



## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.857 + 547.853 + 542.91

## СИНТЕЗ НЕГЛИКОЗИДНЫХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ

Крицын А. М., Флорентьев В. Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва

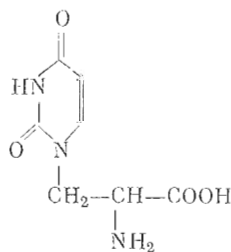
Обсуждаются литературные данные по синтезу аналогов нуклеозидов, не содержащих гликозидной связи и являющихся моделями для изучения механизма действия различных ферментов, связанных с нуклеозидами и нуклеотидами. Рассмотрены методы прямого алкилирования нуклеиновых оснований различными алкилирующими реагентами, синтез аналогов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов на основе замещенных мочевины или наращиванием алкилимидазольного цикла на пиримидиновое основание, а также синтез «обращенных», «двуголовых» и гомоаналогов нуклеозидов.

Термин «негликозидные аналоги нуклеозидов» появился в химии природных соединений давно. Фармакологическая активность соединений, сохраняющих в основных чертах структуру нуклеозидов, но отличающихся от них отсутствием гликозидной связи, уже давно привлекает внимание исследователей. В последние годы интерес к ним особенно возрос: негликозидные аналоги нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов оказались весьма перспективными инструментами исследования ферментативных систем, в частности рибосомальной системы [1—3], триптофанил-тРНК-синтетазы [4], рибонуклеазы А [5].

Кроме того, эти соединения были успешно использованы в качестве модельных при изучении конформаций нуклеозидов [6], процессов самоассоциации [7] и природы кругового дихроизма олигонуклеотидов [8].

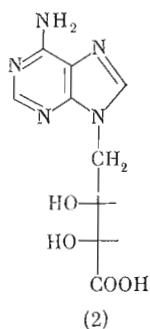
К тому же среди природных объектов были найдены соединения, имеющие подобное строение.

После выделения в 1959 г. Гмелилином [9] из *Acacia Willardiana* виллардин (1), противоопухолевого препарата, в печати появилось множество работ по синтезу как самого виллардина, так и различных его аналогов и гомологов — потенциальных противораковых соединений.

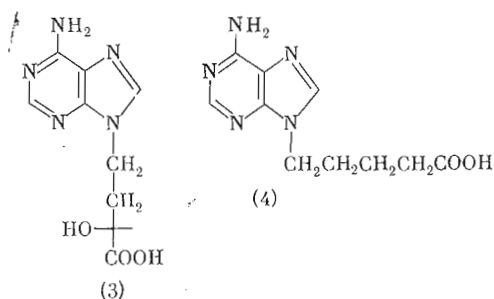


(1)

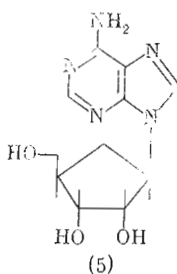
В 1966 г. Канада [10] выделил из метанольного экстракта *Lentinus edodes* Sing вещество, обладающее гипохолестеремической активностью, которое было названо лентизином. Были предприняты исследования [11—14] по установлению строения и встречному синтезу лентизина, представляющего собой 4-(аденилил-9)2 (R),3(R)-диоксимасланую кислоту — эритаденин (2).



Помимо эритаденина (2) из того же источника японскими авторами [15] получены аденилкарбоновые кислоты (3) и (4).



В 1967 г. Мицуно с сотр. [16, 17] из культуры *Streptomyces citricolor* выделили новый антибиотик аристеромицин, которому на основании химических, физико-химических свойств и данных рентгеноструктурного анализа приписано строение полного карбоциклического аналога аденозина (5).



В настоящее время опубликовано большое количество работ, описывающих синтез негликозидных аналогов нуклеозидов. Нам представлялось интересным сопоставить сведения, относящиеся к синтезу соединений подобного типа. Их биологическое действие является настолько важным вопросом, что может быть объектом специального обзора и будет затронуто здесь лишь частично.

Пиримидины, несущие алкильную цепь с различными функциональными группами (в первую очередь окси- и аминогруппами), могут быть получены либо алкилированием соответствующих гетероциклических оснований, либо из замещенных мочевины.

Что же касается пуриновых производных, то в обзоре будут рассмотрены как методы прямого алкилирования пуринов, так и работы, основанные на схеме Монтгомери и Темпл [18], в которой исходными соединениями являются алкиламинопиримидины.

Отдельная глава обзора посвящена появившимся в последние годы новым типам негликозидных аналогов нуклеозидов, в которых сохраняется рибофуранозный цикл, но он либо отделен от агликона метиленовым звеном (так называемые гомоаналоги), либо несет вместо 5'-ОН нуклеиновое основание («двуголовые»).

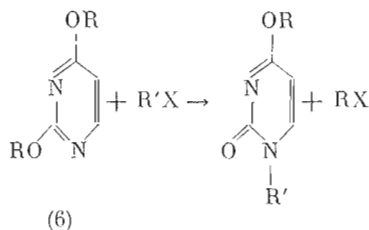
### Синтез негликозидных аналогов нуклеозидов

Методы синтеза негликозидных аналогов нуклеозидов можно разбить на два основных класса. Во-первых, прямое алкилирование нуклеиновых оснований. В этом случае в качестве алкилирующих агентов обычно используются замещенные алкилгалогениды, тозилаты, циклические карбонаты или  $\alpha$ -окиси.

Широкое применение прямого алкилирования нуклеиновых оснований объясняется доступностью исходных пиримидиновых и пуриновых производных, разнообразием алкилирующих агентов, простотой проведения реакции. Однако наличие в нуклеиновых основаниях нескольких атомов азота приводит к тому, что результатом алкилирования обычно является пестрая смесь продуктов. Безусловно, это серьезный недостаток обсуждаемого метода, и, несмотря на использование хроматографического разделения реакционной смеси, редко удается получить требуемое соединение с выходом более 20—30%.

В частности, при алкилировании урацила  $\omega$ -ацетоксиалкилгалогенидами образуется смесь 1-моно- и 1,3-диалкилпроизводных [19]. Соотношение продуктов зависит от растворителя и времени проведения реакции. Выходы 1-( $\omega'$ -ацетоксиалкил)урацилов увеличиваются при использовании апротонных растворителей, особенно диметилсульфоксида, и при увеличении времени проведения реакции. Авторы высказывают предположение, что вначале преимущественно образуется кинетически выгодный 1,3-диалкилурацил, который затем сам выступает в роли алкилирующего агента; при этом в смеси накапливается термодинамически выгодное 1-алкилпроизводное.

В случае урацила одним из путей повышения выхода именно 1-алкилпроизводного является использование в реакции алкилирования 2,4-диалкоксипиримидинов (6) (реакция Гильберта — Джонсона [20]).



В модифицированном варианте метода 2,4-диалкоксипиримидин взаимодействием с ацетилхлоридом и последующим гидролизом предварительно превращают в 4-алкоксипиримидин-2 (7).

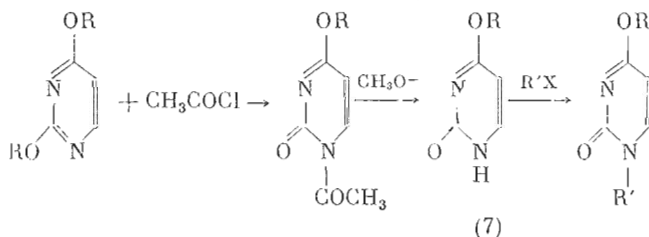


Таблица 1

## Спектрофотометрические характеристики производных пириимидина при различных рН [21]

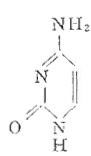
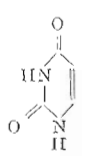
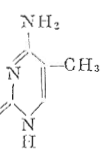
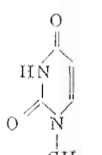
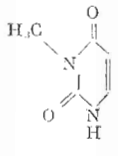
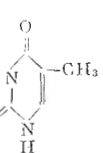
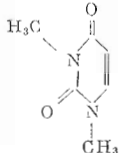
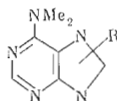
Соединение	рН	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon$	Соединение	рН	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм	$\epsilon$
	1,0—2,0	210	9700		4,4—7,2	259	8200
		276	10000		8,7	260	7300
	3,6	274	9250		9,5	261	6110
	4,4	272	7730		10,0	266	5250
	5,0	269	6650		10,5	284	5400
	7—10	267	6130		12—13	284	6150
	12	272	5630		13,5	280	6050
	13	281	7060		14	276	6380
14	282	7860					
	1,0—2,0	210	12000		5,4—7,2	207	8800
		283	9790			267	9750
	4,4	210	12600		9,5	266	8780
		281	8000		10,0	265	7950
	5,0	210	13200		12—14	265	7020
		277	6940				
	7—10	210	14200				
		273	6230				
12	277	5800		3,0—7,2	258	7300	
13	288	6950		9,5	261	6220	
14	289	8050		10,1	282	6580	
				12—14	218	7060	
				282	10700		
	4,4—7,2	207	9500		1—14	266	8900
		264	7890				
	10,0	267	5970				
	12—13	291	5440				
14	282	5450					

Таблица 2

## Спектрофотометрические характеристики производных пурина при различных рН [23]

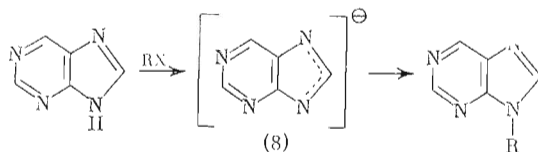


R	$\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ )		
	рН 1	рН 7	рН 13
9-Метил	270 (17 500)	276 (18 100)	277 (18 100)
9-Этил	270 (17 500)	277,5 (18 000)	277,5 (18 300)
7-Метил	290 (19 800)	295 (17 400)	295 (15 600)
7-Этил	290 (20 600)	295 (17 000)	295 (15 900)
7-Бузил	292 (21 700)	—	300 (16 500)

Выходы 1-алкилпириимидинов при этом достаточно высоки, но жесткие условия удаления 4-О-алкильной группы ограничивают применение этого метода.

Установление строения негликозидных аналогов пириимидиновых нуклеозидов облегчилось после работы Шугара и Фокса [21], изучивших зависимость от рН УФ-спектров серии пириимидиновых производных, имеющих заместители у N1, N3 и у обоих атомов азота (табл. 1).

Как известно, для пурина преобладающим является 9-Н-таутомер. Ориентация входящего заместителя зависит от того, в каком состоянии реагирует исходное пуриновое соединение — в виде нейтральной молекулы или аниона. Пурин алкилируется в положении 9, по-видимому, с промежуточным образованием пурин-аниона (8).



Окси- и аммиопурины алкилируются гораздо легче, чем пурины, не содержащие заместителей. В частности, алкилирование аденина обычно протекает удовлетворительно и приводит к 9-алкилзамещенным с выходами 40—80%.

Следует отметить опубликованный недавно модифицированный метод алкилирования аденина в диметиладетамиде в присутствии поташа, позволяющий получать 9-замещенные аденины с хорошими выходами [22].

Установление строения продуктов алкилирования пуринов основывается на работе Бакера и сотр. [23], в которой изучена зависимость от рН УФ-спектров замещенных пуринов (табл. 2).

В работе [24] показана возможность применения для тех же целей метода магнитного кругового дихроизма (МКД).

Второй класс методов, связанных с замыканием замещенных мочевины в пиримидиновый цикл или наращиванием имидазольного цикла на пиримидиновый (метод Монтомгери — Темпл [18]), при всем внешнем разнообразии объединяется рядом существенных признаков.

Исходными соединениями для них служат соответственно замещенные первичные амины, относительно трудная доступность которых несколько ограничивает область применения этих методов. Вторым недостатком является многостадийность синтеза, причем некоторые стадии проводятся в жестких условиях.

Безусловное преимущество этих методов заключается в том, что они однозначно приводят к 4-замещенным пиримидинам или 9-замещенным пуринам.

Однако в результате развития хроматографической техники и быстрых методов установления строения на первое место выходят более простые и удобные методы прямого алкилирования.

Несколько особняком стоят методы синтеза, основанные на реакциях присоединения типа реакции Михаэля. Эти методы не нашли широкого применения, и поэтому мы коснемся их лишь конспективно.

### Алкилирование пиримидинов и пуринов

В простейшем случае алкилирующими реагентами являются  $\alpha,\omega$ -дигалоидные алкилы [25—29]. Однако реакция сопровождается побочными процессами, и для выделения и очистки получаемых веществ обычно применяется хроматографическая техника или используется различная реакционная способность галогенов (замена дибромидов на хлорбромалканы [27—29]).

Описано также алкилирование пуринов галоидными алкилами, несущими латенты функциональных групп, в частности аллилбромидом [30, 31] и 3-бромциклогексеном [32].

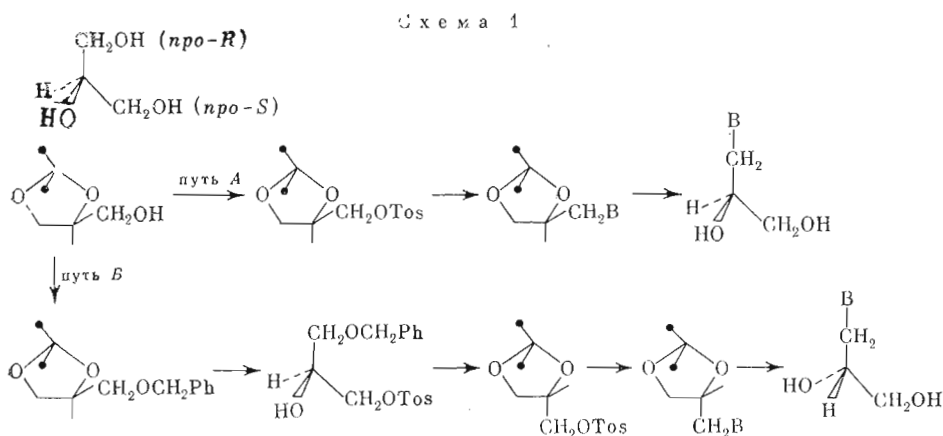
В работах Резника и сотр. [33—35] для алкилирования производных урацила применяли этиленхлоргидрин. Реакцию проводили в водном растворе при нагревании с одновременным добавлением к гетероциклическому основанию алкилирующего агента и щелочи. В этих условиях полу-

чали в основном 3-замещенные и 1,3-бис-замещенные урацилы, которые разделяли фракционной кристаллизацией. При использовании 3,6-диметилурацила с хорошим выходом (43%) был получен соответствующий 1-( $\beta$ -оксиэтил)урацил.

Японские авторы [36, 37] алкилировали натриевую соль аденина 1-монохлоргидрином глицерина в диметилформамиде при нагревании и получили смесь продуктов, замещенных по N3 и N9. Эта смесь была разделена на силикагеле, и диолы в дальнейшем использовались для синтеза фосфополимеров.

Несколько лучшие результаты дает использование в качестве алкилирующего агента 2,3-О-изопропилиден-1-хлоргидрина глицерина [38]. При этом 1-замещенные урацил и N<sup>4</sup>-бензоилцитозин были получены с выходами соответственно 24 и 30%, а 9-замещенный аденин — с выходом 25%. Кроме того, применение именно защищенного алкилирующего агента значительно облегчает как выделение продуктов реакции, так и дальнейшее превращение аналогов нуклеозидов в монофосфаты, циклофосфаты и олигомеры.

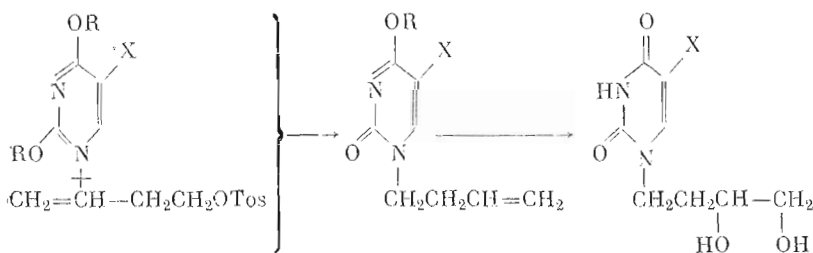
В синтезе оптически активных диоксипропильных аналогов нуклеиновых оснований алкилировали 1-О-тозил-2 (*R*), 3-О-изопропилиденглицерином, легко получаемым из 1,2 : 5,6-О-диизопропилиденманнита [39, 40] (схема 1, путь А). Этим методом были получены (*S*)-диоксипропильные производные нуклеиновых оснований.



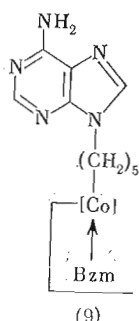
Интересный путь к (*R*)-энантиомерам основан на химическом использовании энантиоточности оксиметильных групп глицерина [39] (схема 1, путь В).

Другой путь к этим же соединениям, связанный с использованием в качестве промежуточных соединений «обращенных» нуклеозидов, будет рассмотрен в соответствующем разделе.

Отметим изящный метод введения в молекулу аналога нуклеозида латента функциональных групп [40].



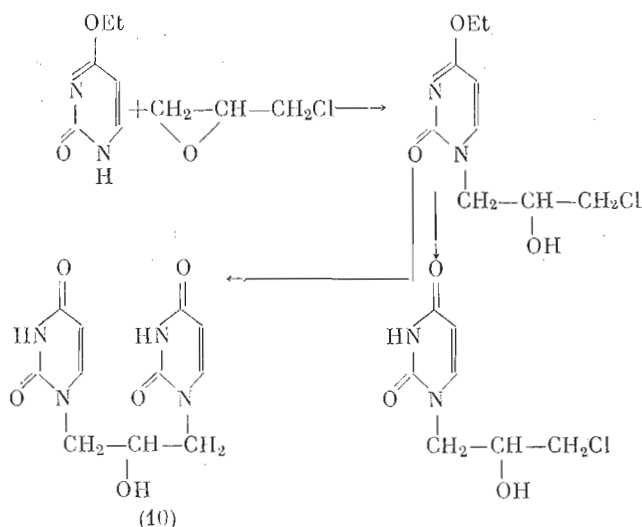
В последнее время алкилирование аденина галогенгидридами привлекло внимание исследователей, занимающихся вопросами изучения механизма действия кобаламина. Юркевич с сотр. [41, 42] описали синтез и свойства аналогов кобамидного кофермента —  $\beta$ -[ $\beta$ -(9-аденилил)-метокси]-этилкобаламина и  $\omega$ -(9-аденилил)пентилкобаламина (9).



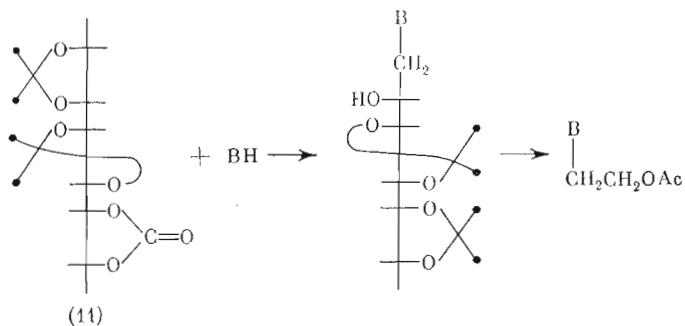
Японские авторы [36, 43, 44] изучили взаимодействие урацила, цитозина и тимина с окисями олефинов. Если натриевую соль урацила обрабатывать глицидным спиртом [36], то выход 1-замещенного продукта не превышает 5% — по-видимому, из-за образования диалкилпроизводного. Более приемлемые выходы получены в случае цитозина, тимина, 5-фторурацила и 4-алкоксиурацилов. Реакцию проводили 10—15 ч в диметилформамиде при 50—80°.

Хорошим алкилирующим средством в реакции с аденином являются окись пропилена и окись стирола [45].

Взаимодействие нуклеиновых оснований с эпихлоргидрином [30, 44] позволяет иметь в алкильной цепи одновременно две различные функциональные группы, что дает возможность перейти к весьма интересным соединениям типа (10)

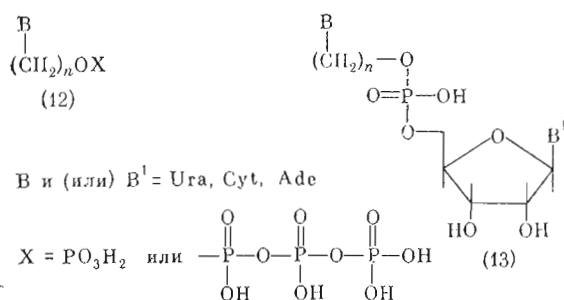


Применение этиленкарбоната [46—50] не имеет особых преимуществ перед окисями олефинов, и, как показали Имото и Такемото [49], при алкилировании урацила образуется смесь с преобладанием бис-продукта (50 : 1). Более селективно по N9 алкилируется аденин. Вариант этого метода — использование в качестве этиленкарбонатного компонента соответственно замещенного *D*-маннита (11) [50]:



$\omega$ -Галоидалкилацетаты также являются хорошими алкилирующими средствами при синтезе негликозидных аналогов нуклеозидов. Реакцию проводили в подходящем растворителе (диметилформамид или диметилсульфоксид) при 60—120° в течение 20—40 ч, полученные ацетаты очищали хроматографией на силикагеле или перекристаллизацией [29, 51].

2'-Оксиэтильные, 3'-оксипропильные и 4'-оксибутильные производные аденина, цитозина и урацила были превращены в соответствующие моно- и трифосфаты (12) [52] и аналоги динуклеозидфосфатов (13) [52—55].



Рабинович и Гурин [56] обрабатывали тимин хлоруксусной кислотой в воде в присутствии щелочи и получили с выходом 85%  $\beta$ -тиминилуксусную кислоту.

Для алкилирования нуклеиновых оснований применялись также эфиры бромуксусной [29, 57], броммалоновой [58], *n*-бромметилбензойной [57, 59] кислот.

Группа исследователей во главе с Гиллером провела большую работу по изучению алкилирования пиримидинов и пуринов  $\alpha$ -бром- $\gamma$ -бутиролактоном [60] и  $\alpha$ -бром- $\gamma$ -валеролактоном [61]. После раскрытия лактонного цикла полученные соединения превращали в диолы, их фосфаты и фосфополимеры с потенциальной физиологической активностью. Пандитом с сотр. [62, 63] были предприняты аналогичные работы (схема 2).

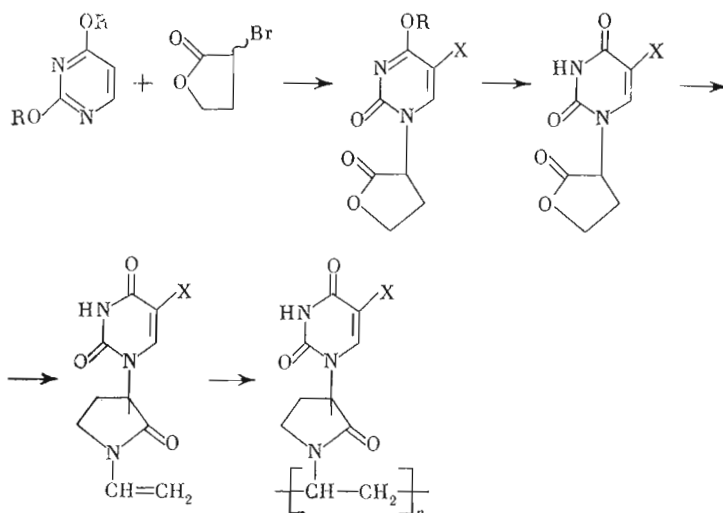
В работе [45] описывается алкилирование урацила, тимина и цитозина  $\beta$ -пропиолактоном в водных растворах.

Достаточно часто для алкилирования пиримидинов и пуринов применяли ацетали  $\omega$ -галоидальдегидов [64—70]. После конденсации нуклеинового основания с ацеталем продукты реакции разделяли хроматографически и кислотным гидролизом освобождали альдегид. Затем по реакции Штреккера получали необходимые аминокислоты. В работах (Швачкин и сотр.) по синтезу виллардина, его аналогов и гомологов таким путем получена серия соединений, содержащих различные нуклеиновые основания и различающихся длиной алкильной цепи аминокислотной части молекулы.

В последнее время для синтеза негликозидных аналогов нуклеозидов в качестве алкилирующих агентов используются тозилаты. Особенно ши-



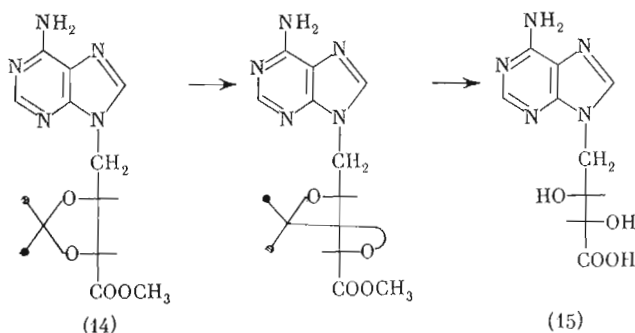
Схема 2



роко они применяются при получении «двуголовых» и «обращенных» нуклеозидов.

Кавацу с сотр. [71—73] при синтезе эритаденина, его аналогов и гомологов конденсировали  $\omega$ -тозилированные фуранозиды сахаров (*D*-рибозы, *D*-рибонолактона, *D*-глюкозы и *D*-псиказы) с натриевой солью аденина и получали «обращенные» нуклеозиды. После снятия защитных групп эти нуклеозиды подвергали окислению кислородом в щелочной среде и полученную смесь оксикислот разделяли в виде этиловых эфиров.

Схема 3



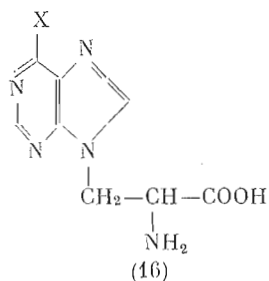
Была выполнена работа [74] по эпимеризации метилового эфира изопропилиденэритаденина (14) метилатом натрия и превращению его в *D*-трео-лентизин (15). Строение последнего доказывали встречным синтезом (схема 3).

### Реакции присоединения типа реакции Михаэля

Для синтеза алкилированных пиримидинов и пуринов применялись реакции присоединения типа реакции Михаэля. Нуклеиновые основания присоединялись к этиленовым связям, активированным за счет сопряжения с электроноакцепторными группами. В качестве непредельных соединений использовались акрилонитрил [75, 76] (цианэтилирование), метил- [76] и этилакрилаты [77]. Реакция цианэтилирования легче протекает с 4-О-алкилурацилами или цитозином, но не с урацилом, и ею можно управлять, изменяя соотношение реагентов. Как показали чешские авторы [78], акри-

лонитрил можно легко отщепить от гетероциклического основания кипячением в спиртовом этилате натрия.

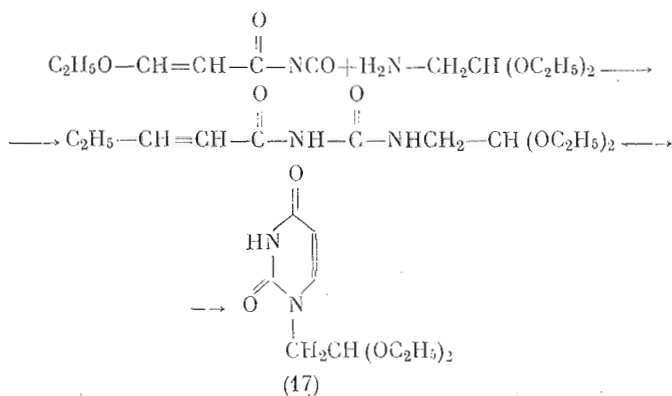
Пурины легче, чем пиримидины, вступают в реакцию присоединения типа реакции Михаэля. Помимо акрилонитрила [79, 80] и алкилакрилатов [80] в качестве непредельного компонента в синтезах такого типа с пуринами был использован  $\alpha$ -хлорметилакрилат [81]. В последней работе продукт служит промежуточным соединением для синтеза различных пурин-содержащих аминокислот (16).



### Синтез пиримидиновых аналогов нуклеозидов из замещенных мочевины

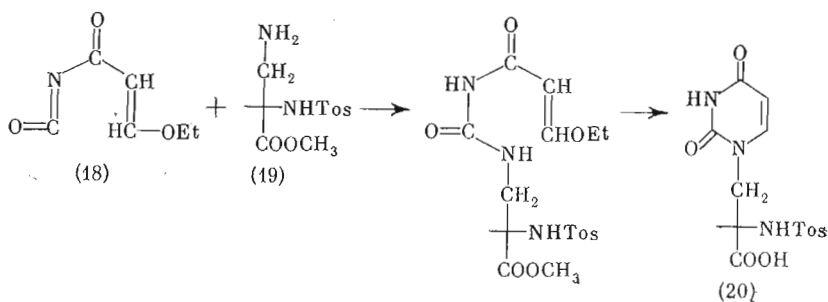
Взаимное расположение атомов азота в мочеvine и амидинах подобно их расположению в пиримидиновом цикле. Поэтому в синтезах негликозидных аналогов нуклеозидов, содержащих пиримидиновый цикл, широко использовались различные замещенные мочевины.

$\beta$ -Этоксиакролеилизоцианат с диэтилацеталем аминоацетальдегида дает мочеvinу, которая под действием щелочи замыкается в 1-(2',2'-диэтоксипропили)урацил (17) [82—84].



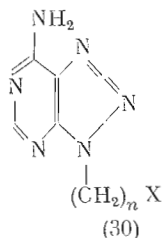
В работе [83] приводится вариант использования методики Шуу [85] (схема 4).

С х е м а 4





ствием с формамидом в присутствии HCl превращали в 9-замещенные аденины (29). Если же вместо формамида брали азотистую кислоту, то образовывались 8-азааденины (30).

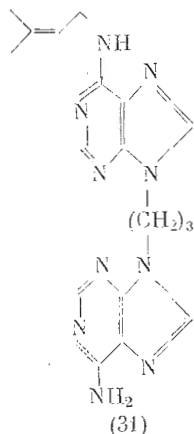


При изучении актомиозиновой системы, для выяснения роли трифосфата, сахарной части молекулы и нуклеинового основания, Икехарой с сотр. [91], исходя из дихлораминопиримидина (24), синтезированы различные аналоги АТР, в том числе (29) ( $n = 2-4$ ,  $X = OH$ ) и моно-, ди- и трифосфаты этих спиртов.

Шеффер с сотр. [92—95] при исследовании аденозиндеаминазы вынужден был заняться поиском ингибиторов этого фермента. Исходным соединением в его синтезах служил 4,6-дихлорпиримидин (24). В качестве аминного компонента им использовались аминоалканола [92], *D*, *L*- и *L*-аминопропанол-2 [93], ( $\alpha$ -окси- $\beta$ -амино)-этилбензол [94] и другие 1,2-аминоспирты [95].

Аналогичную работу провели Дитерман и Мерц [96], синтезировавшие ацетаты 2-оксиэтил-, 2-оксипропил- и 3-оксипропиладенинов и изучившие кинетик у их гидролиза в сравнении с различными модельными соединениями.

Леонард и др. [97] для синтеза модели (31), имитирующей «антикодон — соседнее основание», также использовали в качестве исходного соединения дихлораминопиримидин (24).

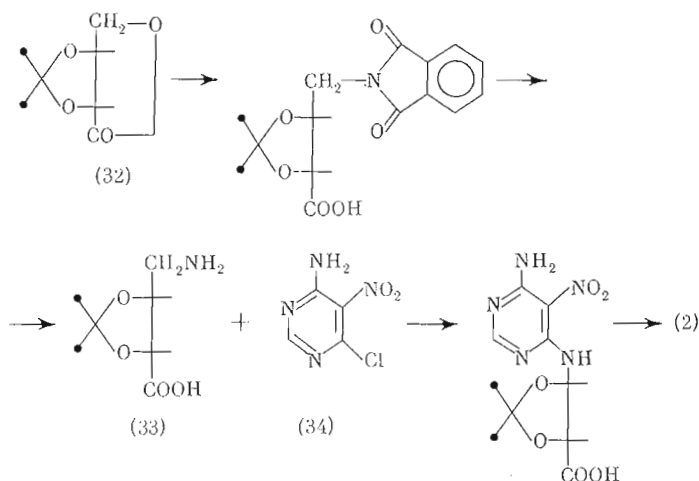


К другим примерам синтеза 9-алкилгуринов из дихлораминопиримидина (24) следует отнести работы Швачкина, Лидака и сотр. [98, 99], а также Лина с сотр. [100].

В работах по синтезу эритаденина, его различных аналогов и гомологов был также использован путь, в основе которого лежит метод Монтгомери — Темпл.

Синтез эритаденина (2) авторы работ [11, 13, 14] осуществляли, исходя из 2,3-О-изопропилиден-*D*-эритронолактона (32). Его превращали в  $\omega$ -аминокислоту (33), которую конденсировали с пиримидином (34) и после гидрирования, обработки HCOOH и затем щелочью получали эритаденин (2) с хорошими выходами (80—90%) на всех стадиях (схема 5).

Схема 5



В последующих работах были использованы различные защитные группировки [71, 101—103] и отработаны условия на всех стадиях синтеза.

После работы большой группы японских авторов [103], которые, исходя из 4-амино-5-нитро-6-хлорпиримидина (34), получили более 100 различных производных эридадена, круг поиска новых веществ с аналогичным строением весьма сузился.

Пиримидины типа (24) и (25) широко использовались при синтезе карбоциклических аналогов нуклеозидов.

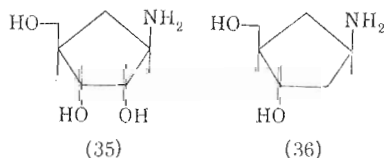
Исследования Беннета и сотр. [104, 105] показали, что карбоциклический аналог аденозина может служить субстратом для аденозинкиназы и аденозиндеаминазы, а после предварительного фосфорилирования — как ингибитор на некоторых этапах биосинтеза *de novo* инозиповой кислоты.

Карбоциклический аналог адениловой кислоты является потенциальным ингибитором гуаниладкиназы [106].

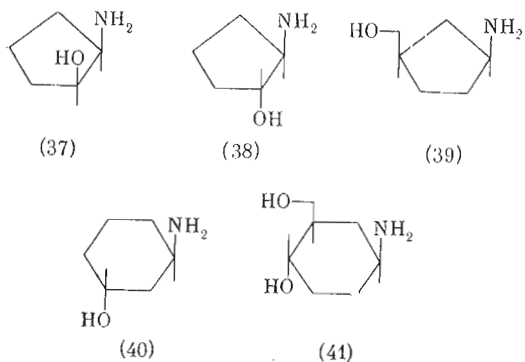
Некоторые карбоциклические аналоги пуриновых нуклеозидов цитотоксичны и обладают противомикробной активностью.

Синтезу различных аналогов антибиотика аристеромицина посвящены работы Шейли с сотр. [107—110], Шеффера с соавт. [111—114] и японских авторов [115, 116].

Исходными соединениями в синтезах Шейли и сотр. служили норборпаден [107, 108] и ацетат экзо-5-норборненола-2 [109, 110]. Из них получали аминокспирты (35) и (36), имитирующие рибозу и 2-дезоксирибозу.

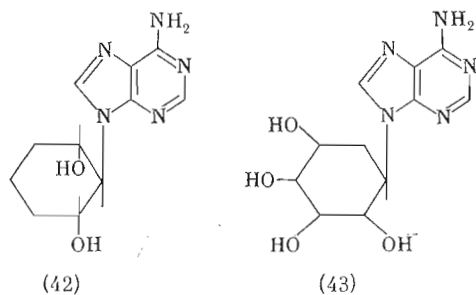


Для изменения алициклической части молекулы аристеромицина Шеффер с сотр. использовали также амины (37), (38) [111], (39) [113], (40) [112], (41) [114].

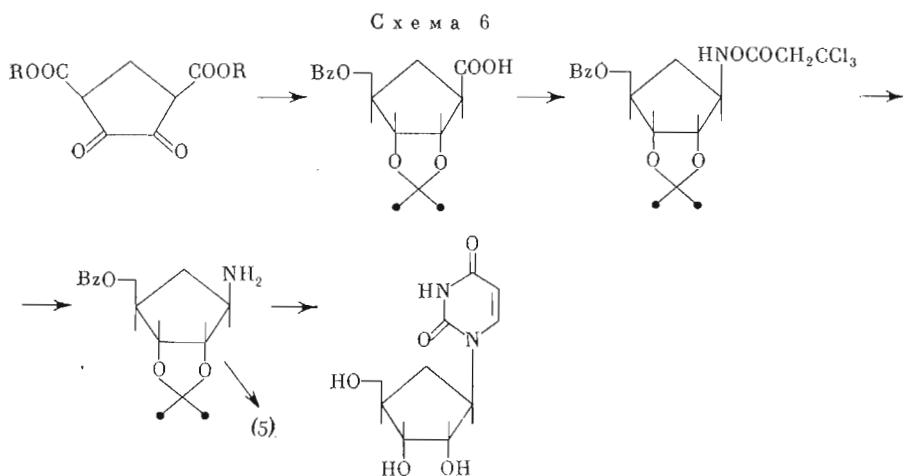


Во всех случаях была использована типичная методика синтеза Монтгомери — Темпл: амины конденсировали с пиримидинами типа (24), с помощью этилформиата замыкали имидазольный цикл пурина и после аминирования получали аристеромицин (5) и его аналоги.

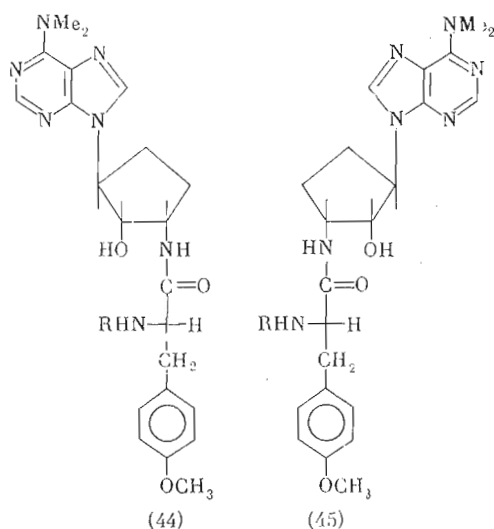
Подобным путем японские авторы [115, 116] синтезировали аналоги (42) и (43).



В 1975 г. Голи [117] описал синтез аристеромицина (5) и его урацильного аналога по оригинальной схеме (схема 6).



Описан [118] синтез и антибактериальная активность карбодиклических аналогов<sup>1</sup> пууромицина (44) и (45).



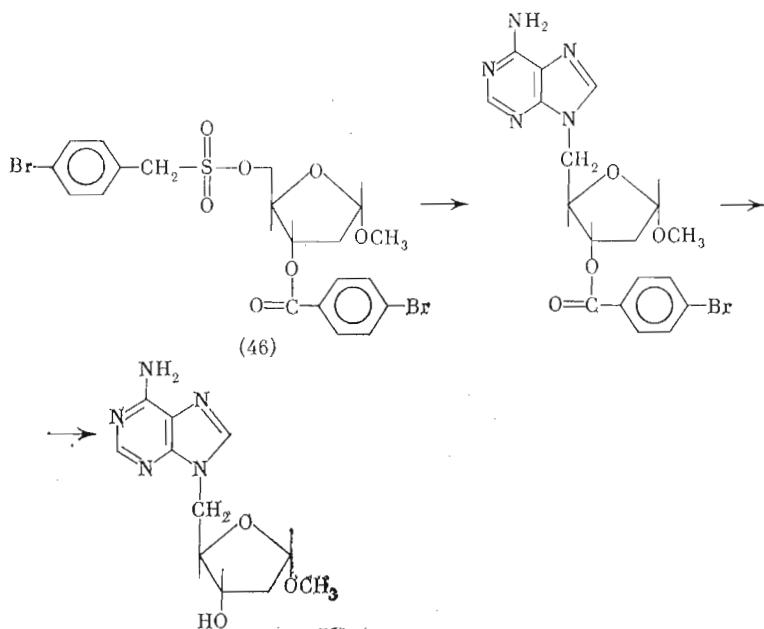
### «Обращенные» и гомоаналоги нуклеозидов

Новой страницей в исследованиях негликозидных аналогов нуклеозидов являются работы по синтезу так называемых обращенных нуклеозидов и гомоаналогов нуклеозидов. В первом случае нуклеиновые основания в молекуле углевода заменяют первичный гидроксил, во втором — нуклеиновое основание удаляется от углеводной части на одну группу  $\text{CH}_2$  и более. И в том и другом случае используются обычные методы синтеза.

Как пример синтеза «обращенных» нуклеозидов следует отметить упоминавшиеся в связи с получением эритаденина работы [71—73].

Леонард и сотр. [119] алкилировали аденин 5-*O*-*n*-бромбензил сульфонилдезоксирибофуранозидом (46) (схема 7).

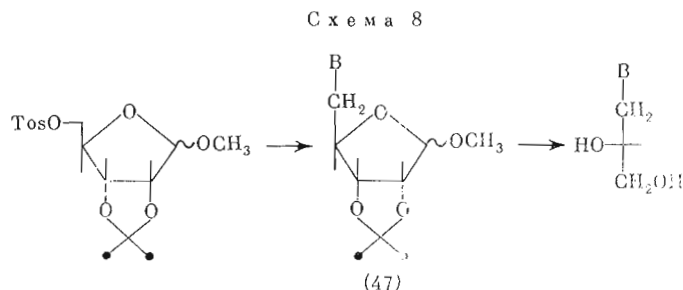
С х е м а 7



В японских патентах [120, 121] описывается получение из 5-*O*-тозил-рибозы *D*-рибофуранозидов, обладающих антимикробным и противораковым свойствами.

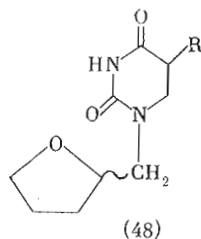
«Обращенные» нуклеозиды, производные 2-дезоксирибозы, послужили ключевыми соединениями в синтезе полных ациклических аналогов нуклеозидов — 2' (*R*), 3' (*S*), 5'-триоксипентильных производных нуклеиновых оснований [122].

Голи [40] в качестве промежуточных соединений в синтезе (*R*)-диокипропильных производных нуклеиновых оснований использовал «обращенные» нуклеозиды (47) (схема 8).



Японские авторы [122] считают, что в синтезах подобного рода лучше применять не сульфонаты, а иодиды. Для алкилирования как пиримидинов, так и пуринов они использовали метил-2,3-*O*-изопропилиден-5-дезоксид-5-йод-*D*-рибофуранозид и 1,2,3,4-тетраацетил-6-дезоксид-6-йод-*D*-глюкофуранозид. Полученные аналоги нуклеозидов изучались в системах, связанных с кинетином — фактором деления клеток.

С методической точки зрения интересна работа [123], в которой сравниваются три способа получения пиримидиновых аналогов нуклеозидов (48), имеющих заместителем при N 1 остаток  $\alpha$ -метилентетрагидрофурана.

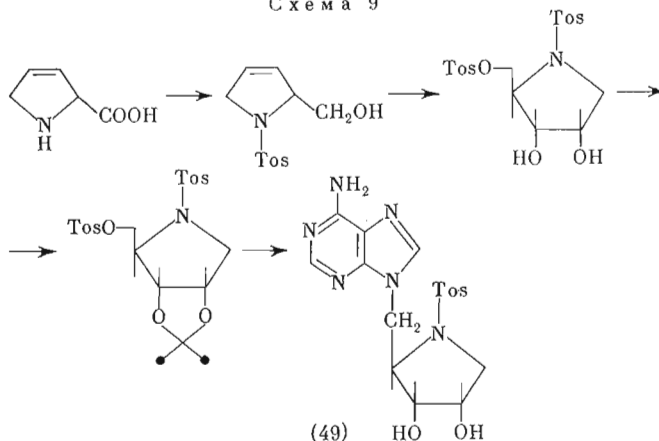


Реакция Гильберта — Джонсона между  $\alpha$ -йодметилтетрагидрофураном и 2,4-ди-*O*-алкилурацилами протекает с миграцией радикала и образованием 1-, 1,3- либо 4-алкокси-1-алкилурацилов. Нарастание пиримидинового цикла на  $\alpha$ -аминометилтетрагидрофуран с помощью  $\beta$ -этоксид-N-этоксикарбонилакриламида приводило к нуклеозидам с удовлетворительным выходом. Авторы отдают предпочтение третьему методу, в котором алкилированию иодидом подвергаются натриевые соли урацила, тимина и N<sup>4</sup>-ацетилцитозина.

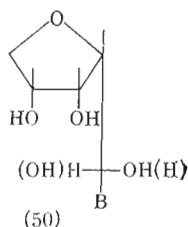
Как интересный пример получения «обращенных» нуклеозидов приводим работу Наира и Вальша [124], описывающих сложный многостадийный синтез аминонуклеозидов (49) (схема 9).



Схема 9



В работах Джованнинетти с сотр. [125—127] были получены аналоги альдофуранозилнуклеозидов типа (50).

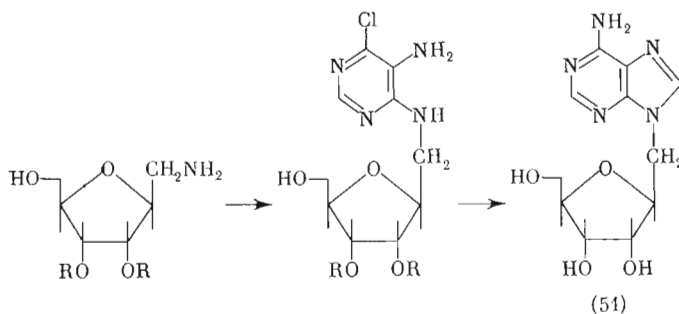


Авторы изучили алкилирование натриевых солей нуклеиновых оснований тозилатами и иодидами; в случае применения иодидов выходы были в 2—2,5 раза выше, чем в случае тозилатов.

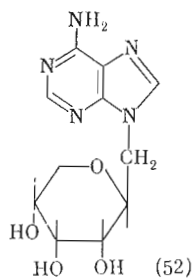
Гомоаналоги нуклеозидов и нуклеотидов представляют интерес в плане изучения различных нуклеотидзависимых ферментов, а также как потенциальные противораковые препараты. Здесь мы отметим работу Монгомери и Хьюсона [128] и Фаркаша [129] по синтезу гомоадениозина (51) и 6-(аденил-9)-1,5-ангидро-6-дезоксид-*L*-аллитола (52) [130].

Гомоадениозин получен по схеме 10.

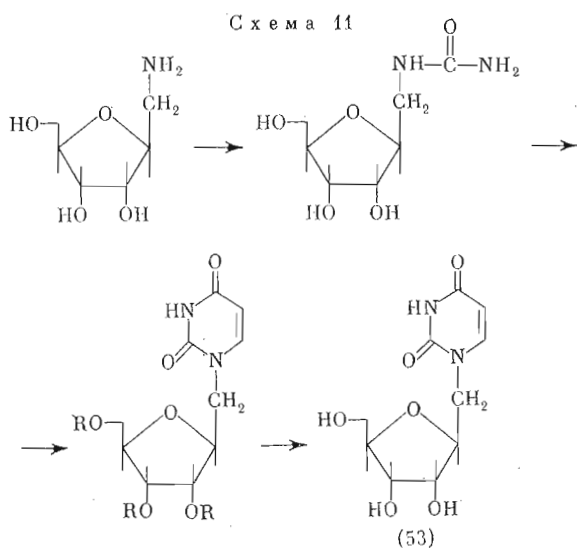
Схема 10



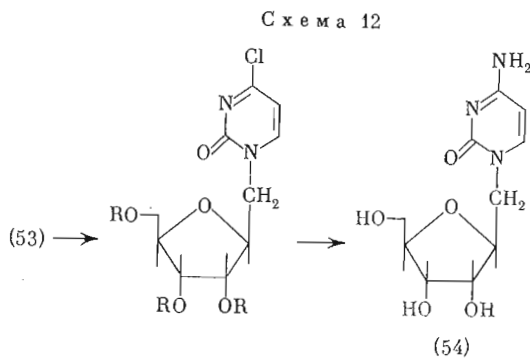
Подобная схема была применена в работе [130] для синтеза соединения (52).



Бобек и Фаркаш [131] описали синтез гомоуридина (53) по аналогичной методике, исходя из соответствующего амина, путем превращения его в уридорибозид и наращивания подходящим способом кольца урацила (схема 11).



Гомоуридин (53) через хлорид переводили в гомоаналог цитидина (54) (схема 12).



Голи [132] использовал гомоуридин и гомоцитидин для синтеза моно-, ди-, три- и циклофосфатов нуклеозидов.

#### «Двуголовые» нуклеозиды

В последние годы показано, что некоторые модифицированные нуклеозиды, не имеющие свободной оксигруппы в положении 5' и неспособные образовывать аналоги нуклеотидов, тем не менее оказываются ингибито-

рами ферментов нуклеинового обмена и представляют интерес как потенциальные противоопухолевые вещества [133].

В этом плане перспективнее синтез аналогов нуклеозидов, несущих вместо 5'-гидроксила либо нуклеиновое основание, либо ароматический гетероцикл. Их называют «двуголовыми» нуклеозидами. Такие соединения интересны также как модели для изучения взаимодействия «основание — основание» в нуклеозидах и нуклеотидах.

В простейшем случае прототипом «двуголовых» аналогов нуклеозидов является соединение (10) [44].

Из нуклеозидов дезоксирибы были использованы дезокситимидин [134—137], дезоксиаденозин [134, 135], дезоксиуридин [136], а из рибонуклеозидов — уридин, 6-азауридин [137, 138] и аденозин [139—140].

Как правило, во всех случаях в качестве алкилирующего реагента использовали 5'-О-тозилат защищенного нуклеозида. Сравнительно низкие выходы конечных продуктов (10—30%), вероятно, связаны с тем, что

Схема 13

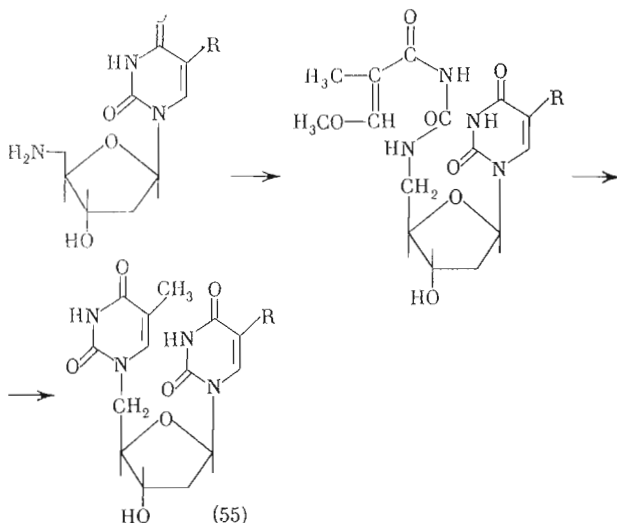
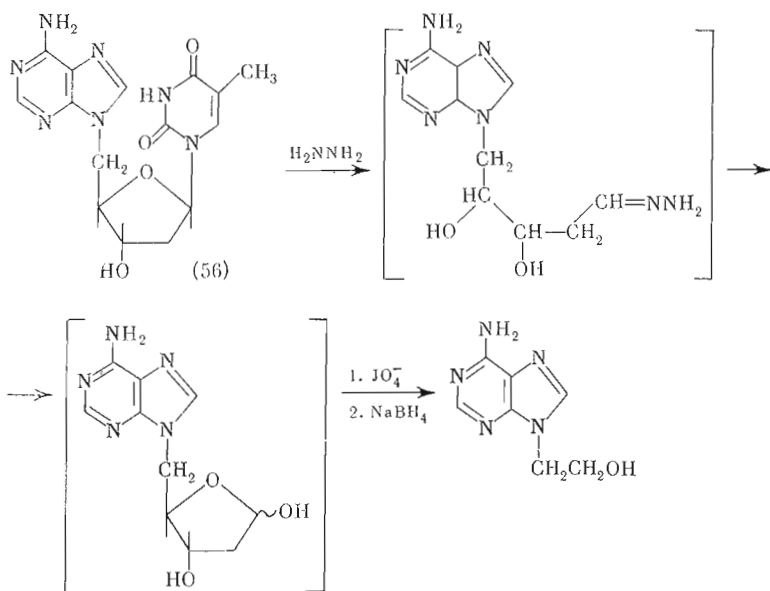


Схема 14



реакция сопровождается побочными процессами. Чтобы увеличить выходы «двуголовых», необходимо заменять тозилатную группировку на галоген либо использовать вместо 5'-ОН аминогруппу и наращивать пиримидиновый или пуриновый цикл, как описано для синтеза соединения (55) [136] (схема 13).

Чен и сотр. [134, 135] в качестве одного из доказательств строения «двуголового» аналога (56) приводят деградацию нуклеозида с выходом к уже известным  $\omega$ -оксиалкильным производным нуклеиновых оснований по схеме 14.

Советские авторы пошли по пути использования в качестве второго основания индола, карбазола, 6-метилтиоаденозина [138, 139].

Судя по всему, синтез «двуголовых» нуклеозидов в ближайшее время будет привлекать внимание химиков, работающих в области нуклеозидов, нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gottikh B. P., Kravetsky A. A., Kukhanova M. K., Jatsyna A. A., Kritzyn A. M., Florentiev V. J. (1973) *Mol. Biol. Repts.*, **1**, 173—178.
2. Тарусова П.Б., Викторова Л.С., Цилевич Т.Л., Вигестане Р. Я., Куханова М. К., Краевский А. А., Готтих Б. П. (1976) *Биоорг. химия*, **2**, 69—74.
3. Holý A., Cerna J., Rychlik I. (1974) *Nucleic Acids Res.*, **1**, 1221—1231.
4. Прасолов В. С., Михайлов С. Н., Крицын А. М., Флорентьев В. Л. (1975) *Докл. АН СССР*, **221**, 1226—1228.
5. Аврамова З. В. (1975) Канд. дис. «Молекулярные основы специфичности панкреатической рибонуклеазы А», М.
6. Крицын А. М., Михайлов С. Н., Мишарин А. Ю., Падюкова Н. Ш., Флорентьев В. Л. (1976) *Биоорг. химия*, **2**, 1338—1350.
7. Бобрускин И. Д., Кирпичников М. П., Крицын А. М., Михайлов С. Н., Мишарин А. Ю., Флорентьев В. Л. (1976) *Молекулярн. биология*, **10**, 1111—1115.
8. Карабашян Л. В., Михайлов С. Н., Крицын А. М., Флорентьев В. Л. (1976) *Молекулярн. биология*, **10**, 367—377.
9. Smelin H. (1959) *Z. physiol. Chem.*, **316**, 164—171.
10. Kaneda T. (1966) *J. Nutrition*, **90**, 371—375.
11. Chibata I., Okumura K., Takeyama S., Kotera K. (1969) *Experientia*, **25**, 1237—1238.
12. Kamiya T., Saito I., Hashimoto M., Seki H. (1970) *Chem. and Ind.*, 652—653.
13. Kamiya T., Saito Y., Hashimoto M., Seki H. (1972) *Tetrahedron*, **28**, 899—906.
14. Kamiya T., Saito Y., Hashimoto M., Seki H. (1969) *Tetrahedron Lett.*, 4729—4734.
15. Saito Y., Hashimoto M., Seki H., Kamiya T. (1970) *Tetrahedron Lett.*, 4863—4866.
16. Kishi T., Muroi M., Kusaka T., Nishikawa M., Kamiya K., Mizuno K. (1967) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 852—853.
17. Kishi T., Muroi M., Kusaka T., Nishikawa M., Kamiya K., Mizuno K. (1972) *Chem. and Pharm. Bull.*, **20**, 940—946.
18. Montgomery J. A., Temple C. (1957) *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 5238—5242.
19. Михайлов С. Н., Колобушкина Л. И., Крицын А. М., Падюкова Н. Ш., Флорентьев В. Л. (1974) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2582—2588.
20. Hilbert G. E., Johnson T. B. (1930) *J. Amer. Chem. Soc.*, **52**, 2001—2009.
21. Shugar D., Fox J. J. (1952) *Biochim. et biophys. acta*, **9**, 199—218.
22. Fujii T., Sakurai S., Uematsu T. (1972) *Chem. and Pharm. Bull.*, **20**, 1334—1337.
23. Baker B. R., Schaub R. E., Joseph J. P. (1954) *J. Org. Chem.*, **19**, 638—643.
24. Townsed L. B., Miles D. W., Manning S. J., Eyring H. (1973) *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 419—421.
25. Brown D. M., Eisinger J., Leonard N. J. (1968) *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 7302—7323.
26. Leonard N. J., Lambert R. F. (1969) *J. Org. Chem.*, **34**, 3240—3248.
27. Leonard N. J., Scott T. G., Huang P. C. (1967) *J. Amer. Chem. Soc.*, **89**, 7137—7138.
28. Scott T. G., Spenser R. D., Leonard N. J., Weber G. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 687—695.
29. Montgomery J. A., Temple C. (1964) *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 630—635.
30. Kondo K., Kuwata K., Takemoto K. (1972) *Makromolekul. Chem.*, **160**, 341—346.
31. Montgomery J. A., Thomas H. J. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 3235—3236.
32. Schaeffer H. J., Weimar R. D. (1959) *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 197—201.
33. Резник В. С., Пашкуров Н. Г. (1966) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1613—1617.
34. Резник В. С., Пашкуров Н. Г. (1968) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1327—1329.
35. Пашкуров Н. Г., Резник В. С. (1972) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 422—427.

36. Ueda N., Kawabata T., Takemoto K. (1971) *Makromolek. Chem.*, **154**, 255—261.
37. Seita T., Yamauchi K., Kinoshita M., Imoto M. (1972) *Makromolek. Chem.*, **154**, 255—261.
38. Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Михайлов С. Н., Флорентьев В. Л. (1975) *Химия гетероцикл. соедн.*, 125—131.
39. Крицын А. М., Михайлов С. Н., Колобушкина Л. И., Флорентьев В. Л. (1975) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2300—2301.
40. Holý A. (1975) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **40**, 187—214.
41. Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Юркевич А. М. (1975) *Биоорг. химия*, **1**, 779—786.
42. Поспелова Т. А., Рудакова И. П., Дритова С. Ю., Замуреспко В. А., Торосян Ж. К., Юркевич А. М. (1975) *Биоорг. химия*, **1**, 787—792.
43. Seita T., Kinoshita M., Imoto M. (1973) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 1572—1573.
44. Seita T., Kinoshita M., Imoto M. (1973) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 3310—3311.
45. Kondo K., Sato T., Takemoto K. (1973) *Chem. Letters*, 967—968.
46. Pitha J., Ts'o P. O. P. (1968) *J. Org. Chem.*, **33**, 1341—1344.
47. Ueda N., Kondo K., Kono M., Takemoto K., Imoto M. (1968) *Makromolek. Chem.*, **120**, 13—20.
48. Kondo K., Iwasaki H., Ueda N., Takemoto K., Imoto M. (1968) *Makromolek. Chem.*, **120**, 21—26.
49. Imoto M., Takemoto K. (1970) *Synthesis*, 173—179.
50. Komura H., Yoshino T., Ishido Y. (1973) *Carbohydr. Res.*, **31**, 154—156.
51. Крицын А. М., Михайлов С. Н., Колобушкина Л. И., Падиюкова Н. Ш., Флорентьев В. Л. (1974) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2582—2588.
52. Крицын А. М., Михайлов С. Н., Колобушкина Л. И., Падиюкова Н. Ш., Флорентьев В. Л. (1975) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1846—1850.
53. Михайлов С. Н., Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Флорентьев В. Л. (1975) *Химия гетероцикл. соедн.*, 421—422.
54. Михайлов С. Н., Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Флорентьев В. Л. (1974) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2588—2591.
55. Михайлов С. Н., Крицын А. М., Колобушкина Л. И., Флорентьев В. Л. (1975) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 915—916.
56. Rabinowitz J. L., Gurin S. (1953) *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 5758—5759.
57. Baker V. R., Chheda G. (1965) *J. Pharm. Sci.*, **54**, 25—30.
58. Kondo K., Miyata M., Takemoto K. (1971) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **44**, 2554—2555.
59. Baker V. R., Sachdev H. S. (1963) *J. Pharm. Sci.*, **52**, 933—940.
60. Гиллер С. А., Жук Р. С., Нашатырь Я. Г. (1968) *Химия гетероцикл. соедн.*, 557—558.
61. Жук Р. А., Шерина Л. А., Липшицын Э. Э., Гиллер С. А. (1974) *Химия гетероцикл. соедн.*, 1666—1670.
62. Koonen G. J., Kroon A. P., Goeres A. P., Pandit U. K. (1971) *Synthetic Commun.*, **1**, 41—45.
63. Koonen G. J., Pandit U. K. (1973) *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1929—1933.
64. Лидак М. Ю., Паэгле Р. А., Плата М. Г., Пец К. Я., Швачкин Ю. П. (1968) *Химия гетероцикл. соедн.*, 1929—1933.
65. Лидак М. Ю., Плата М. Г., Лумле Н. Ж., Швачкин Ю. П. (1971) *Химия гетероцикл. соедн.*, 570—571.
66. Martinez A. P., Lee W. W. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 317—318.
67. Martinez A. P., Lee W. W., Goodman L. (1968) *J. Med. Chem.*, **11**, 60—62.
68. Doel M. T., Jones A. S., Taylor N. (1969) *Tetrahedron Lett.*, 2285—2288.
69. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Швачкин Ю. П. (1968) *Химия гетероцикл. соедн.*, 955—956.
70. Лидак М. Ю., Шлуке Я. Я., Поритере С. Е., Швачкин Ю. П. (1970) *Химия гетероцикл. соедн.*, 550—556.
71. Kawazu M., Kanno T., Takamura N., Mizoguchi T., Saito S., Okumura K. (1970) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1047—1048.
72. Kawazu M., Kanno T., Yamamura S., Mizoguchi T., Saito S. (1973) *J. Org. Chem.*, **38**, 2887—2890.
73. Takamura N., Taga N., Kanno T., Kawazu M. (1973) *J. Org. Chem.*, **38**, 2891—2895.
74. Hashimoto M., Saito J., Seki H., Kamiya T. (1970) *Tetrahedron Lett.*, 1359—1369.
75. Novacek A., Lissnerova M. (1968) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **33**, 604—609.
76. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т., Рапапович И. И. (1963) *Вестн. Моск. ун-та. Сер. II* (5), 68—69.
77. Nollet A. J. H., Pandit U. K. (1969) *Tetrahedron Lett.*, 4605—4606.
78. Novacek A. (1974) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 4066—4069.
79. Baker V. R., Tahna P. M. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 2857—2858.
80. Lira E. P., Huffman C. W. (1966) *J. Org. Chem.*, **31**, 2188—2191.
81. Nollet A. J. H., Pandit U. K. (1969) *Tetrahedron*, **25**, 5983—5987.
82. Devar J. H., Shaw G. (1962) *J. Chem. Soc.*, 583—587.
83. Kjaer A., Knudsen A., Larsen P. O. (1961) *Acta chem. scand.*, **15**, 1193—1195.
84. Shaw G., Dewar J. H. (1961) *Proc. Chem. Soc.*, 216—222.

85. Shaw G., Warriner R. N. (1958) *J. Chem. Soc.*, 156—159.
86. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. (1962) *Ж. общ. химии*, **32**, 3448—3449.
87. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. (1964) *Ж. общ. химии*, **34**, 407—409.
88. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. (1964) *Ж. общ. химии*, **34**, 2167—2173.
89. Швачкин Ю. П., Азарова М. Т. (1965) *Ж. общ. химии*, **35**, 563—570.
90. Lister J. H., Timmis G. M. (1960) *J. Chem. Soc.*, 327—331.
91. Ikehara M., Ohtsuka E., Kitagawa S., Yagi K., Tonomura Y. (1961) *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 2679—2686.
92. Schaeffer H. J., Bharagava P. S. (1965) *Biochemistry*, **4**, 71—76.
93. Schaeffer H. J., Vince R. (1967) *J. Med. Chem.*, **10**, 689—691.
94. Schaeffer H. J., Johnson R. N. (1968) *J. Med. Chem.*, **11**, 24—26.
95. Schaeffer H. J., Schwender Ch. F. (1974) *J. Med. Chem.*, **17**, 6—8.
96. Ditermann H., Merz D. (1969) *Ann. Chem.*, **728**, 209—214.
97. Leonard N. J., Iwamura H., Eisinger J. (1969) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **64**, 352—359.
98. Шлуке Я. Я., Зариня Б. В., Лидак М. Ю., Швачкин Ю. П. (1970) *Химия гетероцикл. соедин.*, 534—535.
99. Лидак М. Ю., Зариня Б. В., Шлуке Я. Я. (1973) *Химия гетероцикл. соедин.* 129—130.
100. Hamman H. C., Spaziano V. T., Chou T. C., Price C. C., Lin H. H. (1968) *Can. J. Chem.*, **46**, 419—423.
101. Okumura K., Oine T., Yamada J., Tomie M., Nagura T., Kawazu M., Mizoguchi T., Inoue I. (1970) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1045—1046.
102. Okumura K., Oine T., Yamada J., Tomie M., Adachi T., Nagura T., Kawazu M., Mizoguchi T., Inoue I. (1974) *J. Org. Chem.*, **36**, 1573—1579.
103. Okumura K., Matsumoto K., Fukamizu M., Yasuo H., Taguchi Y., Sugihara Y., Inoue I., Seto M., Sato Y., Takamura, N., Kanno T., Kawazu M., Mizoguchi T., Saito S., Takashima K., Takeyama S. (1974) *J. Med. Chem.*, **17**, 846—855.
104. Allan P. W., Hill D. L., Bennett L. L. (1967) *Fed. Proc.*, **26**, 730—735.
105. Bennett L. L., Allan P. W., Hill D. L. (1968) *Mol. Pharmacol.*, **4**, 208—211.
106. Hill D. L., Allan P. W., Bennett L. L. (1971) *Mol. Pharmacol.*, **7**, 375—379.
107. Shealy Y. F., Clayton J. D. (1966) *J. Amer. Chem. Soc.*, **88**, 3885—3887.
108. Shealy Y. F., Clayton J. D. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 3075—3083.
109. Shealy Y. F., O'Dell C. A. (1969) *Tetrahedron Lett.*, 2231—2234.
110. Shealy Y. F., Clayton J. D., O'Dell C. A. (1973) *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 601—605.
111. Schaeffer H. J., Weimar R. D. (1960) *J. Org. Chem.*, **25**, 774—776.
112. Schaeffer H. J., Kaistha K. K., Chakraborti S. K. (1964) *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1374—1374.
113. Schaeffer H. J., Gogse D. D., Liu G. (1964) *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1510—1515.
114. Schaeffer H. J., Vince R. (1968) *J. Med. Chem.*, **11**, 15—20.
115. Suami T., Sato Y., Fukai Y., Sakoto Y. (1969) *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 663—665.
116. Suami T., Nishiyama T., Tadano K., Lichtenthaler K. (1973) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 2562—2564.
117. Holý A. (1975) *Nucleic Acids Res.*, special Publ. № 1, s 73—s76.
118. Daluge S., Vince R. (1972) *J. Med. Chem.*, **15**, 171—177.
119. Leonard N. J., Sciaivolino F. C., Nair V. (1968) *J. Org. Chem.*, **33**, 3169—3174.
120. Patent Japan 72 20, 195; CA (1973) 78, 30158.
121. Patent Japan 72 20, 194; CA (1973) 78, 4486.
122. Fukatsu S., Takeda Y., Umezawa S. (1973) *Bull. Chem. Soc. Japan*, **46**, 3165—3168.
123. Defaye J., Naumberg M., Reyners T. (1969) *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 229—234.
124. Nair V., Walsh R. H. (1974) *J. Org. Chem.*, **39**, 3045—3047.
125. Nobile L., Giovanninetti G., Balbi T., Amorosa M. (1972) *Carbohydr. Res.*, **24**, 489—495.
126. Giovanninetti G., Nobile J., Andreani A., Ferranti A., Amorosa M., Defaye J. (1973) *Carbohydr. Res.*, **27**, 243—248.
127. Zecchi V., Garuti L., Giovanninetti G., Rodriguez L., Amorosa M., Defaye J. (1974) *Bull. Soc. chim. France*, Pt 2, 1389—1394.
128. Montgomery J. A., Hewson K. (1970) *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 443—445.
129. Farkaš J. (1971) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **36**, 3043—3046.
130. Vince R., Donovan J. (1969) *J. Med. Chem.*, **12**, 175—176.
131. Bobek M., Farkaš J. (1969) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **34**, 1684—1689.
132. Holý A. (1970) *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **35**, 81—88.
133. Langen P., Kowolli K. G. (1968) *Eur. J. Biochem.*, **6**, 344—353.
134. Fecher R., Boswell K. H., Wittick J. J., Shen T. Y. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 1400—1402.
135. Fecher R., Boswell K. H., Wittick J. J., Shen T. Y. (1970) *Carbohydr. Res.*, **13**, 105—111.
136. Logue M. W., Leonard N. J. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 2842—2846.
137. Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Уткина Е. А., Соколова Е. Г., Суворов Н. Н. (1974) *Ж. орган. химии*, **10**, 863—868.

138. Уткина Е. А., Мельник С. Я., Преображенская М. Н., Суворов Н. Н. (1975)  
Ж. орган. химии, **11**, 194—196.
139. Уткина Е. А., Мельник С. Я., Преображенская М. Н., Суворов Н. Н. (1975)  
Ж. орган. химии, **11**, 910—911.

Поступила в редакцию  
7.VII.1976

## SYNTHESIS OF NON-GLYCOSIDIC ANALOGUES OF NUCLEOSIDES

KRITZYN A. M., FLORENTIEV V. L.

*Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences  
of the USSR, Moscow*

In the review a discussion is presented of literature on the synthesis of {non-glycosidic nucleoside analogs which serve as models for studying the mechanisms of action of various enzymatic systems.

---