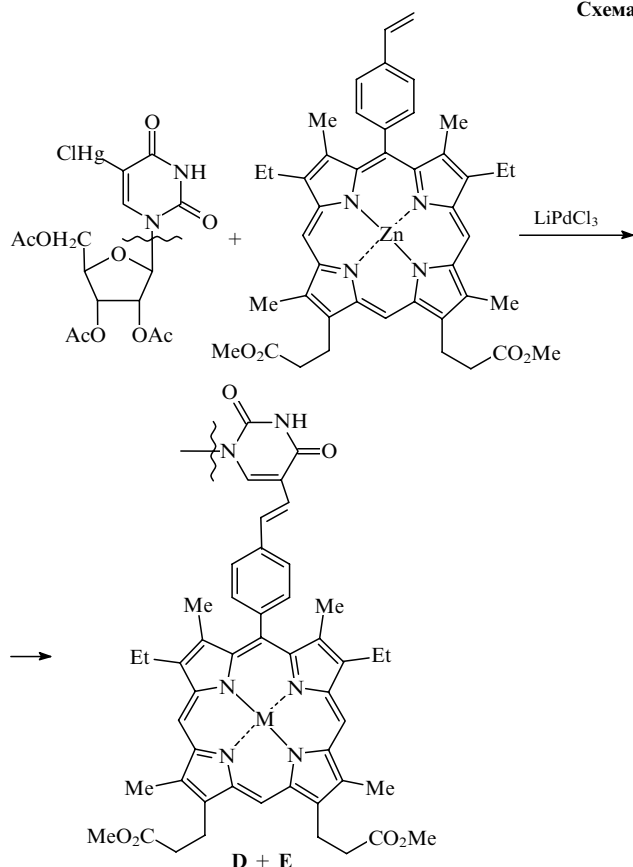
Схема 1



Однако при наличии в порфириновом компоненте стирильной группировки такое сочетание протекает регио- и стереоселективно. Отметим, что в процессе реакции происходит частичная замена Zn на Pd в порфириновом фрагменте продукта (схема 2).⁵

Другая интенсивно развивающаяся область применения алкенилированных нуклеозидов — зондирование с их помощью биологических молекул с целью изучения их строе-

Схема 2

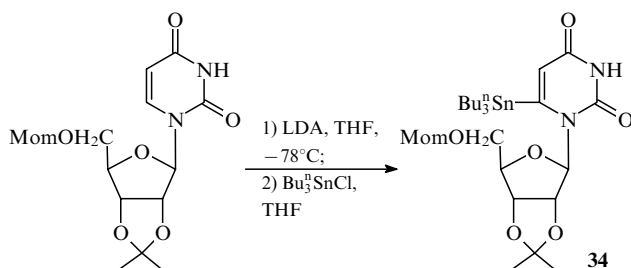


M = Zn (**D**, 29%), Pd (**E**, 44%).

ния и функционирования. Для этого в нуклеозиды вводится метка, непосредственно связанная с пиримидиновым циклом (см. табл. 1, примеры 36, 37) или отделенная от него с помощью линкера (см. табл. 1, пример 54). Хорошо зарекомендовали себя в качестве такого линкера аминоклапильная, аминоалкилакриламидная и акрилатная группировки в положении 5.

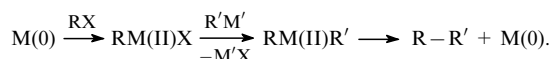
2. Кросс-сочетание оловоорганических пиримидиновых производных нуклеозидов с галогеналкенами

В основе одного из подходов к синтезу 6-алкенилированных пиримидиновых нуклеозидов лежит реакция 6-трибутилстаннильных производных нуклеозидов **34** с алкенилгалогенидами (реакция Стилле⁴¹). Другой подход заключается во введении в реакцию с элементоорганическими производными алкенов 6-иодзамещенных пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов (см. ниже). Оловоорганические производные пиримидиновых нуклеозидов получают из соответствующих литийзамещенных производных (таким же способом синтезируют 6-иодпиримидиновые нуклеозиды и их аналоги) по следующей схеме:



Mom = MeOCH₂.

Следует отметить, что хотя имеются литературные данные⁴² о получении 5-триметилстанниллипропидного пиримидиннуклеозида и его арилировании, нам не удалось обнаружить сведений об использовании этого производного для введения алкенильных групп. Механизм этого превращения,¹³ как и вообще всех реакций кросс-сочетания металлоорганических соединений с галогенуглеводородами и их производными и аналогами в присутствии комплексов переходных металлов, представляет собой последовательность стадий окислительного присоединения переходного металла в низкой степени окисления (чаще всего Pd(0) или Ni(0), причем комплексы низковалентных металлов могут образовываться *in situ*) к арил- или винилгалогениду, последующего переметаллирования (замена атома галогена на R') и восстановительного элиминирования.



Алкенилирование 6-трибутилстанниллипропидных нуклеозидов позволяет получать соответствующие алкенильные производные с выходами от умеренных до высоких (табл. 2).⁴³ В зависимости от строения реагентов можно синтезировать *цис*-, *транс*- и *гем*-изомеры. Как видно из схемы механизма реакции, в этом случае требуются только каталитические

Таблица 2. Алкенилирование оловоорганических производных нуклеозидов **34**.⁴³

При- мер	Реагент	t, мин	Продукт	Выход, %
1	H ₂ C=CHBr	100		80
2	H ₂ C=CBrCO ₂ Et	75		56
3	Br-CH=CH-CO ₂ Me	10		81 ^a (35 : 36 = 3 : 1)
4	Br-CH=CH-CH ₂ OH	60		70

Примечание. Реакцию проводили в ДМФА при 80°C в присутствии 0.1 экв. Pd(PPh₃)₄ в качестве катализатора и с добавкой 0.2 экв. CuI; использовали Mom-защиту. ^a Приведен суммарный выход.

Таблица 3. Алкенилирование литийорганических производных нуклеозидов и их аналогов.⁴⁶

Пример	Субстрат ^a	Реагент	Растворитель	<i>t</i> , ч	Продукт	Выход, %
1		Cl ₂ C=CF ₂	Et ₂ O	1.5		55
2	37	CF ₃ CF=CF ₂	Et ₂ O	1.0		42 ^b
3		ClFC=CF ₂	n-C ₆ H ₁₄	1.0		6 ^b
4	38 (см. ^c)	CF ₃ CF=CF ₂	n-C ₆ H ₁₄	1.0		24 ^b
5	38 (см. ^c)	CF ₃ CF=CF ₂	n-C ₆ H ₁₄	1.0		$n = 3$ $n = 4$ 7 9

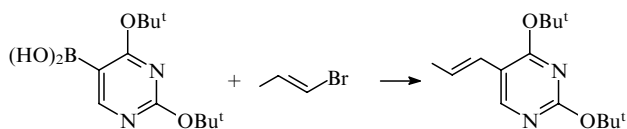
^aСоответствующие литийорганические производные получают действием на субстраты BuⁿLi. ^bПриведен суммарный выход. ^cПеред проведением реакции сочетания осуществляют защиту гидроксильных групп субстрата действием HMDS – TMSCl – Py (HMDS — гексаметилдисулфон, TMSCl — триметилсилилхлорид).

количества соединений переходных металлов. Следует отметить, что введение добавки иодида меди(I) в некоторых случаях позволило повысить выходы более чем в 2 раза. По-видимому, роль CuI сводится к образованию медьорганического интермедиата в процессе переметаллирования Sn на Pd.

3. Кросс-сочетание борорганических производных аналогов нуклеозидов с галогеналкенами

Известен лишь один пример сочетания данного типа (схема 3). Впервые переметаллирование борорганических соединений было подробно изучено Сузуки,⁴⁴ который обнаружил, что для его осуществления требуется присутствие основания. Сами борорганические соединения получают из соответствующих литийорганических производных. В приведенном на схеме 3 примере целевой продукт образуется с выходом 72%.⁴⁵

Схема 3



Реагенты и условия: Pd(PPh₃)₄, 1 M NaHCO₃, MeO(CH₂)₂OMe, N₂, 4 ч.

Напомним, что сочетанием ртутьорганических соединений нуклеозидов с алкенами не удастся напрямую получить подобные продукты.

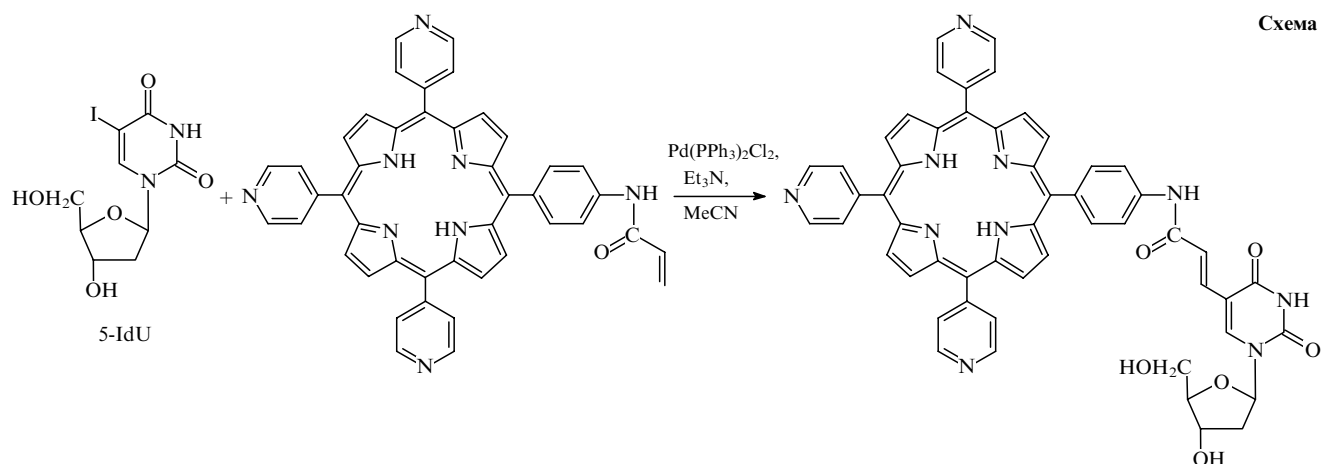
4. Реакции литийорганических производных пиримидиновых нуклеозидов и их аналогов с фторалкенами

Алкенильные производные пиримидиновых оснований и нуклеозидов можно также получить реакцией нуклеофильного замещения полифторалкенов с соответствующими литийорганическими производными. Реакцию 5-бром-2,4-диметоксипиримидина (**37**) и 5-иод-3',5'-бис(триметилсилил)-2'-дезоксипуридина с бутиллитием проводили при –70°C в атмосфере азота, затем добавляли избыток (5 экв.) фторированного алкена и оставляли реакционную смесь на 4 сут в твердом диоксиде углерода (табл. 3). Выходы продуктов в целом невысокие, причем в случае нуклеиновых оснований они больше (42–55%), чем в случае нуклеозидов (6–24%). Кроме того, реакция протекает не стереоселективно (образуются *Z*- и *E*-изомеры). Авторам работы⁴⁶ удалось присоединить по положению 5 дезоксиуридина и перфторциклоалкены, но выходы целевых продуктов составили всего несколько процентов.

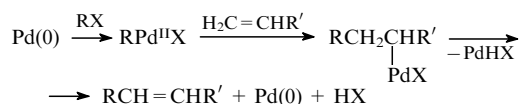
III. Алкенилирование C-галогенпроизводных и C-трифлатов нуклеозидов и их аналогов

1. Сочетание поднуклеозидов с алкенами по Хеку

Еще одним примером сочетания по Хеку⁴⁷ является реакция поднуклеозидов и их аналогов с алкенами в присутствии соединений палладия, которая нашла широкое применение



в химии нуклеозидов. Ее использование в органическом синтезе рассмотрено в обзорных статьях^{48, 49}. Данная реакция была независимо открыта Хеком⁴⁷ и японскими исследователями.⁵⁰ Ее механизм предполагает окислительное присоединение винил- или арилгалогенида к Pd(0), последующее внедрение алкена по связи арил(винил)–палладий и отщепление PdHX с регенерацией Pd(0).



Описано взаимодействие алкенов как с нуклеозидами, так и с нуклеиновыми основаниями. В зависимости от положения атома йода в пиримидиновом цикле можно получить 5- и 6-замещенные производные. Чаще всего в реакцию вводят активированные алкены типа эфиров акриловой кислоты, используют также арилвинилкетоны и терминальные алифатические алкены. Особым случаем является синтез 5- и 6-винилпроизводных пиримидиновых нуклеозидов из соответствующих иоднуклеозидов и 1-арилпропинолов в присутствии CuI в качестве сокатализатора, а также получение 5-винилпроизводных нуклеозидов и нуклеиновых оснований из соответствующих иодпроизводных и винилацетата.

Сочетание проводят в диоксане, ДМФА, ацетонитриле или водно-органических смесях. Катализаторами служат Pd(OAc)₂ в присутствии Et₃N и PPh₃ или Pd(PPh₃)₂Cl₂/Et₃N. В последнем случае иногда вводят добавки CuI. В отличие от реакции меркурнуклеозидов с алкенами, в данном варианте реакции Хека требуются каталитические количества палладия (чаще всего 0.05–0.15 экв.), а не эквимольные. В зависимости от условий синтеза и используемых нуклеозидов и реагентов выходы продуктов варьируют от 8 до 90%. Но в общем случае выходы выше, чем в аналогичных реакциях меркурнуклеозидов с алкенами. Имеющиеся в литературе данные по синтезам алкинированных нуклеозидов реакцией Хека суммированы в табл. 4.

Из приведенных в табл. 4 примеров видно, что предварительная подготовка катализатора существенно повышает выход целевого продукта (ср. примеры 1 и 2). Рассматривая влияние условий реакции, нельзя не упомянуть о недавно обнаруженном увеличении выхода при проведении сочетания 5-иод-2,4-диметокси-пиримидина с метилакрилатом в воде (см. табл. 4, пример 29), а не в органических растворителях (гетерогенная реакция Хека⁶⁴). Любопытно, что в этих условиях сочетание протекает при комнатной температуре, в то время как классическая реакция Хека требует нагревания до 70–90°C (что несколько лимитирует возможность ее применения), а повышение температуры до 50°C при гетерогенном варианте проведения реакции приводит к деиодиро-

ванию исходного пиримидина и снижению выхода с 90 до 79%. Следует заметить, что деиодирование нуклеозидов и их аналогов является основной побочной реакцией и в других вариантах рассматриваемого сочетания по Хеку.⁶⁵ Очевидно, более мягкие условия гетерогенной реакции способствуют подавлению побочных процессов и повышению выхода целевого продукта.

Высокие выходы целевых соединений в данной реакции достигаются при использовании в качестве алкинирующих реагентов эфиров акриловой кислоты и арилвинилкетонов. Напротив, применение терминальных алкенов с алкильными заместителями приводит к низким выходам продуктов (см. табл. 4, примеры 5–7). Невысокие выходы наблюдаются и при сочетании винилацетата с уридином (37% 5-винилуридина) и цитидином (8%), хотя с производными нуклеиновых оснований в других условиях винилацетат реагирует хорошо (выходы ~60%, см. табл. 4, примеры 27, 28). Алкинирование соответствующих 6-иодзамещенных урацилов 1-арилпропинолами протекает с промежуточным образованием алленовых спиртов, изомеризующихся в ароилалкенильные производные нуклеиновых оснований (см. табл. 4, примеры 20–26).⁶⁰ По-видимому, в данном случае образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров, хотя в работе⁶⁰ это специально не обсуждается.

Алкинирование арилиодидов было впервые одновременно описано Хеком⁶⁶ и Кассаром.⁶⁷ Для синтеза соответствующих нуклеозидов применяется реакция Соногаширы⁶⁸ (добавка CuI) в модификации Робинса и Барра⁶⁹ (основание — Et₃N). Подробнее эта реакция рассмотрена в обзоре⁴.

Интересно отметить недавно появившуюся работу⁷⁰, посвященную синтезу порфиринового производного дезоксиуридина (схема 4), которое использовали для изучения взаимодействия порфиринов с двойной спиралью ДНК. В реакцию вводили акриламидопорфирин и 5-иод-2'-дезоксиуридин (5-IdU).

Реакция сочетания 5-иодзамещенного нуклеозида или его аналога с метиловым или этиловым эфирами акриловой кислоты с последующим декарбоксилированием–бромированием образующегося продукта *N*-бромсукцинимидом чаще других вариантов алкинирования (из-за больших выходов) применяется для синтеза противовирусных аналогов нуклеозидов, содержащих *E*-бромвинильную группу в положении 5 пиримидинового цикла.

Иллюстрацией применения алкинильных фрагментов в качестве линкеров может служить присоединение карборан-содержащих фрагментов¹⁰ к 5-алкинилизамещенным нуклеозидам (схема 5) с целью использования в терапии рака методом нейтронного захвата атомами бора (см. обзор⁷¹).

Таблица 4. Алкенилирование иодпроизводных нуклеозидов и их аналогов по Хеку.

Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
1		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , Δ , 12 ч	12	53	19
2	39	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N – диоксан (1 : 8), 70°C , 1 ч	12	86 ^a	51
3	39	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, Et_3N , MeCN , 80°C , 24 ч		79	52
4	38	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N – диоксан, Δ , 40 мин	20	70 ^a	53
5	38	$\text{Pr}^n\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , 100°C , 12 ч			
				(40) 40 , $\text{R} = \text{Pr}^n$	25	22
6	38	$\text{Bu}^n\text{CH}=\text{CH}_2$	То же, но $t = 2$ ч	40 , $\text{R} = \text{Bu}^n$	15	22
7	38	$\text{Bu}^t\text{CH}=\text{CH}_2$	То же, но $t = 48$ ч	40 , $\text{R} = \text{Bu}^t$	16	22
8		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMF , Ar , 85°C , 24 ч		37	29
9		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , диоксан, 85°C , 3 ч		80 ^a	54
10		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	То же		64	55
11		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , диоксан, Ar , 70°C , 2.5 ч		66 ^a	56
				(рацемат)		
12		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	То же, но $t = 4$ ч		75 ^a	56
	(41) 41 (рацемат)			(42) 42 (рацемат)		

Таблица 4 (продолжение).

Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
13	41 (гомохиральный)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , диоксан, Ar, 70 °C, 4 ч	42 (гомохиральный)	69 ^a	56
14		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMF, Ar, 75°C, 10 ч		56 ^a	57
15		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{H}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , диоксан, 1 N NaOH, 95°C, 3 ч		49	58
16		$\text{PhC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N , DMF, N_2 , 80°C, 24 ч			
	(43)			(44)		
				44 , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$	62	59
17	43	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$	То же	44 , $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	78	59
18	43	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$	»	44 , $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	62	59
19	43	$m\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$	»	44 , $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$	62	59
20		$\text{PhCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N , DMF, N_2 , 55°C, 6 ч			
	(45)			(46)		
				46 , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$	39	60
21	45	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	То же	46 , $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	60	60
22	45	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	»	46 , $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	57	60
23	45	$o\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	»	46 , $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$	35	60
24		$\text{PhCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	»			
	(47)			(48)		
				48 , $\text{R} = \text{H}$	76	60
25	47	$p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	»	48 , $\text{R} = \text{Me}$	80	60
26	47	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$	»	48 , $\text{R} = \text{OMe}$	58	60
27		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$, Et_3N , 100°C, 5 ч		60	61
	(49)					
28		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$	То же		58	61
	(50)					

Таблица 4 (окончание).

Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
29	50	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , K_2CO_3 , Bu_4NHSO_4 , H_2O , 20°C , 90 ч		90	62
30	49		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$, Et_3N , 100°C , 5 ч		64	30
31	38	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMF, 70°C , 5.5 ч		37 ^a	63
32		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHOAc}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , DMF, 90°C , 2 ч		8 ^a	63

^a Предварительно готовят катализатор, нагревая смесь $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 и Et_3N в диоксане или ДМФА до глубокого красного окрашивания (10–20 мин) при $70-75^\circ\text{C}$.

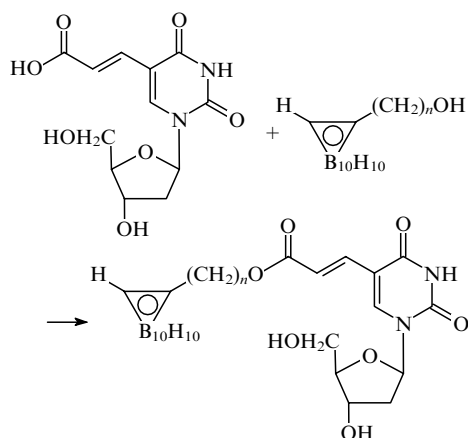
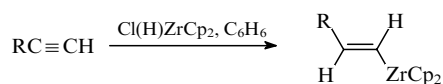


Схема 5

табл. 5, примеры 3, 13, 18, 26, 29–31, 33, 35) с хорошими выходами.

Напомним, что из всех 5-меркурнуклеозидов в реакцию Хека с этиленом вступает только цитидиновое производное; целевой продукт в ДМФА образуется с выходом 57% (см. табл. 1, пример 44); 5-винилуридин в условиях реакции полимеризуется.²⁹ При взаимодействии винилацетата с 5-иоддезоксинуридином выход целевого продукта составляет только 37% (см. табл. 4, пример 31), винилцитидин же образуется с выходом лишь 8% (см. табл. 4, пример 32).⁶³

Как видно из данных табл. 5, имеются лишь единичные примеры алкенилирования нуклеозидов бор- и алюминийорганическими соединениями, при этом выходы продуктов невысокие. Так, стирилборная кислота реагирует с 5-иоддезоксинуридином в присутствии $\text{Pd}(m\text{-Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{M})_3$ ($\text{M} = \text{K}, \text{Na}$) уже в водно-органической среде, причем выход целевого продукта составляет 47% (см. табл. 5, пример 1).⁷² Возможность проведения реакции в присутствии воды важна, например, для модификации олигонуклеотидов. При сочетании алюминийорганических соединений алкенов с нуклеозидами выходы продуктов падают (см. табл. 5, пример 2).⁷³ В то же время применение цирконийорганических соединений алкенов в условиях катализа $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ позволяет получить широкий спектр алкенильных производных нуклеозидов по положению 5, в том числе винильные (см. табл. 1, пример 3), алкилвинильные (примеры 4, 5), содержащие вторую кратную связь во вводимой цепи атомов (примеры 8, 12), стирильные (примеры 6, 7) и другие, причем реакция (например, с 5-иод-2'-дезоксидеокси-3',5'-ди-*O*-триметилсилилуридином в ТГФ) протекает уже при комнатной температуре.^{74, 75} Цирконийсодержащий алкенильный реагент синтезируют из соответствующего алкина и реагента Шварца.



Для *C*-алкенилирования нуклеозидов чаще всего используют оловоорганические соединения. Обычно применяют алкилтрибутилолово, реже — алкилтриметилолово (см.

2. Кросс-сочетание галогенпроизводных и трифлатов нуклеозидов с элементоорганическими производными алкенов

Сочетание 5-галогенпроизводных и 5-трифлатов нуклеозидов с элементоорганическими производными алкенов в последнее время активно применяется для синтеза соответствующих 5-алкенилпроизводных нуклеозидов.^{72–84} Как уже упоминалось, в этом случае исходными реагентами являются соединения алкенов с элементами III (бор и алюминий) и IV группы (кремний, олово, цирконий) Периодической системы. Литературные данные по способам алкенилирования 5-галогенпроизводных и 5-трифлатов нуклеозидов приведены в табл. 5. Механизм соответствующих реакций рассмотрен в разделе II.2 на примере кросс-сочетания оловоорганических производных нуклеозидов с галогеналкенами.

Существенным преимуществом данного метода является возможность проведения реакции с неактивированными алкенами и получения соответствующих 5-алкенилзамещенных нуклеозидов, в частности 5-винилзамещенных (см.

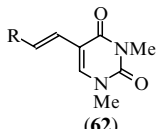
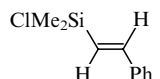
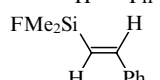
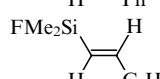
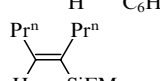
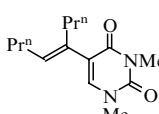
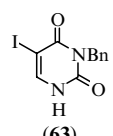
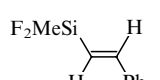
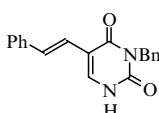
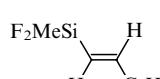
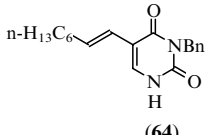
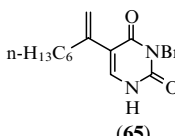
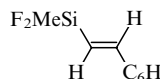
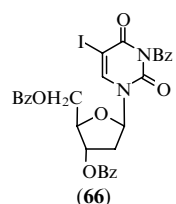
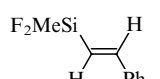
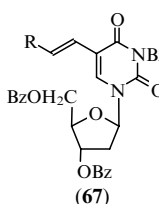
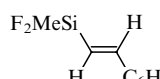
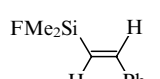
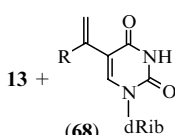
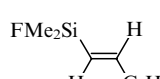
Таблица 5. Алкенирование галогенпроизводных и трифлатов нуклеозидов и их аналогов элементоорганическими производными алкенов.

Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
1	38		$\text{Pd}(m\text{-Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{M})_3$ (M = Na, K), $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$, N_2 , 80°C , 3 ч	13 , R = H	47	72
2		$\text{Me}_2\text{Al}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_{13-n}$	1) HMDS – $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 2) PdCl_2 , PPh_3 , THF, Ar, 24 ч; 3) $\text{NH}_4\text{Cl}-\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$, 2.5–24 ч	 (53) + dU	27 ^a	73
3	 (54)	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{ZrCp}_2$	1) $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$, 20°C , 15 ч; 2) $\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$	 (51) dRib		
		R = H		51 , R = H	83	74, 75
4	54	R = Bu ⁿ	То же	51 , R = Bu ⁿ	95	74
5	54	R = C ₈ H _{17-n}	»	51 , R = C ₈ H _{17-n}	96	74
6	54	R = Ph	»	51 , R = Ph	85	74
7	54	R = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	»	51 , R = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	39	74
8	54	R = HC≡C(CH ₂) ₂	»	51 , R = HC≡C(CH ₂) ₂	80	74
9	54	R = MeCHCl(CH ₂) ₂	»	51 , R = MeCHCl(CH ₂) ₂	89	74
10	54	R = MeCHCN(CH ₂) ₂	»	51 , R = MeCHCN(CH ₂) ₂	76	74
11	54	R = EtO	»	51 , R = EtO	49	74
12	54	R = H ₂ C=CMe	»	51 , R = H ₂ C=CMe	30	74
13	43		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, MeCN, N ₂	 (55)		
		R = H	20°C , 6 ч	55 , R = H	86	76
14	43	R = SiMe ₃	60°C , 16 ч	55 , R = SiMe ₃	82	76
15	43	R = Ph	50°C , 16 ч	55 , R = Ph	81	76
16	43	R = CO ₂ Et	50°C , 20 ч	55 , R = CO ₂ Et	57	76
17	43	R = CH ₂ OTHP	60°C , 16 ч	55 , R = CH ₂ OTHP	82	76
18	 (56)		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl, диоксан, N ₂ , Δ	 (57)		
		R = H	4 ч	57 , R = H	87	77, 78
19	56	R = SiMe ₃	4 ч	57 , R = SiMe ₃	73	77, 78
20	56	R = Ph	8 ч	57 , R = Ph	75	77, 78
21	56	R = Pr ⁱ Me ₂ CSiMe ₂ OCH ₂	5 ч	57 , R = Pr ⁱ Me ₂ CSiMe ₂ OCH ₂	92	77, 78
22	56	R = CO ₂ Et	1 ч	57 , R = CO ₂ Et	92	77, 78
23	56		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, LiCl, диоксан, N ₂ , Δ 15 ч		46	77, 78

Таблица 5 (продолжение).

Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки
24	56		То же, но $t = 5$ ч		86	77, 78
25			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, THF, Ar, 50°C, 16 ч		50	79
26			$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFurP, NMP, 20°C, 16 ч			
		R = H		59 , R = H	89	80
27	58	R = Ph	То же	59 , R = Ph	92	80
28	58		$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFurP, NMP, 16 ч при 20°C и 5 ч при 50°C		70	80
29		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSnBu}_3^n$	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFurP, NMP, 20°C, 72 ч		76	80
30	60	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSnBu}_3^n$	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFurP, THF, 50°C, 40 ч	61	98	80
31		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSnBu}_3^n$	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFurP, NMP, 20°C, 72 ч		91	80
32	38		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, Ar, 100°C, 4 ч		28	81
33		$(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_4\text{Sn}$	1) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, HMPA, N_2 , 60°C, 18 ч; 2) MeONa – MeOH	51	80	82
34		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSnBu}_3^n$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, Ar, 90°C, 1.5 ч		95	83

Таблица 5 (окончание).

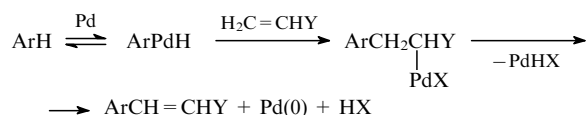
Пример	Субстрат	Реагент	Условия синтеза	Продукт	Выход, %	Ссылки	
35	49	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHSiMe}_2\text{Cl}$	$[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$, Bu_4NF , THF, Ar, 60°C, 14 ч	 (62)			
36	49		То же	62 , R = H	82	84	
37	49		»	62 , R = Ph	70	84	
38	49		»	62 , R = $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-n}$	69	84	
39	49		»		70	84	
40	 (63)		»		63	84	
41	63		»	 (64)	58	84	
				 (65)	53 ^a (64 : 65 = = 2:1)	84	
42	58		»	Реакция не идет	—	84	
43	 (66)		»	 (67)	67 , R = Ph	64	84
44	66		»	67 , R = $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-n}$	60	84	
45	38		»	13 +  (68)	79 ^a (13 : 68 = 5:1)	84	
46	38		»	53 + 68 (R = $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{-n}$)	74 ^a (53 : 68 = 2:1)	84	

Примечание. Использованы следующие обозначения: TFuP — трис(2-фурил)фосфин; NMP — *N*-метилпирролидон; HMPA — гексаметилфосфотриамид (гексаметапол); THP — тетрагидропиранил; dba — дибензилиденацетон. ^a Приведен суммарный выход.

ное присоединение магнийорганических производных алкенов по положению 6 пиримидинового кольца.

1. Окислительное присоединение активированных алкенов

Окислительное присоединение алкенов (реакция Фудзивары⁸⁷) осуществляют в присутствии 1 экв. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ при кипячении в ацетонитриле или при комнатной температуре (табл. 7). Механизм реакции, по-видимому, включает образование арилпалладийгидридного интермедиата, последующее внедрение олефина по связи $\text{Ar}-\text{Pd}$ и восстановительное элиминирование PdHX с образованием $\text{Pd}(0)$.⁸⁸



В результате взаимодействия 1,3-диметилурацила с активированными алкенами (метилакрилатом, акриламидом, винилметилкетон, стиролом) получают замещенные по

положению 5 производные урацила с хорошими выходами. Во всех реакциях образуются *транс*-изомеры. В случае неактивированных алкенов появляется примесь *гем*-изомера. Любопытно, что в данную реакцию вступает также диэтилацеталь акролеина, что позволяет вводить в пиримидиновое основание алкенильный заместитель с альдегидной группой на конце (см. табл. 7, пример 13). Напомним, что с меркурнуклеозидами осуществить такую реакцию не удалось. Следует отметить, что продукты сочетания нуклеозидов с диэтилацеталем акролеина не были получены. Нуклеозиды вообще хуже присоединяют алкены данным способом (см. табл. 7, примеры 6, 7, 14). Только при использовании 2',3'-*O*-изопропилиденовой защиты нуклеозидов удалось ввести в положение 5 пиримидинового кольца метилакрилатную группу (см. табл. 7, пример 8), и целевой продукт был получен с хорошим выходом (74%).

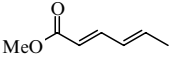
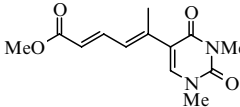
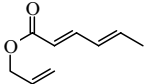
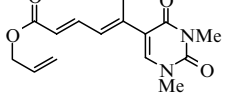
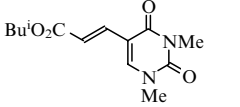
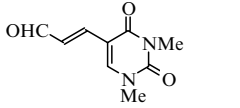
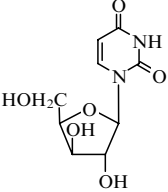
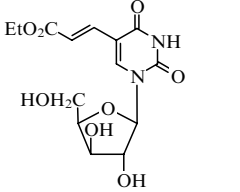
2. Окислительное сочетание с винилтрифлатами

Винилтрифлаты реагируют с незамещенными нуклеозидами в присутствии катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (~0.05 экв.) и избытка LiCl в ТГФ, образуя соответствующие алкенильные про-

Таблица 7. Алкенилирование незамещенных нуклеозидов активированными алкенами.

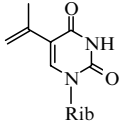
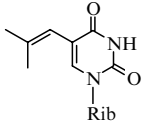
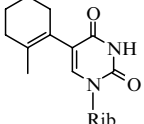
Пример	Субстрат	Реагент	<i>t</i> , ч	Продукт	Выход, %	Ссылки
1		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	24		92	89
2	74	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCN}$	16		73	89
3	74	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCOMe}$	16		74	89
4	74	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHPh}$	13		86	89
5	dU	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	32	20	56	89
6	dU	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHPh}$	62	13, R = H	35	89
7	Urd	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	72	12	47	89
8		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Me}$	53 ^a		74 + 23	89
9	74		24		36 + 10	90

Таблица 7 (окончание).

Пример	Субстрат	Алкен	<i>t</i> , ч	Продукт	Выход, %	Ссылки
10	74		24		25	90
11	74		24		23	90
12	74	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Bu}^t$	24		—	90
13	74	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}(\text{OEt})_2$	24 ^a		80	90
14		$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	24		40	90

Примечание. Реакцию осуществляли в присутствии 1.2 экв. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ при кипячении в ацетонитриле. Urd — уридин (1 β -D-рибофуранозил-урацил). ^a Реакцию проводили при комнатной температуре.

Таблица 8. Алкилирование незамещенных нуклеозидов винилтрифлатами.⁹¹

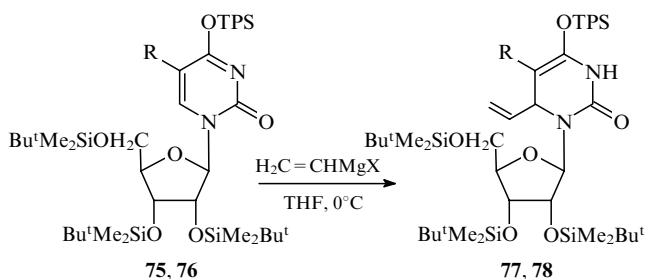
Пример	Реагент	Продукт	Выход, %
1	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{Me})\text{OTf}$		54
2	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CHOtF}$		43
3			45.7

Примечание. Условия проведения реакции: LiCl , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, THF, N_2 , 48 ч; субстрат — Urd.

изводные с умеренными выходами (табл. 8). Данная реакция, так же как и сочетание с элементоорганическими производными алкенов, позволяет ввести неактивированные алкенильные заместители в положение 5 пиримидинового цикла. В зависимости от строения винилтрифлатного реагента можно получить различные регио- и стереоизомеры.

3. Присоединение магнийорганических производных алкенов

Винилмагнийбромид и -хлорид присоединяются по положению 6 пиримидинового цикла защищенных нуклеозидов, при этом с хорошими выходами получаются 6-алкенилдигидропиримидиновые производные нуклеозидов. Так, в реакции защищенного уридина **75** с винилмагнийхлоридом^{83,92} и 5-бромпроизводного **76** с винилмагнийбромидом⁸³ (Ar, 1 ч) образуются их 6-винилдигидропроизводные **77** и **78** (выходы 61 и 96% соответственно).



R = H (**75, 77**), Br (**76, 78**).

Окислить продукты реакции далее до собственно пиримидиновых производных нуклеозидов авторам работы⁸³ не удалось.

V. Заключение

В настоящее время известно большое число методов С-алкилирования нуклеозидов и их аналогов, различающихся по сложности, условиям проведения реакций и возможностям получения замещенных нуклеозидов с заданной структурой. На наш взгляд, наиболее перспективны методы,

включающие реакции элементоорганических производных алкенов, в частности, оловоорганических (в безводных растворителях) и борорганических соединений (в воде или водно-органических средах). По-видимому, неплохой заменой токсичным оловоорганическим соединениям в будущем станут кремнийорганические алкены, кросс-сочетание которых с нуклеозидами пока еще недостаточно разработано. Не утратит в ближайшее время своего значения и применение для введения алкенильного заместителя меркурипроизводных нуклеозидов, что объясняется легкостью их получения и наличием большого экспериментального материала, позволяющего достаточно легко подобрать условия проведения конкретного синтеза. Однако впоследствии этот метод, скорее всего, будет заменен аналогичным по своим возможностям сочетанием по Хеку иоднуклеозидов с алкенами, преимуществами которого являются более высокие выходы целевых соединений и отсутствие необходимости применения токсичных субстратов. Привлекают своей технической простотой и методы окислительного сочетания нуклеозидов как с активированными алкенами, так и с трифлатными производными алкенов. В то же время экспериментальные данные по этим двум методам немногочисленны, что несколько затрудняет их применение для синтеза новых соединений и не позволяет делать каких-либо долгосрочных прогнозов. Наконец, фотохимическое алкенилирование нуклеозидов, судя по всему, не будет иметь сколько-нибудь серьезного препаративного значения.

Литература

1. S.A.Fleming. *Tetrahedron*, **51**, 12479 (1995)
2. Г.Я.Шефлян, Е.А.Кубарева, Е.С.Громова. *Успехи химии*, **65**, 765 (1996)
3. M.Krečmerová. *Chem. Listy*, **84**, 1282 (1990)
4. В.А.Коршун, Е.В.Манасова, Ю.А.Берлин. *Биоорг. химия*, **23**, 324 (1997)
5. X.Jiang, R.K.Pandey, K.M.Smith. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1607 (1996)
6. P.S.Nelson, C.Bahl, I.Gibbons. *Nucleosides Nucleotides*, **5**, 233 (1986)
7. B.Bartholomew, G.A.Kassavetis, B.R.Braun, E.P.Geiduschek. *EMBO J.*, **9**, 2197 (1990)
8. T.Yamaguchi, M.Saneyoshi. *Nucleosides Nucleotides*, **15**, 607 (1996)
9. J.A.Brumbaugh, L.R.Middendorf, D.L.Grone, J.L.Ruth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 5610 (1988)
10. F.-G.Rong, A.H.Soloway. *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 2021 (1994)
11. D.E.Bergstrom. *Nucleosides Nucleotides*, **1**, 1 (1982)
12. D.E.Bergstrom, X.Lin, G.Wang, D.Rotstein, P.Beal, K.Norrrix, J.Ruth. *Synlett*, 179 (1992)
13. Дж.Коллмен, Л.Хигедас, Дж.Нортон, Р.Финке. *Металлоорганическая химия переходных металлов. Т. 2*. Мир, Москва, 1989. С. 160
14. D.E.Bergstrom, J.L.Ruth. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1587 (1976)
15. R.F.Heck. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5518 (1968)
16. R.F.Heck. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*. Academic Press, New York, 1985
17. D.E.Bergstrom, J.L.Ruth. *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, **4**, 257 (1977)
18. C.F.Bigge, P.Kalaritis, J.R.Deck, M.P.Mertes. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2033 (1980)
19. D.E.Bergstrom, M.K.Ogawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8106 (1978)
20. Y.Wataya, A.Matsuda, D.V.Santi, D.E.Bergstrom, J.L.Ruth. *J. Med. Chem.*, **22**, 339 (1979)
21. D.E.Bergstrom, J.L.Ruth, P.A.Reddy, E.De Clercq. *J. Med. Chem.*, **27**, 279 (1984)
22. J.Goodchild, R.A.Porter, R.H.Raper, I.S.Sim, R.M.Upton, J.Viney, H.J.Wadsworth. *J. Med. Chem.*, **26**, 1252 (1983)
23. Y.-M.Cho, F.Johnson. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1149 (1994)
24. S.Izuta, M.Saneyoshi. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4829 (1987)
25. T.Yamaguchi, K.Suyama, K.Narita, S.Kohgo, A.Tomikawa, M.Saneyoshi. *Nucl. Acids Res.*, **25**, 2352 (1997)
26. A.S.Jones, G.Verhelst, R.T.Walker. *Tetrahedron Lett.*, 4415 (1979)
27. D.E.Bergstrom, H.Inoe, P.A.Reddy. *J. Org. Chem.*, **47**, 2174 (1982)
28. G.W.Ashley, P.A.Bartlett. *J. Biol. Chem.*, **259**, 13615 (1984)
29. M.E.Perlman, K.A.Watanabe, R.F.Schinazi, J.J.Fox. *J. Med. Chem.*, **28**, 741 (1985)
30. I.Arai, G.D.Daves Jr. *J. Org. Chem.*, **43**, 4110 (1978)
31. I.Arai, G.D.Daves Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 287 (1978)
32. R.C.Cookson, P.J.Dudfield, R.F.Newton, P.Ravenscroft, D.I.C.Scopes. *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 375 (1985)
33. J.Goodchild, H.J.Wadsworth, I.S.Sim. *Nucleosides Nucleotides*, **5**, 571 (1986)
34. P.R.Langer, A.A.Waldrop, D.C.Ward. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 6633 (1981)
35. M.Shimkus, J.Levy, T.Herman. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 2593 (1985)
36. S.Pochet, S.R.Sarfati, J.Igolen. *Nucleosides Nucleotides*, **8**, 1073 (1989)
37. T.Yamaguchi, M.Saneyoshi. *Nucleosides Nucleotides*, **11**, 373 (1992)
38. Заявка 95-382892 США; *Chem. Abstr.*, **125**, 248329 (1996)
39. D.E.Bergstrom, J.L.Ruth, P.Warwick. *J. Org. Chem.*, **46**, 1432 (1981)
40. R.F.Heck. *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5531 (1968)
41. J.K.Stille. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 502 (1986)
42. P.Wigerinck, L.Kerremans, P.Claes, R.Snoeck, P.Maudhal, E.De Clercq, P.Herdewijn. *J. Med. Chem.*, **36**, 538 (1993)
43. G.Palmisano, M.Santagostino. *Tetrahedron*, **49**, 2533 (1993)
44. N.Miyaura, A.Suzuki. *Chem. Lett.*, 879 (1981)
45. D.Peters, A.-B.Hörnfeldt, S.Gronowitz. *J. Heterocycl. Chem.*, **27**, 2165 (1990)
46. P.L.Coe, M.R.Harnden, A.S.Jones, S.A.Noble, R.T.Walker. *J. Med. Chem.*, **25**, 1329 (1982)
47. R.F.Heck, J.P.Nolley Jr. *J. Org. Chem.*, **37**, 2320 (1972)
48. A.de Meijere, F.E.Meyer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2379 (1994)
49. W.Carbi, I.Candiani. *Acc. Chem. Res.*, **28**, 2 (1995)
50. T.Mizoroki, K.Mori, A.Ozaki. *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **44**, 581 (1971)
51. E.De Clercq, C.Desgranges, P.Herdewijn, I.S.Sim, A.S.Jones, M.J.McLean, R.T.Walker. *J. Med. Chem.*, **29**, 213 (1986)
52. R.Kumar, L.Xu, E.E.Knaus, L.I.Wiebe, D.R.Tovell, D.L.Tyrrell, T.-M.Allen. *J. Med. Chem.*, **33**, 717 (1990)
53. M.Ashwell, A.S.Jones, A.Kumar, J.R.Sayers, R.T.Walker, T.Sakuma, E.De Clercq. *Tetrahedron*, **43**, 4601 (1987)
54. P.Herdewijn, E.De Clercq, J.Balzarini, H.Vanderhaeghe. *J. Med. Chem.*, **28**, 550 (1985)
55. L.J.J.Hronowski, W.A.Szarek. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1547 (1990)
56. W.A.Slusarchyk, G.S.Bisacchi, A.K.Field, D.R.Hockstein, G.A.Jacobs, B.McGeever-Rubin, J.A.Tino, A.V.Tuomari, G.A.Yamanaka, M.G.Young, R.Zahler. *J. Med. Chem.*, **35**, 1799 (1992)
57. J.A.Tino, J.M.Clark, A.K.Field, G.A.Jacobs, K.A.Lis, T.L.Michalik, B.McGeever-Rubin, W.A.Slusarchyk, S.H.Spergel, J.E.Sundeen, A.V.Tuomari, E.R.Weaver, M.G.Young, R.Zahler. *J. Med. Chem.*, **36**, 1221 (1993)
58. T.-S.Lin, M.S.Chen, Y.-S.Gao, I.Ghazzouli, W.H.Prusoff. *J. Med. Chem.*, **30**, 440 (1987)
59. N.G.Kundu, J.S.Mahatny, C.P.Spears, G.Andrei, R.Snoeck, J.Balzarini, E.De Clercq. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 1627 (1995)
60. N.G.Kundu, P.Das. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 99 (1995)
61. I.Arai, G.D.Daves Jr. *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 351 (1978)
62. I.Basnak, S.Takatori, R.T.Walker. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4869 (1997)
63. S.G.Rahim, M.J.H.Duggan, R.T.Walker, A.S.Jones, R.L.Dyer, J.Balzarini, E.De Clercq. *Nucl. Acids Res.*, **10**, 5285 (1982)
64. A.Lubineau, J.Augé, Y.Queneau. *Synthesis*, 741 (1994)
65. R.F.Whale, P.L.Coe, R.T.Walker. *Nucleosides Nucleotides*, **11**, 1425 (1992)
66. H.A.Dieck, R.F.Heck. *J. Organomet. Chem.*, **93**, 259 (1975)
67. L.Cassar. *J. Organomet. Chem.*, **93**, 253 (1975)
68. K.Sonogashira, Y.Tohda, N.Hagihara. *Tetrahedron Lett.*, 4467 (1975)
69. M.J.Robins, P.J.Barr. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 421 (1981)

70. H.Li, L.Czuchajowski, W.R.Trumble. *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 999 (1997)
71. N.M.Goudgaon, G.F.El-Kattan, R.F.Schinazi. *Nucleosides Nucleotides*, **13**, 849 (1994)
72. A.L.Casalnuovo, J.C.Calabrese. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4324 (1990)
73. K.Hirota, Y.Kitade, Y.Kambe, Y.Isobe, Y.Maki. *Synthesis*, 213 (1993)
74. P.Vincent, J.-P.Beacourt, L.Pichat. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 63 (1982)
75. P.Vincent, J.-P.Beacourt, L.Pichat, J.Balzarini, E.De Clercq. *Nucleosides Nucleotides*, **4**, 447 (1985)
76. G.T.Crisp. *Synth. Commun.*, **19**, 2117 (1989)
77. G.T.Crisp, B.L.Flynn. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1347 (1990)
78. B.L.Flynn, V.Macolino, G.T.Crisp. *Nucleosides Nucleotides*, **10**, 763 (1991)
79. K.W.Morin, L.I.Wiebe, E.E.Knaus. *Carbohydr. Res.*, **49**, 109 (1993)
80. V.Farina, S.I.Hauck. *Synlett*, 157 (1991)
81. D.P.Matthews, R.S.Gross, J.R.McCarthy. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1027 (1994)
82. P.Herdewijn, L.Kerremans, P.Wigerinck, F.Vandendriessche, A.Van Aerschot. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4397 (1991)
83. S.Manfredini, P.G.Baraldi, R.Bazzanini, M.Marangoni, D.Simoni, J.Balzarini, E.De Clercq. *J. Med. Chem.*, **38**, 199 (1995)
84. H.Matsushashi, Y.Hatanaka, M.Kuroboshi, T.Hiyama. *Heterocycles*, **42**, 375 (1996)
85. M.E.Hassan. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **105**, 30 (1986)
86. M.E.Hassan. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **100**, 627 (1991)
87. I.Moritani, Y.Fujiwara. *Synthesis*, 524 (1973)
88. А.Е.Шилов, Г.Б.Шульпин. *Активация и каталитические реакции углеводов*. Наука, Москва, 1995. С. 277
89. K.Hirota, Y.Isobe, Y.Kitade, Y.Maki. *Synthesis*, 495 (1987)
90. Г.А.Толстикова, А.Г.Мустафин, Р.Р.Гатауллин, Л.В.Спирихин, В.С.Султанова, И.Б.Абдрахманов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1616 (1992)
91. M.E.Hassan. *Can. J. Chem.*, 198 (1990)
92. N.Bischofberger. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1621 (1989)

C-ALKENYLATION OF PYRIMIDINE NUCLEOSIDES AND THEIR ANALOGUES

A.F.Nasonov, G.A.Korshunova

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University

A.N.Belozersky Institute of Physical and Chemical Biology, M.V.Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, 119899 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)939-3181

Methods for C-alkenylation of pyrimidine nucleosides and their analogues at the heterocycle are surveyed. The methods using organoelement derivatives of nucleosides (organo-mercury, -tin, -boron and -lithium), those using organoelement derivatives of alkenes (organo-magnesium, -boron, -aluminium, -tin and -silicon), oxidative addition catalysed by palladium compounds and photochemical reactions are considered. The reaction conditions (the role of solvents, catalysts and co-catalysts, temperature conditions and time) are discussed. The advantages and drawbacks of various methods for the introduction of alkenyl groups are considered. Examples of practical application of alkenylated derivatives of nucleosides and their analogues are presented.

Bibliography — 92 references.

Received 16th June 1998