

УДК 547.791.1+547.854.4+547.963.32

Ю.Г. Шермолович, Г.П. Гудзь

МЕТОДИ СИНТЕЗУ АНАЛОГІВ НУКЛЕОЗИДІВ З ФТОРОАЛКІЛЗАМІЩЕНИМИ 1,2,3-ТРИАЗОЛАМИ ТА УРАЦИЛАМИ ЯК НУКЛЕЇНОВИМИ ОСНОВАМИ

Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

Здійснено систематизацію літературних даних з методів синтезу аналогів нуклеозидів з фтороалкілзаміщеними 1,2,3-триазолами та урацилами як нуклеїновими основами.

Нуклеозиди є структурними одиницями нуклеїнових кислот і тому мають фундаментальне значення для всіх живих систем. Синтетичні аналоги природних нуклеозидів (САНН) у своєму складі містять відмінні від пуринів і піримідинів гетероциклічні основи, ковалентно зв'язані з рибозою, дезоксирибозою або іншими вуглеводами. Синтетичні аналоги нуклеозидів демонструють широкий спектр біологічної активності, серед них знайдені ефективні антивірусні та антипухлинні засоби.

Впродовж останніх десятиліть хімія нуклеозидів набула активного розвитку, їх синтезу та вивченню біологічної активності присвячено низку оглядів [1–3]. Однак, в літературі відсутні оглядові праці, які б описували аналоги нуклеозидів з

© Ю.Г. Шермолович, Г.П. Гудзь, 2013

фторованими гетероциклічними основами, хоч вплив атомів фтору на рівень та напрям біологічної активності органічних сполук добре відомий [4,5]. Аналіз наявних літературних джерел вказує на те, що серед відомих фторовмісних аналогів нуклеозидів особливо детально вивчено сполуки, які містять атоми фтору у цукровому фрагменті [6–8]. Метою даного огляду є аналіз і систематизація літературних даних, які стосуються синтезу аналогів нуклеозидів із фтороалкілзаміщеними триазолами та урацилами як гетероциклічними основами.

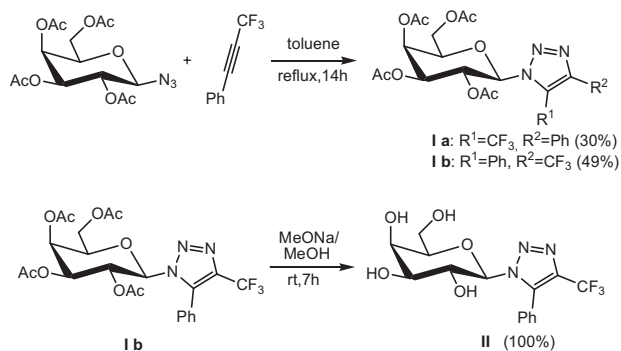
Синтез аналогів нуклеозидів на основі фтороалкілзаміщених триазолів

Завдяки своїй синтетичній доступності і високій хімічній та біологічній стабільності, похідні 1,2,3-триазолів є популярними «білдинг-блоками».

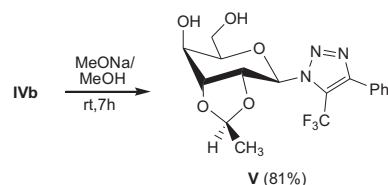
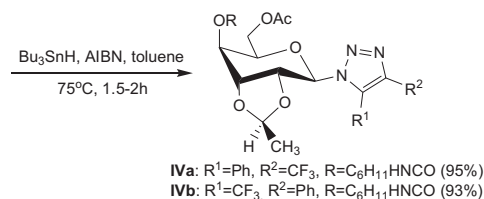
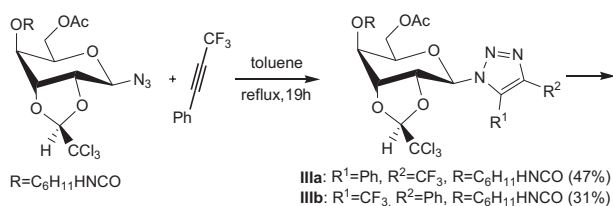
Ядро 1,2,3-триазолів стійке до кислотного та лужного гідролізу, до дії окисників та відновників, до деструкції під дією ензимів. Похідні 1,2,3-триазолів характеризуються широким спектром біологічної активності [9]. САПН, які містять як нуклеїнові основи 1,2,3-триазоли, не є виключенням. Відомо, що цей клас сполук демонструє ефективну протівірусну та протипухлинну активність [10–12], їх синтезу та дослідженню активності присвячено ряд статей [13–17]. Однак, в літературі обмежені відомості про САПН із фтороалкілзаміщеними триазолами як гетероциклічними основами.

Найпоширенішим методом, який використовують для одержання більшості 1,2,3-триазолінуклеозидів є 1,3-диполярне циклоприєднання азидоукрів до алкінів. В кількох публікаціях описано застосування саме цього синтетичного підходу, відомого як метод Хюсгена, для одержання 1,2,3-триазолінуклеозидів з поліфтороалкілним замісником в гетероциклічному кільці.

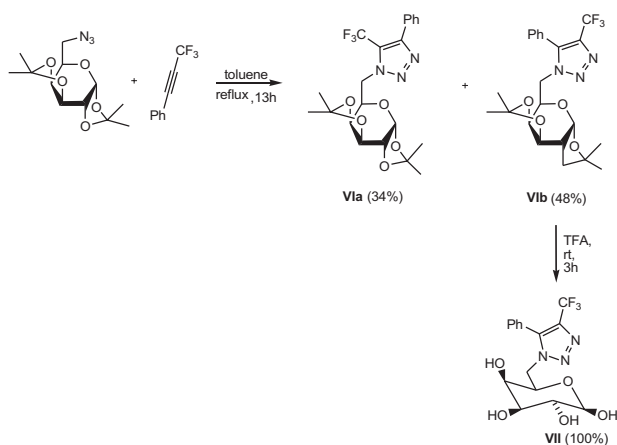
Так, реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання перацетильованої 1-азидо-β-D-галактози з 3,3,3-трифторопропілбенzenом отримували суміш регіоізомерних продуктів, які розділяли колонковою хроматографією. Для повної конверсії вихідного азидоукру використовували надлишок диполярофілу. Будова сполуки (Ib) була встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Її деацетилювання приводить до аналога нуклеозиду (II).



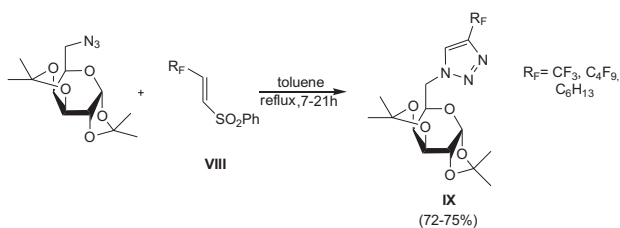
Регіоізомерні трифторометил-1,2,3-триазоли (IIIa) та (IIIb) утворюються і у випадку циклоприєднання 1-азидо-β-D-гулози до 3,3,3-трифторопропілбензену. Регіоізомери (IIIa) та (IIIb), а також їх метильні аналоги (IVa) та (IVb) розділяли хроматографічно. Деацетилюванням ізомеру (IVb) одержували нуклеозид (V).



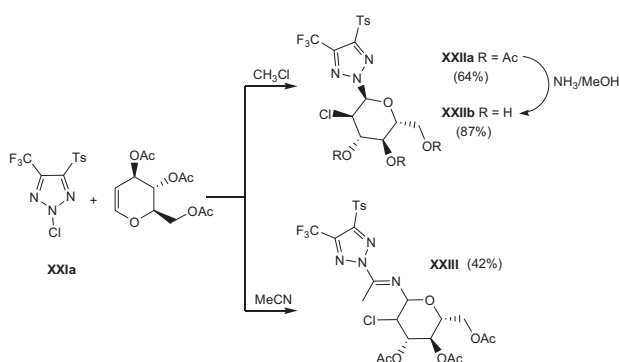
Реакція 1,3-диполярного циклоприєднання знайшла використання і в синтезі реверс-нуклеозидів (VIa) та (VIb), у яких поліфтороалкілзаміщені 1,2,3-триазоли зв'язані з неглікозидними атомами карбону С-6 β-D-галактози [18]. Суміш регіоізомерів розділяли хроматографічно. Обробленням (VIb) 60%-ним водним розчином трифтороцтової кислоти (TFA) отримували (VII) з кількісним виходом.



Зручними будівельними блоками в синтезах похідних 1,2,3-триазолів є E-1-перфтороалкіл-2-(фенілсульфоніл)етилені (VIII), які легко отримують олефінацією за Віттігом-Хорнером [19,20]. Слід відзначити, що при використанні їх як диполярофілів, реакції 1,3-диполярного циклоприєднання протікають регіоселективно, з утворенням похідних 4-перфтороалкіл-1,2,3-триазолів (IX) з високими виходами. Структуру отриманих продуктів доводили за допомогою спектроскопії ЯМР ¹H-ЯЕО [21].

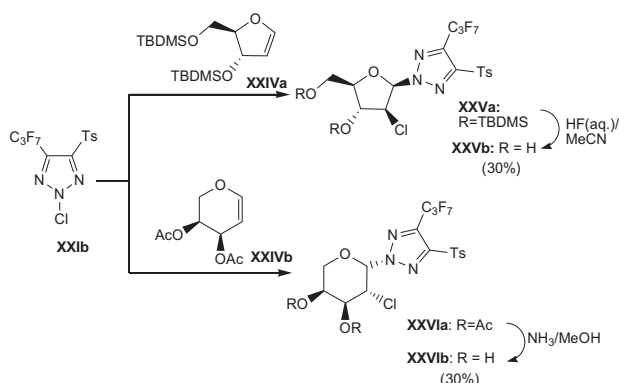


В роботі [24] описано новий підхід до отримання *N*-2 1,2,3-триазолілнуклеозидів, що базується на здатності 2-хлоро-1,2,3-триазолів приєднуватись до подвійних зв'язків глікалів. Зокрема, приєднання *N*-хлоротриазолу (**XXI**) до подвійного зв'язку 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глюкоалю легко протікає в хлороформі і приводить до 2-(3,4,6-три-*O*-ацетил-2-деокси-2-хлоро- α -*D*-глюкопіранозил)-4-тозил-5-(трифторометил)-2*H*-1,2,3-триазолу (**XXIIa**) як основного продукту реакції. Амонолізом ацетоксигруп в стандартних умовах (NH₃/MeOH) одержували нуклеозид (**XXIIb**) з вільними гідроксогрупами.



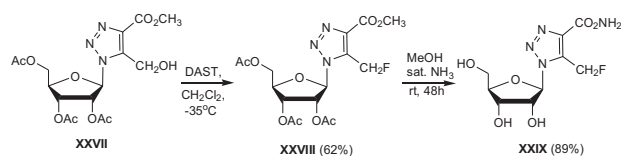
При приєднанні *N*-хлоротриазолу (**XXIa**) до 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глюкоалю в ацетонітрилі, останній приймає участь у реакції. Наслідком цього є утворення сполуки (**XXIII**), спроба амонолізу ацетоксигруп якої приводила до гідролізу глікозидного зв'язку [24].

В результаті приєднання 2-хлоро-1,2,3-триазолу (**XXIb**) до фураноглікалю, утворюється сполука (**XXVa**), амоноліз якої приводить до хлоромісного аналога нуклеозиду – 2-(2-деокси-2-хлор- β -*D*-арабінофуранозил)-4-тозил-5-(гептафторопропіл)-2*H*-1,2,3-триазолу (**XXVb**) [23]. Окрім β -аномера, який є основним продуктом реакції, спектрами ЯМР ¹H і ¹⁹F фіксується близько 20% іншого продукту, який, імовірно, є α -аномером. 2-(2-деокси-2-хлор- β -*L*-арабінопіранозил)-4-тозил-5-(гептафторопропіл)-2*H*-1,2,3-триазол (**XXVIb**) отримували приєднанням 2-хлоро-1,2,3-триазолу (**XXIb**) до арабіналю (**XXIVb**) та наступним амонолізом продукту (**XXVIa**).

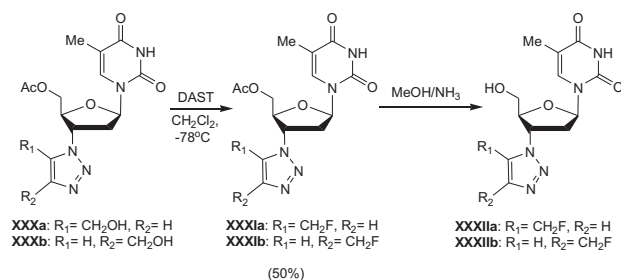


Інший підхід до синтезу аналогів нуклеозидів з фтороалкілзаміщеними триазиолами як гетероциклічними основами, полягає в модифікації функціональних груп в триазольному кільці нуклеозиду.

Фторування (**XXVII**) діетиламіносультуридом (DAST) приводить до естеру (**XXVIII**), метанолізом якого отримували аналог нуклеозиду (**XXIX**) [25], будова якого була встановлена за допомогою рентгеноструктурного дослідження.

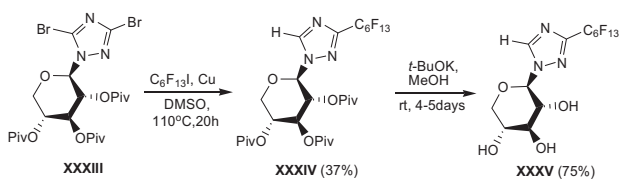


Подібний метод знайшов використання і в синтезі фторованих аналогів реверс-нуклеозидів [26]. При дії еквімолярної кількості DAST на (**XXXa**) та (**XXXb**), отримані циклоприєднанням 3'-азидо-2',3'-дідеокситимідину до 2-бутин-1,4-діолу, одержували фторовані похідні (**XXXIa**) та (**XXXIb**). Їх метаноліз приводить до синтетичних аналогів нуклеозидів (**XXXIIa**) та (**XXXIIb**), у яких фторометилзаміщені 1,2,3-триазоли зв'язані з неглікозидним атомом карбону C-3 2',3'-дідеокситимідину.



В умовах реакції Ульмана вдається селективно замістити атом бромом біля атома C-3 1-глікозилзаміщених-3,5-дибромом-1,2,4-триазолів на перфторогексильну групу. При нагріванні дибромопохідної (**XXXIII**) з 1-йодоперфторогексаном в диметилсульфоксиді в присутності порошку міді з виходом 37% отримували 3-перфторогексил-1-(2,3,4-три-*O*-півалоїл- β -*D*-ксилопіранозил)-1,2,4-триазол (**XXXIV**). Автори [27] вказують на утворення в ході даної реакції слідових кількостей 3,5-диперфторогексилпихідної. Ці дані засвідчують конкурентний характер реакцій відновлення та перфторалкілювання і, відповідно, швидший перебіг відновлення за більш реакційноздатним положенням 5 триазольного кільця. Даний метод Си-каталізованого фторалкілювання виявився не ефективним у випадку 1-глікозилзаміщених-3,5-дихлоро-1,2,4-триазолілнуклеозидів; не дало бажаних результатів і використання інших фтороалкілюючих реагентів, зокрема реагенту Руперта (Me₃SiCF₃-KF-Cu) в диметилформаміді. Тригі-

дрокси похідну (**XXXV**) отримували деацильованням (**XXXIV**) 1%-ним розчином *tert*-бутоксиду калію в метанолі.

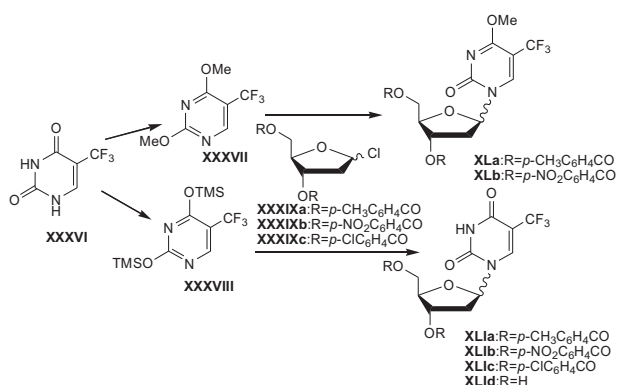


Синтез аналогів нуклеозидів на основі фторалкілзаміщених урацилів

Методи синтезу аналогів нуклеозидів з монофторованими піримідинами в ролі гетероциклічних основ широко надані в літературі. У більшості праць розглядаються методи синтезу та дослідження біологічної активності аналогів нуклеозидів на основі 5-фторурацилів [28,29]; нуклеозиди з фторалкілними замісниками в піримідиновому циклі вивчені менш детально.

Найвідомішим представником цього ряду нуклеозидів є трифторотимідин (або трифлуридин) – 2'-деокси-5-(трифторометил)уридин (Trifluridine®, Viroptic®), який використовують в лікарській практиці як ефективний антивірусний офтальмологічний засіб. Вперше трифторотимідин був одержаний ферментативним перетворенням 5-(трифторометил)урацилу [30,31]. Інші, описані в літературі методи його одержання передбачають використання підходів, які є традиційними в синтезі піримідинових нуклеозидів.

Так, автори [32] для синтезу 2'-деокси-5-(трифторометил)уридину застосовують класичну реакцію Гілберта-Джонсона 2,4-диметокси-5-(трифторометил)піримідину (**XXXVII**) з 2-деокси-3,5-ди-*O*-(*n*-толуол)-*D*-рибофуранозилхлоридом (**XXXIXa,b**). При її проведенні в ацетонітрилі отримували продукти (**XLIa,b**) у вигляді суміші α/β -аномерів у співвідношенні 5:1.



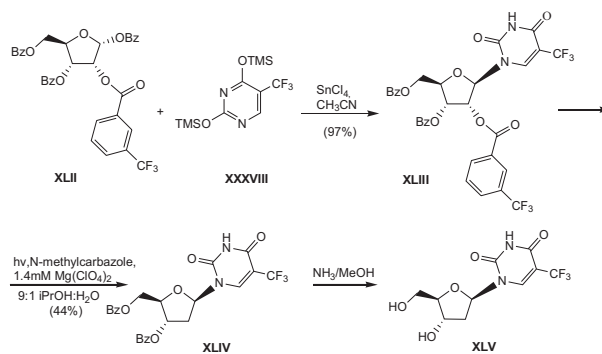
Силільна модифікація вказаної реакції, що включає взаємодію біс-триметилсилільної похідної піримідину (**XXXVIII**) з (**XXXIXb**) в присутності ацетату ртуті, проходить з більшою регіоселективністю, внаслідок чого, співвідношення

отриманих α/β -аномерів становить 1:2. При використанні 2-деокси-3,5-ди-*O*-*n*-толуолрибофуранозилхлориду отримують продукт (**XXXIXa**) у вигляді суміші α/β -аномерів з аналогічним співвідношенням. β -Аномер виділяли з суміші в індивідуальному вигляді кристалізацією, а α -аномер додатково хроматографували.

Автори [33] показали, що в умовах силільного варіанту реакції Гілберта-Джонсона при використанні чотирьох еквівалентів силільованої основи та каталітичних кількостей безводного хлориду цинку, рибоза (**XXXIXc**) реагує з (**XXXVIII**) більш стереоселективно. Продукт (**XLIc**) утворюється у вигляді суміші аномерів зі співвідношенням $\alpha:\beta=7:93$, перекристалізацією якої виділяли β -аномер із виходом 80%.

Вдосконалений промисловий метод отримання трифторотимідину розробили автори [34]. Реакція «зеленого глікозилування» не передбачає використання хлороформу та каталізаторів на основі перехідних металів. Встановлено, що підвищенню селективності глікозилування сприяє використанню в якості розчинників похідних бензену (толуен, хлоробензен, метоксибензен) та температура реакційного середовища 50°C. При використанні еквімолярних кількостей реагентів (**XXXVIII**) і (**XXXIXc**) та дотриманні вищевказаних умов проведення реакції, виділяли захищений трифторотимідин (**XLIc**) як суміш α/β -аномерів у співвідношенні 7:93 відповідно. Трифторотимідин з кількісним виходом отримували метанолізом біс-*n*-хлоробензоату (**XLIc**) [34] та біс-*n*-нітробензоату (**XLIb**), толуоліловий естер (**XLIa**) виявився стабільним до гідролізу, тому отримати трифторотимідин його сапоніфікацією не вдалось [32].

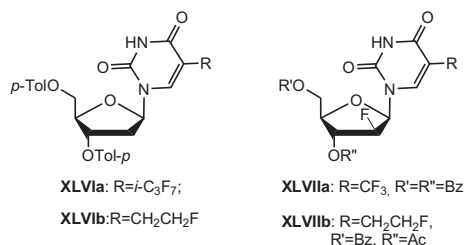
В літературі наявні відомості про використання для синтезу трифторотимідину комерційно доступної α -1,3,5-трибензоїлрибози [35].



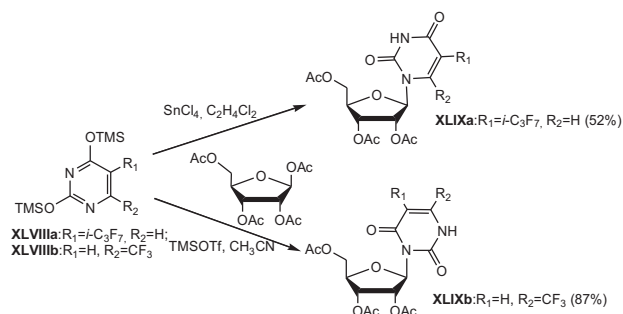
Встановлено, що стереохімія реакції визначається 2-*O*-*m*-(трифторометил)бензоїльною групою рибозу (**XLII**). Її наявність в положенні 2 приводить до стереоселективного утворення продукту реакції у вигляді β -аномера. Окрім того, 2-*O*-*m*-(трифторометил)бензоїльна група спо-

луки (XLIII) селективно деоксигенується з утворенням 2'-деоксинуклеозиду (XLIV). Метанолізом (XLIV) отримували трифлуридин (XLV).

5-Фтороалкіл-2-деоксиуридини (XLVIa,b), як і фтороарабіноаналоги (XLVIIa,b) також отримували силільною модифікацією реакції Гільберта-Джонсона із використанням різноманітних катализаторів. При застосуванні HgCN глікозилювання відбувається стереоселективно з утворенням β-аномера (XLVIIa) [36]. В разі триметилсилілтрифторометансульфонату (TMSOTf) отримуються 5-(2-фтороетил)-2'-деоксиуридин (XLVIb) та його 2'-фтороаналог (XLVIIb) [37] з виходами 72 та 25% відповідно, при цьому утворюється невелика кількість α-аномера. 5-Перфтороізопропіл-2'-деоксиуридин (XLVIIa) є міноним продуктом реакції, каталізованої SnCl₄ [38]. Суміш α/β-аномерів, що утворюються у співвідношенні 2:1 розділяли колонковою хроматографією. Всі отримані САПН деблокували стандартними методами.

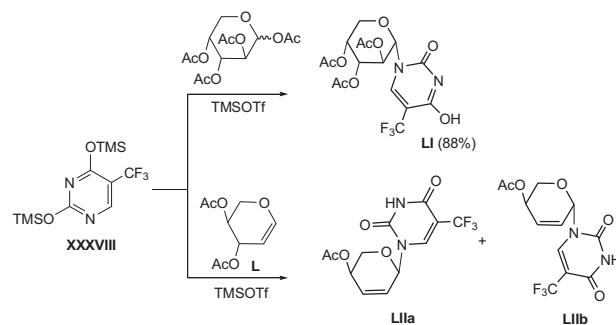


На відміну від 5-(перфтороізопропіл)урацилу (XLVIIIa), який з перацетильованою рибозою утворює N(1)-ізомер [38], введення в реакцію глікозилювання 6-(трифторометил)урацилу (XLVIIIb) приводить до утворення регіоізомерного N(3)-нуклеозиду [39]. Слід відзначити, що в останньому випадку спроба заміни катализатора (використання SnCl₄), як і розчинника (використання дихлоретану) не приводить до утворення бажаного N(1)-ізомера. Єдиними продуктами реакції в обох випадках є β-аномери (XLIXa,b), метанолізом яких отримували нуклеозиди з вільними гідроксогрупами.



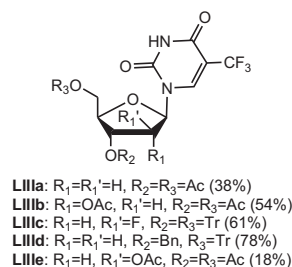
Описані методи одержання САПН, які містять як фрагмент вуглеводу шестичленний цикл піранози. Глікозилювання силільованої основи (XXXVIII) перацетильованою арабінопіранозою в

присутності TMSOTf перебігає селективно і з високим виходом приводить до нуклеозиду (LI) [40]. 2',3'-незаміщені аналоги нуклеозидів (LIa) та (LIb) у вигляді суміші α/β-аномерів (1:1) отримували конденсацією 3',4'-ді-О-ацетил-L-рамналю (L) з (XXXVIII) [41]. Розділити їх на індивідуальні речовини не вдалось.



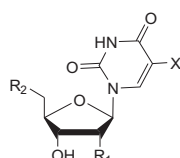
В літературі описано низку методів одержання САПН з фтороалкілзаміщеними урацилами як нуклеїновими основами прямим введенням фтороалкільних замісників в гетероциклічне ядро нуклеозиду.

Найбільш широко вживаний метод прямого фторометилування нуклеозидів базується на обробці ацильованих 5-йодоуридинів, 5-йодо-2'-деоксиуридинів та 5-йодо-2'-деокси-2'-фтороуридинів трифторометилйодидом у присутності порошку міді із використанням гексаметилфосфортриаміду (НМРА) як розчинника. Перший приклад прямого трифторометилування нуклеозидів мідьорганічними комплексами, який приводить до нуклеозидів (LIIa,b) наведений у статтях [42,43]. Використовуючи систему CF₃Vr-Cu з виходом 78% отримували 5-(трифторометил)-2'-деоксиуридин (LIIId) [44]. 1-(2-Деокси-2-фторо-3,5-ди-О-третил-β-D-арабінофуранозил)-5-(трифторометил)-урацил (LIIc) синтезували взаємодією відповідного 5-йодозаміщеного нуклеозиду з надлишком CF₃I-Cu в НМРА [45]. Фторометилування 5-йодоуридину в аналогічних умовах дає низький вихід 1-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-арабінофуранозил)-5-(трифторометил)урацилу (LIIe) [46].



Описані приклади перфтороалкілювання нуклеозидів аналогічними перфтороалкіл-мідними

комплексами. Взаємодією утворених з відповідних перфтороалкілгидридів перфтороалкілованих мідних комплексів, з незахищеним уридином та 2'-деоксиуридином отримували 5-перфтороалкілзаміщені аналоги нуклеозидів (**LIVa-d**) та (**LVa,b**) відповідно [47]. 5-Перфтороалкіловані 5'-деокси-5'-фтороуридини (**LVIa-c**) та 2',5'-дідеокси-5'-фтороуридини (**LVIIa,b**) одержували подібним чином, виходячи з 5'-деокси-5'-фтороуридину або 2',5'-дідеокси-6'-фтороуридину відповідно з низькими виходами [48].



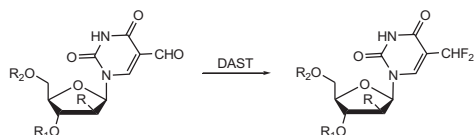
LIV: R₁=R₂=OH
a: X=C₄F₉;
b: X=C₆F₁₃;
c: X=C₈F₁₇;
d: X=C₁₀F₂₁;

LVI: R₁=OH, R₂=F
a: X=C₂F₅;
b: X=C₄F₉;
c: X=C₆F₁₃;

LV: R₁=H, R₂=OH
a: X=C₄F₉;
b: X=C₁₀F₂₁;

LVII: R₁=H, R₂=F
a: X=C₂F₅;
b: X=C₄F₉;

Фторування (**LIXa,b**) DAST дає можливість отримати з високими виходами монофторовані продукти (**LXa,b**), обробка яких TBAF приводить до аналогів нуклеозидів (**LXIa,b**) [49].

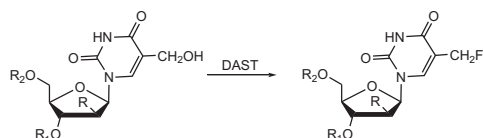


LIXa: R=H, R₁=R₂=BDPS (t-butyl(diphenyl)silyl)
LIXb: R=F, R₁=R₂=BDPS

LXIVa: R=H, R₁=R₂=BDPS (58%);
LXIVb: R=F, R₁=R₂=BDPS (70%)

LXVa: R=H, R₁=R₂=OH
LXVb: R=F, R₁=R₂=OH (57%)

Використання цього ж фторуючого реагенту в реакції із 5-формілзаміщеним нуклеозидом (**LXIIa,b**) приводить до дифторометильних похідних (**LXIVa,b**), гідролізом яких одержували аналоги нуклеозидів (**LXVa,b**) з вільними гідроксгрупами [49, 45].

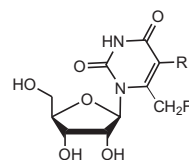


LXIIa: R=H, R₁=R₂=BDPS (t-butyl(diphenyl)silyl)
LXIIb: R=F, R₁=R₂=BDPS

LXa: R=H, R₁=R₂=BDPS (66%);
LXb: R=F, R₁=R₂=BDPS (71%)

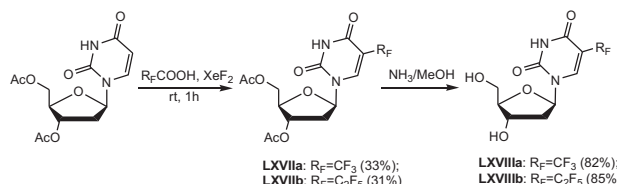
LXIa: R=H, R₁=R₂=OH (55%)
LXIb: R=F, R₁=R₂=OH (47%)

Описаний в роботі [39] приклад фторування DAST 6-метилзаміщених уридинів дозволив синтезувати 1- α -D-рибофуранозил-6-(фторометил)урацил (**LXVIa**) та 1- α -D-рибофуранозил-5-фторо-6-(фторометил)урацил (**LXVIb**) з виходами 37% та 35% відповідно.



LXVIa: R=H (37%);
LXVIb: R=F (35%);

Автори [50] описали зручний одностадійний метод селективного перфтороалкілювання уридину, із використанням комерційно доступної дифториду ксенон та перфторокарбонів кислоти. Інтермедіатом такої реакції є перфторалкільний радикал, який атакує положення 5 урацильного циклу з утворенням відповідних 5-перфторалкіл-2'-деоксиуридинів (**LXVIIa,b**), метанолізом яких отримували трифлуридин (**LXVIIa**) та 5-(пентафторетил)-2'-деоксиуридин (**LXVIIb**).

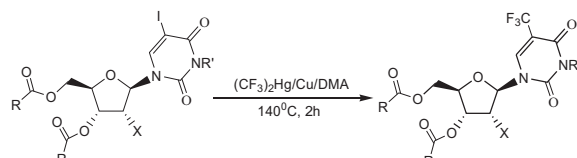


LXVIIa: R_F=CF₃ (33%);
LXVIIb: R_F=C₂F₅ (31%)

LXVIIIa: R_F=CF₃ (82%);
LXVIIIb: R_F=C₂F₅ (85%)

Застосування іонних рідин в реакції фтороалкілювання уридину трифтороцтовою кислотою та XeF₂ [51] дозволило збільшити вихід (**LXVIIa**) до 40%.

Як трифторометилуючий реагент автори [52] використали генеровану з (CF₃)₂Hg та Cu в N,N'-диметилацетаміді (DMA) [CF₃Cu], що дозволило із 5-йодозаміщених аналогів нуклеозидів **LXIXa-c** з високими виходами отримати трифторометилпохідні **LXXa-c**.



LXIXa: R=Ph, R'=Me, X=PhCO₂;
LXIXb: R=Ph, R'=Me, X=PhCO₂;
LXIXc: R=MePh, R'=BnMeO-p, X=H;

LXXa: R=Ph, R'=Me, X=PhCO₂;
LXXb: R=Ph, R'=Me, X=PhCO₂;
LXXc: R=MePh, R'=BnMeO-p, X=H;

Наведений оглядовий матеріал засвідчує, що зацікавленість в САПН із фтороалкілзаміщеними триазолами та урацилами як гетероциклічними основами постійно зростає, що обумовлено широким спектром їх біологічної активності. Отримання нових САПН класичними методами, пошук і розробка зручних способів їх синтезу залишається актуальною проблемою органічної та біоорганічної хімії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Wilson L.J., Hager M.W. Nitrogen glycolisation reactions involving pyrimidine and purine nucleoside bases with furanoside

- sugars // *Synthesis*. – 1995. – P.1465-1479.
2. Zorbach W.W. Some recent developments in the synthesis of nucleosides // *Synthesis*. – 1970. – P.329-343.
 3. Vorbrüggen H., Ruh-Pohlentz C. Synthesis of nucleosides // *Organic Reactions*. – 1999. – Vol.55. – P.200-203
 4. Filler R. Biologically-active fluorochemicals // *J. Fluor. Chem.* – 1986. – Vol.33. – P.361-375.
 5. Fluorine chemistry at the millennium / Dolbier W.R. jr. // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol.126. – P.157-163.
 6. Pankiewicz K.W. Fluorinated nucleosides // *Carboh Res.* – 2002. – Vol.327. – P.87-105.
 7. Liu P., Sharon A., Chu C.K. Fluorinated nucleosides: Synthesis and biological implication // *J. Fluor. Chem.* – 2008. – Vol.129. – P.743-766.
 8. Herdewijn P., Van Aerschot A., Kerremans L. Synthesis of nucleosides fluorinated in the sugar moiety. The application of diethylaminosulfur trifluoride to the synthesis of fluorinated nucleosides // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. – 1989. – Vol.8. – № 1. – P.743-766.
 9. Agalave S.G., Maujan S.R., Pore V.S. Click Chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores // *Chem. Asian J.* – 2011. – Vol.6. – P.2696-2718
 10. Ölgen S., Chu C.K. Synthesis and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-L-arabinofuranosyl 1,2,3-triazole derivatives // *Zeitschrift für Naturforschung*. – 2001. – Vol.56b. – P.804-811.
 11. 1,2,3-Triazole-[2',5'-bis-O-(tert-butyl dimethylsilyl)-β-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogues: synthesis and anti-HIV-1 activity / Alvarez R., Velazquez S., San-Felix A., Aquaro S., E. De Clercq, Perno C.-F., Karlsson A., Balzarini J., Camarasa M.J. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol.37. – P.4185-4194.
 12. Growth inhibition and induction of cellular differentiation of human myeloid leukemia cells in culture by carbamoyl congeners of ribavirin / Sanghvi Y.S., Bhattacharya B.K., Kini G.D., Matsumoto S.S., Larson S.B., Jolley W.B., Robins R.K., Revankar G.R. // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol.33. – P.336-344.
 13. A highly efficient microwave-assisted solvent-free synthesis of α- and β-2'-deoxy-1,2,3-triazolyl-nucleosides / R. Guezguez, K. Bougrin, K.El. Akri, R. Benhida // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol.47. – P.4807-4811.
 14. Synthetic utility of glycosyl triazoles in carbohydrate chemistry / B.L. Wilkinson, L.F. Bornaghi, S.A. Poulsen, T.A. Houston // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol.62. – P.8115-8125.
 15. Synthesis of arabino glycosyl triazoles as potential inhibitors of mycobacterial cell wall biosynthesis / D.L. Wilkinson, H. Long, E. Sim, A.J. Fairbanks // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol.18. – P.6265-6267.
 16. Chitpepu P., Sirivolu V. R., Seela F. Nucleosides and oligonucleotides containing containing 1,2,3-triazole residues with nucleobase tethers: synthesis via the azido-alkyne 'click' reaction // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol.16. – P.8427-8439.
 17. β-1,2,3-triazolyl-nucleosides as nicotinamide riboside mimics / Amigues E.J., Armstrong E., Dvorakova M., Migaud M.E., Huang M. // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. – 2009. – Vol.28. – P.238-259.
 18. Hager Ch., Miethchen R., Reinke H. New trifluoro-methyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-gulose // *J. Prakt. Chem.* – 2000. – Vol.342. – № 4. – P.414-420
 19. Competition between isomerization and addition in the sonication of vinyl sulfones in the presence of bromotrichloromethane / D. Peters, F. Pautet, H. El Fakih, H. Fillion // *J. Prakt. Chem.* – 1995. – Vol.337. – P.363-367.
 20. Sonochemical-forced preparation of perfluoroalkanes and their use for non-conventional acetalations of carbohydrates / Miller A.O., Peters D., Zur C., Frank M., Miethchen R. // *J. Fluor.Chem.* – 1997. – Vol.82. – P.33-38.
 21. Hager Ch., Miethchen R., Reinke H. New reversed nucleosides – perfluoroalkyl substituted 1,2,3-triazoles linked to D-galactose and D-altrose // *J. Fluor. Chem.* – 2000. – Vol.104. – P.135-142.
 22. Regioselective synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,3-triazole nucleoside analogues via TBS-directed 1,3-dipolar cycloaddition reaction / Sh Xiong, X.-L. Qiu, Ya. Huang, F.-L. Qing // *J. Fluor. Chem.* – 2011. – Vol.132. – P.166-174.
 23. Синтез 2-N-замещенных-4-тозил-5-полифторалкил-1,2,3-триазолов и изучение их антивирусной активности по отношению к вирусу Эпштейна-Барра / Канищев А.С., Гудзь А.П., Шермолович Ю.Г., Загородняя С.Д., Головань А.В. и др. // *Журнал орг. и фарм. химии*. – 2012. – Т.10. – № 1(37). – С.30-37.
 24. Synthesis and biological activity of the nucleoside analogs based on polyfluoroalkyl-substituted 1,2,3-triazoles / Kani-shchev O.S., Gudz G.P., Shermolovich Yu.G., Nesterova N.V., Zagorodnya S.D., Golovan A.V. // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. – 2011. – Vol.30. – P.768-783.
 25. 5-Ethynyl-1-β-D-ribofuranosyl-1H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid amide (ETCAR) and its analogues: Synthesis and cytotoxic properties / Ostrowski T., Januszczuk P. Cieslak M. Kazmierczak-Baranska Ju. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol.19. – P.4386-4398.
 26. 3'-(1,2,3-Triazol-1-yl)-2',3'-dideoxythymidine and 3'-(1,2,3-triazol-1-yl)-2',3'-dideoxy-uridine / Wigerinck P., Van Aerschot A., Claes P., Balzarini Ja. et al. // *J. Heterocyclic Chem.* – 1989. – Vol.26. – P.1635-1642.
 27. Wille S., Hein M., Miethchen R. First cross-coupling reactions on halogenated 1H-1,2,4-triazole nucleosides // *Tetrahedron*. – 2006. – Vol.62. – P.3301-3308.
 28. Beranek J. A study on structure-activity relationships of nucleoside analogs // *Drugs under Experimental and Clinical Research*. – 1986. – Vol.12. – № 4. – P.355-367.
 29. The synthesis and antitumor activity in mice of molecular combinations of 5-fluorouracil and N-(2-chloroethyl)-N-nitrosourea moieties separated by a three-carbon chain / McElhinney, Stanley R., McCormick et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol.39. – № 7. – P.1403-1412.
 30. Heidelberg Ch., Parsons D., Remy D.C. Syntheses of 5-trifluoromethyluracil and 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – Vol.84. – P.3597-3598.
 31. Heidelberg Ch., Parsons D., Remy D.C. Syntheses of 5-trifluoromethyluracil and 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine // *J. Med. Chem.* – 1964. – Vol.7. – № 1. – P.1-5.
 32. Ryan K.J., Acton E.M., Goodman L. Chemical synthesis of 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine and the α-anomer // *J. Org. Chem.* – 1966. – Vol.31. – P.1181-1184.

33. *The synthesis of 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridine utilizing a coupling reaction* / Kawakami H., Ebata T. Koseki K., Matsushita H. et al. // *Heterocycles*. – 1990. – Vol.31. – № 3. – P.569-574.
34. *Komatsu H., Umetani H.* Synthesis of trifluorothymidine: green glycosylation condition using neither chloroform nor transition metals // *Organic Process Research & Development*. – 2002. – Vol.6. – № 6. – P.847-850.
35. *Park M., Rizzo C.J.* Stereocontrolled *de novo* synthesis of β-2'-deoxyribonucleosides // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol.61. – № 18. – P.6092-6093.
36. *Synthesis and anti-herpetic activity of a 2'-fluoro-arabinosyl analog of trifluridine* / Smee D.F., Chernow M., Kraft M., Okamoto P.M., Prisbe E.J. // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. – 1988. – Vol.7. – № 2. – P.155-165.
37. *2'-Fluorinated arabinonucleosides of 5-(2-haloalkyl)uracil: synthesis and antiviral activity* / Griengl H., Wanek E., Schwarz W., Streicher W. et al. // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol.30. – № 7. – P.1199-1204.
38. *Синтез и изучение 5-перфторизопротил-2'-дезоксинуридина* / Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Ярцева И.В., Недорезова Т.П. и др. // *Биоорган. химия*. – 1981. – Т.7. – № 11. – С.1711-1717.
39. *Substituted and 5,6-disubstituted derivatives of uridine: stereoselective synthesis, interaction with uridine phosphorylase, and in vitro antitumor activity* / Felczak K., Drabikowska A.K., Vilpo Ju.A. et al. // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol.39. – P.1720-1728.
40. *Tzjournaki N., Manta S., Tsoukal E. et al.* Synthesis and biological evaluation of unsaturated keto and exomethylene D-arabinopyranonucleoside analogs: novel 5-fluorouracil analogs that target thymidilate synthase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. V.46. – P.993-1005.
41. *Sharma A.P., Ollapally A.P., Jones W., Lemon T.* Synthesis and biological activities of unsaturated keto-hexopyranosyl nucleosides of pyrimidines // *Nucleos. Nucleot. Nucleic Acids*. – 1992. – Vol.11. – № 5. – P.1009-1038.
42. *Kobayashi Yo., Kumadaki I., Yamamoto K.* Simple synthesis of trifluoromethylated pyrimidine nucleosides // *J. Soc. Chem. Soc. Comm.* – 1977. – Vol.15. – P.536-537.
43. *Trifluoromethylation of pyrimidine- and purine-nucleosides with trifluoromethyl-copper complex* / Kobayashi Yo., Yamamoto K., Asai T., Nakano M., Kumadaki I. // *J. Chem. Soc. Perkin Transaction I*. – 1980. – Vol.12. – P.2755-2761.
44. *McClinton M., McClinton D.* Trifluoromethylations and related reactions in organic chemistry // *Tetrahedron*. – 1992. – Vol.48. – № 32. – P.6555-6666.
45. *Synthesis and some biological properties of 5-monofluoromethyl, 5-difluoromethyl, and 5-trifluoromethyl derivatives of 2'-deoxyuridine and 2'-deoxyuridine-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosyluracil* / Matulic-Adamic Ja., Takahashi K., Chou T.-Ch., Gadler H. et al. // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol.31. – P.1642-1647.
46. *Lin T.-Sh., Gao Yo.-S.* Synthesis and biological activity of 5-(trifluoromethyl)- and 5-(pentafluoroethyl)pyrimidine nucleoside analogues // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol.26. – P.598-601.
47. *Cech D., Wohlfeil R., Etzold G.* A facile synthesis of 5-(perfluoroalkyl)-pyrimidines // *Nucleic Acids Research*. – 1975. – Vol.2. – № 11. – P.598-601.
48. *Cech D., Herrman G., Staske R.* Synthesis and biochemical activity of perfluoroalkylated derivatives of 5'-deoxy-5'-fluoro-, and 2',5'-dideoxy-5'-fluorouridine // *J. Prakt. Chem.* – 1979. – Vol.321. – № 3. – P.488-494.
49. *Matulic-Adamic Ja., Wantanabe K.A.* Novel and practical synthesis of 6-monofluoro- and 5-difluorothymidine (F-TDR and F₂-TDR) // *Chem. Pharm. Bull.* – 1988. – Vol.36. – № 4. – P.1554-1557.
50. *Tanabe Yo., Matsuo N., Ohno N.* Direct perfluoroalkylation including trifluoromethylation of aromatics with perfluoro carboxylic acids mediated by xenon difluoride // *J. Org. Chem.* – 1988. – Vol.53. – P.4582-4585.
51. *Kumar V., Malhorta S.V.* Synthesis of nucleoside-based antiviral drugs in ionic liquids // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol.18. – P.5640-5642.
52. *Nowak I., Robins M.J.* Trifluoromethylation of alkenyl bromides and iodides (including 5-iodouracils) with (CF₃)₂Hg and Cu ('Trifluoromethylcopper') // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol.72. – P.2678-2681.

Надійшла до редакції 12.12.2012