



УДК 547.821:577.113.3

# ПОЛИНУКЛЕОТИДЫ И ИХ СОСТАВЛЯЮЩИЕ В ПРОЦЕССАХ АРОМАТИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ I. ХИМИЗМ И ДИНАМИКА АРИЛИРОВАНИЯ НУКЛЕОЗИДОВ ПЕНТАФТОРПИРИДИНОМ. ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА АНАЛОГОВ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

© 2004 г. В. В. Литвак<sup>#</sup>, И. Я. Майнагашев, О. Г. Буханец

Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН,  
630090, Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8

Поступила в редакцию 26.08.2002 г. Принята к печати 14.05.2003 г.

Взаимодействие пентафторпиридина с гидроксильными группами тимидина, аденозина и уридина, приводящее к количественному образованию соответствующих ди- и триарилловых эфиров нуклеозидов, протекает как последовательно-параллельный процесс, в котором наиболее медленной стадией выступают процессы нуклеофильного замещения с участием вторичных гидроксигрупп. Эфиры содержат тетрафторпиридинные фрагменты, легко модифицируемые путем последующего нуклеофильного замещения атомов фтора, и могут быть использованы, в том числе *in situ*, в качестве промежуточных продуктов.

*Ключевые слова:* нуклеозиды, арилирование;  $S_NAr$ ; пентафторпиридин.

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых подходов к модификации нуклеозидов, нуклеотидов, гетероциклических оснований и олигонуклеотидов представляет существенный интерес для решения ряда фундаментальных и прикладных задач [1–6]. В большинстве случаев первоначально функционализацию нуклеозидов осуществляют в реакциях с электрофилами, дальнейшее превращение введенных электрофильных фрагментов происходит в реакциях с нуклеофилами. Так синтезируют вещества с репортерными группами, конъюгаты с нуклеиновыми кислотами и другие гибридные молекулы. Отмечалось, что число методов введения электрофильных фрагментов, например в олигонуклеотиды, весьма ограничено [4].

Очевидно, что биополимеры при их взаимодействии с электрофильными веществами следует рассматривать как специфические полифункциональные реагенты, включающие ансамбли испытывающих взаимное влияние нуклеофильных мишеней (амино- и гидроксильных групп). Такая структурная организация предполагает проявление этими молекулами особых химических свойств по сравнению с монофункциональными нуклеофильными соединениями. Проблема

сравнительного исследования химических свойств молекул в изолированном состоянии и в составе ансамбля с другими молекулами фигурирует среди “нового набора великих задач”, успешное решение которых имеет фундаментальное значение [7].

Одним из насущных практических аспектов этой проблемы является разработка новых подходов к селективной модификации сложных полифункциональных соединений медицинского применения с целью увеличения их активности.

Мы полагаем, что плодотворным подходом к модификации полифункциональных молекул может оказаться их реакция с активированными аренами, несущими сразу несколько нуклеофильно подвижных атомов или групп, обуславливающих возможность дальнейших превращений образующихся продуктов на основе процессов типа  $S_NAr$ . В связи с этим настоящим сообщением мы открываем цикл работ, цель которого – исследование основных закономерностей взаимодействия полифункциональных молекул (составных частей НК) с активированными ароматическими соединениями, выявление специфики этих процессов по сравнению с реакциями соответствующих мононуклеофилов и использование полученных сведений для молекулярного дизайна более сложных молекул, например, построенных по типу синтетических аналогов нуклеиновых

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (383-2) 39-62-27; эл. почта: litvak@niboch.nsc.ru).

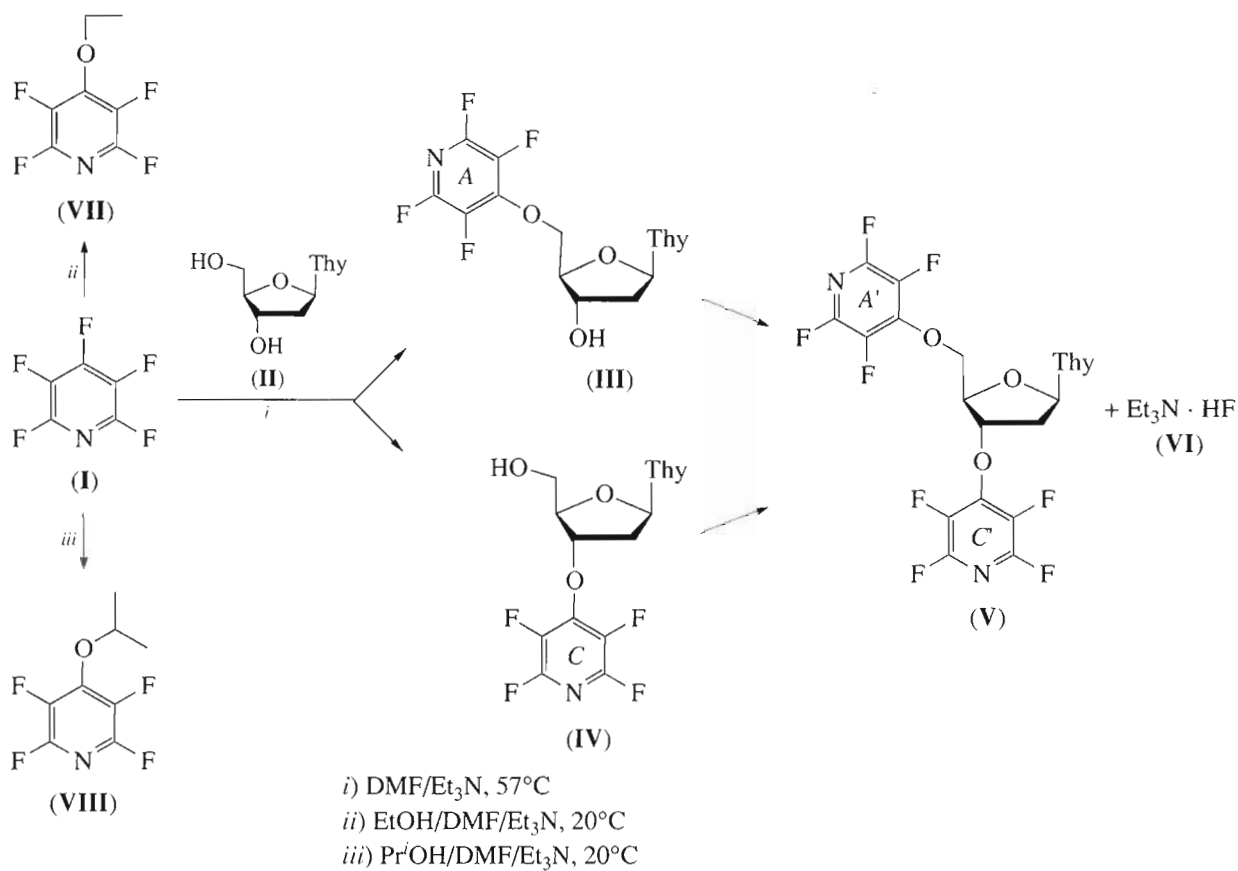


Схема 1.

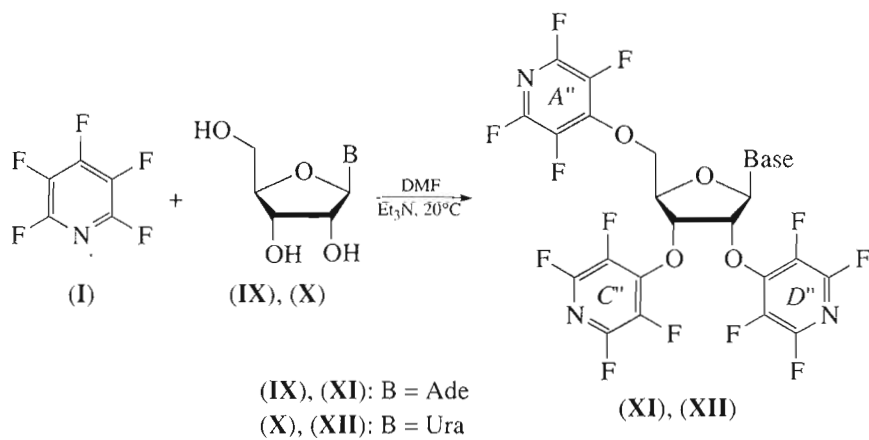
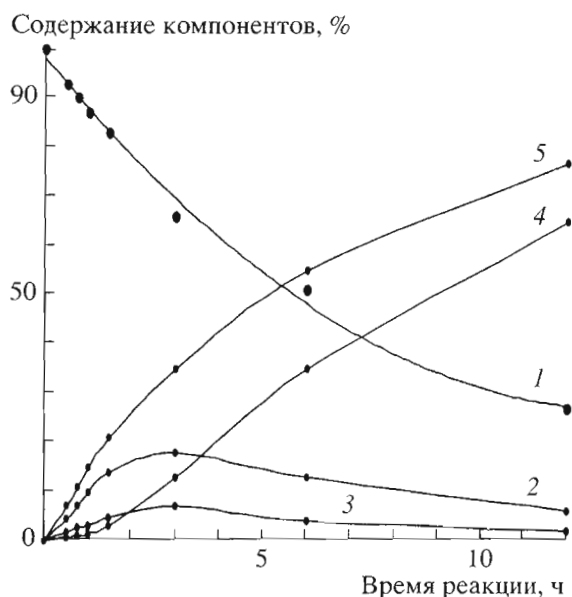


Схема 2.



**Рис. 1.** Зависимости относительного содержания  $(I_i/I_0) \times 100$  компонентов процесса арилирования тимидина пентафторпиридином от его продолжительности.  $I_i, I_0$  — интегральные интенсивности сигналов атомов фтора компонентов реакции и начального количества пентафторпиридина соответственно. 1 — динамика расходования субстрата (I); 2 и 3 — накопление и убыль промежуточных продуктов (III) и (IV) соответственно; 4 — образование диэфира (V); 5 — накопление фторгидрата триэтиламина (VI) и суммарное содержание эфиров (III)–(V).

кислот. Конкретные схемы молекулярного дизайна таких аналогов будут представлены нами в следующем сообщении.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленной задачей мы ввели в реакцию с тимидином (II), аденозином (IX) и уридином (X) пентафторпиридин (I), в молекуле которого имеются, как минимум, три атома фтора, способных к последовательному нуклеофильному замещению, что и предопределяет возможность дальнейшей модификации продуктов (V), (XI), (XII), образующихся в результате замещения первого атома галогена в молекуле (I) (схемы 1 и 2).

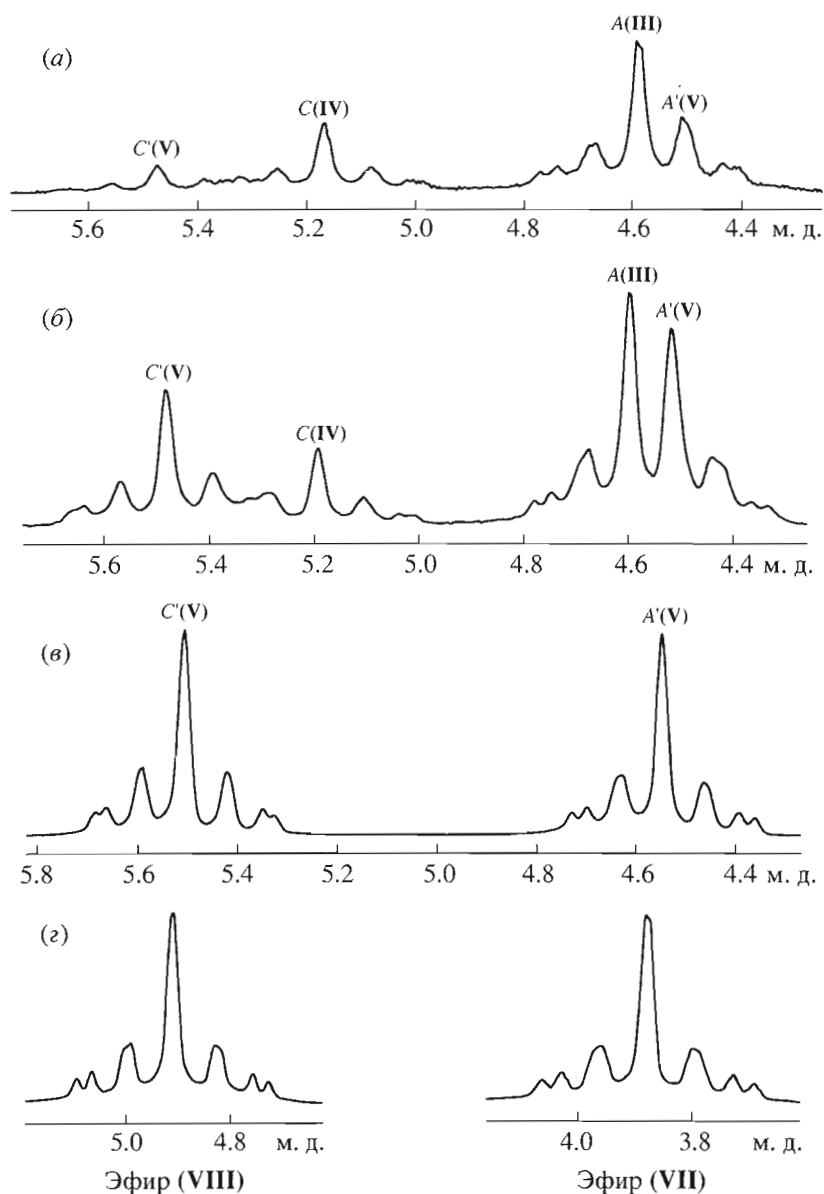
Динамику представленных на схеме 1 процессов отслеживали путем анализа гомогенных реакционных масс методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (рис. 1).

Для отнесения сигналов  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, принадлежащих продуктам арилирования (III), (IV) и (V) по первичной или вторичной гидроксигруппам тимидина, нами были исследованы спектры эфиров (VII) и (VIII), образующихся в реакциях пентафторпиридина с первичным и вторичным спиртом (схема 1, рис. 2).

Как следует из фрагментов спектров, изображенных на рис. 2, мультиплеты от  $\beta, \beta'$ -атомов фтора этилового эфира (VII) смещены в сильное поле (3.86 м.д., здесь и далее хим. сдвиги приведены по центрам симметричных мультиплетов) по сравнению с таковыми (4.89 м.д.) для изопропилового производного (VIII). Аналогичное смещение претерпевают и центры мультиплетов от атомов фтора в положениях 2 и 6 пиридинового кольца. Основываясь на этих данных, с большой долей вероятности можно полагать, что мультиплеты в более слабом поле с центрами при 5.49 и 5.18 м.д. принадлежат атомам фтора в положениях 3 и 5 колец  $C'$  и  $C$  эфиров (V) и (IV), а мультиплеты в более сильном поле с центрами при 4.60 и 4.51 м.д. относятся к атомам фтора в положениях 3 и 5 колец  $A$  и  $A'$ , присоединенных к первичным гидроксигруппам в эфирах (III) и (V). Другим доводом в пользу предлагаемого отнесения может служить тот факт, что скорости образования эфира (III), равно как и этилового производного (VII), намного превышают таковые для соответствующих реакций арилирования вторичных гидроксильных групп.

Таким образом, динамику процесса можно отслеживать путем прямого измерения интегральных интенсивностей сигналов атомов фтора колец  $C'$  и  $C$ . Содержание эфира (III), мультиплет которого частично накладывается на сигналы фрагмента  $A'$  (рис. 2), определяли посредством вычитания интегральной интенсивности атомов фтора кольца  $C'$  диэфира (V).

Данные рис. 1 служат экспериментальным подтверждением указанных на схеме 1 превращений. Как и следовало ожидать, в результате взаимодействия происходит замещение атома фтора в положении 4 пентафторпиридина, что находит свое отражение в экспоненциальном уменьшении интенсивности (кривая 1) сигнала в области 29.5 м.д. В любой момент времени наблюдается соответствие между убылью субстрата и накоплением продуктов реакции. Концентрации эфиров (III) и (IV) возрастают от нулевых значений, через 3 ч проходят максимум и вновь уменьшаются до нуля. Вначале равная нулю, скорость образования эфира (V) проходит через максимум в районе наибольших суммарных концентраций эфиров (III) и (IV); тангенс угла наклона при этом равен 0.6, 1.2, 1.4, 2.8, 1.8 и 1.5 для времен превращений 1.5, 2.15, 2.65, 3.1, 3.6 и 4.05 ч соответственно. S-образный характер зависимости 4 также подтверждает возникновение эфира (V) в последовательных процессах из своих предшественников — эфиров (III) и (IV). Начальная скорость образования первого из них почти в три раза выше (рис. 1, кривые 2 и 3 соответственно), что может быть следствием большей степени ионизации первичной гидроксигруппы под влиянием триэтиламина (в отсутствие основания реак-



**Рис. 2.** Участки спектров  $^{19}\text{F}$ -ЯМР реакционных смесей схемы 1, соответствующие  $\beta, \beta'$ -атомам фтора пиридинных колец А, С, А', С' эфиров (III), (IV), (V). Приведены спектры через 0.75 (а), 3 (б) и 16 ч (в, конечный). Участки спектров  $^{19}\text{F}$ -ЯМР реакционных смесей, соответствующие  $\beta, \beta'$ -атомам фтора пиридинных колец эфиров (VII) и (VIII) – (2).

ция не обнаруживается) и меньшими стерическими препятствиями по сравнению со вторичным гидроксилом. На основании этих данных можно полагать, что увеличение разницы между скоростями образования соединений типа (III) и (IV) с целью их раздельного получения может быть достигнуто путем использования субстратов со стерически затрудненными реакционными центрами (например, 3,5-дихлор-2,4,6-трифторпиридина).

В плане выявления возможной специфики свойств полинуклеофильных реагентов отдель-

ного обсуждения заслуживают полученные нами данные по различиям в скоростях арилирования первичных и вторичных гидроксильных групп в тимидине и мононуклеофилах – этаноле и изопропанол (схема 1). Соотношения скоростей образования эфиров (VII) и (VIII), измеренные на начальных участках кинетических кривых в условиях, идентичных процессам накопления эфиров тимидина по первичному (III) и вторичному гидроксиду (IV), дают следующие значения: (III)/(IV) = 3.1 (1), (VII)/(VIII) = 4.3 (2), (III)/(VII) = 2.2 (3), (IV)/(VIII) = 2.5 (4). Если пер-



вые два соотношения вполне понятны и объясняются большей степенью ионизации первичной гидроксифункции под влиянием триэтиламина, а также меньшими стерическими препятствиями по сравнению со вторичным гидроксидом, то два последующих (3) и (4) противоречат первым, а также известным данным [8], согласно которым даже простое увеличение числа метиленовых групп в алкохолятах приводит не к увеличению (соотношения 3 и 4), а к уменьшению реакционной способности нуклеофила, как это и проявляется в соотношениях (1) и (2). Таким образом, гидроксильные группы тимидина, включенные в связь с более объемным пентозным остовом, оказываются более реакционноспособными, чем аналогичные нуклеофильные центры в простых изолированных молекулах. Возможным объяснением обнаруженной специфики полинуклеофильной мишени может быть участие атома водорода одной из гидроксигрупп во внутримолекулярной сольватации и, таким образом, стабилизации промежуточного анионного  $\sigma$ -комплекса (типа комплекса Мейзенгеймера). Образование такого интермедиата в исследуемом процессе является, по-видимому, скоростьлимитирующей стадией, как это принято для большинства реакций активированных аренов с анионными реагентами. Другим фактором, превращающим нуклеозид в более активный реагент, может служить образование спироккомплекса с последовательным участием двух гидроксигрупп в формировании более устойчивого интермедиата, чем классический комплекс Мейзенгеймера [9].

При всех прочих равных условиях, модификация третьей гидроксильной группы в аденозине (IX) и урдине (X) (схема 2), требует более продолжительного времени реакции, что связано, по-видимому, с большими стерическими препятствиями по мере увеличения числа гидроксигрупп и арильных остатков в пентозном остове. Такие препятствия могут затруднять как образование интермедиатов, так и возможное участие гидроксильных групп во внутримолекулярной стабилизации. Как и для тимидина, первичная гидроксильная группа реагирует заметно быстрее, чем вторичные, что легко прослеживается по динамике соотношения интегральных интенсивностей мультиплетов атомов фтора (4.78 и 4.82 м.д.), находящихся в  $\beta$ -положениях по отношению к атому азота в кольце А" и суммарной интенсивностью слившихся сигналов в более слабом поле (6.72 и 6.18 м.д.) от соответствующих фрагментов (С" и D") диэфиров. Аналогично образованию диэфира (V) в реакционной массе наблюдается количественное накопление триэфиров (XI) и (XII).

Согласно данным  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, диэфир (V), образующийся с количественным выходом, не пре-

терпевает видимых изменений в течение последующих 54 ч при 57°C (данные не приведены), что предопределяет возможность использования его и, по-видимому, триэфиров (XI) и (XII), в качестве субстратов *in situ* для последующей модификации в процессах типа  $S_NAr$ . Поскольку эти соединения содержат сразу несколько подвижных атомов фтора в положениях 2 и 6 пиридиновых колец, то их можно рассматривать в качестве промежуточных продуктов для молекулярного дизайна полифункциональных соединений, например аналогов олигонуклеотидов, о чем мы надеемся сообщить в последующих сообщениях.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{19}\text{F}$ -ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker WP 200 SY (Германия) при 295 К на частотах 200.13 и 188.28 МГц соответственно. Значения химических сдвигов ( $\delta$ , м.д.) измерены относительно внутренних стандартов  $\text{SiMe}_4$  в  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H}$ -ЯМР) и  $\text{C}_6\text{F}_6$  в DMF ( $^{19}\text{F}$ -ЯМР). Величины КССВ ( $J$ ) приведены в герцах. Точки плавления определяли на столике Кофлера S 30 A/G (Германия).

В работе использовали тимидин (Yamasa Shoyu Co., Ltd, Япония), аденозин (Reanal, Венгрия), уридин "ч.", НПО "Биохимреактив", пентафторпирин, не содержащий примесей по данным  $^{19}\text{F}$ -ЯМР, силикагель (размер частиц 40–100 мкм). Очистку растворителей проводили по известным методикам [10], хранили над молекулярными ситами 4Å.

Полноту прохождения реакций, а также индивидуальность полученных соединений контролировали с помощью ТСХ и ВЭЖХ. ТСХ проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck, Германия) в системах  $\text{CHCl}_3$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ , 10 : 1 (А) и 20 : 1 (Б). Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на микроколоночном жидкостном хроматографе "Милихром-1" (Научприбор, г. Орел) с использованием системы сбора и обработки хроматографических данных (CHROM [11]), колонка Nucleosil 100-5 C-18, 5 мкм (Macherey-Nagel, Германия), элюцию проводили в течение 20 мин градиентом концентрации  $\text{CH}_3\text{CN}$  от 70 до 90% в 0.1% TFA, скорость элюции 100 мкл/мин.

**3',5'-О-Бис(2,3,5,6-тетрафторпирин-4-ил)тимидин (V).** К раствору тимидина (116 мг, 0.48 ммоль) в 0.5 мл DMF добавляли пентафторпирин (166 мг, 0.98 ммоль) и триэтиламин (111 мг, 1.10 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 16 ч при 56–58°C. Окончание реакции контролировали методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР по отсутствию сигналов пентафторпиридина. Реакционную массу выливали в воду со льдом, нейтрализовали концентрированной HCl, выпавший осадок отфильтровывали,

промывали дистиллированной водой, сушили сначала на воздухе, затем в вакууме водоструйного насоса над NaOH. Получали 250 мг продукта чистотой 91% (здесь и далее – согласно данным ВЭЖХ), выход 96% в расчете на тимидин. Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3$ ), собирали вещество с  $R_f$  0.5 (А). Часть продукта (100 мг), выделенного после хроматографии, перекристаллизовывали из 20% раствора *изо*-пропилового спирта в гексане, получали 36 мг продукта чистотой >99%. Т. пл. 88–90°C. Элементный анализ, %: Найдено С 44.12, 45.31; Н 2.29, 2.42; N 10.43, 10.25; F 28.36, 28.59.  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено: С 44.46, Н 2.24, N 10.37, F 28.13.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 1.86 (с, 3 Н,  $\text{CH}_3$ ); 2.48–2.79 (м, 2 Н,  $\text{H}_2'$ ); 4.60 (уш. с, 1 Н,  $\text{H}_4'$ ); 4.80 (уш. с, 2 Н,  $\text{H}_5'$ ); 5.52 (уш. с, 1 Н,  $\text{H}_3'$ ); 6.30 (каж. т, 1 Н,  $\text{H}_1'$ ,  $J$  7.1); 7.17 (с, 1 Н,  $\text{H}_6$ ); 9.59 (уш. с, 1 Н, 3-NH).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР: 4.58 (м, 2 F, 5'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 5.55 (м, 2 F, 3'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 70.69 (м, 2 F, 5'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)); 71.16 (м, 2 F, 3'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)).

**2',3',5'-О-Трис(2,3,5,6-тетрафторпирид-4-ил)аденозин (XI).** К раствору аденозина (250 мг, 0.94 ммоль) в 2 мл DMF добавляли пентафторпиридин (506 мг, 2.99 ммоль) и триэтиламин (331 мг, 3.28 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 8 сут. Контроль за полнотой реакции и выделение продукта (XI) осуществляли аналогично описанному выше соединению (V). Получали 810 мг продукта чистотой 97% (выход – количественный). После перекристаллизации из пропилового спирта получали продукт чистотой >99%. Т. пл. 81–83°C. Найдено, %: С 42.51, 42.23; Н 1.96, 1.73; N 15.41; F 32.26, 32.56.  $\text{C}_{25}\text{H}_{10}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 42.03, Н 1.41, N 15.69, F 31.91.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 4.78–5.00 (м, 3 Н,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_4'$ ); 5.92 (уш. с, 2 Н, 6-NH); 6.12 (каж. т, 1 Н,  $\text{H}_3'$ ,  $J$  4.8); 6.34–6.40 (м, 2 Н,  $\text{H}_1'$ ,  $\text{H}_2'$ ); 7.91 (с, 1 Н,  $\text{H}_8$ ); 8.18 (с, 1 Н,  $\text{H}_2$ ).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР: 4.78 (м, 2 F, 5'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 6.72 (м, 4 F, 2',3'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 70.57 (м, 2 F, 5'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)); 71.51 (м, 4 F, 2',3'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)).

**2',3',5'-О-Трис(2,3,5,6-тетрафторпирид-4-ил)уридин (XII).** К раствору уридина (250 мг, 1.02 ммоль) в 2 мл DMF добавляли пентафторпиридин (554 мг, 3.28 ммоль) и триэтиламин (363 мг, 3.58 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 сут. Как описано выше, выделяли 709 мг продукта чистотой 86% (выход – 86% в расчете на уридин). Очистку проводили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3$ –MeOH, 49 : 1), собирали вещество с  $R_f$  0.5 (Б). После перекристаллизации из смеси *изо*пропиловый спирт–вода (7 : 3) получали 315 мг продукта чистотой 99%. Т. пл. 78–80°C. Найдено, %: С 41.79, 42.08; Н 1.59, 1.71; N 10.01; F 32.56, 32.84.  $\text{C}_{24}\text{H}_9\text{F}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 41.70, Н 1.31, N 10.13, F 32.97.  $^1\text{H}$ -ЯМР: 4.76–5.00 (м, 3 Н,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_4'$ ); 5.61 (уш. с, 2 Н,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_3'$ ); 5.77 (д, 1 Н,  $\text{H}_5$ ,

$J$  8.1); 5.96 (с, 1 Н,  $\text{H}_1'$ ); 7.42 (д, 1 Н,  $\text{H}_6$ ,  $J$  8.1); 9.52 (уш. с, 1 Н, 3-NH).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР: 4.82 (м, 2 F, 5'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 6.18 (м, 4 F, 2',3'-( $\beta, \beta'$ -F-пиридил-4)); 70.64 (м, 2 F, 5'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)); 71.52 (м, 4 F, 2',3'-( $\alpha, \alpha'$ -F-пиридил-4)).

**Исследование взаимодействия тимидина с пентафторпиридином методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР.** К раствору тимидина (100 мг, 0.41 ммоль) в 0.4 мл DMF добавляли пентафторпиридин (147 мг, 0.87 ммоль) и триэтиламин (96 мг, 0.95 ммоль). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре, записывая спектры  $^{19}\text{F}$ -ЯМР через 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0, 6.0, 12.0 ч от начала реакции. По интегральным интенсивностям сигналов в области от 1 до 6 м.д. определяли относительное содержание продуктов реакции (рис. 1, 2).

**Исследование взаимодействия этанола и *изо*пропанола с пентафторпиридином методом  $^{19}\text{F}$ -ЯМР.** К раствору пентафторпиридина (154 мг, 0.91 ммоль) в 0.8 мл DMF прибавляли триэтиламин (97 мг, 0.95 ммоль), этанол (44 мг, 0.95 ммоль) или *изо*пропанол (57 мг, 0.95 ммоль). Реакционные массы выдерживали при комнатной температуре, записывая спектры  $^{19}\text{F}$ -ЯМР через 10, 20, 30, 40 ч от начала реакции. По интегральным интенсивностям сигналов в области от 1 до 6 м.д. определяли относительное содержание продуктов реакции.

**4-Этокси-2,3,5,6-тетрафторпиридин (VII).**  $^{19}\text{F}$ -ЯМР: 3.86 (м, 2 F, F3, F5); 70.41 (м, 2 F, F2, F6). Содержание вещества (VII) в указанные моменты времени – 66, 82, 87, 91%.

**4-Изопропилокси-2,3,5,6-тетрафторпиридин (VIII).**  $^{19}\text{F}$ -ЯМР: 4.89 (м, 2 F, F3, F5); 70.67 (м, 2 F, F2, F6). Содержание вещества (VIII) в указанные моменты времени – 13, 24, 35, 43%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коршунов В.А., Манасова Е.В., Берлин Ю.А. // Биорган. химия. 1997. Т. 23. С. 324–387.
2. Анцыпович С.И., Орецкая Т.С. // Успехи химии. 1998. Т. 67. С. 274–293.
3. Mathe C., Gosselin G. // Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. 2000. V. 19. P. 1517–1530.
4. Зацепин Т.С., Качалова А.В., Романова Е.А., Стецко Д.А., Гейт М.Дж., Орецкая Т.С. // Биорган. химия. 2001. Т. 27. С. 45–51.
5. Нифантьев Э.Е., Масленникова В.И., Горюхина С.Е. // Рос. хим. журн. 2001. Т. 45. С. 15–24.
6. Ермолинский Б.С., Фомичева М.В., Ефимцева Е.В., Михайлов С.Н., Есинов Д.С., Болдырева Е.Ф., Коробко В.Г., А. ван Аершот, Хердевин П. // Биорган. химия. 2002. Т. 28. С. 56–63.
7. Липпард С.Д. // Рос. хим. журн. 2001. Т. 45. С. 92–93.
8. Шейн С.М., Литвак В.В., Хмелинская А.Д. // Журн. орган. химии. 1968. Т. 4. С. 648–653.



9. Князев В.Н., Дрозд В.Н. // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31. С. 3–30.
10. Гордон А., Форд Р. Спутник химика: Пер. с англ. М.: Мир, 1976.
11. Baram G.L., Grachev M.A., Komarova N.I., Perel' roizen M.P., Bolvanov Yu.A., Kuz'min S.V., Kar-gal'tsev V.V., Kuper E.A. // J. Chromatogr. 1983. V. 264. P. 69–90.

**Polynucleotides and Their Components in the Processes  
of Aromatic Nucleophilic Substitution: I. Chemistry and Dynamics  
of Nucleotide Arylation with Pentafluoropyridine; Obtaining of Synthons  
for Molecular Design of Nucleic Acid Analogues**

**V. V. Litvak<sup>#</sup>, I. Ya. Mainagashev, and O. G. Bukhanets**

Phone: +7 (3832) 39-6227; e-mail: litvak@niboch.nsc.ru

*Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. akademika Lavrent'eva 8,  
Novosibirsk, 630090 Russia*

Pentafluoropyridine reacts with thymidine, adenosine, and uridine hydroxy groups to give quantitative yields of the corresponding nucleoside di- and triaryl ethers. The nucleophilic substitution reactions proceed successively and in parallel, with the slowest step being the nucleophilic substitution of the nucleoside secondary hydroxyls. The resulting ethers contain tetrafluoropyridyl moieties, which could be smoothly modified by nucleophilic substitution of fluorine atoms. The ethers are useful intermediate synthons (both isolated and *in situ*) for molecular design of oligonucleotide analogues. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words: arylation of nucleosides, pentafluoropyridine, S<sub>N</sub>Ar*