

Дисахаридные нуклеозиды

Е.В.Ефимцева, С.Н.Михайлов

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук
119991 Москва, ул. Вавилова, 32, факс (095)135 – 1405

Рассмотрены структурные особенности и биологические свойства природных дисахаридных нуклеозидов и родственных соединений. Обсуждены основные методы синтеза этих соединений, заключающиеся в конденсации или защищенного дисахарида с гетероциклическим основанием, или защищенного нуклеозида с активированным моносахаридом, их преимущества и недостатки.

Библиография — 172 ссылки.

Оглавление

I. Введение	435
II. Структура и свойства природных дисахаридных нуклеозидов	435
III. Общие методы синтеза дисахаридных нуклеозидов	441

I. Введение

Дисахаридные нуклеозиды являются важной группой природных веществ, в которых, в отличие от обычных нуклеозидов, с гетероциклическим основанием связан не моно-, а дисахарид. К настоящему времени из различных источников выделено более ста таких соединений и их производных.¹ Они обладают широким спектром биологической активности, проявляя антибактериальные, фунгицидные, гербицидные, инсектицидные, противоопухолевые и противовирусные свойства. В обзоре Лернера,² опубликованном в 1991 г. (цитируемая литература включает 1988 г.), подробно рассмотрено установление структуры дисахаридных нуклеозидных антибиотиков и подходы к синтезу некоторых из них. Следует отметить, что за время, прошедшее с момента публикации обзора², в этой области появилось много новых работ. Дисахаридные нуклеозиды присутствуют в природе не только в свободном состоянии, они также являются структурными элементами биополимеров, таких как поли(АДФ-рибоза) и тРНК, играющих важную роль в жизнедеятельности живых организмов. Первая часть настоящего обзора посвящена обсуждению структурных особенностей и биологической активности природных дисахаридных нуклеозидов и их близких аналогов. Во второй части рассматриваются общие методы синтеза дисахаридных нуклеозидов, т.е. способы образования О- и N-гликозидных связей.

II. Структура и свойства природных дисахаридных нуклеозидов

1. Низкомолекулярные дисахаридные нуклеозиды

К настоящему времени среди антибиотиков встречается достаточно большое число дисахаридных нуклеозидов и родственных соединений, что значительно повышает интерес к их изучению. Обзоры Исоно,^{3,4} опубликованные в 1988 и 1991 гг., посвящены структуре и биологической активности нуклеозидных антибиотиков. Методы выделения и установления структуры этих соединений, а также подходы к их синтезу рассмотрены в работе Бьюкенена и Вайтмана.⁵ Кроме того, литературные данные о синтезе сложных нуклеозидных антибиотиков суммированы в обзорах Гарнера⁶ и Кнаппа.⁷

Структура нуклеозидных антибиотиков весьма разнообразна,^{2–5} а ее установление является довольно сложной задачей. В этих соединениях наряду с гетероциклическим основанием и двумя моносахаридными остатками могут присутствовать различные функциональные заместители, такие как ацильные и алкильные группы, остатки фосфорной и серной кислот, жирных кислот, аминокислот и пептидов. Деградация путем кислотного и щелочного гидролиза или метанолиза, а также периодатное окисление с последующим восстановлением позволяют получить фрагменты, строение которых можно исследовать с использованием физико-химических методов. В настоящее время для установления структуры сложных антибиотиков наряду с гидролитическим и окислительным распадом в основном применяют спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию.

В начале 1950-х годов из микроорганизмов *Streptomyces* sp. был выделен первый дисахаридный нуклеозидный антибиотик амицетин (1),⁸ структура которого установлена лишь в 1960-е годы.^{9,10} Начиная с 1958 г. также были выделены и охарактеризованы антибиотики, близкие по строению к амицетину: бамицетин (2) и пликацетин (3),¹¹ норпликацетин (4),¹² оксамицетин (5),¹³ оксипликацетин (6),¹⁴ SF2457 (7)¹⁵ и цитозаминомицин В (8).¹⁶ Характерной особенностью антибиотиков этой группы является наличие α -(1→4)-гликозидной связи между углеводными остатками 4-метил- или

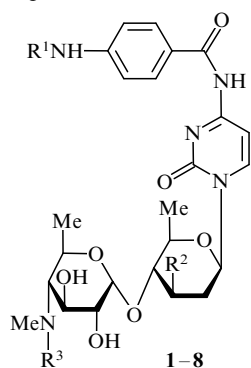
Е.В.Ефимцева. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории стереохимии ферментативных реакций ИМБ РАН. Телефон: (095)135 – 9704.

С.Н.Михайлов. Доктор химических наук, заведующий той же лабораторией. Телефон: (095)135 – 9733, e-mail: smikh@eimb.ru

Область научных интересов авторов: химия, биохимия и медицинская химия нуклеиновых кислот и их компонентов; синтез модифицированных нуклеозидов, нуклеотидов, олигонуклеотидов, изучение их физико-химических и биологических свойств.

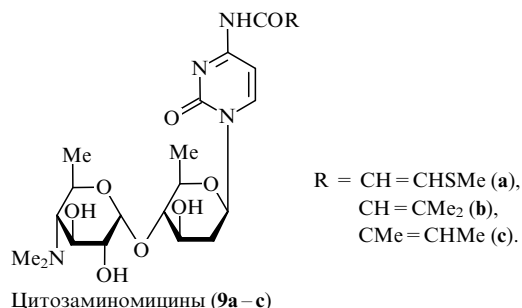
Дата поступления 18 апреля 2003 г.

4-диметиламино-4,6-дидезокси-D-глюкозы и 2,6-дидезокси-или 2,3,6-тридезоксигексозы. Аминогруппа цитозина ацилирована *n*-аминобензойной кислотой, к которой может быть присоединен остаток (+)- α -метилсерина или D-аланина. Антибиотики группы амицетина являются ингибиторами бактериальной пептидилтрансферазы^{17,18} и активны по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.



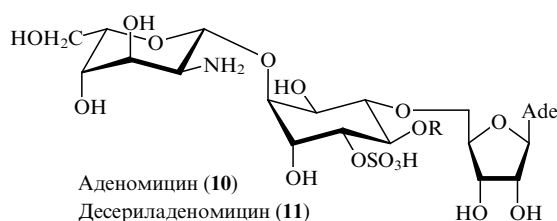
Соединение	R ¹	R ²	R ³
Амицетин (1)	COCMe(NH ₂)CH ₂ OH	H	Me
Бамицетин (2)	COCMe(NH ₂)CH ₂ OH	H	H
Пликацетин (3)	H	H	Me
Норпликацетин (4)	H	H	H
Оксамицетин (5)	COCMe(NH ₂)CH ₂ OH	OH	Me
Оксипликацетин (6)	H	OH	Me
SF2457 (7)	COCHMeNH ₂	OH	H
Цитозаминомицин В (8)	Me	OH	Me

Недавно были выделены цитозаминомицины А, С и D (9a–c соответственно),^{16,19} родственные оксипликацетину 6. В отличие от антибиотиков 1–8, в цитозаминомицинах 9 аминогруппа цитозина ацилирована остатками ненасыщенных кислот.



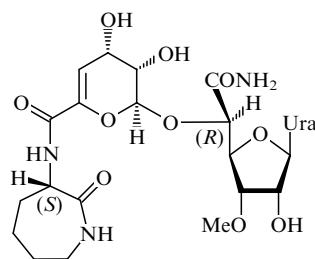
Цитозаминомицины (9a–c)

Аденомицин (10),²⁰ который продуцирует *Streptomyces griseoflavus*, формально не относится к дисахаридным нуклеозидам, поскольку не содержит дисахаридного фрагмента: в его состав входят аденозин, (–)-хиро-инозит и L-гулозамин, а также L-серин.²⁰ Этот антибиотик подавляет рост грамположительных и грамотрицательных бактерий и обладает противоопухолевой активностью. Еще одно близкое по структуре соединение — десериладеномицин (11),²¹ выделенный из *Str. pseudogriseolus*, проявляет инсектицидные свойства.



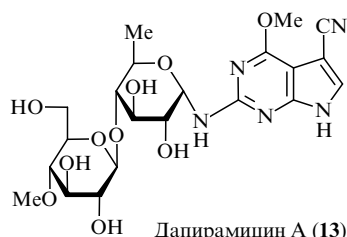
R = COCH(NH₂)CH₂OH (10), H (11).

В состав антибиотика капуримицина (12),²² выделенного из *Str. griseus*, входят урацил и производное амида L-талофуранозурановой кислоты, гликозилированное 4-дезоксид-эрипто-гекс-4-енурановой кислотой, с карбоксильной группой которой амидной связью соединен 2(S)-аминокапролактam. Антибиотик 12 активен по отношению к некоторым видам стрептококков и микобактерий. Капурамицин оказался первым природным продуктом, содержащим такой заместитель, как капролактam.

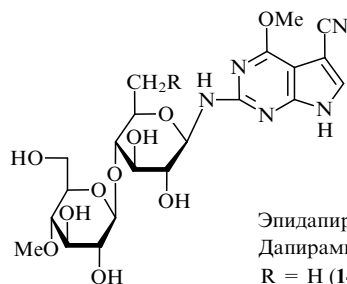


Капурамицин (12)

Дапиримицины (13–15), выделенные из *Micromonospora sp.*, содержат в своей структуре 7-дезагуанин.^{23,24} Экзоциклическая аминогруппа участвует в образовании N-гликозидной связи между гетероциклическим основанием и дисахаридным фрагментом (4'-O-метилцеллобиозой или 4'-O-метил-6-дезоксигеллобиозой) и имеет α -конфигурацию в дапиримине А (13) и β -конфигурацию в антибиотиках 14 и 15. Предполагается, что конфигурация N-гликозидной связи влияет на биологическую активность дапиримицинов. Дапиримин А (13) обладает сильными фунгицидными свойствами, эпидапиримин А (14) и дапиримин В (15) оказались менее активны.²⁴



Дапиримин А (13)



Эпидапиримин А (14)

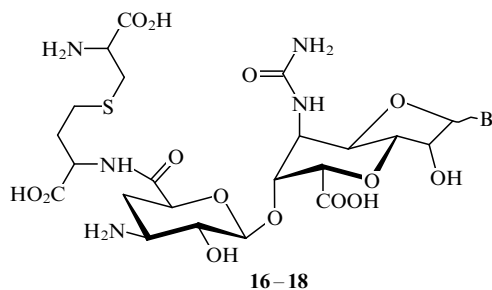
Дапиримин В (15)

R = H (14), OH (15).

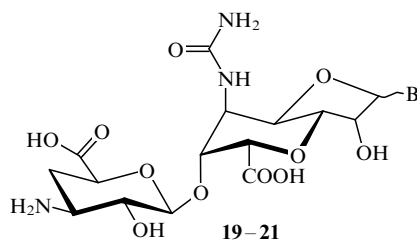
К нуклеозидным антибиотикам, включающим высшие моносахариды, относят эзомицины (16–21), выделенные из культуральной среды *Streptomyces sp.* и обладающие фунгицидной активностью,²⁵ причем β -аномеры 16 и 17 более активны.

Особенность структуры эзомицинов 16–21 заключается в наличии N- или C-гликозидов 3,7-ангидрооктофуранурановой кислоты, гликозилированных эзоаминоурановой кислотой, которая связана с L-цистатионином в случае соединений 16–18.^{25–27} Эта группа отсутствует в эзомицинах A₂, B₂ и C₂ (19–21).²⁶ Соединения 17, 18 и 20, 21 содержат 5-замещенный урацил, и их можно рассматривать как соединения, родственные псевдоуридину. В мягких условиях эзомицины В₁ и В₂ (17, 20) достаточно легко аномеризуются, переходя в термодинамически более устойчивые эзомицины С₁ и С₂ (18, 21).²⁷ Аналогичные взаимопревращения в кислой среде наблюдались в случае псевдоуридина. Наличие α -кон-

фигурации в соединениях **18** и **21** было доказано с помощью данных спектров кругового дихроизма (КД) и спектров ЯМР. Легкостью аномеризации производных псевдоуридина можно объяснить образование эзомицинов C_1 и C_2 (**18**, **21**), которое, возможно, происходит в процессе выделения соединений B_1 и B_2 (**17**, **20**) из биологических объектов.

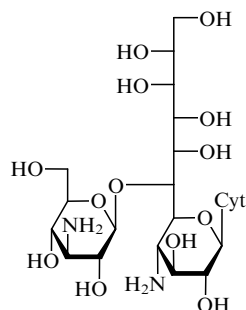


Соединение	B
Эзомицин A_1 (16)	β -Цитозин-1-ил
Эзомицин B_1 (17)	β -Урацил-5-ил
Эзомицин C_1 (18)	α -Урацил-5-ил



Соединение	B
Эзомицин A_2 (19)	β -Цитозин-1-ил
Эзомицин B_2 (20)	β -Урацил-5-ил
Эзомицин C_2 (21)	α -Урацил-5-ил

Антгелмицин (или хикизимидин, **22**) был выделен из *Str. longissimus* и *Str. hikizensis*.^{28,29} Анализ продуктов деградации соединения **22** показал, что в его структуру входят цитозин, 3-амино-3-дезоксид-Д-глюкопираноза (канозамин) и 4-аминоундекоза (хикозамин).^{29,30} На основании данных спектров ЯМР была установлена β -конфигурация О- и N-гликозидных связей обоих аминсахаров. Антибиотик **22** обладает антипаразитарной и фунгицидной активностью и ингибирует пептидилтрансферазу у прокариот и эукариот.³¹



Антгелмицин или хикизимидин (**22**)

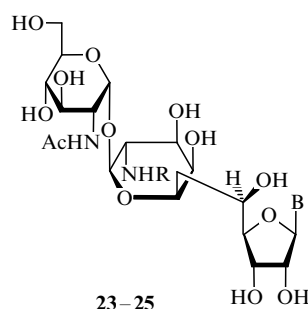
Известно большое число дисахаридных нуклеозидных антибиотиков, в состав которых входят остатки жирных кислот.

Микроорганизм *Str. lysosuperificus* продуцирует туникамицины (**23**).³² Структурными элементами этой группы антибиотиков являются урацил, производное ундекозы (туникамин), гликозилированной N-ацетил-D-глюкозаминном, и остаток высшей жирной кислоты.³³ В настоящее

время описано по крайней мере десять производных туникамицинов **23**, различающихся ацильными остатками.³³ α,β -Ненасыщенные кислоты обычно присутствуют в виде *транс*-изомеров. Туникамицины обладают антибактериальной и противовирусной активностью, они являются эффективными ингибиторами биосинтеза гликопротеинов и пептидогликанов.^{34,35}

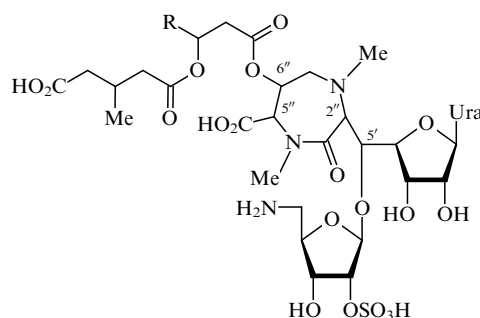
Стрептовирудины (**24**), выделенные из *Str. griseoflavus*, аналогичны по структуре туникамицинам, однако наряду с урацилом эти антибиотики содержат также дигидроурацил.³⁶

Из бактерий *Corynebacterium rathay*, поражающих посевы на пастбищах, австралийскими учеными были выделены токсины, близкие по структуре к туникамицинам, — коринетоксины (**25**).^{37,38}



Соединение	B	R
Туникамицины I–X (23)	Урацил-1-ил	$\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Pr}^i$, $n = 7-11$; $\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Me}$, $n = 10-13$; $\text{CO}(\text{CH}_2)_{11}\text{Pr}^i$
Стрептовирудины A_1 , B_1 , B_{1a} , C_1 , D_1 (24)	Урацил-1-ил	$\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Pr}^i$, $n = 6-8$; $\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Bu}^s$, $n = 6, 8$
Стрептовирудины A_2 , B_2 , B_{2a} , C_2 , D_2 (24)	Дигидро- урацил-1-ил	$\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Pr}^i$, $n = 6-8$; $\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Bu}^s$, $n = 6, 8$
Коринетоксины (25)	Урацил-1-ил	$\text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Bu}^s$, $n = 10, 12$; $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n\text{Bu}^s$, $n = 10, 12$

Из *Str. griseosporus* выделены липидсодержащие нуклеозидные антибиотики — липозидомицины A I, B и C (**26a–c** соответственно).^{39,40} Липозидомицины **26** содержат в своей структуре фрагменты уридина, гликозилированного 5-амино-5-дезоксид-Д-рибофуранозой, 1,4-дизапаном и жирной кислоты, ацилированной 3-метилглутаровой кислотой. Для липидного остатка липозидомицина A I характерна *цис*-конфигурация двойных связей.⁴⁰ Следует отметить, что абсолютная конфигурация хиральных центров 5'' и 6'' окончательно не установлена. В последние годы был опубликован



Липозидомицины (**26a–c**)

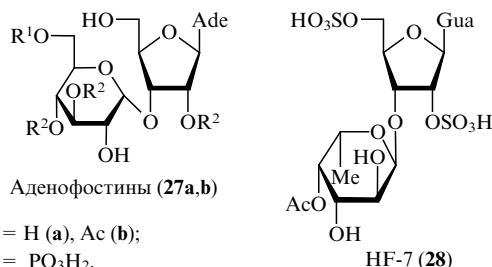
R = $(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHC}_5\text{H}_{11}$ (**a**), $(\text{CH}_2)_8\text{Pr}^i$ (**b**), $(\text{CH}_2)_{10}\text{Me}$ (**c**).

ряд работ, описывающих стереоселективный синтез дисахаридного⁴¹ и 1,4-диазапан-3-онового^{42–46} фрагментов и их сравнение с продуктами деградации липозидамицина.^{45,46} Это позволило определить конфигурацию двух других хиральных центров, 5'(S) и 2''(S).^{41,46}

Недавно был обнаружен ряд липозидамицинов, продуцируемых *Streptomyces* sp. SN-1061M.⁴⁷ Липозидамицин А II, в отличие от липозидамицина А I, не содержит сульфатной группы, у липозидамицина А III отсутствует остаток 3-метилглутаровой кислоты, а у липозидамицина А IV — оба заместителя. Липозидамицины, подобно туникамицинам, влияют на синтез гликопротеинов и пептидогликанов,^{35,48} являясь ингибиторами бактериальной трансклазы,^{41,48} а их цитотоксичность существенно ниже, чем у туникамицинов.⁴⁸ Липозидамицины А II и А IV, не содержащие сульфатной группы, проявляют высокую противомикробную активность.⁴⁷

К настоящему времени из различных природных источников выделен ряд биологически активных производных, не относящихся к антибиотикам, — О-гексопиранозилрибонуклеозидов (27–29).

Производные аденозина, аденофостины А и В (27a,b), продуцируются микроорганизмом *Penicillium brevicompactum*.^{49,50} Соединения 27 являются самыми сильными агонистами рецепторов инозиттрифосфата — соединения, играющего важную роль в процессе высвобождения ионов Ca^{2+} (см.^{51,52}). Структурная особенность аденофостин (27) заключается в наличии α -гликозидной связи между глюкопиранозным и рибофуранозным остатками. В последние годы был синтезирован большой ряд аналогов соединений 27^{53–55} и для них проведено изучение взаимосвязи структура — активность. Присутствие аденина в аденофостинах (27), по-видимому, играет существенную роль в их биологической активности. Отсутствие аденина или замена его на другие гетероциклические основания приводит к тому, что такие производные проявляют меньшую активность по сравнению с самим аденофостин А.⁵⁵

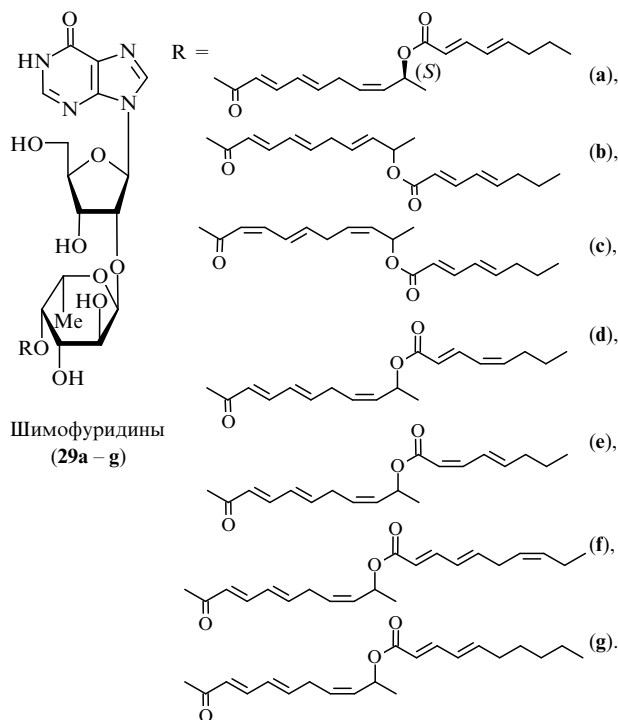


Нейроактивное соединение HF-7 (28) было выделено из яда паука *Hololena curta*, осуществлен также его химический синтез.⁵⁶ Соединение 28 является анионным нуклеозидом и подобно аденофостинам 27 влияет на внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} в нервных тканях.

Морские водоросли, беспозвоночные (губки, оболочники, моллюски), а также симбиотические микроорганизмы (бактерии, грибы, микроводоросли и др.) являются богатым источником биологически активных соединений, потенциальных лекарственных препаратов.⁵⁷ Так, 9-(β -D-арабинофуранозил)аденин, обладающий противовирусной активностью, был выделен из морских губок еще в 1950-е годы. Приведем несколько примеров дисахаридных нуклеозидов, выделенных из морских организмов.

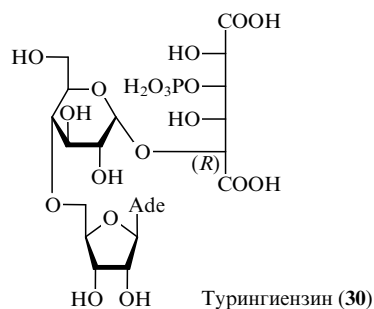
Японскими авторами из оболочников *Aplidium multiplicatum* был выделен ряд дисахаридных нуклеозидов — шимофуридинов А–Г (29a–g соответственно),^{58,59} различающихся геометрией двойных связей и длиной углеводородной цепи ацильных остатков. Конфигурация хирального центра (S) была установлена только для шимофуридина А.⁵⁸ Основным

структурным элементом шимофуридинов является 2'-O- α -L-фукопиранозилинозин. Шимофуридин А активен по отношению к грамположительным бактериям и проявляет противогрибковые свойства.



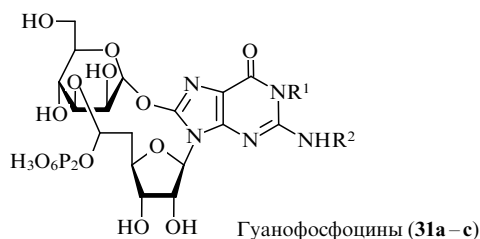
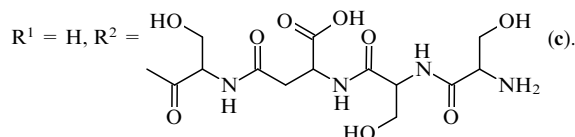
Из сине-зеленых водорослей были выделены 5'-O- α -D-глюкопиранозилпроизводные туберцидина и тойокамицина, содержащие фрагменты 7-дезааденозина и 7-циано-7-дезааденозина соответственно.⁶⁰ Эти соединения обладают фунгицидными свойствами и цитотоксичностью. Ракообразные *Ligia exotica* являются источником 3'-O- α -D-глюкопиранозилинозина.⁶¹ Дисахаридные нуклеозиды также были выделены из растений. Так, в ростках петунии при выращивании в искусственной среде в присутствии N^6 -бензиладенина образуется производное N^6 -бензиладенозина, гликозилированное по 3'-О-положению остатком глюкопиранозы.⁶²

Рассмотрим близкие по структуре к дисахаридным нуклеозидом соединения, в которых нуклеозидный фрагмент и моносахаридный остаток соединены не О-гликозидной связью. Одним из таких примеров является турингиензин (или β -экзотоксин, 30), выделенный из *Bacillus thuringiensis* практически одновременно двумя группами авторов.^{63,64} Структурными элементами турингиензина (30) являются аденозин, соединенный простой эфирной связью с α -D-глюкопиранозой, и остаток фосфорилированной алларовой кислоты.⁶⁵ Была установлена α -конфигурация О-гликозидной связи и определена (R)-конфигурация атома C(2) алларовой кислоты. Турингиензин (30) проявляет инсектицидные

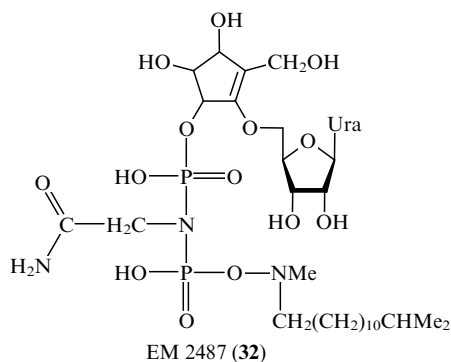


свойства и обладает выраженной цитотоксичностью. Было показано, что соединение **30** является ингибитором ДНК-зависимой РНК-полимеразы у прокариот и эукариот.⁶⁶

Необычную структуру имеют обнаруженные недавно антибиотики гуанофосфоцины (**31a–c**).^{67, 68} Гуанофосфоцин А (**31a**) был выделен из *Streptomyces sp.*, а гуанофосфоцины В (**31b**) и С (**31c**) — из *Trichoderma sp.* В них имеется полуацетальная связь между моносахаридными остатками. Гуанофосфоцины (**31**) ингибируют хитинсинтетазу и являются эффективными противогрибковыми соединениями. Однако они очень лабильны, что осложняет их синтез и дальнейшее изучение.^{68, 69}


$$R^1 = \text{Me (a), H (b)}; R^2 = \text{H};$$


В качестве примера соединения, которое можно рассмат- ривать как карбоциклический аналог дисахаридного нуклео- зида, приведем антибиотик ЕМ 2487 (**32**), выделенный из *Streptomyces sp.*⁷⁰ В этом соединении к уридину простой эфирной связью присоединен циклопентеновый фрагмент. Антибиотик **32** обладает выраженной анти-ВИЧ-актив- ностью.⁷¹



Краткий обзор дисахаридных нуклеозидов показывает, насколько разнообразна их структура и биологическая

активность. В заключение отметим работы, посвященные химическому синтезу некоторых из представленных выше соединений. К настоящему времени осуществлен полный синтез пликацетина (**3**),⁷² капурамацина (**12**),⁷³ хикизимицина (**22**),⁷⁴ туникамицина V (**23**),^{75–77} турингиензина (**30**).⁷⁸ Подходы к созданию фрагментов разработаны для наиболее сложных антибиотиков эзомицина A₁ (**16**)^{79, 80} и липозидомицина C (**26**).^{41–46, 81, 82} Синтез аденофостина (**27**), HF-7 (**28**) и шимофуридина A (**29**) будет подробно рассмотрен во второй части обзора. Разработка методов синтеза гуанофосфоцинов (**31**) и ЕМ 2487 (**32**) является достаточно сложной проблемой на современном этапе развития биоорганической химии.

2. Дисахаридные нуклеозиды в составе биополимеров

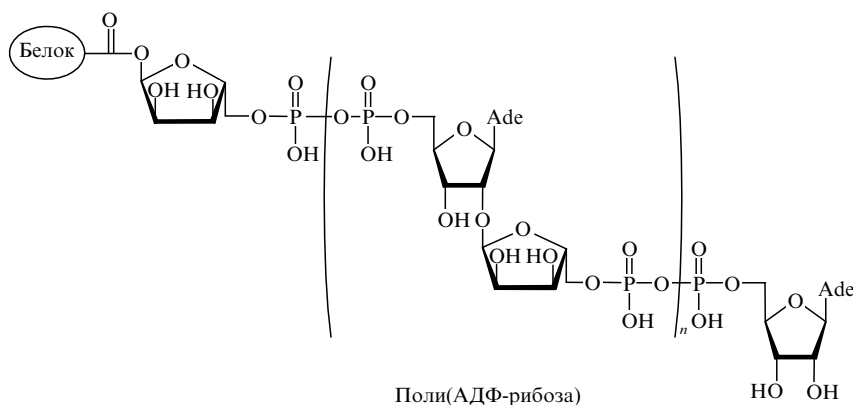
Пуриновые дисахаридные нуклеозиды, в которых два рибозуранозных остатка связаны О-гликозидной связью, были обнаружены в составе поли(АДФ-рибозы) и транспортных РНК.

В 1960-е годы в ядрах клеток эукариот был обнаружен фермент, который осуществляет превращение никотинамид-адениндинуклеотида (НАД⁺) в гомополимер поли(АДФ-рибозу), сопровождающееся одновременным высвобождением никотинамида.⁸³⁻⁸⁵ Поли(АДФ-рибоза) ковалентно связана с гистонами и другими белками ядра, как правило, через остатки глутаминовой и (реже) аспарагиновой кислот.^{84, 85} В обзоре⁸⁴ рассматривается многообразная биологическая роль этого биополимера. Известно, что он вовлечен в процессы модуляции структуры хроматина, репликации, транскрипции и репарации ДНК, а также дифференцировки клеток. Детальное изучение внутриклеточных функций поли(АДФ-рибозы) продолжается и в настоящее время.

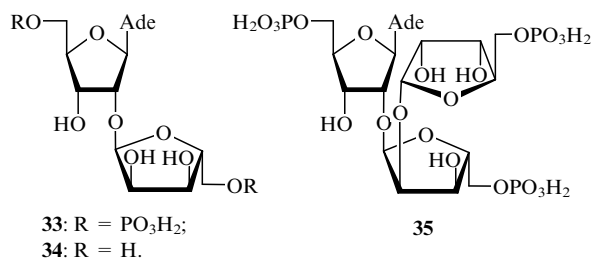
Молекулы поли(АДФ-рибозы), как выделенные из природных источников, так и синтезированные *in vitro* с помощью соответствующей поли(АДФ-рибозо)полимеразы, имеют разветвленную структуру и могут содержать более 200 мономерных остатков.^{86, 87} Линейные участки длиной 20–50 звеньев чередуются с разветвленными фрагментами, которые, по-видимому, стабилизируют конформацию этого биополимера.

В процессе деградации поли(АДФ-рибозы) участвуют два фермента: АДФ-рибозилпротеинлиаза и поли(АДФ-рибозо)-гликогидролаза.^{83, 84} АДФ-рибозилпротеинлиаза ответственна за гидролиз связи между белком и остатком АДФ-рибозы. Гликогидролаза, обладающая экзо- и эндогликозидазной активностью, расщепляет связи между аденозином и рибофуранозным остатком с образованием АДФ-рибозы.^{84, 88}

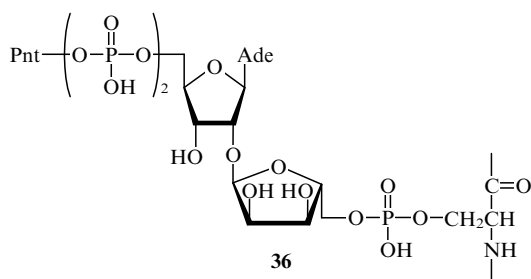
Доступность полимеразы позволила легко получать поли(АДФ-рибозу) *in vitro*. Ферментативный гидролиз синте-



зированной *in vitro* поли(АДФ-рибозы) фосфодиэстеразой змеиного яда приводил к соединению **33**, структуру которого установили с помощью спектроскопии ЯМР.^{89–91} В спектре ЯМР ^1H 2'- α -D-рибофуранозиладенозина (**34**), полученного после обработки соединения **33** щелочной фосфатазой, в DMSO-d_6 отсутствует сигнал 2'-гидроксильной группы адеинового остатка, что указывает на наличие 1'' $\rightarrow$ 2'-гликозидной связи между остатками адеозина и рибофуранозы.⁹¹ Конфигурация О-гликозидной связи была определена на основании данных спектров ЯМР ^{13}C соединения **33** и аномерных метил-D-рибофуранозидов.⁸⁹ Сравнение констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) $J_{1',2'}$ в дифосфате **33**, метил- β - и - α -D-рибофуранозидов ($J_{1',2'} = 4.2, 1.2$ и 4.5 Гц соответственно) подтвердило α -конфигурацию О-гликозидной связи.⁹¹ Структура нуклеозида **35**, расположенного в месте разветвления, также была установлена с помощью физико-химических методов.⁹²

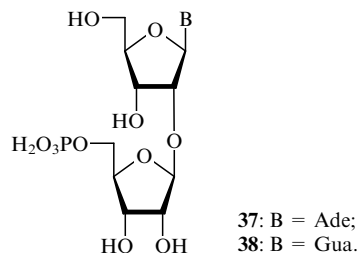


Следует отметить, что соединение **33** является фрагментом протестической группы **36**, присоединенной к серину бактериальных пирватлиазы^{93,94} и малонатдекарбоксилазы.⁹⁵ В отличие от поли(АДФ-рибозы), предшественником соединения **36** является дефосфорилированный кофермент А, а источником дополнительного 5-фосфорифуранозного остатка — АТФ.^{94,95}



Pnt — пантетеин.

Пуриновые дисахаридные нуклеозиды **37** и **38** были выделены из инициаторных тРНК (т-РНК^{Мет}) клеток низших эукариот и из некоторых растительных источников.^{96,97} Данные минорные нуклеозиды находятся в основании Т-петли т-РНК^{Мет} и занимают положение 64 в первичной структуре молекулы.^{98–101} В образовании межнуклеотидных связей участвуют 3'- и 5'-гидроксильные группы нуклеозидного остатка. Использование периодатного окисления моно- и динуклеотидов, содержащих фрагменты **37** и **38**, с последующим β -элиминированием под действием циклогексанамина позволило определить место присоединения рибофуранозного остатка к нуклеозиду и положение дополнительной фосфатной группы.^{99,100} В отличие от мономерного звена поли(АДФ-рибозы) — соединения **33**, в дисахаридных нуклеозидах **37** и **38** дополнительный остаток рибофуранозы присоединен к нуклеозиду β -гликозидной связью.



Недавно был осуществлен полный химический синтез этих минорных нуклеозидов — О- β -D-рибофуранозил-(1'' $\rightarrow$ 2')-адеозин-5''-фосфата (**37**)¹⁰² и О- β -D-рибофуранозил-(1'' $\rightarrow$ 2')-гуанозин-5''-фосфата (**38**).¹⁰³ получение α -аномера **33** до настоящего времени не описано.

В табл. 1 приведены значения констант спин-спинового взаимодействия в спектрах ЯМР ^1H природного дисахаридного нуклеозида **33** (см.⁹¹) и его синтетического изомера **37**.¹⁰² Соединения имеют близкие значения КССВ за исключением $J_{1',2'}$ и $J_{3',4'}$ рибофуранозного фрагмента.

Таблица 1. Значения КССВ в спектрах ЯМР ^1H соединений **33**⁹¹ и **37**¹⁰² (в D_2O).

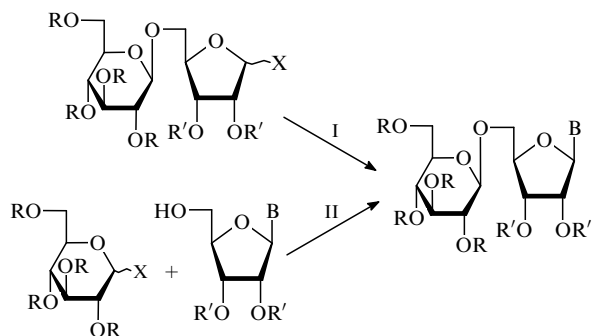
Взаимодействующие протоны	J , Гц			
	фрагмента 33		фрагмента 37	
	Адо	α -рибозил	Адо	β -рибозил
1'–2'	5.5	4.6	6.4	1.2
2'–3'	5.1	6.4	5.5	4.6
3'–4'	3.7	0.7	3.1	6.4
4'–5'a	2.8	4.4	2.7	4.3
4'–5'b	3.8	4.1	3.7	5.7
5'a–5'b	–11.6	–11.3	–12.8	–11.6
5'a–P	4.3	5.8		6.4
5'b–P	4.8	4.4		7.0

Предполагается, что присутствие дисахаридных нуклеозидов **37** и **38** в положении 64 является общим характерным свойством т-РНК^{Мет} низших эукариот. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что объемный 5''-фосфорифуранозный остаток нуклеозида **37** занимает строго определенное положение в малой бороздке на поверхности молекулы в третичной структуре дрожжевой т-РНК^{Мет} (см.¹⁰⁴). Дополнительная фосфатная группа образует водородную связь с 2-аминогруппой соседнего остатка гуанозина G₆₃. Избирательное удаление 5''-фосфорифуранозного остатка в результате окисления– β -элиминирования приводило к тому, что тРНК начинала функционировать как элонгаторная, но с меньшей эффективностью по сравнению с нативной т-РНК^{Мет} (см.^{105,106}). Эти данные позволяют предположить, что модификация пуринового нуклеозида 64 в т-РНК^{Мет} играет определенную роль в дискриминации процессов инициации–элонгации белкового синтеза, препятствуя образованию обязательного в процессе элонгации комплекса тРНК с фактором элонгации EF-1 α и гуанозин-трифосфатом.

Путь биосинтеза модифицированных нуклеозидов **37** и **38** окончательно не установлен. Однако существует гипотеза о посттранскрипционном рибозилровании адеозина и гуанозина в предшественнике т-РНК^{Мет} при участии 5-фосфорифуранозил-1-пирофосфата.⁹⁹

III. Общие методы синтеза дисахаридных нуклеозидов

При синтезе дисахаридных нуклеозидов возможна реализация одного из двух путей. Первый путь представляет собой конденсацию защищенного дисахарида с производным гетероциклического основания. Второй способ заключается в образовании O-гликозидной связи между нуклеозидом, имеющим одну свободную гидроксильную группу, и активированным моносахаридом.



X = Hal, OAcyl, SAlk, SPh и др.; B — гетероциклическое основание.

Выбор последовательности создания O- и N-гликозидных связей является существенным моментом при разработке методов получения дисахаридных нуклеозидов. В каждом конкретном случае последовательность реакций определяется структурой и устойчивостью конечного продукта, промежуточных соединений, а также доступностью исходных веществ. Очевидно, что возможность использования доступных природных углеводов и нуклеозидов может существенно сократить схему синтеза. Особого внимания требует выбор защитных групп, оценка их стабильности в условиях конденсации и стереоселективность образования гликозидных связей. Стратегия и тактика синтеза капурамицина (**13**), эзомицина A₁ (**16**), хикизимицина (**22**), туникамицина (**23**), липозидомицина C (**26**) и турингензина (**30**) представлены в обзоре Кнаппа.⁷

1. Конденсация дисахаридов с нуклеиновыми основаниями (N-гликозилирование)

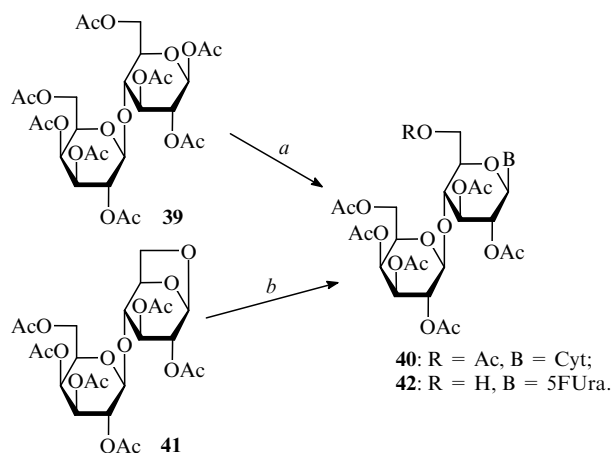
Классические методы синтеза нуклеозидов¹⁰⁷ основаны на конденсации ацилгликозилгалогенидов с серебряными и ртутными солями пуриновых оснований или с 2,4-диалкоксипиримидинами. В обзоре Лернера² подробно описаны первые работы по применению этих методов в синтезе дисахаридных нуклеозидов исходя из гетероциклических оснований и производных доступных природных дисахаридов (лактозы, мальтозы, целлобиозы, мелибиозы и др.). Выходы на стадии конденсации, как правило, не превышали 50%. Основной недостаток этих способов синтеза — необходимость получения малоустойчивых гликозилгалогенидов. Кроме того, для получения пуриновых производных приходится использовать токсичные соли ртути.

Ключевым моментом при синтезе нуклеозидов является стереоселективное создание N-гликозидной связи. Эта проблема подробно рассматривается в обзорах^{107–111}. Наличие соучаствующей 2-O-ацильной группы в моносахариде обеспечивает стереонаправленное образование 1,2-транс-продуктов, в других случаях получается смесь α- и β-аномеров. Эти закономерности справедливы и в реакциях с участием дисахаридов.

Метод, разработанный Форбрюгеном,^{108, 110, 111} практически полностью вытеснил использовавшиеся ранее способы получения нуклеозидов и их аналогов. Он заключается во взаимодействии силильных производных гетероциклических оснований с полностью ацилированными сахарами в апро-

тонных растворителях в присутствии кислот Льюиса (SnCl₄ или триметилсилилового эфира трифторметансульфокислоты, TMSOTf). Использование этого метода позволило упростить проведение реакции и существенно увеличить выход продуктов.

Так, гликозилирование бис(триметилсилильного) производного цитозина ((TMS)₂–Cyt) октаацетиллактозой (**39**), а также октаацетилцеллобиозой и октаацетилмальтозой в присутствии SnCl₄ в дихлорэтане протекало достаточно быстро (кипение, 2 ч) и приводило к дисахаридным нуклеозидам, в частности к лактозилцитозину **40**, с высокими выходами (60–90%).¹¹² При использовании ацилгликозилхлоридов наблюдалось образование региоизомеров.¹¹² Гликозилирование силильного производного 5-фторурацила ((TMS)₂–5FUra) гексаацетатом 1,6-ангидролактозы (**41**) проходило в более жестких условиях (кипение в ацетонитриле, 10 ч), выход β-аномера **42** составил 35%.¹¹³ В конденсацию могут вступать также полностью ацилированные три- и тетрасахариды.¹¹²

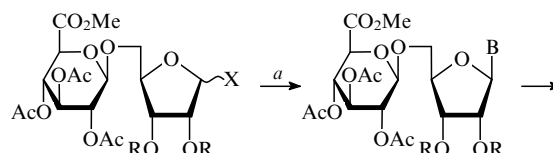


a) (TMS)₂–Cyt, SnCl₄, DCE (1,2-дихлорэтан), Δ, 2 ч;

b) (TMS)₂–5FUra, SnCl₄, MeCN, Δ, 10 ч.

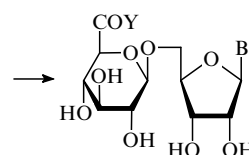
Взаимодействие октаацетилцеллобиозы с силильным производным теofilлина в сходных условиях (SnCl₄, ацетонитрил, 75°С, 16 ч) позволило получить 7-(гепта-O-ацетил-β-целлобиозил)теofilлин с выходом 90%.¹¹⁴

В работе¹¹⁵ описано получение 5'-O-глюкуронидов, известных противоопухолевых нуклеозидов 5-фторуридина и 5-фторцитидина. Конденсация гликозилхлорида **43** с триметилсилильным производным 5-фторцитозина (кипение в ацетонитриле, 24 ч) приводила к дисахаридному нуклеозиду **44** с выходом 49%. Полностью ацелированный дисахарид **45** реагировал в сходных условиях существенно быстрее (кипение в 1,2-дихлорэтане, 35 мин) с образова-



43: X = α- или β-Cl, R = Bz; **44:** R = Bz, B = 5FCyt;

45: X = β-OAc, R = Ac. **46:** R = Ac, B = 5FCyt, 5FUra.



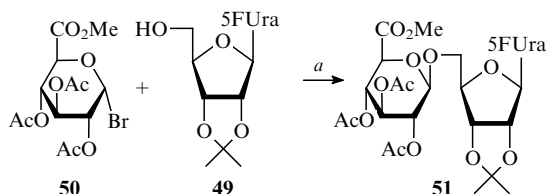
47: Y = OH; **48:** Y = NH₂;

B = 5FCyt, 5FUra.

a) (TMS)₂–5FCyt или (TMS)₂–5FUra, SnCl₄, MeCN или DCE.

нием продуктов **46** с выходом 90%. После удаления защитных групп получали свободную кислоту **47** или амид **48**.

Альтернативный путь синтеза 5'-*O*-гликозилрибонуклеозидов заключался в *O*-гликозилровании 2',3'-*O*-изопропилиден-5-фторуридина (**49**) глюконозилбромидом **50** по методу Кенигса–Кнорра, выход дисахаридного нуклеозида **51** составил 65%. Однако последующее удаление 2',3'-*O*-изопропилиденной группы в кислой среде (кипячение в 80% AcOH , 30 мин) сопровождалось значительным распадом *O*-гликозидных связей и приводило к низкому выходу конечного продукта.



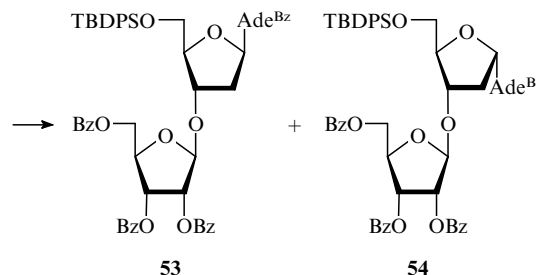
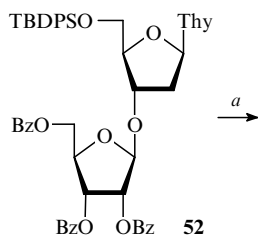
a) Ag_2O , C_6H_6 – MeCN , Δ , 16 ч.

Сравнение этих вариантов синтеза 5'-*O*-гликозилрибонуклеозидов показало предпочтительность *N*-гликозилрования по методу Форбрюггена с использованием ацетата **45**, который также используют и для получения пуриновых дисахаридов. Так, конденсация бис(триметилсилил)гипоксантина с перацетилированной 5-*O*-(β -D-глюкопиранозил)- β -D-рибофуранозой приводила после деацетилирования к 5'-*O*-(β -D-глюкопиранозил)инозину.¹¹⁶

В настоящее время синтез дисахаридных нуклеозидов проводят в основном по методу Форбрюггена. Недавно был осуществлен синтез дисахаридного фрагмента антибиотика липозидомицина (**26**)⁴¹ и серии его аналогов.¹¹⁷ Взаимодействие полностью защищенных производных 1-*O*-ацетил-5-*O*-(5-азидо-5-дезоксид- β -D-рибофуранозил)-D-аллофуранозы или -L-талофуранозы с бис(триметилсилил)урацилом в присутствии TMSOTf в ацетонитриле протекало в мягких условиях — при комнатной температуре в течение 3 ч — с выходами до 70%. Подобное гликозилрование использовали^{53,54,118} для синтеза большого ряда аналогов аденофостина (**27**).

Во всех случаях *N*-гликозилрование с участием фуранозидов протекает в более мягких условиях и существенно быстрее, чем в случае пиранозидов. Наилучшие результаты были получены при использовании 1-*O*-ацетилсахаров.

Еще одной возможностью синтеза дисахаридных нуклеозидов является трансгликозилрование — замена одного гетероциклического основания на другое.¹¹¹ Исходя из тиминового дисахарида — соединения **52**¹¹⁹ — и 1.5-кратного избытка бис(триметилсилил)-*N*⁶-бензоиладенина получали смесь соединений **53** и **54** с общим выходом 68%.¹²⁰ Как и следовало ожидать, при отсутствии соучаствующей группы при атоме C(2') происходит образование β - и α -аномеров **53** и **54** в соотношении 1 : 2.



TBDPS — *mpem*-бутилдифенилсилил;

a) $(\text{TMS})_2$ – Ade^{Bz} , TMSOTf , MeCN , Δ , 2.5 ч.

2. Конденсация моносахаридов с нуклеозидами (*O*-гликозилрование)

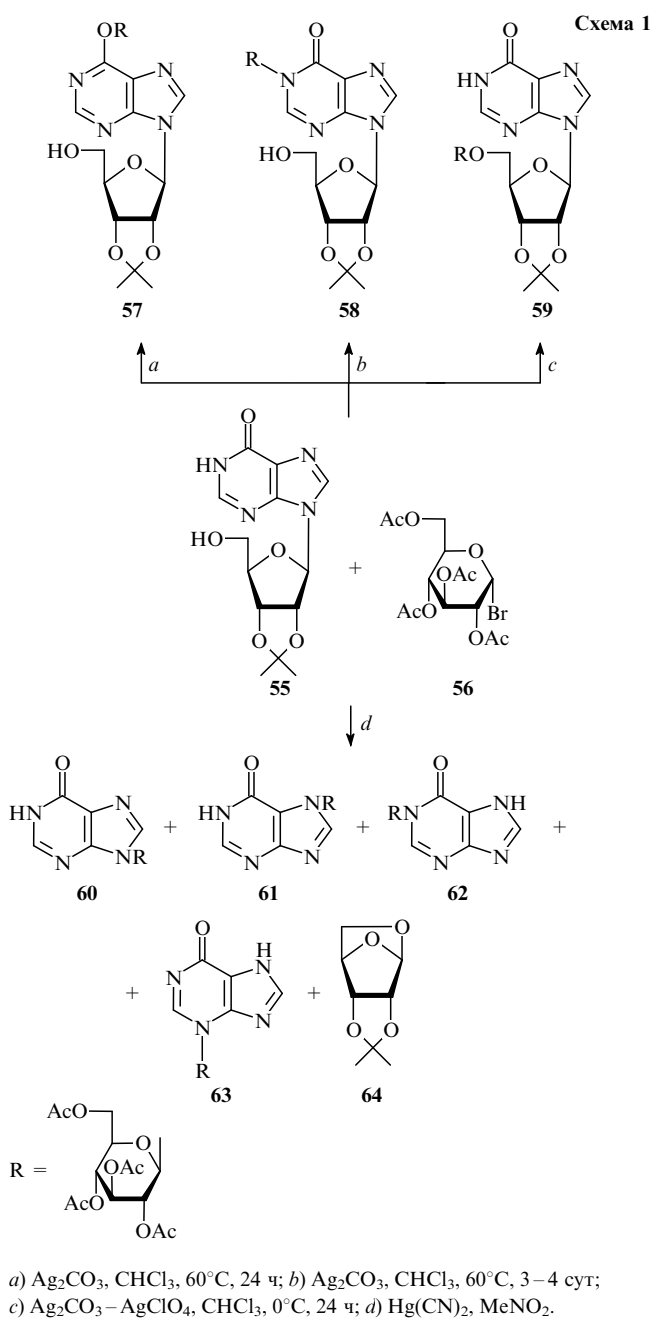
Образование *O*-гликозидной связи подробно рассматривается в обзорах, посвященных химии углеводов.^{121–123} В ранних работах по синтезу дисахаридных нуклеозидов применялся метод Кенигса–Кнорра и его модификации, заключающиеся в конденсации гликозилгалогенидов со спиртами в присутствии солей ртути или серебра. Как и в случае синтеза *N*-гликозидов, наличие соучаствующей ацильной группы при атоме C(2) в моносахариде обеспечивает стереонаправленное образование 1,2-*trans*-замещенных продуктов. При отсутствии такой группы, как правило, образуется смесь α - и β -аномеров. Направленное получение 1,2-*cis*-замещенных продуктов существенно сложнее.

Лихтеналер и соавт.^{124–126} показали, что результаты гликозилрования 2',3'-*O*-изопропилиденнуклеозидов пер-*O*-ацетилгликопиранозилбромидом по методу Кенигса–Кнорра сильно зависят от применяемых растворителя и промотора. Реакция 2',3'-*O*-изопропилиденинозина (**55**) с тетра-*O*-ацетил- α -D-глюкопиранозилбромидом (**56**) (схема 1) в присутствии карбоната серебра в хлороформе (24 ч, 60°C) проходила с образованием в основном *O*⁶-гликозида **57** с выходом 66 %, продолжительное нагревание (3–4 дня) приводило к образованию второго продукта, *N*¹-гликозида **58**. Дисахаридный нуклеозид **59** был получен с выходом 41% при проведении реакции в присутствии смеси карбоната серебра и перхлората серебра в хлороформе (24 ч, 0°C).¹²⁵

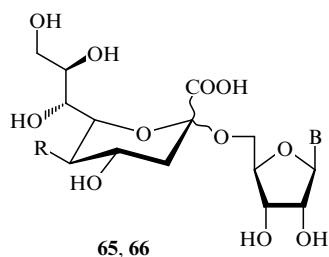
Аналогичные реакции 2',3'-*O*-изопропилиденаденозина и -гуанозина приводили к сложным смесям продуктов.¹²⁵ Гликозилрование соединения **55** в нитрометане в присутствии цианида ртути (два дня, 40°C) приводило к образованию смеси всех возможных *N*-глюкопиранозилгипоксантинов **60–63** и 2,3-*O*-изопропилиден-1,5-ангидро-D-рибофуранозы (**64**).¹²⁴

Более обнадеживающие результаты были получены при использовании этого метода для пиримидиновых нуклеозидов. Так, взаимодействие 2',3'-*O*-изопропилиденуридина в тех же условиях с гликозилбромидом **56** проходило намного быстрее (3 ч, 55°C) и давало защищенное производное 5'-*O*-глюкопиранозилуридина с выходом 73%.¹²⁶ Также хорошие выходы дисахаридных производных были получены при гликозилровании 2',3'-*O*-изопропилиденуридина тетра-*O*-ацетил- α -D-галактопиранозилбромидом в присутствии цианида ртути.^{126,127} В аналогичной реакции 2',3'-*O*-изопропилиденуридина с 3,4,6-три-*O*-ацетил-2-*O*-бензил- α -D-глюкопиранозилбромидом происходило образование смеси α - и β -аномеров в соотношении 2 : 1.¹²⁶

Как и следовало ожидать, при гликозилровании нуклеозидов производными 3-дезоксинон-2-улозоновых кислот по методу Кенигса–Кнорра образовывалась смесь α - и β -ано-



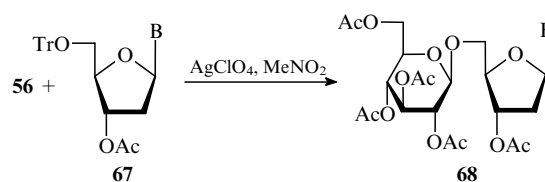
меров, и общие выходы производных **65** и **66** после удаления защитных групп были невелики.^{128, 129}



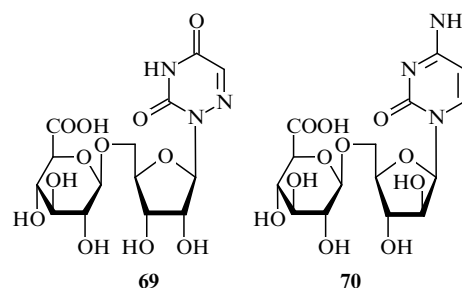
65: R = NHAc, B = Cyt, Hyp; **66:** R = OH, B = Ura, Cyt, 5FUra.

В ряде работ¹³⁰⁻¹³² по получению 5'-*O*-гликопиранозидных производных нуклеозидов была использована модификация Бредерка. Взаимодействие 5'-*O*-тритил-2'-дезоксинуклеозидов (**67**) с глюкозилбромидом **56** в нитрометане в присутствии перхлората серебра приводило к соединениям **68** с выходами 22 и 41%.¹³⁰ Аналогично

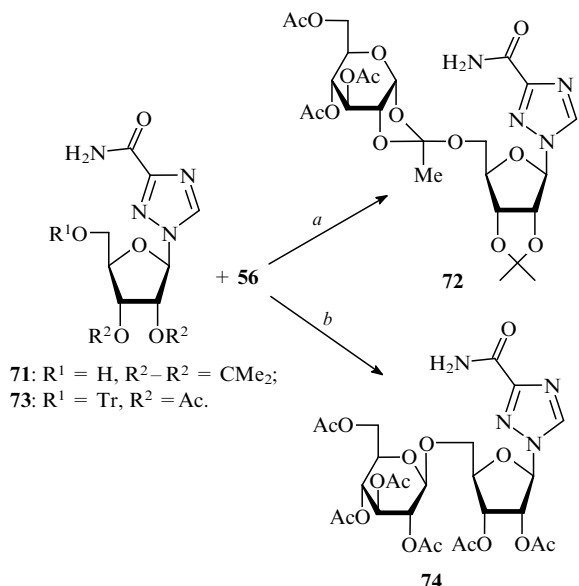
синтезировали 5'-*O*-гликурониды 6-азауридина **69**¹³¹ и 1-(β-D-арабинофуранозил)цитозина **70**,¹³² выходы на стадии конденсации составили 38% и 20% соответственно.



B = Cyt^{Ac}, Thy.



В работе¹³³ описано гликозилирование производных рибавирина. Конденсация глюкозилбромида **56** с 2',3'-*O*-изопропилиденрибавирином (**71**) в присутствии карбоната серебра и перхлората серебра по методу Кенигса-Кнорра приводила к сложной смеси, из которой был выделен ортоэфир **72** с выходом 30%. В то же время гликозилирование тритилового эфира **73** по методу Бредерка приводило к дисахаридному нуклеозиду **74** с выходом 15%. Аналогичные результаты были получены при гликозилировании соединений **71** и **73** галактозилбромидом.¹³³ Следует отметить, что образование ортоэфирного производного (27%) наблюдалось также при конденсации тетра-*O*-ацетил-α-D-гликопиранозилбромида **56** с 2'-дезоксид-N⁴-ацетилцитидином по методу Кенигса-Кнорра (в нитрометане в присутствии карбоната серебра).¹³⁰



Tr — трифенилметил (тритил);

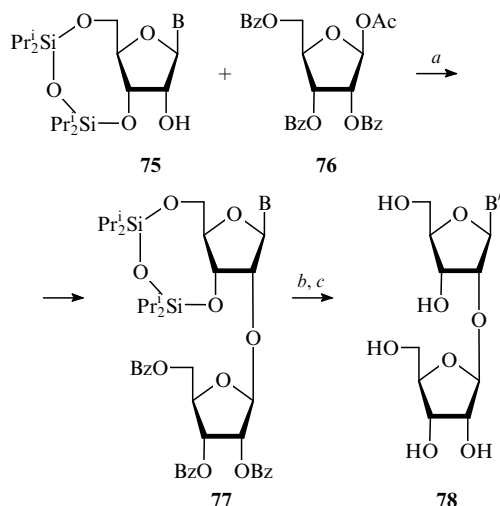
$a) Ag_2CO_3 - AgClO_4, CH_2Cl_2; b) AgClO_4, MeNO_2.$

Рассмотренные выше литературные данные показывают, что метод Кенигса-Кнорра и его модификации достаточно часто использовались для гликозилирования 5'-гидроксильной группы нуклеозидов производными гликопиранозилбромидами. Реакции обычно сопровождаются образованием побочных продуктов, и выходы целевых дисахаридных

нуклеозидов (за редким исключением) невелики. Гликозилирование 5'-гидроксильной группы производных уридина ацилгликофуранозилгалогенидами использовали для получения аналогов дисахаридного фрагмента липидомицина.^{41, 134}

В дальнейшем были предприняты попытки разработать альтернативные способы О-гликозилирования нуклеозидов. Недавно был осуществлен простой и эффективный синтез дисахаридных нуклеозидов конденсацией полностью ацилированного моносахарида и частично защищенного нуклеозида в присутствии кислот Льюиса в условиях, аналогичных применяемым при синтезе алкил-β-D-рибофуранозидов.¹³⁵

Конденсация N-защищенных 3',5'-O-тетраизопропилди-силоксан-1,3-диилрибонуклеозидов (**75**)¹³⁶ с небольшим избытком 1-O-ацетил-2,3,5-три-O-бензоил-β-D-рибофуранозы (**76**) в присутствии SnCl₄ проходила стереоспецифично и приводила к защищенным 2'-O-β-D-рибофуранозилнуклеозидам (**77**).^{137–140} Реакция протекала в мягких условиях (0°C, 1,2-дихлорэтан, 2 ч для пиримидиновых нуклеозидов, 7–16 ч — для пуриновых производных), выходы соединений **77** составляли 74–82%.^{138, 139} При комнатной температуре процесс проходил быстрее (30 мин), однако выходы на стадии конденсации были несколько ниже (40–77%).^{137, 140} После удаления защитных групп получали дисахаридные нуклеозиды **78** с хорошими общими выходами.^{137–140} Следует отметить, что применение этого метода позволило осуществить синтез минорных нуклеозидов **37** и **38**.^{102, 103}



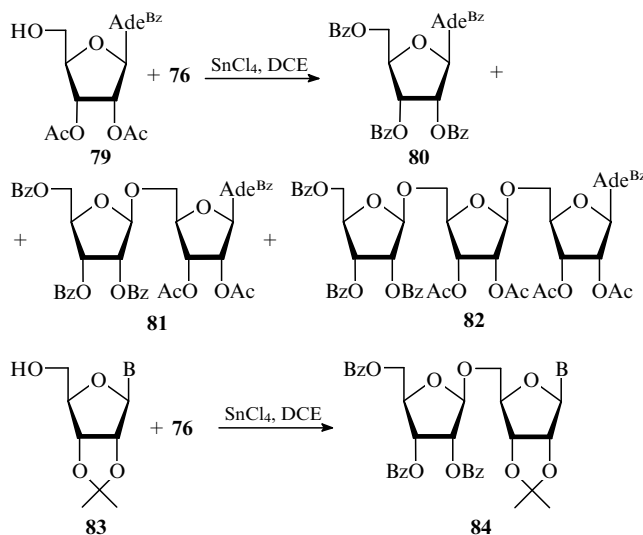
B = Ura, Thy, Cyt^{Bz}, Ade^{Bz}, Gua^{Buⁱ}; B' = Ura, Thy, Cyt, Ade, Gua;
a) SnCl₄, DCE; b) BuⁱNF, THF; c) NH₃, MeOH.

Разработанный метод позволил легко и с высокими выходами получить пиримидиновые 3'-O-β-D-рибофуранозил-2'-дезоксинуклеозиды,¹¹⁹ 5'-O-β-D-рибофуранозил-2'-дезоксинуклеозиды,^{141, 142} 5'-O-β-D-рибофуранозилнуклеозиды.^{143, 144} В гликозилировании нуклеозида **75** были успешно использованы и другие полностью ацилированные производные фураноз и пираноз¹⁴⁵ (D- и L-арабинофуранозы, D-эритрофуранозы, 5-азидо-5-деоксирибофуранозы, D-рибопиранозы). Получение большого ряда производных 2'-O-β-D-рибофуранозилнуклеозидов (**77**), содержащих в 2'(O)-положении остатки различных моносахаридов, подчеркивает универсальность метода конденсации с участием полностью ацилированных сахаров как гликозил-доноров в присутствии SnCl₄.

В работах^{141, 142} была изучена устойчивость различных защитных групп в условиях О-гликозилирования. Авторы также показали, что в качестве кислоты Льюиса можно использовать TMSOTf. Этот метод гликозилирования применили для получения дисахаридных фрагментов липидомицина (**26**).¹³⁴ Следует отметить, что включение 2'-O-β-

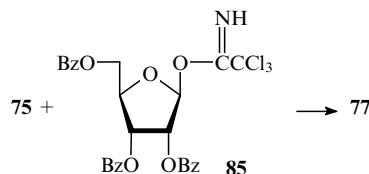
D-рибофуранозилнуклеозидов и их аналогов в синтетические олигонуклеотиды нашло применение для исследования ферментов метаболизма нуклеиновых кислот.^{146–150}

Несмотря на хорошую воспроизводимость результатов О-гликозилирования с участием перацелированных сахаров, в некоторых случаях наблюдались побочные реакции. Например, синтез пуриновых 5'-O-β-D-рибофуранозилнуклеозидов иногда сопровождался образованием трисахаридных нуклеозидов.¹⁴⁴ Так, конденсация нуклеозида **79** с полностью защищенной рибозой **76** в присутствии SnCl₄ давала смесь моно-, ди- и трисахаридных нуклеозидов (**80–82**) с выходами 18, 29 и 17% соответственно. Образование соединений **80** и **82** объясняется нестабильностью N-гликозидной связи в исходном пуриновом рибонуклеозиде **79** и/или в дисахаридном нуклеозиде **81** в присутствии SnCl₄.¹⁴⁴ Использование 2',3'-O-изопропилиденовых производных **83** с более устойчивой N-гликозидной связью позволило избежать образования трисахаридных нуклеозидов и получить целевые пуриновые 5'-O-рибофуранозилнуклеозиды (**84**) с выходами 60–65%.¹⁴⁴



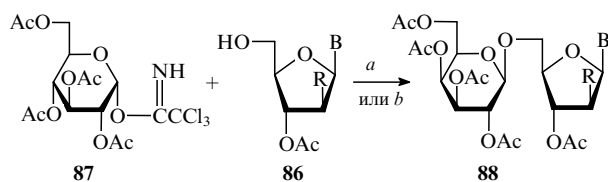
B = Ade^{Bz}, Gua^{Buⁱ}.

В последнее время трихлорацетимидаты сахаров нашли применение в качестве гликозил-доноров.¹⁵¹ Конденсацию нуклеозида **75** (B = Ade^{Bz}) с трихлорацетимидатом **85** в тетрагидрофуране провели в разных условиях.¹⁵²



Условия	TMSOTf, 0°C	BF ₃ ·Et ₂ O, 20°C	TfOH, 0°C
Выход, %	64	57	93

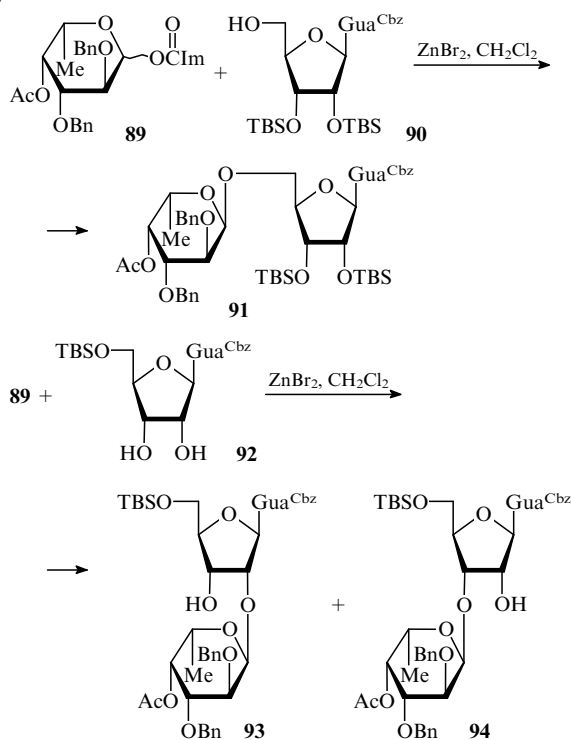
В работах^{153, 154} было показано, что гликозилирование первичной гидроксильной группы пиримидиновых нуклеозидов **86** трихлорацетимидатом **87** происходит существенно хуже. При активации BF₃·Et₂O (условия *a*) выходы продуктов **88** не превышали 24%, тогда как использование TfOAg в CHCl₃ (*b*) позволило повысить выходы до 35–41%.^{153, 154} Основной побочной реакцией является ацетилирование свободной 5'-гидроксильной группы в нуклеозидах **86**. Невысокую реакционную способность первичной 5'-гидроксильной группы в О-гликозилировании авторы объясняют наличием водородной связи с 2-карбонильной группой пиримидинового гетероцикла, которая наблюдается в спектрах ЯМР ¹H в апротонных растворителях.¹⁵³



R = H; B = Cyt^{Ac}, Thy, 5FUra; R = OAc, B = Cyt^{Ac};

a) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂; b) TFOAg, CHCl₃.

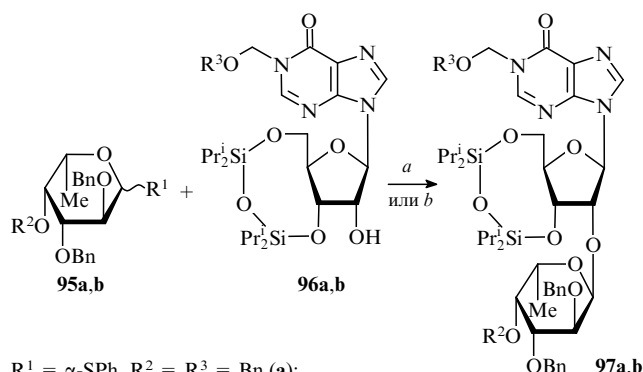
Для доказательства структуры дисахаридного нуклеозида HF-7 (**28**) было синтезировано несколько изомерных α-L-фукопиранозилгуанозинов.⁵⁶ В качестве гликозил-донора использовали 1-О-имидазолкарбоксилат L-фукопиранозы **89** с бензильной группой при атоме C(2), обеспечивающей хорошую стереоселективность образования α-гликозидной связи. Конденсация нуклеозида **90** с гликозил-донором **89** в присутствии ZnBr₂ в CH₂Cl₂ приводила к дисахаридному нуклеозиду **91** с выходом 80%. Исходя из нуклеозида **92**, в тех же условиях была получена смесь 2'- и 3'-изомеров **93** и **94** с выходами 38% и 40% соответственно. После удаления силильной защитной группы в соединении **94**, сульфатирования и гидрогенолиза получали соединение **28**, идентичное природному продукту. Попытки гликозилирования производного гуанозина **92**, содержащего дополнительно 2'-O-*tert*-бутилдиметилсилильную группу, гликозил-донором **89** оказались неудачными, по-видимому, из-за стерической затрудненности 3'-гидроксильной группы.⁵⁶



Im — имидазол; TBS — *tert*-бутилдиметилсилил.

Синтез аналогов шимофуридина (**29**) также включал образование О-гликозидной связи. Конденсация фенилтиогликозида **95a** с избирательно защищенным производным инозина **96a** в присутствии *N*-иодсукцинимид (NIS) и TfOH приводила к продукту **97a** с умеренным выходом 37%.¹⁵⁵ Если же гетероциклическое основание не содержало защитной группы, то образования искомого дисахаридного нуклеозида не наблюдалось. Это связано с возможностью гликозилирования по атому O(6) гипоксантина, отмеченного ранее Лихтеналером с соавт.^{124, 126} В исследовании¹⁵⁶ описано применение дибутилфосфата L-фукопиранозы **95b** в качестве гликозил-донора, взаимодействие которого с пива-

лоильным производным **96b** в присутствии TMSOTf позволило увеличить выход дисахарида **97b** до 53%.

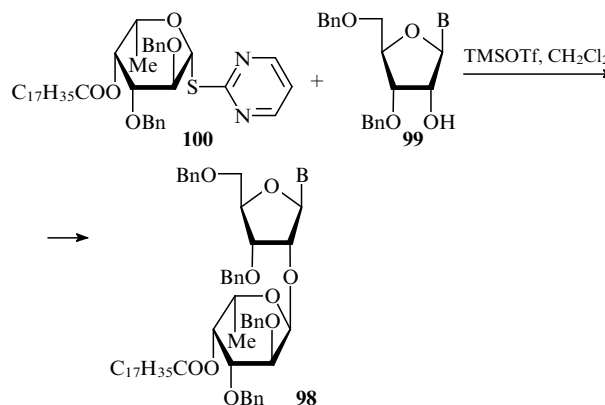


R¹ = α-SPh, R² = R³ = Bn (a);

R¹ = α- или β-OP(O)(OBu)₂, R² = Ac, R³ = Piv (b);

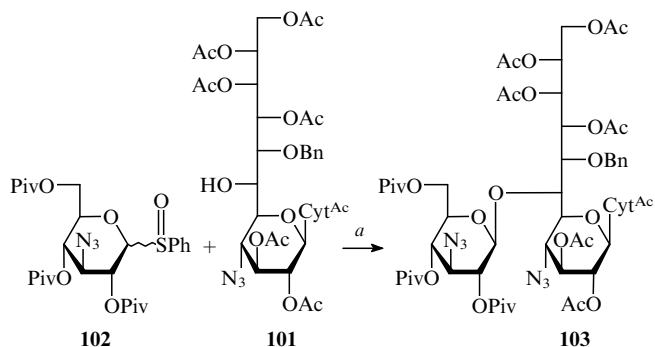
a) NIS, TfOH, CH₂Cl₂; b) TMSOTf, Et₂O, DCE.

Наибольшие выходы (90%) α-L-фукопиранозилтимидина и -уридина **98** были получены при гликозилировании пириимидиновых нуклеозидов **99** с использованием пириимидин-2-илтиофукопиранозиды **100** в присутствии триметилсилитрифлата.^{157, 158}



B = Thy, Ura.

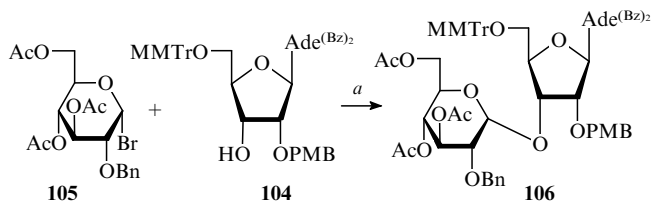
В ходе синтеза антибиотика хикизимицина (**22**) авторы работы⁷⁴ столкнулись с трудностью О-гликозилирования стерически затрудненной вторичной гидроксильной группы в нуклеозиде **101**. Для гликозилирования спиртов с пониженной реакционной способностью было предложено в качестве гликозил-доноров использовать гликозилсульфоксиды.^{121, 159} Из гликозилсульфоксида **102** и нуклеозида **101** с удовлетворительным выходом (38%) было получено соединение **103**.⁷⁴ Деблокирование и восстановление азидо-групп приводило к искомого хикизимицину (**22**).



a) Tf₂O, PhMe.

Для получения производных аденофостининов (**27**)^{160–163} использованы два различных пути образования дисахаридных нуклеозидов. Конденсация избирательно защищенного нуклеозида **104** с гликозилбромидом **105** в присутствии

AgClO_4 и γ -коллидина приводила к продукту **106** с выходом 48%.¹⁶⁰ Использование в качестве промотора О-гликозилирования Ag_2CO_3 , аналогично описанному ранее,¹²⁶ оказалось неэффективным.

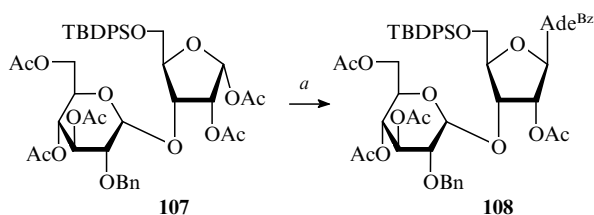


MMTr — моно-*n*-метокситритил, PMB — *n*-метоксibenзил;

a) AgClO_4 , γ -коллидин, CHCl_3 .

Синтез аденофостина А (**27**) исходя из дисахаридного нуклеозида **106** включал следующую последовательность реакций: удаление метоксibenзильной (окисление действием дихлордидианохинона — DDQ), кислотнолабильной монометокситритильной и ацильных групп; последующее *N,O*-монометокситритилирование экзоциклической аминогруппы аденина и первичноспиртовых групп; фосфорилирование, детритилирование и гидрогенолиз в присутствии Pd-черни. Общий выход аденофостина А составил 22%.¹⁶⁰

Альтернативный подход к синтезу аденофостина **27** заключается в *N*-гликозилировании бис-триметилсилильного производного *N*⁶-бензоиладенина дисахаридным гликозил-донором **107** (см.^{161–163}) по методу Форбрюггена.^{108–111} Выход дисахаридного нуклеозида **108** на стадии конденсации был существенно выше (71%), чем в первом случае, а общий выход продукта **27** составил 28%.



a) $(\text{TMS})_2\text{-Ade}^{\text{Bz}}$, TMSOTf, DCE.

* * *

Рассматривая методы синтеза дисахаридных нуклеозидов, следует упомянуть о возможности микробиологического и ферментативного О-гликозилирования. В ряде работ описано получение О-гексопиранозильных производных пуриновых нуклеозидов^{164, 165} и 1-(β -D-арабинофуранозил)цитозина¹⁶⁶ с использованием различных гликозидаз. Применение β -галактозидазы и 4-нитрофенил- β -D-галактопиранозида в качестве гликозил-донора позволило получить О-галактозиды аденозина, гуанозина, инозина, уридина, 2'-дезоксинуридина и тимидина.^{167–170} При этом происходило образование, как правило, 5'-О- и 3'-О-производных галактопиранозилнуклеозидов. В работах^{171, 172} было изучено гликозилирование тимидина и 1-(β -D-арабинофуранозил)цитозина под действием гликозидаз из различных источников с использованием ди- и полисахаридных субстратов-доноров. Выходы дисахаридных нуклеозидов в реакциях ферментативного гликозилирования редко превышали 10%.

Анализ литературных данных указывает на то, что большинство природных дисахаридных нуклеозидов² были получены конденсацией защищенного дисахарида и гетероциклического основания. Этот путь синтеза является более общим, так как О-гликозилирование нуклеозидов в ряде случаев сопровождается *N*-гликозилированием гетероциклического основания и гидролизом *N*-гликозидной связи в пуриновых нуклеозидах. Используемые защитные группы в

некоторых случаях приводят к еще большему понижению устойчивости *N*-гликозидной связи в условиях реакции. Следует отметить, что в пуриновых дисахаридных нуклеозидах кислотный гидролиз О-гликозидной связи протекает одновременно с апуринизацией, в то время как распад пиримидиновых дисахаридов происходит только по О-гликозидной связи и приводит к нуклеозиду или моносахариду.¹⁴¹ Несмотря на отмеченные сложности, в последние годы разработаны эффективные методы О-гликозилирования нуклеозидов, что в ряде случаев существенно упрощает и дополняет первый способ получения дисахаридных нуклеозидов.

В заключение следует отметить, что в настоящее время имеется ряд надежных и воспроизводимых методов *N*- и О-гликозилирования, позволяющих получать природные дисахаридные нуклеозиды и их аналоги.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №02-04-49125 и 02-04-48570) и программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники».

Литература

1. Dictionary of Natural Products on CD-ROM Version 9:2, Chapman and Hall – CRC Press, Boca Raton, FL, 2001
2. L.M.Lerner. In *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*. Vol. 2. (Ed. L.B.Townsend). Plenum, New York, 1991. P. 27
3. K.Isono. *J. Antibiot.*, **41**, 1711 (1988)
4. K.Isono. *Pharmacol. Ther.*, **52**, 269 (1991)
5. J.G.Buchanan, R.H.Wightman. In *Topics in Antibiotic Chemistry*. Vol. 6. (Ed. P.G.Sammes). Wiley, New York, 1982. P. 229
6. P.Garner. In *Studies in Natural Products Chemistry*. Vol. 1, Pt. A. (Ed. Atta-ur-Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1988. P. 397
7. S.Knapp. *Chem. Rev.*, **95**, 1859 (1995)
8. E.H.Flynn, J.W.Hinman, E.L.Caron, D.O.Woolf Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5867 (1953)
9. C.L.Stevens, K.Nigaraajan, T.H.Haskell. *J. Org. Chem.*, **27**, 2991 (1962)
10. S.Hanessian, T.H.Haskell. *Tetrahedron Lett.*, 2451 (1964)
11. T.H.Haskell. *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 747 (1958)
12. R.Evans, G.Weare. *J. Antibiot.*, **30**, 604 (1977)
13. M.Konishi, M.Naruishi, T.Tsuno, H.Tsukiura, H.Kawaguchi. *J. Antibiot.*, **26**, 757 (1973)
14. Y.Chen, A.Zeeck, Z.Chen, H.Zahner. *Kangshengsu*, **10** (5), 285 (1985); *Chem. Abstr.*, **104**, 65478 (1986)
15. J.Itoh, S.Miyadoh. *J. Antibiot.*, **45**, 846 (1992)
16. K.Haneda, M.Shinose, A.Seino, N.Tabata, H.Tomoda, Y.Iwai, S.Omura. *J. Antibiot.*, **47**, 774 (1994)
17. F.W.Lichtenthaler, J.Cerna, I.Rychlik. *FEBS Lett.*, **53**, 184 (1975)
18. Z.Gu, P.S.Lovett. *J. Bacteriol.*, **177**, 3616 (1995)
19. K.Shioimi, K.Haneda, H.Tomoda, Y.Iwai, S.Omura. *J. Antibiot.*, **47**, 782 (1994)
20. T.Ogita, N.Otake, Y.Miyazaki, H.Yonehara, R.D.Macfarlane, C.J.McNeal. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3203 (1980)
21. T.Iwasa, S.Harada, Y.Sato. *Takeda Kenkyushoho*, **40**, 12 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 148651 (1981)
22. H.Seto, N.Otake, S.Sato, H.Yamaguchi, K.Takada, M.Itoh, H.S.M.Lu, J.Clardy. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2343 (1988)
23. T.Shomura, N.Nishizawa, M.Iwata, J.Yoshida, K.Takada, M.Ito, S.Amano, M.Koyama, M.Kojima, S.Unouye. *J. Antibiot.*, **36**, 1300 (1983)
24. N.Nishizawa, Y.Kondo, M.Koyama, S.Omoto, M.Iwata, T.Tsuruoka, S.Unouye. *J. Antibiot.*, **37**, 1 (1984)
25. K.Sakata, A.Sakurai, S.Tamura. *Agric. Biol. Chem.*, **40**, 1993 (1976)
26. K.Sakata, A.Sakurai, S.Tamura. *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2033 (1977)
27. K.Sakata, J.Uzawa, A.Sakurai. *Org. Magn. Reson.*, **10**, 230 (1977)
28. S.Ennifar, B.C.Das, S.M.Nash, R.Nagarajan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 41 (1977)
29. M.Vuilhorgne, S.Ennifar, B.C.Das, J.W.Paschal, R.Nagarajan, E.W.Hagaman, E.Wenkert. *J. Org. Chem.*, **42**, 3289 (1977)
30. M.Vuilhorgne, S.Ennifar, B.C.Das. *Carbohydr. Res.*, **97**, 19 (1981)

31. A.Gonzalez, D.Vazquez, A.Jimenez. *Biochim. Biophys. Acta*, **561**, 403 (1979)
32. A.Takatsuki, K.Arima, G.Tamura. *J. Antibiot.*, **24**, 215 (1971)
33. T.Ito, A.Takatsuki, K.Kawamura, K.Sato, G.Tamura. *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 695 (1980)
34. W.C.Mahoney, D.Duksin. *J. Biol. Chem.*, **254**, 6572 (1979)
35. P.E.Brandish, K.I.Kimura, M.Inukai, R.Southgate, J.T.Lonsdale, T.D.Bugg. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 1640 (1996)
36. K.Eckardt, W.Ihn, D.Tresselt, D.Krebs. *J. Antibiot.*, **34**, 1631 (1981)
37. J.A. Edgar, J.L.Frahn, P.A.Cockrum, N.Anderton, M.V.Jago, C.C.J.Culvenor, A.J.Jones, K.Murray, K.J.Shaw. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 222 (1982)
38. K.Eckardt. *J. Nat. Prod.*, **46**, 544 (1983)
39. M.Ubukata, K.Isono, K.Kimura, C.C.Nelson, J.A.McCloskey. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4416 (1988)
40. M.Ubukata, K.Kimura, K.Isono, C.C.Nelson, J.M.Gregson, J.A.McCloskey. *J. Org. Chem.*, **57**, 6392 (1992)
41. C.Dini, P.Collette, N.Drochon, J.C.Guillot, G.Lemoine, P.Mauvais, J.Aszodi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 1839 (2000)
42. M.R.Spada, M.Ubukata, K.Isono. *Heterocycles*, **34**, 1147 (1992)
43. C.Gravier-Pelletier, I.Charvet, Y.LeMerrer, J.-C.Depeyaz. *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 129 (1997)
44. Y.Le Merrer, C.Gravier-Pelletier, M.Gerrouache, J.-C.Depeyaz. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 385 (1998)
45. S.Knapp, G.J.Morriello, S.Nandan, T.J.Emge, G.A.Doss, R.T.Mosley, L.Chen. *J. Org. Chem.*, **66**, 5822 (2001)
46. S.Knapp, G.J.Morriello, G.A.Doss. *Org. Lett.*, **4**, 603 (2002)
47. K.Kimura, Y.Ikeda, S.Kagami, M.Yoshihama, M.Ubukata, Y.Esumi, H.Osada, K.Isono. *J. Antibiot.*, **51**, 647 (1998)
48. K.Kimura, Y.Ikeda, S.Kagami, M.Yoshihama, K.Suzuki, H.Osada, K.Isono. *J. Antibiot.*, **51**, 1099 (1998)
49. M.Takahashi, T.Kagasaki, T.Hosoya, S.Takahashi. *J. Antibiot.*, **46**, 1643 (1993)
50. S.Takahashi, T.Kinoshita, M.Takahashi. *J. Antibiot.*, **47**, 95 (1994)
51. M.Takahashi, K.Tanzawa, S.Takahashi. *J. Biol. Chem.*, **269**, 369 (1994)
52. S.A.Morris, E.P.Nerou, A.M.Riley, B.V.L.Potter, C.W.Taylor. *Biochem. J.*, **367**, 113 (2002)
53. R.D.Marwood, D.J.Jenkins, V.Correa, C.W.Taylor, B.V.L.Potter. *J. Med. Chem.*, **43**, 4278 (2000)
54. S.Shuto, G.Horne, R.D.Marwood, B.V.L.Potter. *Chem. Eur. J.*, **7**, 4937 (2001)
55. V.Correa, A.M.Riley, S.Shuto, G.Horne, E.P.Nerou, R.D.Marwood, B.V.L.Potter, C.W.Taylor. *Mol. Pharmacol.*, **59**, 1206 (2001)
56. J.McCormick, Y.B.Li, K.McCormick, H.I.Duynstee, A.K.van Engen, G.A.van der Marel, B.Ganem, J.H.van Boom, J.Meinwald. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5661 (1999)
57. P.Proksch, R.A.Edrada, R.Ebel. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **59**, 125 (2002)
58. J.Kobayashi, Y.Doi, M.Ishibashi. *J. Org. Chem.*, **59**, 255 (1994)
59. Y.Doi, M.Ishibashi, J.Kobayashi. *Tetrahedron*, **50**, 8651 (1994)
60. J.B.Stewart, V.Bornemann, J.L.Chen, R.E.Moore, F.R.Caplan, H.Karuso, L.K.Larsen, G.M.Patterson. *J. Antibiot.*, **41**, 1048 (1988)
61. S.H.Kim, S.M.Yoo, I.S.Park, Y.H.Kim. *J. Nat. Prod.*, **63**, 1188 (2000)
62. C.A.Auer, J.D.Cohen. *Plant Physiol.*, **102**, 541 (1993)
63. K.Sebesta, K.Horska, J.Vancova. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 891 (1969)
64. R.P.M.Bond, C.B.C.Boyce, S.J.French. *Biochem. J.*, **114**, 477 (1969)
65. J.Farkas, K.Sebesta, K.Horska, Z.Samek, L.Dolejs, F.Sorm. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **42**, 909 (1977)
66. K.Sebesta, H.Sternbach. *FEBS Lett.*, **8**, 233 (1970)
67. H.Katoh, M.Yamada, K.Lida, M.Aoki, Y.Itezono, N.Nakayama, Y.Suzuki, M.Watanabe, H.Shimada. *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen*, **38**, 115 (1996); *Chem. Abstr.*, **125**, 322575 (1996)
68. H.Sugimura, K.Stansfield. *Synlett*, 985 (1998)
69. K.Stansfield, H.Kanamori, H.Sugimura. *New J. Chem.*, **23**, 9 (1999)
70. H.Takeuchi, N.Asai, K.Tanabe, T.Kozaki, M.Fujita, T.Sakai, A.Okuda, N.Naruse, S.Yamamoto, T.Sameshima, N.Heida, K.Dobashi, M.Baba. *J. Antibiot.*, **52**, 971 (1999)
71. M.Baba, M.Okamoto, H.Takeuchi. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 2350 (1999)
72. C.L.Stevens, J.Nemec, G.H.Ransford. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3280 (1972)
73. S.Knapp, S.R.Nandan. *J. Org. Chem.*, **59**, 281 (1994)
74. N.Ikemoto, S.L.Schreiber. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2524 (1992)
75. T.Suami, H.Sasai, K.Matsuno, N.Suzuki. *Carbohydr. Res.*, **143**, 85 (1985)
76. S.Danishefsky, S.L.DeNinno, S.Chen, L.Boisvert, M.Barbachyn. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5810 (1989)
77. A.G.Myers, D.Y.Gin, D.H.Rogers. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4697 (1994)
78. M.Prystas, L.Kalvoda, F.Sorm. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 1426 (1976)
79. S.Knapp, W.-C.Shieh, C.Jaramillo, R.V.Trilles, S.R.Nandan. *J. Org. Chem.*, **59**, 946 (1994)
80. S.Knapp, V.K.Gore. *Org. Lett.*, **2**, 1391 (2000)
81. S.Knapp, S.Nandan, L.Resnick. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5485 (1992)
82. K.S.Kim, I.H.Cho, Y.H.Ahn, J.I.Park. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1783 (1995)
83. T.Sugimura, M.Miwa. *Mol. Cell. Biochem.*, **138**, 5 (1994)
84. D.D'Amours, S.Desnoyers, I.D'Silva, G.G.Poirier. *Biochem. J.*, **342**, 249 (1999)
85. M.Ziegler. *Eur. J. Biochem.*, **267**, 1550 (2000)
86. R.Alvarez-Gonzalez, M.K.Jacobson. *Biochemistry*, **26**, 3218 (1987)
87. G.Keith, J.Desgres, G.de Murcia. *Anal. Biochem.*, **191**, 309 (1990)
88. L.Davidovic, M.Vodenicharov, E.B.Affar, G.G.Poirier. *Exp. Cell Res.*, **268**, 7 (2001)
89. M.Miwa, H.Saito, H.Sakura, N.Saikawa, F.Watanabe, T.Matsushima, T.Sugimura. *Nucl. Acids Res.*, **4**, 3997 (1977)
90. F.Inagaki, T.Miyazawa, M.Miwa, H.Saito, T.Sugimura. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **85**, 415 (1978)
91. A.M.Ferro, N.J.Oppenheimer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 809 (1978)
92. M.Miwa, M.Ishihara, S.Takishima, N.Takasuka, M.Maeda, Z.Yamaizumi, T.Sugimura, T.Yokoyama, T.Miyazawa. *J. Biol. Chem.*, **256**, 2916 (1981)
93. N.J.Oppenheimer, M.Sing, C.C.Sweeley, S.J.Sung, P.A.Srere. *J. Biol. Chem.*, **254**, 1000 (1979)
94. K.Schneider, P.Dimroth, M.Bott. *FEBS Lett.*, **483**, 165 (2000)
95. S.Hoenke, M.R.Wild, P.Dimroth. *Biochemistry*, **39**, 13223 (2000)
96. P.A.Limbach, P.F.Crain, J.A.McCloskey. *Nucl. Acids Res.*, **22**, 2183 (1994)
97. The RNA Modification Database, University of Utah. <http://medlib.med.utah.edu/RNAmods/>
98. J.Desgres, G.Keith, K.C.Kuo, C.W.Gehrke. *Nucl. Acids Res.*, **17**, 865 (1989)
99. G.Keith, A.-L.Glasser, J.Desgres, K.C.Kuo, C.W.Gehrke. *Nucl. Acids Res.*, **18**, 5989 (1990)
100. A.-L.Glasser, J.Desgres, J.Heitzler, C.W.Gehrke, G.Keith. *Nucl. Acids Res.*, **19**, 5199 (1991)
101. G.Keith, J.Heitzler, C.Eladlouni, A.-L.Glasser, C.Fix, J.Desgres, G.Dirheimer. *Nucl. Acids Res.*, **21**, 2949 (1993)
102. A.A.Rodionov, E.V.Efimtseva, S.N.Mikhailov, J.Rozenski, I.Luyten, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides Nucl. Acids*, **19**, 1847 (2000)
103. E.V.Efimtseva, A.A.Shelkunova, S.N.Mikhailov, K.Nauwelaerts, J.Rozenski, E.Lescrinier, P.Herdewijn. *Helv. Chim. Acta*, **86**, 504 (2003)
104. R.Basavappa, P.B.Sigler. *EMBO J.*, **10**, 3105 (1991)
105. S.Kiesewetter, G.Ott, M.Sprinzi. *Nucl. Acids Res.*, **18**, 4677 (1990)
106. C.Forster, K.Chakraborty, M.Sprinzi. *Nucl. Acids Res.*, **21**, 5679 (1993)
107. K.A.Watanabe, D.H.Hollenberg, J.J.Fox. *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, **1**, 1 (1974)
108. H.Vorbruggen. *Acc. Chem. Res.*, **28**, 509 (1995)
109. L.J.Wilson, M.W.Hager, Y.A.El-Kattan, D.C.Liotta. *Synthesis*, 1465 (1995)
110. H.Vorbruggen. *Acta Biochim. Pol.*, **43**, 25 (1996)
111. H.Vorbruggen, C.Ruh-Pohlentz. In *Organic Reactions. Vol. 55*. (Ed. L.A.Paquette). Wiley, New York, 2000
112. U.Niedballa, H.Vorbruggen. *J. Org. Chem.*, **39**, 3664 (1974)
113. H.Ogura, K.Iwaki, K.Furuhata. In *Nucleic Acid Chemistry. Pt. 4*. (Eds L.B.Townsend, R.S.Tipson). Wiley, New York, 1991. P. 109
114. T.Halmos, J.Filippi, J.Bach, K.Antonakis. *Carbohydr. Res.*, **99**, 180 (1982)

115. K.A.Watanabe, A.Matsuda, M.J.Halat, D.H.Hollenberg, D.H.Nisselbaum, J.J.Fox. *J. Med. Chem.*, **24**, 893 (1981)
116. B.Kraska, F.W.Lichtenthaler. *Chem. Ber.*, **114**, 1636 (1981)
117. C.Dini, S.Didier-Laurent, N.Drochon, S.Feteanu, J.C.Guillot, F.Monti, E.Uridat, J.Zhang, J.Aszodi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1209 (2002)
118. R.D.Marwood, S.Shuto, D.J.Jenkins, B.V.L.Potter. *Chem. Commun.*, 219 (2000)
119. S.N.Mikhailov, E.De Clercq, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides*, **15**, 1323 (1996)
120. I.V.Gulayeva, E.V.Efimtseva, S.N.Mikhailov. *Nucleosides Nucleotides Nucl. Acids*, 2004 (in the press)
121. K.Toshima, K.Tatsuta. *Chem. Rev.*, **93**, 1503 (1993)
122. R.R.Schmidt. In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 6.* (Ed. B.M.Trost). Pergamon Press, Oxford, 1991. P. 33
123. N.K.Kochetkov. In *Studies in Natural Products Chemistry. Vol. 14.* (Ed. Atta-ur-Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1994. P. 201
124. K.Kitahara, B.Kraska, Y.Sanemitsu, F.W.Lichtenthaler. *Nucl. Acids Res. (Special Publ.)*, (1), 21 (1975)
125. F.W.Lichtenthaler, K.Kitahara, W.Riess. *Nucl. Acids Res. (Special Publ.)*, (4), 115 (1978)
126. F.W.Lichtenthaler, Y.Sanemitsu, T.Nohara. *Angew. Chem.*, **90**, 819 (1978)
127. R.Wang, D.H.Steensma, Y.Takaoka, J.W.Yun, T.Kajimoto, C.Wong. *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 661 (1997)
128. S.Sato, K.Furuhata, M.Itoh, Y.Shitori, H.Ogura. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 914 (1988)
129. M.Nakamura, S.Fujita, H.Ogura. *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 21 (1993)
130. Н.Д.Чкаников, В.Н.Толкачев, М.Н.Преображенская. *Биоорг. химия*, **4**, 1620 (1978)
131. Н.Д.Чкаников, М.Н.Преображенская. *Биоорг. химия*, **6**, 67 (1980)
132. Н.Д.Чкаников, В.Н.Толкачев, М.З.Корнвейц, М.Н.Преображенская. *Биоорг. химия*, **8**, 1143 (1982)
133. N.B.Hanna, R.K.Robins, G.R.Revankar. *Carbohydr. Res.*, **165**, 267 (1987)
134. C.Dini, N.Drochon, J.C.Guillot, P.Mauvais, P.Walter, J.Aszodi. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 533 (2001)
135. S.Hanessian, J.Banoub. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*. Academic Press, New York, 1980. P. 243
136. W.T.Markiewicz, M.Wiewiorowski. In *Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Procedures and Techniques. Pt. 3.* (Eds L.B.Townsend, R.S.Tipson). Wiley, New York, 1986. P. 229
137. A.Niewczyk, A.Krzyzaniak, J.Barciszewski, W.T.Markiewicz. *Nucleosides Nucleotides*, **10**, 635 (1991)
138. S.N.Mikhailov, A.DeBruyn, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides*, **14**, 481 (1995)
139. S.N.Mikhailov, E.V.Efimtseva, G.V.Gurskaya, M.V.Fomitcheva, S.V.Meshkov, V.E.Zavodnik, A.DeBruyn, G.Janssen, J.Rozenski, P.Herdewijn. *J. Carbohydr. Chem.*, **16**, 75 (1997)
140. W.T.Markiewicz, A.Niewczyk, Z.Gdaniec, D.A.Adamiak, Z.Dauter, W.Rypniewski, M.Chmielewski. *Nucleosides Nucleotides*, **17**, 411 (1998)
141. S.N.Mikhailov, A.A.Rodionov, E.V.Efimtseva, M.V.Fomitcheva, N.Sh.Padyukova, P.Herdewijn, M.Oivanen. *Carbohydr. Lett.*, **2**, 321 (1997)
142. А.А.Родионов, Е.В.Ефимцева, М.В.Фомичева, Н.Ш.Падюкова, С.Н.Михайлов. *Биоорг. химия*, **25**, 203 (1999)
143. S.N.Mikhailov, A.A.Rodionov, E.V.Efimtseva, B.S.Ermolinsky, M.V.Fomitcheva, N.Sh.Padyukova, K.Rotenbacher, E.Lescrinier, P.Herdewijn. *Nucleosides Nucleotides*, **18**, 691 (1999)
144. S.N.Mikhailov, A.A.Rodionov, E.V.Efimtseva, B.S.Ermolinsky, M.V.Fomitcheva, N.Sh.Padyukova, K.Rothenbacher, E.Lescrinier, P.Herdewijn. *Eur. J. Org. Chem.*, 2193 (1998)
145. E.V.Efimtseva, G.V.Bobkov, S.N.Mikhailov, A.Van Aerschot, G.Schepers, R.Busson, J.Rozenski, P.Herdewijn. *Helv. Chim. Acta*, **84**, 2387 (2001)
146. V.L.Tunitskaya, E.E.Rusakova, L.V.Memelova, S.N.Kochetkov, A.Van Aerschot, P.Herdewijn, E.V.Efimtseva, B.S.Ermolinsky, S.N.Mikhailov. *FEBS Lett.*, **442**, 20 (1999)
147. O.M.Gritsenko, S.N.Mikhailov, E.V.Efimtseva, A.Van Aerschot, P.Herdewijn, E.S.Gromova. *Nucleosides Nucleotides Nucl. Acids*, **19**, 1805 (2000)
148. I.Luyten, R.M.Esnouf, S.N.Mikhailov, E.V.Efimtseva, P.Michiels, H.A.Heus, C.W.Hilbers, P.Herdewijn. *Helv. Chim. Acta*, **83**, 1278 (2000)
149. Е.В.Ефимцева, С.Н.Михайлов. *Биохимия*, **67**, 1374 (2002)
150. E.V.Efimtseva, S.N.Mikhailov. *Collection, Symp. Ser.*, **5**, 181 (2002)
151. R.R.Schmidt. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 212 (1986)
152. K.Kamaike, H.Takahashi, K.Morohoshi, N.Kataoka, T.Kakinuma, Y.Ishido. *Acta Biochim. Pol.*, **45**, 949 (1998)
153. D.M.Whitfield, S.P.Douglas, T.-H.Tang, I.G.Csizmadia, H.Y.S.Pang, F.L.Moolten, J.J.Krepinsky. *Can. J. Chem.*, **72**, 2225 (1994)
154. J.J.Krepinsky, D.M.Whitfield, S.P.Douglas, N. Lupescu, D.Pulleyblank, F.L.Moolten. *Methods Enzymol.*, **247**, 144 (1994)
155. S.Knapp, V.K.Gore. *J. Org. Chem.*, **61**, 6744 (1996)
156. H.I.Duynstee, E.R.Wijsman, G.A.van der Marel, J.H.van Boom. *Synlett*, 313 (1996)
157. J.Ning, F.Kong. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2941 (1997)
158. J.Ning, Y.Xing, F.Kong. *Carbohydr. Res.*, **338**, 55 (2003)
159. D.Kahne, S.Walker, Y.Cheng, D.Van Engen. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6881 (1989)
160. H.Hotoda, M.Takahashi, K.Tanzawa, S.Takahashi, M.Kaneko. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5037 (1995)
161. N.C.R.van Straten, G.A.van der Marel, J.H.van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3599 (1996)
162. N.C.R.van Straten, G.A.van der Marel, J.H.van Boom. *Tetrahedron*, **53**, 6509 (1997)
163. N.C.R.van Straten, N.M.A.J.Kreik, Z.A.C.Cziria, G.A.van der Marel, J.H.van Boom. *Tetrahedron*, **53**, 6539 (1997)
164. Пат. 74117689 Япония; *Chem. Abstr.*, **78**, 27900 (1973)
165. Пат. 7223599 Япония; *Chem. Abstr.*, **82**, 153800 (1975)
166. Y.Suzuki, K.Uchida. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **58**, 639 (1994)
167. Y.Suzuki, K.Uchida, S.Fujimori. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **48** (11), 605 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 134727 (1975)
168. Y.Suzuki, K.Uchida. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **50** (5), 231 (1976); *Chem. Abstr.*, **85**, 74157 (1976)
169. Y.Suzuki, K.Uchida. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, **50** (5), 237 (1976); *Chem. Abstr.*, **85**, 74158 (1976)
170. W.H.Binder, H.Kahlig, W.Schmid. *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1703 (1995)
171. Н.Н.Карасев, Р.Н.Гребешова, Н.Д.Чкаников, Ю.В.Стукалов, В.Н.Гаглоев, И.В.Ярцева, М.Н.Преображенская. *Биоорг. химия*, **9**, 1254 (1983)
172. H.Fujimoto, T.Takayanagi, K.Ajisaka. *J. Med. Chem.*, **37**, 3668 (1994)

DISACCHARIDE NUCLEOSIDES

E.V.Efimtseva, S.N.Mikhailov

*V.A.Enhelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences
32, Ul. Vavilova, 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)135-1405*

The structural features and biological properties of natural disaccharide nucleosides and related compounds are considered. The key methods for the synthesis of these compounds are discussed and their advantages and disadvantages are noted. These include coupling of either a protected disaccharide with a heterocyclic base or a protected nucleoside with an activated monosaccharide.

Bibliography — 172 references.

Received 18th April 2003