

ISSN 0002-3590 (print.)

УДК 547.87, 577.113.3

Поступила в редакцию 07.06.2016

Received 07.06.2016

Т. С. Божок, Е. Н. Калиниченко*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь***СИНТЕЗ НОВЫХ 6-АЗАПИРИМИДИНОВЫХ 2'(3')-ФТОРДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ**

Биоизостерическая замена в молекуле биологически активного соединения – один из подходов, используемых в медицинской химии для создания более эффективных и безопасных лекарств. Введение атома фтора в биологически активные молекулы оказывает существенное влияние на их физико-химические и биологические свойства. Основные модификации, которые привели к обнаружению фторпроизводных нуклеозидов с биологической активностью, включают замены во 2'- и 3'-положениях дезоксирибозного цикла. В данной работе исследован подход к синтезу 1-(β-D-рибофуранозил)-6-азатимина и его новых 2'(3')-фторсодержащих нуклеозидных аналогов путем конденсации 2,4-бис-О-триметилсилильного производного 6-азатимина с 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозой, 1-О-ацетил-2,5-ди-О-бензоил-3-дезоксид-3-фтор-α,β-D-рибофуранозой или 3,5-ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-α-D-арабинофуранозил бромидом и последующим удалением защитных групп промежуточных N(1)-β-нуклеозидов под действием нуклеофильного агента. Наряду с основными продуктами реакции деблокирования выделены их 5'-О-бензоильные производные. 2'(3')-Фтордезоксинуклеозидные аналоги 5-метил-6-азацитозина получены прямым превращением 6-азатиминового фрагмента блокированных фтордезоксинуклеозидов в 6-азацитозиновый через соответствующие 4-тиопроизводные. Структура синтезированных нуклеозидов установлена на основании данных УФ-, ЯМР- и масс-спектропии. Таким образом, разработаны эффективные методы получения новых 2'(3')-фторсодержащих нуклеозидных аналогов 6-азатимина и 5-метил-6-азацитозина, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных противовирусных или противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: рибонуклеозиды, арабинонуклеозиды, фтордезоксинуклеозиды, 6-азатимин, 5-метил-6-азацитозин, гликозилирование, тионирование, аммонолиз.

T. S. Bozhok, E. N. Kalinichenko*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***SYNTHESIS OF NOVEL 6-AZAPYRIMIDINE 2'(3')-FLUORODEOXY NUCLEOSIDES**

Fluorinated nucleosides have been shown to possess interesting physicochemical and biological properties. Bioisosteric replacement of a hydroxy group or a hydrogen atom by fluorine atom(s) is a classic approach in medicinal chemistry to improve the pharmacological properties of a biologically active molecule. Essential modifications that led to the discovery of fluorinated nucleosides with biological activity are substitutions at 2'- and 3'-positions deoxy-furanosyl moiety. Novel 6-azathymine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides have been prepared by the silyl method starting from persilylated 6-azathymine and 1-O-acetyl-2,5-di-O-benzoyl-3-deoxy-3-fluoro-α,β-D-ribofuranose or 3,5-di-O-benzoyl-2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl bromide. Debenzoylation of protected 6-azathymine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides with methanolic ammonia resulted in the corresponding fluorinated nucleosides in good yields. Along with the main products of the deprotection, their 5'-O-benzoyl derivatives were isolated. Conversion of the 6-azathymine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides into 5-methyl-6-azacytosine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides was accomplished *via* the corresponding 4-thioderivatives. The structures of all synthesized nucleosides were proved by UV-, NMR- and mass-spectroscopy. Novel 6-azapyrimidine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides are of interest as potential antiviral and anticancer agents.

Keywords: ribonucleosides, arabinonucleosides, fluorodeoxy nucleosides, 6-azathymine, 5-methyl-6-azacytosine, glycosylation, thionation, ammonolysis.

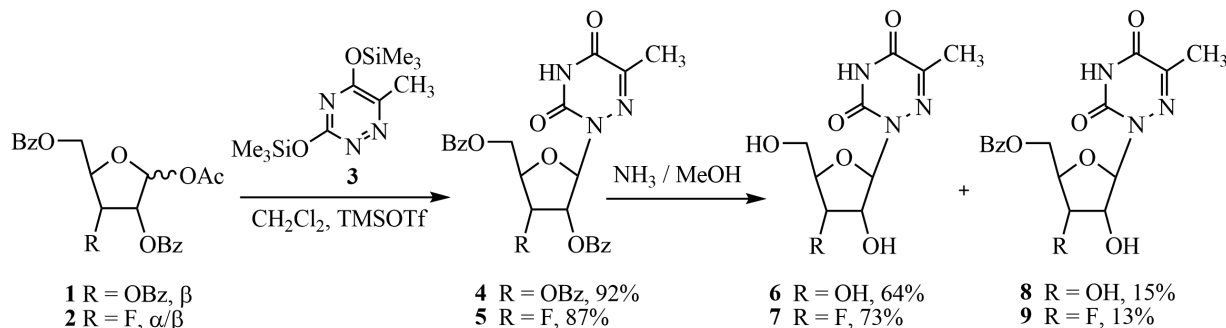
Введение. Исследования в области химии, биохимии и фармакологии фторнуклеозидов являются одним из наиболее актуальных направлений современной биоорганической и медицинской химии компонентов нуклеиновых кислот и представляют практический интерес для терапии вирусных инфекций и онкологических заболеваний [1, 2]. Введение атома фтора в углеводный фрагмент нуклеозида оказывает влияние на его физико-химические и биологические свойства и часто приводит к улучшению биологической активности фторированного аналога. Атом фтора служит биоизостером таких групп, как метильная, аминогруппа и гидроксильная, а биоизостерическая замена в молекуле биологически активного соединения – один из подходов, используемых в медицинской химии для создания более эффективных и безопасных лекарств [3]. Модифицированные в гетероциклическом основании нуклеозиды также являются важным объ-

ектом исследований для разработки потенциальных антивирусных и противоопухолевых агентов [4, 5]. В частности, нуклеозиды 6-азапиримидинов продемонстрировали широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную, но так и не нашли применения в медицинской практике в виду высокой токсичности и низкой селективности их действия [6, 7]. Поэтому в настоящее время работы по созданию эффективных лекарственных средств направлены на получение таких препаратов, которые бы при максимальном ингибирующем действии в отношении вирусов и злокачественных клеток минимально повреждали бы здоровые клетки организма.

В ранних исследованиях обнаружено, что 6-азатимидин [1-(2-дезоксид-β-D-эритро-пентофуранозил)-6-азатимин] является сильным антагонистом тимина и тимидина, а также ингибирует синтез нуклеиновых кислот у микроорганизмов и в раковых клетках *in vitro* [8]. Установлено, что в клетках живых организмов под действием рибонуклеозид редуктазы полученный химическим синтезом рибозид 6-азатимина легко превращается в 2'-дезоксиданалог. Позже в ряду 4'-тионуклеозидных производных 6-азатимина обнаружены соединения, обладающие высокой активностью в отношении вируса ветряной оспы и вируса простого герпеса [9].

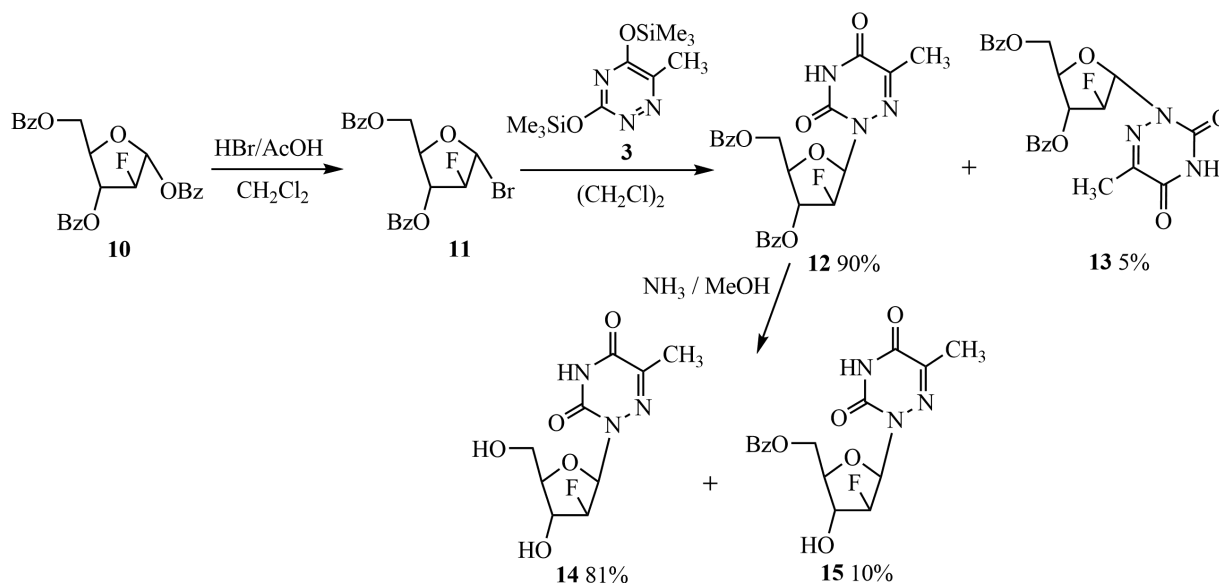
В развитие нашей программы по синтезу и изучению биологических свойств фторированных нуклеозидов нами исследован подход к синтезу 1-(β-D-рибофуранозил)-6-азатимина и его новых аналогов с атомом фтора в углеводной части с использованием силильного метода образования гликозидной связи.

Результаты и их обсуждение. Целевые D-рибонуклеозиды **6** и **7** получены реакцией конденсации 2,4-бис-О-триметилсилильного производного 6-азатимина **3** и перацильных производных D-рибозы **1** [10] или 3-дезоксид-3-фтор-D-рибозы **2** [11] по методу Форбрюггена [12] в присутствии мягкого катализатора триметилсилил трифторметансульфоната (TMSOTf) с образованием блокированных N(1)-β-рибозидов и последующим их деацилированием под действием нуклеофильного агента.

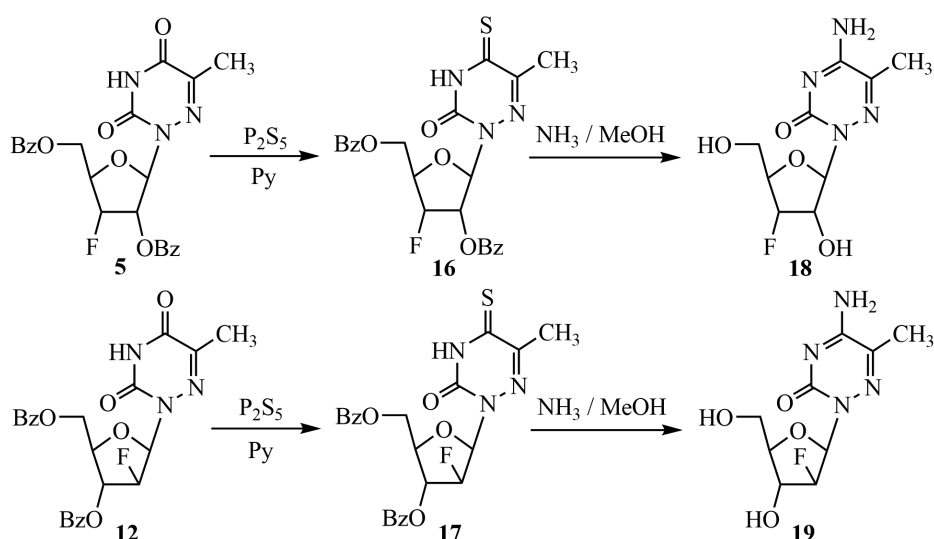


Реакция гликозилирования 2,4-бис-О-(триметилсил)-6-азатимина (**3**), синтезированного из 6-азатимина, 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-β-D-рибофуранозой (**1**) в присутствии TMSOTf в хлористом метиле при комнатной температуре в течение 15 ч давала исключительно N(1)-β-нуклеозид **4** с выходом 92 % после колоночной хроматографии, в то время как при проведении реакции в 1,2-дихлорэтане в присутствии хлорного олова [13] выход составлял 77 %. Реакция конденсации 2,4-бис-О-триметилсилильного производного **3** и перацильного производного 3-дезоксид-3-фтор-D-рибозы **2** в условиях, аналогичных для ацетата **1**, также давала индивидуальный N(1)-β-нуклеозид **5** с высоким выходом (87 %). 1-(β-D-Рибофуранозил)-6-азатимин (**6**) и его новый 3'-фтордезоксид аналог **7** получены дебензоилированием промежуточных соединений **4** и **5** аммиаком в метаноле с выходами 64 и 73 % соответственно. Следует отметить, что наряду с основными продуктами реакции деблокирования выделены их 5'-О-бензоильные производные (13–15 %), выход которых существенно не изменялся с увеличением продолжительности реакции. Ранее уже сообщалось об образовании 5'-О-ацилрибонуклеозидов в качестве побочных продуктов реакции деацилирования 2',3',5'-три-О-бензоильных производных в основных условиях [14], что, вероятно, связано с различием в реакционной способности сложноэфирных связей при первичной и вторичной гидроксильных группах.

Конвергентный синтез C(2')-β/α-фторзамещенных нуклеозидов **12** и **13** осуществлен с использованием 1-α-бромсахара **11**, полученного обработкой перацильного производного 2-дезоксис-2-фтор-D-арабинофуранозы **10** HBr/AcOH в хлористом метиле [15]. Конденсация 1-α-бромсахара **11** и триметилсилильного производного 6-азатимина **3** в 1,2-дихлорэтане при кипячении в течение 15 ч давала смесь блокированных N(1)-β/α-изомеров **12** и **13** в соотношении 18:1 с высоким выходом (95 %), которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Дебензоилирование промежуточного β-нуклеозида **12** аммиаком в метаноле приводило к целевому 1-(2-дезоксис-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-азатимину (**14**) и его 5'-O-бензоильному производному **15** с выходами 81 и 10 % соответственно.



С целью получения фтордезоксинуклеозидных аналогов 5-метил-6-азацитозина нами исследован подход прямого превращения урацильного фрагмента нуклеозидов в цитозиновый через образование промежуточных 4-тиопроизводных [16].



Обработка дибензоильных производных **5** и **12** пентасульфидом фосфора при кипячении в пиридине в течение 4,5 ч приводила к образованию 1-(2,5-ди-O-бензоил-3-дезоксис-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-4-тио-6-азатимина (**16**) и соответствующего 2'-фтордезоксияналога **17**, последующий аммонолиз которых при 100 °C давал целевые 1-(3-дезоксис-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-5-метил-6-азацитозин (**18**) и 1-(2-дезоксис-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-5-метил-6-азацитозин (**19**) с высокими суммарными выходами (72–74 %).

Структура синтезированных нуклеозидов установлена на основании данных УФ-, ЯМР- и масс-спектроскопии.

Так, сравнение спектров УФ-поглощения нуклеозидов **6**, **7** и **14** в нейтральных, кислых и щелочных водных растворах подтверждает образование гликозидной связи по N(1)-положению гетероцикла. Например, в кислой среде максимум поглощения соединения **6** идентичен максимуму, полученному в нейтральной водной среде, и составляет 261 нм ($\lg \epsilon = 3,78$). С повышением pH полоса поглощения сдвигается в коротковолновую область с максимумом 252 нм ($\lg \epsilon = 3,83$), т. е. наблюдается гипсохромный сдвиг. Таким образом, спектр УФ-поглощения рибонуклеозида **6** в щелочной среде не претерпевает сильный батохромный сдвиг, что характерно для N(3)-нуклеозидов и показано в работе [17] на примере 3-(β -D-рибофуранозил)-6-азатимина (304 нм). Аналогичные величины максимумов наблюдаются и в УФ-спектрах N(1)- β -фтордезоксинуклеозидов 6-азатимина **7** и **14**.

Переход от β -аномерной конфигурации нуклеозида при C(1') к α -аномерной при рассмотрении пары блокированных фтордезоксинуклеозидов **12** и **13** сопровождается характерным смещением резонансного сигнала H(4') в слабое поле на 0,36 м.д. в спектре ПМР (см. эксперимент). Ранее данная закономерность была также отмечена и для α/β -фтордезоксинуклеозидов 5-азацитозина [18]. Кроме того, вицинальная константа спин-спинового взаимодействия между аномерным протоном и атомом фтора для α -нуклеозида **13** $^2J_{C1',F2'}$ (17,6 Гц) существенно больше, чем для β -аномера (6,4 Гц), что указывает на изменение двухгранного угла при переходе от аксиального положения H(1')-протона к экваториальному.

Наиболее характерными в спектрах ПМР монобензоатов **8**, **9** и **15** являются сигналы протонов C(5') и C(5') при 4,53–4,32 м.д., которые смещаются в более слабое поле на ~1,0 м.д. по сравнению с аналогичными протонами полностью деблокированных нуклеозидов **6**, **7** и **14** (3,66–3,39 м.д.). Величины химических сдвигов и характер расщепления сигналов доказывают факт присутствия ароматической сложноэфирной группировки в 5'-положении углеводного фрагмента, которая вносит сильный парамагнитный вклад на поведение близлежащих протонов.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных нуклеозидов **4–15** имеются характерные сигналы метильной группы 6-азатимина в области 1,85–2,45 м.д. и протон в виде синглета при N(3)-атоме гетероцикла (см. эксперимент). В углеводной части соединений **6–9**, **14**, **15**, **18** и **19** присутствуют сигналы протонов всех гидроксильных групп.

Наличие атома фтора подтверждается величиной константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{C2',F}$ и $^1J_{C3',F}$ (182–203 Гц), наблюдаемой в спектрах ЯМР ^{13}C для фторзамещенных атомов углерода в фуранозном цикле нуклеозидов **5**, **7**, **9** и **12–19**. Большие величины геминальных констант спин-спинового взаимодействия $^2J_{H2',F}$ и $^2J_{H3',F}$ (52–55 Гц) наблюдаются в спектрах ПМР синтезированных фторпроизводных **5**, **7**, **9** и **12–19**, что также является характеристичным для определения положения атома фтора.

Следует отметить, что замена карбонильной группы в соединениях **5** и **12** на тиокарбонильную приводит к характерному смещению сигнала C(4)-атома гетероцикла в слабое поле на 27 м.д. [19] в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **16** и **17**.

Наличие 6-азацитозинового основания в фтордезоксинуклеозидах **18** и **19** подтверждается наличием сигналов протонов NH_2 -группы, которые проявляются в виде двух синглетов в области 8,11–7,56 м.д., что указывает на некоторую магнитную неэквивалентность геминальных атомов водорода. Аналогичное поведение сигналов NH_2 -группы характерно и для нуклеозидных производных 5-азацитозина [18].

Экспериментальная часть. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 100 (Varian) в 0,1 н. HCl (pH 1), в воде инъекционной и 0,1 н. NaOH (pH 13) в диапазоне от 200 до 300 нм. Спектры ЯМР снимали на спектрометре Avance-500 (Bruker) с рабочей частотой 500 МГц для ЯМР ^1H , 125 МГц для ЯМР ^{13}C и 470 МГц для ЯМР ^{19}F . Химические сдвиги сигналов протонов измеряли относительно ТМС. Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре в составе системы ВЭЖХ Agilent 1200 с диодно-матричным детектором и масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в условиях ионизации электрораспылением. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Boethius и не исправляли. Тонкослойную хромато-

графию (ТСХ) проводили на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) в следующих системах растворителей: гексан – EtOAc, 1:1 (А), CHCl₃ – MeOH, 4:1 (Б). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Kieselgel 60 (40–63 мкм, Fluka).

Общая методика гликозилирования 6-азатимина ацетатами 1 и 2. Суспензию 6-азатимина 0,2 г (1,57 ммоль) в 8 мл гексаметилдисилазана и 0,02 мл (0,157 ммоль) триметилхлорсилана кипятили 3,5 ч, гомогенный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток соупаривали с безводным толуолом (10 мл). К остатку 2,4-бис-О-(триметилсилил)-6-азатимина (**3**) добавляли раствор ацетата **1** (или **2**) (1,39 ммоль) в 5,5 мл безводного хлористого метилена, охлаждали до 0 °С и добавляли 0,28 мл (1,53 ммоль) триметилсилил трифторметансульфоната. Охлаждение убирали, реакционную смесь перемешивали 12 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем разбавляли хлористым метиленом (50 мл) и выливали при перемешивании в охлажденный насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл). Органический слой и водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле (80 см³), используя для элюции ступенчатый градиент этилацетата (от 1÷6 до 1÷2, v/v, 500 мл) в гексане. Фракции, содержащие продукты реакции **4** (или **5**), объединяли и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир – гексан.

1-(2,3,5-Три-О-бензоил-β-D-рибофуранозил)-6-азатимин (4**).** Выход 92 %, белый аморфный порошок, [α]_D –83,4 (с 0,52; CHCl₃) {лит. [α]_D –83,5 [20]}, R_f 0,59 (А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 9,14 с (1H, HN), 8,09–7,36 м (15H, Bz), 6,56 д (1H, H1', J_{1',2'} 3,7), 6,09 м (1H, H2', J_{2',3'} 5,6), 5,94 т (1H, H3'), 4,79 дд (1H, H5', J_{5',4'} 3,6, J_{5',5''} 12,0), 4,73 м (1H, H4'), 4,57 дд (1H, H5'', J_{5'',4'} 4,6), 2,13 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 166,2, 165,5 и 165,3 (3×C₆H₅C=O), 155,8 (C4), 148,5 (C2), 145,6 (C5), 133,8–128,6 (18×C_{аром}), 88,3 (C1'), 79,9 (C4'), 73,4 (C3'), 71,6 (C2'), 63,7 (C5'), 16,4 (CH₃). Масс-спектр (m/z), [MH]⁺: 472,1; вычислено для C₃₀H₂₅N₃O₉: 571,159.

1-(2,5-Ди-О-бензоил-3-дезоксид-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-6-азатимин (5**).** Выход 87 %, белый аморфный порошок, т.пл. 146–148 °С, R_f 0,63 (А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 9,23 с (1H, HN), 8,11–7,46 м (10H, Bz), 6,57 д (1H, H1', J_{1',2'} 5,4), 5,95 дт (1H, H2', J_{2',F} 14,3), 5,94 дм (1H, H3', J_{3',F} 53,4), 4,73–4,66 м (2H, H4', H5'), 4,51 дд (1H, H5'', J_{5'',4'} 4,6, J_{5',5''} 12,3), 2,03 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 166,1 и 165,5 (2×C₆H₅C=O), 155,8 (C4), 148,6 (C2), 145,6 (C5), 134,0–128,6 (12×C_{аром}), 89,2 д (C3', J_{3',F} 192,1), 87,2 (C1'), 80,4 д (C4', J_{4',F} 24,6), 72,6 д (C2', J_{2',F} 14,7), 63,2 д (C5', J_{5',F} 6,8), 16,3 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –202,11 м (FC3'). Масс-спектр (m/z), [MH]⁺: 470,1; вычислено для C₂₃H₂₀FN₃O₇: 469,129.

Методика гликозилирования 6-азатимина бромидом 11. Суспензию 6-азатимина 0,262 г (2,06 ммоль) в 8,5 мл гексаметилдисилазана и 0,02 мл (0,157 ммоль) триметилхлорсилана кипятили 3,5 ч, гомогенный раствор упаривали в вакууме досуха, остаток соупаривали с безводным толуолом (10 мл). К остатку 2,4-бис-О-(триметилсилил)-6-азатимина (**3**) добавляли раствор бромида **11** [получен из 1,3,5-три-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-α-D-арабинофуранозиды (**10**) (0,8 г, 1,72 ммоль)] в 7,5 мл безводного 1,2-дихлорэтана и кипятили 15 ч в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждали, разбавляли хлороформом (40 мл) и выливали при перемешивании в ледяную воду (50 мл). Органический слой и водную фазу экстрагировали хлороформом (3 × 70 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (70 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме досуха до образования устойчивой пены. Остаток хроматографировали на силикагеле (50 см³), используя для элюции смесь гексан – EtOAc, 2:1 (400 мл). Фракции, содержащие продукты реакции **12** и **13**, объединяли и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из смеси диэтиловый эфир – гексан.

1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-азатимин (12**).** Выход 90 %, белый аморфный порошок, т.пл. 139–142 °С, R_f 0,61 (А). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 9,43 с (1H, HN), 8,06–7,33 м (10H, Bz), 6,69 дд (1H, H1', J_{1',2'} 1,1, J_{1',F} 6,4), 6,13 дт (1H, H3', J_{3',F} 16,9), 5,59 дт (1H, H2', J_{2',F} 52,2), 4,81 дд (1H, H5', J_{5',4'} 4,3, J_{5',5''} 11,7), 4,71 дд (1H, H5'', J_{5'',4'} 7,5), 4,48 м (1H, H4'), 2,32 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д., J, Гц: 166,2 и 165,6 (2×C₆H₅C=O), 155,9 (C4), 148,8 (C2), 145,2 (C5), 133,9–128,4 (12×C_{аром}), 92,6 д (C2', J_{2',F} 203,1), 84,7 д (C1', J_{1',F} 17,7), 78,6 д (C4', J_{4',F} 8,6), 76,0 д (C3', J_{3',F} 23,0), 65,3 (C5'), 16,6 (CH₃). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: –203,15 дд (FC2'). Масс-спектр (m/z), [MH]⁺: 470,1; вычислено для C₂₃H₂₀FN₃O₇: 469,129.

1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор- α -D-арабинофуранозил)-6-азатимин (13). Выход 5 %, белая устойчивая пена, R_f 0,49 (А). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 9,45 с (1H, NH), 8,08–7,41 м (10H, Bz), 6,54 дд (1H, H1', $J_{1,2'}$ 2,2, $J_{1,F}$ 17,6), 5,78 дт (1H, H2', $J_{2,F}$ 51,7), 5,76 ддд (1H, H3', $J_{3,4'}$ 5,9, $J_{3,F}$ 11,2), 4,84 м (1H, H4'), 4,71 дд (1H, H5', $J_{5,4'}$ 3,5, $J_{5,5'}$ 12,2), 4,61 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 4,7), 2,08 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 166,3 и 165,7 ($2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$), 156,0 (C4), 148,2 (C2), 145,1 (C5), 133,9–128,5 ($12 \times \text{C}_{\text{аром}}$), 98,2 д (C2', $J_{2,F}$ 187,6), 90,2 д (C1', $J_{1,F}$ 39,4), 82,7 д (C4', $J_{4,F}$ 3,9), 78,5 д (C3', $J_{3,F}$ 29,1), 62,4 (C5'), 16,6 (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: -187,97 м (FC2'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 470,1; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_7$: 469,129.

Общая методика дебензоилирования нуклеозидов 4, 5 и 12. К 1,1 ммоль нуклеозида **4** (**5** или **12**) добавляли 25 мл метанола, насыщенного сухим аммиаком при 0 °С, и перемешивали 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали и соупаривали с абсолютным метанолом (2×20 мл). Остаток хроматографировали на силикагеле (50 см³), используя для элюции линейный градиент метанола (0→20 %, v/v, 400 мл) в хлороформе. Фракции, содержащие продукты реакции, объединяли, упаривали досуха и остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

1-(β -D-Рибофуранозил)-6-азатимин (6). Выход 64 %, белый аморфный порошок, т.пл. 136–138 °С (лит. 139–141 °С [20]), R_f 0,37 (Б). УФ-спектр, нм (lg ϵ): $p\text{H}$ 1, λ_{max} 261 (3,78); $p\text{H}$ 7, λ_{max} 261 (3,78); $p\text{H}$ 13, λ_{max} 252 (3,83). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,11 уш.с (1H, NH), 5,87 д (1H, H1', $J_{1,2'}$ 3,8), 5,25 уш.с (1H, 2'OH), 5,03 уш.с (1H, 5'OH), 4,65 уш.с (1H, 3'OH), 4,21 т (1H, H2'), 4,02 т (1H, H3'), 3,77 м (1H, H4'), 3,51 дд (1H, H5', $J_{5,4'}$ 4,2, $J_{5,5'}$ 11,6), 3,39 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 5,9), 2,10 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 156,7 (C4), 149,0 (C2), 143,6 (C5), 89,1 (C1'), 84,4 (C4'), 72,2 (C3'), 70,3 (C2'), 62,0 (C5'), 16,3 (CH_3). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 260,1; вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$: 259,080.

1-(3-Дезокси-3-фтор- β -D-рибофуранозил)-6-азатимин (7). Выход 73 %, белый аморфный порошок, т.пл. 140–142 °С, R_f 0,55 (Б). УФ-спектр, нм (lg ϵ): $p\text{H}$ 1, λ_{max} 261 (3,80); $p\text{H}$ 7, λ_{max} 261 (3,83); $p\text{H}$ 13, λ_{max} 250 (3,87). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,23 с (1H, NH), 5,91 д (1H, H1', $J_{1,2'}$ 6,5), 5,74 д (1H, 2'OH, $J_{2'OH,2'}$ 6,3), 4,99 ддд (1H, H3', $J_{3,F}$ 54,8), 4,88 т (1H, 5'OH, $J_{5'OH,5'}$ 4,7), 4,57 дм (1H, H2', $J_{2,F}$ 21,5), 4,09 дм (1H, H4', $J_{4,F}$ 22,9), 3,49–3,42 м (2H, H5', H5''), 2,10 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 156,4 (C4), 149,2 (C2), 144,0 (C5), 92,2 д (C3', $J_{3,F}$ 182,7), 87,6 (C1'), 82,5 д (C4', $J_{4,F}$ 21,4), 69,9 д (C2', $J_{2,F}$ 15,2), 60,8 д (C5', $J_{5,F}$ 10,7), 16,3 (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6), δ , м. д.: -199,81 м (FC3'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 262,1; вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_5$: 261,076.

1-(5-О-Бензоил- β -D-рибофуранозил)-6-азатимин (8). Выход 15 %, белый аморфный порошок, т.пл. 134–136 °С, R_f 0,63 (Б). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,15 с (1H, NH), 7,97–7,51 м (5H, Bz), 6,93 д (1H, H1', $J_{1,2'}$ 3,1), 5,42 уш.с (1H, 2'OH), 5,26 уш.с (1H, 3'OH), 4,51 дд (1H, H5', $J_{5,4'}$ 2,9, $J_{5,5'}$ 12,0), 4,32 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 5,2), 4,27 т (1H, H2'), 4,22 т (1H, H3'), 4,11 м (1H, H4'), 1,94 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 165,2 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$), 156,4 (C4), 148,7 (C2), 143,7 (C5), 133,2–128,5 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 89,1 (C1'), 80,5 (C4'), 72,3 (C3'), 70,2 (C2'), 64,2 (C5'), 15,9 (CH_3). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 364,1; вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7$: 363,107.

1-(5-О-Бензоил-3-дезоксид-3-фтор- β -D-рибофуранозил)-6-азатимин (9). Выход 13 %, белая устойчивая пена, R_f 0,81 (Б). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,23 уш.с (1H, NH), 7,99–7,52 м (5H, Bz), 5,97 д (1H, H1', $J_{1,2'}$ 6,5), 5,93 д (1H, 2'OH, $J_{2'OH,2'}$ 6,0), 5,27 ддд (1H, H3', $J_{3,F}$ 53,9), 4,67 дм (1H, H2', $J_{2,F}$ 21,1), 4,53–4,48 м (2H, H4', H5'), 4,39 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 4,4, $J_{5,5'}$ 12,3), 1,85 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 156,5 (C4), 149,3 (C2), 144,4 (C5), 91,8 д (C3', $J_{3,F}$ 183,6), 87,5 (C1'), 79,5 д (C4', $J_{4,F}$ 24,3), 70,3 д (C2', $J_{2,F}$ 15,8), 63,6 д (C5', $J_{5,F}$ 9,5), 15,9 (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6), δ , м. д.: -198,75 м (FC3'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 366,1; вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_6$: 365,102.

1-(2-Дезокси-2-фтор- β -D-арабинофуранозил)-6-азатимин (14). Выход 81 %, белый аморфный порошок, т.пл. 121–123 °С, R_f 0,57 (Б). УФ-спектр, нм (lg ϵ): $p\text{H}$ 1, λ_{max} 261 (3,79); $p\text{H}$ 7, λ_{max} 261 (3,78); $p\text{H}$ 13, λ_{max} 254 (3,83). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,21 с (1H, NH), 6,35 д (1H, H1', $J_{1,F}$ 6,8), 5,75 д (1H, 3'OH, $J_{3'OH,3'}$ 4,8), 5,26 дт (1H, H2', $J_{2,F}$ 53,5), 4,69 т (1H, 5'OH, $J_{5'OH,5'}$ 5,2), 4,40 дт (1H, H3', $J_{3,F}$ 19,2), 3,66–3,61 м (2H, H4', H5'), 3,53 м (1H, H5'', $J_{5,5'}$ 12,0), 2,09 с (3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 156,3 (C4), 148,8 (C2), 143,5 (C5), 95,1 д (C2', $J_{2,F}$ 195,8), 82,0 д (C4', $J_{4,F}$ 10,8), 80,8 д (C1', $J_{1,F}$ 17,6), 72,2 д (C3', $J_{3,F}$ 19,5), 62,3 (C5'), 16,2 (CH_3). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6), δ , м. д.: -205,13 дд (FC2'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 262,1; вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_5$: 261,076.

1-(5-О-Бензоил-2-дезоксид-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-6-азатимин (15). Выход 10 %, белая устойчивая пена, R_f 0,77 (Б). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 12,12 с (1H, NH), 7,97–7,51 м (5H, Bz), 6,45 д (1H, H1', $J_{1',F}$ 6,9), 5,98 уш.с (1H, 3'OH), 5,29 дт (1H, H2', $J_{2',F}$ 53,6), 4,69–4,59 м (2H, H3', H5', $J_{5',5''}$ 11,5), 4,42 м (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 7,3, $J_{5',5''}$ 11,5), 3,98 м (1H, H4'), 2,01 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 165,5 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C=O}$), 156,4 (C4), 148,4 (C2), 143,2 (C5), 133,4–128,7 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 94,8 д (C2', $J_{2',F}$ 195,7), 80,9 д (C1', $J_{1',F}$ 17,2), 78,1 д (C4', $J_{4',F}$ 12,1), 72,5 д (C3', $J_{3',F}$ 20,5), 65,1 (C5'), 16,5 (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ , м. д.: -205,33 дд (FC2'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 366,1; вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_6$: 365,102.

Общая методика тионирования нуклеозидов 5 и 12. Смесь 0,3 г (0,64 ммоль) дибензоата 5 (или 12), 0,1 г (0,45 ммоль) сульфида фосфора (V) и 10 мл сухого пиридина кипятили 4,5 ч, затем охлаждали и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в хлороформе (50 мл), промывали водой (2 × 20 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Маслообразный остаток хроматографировали на силикагеле (40 см³), используя для элюции смесь CHCl_3 – гексан – EtOAc, 10:3:2 (250 мл). Фракции, содержащие продукт реакции 16 (или 17), объединяли и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из этанола.

1-(2,5-Ди-О-бензоил-3-дезоксид-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-4-тио-6-азатимин (16). Выход 87 %, рыжие кристаллы, т.пл. 177–179 °С, R_f 0,72 (А). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 10,22 с (1H, NH), 8,10–7,45 м (10H, Bz), 6,53 д (1H, H1', $J_{1',2'}$ 5,2), 5,96 дт (1H, H2', $J_{2',F}$ 13,7), 5,54 дм (1H, H3', $J_{3',F}$ 53,1), 4,72–4,66 м (2H, H4', H5'), 4,52 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 4,3, $J_{5',5''}$ 11,7), 2,17 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 182,6 (C4), 165,9 и 165,4 ($2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C=O}$), 147,9 (C2), 145,4 (C5), 133,9–128,5 ($12 \times \text{C}_{\text{аром}}$), 89,1 д (C3', $J_{3',F}$ 192,4), 87,4 (C1'), 80,3 д (C4', $J_{4',F}$ 24,6), 72,6 д (C2', $J_{2',F}$ 14,7), 63,1 д (C5', $J_{5',F}$ 6,4), 19,9 (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: -202,16 м (FC3'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 486,1; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 485,106.

1-(3,5-Ди-О-бензоил-2-дезоксид-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-4-тио-6-азатимин (17). Выход 88 %, рыжие кристаллы, R_f 0,70 (А). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 10,29 с (1H, NH), 8,06–7,33 м (10H, Bz), 6,65 дд (1H, H1', $J_{1',2'}$ 1,1, $J_{1',F}$ 6,5), 6,14 дт (1H, H3', $J_{3',F}$ 16,9), 5,59 дт (1H, H2', $J_{2',F}$ 52,2), 4,82 дд (1H, H5', $J_{5',4'}$ 4,3, $J_{5',5''}$ 11,7), 4,72 дд (1H, H5'', $J_{5'',4'}$ 7,5), 4,49 м (1H, H4'), 2,45 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д., J , Гц: 182,6 (C4), 166,1 и 165,4 ($2 \times \text{C}_6\text{H}_5\text{C=O}$), 147,5 (C2), 145,4 (C5), 133,8–128,3 ($12 \times \text{C}_{\text{аром}}$), 92,4 д (C2', $J_{2',F}$ 203,3), 82,7 д (C1', $J_{1',F}$ 17,8), 78,6 д (C4', $J_{4',F}$ 8,5), 75,9 д (C3', $J_{3',F}$ 23,1), 65,2 (C5'), 20,2 (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: -202,78 дд (FC2'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 486,1; вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$: 485,106.

Общая методика аммонолиза нуклеозидов 16 и 17. Смесь 0,2 г (0,41 ммоль) тиопроизводного 16 (или 17) и 9 мл метанола, насыщенного сухим аммиаком при 0 °С, нагревали 10 ч при 100 °С в автоклаве, затем охлаждали и упаривали в вакууме досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле (30 см³), используя для элюции смесь CHCl_3 – MeOH, 4:1 (200 мл). Фракции, содержащие продукт реакции 18 (или 19), объединяли и упаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира.

1-(3-Дезокси-3-фтор-β-D-рибофуранозил)-5-метил-6-азацитозин (18). Выход 83 %, белый аморфный порошок, R_f 0,24 (Б). УФ-спектр (H_2O), нм (lgε): 258 (3,91). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 8,14 с и 7,56 с (2H, NH₂), 5,99 д (1H, H1', $J_{1',2'}$ 6,8), 5,63 д (1H, 2'OH, $J_{2',\text{OH}}$ 6,6), 4,97 дд (1H, H3', $J_{3',F}$ 55,1), 4,88 т (1H, 5'OH, $J_{5',\text{OH}}$ 5,9), 4,57 дм (1H, H2', $J_{2',F}$ 22,5), 4,06 дм (1H, H4', $J_{4',F}$ 25,0), 3,48–3,41 м (2H, H5', H5''), 2,15 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 158,4 (C4), 154,1 (C2), 134,4 (C5), 92,3 д (C3', $J_{3',F}$ 182,3), 88,4 (C1'), 82,3 д (C4', $J_{4',F}$ 21,3), 70,1 д (C2', $J_{2',F}$ 15,9), 61,1 д (C5', $J_{5',F}$ 9,2), 17,2 (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ , м. д.: -198,78 м (FC3'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 261; вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_4$: 260,092.

1-(2-Дезокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-5-метил-6-азацитозин (19). Выход 85 %, белый аморфный порошок, R_f 0,27 (Б). УФ-спектр (H_2O), нм (lgε): λ_{max} 259 (3,91). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 8,11 с и 7,55 с (2H, NH₂), 6,43 д (1H, H1', $J_{1',F}$ 6,3), 5,69 д (1H, 3'OH, $J_{3',\text{OH}}$ 4,7), 5,22 дт (1H, H2', $J_{2',F}$ 53,7), 4,71 т (1H, 5'OH, $J_{5',\text{OH}}$ 5,1), 4,39 дт (1H, H3', $J_{3',F}$ 18,5), 3,66–3,55 м (3H, H4', H5', H5''), 2,15 с (3H, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м. д., J , Гц: 158,1 (C4), 153,6 (C2), 133,6 (C5), 95,2 д (C2', $J_{2',F}$ 195,1), 81,7 д (C4', $J_{4',F}$ 10,5), 81,1 д (C1', $J_{1',F}$ 17,5), 72,2 д (C3', $J_{3',F}$ 19,9), 62,3 (C5'), 17,0 (CH₃). Спектр ЯМР ^{19}F (DMSO-d_6), δ , м. д.: -204,47 дд (FC2'). Масс-спектр (m/z), $[\text{MH}]^+$: 261,1; вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}_4$: 260,092.

Заклучение. Таким образом, разработаны эффективные методы получения новых 2'(3')-фторсодержащих нуклеозидных аналогов 6-азатимина и 5-метил-6-азацитозина, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных противовирусных или противоопухолевых агентов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность доктору химических наук Г. Г. Сивцу за ценные консультации и постоянное внимание к работе. Работа выполнена при финансовой поддержке Национальной академии наук Беларуси в рамках задания № 4.19 подпрограммы «Химфармсинтез».

Acknowledgments. The authors are indebted to D. Sc. (Chemistry) Grigori G. Sivets for useful advice and constant attention to work. This work was supported within the research project number 4.19 of ChemPharmSynthesis Program, National Academy of Sciences of Belarus.

Список использованных источников

1. Liu, P. Fluorinated nucleosides: Synthesis and biological implication / P. Liu, A. Sharon, C. K. Chu // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129, iss. 9. – P. 743–766.
2. Wojtowicz-Rajchel, H. Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues / H. Wojtowicz-Rajchel // J. Fluorine Chem. – 2012. – Vol. 143. – P. 11–48.
3. The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification / P. L. Gaikwad [et al.] // Am. J. PharmTech Res. – 2012. – Vol. 2, iss. 4. – P. 1–23.
4. Synthesis and Antiviral Activity of Novel Acyclic Nucleoside Analogues of 5-(1-Azido-2-haloethyl)uracils / R. Kumar [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44, iss. 24. – P. 4225–4229.
5. Structure-Activity Relationships of C6-Uridine Derivatives Targeting Plasmodia Orotidine Monophosphate Decarboxylase / A. M. Bello [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. Vol. 51, iss. 3. – P. 439–448.
6. Skoda, S. Azapyrimidine Nucleosides / S. Skoda // Antineoplastic and Immunosuppressive Agents / H. T. Abelson [et al.]; ed.: A. C. Sartorelli, D. G. Johns. – Part II. – New York, 1975. – P. 348–364.
7. Studies on 6-azauridine and 6-azacytidine. I. Toxicity studies of 6-azauridine and 6-azacytidine in mice / Z. Jiricka [et al.] // Biochem. pharmacol. – 1965. – Vol. 14, iss. 11. – P. 1517–1523.
8. Timmis, G. M. Antagonists of purine and pyrimidine metabolites and of folic acid // Advances in Cancer Research / O. Bodansky [et al.]; ed.: A. Haddow and S. Weinhouse. – New York and London, 1961. – P. 369–397.
9. Jasamai, M. 6-Azathymidine-4'-thionucleosides: synthesis and antiviral evaluation / M. Jasamai, J. Balzarini, C. Simons // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2008. – Vol. 23, iss. 1. – P. 56–61.
10. Kissman, H. K. Puromycin. Synthetic Studies. XI. D-Ribofuranosyl Derivatives of 6-Dimethylaminopurine / H. K. Kissman, C. Pidacks, B. R. Baker // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77, iss. 1. – P. 18–24.
11. Synthesis and antiviral and cytostatic properties of 3'-deoxy-3'-fluoro- and 2'-azido-3'-fluoro-2',3'-dideoxy-D-ribofuranosides of natural heterocyclic bases / I. A. Mikhailopulo [et al.] // J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 34, iss. 7. – P. 2195–2202.
12. Vorbruggen, H. Nucleoside syntheses, XXII¹⁾ Nucleoside synthesis with trimethylsilyltriflate and perchlorate as catalysts / H. Vorbruggen, K. Krolekevich, B. Bennua // Chem. Ber. – 1981. – Vol. 114, iss. 4. – P. 1234–1255.
13. Niedballa, U. Allgemeine Synthese von Pyrimidin-nucleosiden / U. Niedballa, H. Vorbruggen // Angew. Chem. – 1970. – Vol. 82, iss. 11. – P. 449–450.
14. Ishido, Y. Partial protection of carbohydrate derivatives. Part 3. Regioselective 2'-O-deacylation of fully acylated purine and pyrimidine ribonucleosides with hydrazine hydrate / Y. Ishido, N. Nakazaki, N. Sakairi // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1979. – P. 2088–2098.
15. Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (beta.-FIAU) and 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)thymine (beta.-FMAU) / C. H. Tann [et al.] // J. Org. Chem. – 1985. – Vol. 50, iss. 19. – P. 3644–3647.
16. Tong, G. A convenient synthesis of 6-aza-2'-deoxycytidine / G. Tong, W. Lee, L. Goodman // J. Heterocycl. Chem. – 1966. – Vol. 3, iss. 2. – P. 226–227.
17. Hall, R. H. Riboside Derivatives of 6-Methyl-asym-triazine-3,5(2,4)-dione / R. H. Hall // J. Am. Chem. Soc. – 1958. – Vol. 80, iss. 5. – P. 1145–1150.
18. Божок, Т. С. Синтез фторсодержащих аналогов 5-азацитидина / Т. С. Божок, Е. Н. Калиниченко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2014. – № 3. – С. 53–59.
19. Pretsch, E. Structure determination of organic compounds: tables of spectral data / E. Pretsch, F. Bühlmann, K. Affolter. – 3. ed. – New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000. – XV, 421 p.
20. Prystaš, M. Nucleic acids components and their analogues. CXXI. Glycosylation of 6-azathymine by the silylation process / M. Prystaš, F. Šorm // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1969. – Vol. 34, iss. 3. – P. 1104–1107.

References

1. Liu, P., Sharon, A. and Chu, C. K. (2008) «Fluorinated nucleosides: Synthesis and biological implication», Journal of Fluorine Chemistry, vol. 129, no. 9, pp. 743–766.
2. Wojtowicz-Rajchel, H. (2012) «Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues», Journal of Fluorine Chemistry, vol. 143, no. 1, pp. 11–48.

3. Gaikwad, P. L. (2012) «The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification», American Journal of PharmTech Research, vol. 2, no. 4, pp. 1–23.
4. Kumar, R. (2001) «Synthesis and Antiviral Activity of Novel Acyclic Nucleoside Analogues of 5-(1-Azido-2-haloethyl)uracils», Journal of Medicinal Chemistry, vol. 44, no. 24, pp. 4225–4229.
5. Bello, A. M. (2008) «Structure-Activity Relationships of C6-Uridine Derivatives Targeting Plasmodia Orotidine Monophosphate Decarboxylase», Journal of Medicinal Chemistry, vol. 51, no. 3, pp. 439–448.
6. Skoda, S. (1975) «Azapyrimidine Nucleosides», Abelson, H. T. Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Sartorelli, A. C. and Johns, D. G. (ed.), Part II, New York, USA, pp. 348–364.
7. Jiricka, Z. (1965) «Studies on 6-azauridine and 6-azacytidine. I. Toxicity studies of 6-azauridine and 6-azacytidine in mice», Biochemical Pharmacology, vol. 14, no. 11, pp. 1517–1523.
8. Timmis, G. M. (1961) «Antagonists of purine and pyrimidine metabolites and of folic acid», Advances in Cancer Research, in Haddow, A. and Weinhouse, S. (ed.), New York and London, Usa and UK, pp. 369–397.
9. Jasamai, M., Balzarini, J. and Simons, C. (2008) «6-Azathymidine-4'-thionucleosides: synthesis and antiviral evaluation», Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, vol. 23, no. 1, pp. 56–61.
10. Kissman, H. K., Pidacks, C. and Baker, B. R. (1955) «Puromycin. Synthetic Studies. XI. D-Ribofuranosyl Derivatives of 6-Dimethylaminopurine», Journal of the American Chemical Society, vol. 77, no. 1, pp. 18–24.
11. Mikhailopulo, I. A. (1991) «Synthesis and antiviral and cytostatic properties of 3'-deoxy-3'-fluoro- and 2'-azido-3'-fluoro-2',3'-dideoxy-D-ribofuranosides of natural heterocyclic bases», Journal of Medicinal Chemistry, vol. 34, no. 7, pp. 2195–2202.
12. Vorbruggen, H., Krolekevich, K. and Bennua, B. (1981) «Nucleoside syntheses, XXIII) Nucleoside synthesis with trimethylsilyltriflate and perchlorate as catalysts», Chemische Berichte, vol. 114, no. 4, pp. 1234–1255.
13. Niedballa, U. and Vorbruggen, H. (1970) «Allgemeine Synthese von Pyrimidin-nucleosiden», Angewandte Chemie, vol. 82, no. 11, pp. 449–450.
14. Ishido, Y., Nakazaki, N. and Sakairi, N. (1979) «Partial protection of carbohydrate derivatives. Part 3. Regioselective 2'-O-deacylation of fully acylated purine and pyrimidine ribonucleosides with hydrazine hydrate», Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, pp. 2088–2098.
15. Tann, C. H. (1985) «Fluorocarbohydrates in synthesis. An efficient synthesis of 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)-5-iodouracil (.beta.-FIAU) and 1-(2-deoxy-2-fluoro-beta.-D-arabinofuranosyl)thymine (.beta.-FMAU)», Journal of Organic Chemistry, vol. 50, no. 19, pp. 3644–3647.
16. Tong, G., Lee, W. and Goodman, L. (1966) «A convenient synthesis of 6-aza-2'-deoxycytidine», Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 3, no. 2, pp. 226–227.
17. Hall, R. H. (1958) «Riboside Derivatives of 6-Methyl-asym-triazine-3,5(2,4)-dione», Journal of the American Chemical Society, vol. 80, no. 5, pp. 1145–1150.
18. Bozhok, T. S. and Kalinichenko, E. N. (2014) «Synthesis of 5-azacytidine fluorinated analogues», Vestsi NAN Belarusi. Seryya khimichnykh navuk [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemistry Series], no. 3, pp. 53–59.
19. Pretsch, E., Bühlmann, F. and Affolter, K. (2000) Structure determination of organic compounds: tables of spectral data, 3rd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, USA
20. Prystaš, M. and Šorm, F. (1969) «Nucleic acids components and their analogues. CXXI. Glycosylation of 6-azathymine by the silylation process», Collection of Czechoslovak Chemical Communications, vol. 34, no. 3, pp. 1104–1107.

Информация об авторах

Божок Татьяна Станиславовна – науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). *E-mail: tbozhok@tut.by.*

Калиниченко Елена Николаевна – член.-кор., д-р. хим. наук, зам. дир. по науч. и инновац. работе. Институт биоорганической химии НАН Беларуси. *E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by.*

Information about the authors

Bozhok Tatyana Stanislavovna – Senior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (Kuprevich str., 5/2, 220141, Minsk, Republic of Belarus). *E-mail: tbozhok@tut.by.*

Kalinichenko Elena Nikolaevna – Corr. Member, Dr. Sc. (Chemistry), Deputy Director for scientific activity and innovations. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (Kuprevich str., 5/2, 220141, Minsk, Republic of Belarus). *E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by.*

Для цитирования

Божок, Т. С. Синтез новых 6-азапирииминовых 2(3)-фтордезоксинуклеозидов / Т. С. Божок, Е. Н. Калиниченко // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2016. – № 4. – С. 51–59.

For citation

Bozhok T.S., Kalinichenko E.N. Synthesis of novel 6-azapyrimidine 2'(3')-fluorodeoxy nucleosides. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, chemical series, 2016, no. 4, pp. 51–59.