



УДК 577.113.6

АЛКИНИЛИРОВАННЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ И ИХ АНАЛОГИ\*  
I. МЕТОДЫ СИНТЕЗА© 1997 г. В. А. Коршун<sup>#</sup>, Е. В. Манасова, Ю. А. БерлинИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117871, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 21.01.97 г.

Рассмотрены методы синтеза и систематизированы сведения о получении алкинилированных нуклеозидов и их аналогов – группы соединений, лежащих в основе перспективных антисмысловых ингибиторов экспрессии генов.

*Ключевые слова:* алкинилированные нуклеозиды, алкинилированные аналоги нуклеозидов.

Интерес к химии модифицированных нуклеозидов продолжает расти. В первую очередь это связано с поиском новых противовирусных и противоопухолевых препаратов. Поскольку химический синтез нуклеиновых кислот разработан превосходно, в настоящее время возможно получение широкого круга олиго- и полинуклеотидов, содержащих модифицированные нуклеозиды в заданных положениях. Такие модифицированные полимеры полезны для изучения структуры и функции нуклеиновых кислот, межнуклеотидных и нуклеиново-белковых взаимодействий, а также представляют интерес в качестве возможных терапевтических препаратов.

Число публикаций в области химии и применения модифицированных нуклеозидов стремительно возрастает. Множество исследований проводится в лабораториях химических и фармацевтических компаний, поскольку получаемые результаты довольно быстро могут привести к разработке различных коммерческих продуктов: фармацевтических препаратов, реактивов для биохимии, молекулярной биологии и медицинской диагностики, высокотехнологичного научного оборудования (например, система для автоматизированного секвенирования ДНК) и т.д. Ре-

зультаты исследований в этой области публикуются в десятках научных журналов, а также в патентах многих стран. Поэтому систематизация и критическое сопоставление результатов, полученных различными исследователями, весьма актуальны.

В данном обзоре обобщены сведения о методах синтеза алкинилированных нуклеозидов и их аналогов и приведена сводка описанных веществ этой группы, представители которой лежат в основе перспективных антисмысловых ингибиторов экспрессии генов.

В 1996 г. химии алкинилированных нуклеозидов исполнилось 20 лет – первое сообщение о синтезе представителя этого класса, 5-этинил-2'-дезоксигуанидина, было опубликовано в 1976 г. [1]. Исходным веществом служил ранее описанный 5-формилурацил (I). Реакцией Виттига он был превращен в дибромалкен (II), дезоксирибозилирование которого силильным методом привело к соответствующему нуклеозиду в виде смеси β- и α-аномеров (~3 : 1); после хроматографии на силикагеле β-аномер (III) был выделен с умеренным выходом (схема 1).

После удаления О-защитных *n*-толуильных групп полученный нуклеозид (V) защищали исчерпывающим силилированием и затем дебромировали действием PhLi в THF при –50 и затем при 0°C. После мягкого кислотного десилилирования с низким выходом был выделен целевой нуклеозид (VI) [1] (табл. 1, № 1). В этой же работе был описан синтез 5-этилиурацила (IV) силилированием дибромалкена (II) с последующей обработкой PhLi в THF и гидролизом [1].

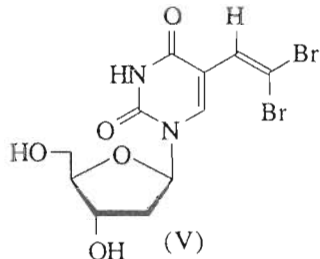
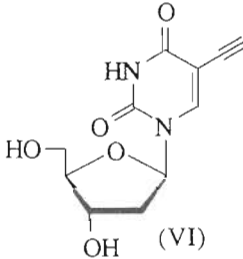
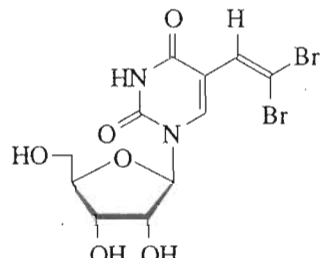
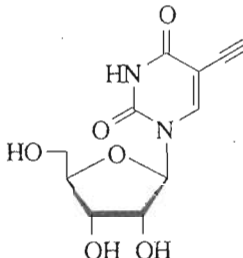
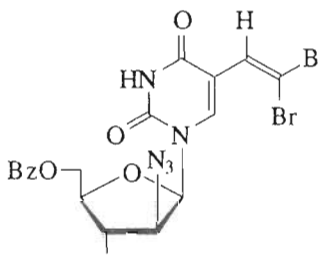
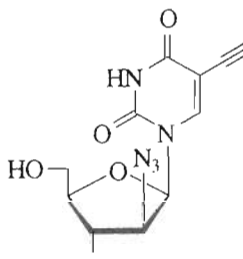
Другой группе исследователей после нескольких безуспешных попыток [2] также удалось синтезировать 5-этилиурацил (IV) [3] (схема 2). Исходный 5-ацетилаурацил (VII) обработкой POCl<sub>3</sub>

\*Здесь и далее для краткости термином “алкинилированные нуклеозиды и их аналоги” обозначены соединения, имеющие 1-алкин-1-ильные заместители при С-атомах гетероциклических оснований нуклеозидов, их аналогов и производных.

Сокращения: Bom – бензилоксиметил, Vz(Cl) – 4-хлорбензоил, DCE – 1,2-дихлорэтан, DMT – диметокситриил (4,4'-диметокситрифенилметил), Fc – ферроценил, Fmoc – 9-флуоренилметоксикарбонил, HMDS – гексаметилдисилазан, Mom – метоксиметил, Piv – пивалоил, Px – пиксил (9-фенилксантен-9-ил), Thr – тетрагидропиран-2-ил, Tf – трифлил (трифторметансульфонил), Tol – *n*-толуил (4-метилбензоил), к. т. – комнатная температура.

<sup>#</sup>Автор для переписки (e-mail: vakor@ibch.siobc.ras.ru).

Таблица 1. Синтез этинилированных нуклеозидов с использованием метода Кори-Фукса [4]

№	Исходный нуклеозид	Реагенты	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %	Литература
1		1. HMDS/Me <sub>3</sub> SiCl 2. PhLi 3. AcOH/MeOH	1 ч при -50°C, затем 45 мин при 0°C в THF		19	1, 6 (схема 1)
2		PhLi	-		-	6
3		1. PhLi (8.4 экв.) 2. MeOH	2 ч при -78°C, затем 2 ч при 0°C в THF		39*	7

\* Приведена методика синтеза.

переводили в 5-(1-хлорвинил)-2,4-дихлорпиримидин (VIII), который при действии NaOEt в этаноле дал смесь алкинильных производных (IX) и (X) в соотношении ~1 : 2.2. Гидролиз этой смеси 2 M HCl вернул гетероциклу его исходную структуру, но сопровождался присоединением хлороводорода по тройной связи с образованием 5-(1-хлорвинил)урацила (XI). Отщепление HCl от этого вещества действием NaOEt с высоким выходом привело к целевому алкину (IV). Авторы обнаружили, что это соединение может быть также получено непосредственно из алкена (VIII) при щелочном гидролизе/дегидрохлорировании [3].

В работах [1] и [3] отмечается, что не удается провести превращение дибромалкена (II) в алкин (IV) действием BuLi, который использовался в общем методе синтеза терминальных алкинов из альдегидов через дибромалкены, разработанном Кори и Фуксом [4].

Оказалось, что алкинилированные пиримидиноны могут быть гликозилированы обычным образом. В 1977 г. появилось сообщение о синтезе таким путем 5-этинилцитидина (XVI) [5] (схема 3).

Соединение (VIII) при обработке NH<sub>3</sub> дало смесь продуктов (XII) и (XIII), последний из которых действием щелочи был превращен в 5-этинилцитозин (XIV). Гликозилирование основания (XIV) с высоким выходом привело к 2',3',5'-три-О-защитенному нуклеозиду (XV), из которого в результате дебензоилирования метилатом натрия был получен целевой 5-этинилцитидин (XVI) [5].

Таким образом, сначала были разработаны два подхода к синтезу алкинилированных нуклеозидов. В первом из них тройная связь создается из двойной в составе готового нуклеозида по методу Кори-Фукса (например, превращение алкена (V) в алкин (VI); схема 1). В табл. 1 приведены имеющиеся данные о превращениях алкинильных производных нуклеозидов в алкинильные. Как видно из примера 3, О-защитные ацильные группы в процессе реакции отщепляются (поэтому необходим большой избыток PhLi), тогда как алифатическая азидогруппа в этих условиях устойчива. Этим методом получали только 5-этинилные производные урацильных нуклеозидов.

**Таблица 2.** Синтез алкинированных нуклеозидов гликозидированием алкинированных гетероциклических оснований

№	Алкинированный гетероцикл и силилирующие реагенты	Углеводное производное	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %	Литература
1	2	3	4	5	6	7
1a			SnCl <sub>4</sub> в DCE		75*	
1b			HgBr <sub>2</sub> в DCE		26*	8
						25*
1c			HgBr <sub>2</sub> / HgO		40 <sup>2</sup> *	6
1d			Me <sub>3</sub> SiOTf в MeCN		-	9

Таблица 2. (Продолжение)

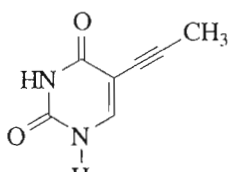
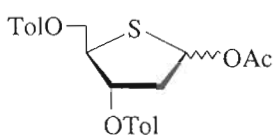
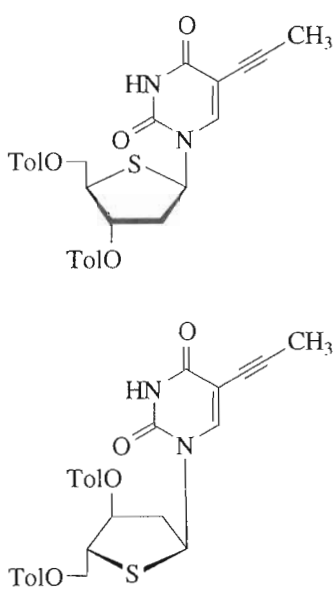
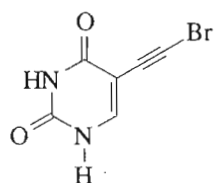
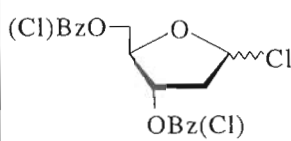
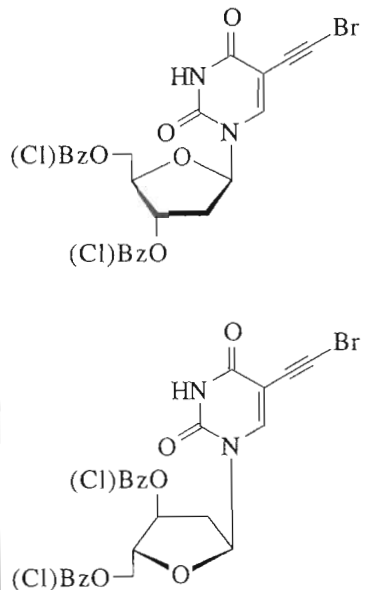
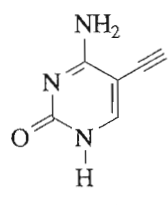
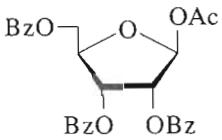
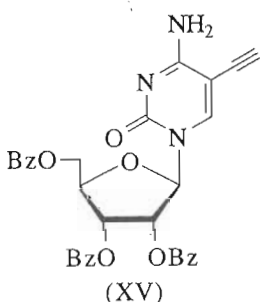
1	2	3	4	5	6	7
2	 <p>HMDS/Me<sub>3</sub>SiCl/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></p>		Me <sub>3</sub> SiOTf в MeCN		80 <sup>*,3*</sup>	9
3	 <p>HMDS/Me<sub>3</sub>SiCl</p>		HgBr <sub>2</sub> в DCE		35 <sup>*</sup>  32 <sup>*</sup>	10
4a	 <p>(XIV) HMDS/Me<sub>3</sub>SiCl</p>		SnCl <sub>4</sub> в DCE	 <p>(XV)</p>	<90	5, 8 <sup>*</sup> (схе- ма 3)

Таблица 2. (Продолжение)

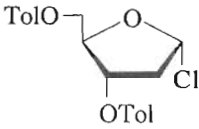
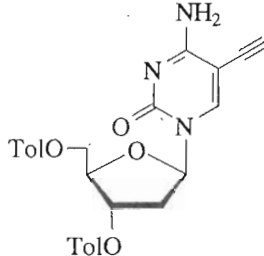
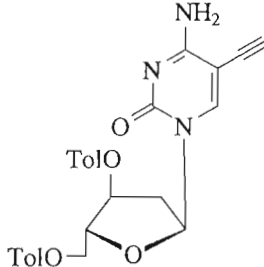
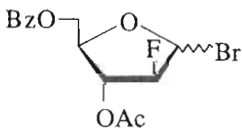
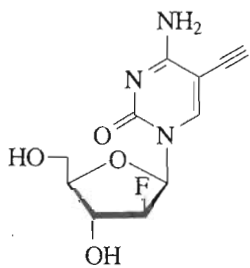
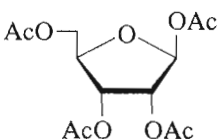
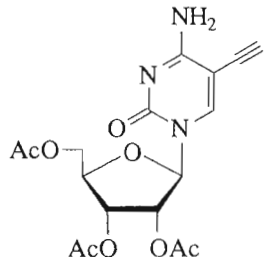
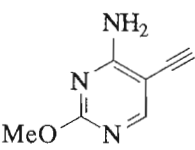
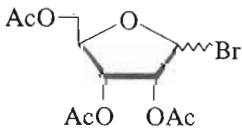
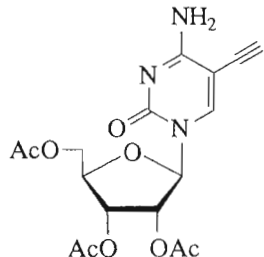
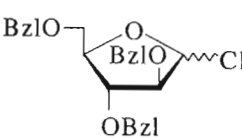
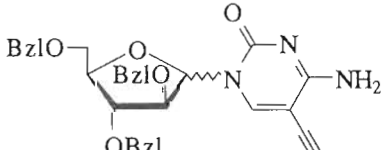
1	2	3	4	5	6	7
4b			SnCl <sub>4</sub> в DCE		25*	8
					29*	
4c			HgBr <sub>2</sub> в DCE, затем K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> в MeOH		57*	7
5a			SnCl <sub>4</sub> в DCE		10	11
5b	 HMDS/Me <sub>3</sub> SiCl				45*	
5c			HgBr <sub>2</sub> в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		52*	

Таблица 2. (Продолжение)

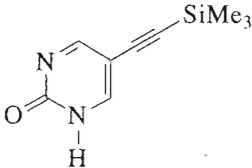
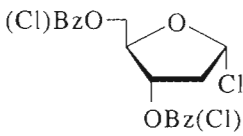
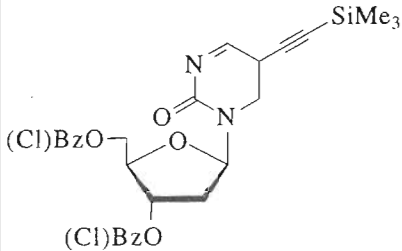
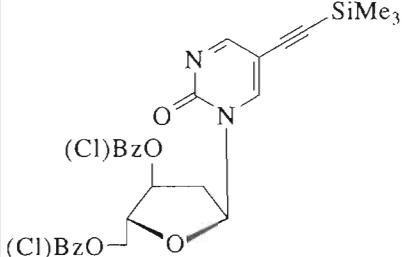
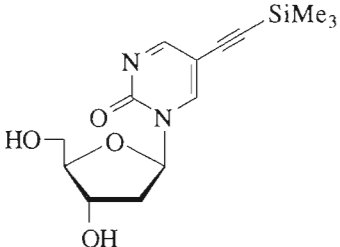

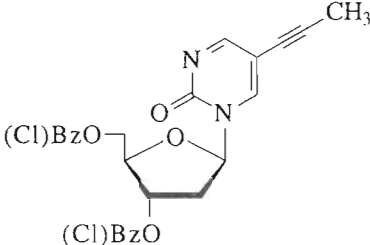
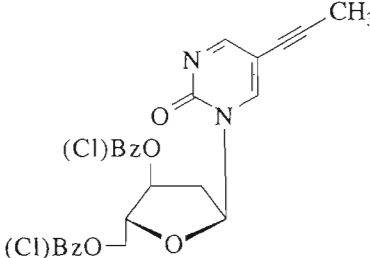
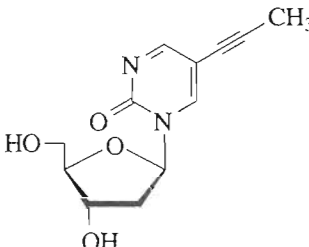
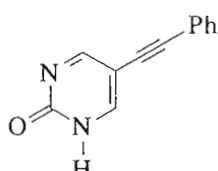
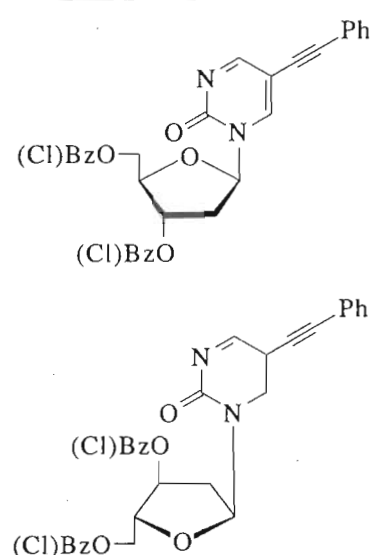
1	2	3	4	5	6	7
6	 <p>HMDS/Me<sub>3</sub>SiCl</p>		SnCl <sub>4</sub> в DCE	 	12* 14.2 <sup>4*</sup>	12
			SnCl <sub>4</sub> в DCE, затем NH <sub>3</sub> /MeOH		55.9*.5*	13, 14
7	 <p>Me<sub>3</sub>SiCl/NaI</p>		Me <sub>3</sub> SiOTf в DCE/MeCN	 	- 25.7 <sup>4*</sup>	12-14
			Me <sub>3</sub> SiOTf в DCE/MeCN, затем NH <sub>3</sub> /MeOH		57.7*.5*	13, 14

Таблица 2. (Окончание)

1	2	3	4	5	6	7
8	 HMDS/Me <sub>3</sub> SiCl		SnCl <sub>4</sub> в DCE		25*	12

\* Приведена методика синтеза.

2\* Заместители R не указаны.

3\* Смесь β- и α-аномеров состава 1 : 1.47.

4\* Дезацилирование не проводилось.

5\* Выход реакции дезацилирования.

Второй подход включает в себя синтез алкинированного гетероциклического основания и его гликозилирование (см. табл. 2).

В табл. 2 представлены данные о гликозилировании алкинированных гетероциклических ос-

нований, триметилсилильные производные которых могут быть выделены или же приготовлены *in situ*. Незащищенная терминальная ацетиленовая группа выдерживает различные условия гликозилирования (№ 1, 4, 5 в табл. 2). Выходы нуклеозидов колеблются в широких пределах; препара-

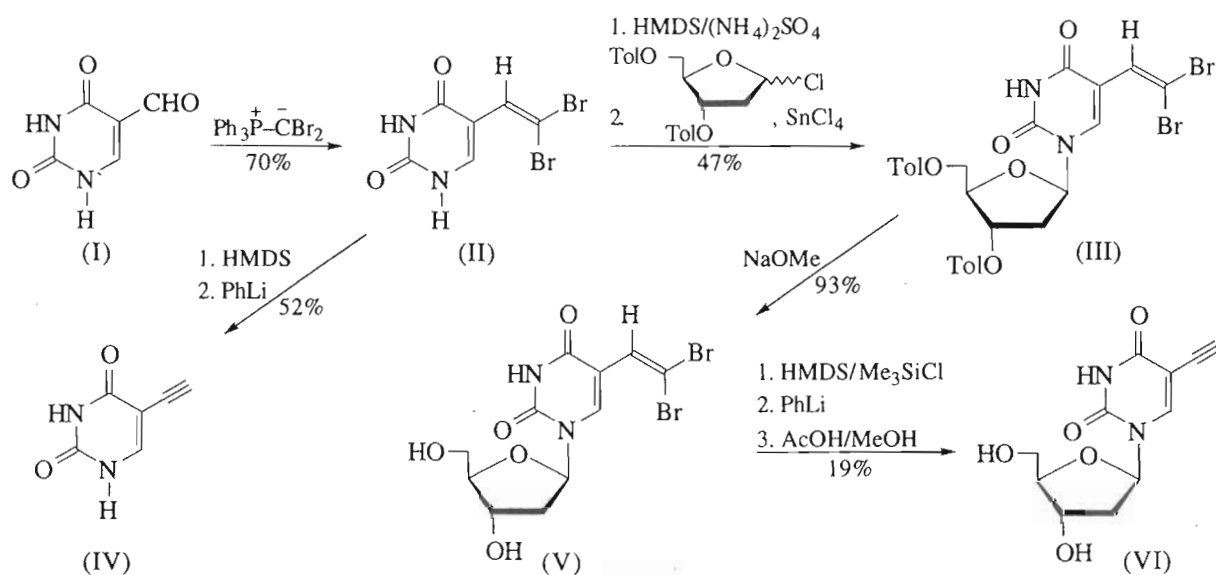


Схема 1.

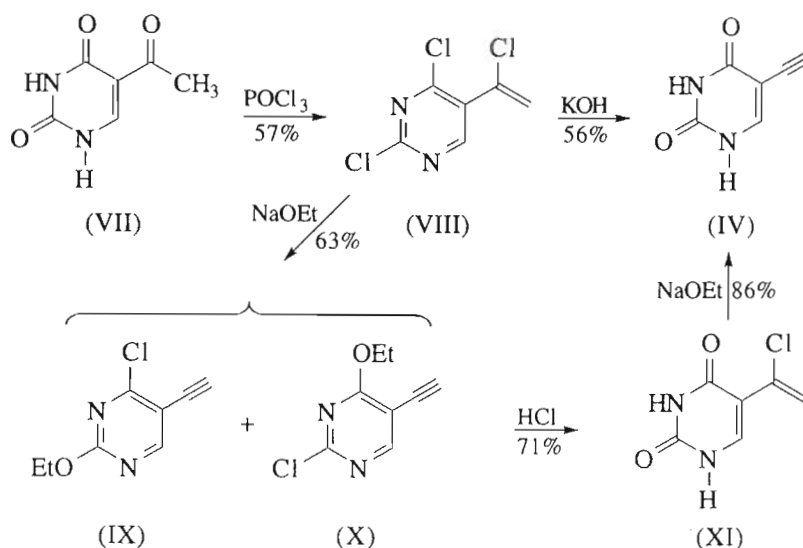


Схема 2.

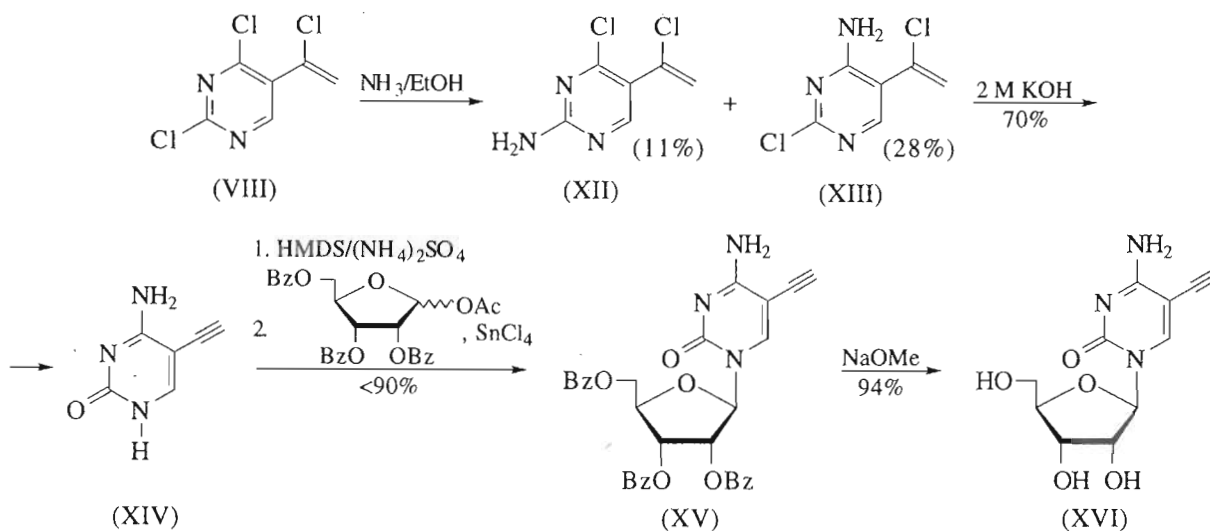


Схема 3.

тивное выделение целевого  $\beta$ -аномера нередко представляет собой трудноразрешимую задачу. В реакциях гликозилирования (табл. 2) использовались производные урацила (№ 1–3), цитозина (№ 4, 5) и пиримидин-2-она (№ 6–8); сведений о гликозилировании алкинилированных пуринов обнаружено не было. Гидроксилы углеводного остатка обычно защищают ацильными группами (Ac, Bz, Bz(Cl), Tol), и лишь однажды (№ 5с) был использован бензильный остаток. В качестве сахарного фрагмента нашли применение производные *D*-рибозы (№ 1а, 4а, 5а, б), 2-дезоксид-*D*-рибозы (№ 1б, с, 3, 4б, 6–8), 4-тио-2-дезоксид-*D*-рибозы (№ 2), *D*-арабинозы (№ 5с) и 2-фтор-2-дезоксид-*D*-арабинозы (№ 4с). В одном случае в реакции гли-

козилирования был успешно использован бромалкин (№ 3).

Недостатками обоих подходов являются многостадийность и низкие выходы конечного продукта. Первый подход быстро утратил свое значение, а гликозилирование алкинилированных оснований стало активно применяться после разработки удобных методов синтеза соединений типа (IV) и (XIV). Однако в настоящее время чаще всего используется третий подход – прямое алкинилирование производных нуклеозидов (см. ниже).

Химия модифицированных нуклеозидов многим обязана развитию синтетических методов органической химии. Так, в первой половине



60-х годов Кастро и Стивенс разработали метод замещения галогена в арилиодидах алкин-1-ильным остатком в результате реакции с медной солью соответствующего ацетилена  $\text{CuC}\equiv\text{CR}$  [15, 16], однако из-за довольно жестких условий (нагревание при 110–125°C в течение нескольких часов) этот метод даже не пытались использовать для синтеза алкинированных нуклеозидов и нуклеиновых оснований. В конце 60-х годов было открыто катализируемое соединениями палладия сочетание арил- или винилгалогенидов (и других производных) с алкенами (реакция Хека), представляющее собой эффективный способ образования С–С-связи (см. обзоры [17–21]). В 1975 г. две группы исследователей (в том числе группа Хека) показали, что арилгалогениды  $\text{ArX}$  в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  [22],  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  или  $\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_4$  [23] и основания способны реагировать с терминальными алкинами  $\text{RC}\equiv\text{CH}$  с образованием  $\text{ArC}\equiv\text{CR}$  в гораздо более мягких условиях, чем по Стивенсу–Кастро. В том же году японские авторы сообщили, что эта реакция может протекать даже при комнатной температуре, если в качестве катализатора реакционная смесь содержит не только соединение палладия ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ), но и  $\text{CuI}$ , а в качестве растворителя и основания – диэтиламин [24]. Эта модификация реакции Хека оказалась настолько удачной и получила такое широкое распространение, что иногда этот метод называют реакцией Соногаширы [25] (схема 4).

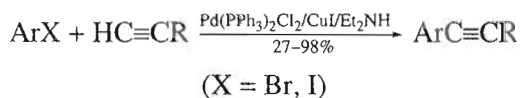


Схема 4.

Дальнейшее изучение этой реакции показало, что среди арилгалогенидов наиболее активны иодиды, тогда как реакция с бромидами иногда требует повышенной температуры, а хлориды реагируют с трудом или вообще не реагируют. Впоследствии было описано применение этого метода для алкинирования галогенированных азотистых гетероциклов – пиримидинов [26–28], пиразинонов [29], хинолинов и изохинолинов [30].

Если в качестве алкина взят ацетилен, то даже при большом его избытке основным продуктом реакции является соответствующий толан  $\text{ArC}\equiv\text{CAr}$  [24]. Поэтому для синтеза этиниларенов был разработан вариант метода с использованием монозащищенного ацетилена. В этом качестве особенно удобен триметилсилилацетилен – его легко дозировать, поскольку он жидкий, и, кроме того, триметилсилильная группа может быть удалена в мягких условиях [31, 32] (схема 5).

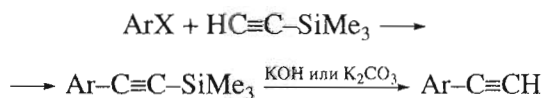


Схема 5.

Если на схеме 5  $\text{Ar}$  – остаток нуклеозида, требующий мягких условий десилилирования, то для этого удобно использовать такой селективный реагент, как  $\text{Bu}_4\text{NF}$  в  $\text{THF}$ .

Реакция Хека–Соногаширы в различных модификациях была использована для синтеза алкинированных нуклеиновых оснований (табл. 3) и нуклеозидов (табл. 4). В табл. 3 приведены те примеры алкинирования азотистых гетероциклов, где продукт реакции далее был использован для гликозилирования или же мог быть использован после N-деблокирования. Из табл. 3 видно также, что алкинирование азотистых гетероциклов возможно и по Стивенсу–Кастро (№ 8а), однако более мягкие условия реакции Соногаширы использовать гораздо удобнее. В случае производных урацила сочетание может осложниться последующей циклизацией (№ 2b; эта побочная реакция будет рассмотрена ниже).

Для нуклеозидов различные условия С-алкинирования (преимущественно, но не исключительно в условиях реакции Соногаширы) исследованы более подробно (см. табл. 4).

Интересно, что Бергстром, впервые применивший для синтеза 5-алкинированных пиримидиновых нуклеозидов (см. обзоры [40, 110]) сочетание по Хеку 5-хлормеркуриуридина [111] или 5-иодуридина [41] с алкенами в присутствии  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , потерпел неудачу при попытке ввести в реакцию алкины (№ 1 и 2а в табл. 4) [41].

Через полтора года Пиша с сотр. [43] удалось с низким выходом синтезировать первый алкинированный пуриновый нуклеотид (№ 3 в табл. 4).

Вскоре Робинс и Барр [44] показали, что взаимодействие 5-иод-3',5'-ди-О-толуил-2'-дезоксисуридина или 5-иод-2',3',5'-три-О-толуилуридина с алкинами в условиях реакции Соногаширы (в присутствии  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  и  $\text{CuI}$  в  $\text{Et}_3\text{N}$ ) позволяет получить соответствующие алкинированные продукты с высокими выходами (№ 4 и 5а–d, f–m в табл. 4). Впоследствии авторы изложили свои результаты в подробной статье [45] (см. 5а–d, f–m и ба, b в табл. 4).

Сразу после предварительного сообщения Робинса и Барра появилась статья Пиша [51] о новом методе синтеза 5-алкинированных 2'-дезоксисуридинов сочетанием силилированного 5-иод-2'-дезоксисуридина с хлорцинковыми производными терминальных алкинов в присутствии палладиевого ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  или  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ ) или никелевого ( $\text{Ni}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)\text{Cl}_2$ ) катализаторов (№ 7а–j в табл. 4). Выходы алкинов при этом невелики (10–35%), а методика значительно сложнее, чем примененная Робинсом и Барром. В сообщении [52] продукты реакции охарактеризованы намного полнее.

В 80-е годы появилось несколько публикаций по синтезу алкинированных нуклеозидов. Как

Таблица 3. Синтез алкинированных нуклеиновых оснований и других азотистых гетероциклов сочетанием галогенпроизводных с алкинами

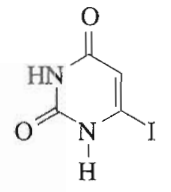
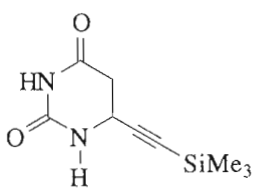
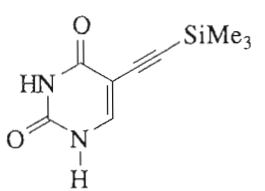
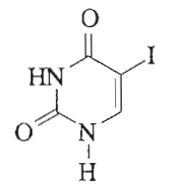
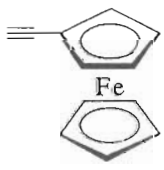
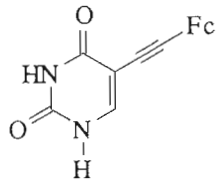
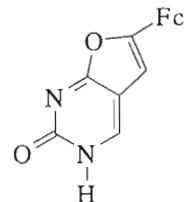
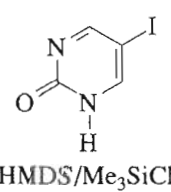
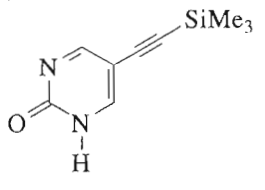
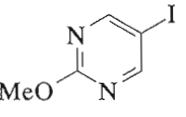
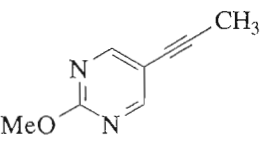
№	Нуклеиновое основание (азотистый гетероцикл)	Алкин*	Условия реакции*: катализатор, основание и т.д.	Продукт реакции	Выход, %	Литература
1	2	3	4	5	6	7
1	 HMDS/Me <sub>3</sub> SiCl	$\equiv\text{SiMe}_3$ (2.75)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  ночь при к. т. в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		65 <sup>2*</sup>	33
2a		» (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.007) CuI (0.025)  3 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, Ar		79 <sup>2*</sup>	34
2b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N MeOH/H <sub>2</sub> O	  	—	35
3a	 HMDS/Me <sub>3</sub> SiCl	$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01) CuI (0.025)  72 ч при к. т. в Et <sub>3</sub> N		76.6 <sup>2*</sup>	13, 14
3b		$\equiv\text{CH}_3$	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.011) CuI (0.029)  24 ч в Et <sub>3</sub> N		76.7 <sup>2*</sup>	

Таблица 3. (Продолжение)

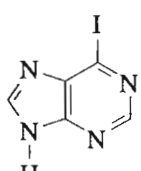
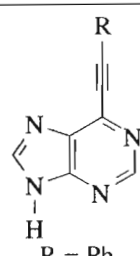
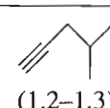
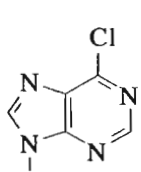
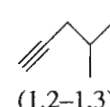
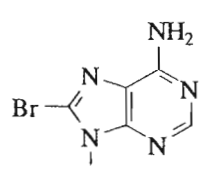
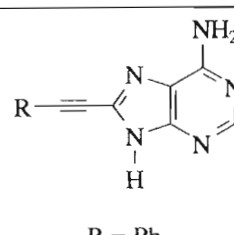
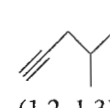
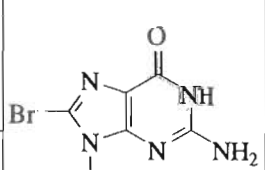
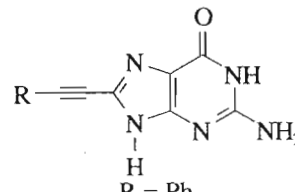
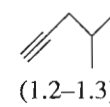
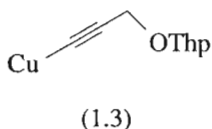
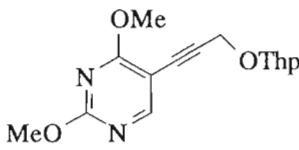
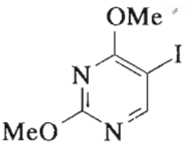
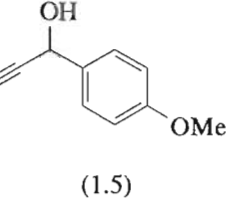
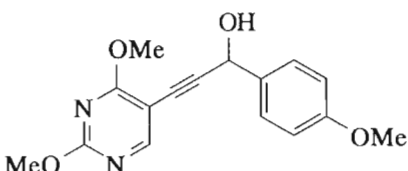
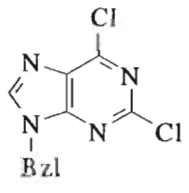
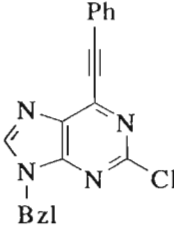
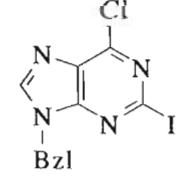
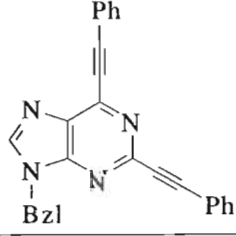
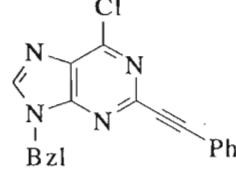
1	2	3	4	5	6	7
4a		$\equiv\text{Ph}$ (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  18 ч при 90°C в MeCN, N <sub>2</sub>	 R = Ph	79 <sup>3*</sup>	
4b		 (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	64 <sup>3*</sup>	
5a			48 ч при 90°C в MeCN, N <sub>2</sub>	R = Ph	58 <sup>3*</sup>	
5b		$\equiv\text{Ph}$ (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  1.5 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	»	65 <sup>3*</sup>	
5c		 (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  2 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	35 <sup>3*</sup>	
6a		$\equiv\text{Ph}$ (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  2.5 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	 R = Ph	40 <sup>3*</sup>	36
6b		 (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  4 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	11 <sup>3*</sup>	
7a		$\equiv\text{Ph}$ (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  24 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	 R = Ph	35 <sup>3*</sup>	
7b		 (1.2–1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  4 ч при 90°C в DMSO, N <sub>2</sub>	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Следы	

Таблица 3. (Окончание)

1	2	3	4	5	6	7
8a		 (1.3)	Pu, кипячение 2.5 ч, N <sub>2</sub>		86.6 <sup>2*</sup>	37
8b		 (1.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.01) CuI (0.03) 6 ч при 55–60°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		99 <sup>2*</sup>	38
8c		» (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.05) NaHCO <sub>3</sub> (1.3) 1 ч при 30°C, затем 8 ч при 50°C в MeCN		19 <sup>2*</sup>	
9a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) 24 ч при 60°C в DMF, N <sub>2</sub>		68 <sup>2*</sup>	39
9b		Bu <sub>3</sub> Sn—C≡C—Ph (1.2)	Pd(PR <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>4*</sup> (0.025) 2 ч при 65°C в DMF, N <sub>2</sub>		—	
			Pd(PR <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> <sup>4*</sup> (0.025) 2 ч при 40°C в DMF, N <sub>2</sub>		79 <sup>3*</sup>	

\* Количество алкина, катализаторов и оснвания, если эти данные имеются в литературном источнике, приведено в эквивалентах в расчете на азотистый гетероцикл.

<sup>2\*</sup> Приведена методика синтеза.

<sup>3\*</sup> Приведена общая методика.

<sup>4\*</sup> R = 2-фурил.

правило, исследователи использовали метод Соногаширы в модификации Робинса и Барра. Так, Кояма и др. [36] применили в качестве соразвителей MeCN или DMSO, что позволило при повышенной температуре (90°C) получить с отличными выходами алкинильные производные пуриновых

нуклеозидов, используя в качестве субстратов бром- и даже хлорпроизводные (табл. 4, № 8, 9a, b, 10a, b, 11a, b, 12a, b). Преимущество DMSO состоит в том, что в силу его высокой растворяющей способности в реакцию можно вводить нуклеозиды с незащищенными гидроксильными группами;

Таблица 4. Синтез алкинированных нуклеозидов сочетанием нуклеозидных производных с алкинами

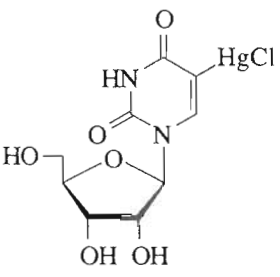
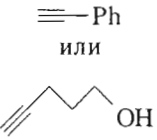
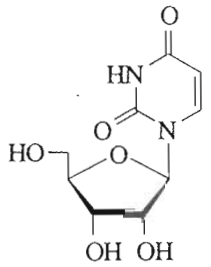
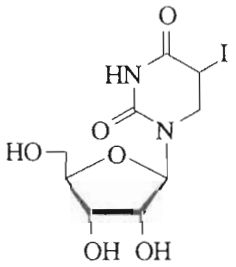
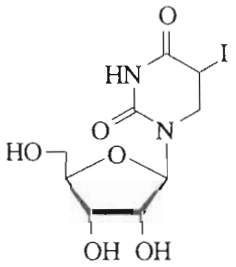

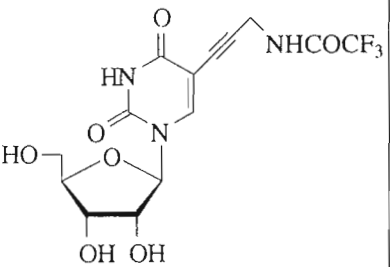
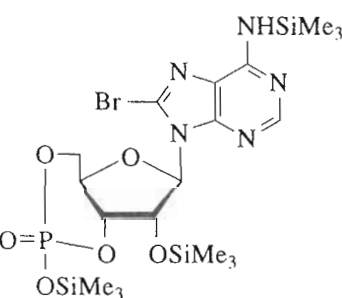
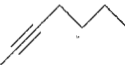
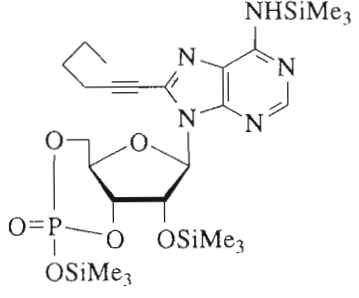
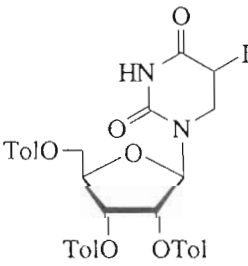
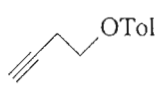
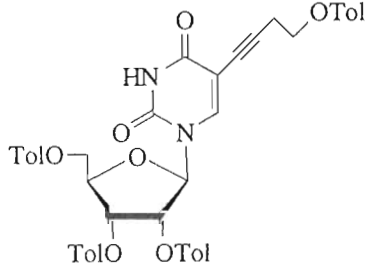
№	Нуклеозид	Алкин*	Условия реакции*: катализатор, основание и т. д.	Продукт реакции	Выход, %	Литература
1	2	3	4	5	6	7
1		$\equiv$ -Ph или 	“По методу Хека”; ср. [40]	 единственный идентифицируемый продукт	-	41
2a			Pd(OAc) <sub>2</sub> PPh <sub>3</sub> Et <sub>3</sub> N	Сложная смесь продуктов	-	
2b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.025) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (2) 24 ч при к. т. в DMF		80 <sup>2*</sup>	42
3		IMg  (1-3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) кипячение 5 ч в THF, N <sub>2</sub> , затем H <sub>2</sub> O		20 <sup>2*</sup>	43
4			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		92	44

Таблица 4. (Продолжение)

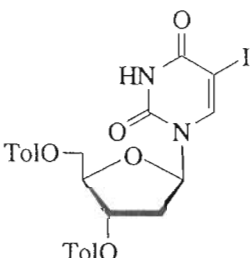

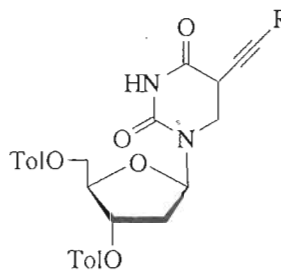


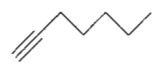
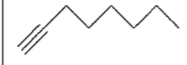

1	2	3	4	5	6	7
5a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI  10 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	 R = Et	91	
		»	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  4 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		91 <sup>2*</sup>	45
		(2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  2–6 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		85 <sup>2*</sup>	46
5b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  3 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85	44, 45 <sup>2*</sup>
		(2)				
5c			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  4 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	90 <sup>3*</sup>	45
		» (2)			»	89
5d			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  3 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	77	44, 45 <sup>2*</sup>
5e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  12 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	—	47
		(2)				
5f				R = -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	89	44
		» (2)			»	91 <sup>2*</sup>

Таблица 4. (Продолжение)

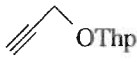
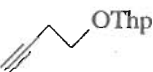
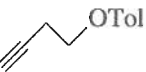
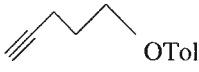
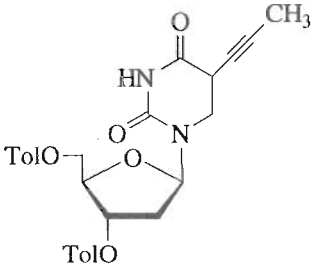
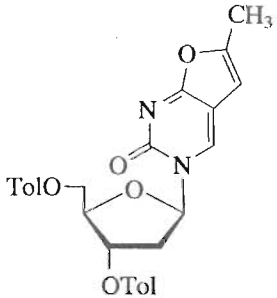
1	2	3	4	5	6	7
5g		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 18 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -SiMe <sub>3</sub>	85	44, 45 <sup>2*</sup>
5h		$\equiv\text{-Ph}$ (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 1 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = Ph	91	
5i		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 2 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -CH <sub>2</sub> OThp	72	
5j		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 5 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OThp	85	
5k		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 2.5 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OTol	85	
5m		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 4 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OTol	87	
5n		$\equiv\text{-CH}_3$ (~20)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 2-6 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>	 	90 <sup>2*</sup>  ~2	46

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
5p					87 <sup>2*</sup>	46
5q			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) Et <sub>3</sub> N (5) 90 ч при к. т. в EtOAc		84 <sup>3*</sup>	48
5r			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.12) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.1) 5 ч при 50°C в DMF, N <sub>2</sub>		92 <sup>3*</sup>	
5s					93 <sup>2*</sup>	
5t					88 <sup>2*</sup>	38
5u					83 <sup>2*</sup>	
5v			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.12) CuI (0.2) NaHCO <sub>3</sub> (2.55) 8 ч при 50°C в DMF, N <sub>2</sub>		17.8 <sup>3*</sup>	
5w					20 <sup>2*</sup>	



Таблица 4. (Продолжение)

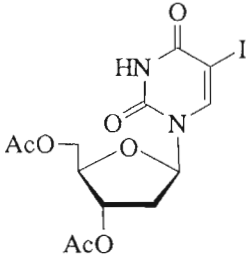
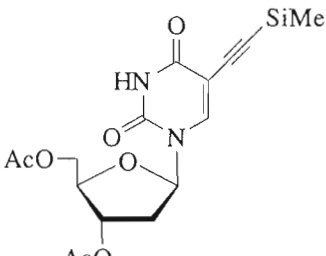
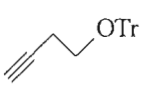
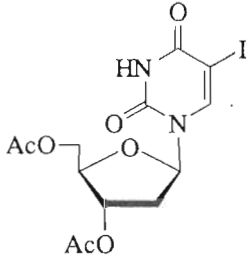
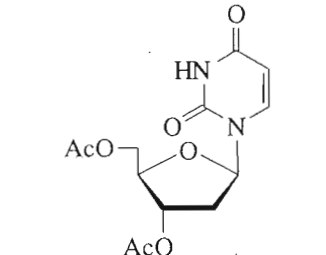
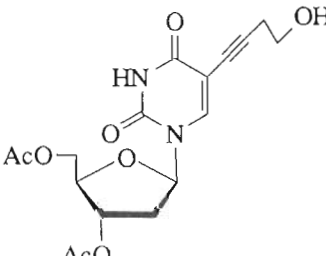
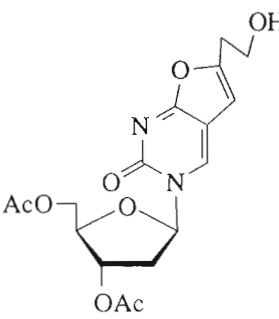
1	2	3	4	5	6	7
6a		$\equiv\text{SiMe}_3$  (2)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.02) $\text{CuI}$ (0.08)  3 ч при 50°C в $\text{Et}_3\text{N}$ , $\text{N}_2$		80 <sup>3*</sup>	45
6b		  (2)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.02) $\text{CuI}$ (0.04)  2.5 ч при 50°C в $\text{Et}_3\text{N}$ , $\text{N}_2$ , затем 85% водн. $\text{AcOH}$ 1.5 ч при 50°C	      	7  11  61 <sup>3*</sup>  9	

Таблица 4. (Продолжение)

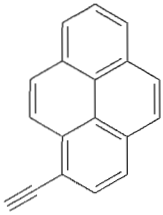
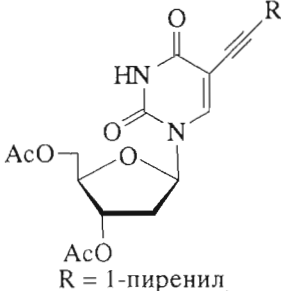
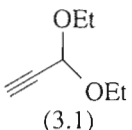
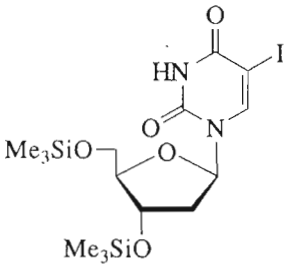
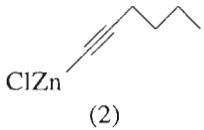
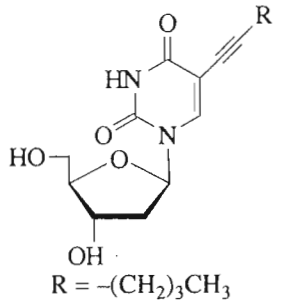
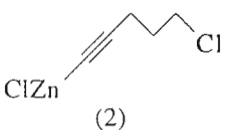
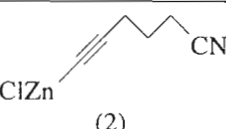
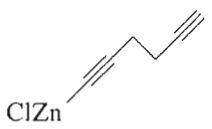
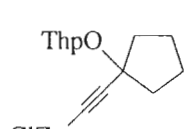
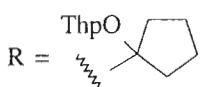
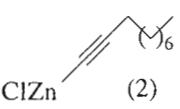
1	2	3	4	5	6	7
6c		 (1.1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (2) 2 ч при 60°C в DMF	 AcO AcO R = 1-пиренил	83 <sup>3*</sup>	49
6d		 (3.1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.002) CuI (0.007) 2 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N	R = -CH(OEt) <sub>2</sub>	91 <sup>3*</sup>	50
7a		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) 24 ч при 0°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	 HO OH R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	30 <sup>2*</sup>	
7b		ClZn≡Ph (2)		R = Ph	35 <sup>2*</sup>	
7c		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при -45°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	30 <sup>2*</sup>	51, 52
7d		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при -78°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	10 <sup>2*</sup>	
7e		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при 0°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C≡CH	12 <sup>2*</sup>	
7f		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при -45°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	R = 	35 <sup>2*</sup>	
7g		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 48 ч при 0°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	10 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

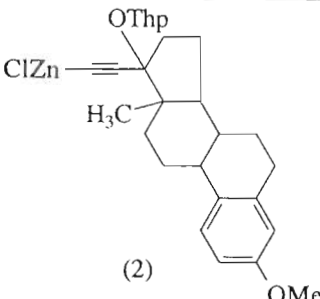
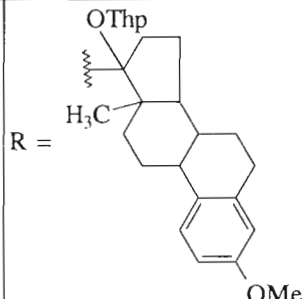
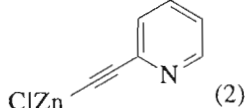
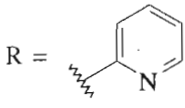
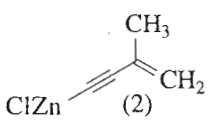
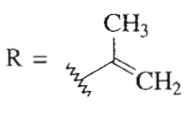
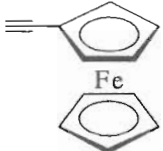
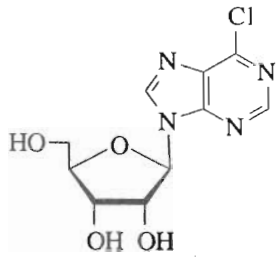

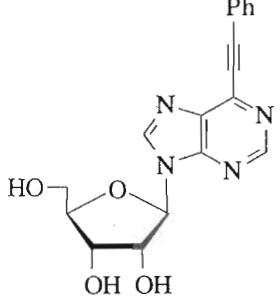
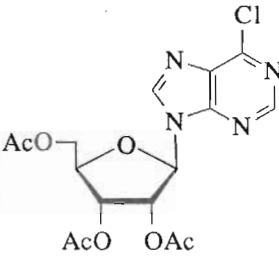
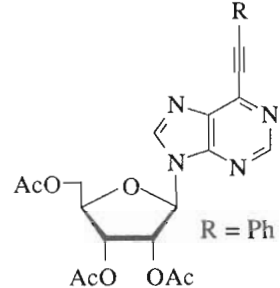
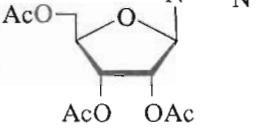
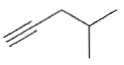
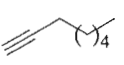
1	2	3	4	5	6	7
7h		 <p>(2)</p>	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при -45°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	 <p>R =</p>	182*	
7i		 <p>(2)</p>	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) 24 ч при -78°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	 <p>R =</p>	172*	
7j		 <p>(2)</p>	Ni(Ph <sub>2</sub> PCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> PPh <sub>2</sub> )Cl <sub>2</sub> (0.1) 48 ч при -45°C в THF, затем H <sub>2</sub> O-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1	 <p>R =</p>	102*	
7k		 <p>(2)</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N	R = Fc	-	35
8		 <p>(1.2-1.3)</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  2.5 ч при 90°C в DMSO		672*	36
9a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6)  16 ч при 90°C в MeCN	 <p>R = Ph</p>	802*	
9b		 <p>(1.2-1.3)</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 2 ч при 90°C в DMSO	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	862*	
9c		 <p>(1.4)</p>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) Et <sub>3</sub> N 3 ч при 70°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	572*	53

Таблица 4. (Продолжение)

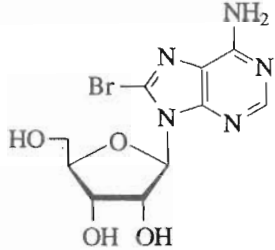
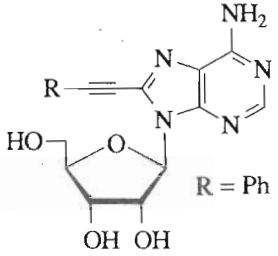
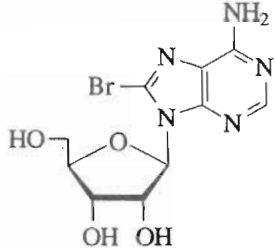
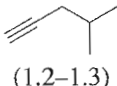
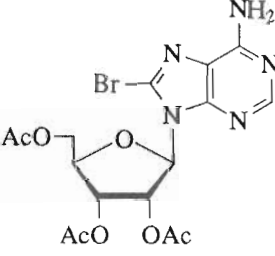
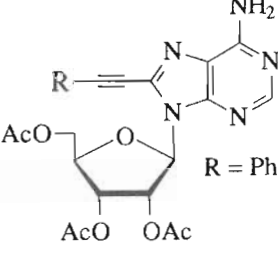
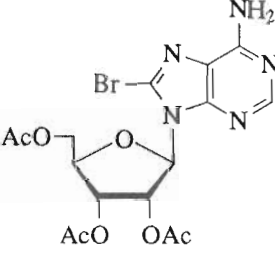
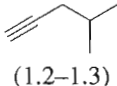
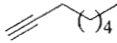
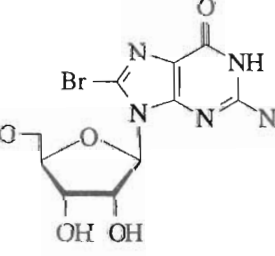
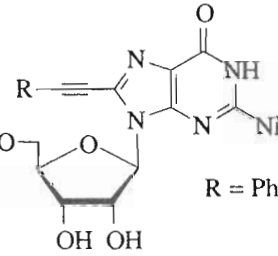
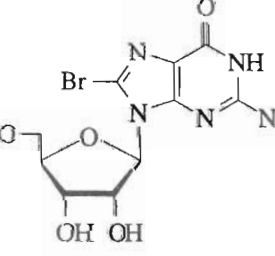
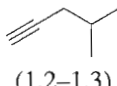
1	2	3	4	5	6	7
10a		$\equiv\text{-Ph}$ (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 1.5 ч при 90°C в DMSO	 R = Ph	95 <sup>2*</sup>	
10b		 (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 4 ч при 90°C в DMSO	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91 <sup>2*</sup>	
11a		$\equiv\text{-Ph}$ (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 1 ч при 90°C в DMSO	 R = Ph	98 <sup>2*</sup>	36
11b		 (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 4 ч при 90°C в DMSO	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	95 <sup>2*</sup>	
11c		 (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) Et <sub>3</sub> N 1.5 ч при 70°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	97 <sup>3*</sup>	53
12a		$\equiv\text{-Ph}$ (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 1 ч при 90°C в DMSO	 R = Ph	81 <sup>2*</sup>	36
12b		 (1.2-1.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N (3.6) 4 ч при 90°C в DMSO	R = -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	91 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

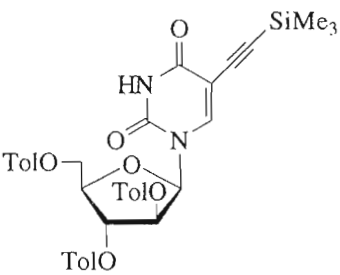
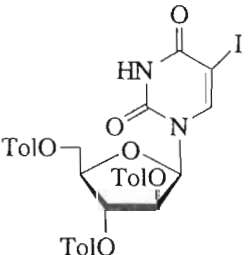
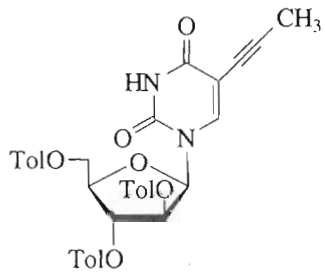
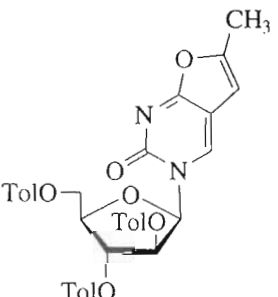

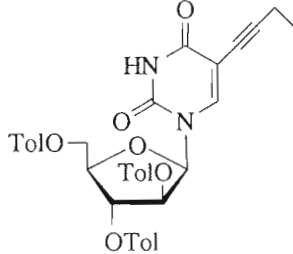
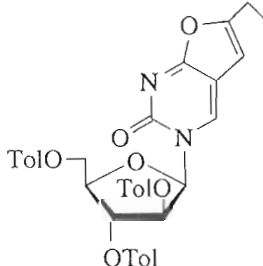
1	2	3	4	5	6	7
13a		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  2-6 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, N <sub>2</sub>		83 <sup>2*</sup>	
13b		$\equiv\text{-CH}_3$ (~20)		  	72 <sup>2*</sup>  14	46
13c		 (~15)		  	66 <sup>2*</sup>  12	

Таблица 4. (Продолжение)


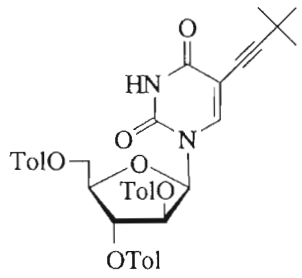
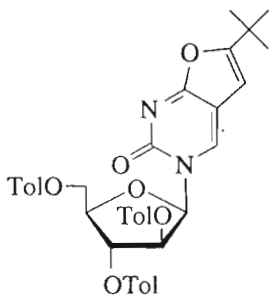
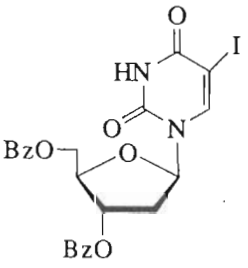
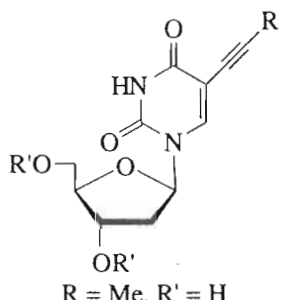

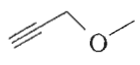
1	2	3	4	5	6	7
13d		 (3)		  	72 <sup>2*</sup>	
14a		$\equiv\text{CH}_3$	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.087) CuI (0.3)  7 ч при 25°C в Et <sub>3</sub> N, затем NaOMe/MeOH кипячение 30 мин	 R = Me, R' = H	60 <sup>3*</sup>	54
14b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.087) CuI (0.15)  9 ч при 25°C в Et <sub>3</sub> N, затем NaOMe/MeOH кипячение 30 мин	R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , R' = H	28 <sup>2*</sup>	
14c		$\equiv\text{SiMe}_3$ (2)	PdCl <sub>2</sub> (0.1) PPh <sub>3</sub> (0.2) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.9)  2 ч при 40°C в THF, Ar	R = -SiMe <sub>3</sub> , R' = Bz	64 <sup>2*</sup>	55
14d		 (4)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.03) CuI (0.12)  4 ч при 50°C в DMF-Et <sub>3</sub> N, 1 : 1, Ar	R = -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> , R' = Bz	81 <sup>3*</sup>	56

Таблица 4. (Продолжение)

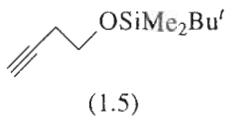
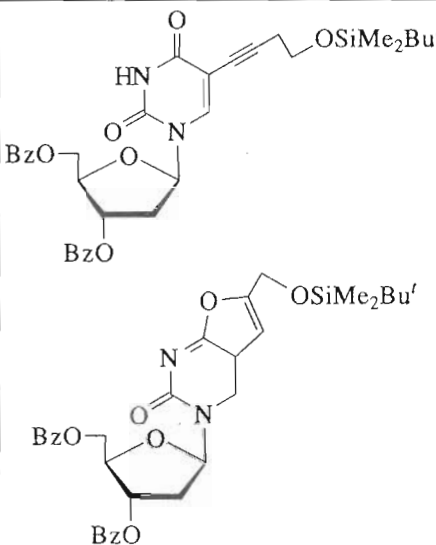
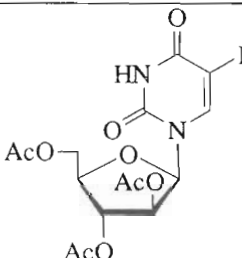
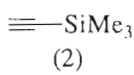
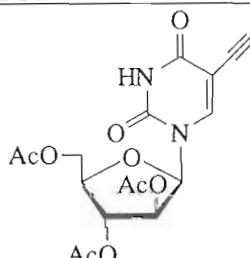
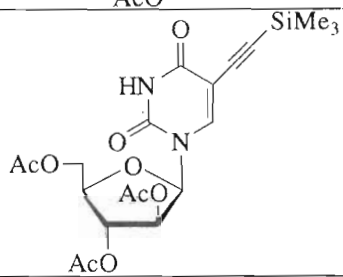
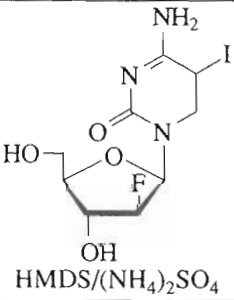
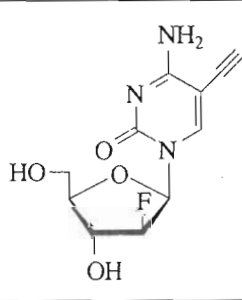
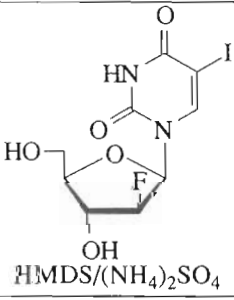
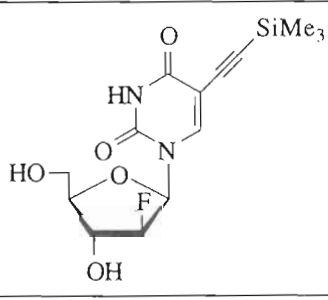
1	2	3	4	5	6	7
14e		 (1.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.024) CuI (0.09)  2 ч при 60°C в Et <sub>3</sub> N, Ar		79 <sup>3*</sup>	57
15a		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.07) CuI (0.27)  20 ч при к. т. в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Et <sub>3</sub> N, 1 : 1, N <sub>2</sub>		90 <sup>3*</sup>	7
15b		» (4)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.05)  3 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, Ar		82 <sup>3*</sup>	58
16	 HMDS/(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	» (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) Et <sub>3</sub> N  24 ч при к. т., N <sub>2</sub> , затем MeOH, 1 M NaOH		68 <sup>3*</sup>	59
17	 HMDS/(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  24 ч при к. т. в DMF-Et <sub>3</sub> N, 1 : 2, N <sub>2</sub> , затем H <sub>2</sub> O, DMSO		41 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

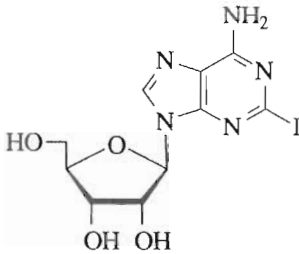
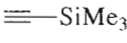
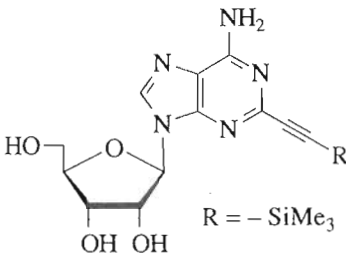

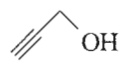
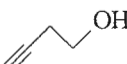
1	2	3	4	5	6	7	
18a			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ $\text{CuI}$  1 ч при 80°C в $\text{Et}_3\text{N}$ -DMF, Ar	 $\text{R} = -\text{SiMe}_3$	97	60, 61	
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ $\text{CuI}$ затем $\text{Et}_4\text{NF}$ в MeCN		$\text{R} = \text{H}$	64	62
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (1.2)  1 ч при 80°C в DMF, Ar		$\text{R} = -\text{SiMe}_3$	90 <sup>2*</sup>	53
18b			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ $\text{CuI}$  1 ч при 80°C в $\text{Et}_3\text{N}$ -DMF, Ar	$\text{R} = \text{Ph}$	97	60, 61	
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (1.2)  80°C в DMF, Ar		»	97 <sup>2*</sup>	63
18c			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ $\text{CuI}$  1 ч при 80°C в $\text{Et}_3\text{N}$ -DMF, Ar	$\text{R} = -\text{CH}_2\text{OH}$	96	60, 61	
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (1.2)  1 ч при 80°C в DMF, Ar		»	96 <sup>2*</sup>	53
18d			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ $\text{CuI}$  1 ч при 80°C в $\text{Et}_3\text{N}$ -DMF, Ar	$\text{R} = -(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	85	60, 61	
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (1.2)  1 ч при 80°C в DMF, Ar		»	86 <sup>2*</sup>	53



Таблица 4. (Продолжение)

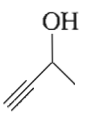

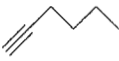


1	2	3	4	5	6	7
18e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI 1 ч при 80°C в Et <sub>3</sub> N-DMF, Ar	R = -CH(OH)CH <sub>3</sub>	80	60, 61
				R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	90	
18f		» (1.2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при 80°C в DMF, Ar	»	90 <sup>2*</sup>	53
		» (5)	PdCl <sub>2</sub> (0.05) PPh <sub>3</sub> (0.12) CuI (0.08) 24 ч при к. т. в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	83 <sup>2*</sup>	64
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI 1 ч при 80°C в Et <sub>3</sub> N-DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	81	60, 61
18g		» (1.2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при 80°C в DMF, Ar	»	85 <sup>2*</sup>	53
		» (5)	PdCl <sub>2</sub> (0.05) PPh <sub>3</sub> (0.12) CuI (0.08) 24 ч при к. т. в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	84 <sup>2*</sup>	64
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при 80°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	93 <sup>2*</sup>	53
18h		» (5)	PdCl <sub>2</sub> (0.05) PPh <sub>3</sub> (0.12) CuI (0.08) 24 ч при к. т. в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	70 <sup>2*</sup>	64
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при 80°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	84 <sup>2*</sup>	53
18i		» (5)	PdCl <sub>2</sub> (0.05) PPh <sub>3</sub> (0.12) CuI (0.08) 24 ч при к. т. в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	78 <sup>2*</sup>	64

Таблица 4. (Продолжение)

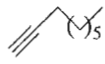
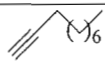
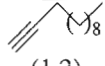
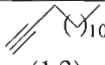
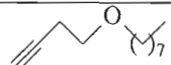
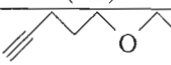

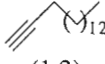
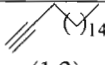
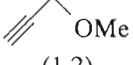
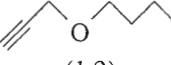
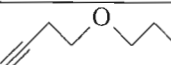
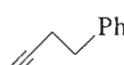

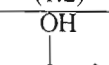
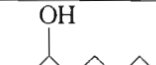
1	2	3	4,	5	6	7	
18j		 (1.2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при 80°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	86 <sup>2*</sup>		
18k		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	88 <sup>2*</sup>		
18m		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	97 <sup>2*</sup>		
18n		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	93 <sup>2*</sup>		
18p		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	8 <sup>2*</sup>		
18q		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	38 <sup>2*</sup>	53	
18r		 (1.2)		R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	56 <sup>2*</sup>		
18s		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> CH <sub>3</sub>	98 <sup>2*</sup>		
18t		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> CH <sub>3</sub>	72 <sup>2*</sup>		
18u		 (1.2)		R = -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	61 <sup>2*</sup>		
18v		 (1.2)		R = -CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	51 <sup>2*</sup>		
18w		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	42 <sup>2*</sup>		
18x		 (1.2)		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 80°C в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	61 <sup>2*</sup>	
18y		 (1.2)			R = -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	55 <sup>2*</sup>	
18z		 (1.2)	R = -CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		64 <sup>2*</sup>	63	
18aa		 (1.2)	R = -CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>		67 <sup>2*</sup>		

Таблица 4. (Продолжение)

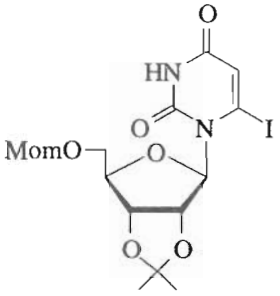
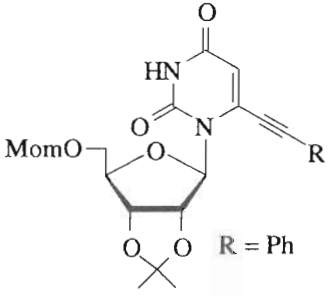
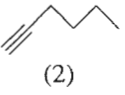
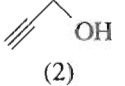
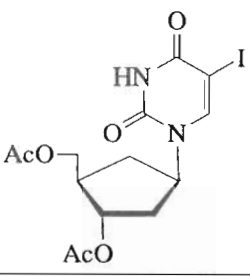
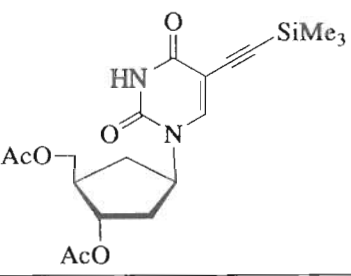
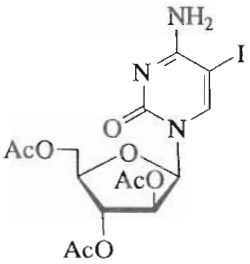
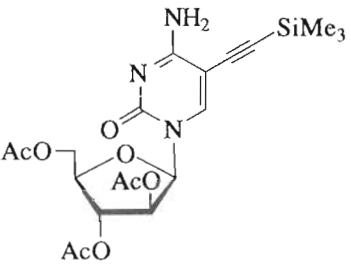
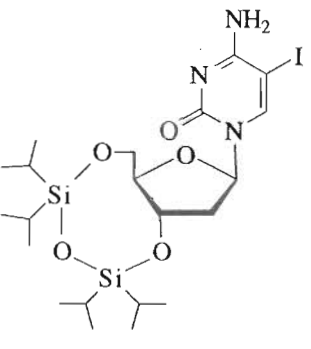
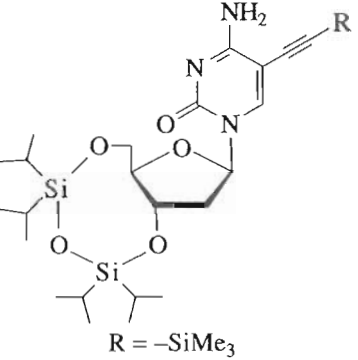
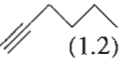
1	2	3	4	5	6	7
19a		$\equiv\text{Ph}$ (2.4)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.1) 2 ч при 60°C в Et <sub>3</sub> N, Ar	 R = Ph	71 <sup>2*</sup>	32
19b		 (2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	74 <sup>2*</sup>	
19c		 (2)		R = -CH <sub>2</sub> OH	73 <sup>2*</sup>	
19d		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (2)		R = -SiMe <sub>3</sub>	68 <sup>2*</sup>	
20		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) 3 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N, Ar		75 <sup>3*</sup>	65
21		$\equiv\text{-SiMe}_3$	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.08) CuI (0.27) 4 ч при к. т. в CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -Et <sub>3</sub> N, 1 : 1, Ar		83.4 <sup>3*</sup>	66
22a		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (1.2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5) 60°C в DMF, N <sub>2</sub>	 R = -SiMe <sub>3</sub>	90 <sup>3*</sup>	67
22b		 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	83 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

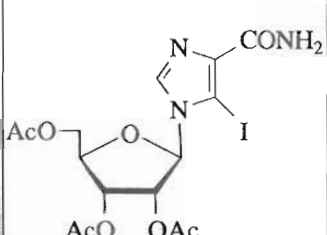
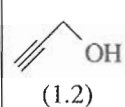
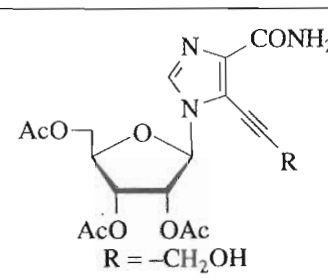
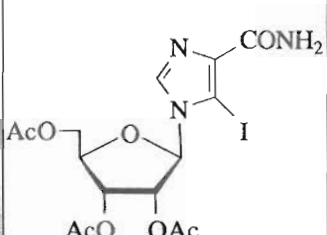
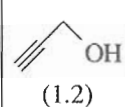
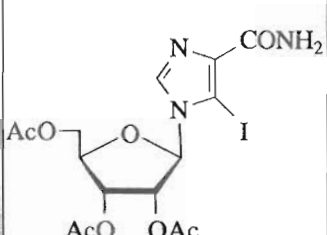
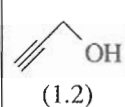
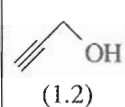
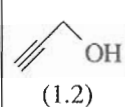
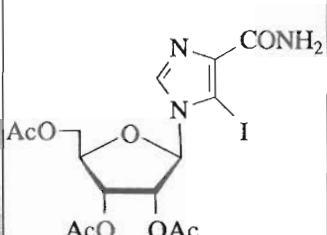
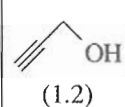
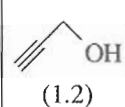
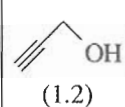
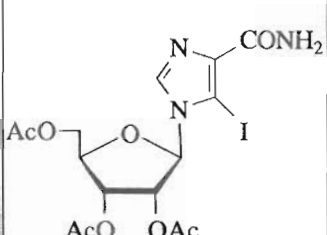
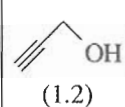
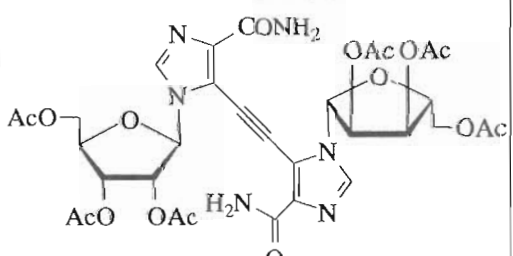
1	2	3	4	5	6	7		
23a		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 24 ч при 100°C в DMF, Ar	 R = -CH <sub>2</sub> OH	Следы	69		
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 21 ч при 100°C в MeCN, Ar				»	42 <sup>2*</sup>
			Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 23 ч при 100°C в MeCN, Ar				»	32 <sup>2*</sup>
23a'		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 20 ч при 100°C в MeCN, Ar	»	19	68, 69 <sup>2*</sup>		
			Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 3.5 ч при 100°C в MeCN, Ar				»	94
			Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 4 ч при 100°C в MeCN, Ar				R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	93
23c		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 4 ч при 100°C в MeCN, Ar	»	75	68, 69 <sup>2*</sup>		
 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>						
 (1.2)		R = Ph	79					
23e		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 4 ч при 100°C в MeCN, Ar	»	73	68		
 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>						
 (1.2)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>						
23f		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 22 ч при 100°C в MeCN, Ar		46	68		
Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 22 ч при 100°C в MeCN, Ar			55 <sup>3*</sup>				69	
Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 22 ч при 100°C в MeCN, Ar			55 <sup>3*</sup>				69	

Таблица 4. (Продолжение)


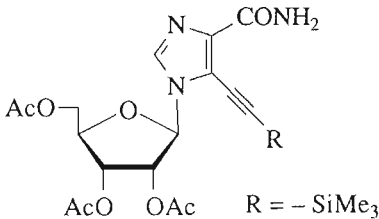
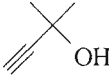
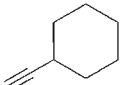
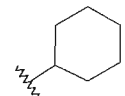
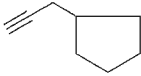
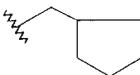
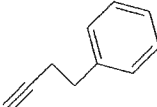
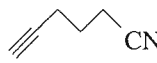
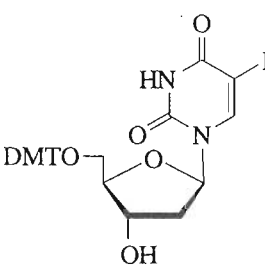
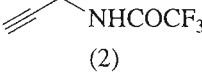
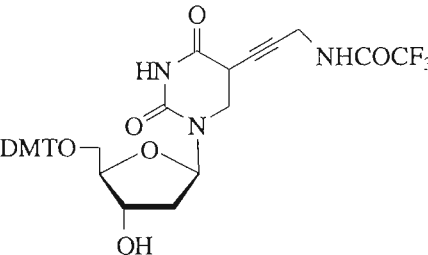
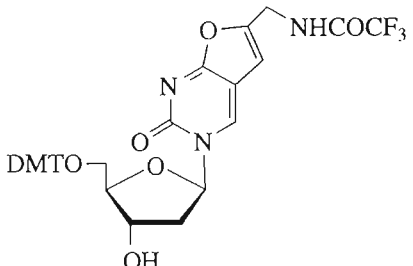
1	2	3	4	5	6	7
23g		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) 17 ч при 100°C в MeCN, Ar	 R = -SiMe <sub>3</sub>	77	68
23h		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 3 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH	95 <sup>2*</sup>	
23i		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 16 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = 	63 <sup>2*</sup>	
23j		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 3 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = 	77 <sup>2*</sup>	69
23k		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 10 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	56 <sup>2*</sup>	
23m		 (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.2) 35 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	86 <sup>2*</sup>	
24a		 (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08) Et <sub>3</sub> N (5) 40 ч при к. т. в EtOAc, N <sub>2</sub>	 	53 <sup>3*</sup>	70
					4	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
24b			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4</math>  <math>\text{CuI}</math>  <math>\text{Et}_3\text{N}</math></p> <p>в диоксане</p>		45	71
25a			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2</math> (0.05)  <math>\text{CuI}</math> (0.2)  <math>\text{AcONa}</math> (2.6)</p> <p>кипячение 1.5 ч  в MeOH, Ar</p>		55- 75 <sup>3*</sup>	72
25b			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4</math> (0.15)<sup>4*</sup>  <math>\text{CuI}</math> (2)<sup>4*</sup>  <math>\text{Et}_3\text{N}</math> (0.95)<sup>4*</sup></p> <p>6 ч при 25°C в DMF</p>		75 <sup>3*</sup>	73
25c			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4</math>  <math>\text{CuI}</math>  <math>\text{Et}_3\text{N}</math></p> <p>1 ч при 25°C в DMF</p>		72	74

Таблица 4. (Продолжение)

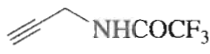
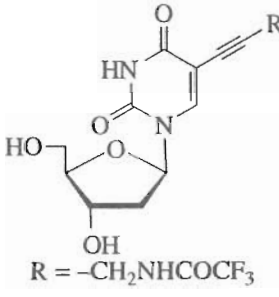
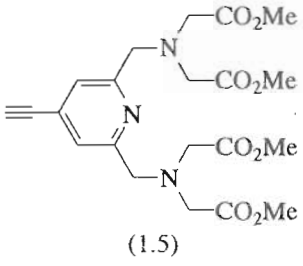
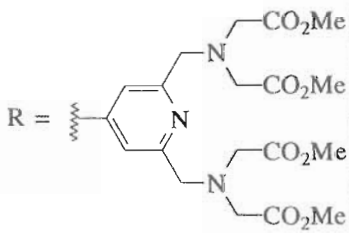
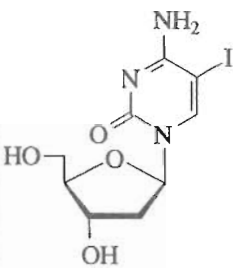
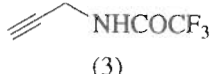
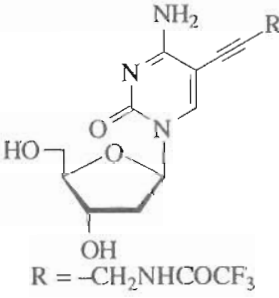
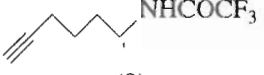
1	2	3	4	5	6	7
25d		 $\text{NHCOCF}_3$	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.025) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  24 ч при к. т. в DMF	 $\text{R} = -\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$	81 <sup>2*</sup>	42
			$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (3)  4 ч при к. т. в DMF, Ar	»	46 <sup>2*</sup>	75
		» (3)	$\text{Pd(0)}^{5*}$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  4 ч при 25°C в $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ , 1 : 1	»	92 <sup>3*,6*</sup>	76
25e		 $(1.5)$	$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.05) $\text{CuI}$ (0.1) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  15 мин в DMF, Ar	$\text{R} =$ 	89 <sup>3*</sup>	77
26a		 $(3)$	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  4 ч при к. т. в DMF	 $\text{R} = -\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$	74 <sup>2*</sup>	42, 75, 78
26b		 $(3)$	$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  12 ч при к. т. в DMF	$\text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCF}_3$	78 <sup>3*</sup>	79

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7								
27a			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.025) $\text{CuI}$ (0.05) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 24 ч при к. т. в DMF		77 <sup>2*</sup>	42								
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 4 ч при к. т. в DMF				»							
			27b					$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 24 ч при к. т. в DMF	R = $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCF}_3$	80 <sup>2*</sup>	75, 78, 80, 81			
									27c		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 24 ч при к. т. в DMF	R = $-(\text{CH}_2)_{10}\text{NHCOCF}_3$	73 <sup>2*</sup>	42, 75, 78
												27d		R = $-\text{CH}_2\text{NH}_2$
27e		R = $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	64 <sup>7*</sup>	42, 73, 78										
28			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF		90 <sup>3*</sup>	42, 75, 78, 80, 81								
			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF				» (2.5-3)	87 <sup>2*</sup>	82					
					84 <sup>2*</sup>									



Таблица 4. (Продолжение)

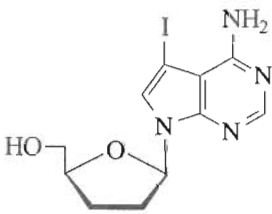
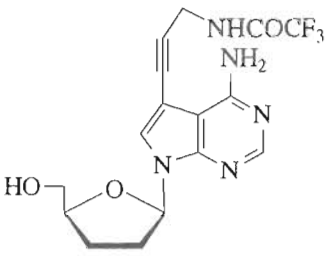
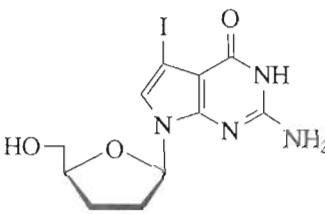
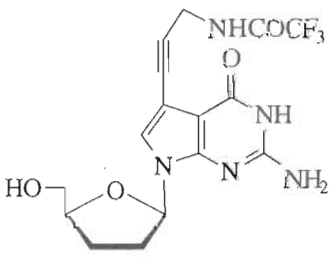
1	2	3	4	5	6	7
29		» (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 4 ч при к. т. в DMF		92 <sup>2*</sup>	42, 75, 80, 81
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 1.5 ч при к. т. в DMF			
		» (2.5-3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF		90 <sup>3*</sup>	82
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF		87 <sup>2*</sup>	
30		» (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 4 ч при к. т. в DMF		78 <sup>2*</sup>	42, 75, 80
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 2.25 ч при к. т. в DMF			
		» (2.5-3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF		90 <sup>2*</sup>	82
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 1.5-6 ч при к. т. в DMF		77 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

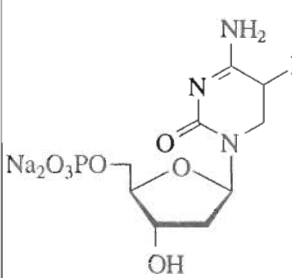
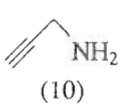
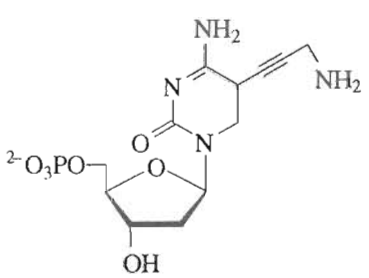
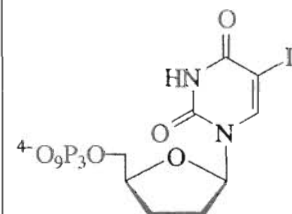
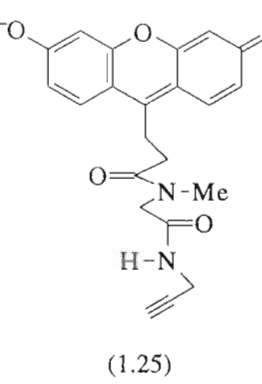
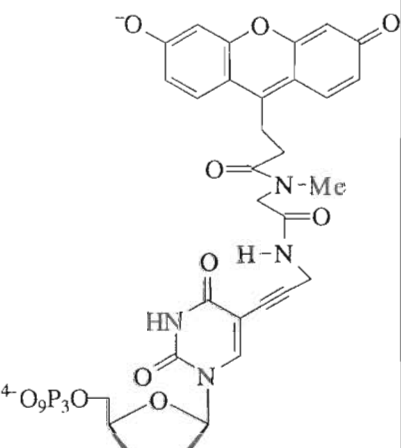
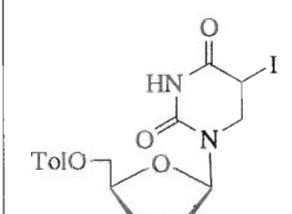
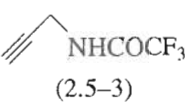
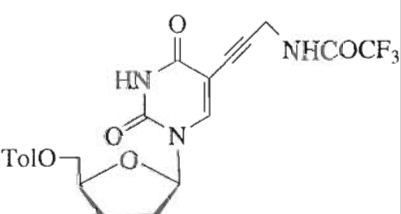
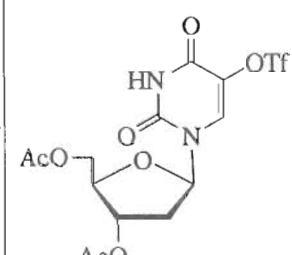
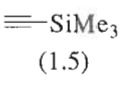
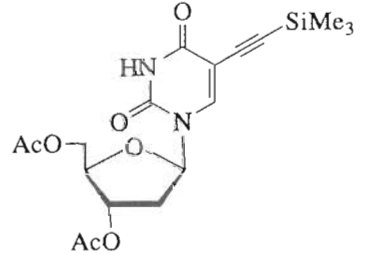
1	2	3	4	5	6	7
31			<p>Pd(0)<sup>5*</sup> (0.2) CuI (0.3) Et<sub>3</sub>N (10)</p> <p>6 ч при 25°C в H<sub>2</sub>O-MeCN, 24 : 1</p> <p>Pd(0)<sup>5*</sup> (0.2) CuI (0.3) Et<sub>3</sub>N (10)</p> <p>3 ч при 25°C в H<sub>2</sub>O-MeCN, 1 : 1</p>		52 <sup>8*</sup>	
32			<p>Pd(0)<sup>5*</sup> (0.22) CuI (0.5) Et<sub>3</sub>N (2)</p> <p>3 ч при 25°C в H<sub>2</sub>O-MeCN, 1 : 1</p>		76	50 <sup>3*</sup>
33			<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et<sub>3</sub>N (2)</p> <p>1.5-6 ч при к. т. в DMF</p> <p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et<sub>3</sub>N (2)</p> <p>1.5-6 ч при к. т. в DMF</p>		75 <sup>2*</sup>	82
34a			<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et<sub>3</sub>N (1.5)</p> <p>2.5 ч при 50°C в DMF</p>		87 <sup>3*</sup>	83

Таблица 4. (Продолжение)

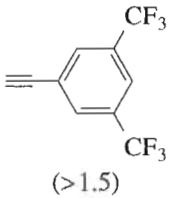
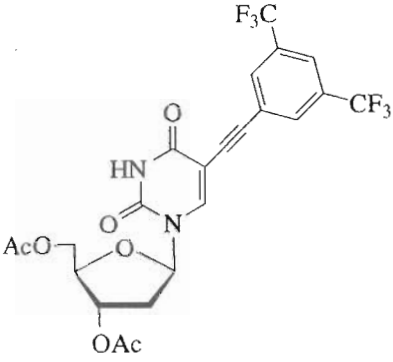
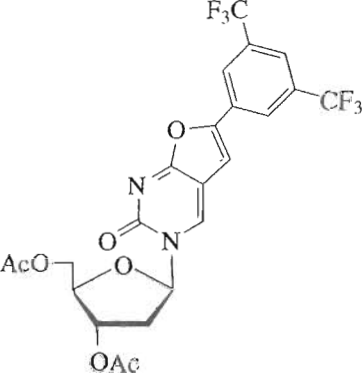
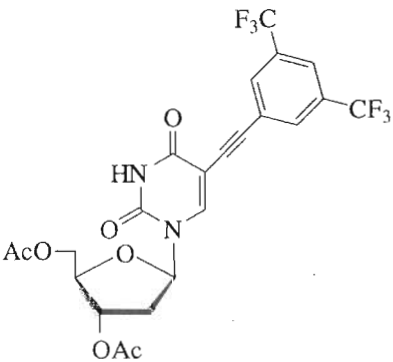
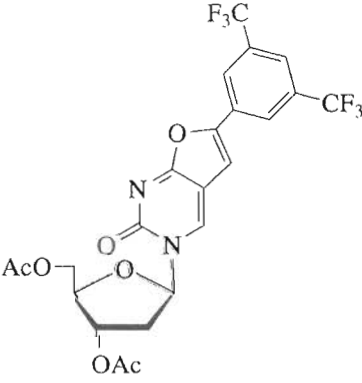
1	2	3	4	5	6	7
34b		 <p>(&gt;1.5)</p>	<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05)  CuI (0.1)  Et<sub>3</sub>N (1.5)</p> <p>8 ч при 20°C  в DMF</p>	 	51 <sup>2*</sup>          21	83
		<p>»  (2–2.5)</p>	<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1)  CuI (0.2)  Et<sub>3</sub>N (1.2)</p> <p>4 ч при 20°C  в DMF</p>	 	80 <sup>2*</sup>          7	

Таблица 4. (Продолжение)

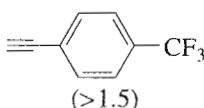
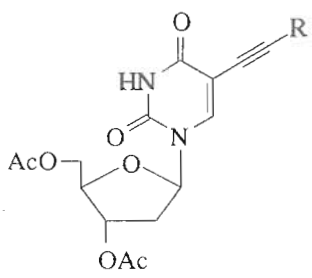
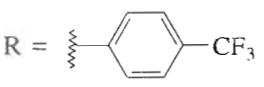
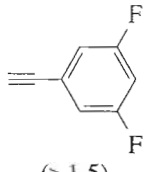
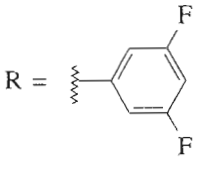
1	2	3	4	5	6	7
34c		 (>1.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5)  10 ч при 20°C в DMF	 R = 	43 <sup>2*</sup>	
		» (2–2.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.2)  2 ч при 37°C в DMF	»	82 <sup>2*</sup>	
34d		 (>1.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5)  10 ч при 20°C в DMF	R = 	31 <sup>2*</sup>	
		» (2–2.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.2)  2 ч при 38°C в DMF	»	70 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
34e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5) 8 ч при 20°C в DMF	R =	50 <sup>2*</sup>	
		» (2–2.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.2) 3 ч при 38°C в DMF	»	87 <sup>2*</sup>	
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.1) 5 ч при 55°C в DMF	R =	87 <sup>2*</sup>	
35a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5) 2.5 ч при 45°C в DMF		85 <sup>2*</sup>	
35b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5) 0.5 ч при 55°C в DMF	R =	90 <sup>2*</sup>	
35c				R =	97 <sup>2*</sup>	
35d			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5) 2 ч при 45°C в DMF		93 <sup>2*</sup>	
					5	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
36a		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (1.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5)  2 ч при 50°C в DMF		87 <sup>3*</sup>	
36b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.2)  4 ч при 40°C в DMF	R =	76 <sup>2*</sup>	
36c			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (1.2)  3 ч при 80°C в DMF	R =	89 <sup>2*</sup>	
36d		$\equiv\text{-Ph}$ (2-2.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5)  2 ч при 50°C в DMF	R = Ph	88 <sup>2*</sup>	
36e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (1.5)  2 ч при 65°C в DMF	R =	95 <sup>2*</sup>	
37a		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (2)	PdCl <sub>2</sub> (0.1) PPh <sub>3</sub> (0.2) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.9)  2 ч при 40°C в THF		75 <sup>2*</sup>	55
37b				R = -SiMe <sub>3</sub> R = -CH <sub>2</sub> OAc	62 <sup>2*</sup>	
38			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> CuI Et <sub>3</sub> N  затем CH <sub>3</sub> OH/H <sub>2</sub> O		-	35
39					-	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
40		$\equiv\text{CH}_3$			>90	
41			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4</math>  <math>\text{CuI}</math>  <math>\text{Et}_3\text{N}</math>  в DMF</p>		-	84
42		$\equiv\text{SiMe}_3$	<p>Условия  как в [58],  затем  <math>\text{NH}_3/\text{MeOH}</math></p>		82	85
43			<p><math>\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2</math>  <math>\text{CuI}</math>  в <math>\text{Et}_3\text{N}</math></p>		71	86

Таблица 4. (Продолжение)

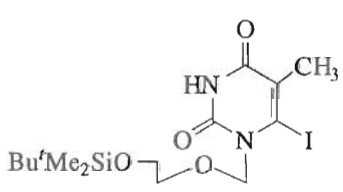
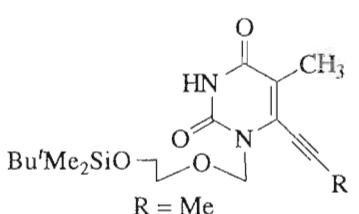
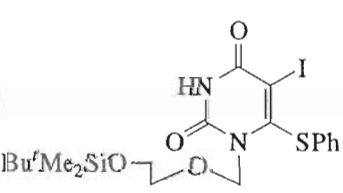
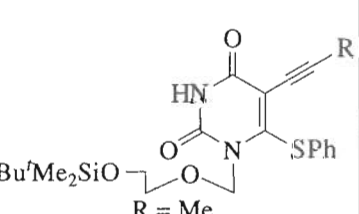
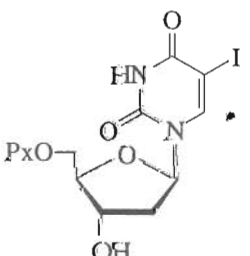
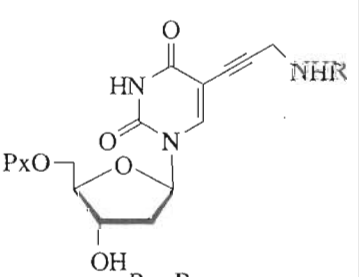
1	2	3	4	5	6	7
44a		$\equiv\text{-CH}_3$	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.1) 3.5 ч при 60°C в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 10 : 3		58 <sup>2*</sup>	87
44b		$\equiv\text{-Ph}$ (3)		R = Ph	82 <sup>2*</sup>	
44c		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (3)		R = -SiMe <sub>3</sub>	58 <sup>2*</sup>	
45a		$\equiv\text{-CH}_3$			20 <sup>2*</sup>	
45b		$\equiv\text{-Ph}$ (3)		R = Ph	40 <sup>2*</sup>	
45c		$\equiv\text{-SiMe}_3$ (3)		R = -SiMe <sub>3</sub>	49 <sup>2*</sup>	
46a		$\equiv\text{-NHBoc}$ (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 5 ч при к.т. в DMF		47 <sup>3*</sup>	88



Таблица 4. (Продолжение)

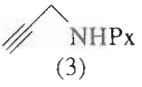
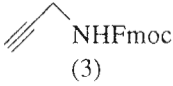
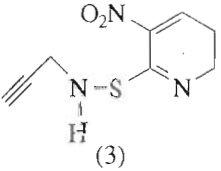
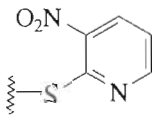
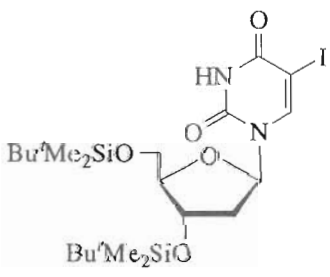
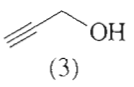
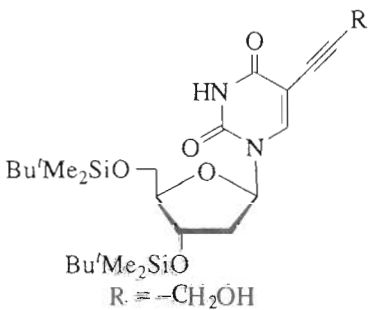
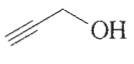
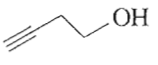
1	2	3	4	5	6	7
46b		 (3)		R = Px		76 <sup>2*</sup>
46c		 (3)		R = Fmoc		~7*
46d		 (3)		R = 		~7*
47a		 (3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2)  2 ч при к. т. в DMF, N <sub>2</sub>	 R = -CH <sub>2</sub> OH		67 <sup>3*</sup> 89
			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> CuI Et <sub>3</sub> N в DMF	»		~70 90
47b				R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH		~70

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
48			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> CuI Et <sub>3</sub> N  20 ч в DMF		80	91
49			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.1) Et <sub>3</sub> N (2)  2-3 ч в DMF, Ar		83 <sup>2*</sup>	77
50			-		-	92
51			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.08)  8 ч при 50°C в Et <sub>3</sub> N-DMF, 13 : 1		74 <sup>3*</sup>	93
52			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.03) CuI (0.11)  60 ч при к.т. в Et <sub>3</sub> N		58 <sup>3*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
53		$\equiv\text{SiMe}_3$ (3.3)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.02) $\text{CuI}$ (0.06)  1 ч при к.т., затем 2 ч при 80°C в $\text{Et}_3\text{N}$		68 <sup>3*</sup>	94
54		$\equiv\text{SiMe}_3$ (2)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (3)  15 мин при к.т. в THF, Ar		78 <sup>3*</sup>	95
55a		$\text{NHCOCF}_3$ (3)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.07) $\text{CuI}$ (0.14) $\text{Et}_3\text{N}$ (3)  24 ч при к.т. в DMF		78 <sup>3*</sup>	79
55b		$\text{C}_6\text{H}_{13}$ (3)	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1) $\text{CuI}$ (0.2) $\text{Et}_3\text{N}$ (3)  20 ч при к.т. в DMF, затем $\text{Pd/C}$ , $\text{H}_2$ 48 ч при к.т. в MeOH		47 <sup>3*</sup>	
55c			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2) $\text{CuI}$ (0.4) $\text{Et}_3\text{N}$ (2)  48 ч при к.т. в DMF, затем $\text{HCO}_3^-$		80 <sup>3*</sup>	96

Таблица 4. (Продолжение)

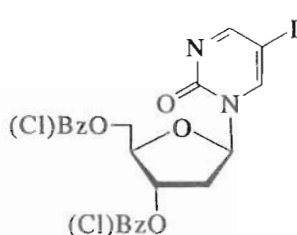
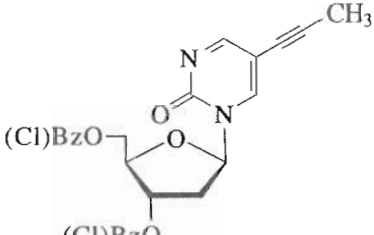
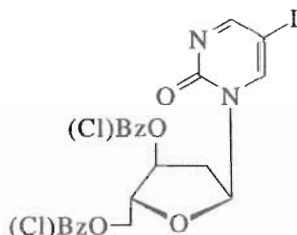
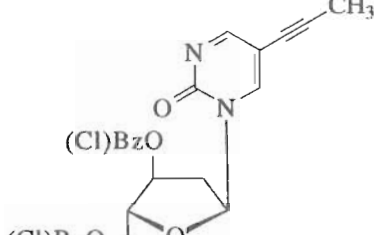
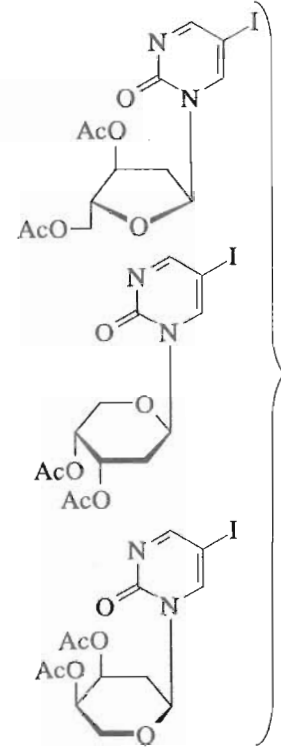
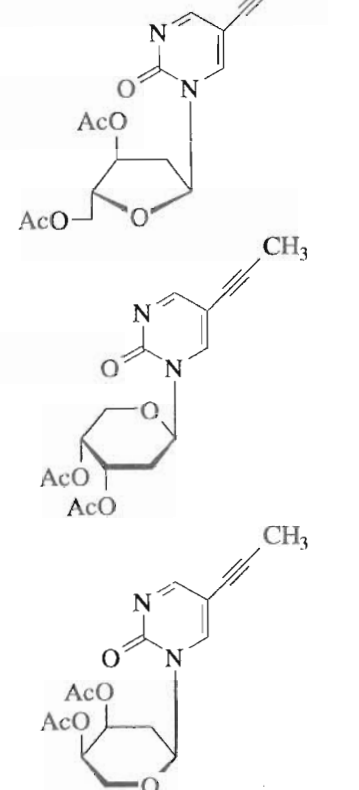
1	2	3	4	5	6	7
56		$\equiv\text{CH}_3$	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.024) $\text{CuI}$ (0.076)  20.5 ч при к.т. в $\text{MeCN-Et}_3\text{N}$ , 3 : 1		24 <sup>3*</sup>	
57			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.021) $\text{CuI}$ (0.08)  21 ч при к.т. в $\text{MeCN-Et}_3\text{N}$ , 1 : 1		47 <sup>3*</sup>	
58			$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.01) $\text{CuI}$ (0.032)  3 ч при к.т. в $\text{MeCN-Et}_3\text{N}$ , 1 : 1		1.86 <sup>3*</sup>	12

Таблица 4. (Продолжение)

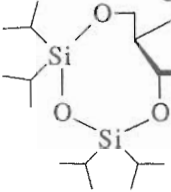
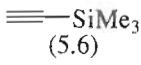
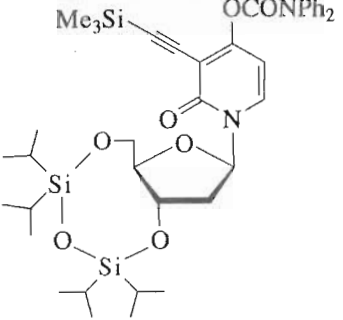
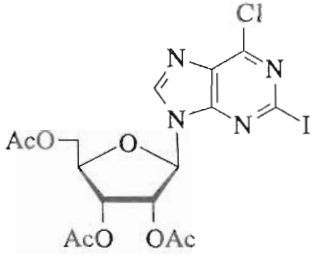
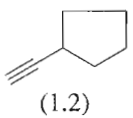
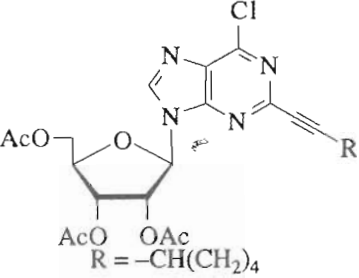
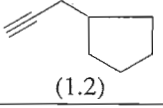
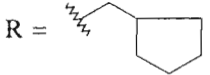
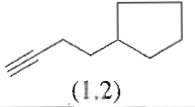
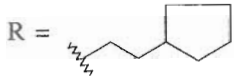
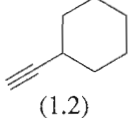
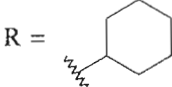
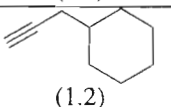
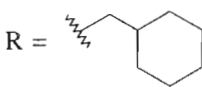
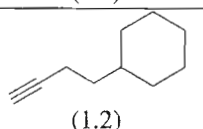
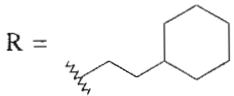
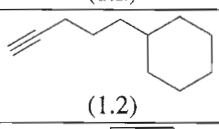
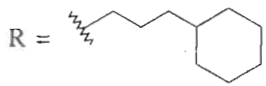
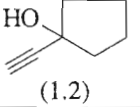
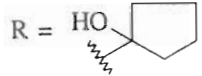
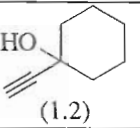
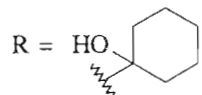
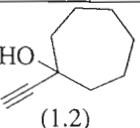
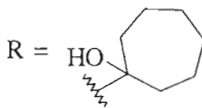
1	2	3	4	5	6	7
59			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (4.5) 16 ч при 60°C в MeCN		83 <sup>3*</sup>	97
60a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 1 ч при к.т. в диоксане, Ag		85 <sup>2*</sup>	
60b				92 <sup>2*</sup>		
60c				86 <sup>2*</sup>		
60d				92 <sup>2*</sup>		
60e				84 <sup>2*</sup>	63	
60f				89 <sup>2*</sup>		
60g				91 <sup>2*</sup>		
60h				86 <sup>2*</sup>		
60i				93 <sup>2*</sup>		
60j				91 <sup>2*</sup>		

Таблица 4. (Продолжение)

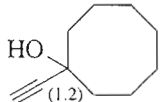
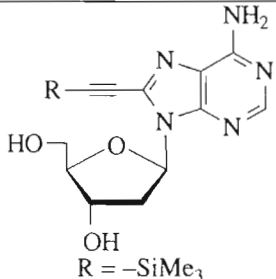
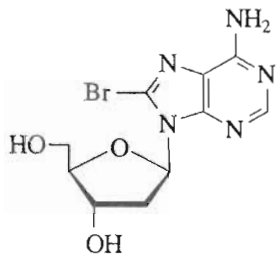
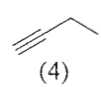
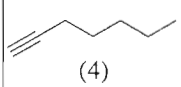
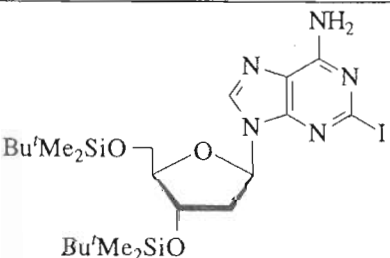
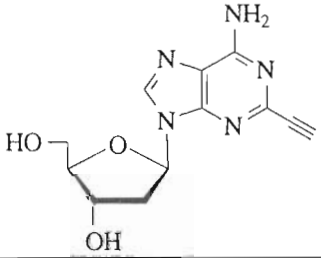
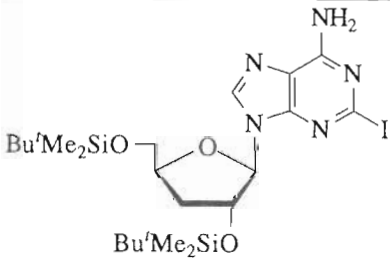
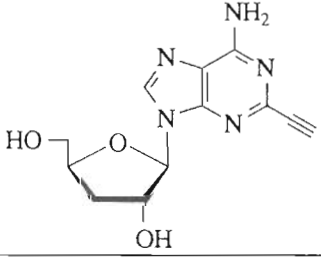
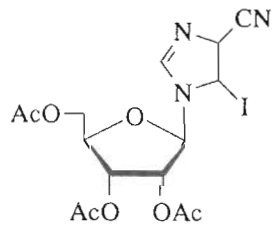
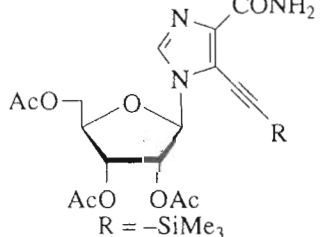
1	2	3	4	5	6	7
60k				$R = \text{HO} \text{---} \text{Cyclooctyl}$	89 <sup>2*</sup>	
61a		$\equiv\text{SiMe}_3$ (4)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.0)  2.5 ч при к.т. в DMF, N <sub>2</sub>		69 <sup>3*</sup>	
61b		$\equiv\text{CH}_3$	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.0)  к.т. в DMF, N <sub>2</sub>	$R = \text{Me}$	58 <sup>3*</sup>	98
61c			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.0)  3 ч при к.т. в DMF, N <sub>2</sub>	$R = \text{---CH}_2\text{CH}_3$	86 <sup>3*</sup>	
61d			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2.0)  6 ч при к.т. в DMF, N <sub>2</sub>	$R = \text{---(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3$	81 <sup>3*</sup>	
62		$\equiv\text{SiMe}_3$ (2)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.08)  70 мин при 80°C в DMF-Et <sub>3</sub> N, 5 : 1, затем Et <sub>4</sub> NF		77 <sup>3*</sup>	99
63					72 <sup>2*</sup>	
64a		$\equiv\text{SiMe}_3$ (1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2)  5 ч при 100°C в MeCN, Ar		76 <sup>2*</sup>	69

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
64b		(1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 2 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -CH <sub>2</sub> OH	77 <sup>2*</sup>	
64c		(1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 5.5 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	79 <sup>2*</sup>	
64d		(1.2)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) Et <sub>3</sub> N (1.2) 3.5 ч при 100°C в MeCN, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	72 <sup>2*</sup>	
64e		(1.2)		R = Ph	97 <sup>2*</sup>	
65		(3.3)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.06) 1 ч при к. т., затем 2 ч при 80°C в Et <sub>3</sub> N		63 <sup>3*</sup>	94
66		(3.1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (4) 50 мин при к. т. в DMF		91 <sup>3*</sup>	100
67			CuI 1 ч при 120°C в DMF		61	31
68			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (4) 24 ч при к. т. в DMF, Ar		35 <sup>3*</sup>	101

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
69			<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1) CuI (0.35) Et<sub>3</sub>N (1.2)</p> <p>2 ч при 70°C в DMF, Ar</p>		99 <sup>3*</sup>	102
70		» (1.3)				84 <sup>3*</sup>
71a			<p>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02) CuI (0.01) Et<sub>3</sub>N (1.2)</p> <p>24 ч в MeCN-Et<sub>3</sub>N, Ar</p>		65 <sup>2*</sup>	
71b				R =	92 <sup>2*</sup>	103
71c				R =	60 <sup>2*</sup>	
71d				R =	95 <sup>2*</sup>	



Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
71e		 (5)		R =	67 <sup>2*</sup>	
71f		 (5)		R =	88 <sup>2*</sup>	
71g		 (5)		R =	82 <sup>2*</sup>	
72a		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 16 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>		95 <sup>3*</sup>	104
72b		 (5)	PdCl <sub>2</sub> (0.05) PPh <sub>3</sub> (0.12) CuI (0.08) 16 ч при к. т. в MeCN-Et <sub>3</sub> N, 2 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	70 <sup>2*</sup>	
72c		 (5)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	70 <sup>2*</sup>	64
72d		 (5)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	65 <sup>2*</sup>	
72e		 (5)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	68 <sup>2*</sup>	
72f		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 3 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = -CH <sub>2</sub> OH	52 <sup>2*</sup>	
72g		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	70 <sup>2*</sup>	104
72h		 (5)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	57 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

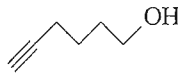
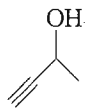
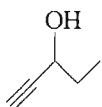
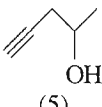
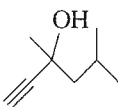
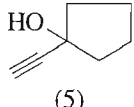
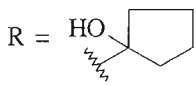
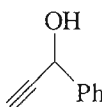
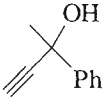
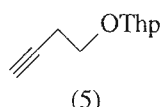
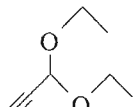
1	2	3	4	5	6	7
72i		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 24 ч при 40°C в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	69 <sup>2*</sup>	
72j		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -CH(OH)CH <sub>3</sub>	52 <sup>2*</sup>	
72k		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 5 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	37 <sup>2*</sup>	
72m		 (5)		R = -CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	39 <sup>2*</sup>	
72n		 (5)		R = -C(OH)(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41 <sup>2*</sup>	
72p		 (5)		R = 	30 <sup>2*</sup>	
72q		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -CH(OH)Ph	67 <sup>2*</sup>	
72r		 (5)		R = -CH(OH)(Ph)CH <sub>3</sub>	75 <sup>2*</sup>	
72s		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 48 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OThp	70 <sup>2*</sup>	
72t		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 48 ч при 40°C в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = -CH(OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	56 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

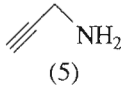
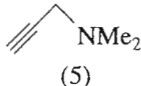
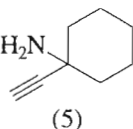
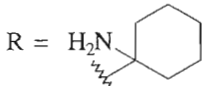
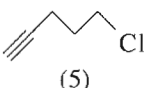
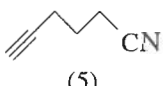
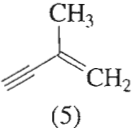
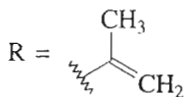
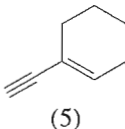
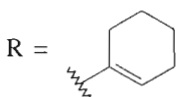
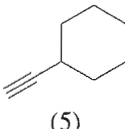
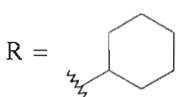

1	2	3	4	5	6	7
72u			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 36 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = –CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	52 <sup>2*</sup>	
72v			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = –CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	61 <sup>2*</sup>	
72w			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 30 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = 	76 <sup>2*</sup>	
72x			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = –(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl	52 <sup>2*</sup>	
72y			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 48 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = –(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	65 <sup>2*</sup>	
72z			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = 	65 <sup>2*</sup>	
72aa			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 3 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = 	75 <sup>2*</sup>	
72bb			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 6 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = 	68 <sup>2*</sup>	
72cc			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 2 ч при к. т. в MeCN–DMF, N <sub>2</sub>	R = Ph	60 <sup>2*</sup>	103

Таблица 4. (Продолжение)

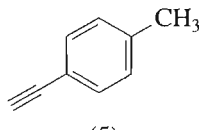
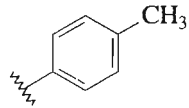
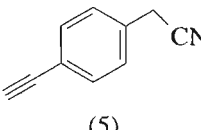
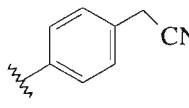
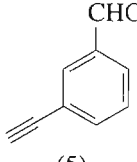
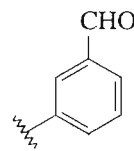
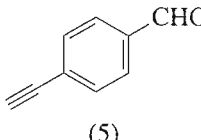
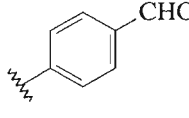
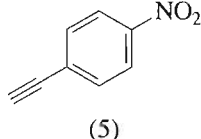
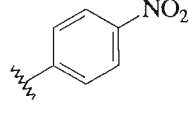
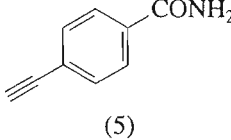
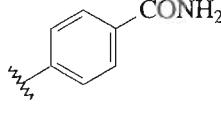
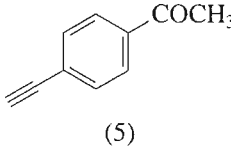
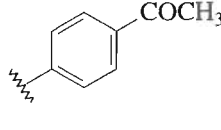
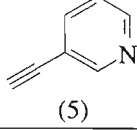
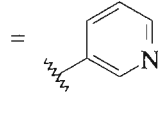
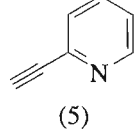
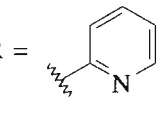
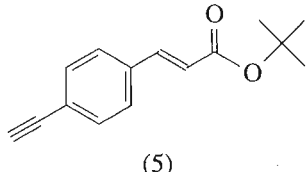
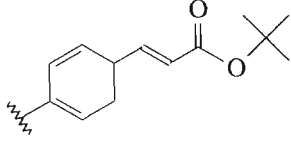
1	2	3	4	5	6	7
72dd		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 3 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	50 <sup>2*</sup>	103
72ee		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	55 <sup>2*</sup>	
72ff		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 36 ч при 40°C в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	50 <sup>2*</sup>	
72gg		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 6 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	80 <sup>2*</sup>	
72hh		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 4 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	80 <sup>2*</sup>	
72ii		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 16 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	55 <sup>2*</sup>	
72jj		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	60 <sup>2*</sup>	
72kk		 (5)		R = 	65 <sup>2*</sup>	
72mm		 (5)		R = 	88 <sup>2*</sup>	
72nn		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 5 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = 	48 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
72pp		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 20 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R =	45 <sup>2*</sup>	
72qq		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 4 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = Bzl	53 <sup>2*</sup>	
72rr		 (5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.02) CuI (0.005) Et <sub>3</sub> N 16 ч при к. т. в MeCN-DMF, N <sub>2</sub>	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	53 <sup>2*</sup>	
73a		 (10)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2) 6 ч при к. т. в DMF, Ar	 R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	39 <sup>2*</sup>	
73b		 (10)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2) 7 ч при к. т. в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	48 <sup>2*</sup>	
73c		 (10)		R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	39 <sup>2*</sup>	105
73d		 (10)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2) 5 ч при к. т. в DMF, Ar	R = Ph	50 <sup>2*</sup>	
73e		 (10)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2) 11 ч при к. т. в DMF, Ar	R =	55 <sup>2*</sup>	
73f		 (10)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2) 3 ч при к. т. в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OThp	59 <sup>2*</sup>	
73g		 (10)		R = -SiMe <sub>3</sub>	54 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Продолжение)

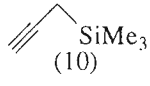
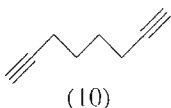
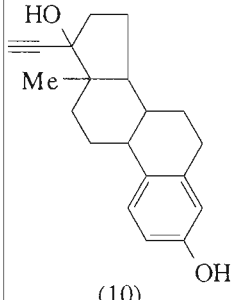
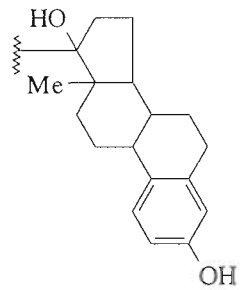
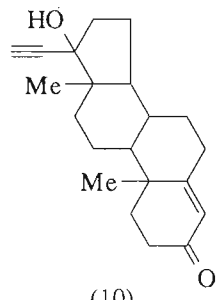
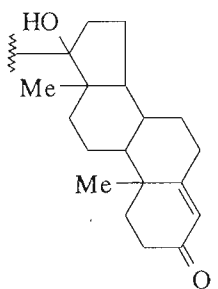
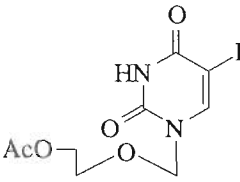
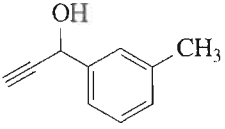
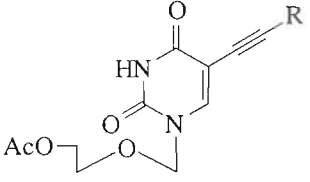
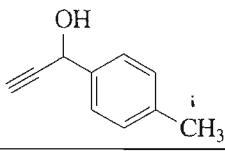
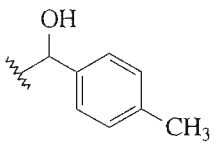
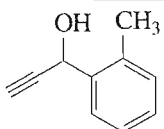
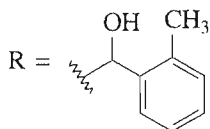
1	2	3	4	5	6	7
73h			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2)  4 ч при к.т. в DMF, Ar	R = -CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	49 <sup>2*</sup>	
73i			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2)  7 ч при к.т. в DMF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C≡CH	58 <sup>2*</sup>	
73j				R = 	62 <sup>2*</sup>	
73k			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (2) Et <sub>3</sub> N (2)  18 ч при к.т. в DMF, Ar	R = 	58 <sup>2*</sup>	
74a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.06) CuI (0.09–0.011) Et <sub>3</sub> N (2.5–2.8)  55°C в DMF, N <sub>2</sub>		106	
74b				R = 	68– 75 <sup>2*</sup>	
74c				R = 		

Таблица 4. (Продолжение)

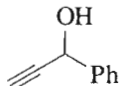
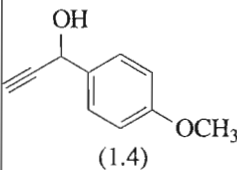
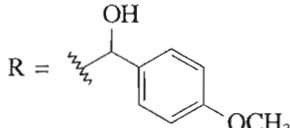
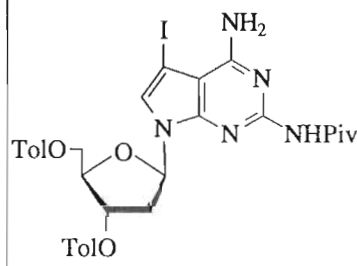
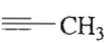
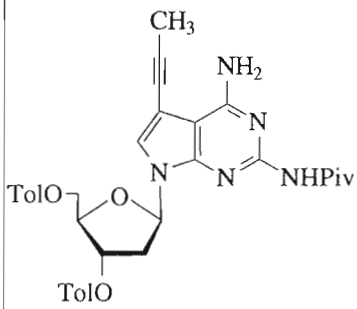
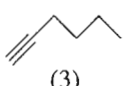
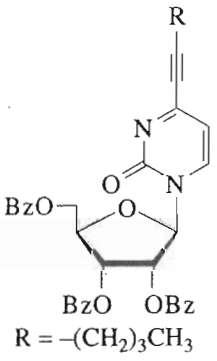
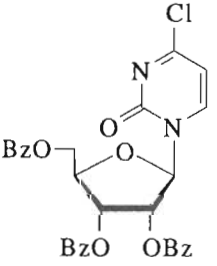
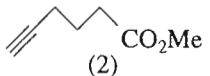
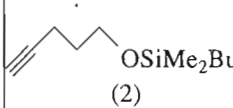
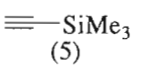
1	2	3	4	5	6	7
74d				R = -CH(OH)Ph		
74e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.06) CuI (0.011) Et <sub>3</sub> N (2.8) 6 ч при 55°C в DMF, N <sub>2</sub>		68– 75 <sup>3*</sup>	
75			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N ночь при к.т. в DMF		85	107
76a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (3.6) 1.5 ч при к.т. в THF, Ar		88 <sup>3*</sup>	
76b			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (3.6) 2 ч при к.т. в THF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Me	50 <sup>2*</sup>	108
76c			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (3.6) 1.5 ч при к.т. в THF, Ar	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OSiMe <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	57 <sup>2*</sup>	
76d			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (3.6) 0.75 ч при к.т. в THF, Ar	R = -SiMe <sub>3</sub>	80 <sup>2*</sup>	

Таблица 4. (Окончание)

1	2	3	4	5	6	7
76e			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.05) CuI (0.05) Et <sub>3</sub> N (3.6) 1.25 ч при к.т. в THF, Ar, затем 1 M HCl		69 <sup>2*</sup>	
76f					68 <sup>2*</sup>	
77			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.1) CuI (0.2) Et <sub>3</sub> N (2) 4 ч при к.т. в DMF		23 <sup>2*</sup>	75, 78, 80
78a			Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0.01) CuI (0.02) Et <sub>3</sub> N (2) 80°C в DMF		77 <sup>2*</sup>	109
78b					69 <sup>2*</sup>	

\* Количество алкина, катализаторов и основания, если эти данные имеются в литературном источнике, приведено в эквивалентах в расчете на нуклеозид.

2\* Приведена общая методика.

3\* Приведена методика синтеза.

4\* В расчете на ацетилен.

5\* В качестве водорастворимого катализатора использован комплекс Pd[PPh<sub>2</sub>(*m*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>M)]<sub>3</sub> (M – щелочной металл), синтезированный как описано в работе [76].

6\* Выход определен с помощью ВЭЖХ без выделения вещества.

7\* Не удалось выделить либо полностью очистить вещество с помощью хроматографии.

8\* Выход определен с помощью <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии без выделения вещества.

выходы при этом уменьшаются незначительно (ср. № 11a и 10a, 11b и 10b в табл. 4). Авторы обнаружили, что наличие заместителя в положении 9 пуринов способствует гладкому протеканию реакции – для 9-незамещенных галогенпуринов выходы были значительно хуже (№ 4–7 в табл. 3). 8-Алкинилпурины предложено получать кислотным гидролизом (0.1 M HCl в метаноле) соответствующих нуклеозидов [36].

Робинс с сотр. [46] синтезировали 5-пропинил- и 5-метоксипропинил-2'-деоксиуридин (№ 5n, p в табл. 4) и некоторые 5-алкинильные производные арабино-уридина (araU) (№ 13a–d в табл. 4); для последних побочная реакция циклизации в фууро[2,3-*d*]пиримидин-2-оны более характерна. Гудчайлд с сотр. [54] применил катализ Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI для синтеза 5-пропинил-dU, однако выход продукта в этом случае после 3',5'-O-дез-



ацилирования составил всего 60% (№ 14а в табл. 4). В работе [7] отмечается, что при взаимодействии 1-(2,3,5-три-*O*-ацетил-β-*D*-арабинофуранозил)-5-иодурацила с триметилсилилацетиленом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_3\text{N}$  наблюдается частичное (~20%) десилилирование, а в результате последующей хроматографии на силикагеле с высоким выходом выделен лишь десилилированный продукт реакции (№ 15а в табл. 4). Для синтеза 5-этинил-2'-деокси-2'-фтор-арабино-уридина (цитидина) использовали предварительное *O*-силилирование исходных 5-иоднуклеозидов, чтобы увеличить растворимость [59] (№ 16 и 17 в табл. 4). Миясака с сотр. получили некоторые 2-алкиниладенозины [60] (№ 18а-г в табл. 4) и 6-алкинил-2'-деоксиуридины [32] (№ 19а-d в табл. 4). Были синтезированы 5-этинилированные аналоги 1-[(1α, 3β, 4α)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопентил]урацила (карба-dU) [65] (№ 20 в табл. 4) и арабино-цитидина (араС) [66] (№ 21 в табл. 4). В синтезе некоторых 5-алкинильных аналогов 2'-деоксицитидина [67] (№ 22а, б в табл. 4) было применено тетрапропилдисилоксановое блокирование 3'- и 5'-гидроксильных групп (защита Маркевича).

Алкилирование иодпроизводного имидазольного нуклеозида (№ 23а-h в табл. 4) является тем необычным случаем, когда добавка в реакционную смесь  $\text{CuI}$  снижает выход продукта (см. № 23а) [68, 69]. В качестве катализатора был взят  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ , дававший лучшие выходы, чем другие  $\text{Pd}(\text{II})$ -производные [69]. Интересно, что в условиях реакции происходит десилилирование алкина, так что с триметилсилилацетиленом был выделен только продукт бис-сочетания (№ 23f). Триметилсилилэтинильный аналог был получен лишь при проведении реакции в отсутствие  $\text{Et}_3\text{N}$ , причем для сочетания был взят трибутилстаннилтриметилсилилацетилен (№ 23g). По-видимому, соседняя карбоксамидная группа играет существенную роль в процессе десилилирования алкина, поскольку с соответствующим нитрильным аналогом был получен нормальный продукт сочетания и в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  (№ 64а в табл. 4) [69]. Косвенно такое предположение подтверждается тем, что для другого *o*-карбоксамидного производного пиразольного нуклеозида (№ 42 в табл. 4) промежуточный силилированный алкин (прямой продукт сочетания), вопреки обычной практике, не выделяли [85].

При взаимодействии 5-иод-5'-*O*-DMT-2'-деоксиуридина с трифторацетилпропаргиламином был получен умеренный выход алкинилированного продукта [70] (№ 24а в табл. 4). Следует также отметить сочетание еще двух *N*-блокированных пропаргиламинов по положению 5 дезоксиуридина [48, 72] (№ 5q и 25а в табл. 4). Во втором случае в реакцию вводили *O*-незащищенный нуклеозид, а в качестве растворителя использовали кипящий метанол.

Хопкинс с сотр. [73, 74] применяли катализ  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$  и  $\text{DMF}$  в качестве растворителя для сочетания 5-иод-2'-деоксиуридина с нитроксильными производными алкинов (№ 25b, с в табл. 4). Одновременно Хоббс [42] опубликовал результаты синтеза в сходных условиях ряда пропаргиламиновых и других ω-аминоалкилэтинильных производных пиримидиновых (по С5) и 7-дезазапуриновых (по С7) нуклеозидов, в том числе 2',3'-дидезоксинуклеозидов (№ 2b, 25d, 26а, 27-30 в табл. 4).

5'-Трифосфаты на основе таких 2',3'-дидезоксинуклеозидов, содержащие присоединенную по алифатической аминогруппе флуоресцентную метку, находят применение в качестве терминаторов репликации в системе автоматизированного секвенирования ДНК фирмы Du Pont [112]. Хоббс [42] указал, что при использовании  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$  и  $\text{DMF}$  можно вводить в реакцию *O*-незащищенные нуклеозиды, причем  $\text{Pd}(0)$ -катализатор обеспечивает более высокие выходы, чем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . Другие сотрудники фирмы Du Pont описали синтез водорастворимых – в отличие от тетраakis(трифенилфосфин)палладия –  $\text{Pd}(0)$ -катализаторов на основе сульфонатного производного трифенилфосфина и их использование для сочетания галогеннуклеозидных производных с алкинами в водно-органических средах [76] (№ 25e, 31а, б, 32 в табл. 4). Вскоре Робинс [82] обнаружил, что успех в использовании *O*-незащищенных нуклеозидных аналогов в реакции сочетания с алкинами [42] определяется удачным выбором растворителя ( $\text{DMF}$ ), а вовсе не  $\text{Pd}(0)$ -катализатором: менее дорогой и более стабильный  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  дает почти такие же выходы (меньше на 3%) в случае аналогов уридина, цитидина и аденозина и лишь в случае аналога гуанозина выход был меньше на 13% (№ 28-30, 33 в табл. 4). Кроме того, в среде  $\text{DMF}$  из пиримидиновых оснований практически не образуется продуктов циклизации.

В 90-х годах наблюдается резкое увеличение числа публикаций по синтезу алкинилированных нуклеозидов, что связано с появлением новых потенциальных областей их применения. Среди синтетических работ этого периода следует выделить статью [83], в которой исследовано сочетание производных 5-(трифторметансульфонилокси)уридина с алкинами (№ 34а-f, 35а-d, 36а-e в табл. 4). В качестве  $\text{Pd}$ -катализатора помимо упомянутых выше можно использовать  $\text{PdCl}_2$  в присутствии  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CuI}$  и  $\text{Et}_3\text{N}$  [55], однако высоких выходов достичь при этом не удается (№ 14с, 37а, б в табл. 4).

В табл. 4 можно найти также другие примеры синтезов алкинилированных нуклеозидов и их аналогов. Так, были получены ферроценилэтинильные нуклеозидные производные (№ 7к, 38, 39) [35], динуклеозидные алкинильные производные

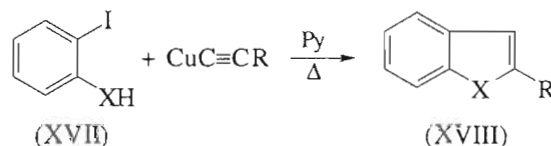
(№ 40, 41) [84], алкинильный пиразольный нуклеозид (№ 42) [85], "обращенный" нуклеозид (№ 43) [86], ациклические нуклеозиды (44а-с, 45а-с, 74а-е, 77) [87].

Зеела [105] получил умеренные выходы при алкинилировании 7-йод-7-дезаза-2'-дезоксидеозина, хотя при этом использовались большие количества катализатора и 10-кратный избыток алкина (№ 73а-к в табл. 4). Отмечается, что уменьшение количества катализатора снижает выход целевых продуктов.

Итак, реакция Соногаширы, как правило, протекает без осложнений и является удобным методом синтеза 4-, 5- и 6-алкинилированных пиримидиновых и 2-, 6-, 7- и 8-алкинилированных пуриновых нуклеозидов. Однако в отдельных случаях возможны побочные реакции присоединения по тройной связи – гетероциклизация (главным образом 5-алкинилированных уридинов) или гидратация (для некоторых 4-алкинилированных пиримидин-2-оновых нуклеозидов). Эти побочные реакции следует описать несколько подробнее.

Еще Кастро с сотр. [15, 16, 113, 114] обнаружили, что если в реакцию с медными солями терми-

нальных алкинов в кипящем пиридине вводить *o*-замещенные иодбензолы, то в том случае, когда заместитель содержит подвижный водород, в качестве продукта реакции удастся выделить лишь соответствующий гетероцикл (XVIII) (схема 6).



X = O, NH, C(O)O; R = Ar, Alk

Схема 6.

Гетероциклы часто оказываются основными продуктами превращения субстратов типа (XVII) в условиях реакции Соногаширы, причем соединения палладия катализируют этот процесс [25]. Следует также отметить, что гетероциклизация, как правило, наблюдалась при проведении реакций при повышенной температуре.

Так, Робинс и Барр [44] обнаружили, что гетероциклизация легко протекает при кипячении 1-метил-5-(гексин-1-ил)урацила (XIX) в смеси метанол-триэтиламин в присутствии CuI (схема 7).

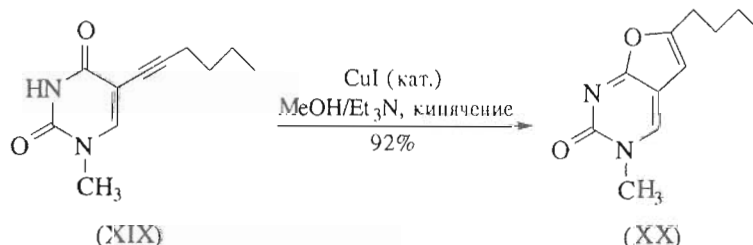


Схема 7

Образующийся 6-*n*-бутил-3-метилфуро[2,3-*d*]пиримидин-2-он (XX) флуоресцирует. В табл. 4 имеется несколько примеров выделения в качестве побочных продуктов соответствующих флуоресцентных фуро[2,3-*d*]пиримидин-2-оновых нуклеозидов. Робинс и Барр [45] отметили, что на степень побочной гетероциклизации существенное влияние оказывает природа 3',5'-*O*-защитных групп: если 5-йод-3',5'-ди-*O*-*n*-толуил-2'-дезоксидеозин с высокими выходами дает алкины (№ 5а-д, f-r в табл. 4), то 5-йод-3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксидеозин образует целевой алкин с 80% выходом лишь при взаимодействии с триметилсилилацетиленом (№ 6а в табл. 4), тогда как с 1-гексином, а также с 4-(*n*-толуилокси)-, 4-(тетрагидролиран-2-илокси) и 4-(тригилкокси)бутином-1 в основном протекает гетероциклизация с образованием фуро[2,3-*d*]пиримидин-2-онов. Соединения этого типа могут также накапливаться в процессе обработки реакционной смеси, вероятно, под действием ионов тяжелых металлов, поэтому сразу по

окончании реакции рекомендуется связывать эти ионы посредством EDTA [45] или H<sub>2</sub>S [60]. Как уже отмечено выше, в наименьшей степени способствует гетероциклизации использование DMF в качестве основного компонента реакционной среды [82].

Если циклический продукт типа (XX) необходим, то его можно получить нагреванием алкинильного производного в присутствии основания и CuI (циклизации алкинилированных нуклеозидов будут также рассмотрены в следующем обзоре). Недавно Толстикова с сотр. [115, 116] обнаружили, что если в качестве катализатора взять Pd/C + CuI и вести реакцию ацилированного 5-галоген-*кисило*-уридина с терминальными алкинами при повышенной температуре, то единственным продуктом оказывается соответствующий фуро[2,3-*d*]пиримидин-2-он, а нормальные продукты сочетания даже не обнаруживаются. В табл. 5 приведены сведения о прямом синтезе бицикли-

Таблица 5. Синтез фуро[2,3-*d*]пиримидин-2-онов из 5-галоген-ксило-уридинов

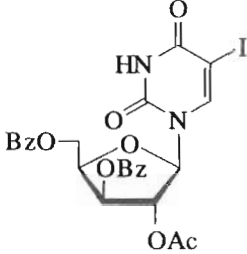

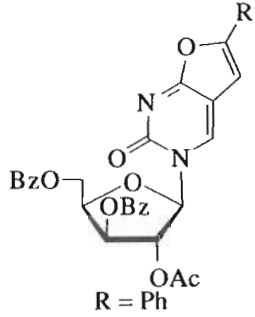
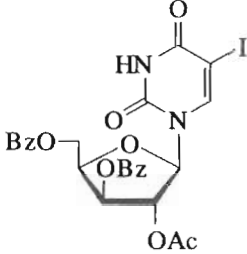
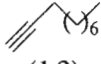
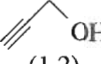
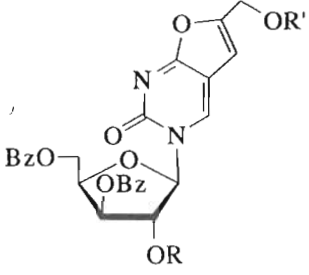
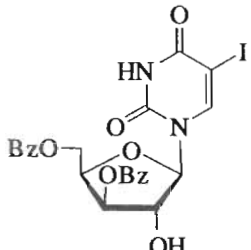

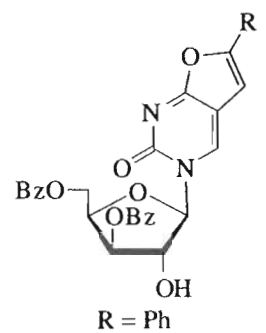


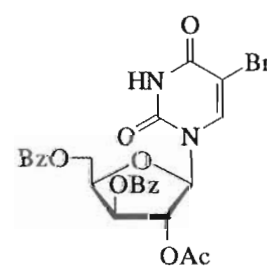

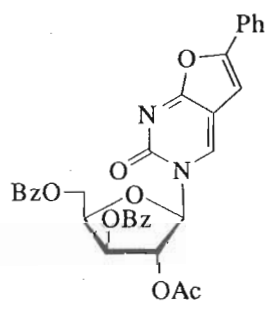
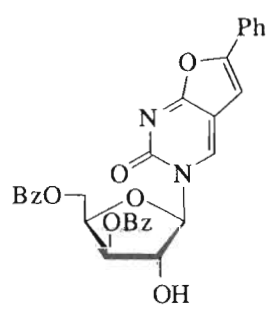
№	Исходный нуклеозид	Алкин*	Условия реакции*	Продукт реакции	Выход, %	Литература
1	2	3	4	5	6	7
1a		 (1.05)	10% Pd/C (0.04) PPh <sub>3</sub> (0.05) CuI (0.05) кипячение 8 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 5 : 3	 R = Ph	82*	[115]
		» (1.2)	10% Pd/C (0.04) PPh <sub>3</sub> (0.05) CuI (0.05) кипячение 5 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1			
		» (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05) кипячение 5 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	Следы	[116]
		» (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05) 100 ч при к.т. в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	»	Следы	
1b		 (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05) кипячение 5 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	81 <sup>2*</sup>	[116]
 (1.2)		10% Pd/C (0.04) CuI (0.05) кипячение 9 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	 R = R' = Ac R = Ac, R' = H R = R' = H	82* 14 <sup>2*</sup> 44 <sup>2*</sup>	[115]	
» (1.05)	10% Pd/C (0.04) PPh <sub>3</sub> (0.05) CuI (0.05) кипячение 8 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 5 : 3	R = R' = H	22 <sup>2*</sup>			

Таблица 5. Окончание

1	2	3	4	5	6	7		
2a		 (1.2)	10% Pd/C (0.04) PPh <sub>3</sub> (0.05) CuI (0.05)  кипячение 8 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	 R = Ph	76 <sup>2*</sup>			
2b		 (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05)  кипячение 8 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1				R = -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	68 <sup>2*</sup>
2c		 (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05)  кипячение 11 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1				R = -CH <sub>2</sub> OH	61 <sup>2*</sup>
3		 (1.2)	10% Pd/C (0.04) CuI (0.05)  кипячение 18 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1	 OAc	20 <sup>2*</sup>	[116]		
4			10% Pd/C (0.04) CuI (0.05)  кипячение 20 ч в Et <sub>3</sub> N-MeCN, 1 : 1				 OH	15 <sup>2*</sup>

\* Количество алкина, катализаторов и основания приведено в эквивалентах в расчете на нуклеозид.

<sup>2\*</sup> Приведена общая методика.

ческих продуктов в результате такой реакции. Наличие  $\text{Ph}_3\text{P}$  в реакционной смеси в данном случае не влияет на выход фуropyримидинона. В одном случае при использовании пропаргилового спирта (пример 1с) наблюдалась миграция ацетильной группы с 2'-гидроксильной на 6-гидроксиметильную группу в фурановом кольце.

Гидратация, сопровождающая алкинирование, наблюдалась при взаимодействии 4-хлорпиримидин-2-онового нуклеозида с 3-гидроксипропил- или 3-карбокситропилацетиленом в условиях реакции Соногаширы: в обоих случаях удалось выделить только продукт присоединения воды по тройной связи 4-алкинированного производного нуклеозида (№ 76e, f в табл. 4). При этом для обоих алкинов характерно наличие ионогенной (гидроксильной или карбоксильной) группы – аналогичные реакции, в которых эти группы были защищены (№ 76b, c), протекали без осложнений.

Галогенированные нуклеозидные субстраты для реакции сочетания можно получать различными способами. Пуриновые нуклеозиды легко бромруются в положение 8 [117, 118]; иодирование пиримидиновых нуклеозидов с помощью  $\text{ICl}$  [7, 119, 120],  $\text{I}_2/\text{HIO}_3$  [66],  $\text{I}/(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  [121] дает высокие выходы 5-иодпроизводных. Галогенирование производных уридина по положению 6 приводит через промежуточное металлизированное действие диизопропиламида лития [122]. 2-Иодаденозин получают из гуанозина [123], причем ключевой стадией является замена аминогруппы O-ацелированного 2-амино-6-хлорпуринового нуклеозида на иод в результате реакции с *n*-амилнитритом и диодметаном. Описаны методы получения 7-иод-7-дезазапуриновых (дидезокси)нуклеозидов, являющихся исходными веществами в синтезе флуоресцентно меченных терминаторов для систем автоматизированного секвенирования [124].

Описанию реакционной способности, физико-химических и биологических свойств алкинированных нуклеозидов и их аналогов будет посвящена вторая часть обзора.

Добавлено в корректуру. Работы [125–128] содержат сведения о синтезе алкинированных нуклеозидов.

Авторы благодарны О. Асеведо (Карлсбад, Калифорния), М. Квятковскому (Гурку), Г. Кристалли (Камерино), Н. Кунду (Калькутта), А. Мацуде (Саппоро), Я. Саги (Будапешт), К. Свитцеру (Риверсайд, Калифорния), Б. Фрелеру (Фостер Сити, Калифорния), П. Хердевийну (Левен), Р. Шинаци (Декатур, Джорджия) и К. Эгеру (Лейпциг), любезно предоставившим отписки своих работ.

Работа частично финансировалась Российским фондом фундаментальных исследований (проект № 94-03-08823).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Perman J., Sharma R.A., Bobek M.* // *Tetrahedron Lett.* 1976. P. 2427–2430.
2. *Jones A.S., Walker R.T.* // *Nucl. Acids Spec. Publ.* № 1. 1975. P. s1–s4.
3. *Barr P.J., Jones A.S., Walker R.T.* // *Nucl. Acids Res.* 1976. V. 3. P. 2845–2849.
4. *Corey E.J., Fuchs P.L.* // *Tetrahedron Lett.* 1972. P. 3769–3772.
5. *Jones A.S., Serafinowski P., Walker R.T.* // *Tetrahedron Lett.* 1977. P. 2459–2460.
6. *Bobek M., Bloch A.* // *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides* / Eds R.E. Harmon, R.K. Robins, L.B. Townsend. N.Y.: Acad. Press, 1978. P. 135–148.
7. *Sharma R.A., Kawai I., Hughes R.G., Jr., Bobek M.* // *J. Med. Chem.* 1984. V. 27. P. 410–412.
8. *Barr P.J., Jones A.S., Serafinowski P., Walker R.T.* // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1978. P. 1263–1267.
9. *Rahim S.G., Trivedi N., Bogunovic-Batchelor M.V., Hardy G.W., Mills G., Selway J.W.T., Snowden W., Littler E., Coe P.L., Basnak I., Whale R.F., Walker R.T.* // *J. Med. Chem.* 1996. V. 39. P. 789–795.
10. *Eger K., Jalalian M., Schmidt M.* // *Tetrahedron.* 1994. V. 50. P. 8371–8380.
11. *Sharma R.A., Goodman M.M., Bobek M.* // *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides.* 1980. V. 7. P. 21–34.
12. *Efange S.M.N., Cheng Y.-C., Bardos T.J.* // *Nucleosides Nucleotides.* 1985. V. 4. P. 545–564.
13. *Bardos T.J., Cheng Y.-C., Schroeder A.C., Efange S.M.N.* // *Pat. US 4895937.* 1990.
14. *Bardos T.J., Cheng Y.-C., Schroeder A.C., Efange S.M.N.* // *Pat. US 4782142.* 1988.
15. *Castro C.E., Stephens R.D.* // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. P. 2163.
16. *Stephens R.D., Castro C.E.* // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. P. 3313–3315.
17. *Heck R.F.* // *Acc. Chem. Res.* 1979. V. 12. P. 146–151.
18. *Heck R.F.* // *Org. React.* 1982. V. 27. P. 345–390.
19. *Heck R.F.* *Palladium Reagents in Organic Syntheses.* L.: Acad. Press, 1985.
20. *Cabri W., Candiani I.* // *Acc. Chem. Res.* 1995. V. 28. P. 2–7.
21. *De Meijere A., Meyer F.E.* // *Angew. Chem.* 1994. B. 106. S. 2473–2506.
22. *Dieck H.A., Heck F.R.* // *J. Organometal. Chem.* 1975. V. 93. P. 259–263.
23. *Cassar L.* // *J. Organometal. Chem.* 1975. V. 93. P. 253–257.
24. *Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N.* // *Tetrahedron Lett.* 1975. P. 4467–4470.
25. *Rossi R., Carpita A., Bellina F.* // *Org. Prep. Proc. Int.* 1995. V. 27. P. 127–160.
26. *Edo K., Sakamoto T., Yamanaka H.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1978. V. 26. P. 3843–3850.
27. *Edo K., Yamanaka H., Sakamoto T.* // *Heterocycles.* 1978. V. 9. P. 271–274.

28. *Tanji K., Sakamoto T., Yamanaka H.* // Chem. Pharm. Bull. 1982. V. 30. P. 1865–1867.
29. *Akita Y., Ohta A.* // Heterocycles. 1982. V. 19. P. 329–331.
30. *Yamanaka H., Shiraiwa M., Edo K., Sakamoto T.* // Chem. Pharm. Bull. 1979. V. 27. P. 270–273.
31. *Nair V., Sells T.B.* // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 807–810.
32. *Tanaka H., Haraguchi K., Koizumi Y., Fukui M., Miyasaka T.* // Can. J. Chem. 1986. V. 64. P. 1560–1563.
33. *Schroeder A.C., Bloch A., Perman J.L., Bobek M.* // J. Med. Chem. 1982. V. 25. P. 1255–1258.
34. *Thornburg L.D., Stubbe J.* // Biochemistry. 1993. V. 32. P. 14034–14042.
35. *Meunier P., Ouattara I., Gautheron B., Tirouflet J., Camboli D., Besançon J.* // Eur. J. Med. Chem. 1991. V. 26. P. 351–362.
36. *Koyama S., Kumazawa Z., Kashimura N.* // Nucl. Acids Symp. Ser. № 11. 1982. P. 41–44.
37. *Kundu N.G., Chaudhuri L.N.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1991. P. 1677–1682.
38. *Kundu N.G., Dasgupta S.K.* // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1993. P. 2657–2663.
39. *Langli G., Gundersen L.-L., Rise F.* // Tetrahedron. 1996. V. 52. P. 5625–5638.
40. *Bergstrom D., Lin X., Wang G., Rotstein D., Beal P., Norrix K., Ruth J.* // Synlett. 1992. P. 179–188.
41. *Bergstrom D.E., Ogawa M.K.* // J. Am. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 8106–8112.
42. *Hobbs F.W., Jr.* // J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 3420–3422.
43. *Công-Danh N., Beaucourt J.-P., Pichat L.* // Tetrahedron Lett. 1979. P. 3159–3162.
44. *Robins M.J., Barr P.J.* // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 421–424.
45. *Robins M.J., Barr P.J.* // J. Org. Chem. 1983. V. 48. P. 1854–1862.
46. *De Clercq E., Descamps J., Balzarini J., Gziewicz J., Barr P.J., Robins M.J.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 661–666.
47. *Ötvös L., Szécsi J., Sági J., Kovács T.* // Nucl. Acids Symp. Ser. № 18. 1987. P. 125–129.
48. *Haralambidis J., Chai M., Tregear G.W.* // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. P. 4857–4876.
49. *Коршун В.А., Манасова Е.В., Балакин К.В., Прохоренко И.А., Бучацкий А.Г., Берлин Ю.А.* // Био-орган. химия. 1996. Т. 22. С. 923–925.
50. *Luyten I., De Winter H., Busson R., Lescrinier T., Creuven I., Durant F., Balzarini J., De Clercq E., Herdewijn P.* // Helv. Chim. Acta. 1996. V. 79. P. 1462–1474.
51. *Vincent P., Beaucourt J.-P., Pichat L.* // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. P. 945–947.
52. *Vincent P., Beaucourt J.-P., Pichat L., Balzarini J., De Clercq E.* // Nucleosides Nucleotides. 1985. V. 4. P. 429–445.
53. *Matsuda A., Shinozaki M., Yamaguchi T., Homma H., Nomoto R., Miyasaka T., Watanabe Y., Abiru T.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 241–252.
54. *Goodchild J., Porter R.A., Raper R.H., Sim I.S., Upton R.M., Viney J., Wadsworth H.J.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. P. 1252–1257.
55. *Yamamoto Y., Seko T., Nakamura H., Nemoto H., Hojo H., Mukai N., Hashimoto Y.* // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992. P. 157–158.
56. *Tolstikov V.V., Stetsenko D.A., Potapov V.K., Sverdlov E.D.* // Nucleosides Nucleotides. 1997. V. 16. In press.
57. *Nara H., Ono A., Matsuda A.* // Bioconjugate Chem. 1995. V. 6. P. 54–61.
58. *Robins M.J., Manfredini S., Wood S.G., Wanklin R.J., Rennie B.A., Sacks S.L.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 2275–2280.
59. *Perlman M.E., Watanabe K.A., Schinazi R.F., Fox J.J.* // J. Med. Chem. 1985. V. 28. P. 741–748.
60. *Matsuda A., Shinozaki M., Miyasaka T., Machida H., Abiru T.* // Chem. Pharm. Bull. 1985. V. 33. P. 1766–1769.
61. *Matsuda A., Ueda T.* // Nucleosides Nucleotides. 1987. V. 6. P. 85–94.
62. *Adah S.A., Nair V.* // Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. P. 6371–6372.
63. *Abiru T., Miyashita T., Watanabe Y., Yamaguchi T., Machida H., Matsuda A.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 2253–2260.
64. *Cristalli G., Eleuteri A., Vittori S., Volpini R., Lohse M.J., Klotz K.-N.* // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 2363–2368.
65. *Shealy Y.F., O'Dell C.A., Arnett G., Shannon W.M.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. P. 79–84.
66. *Bobek M., Kawai I., Sharma R.A., Grill S., Dutschman G., Cheng Y.-C.* // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 2154–2157.
67. *Inoue H., Imura A., Ohtsuka E.* // Nippon Kagaku Kai-shi. 1987. P. 1214–1220.
68. *Matsuda A., Minakawa N., Sasaki T., Ueda T.* // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 2730–2733.
69. *Minakawa N., Takeda T., Sasaki T., Matsuda A., Ueda T.* // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 778–786.
70. *Cruickshank K.A., Stockwell D.L.* // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. P. 5221–5224.
71. *Saintomé C., Clivio P., Fourrey J.-L., Woisard A., Favre A.* // Tetrahedron Lett. 1994. V. 35. P. 873–876.
72. *Gibson K.J., Benkovic S.J.* // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. P. 6455–6467.
73. *Spaltenstein A., Robinson B.H., Hopkins P.B.* // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 9484–9495.
74. *Kirchner J.J., Hustedt E.J., Robinson B.H., Hopkins P.B.* // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 593–596.
75. *Hobbs F.W., Jr., Trainor G.L.* // Pat. US 5151507. 1992.
76. *Casalnuovo A.L., Calabrese J.C.* // J. Am. Chem. Soc. 1990. V. 112. P. 4324–4330.

77. Kwiatkowski M., Samiotaki M., Lamminmäki U., Mukkala V.-M., Landegren U. // Nucl. Acids Res. 1994. V. 22. P. 2604–2611.
78. Hobbs F.W., Jr., Cocuzza A.J. // Pat. US 5047519. 1991.
79. Hashimoto H., Nelson M.G., Switzer C. // J. Am. Chem. Soc. 1993. V. 115. P. 7128–7134.
80. Prober J.M., Dam R.J., Robertson C.W., Jr., Hobbs F.W., Jr., Trainor G.L. // Pat. US 5306618. 1994.
81. Prober J.M., Dam R.J., Robertson C.W., Jr., Hobbs F.W., Jr., Trainor G.L. // Pat. US 5332666. 1994.
82. Robins M.J., Vinayak R.S., Wood S.G. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 3731–3734.
83. Crisp G.T., Flynn B.L. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 6614–6619.
84. Lin K.-Y., Pudlo J.S., Jones R.J., Bischofberger N., Matteucci M.D., Froehler B.C. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994. V. 4. P. 1061–1064.
85. Manfredini S., Bazzanini R., Baraldi P.G., Simoni D., Vertuani S., Pani A., Pinna E., Scintu F., Lichino D., La Colla P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V. 6. P. 1279–1284.
86. Kašnar B. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 341–344.
87. Tanaka H., Baba M., Hayakawa H., Sakamaki T., Miyasaka T., Ubasawa M., Takashima H., Sekiya K., Nitta I., Shigeta S., Walker R.T., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 349–357.
88. Tong G., Lawlor J.M., Tregear G.W., Haralambidis J. // J. Org. Chem. 1993. V. 58. P. 2223–2231.
89. Chaudhuri N.C., Kool E.T. // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117. P. 10434–10442.
90. Goodwin J.T., Glick G.D. // Tetrahedron Lett. 1993. V. 34. P. 5549–5552.
91. Seio K., Wada T., Sakamoto K., Yokoyama S., Sekine M. // Tetrahedron Lett. 1995. V. 36. P. 9515–9518.
92. Davison A., Duckworth G., Vaman Rao M., McClean J., Grzybowski J., Potier P., Brown T., Cubie H. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 1049–1052.
93. Rahim S.G., Krenitsky T.A. // Pat. US 5157114. 1992.
94. Manfredini S., Baraldi P.G., Bazzanini R., Marangoni M., Simoni D., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 199–203.
95. Fulcrand-El Kattan G., Goudgaon N.M., Ilksoy N., Huang J.-T., Watanabe K.A., Sommadossi J.-P., Schinazi R.F. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 2583–2588.
96. Switzer C., Prakash T.P., Ahn Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V. 6. P. 815–818.
97. Devadas B., Rogers T.E., Gray S.H. // Synth. Commun. 1995. V. 25. P. 3199–3210.
98. Sági G., Ötvös L., Ikeda S., Andrei G., Snoeck R., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 1307–1311.
99. Nair V., Purdy D.F. // Tetrahedron. 1991. V. 47. P. 365–382.
100. Edstrom E.D., Wei Y. // J. Org. Chem. 1995. V. 60. P. 5069–5076.
101. Ramzaeva N., Seela F. // Helv. Chim. Acta. 1995. V. 78. P. 1083–1090.
102. Homma H., Watanabe Y., Abiru T., Murayama T., Nomura Y., Matsuda A. // J. Med. Chem. 1992. V. 35. P. 2881–2890.
103. Cristalli G., Camaioni E., Vittori S., Volpini R., Borea P.A., Conti A., Dionisotti S., Ongini E., Monopoli A. // J. Med. Chem. 1995. V. 38. P. 1462–1472.
104. Cristalli G., Volpini R., Vittori S., Camaioni E., Monopoli A., Conti A., Dionisotti S., Zocchi C., Ongini E. // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 1720–1726.
105. Seela F., Zulauf M. // Synthesis. 1996. P. 726–730.
106. Kundu N.G., Mahanty J.S., Spears C.P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996. V. 6. P. 1497–1502.
107. Balow G., Brugger J., Lesnik E., Acevedo O.L. // Nucleosides Nucleotides. 1997. V. 16. In press.
108. Acevedo O.L., Andrews R.S., Dunkel M., Dan Cook P. // J. Heterocycl. Chem. 1994. V. 31. P. 989–995.
109. Palmisano G., Santagostino M. // Tetrahedron. 1993. V. 49. P. 2533–2542.
110. Bergstrom D.E. // Nucleosides Nucleotides. 1982. V. 1. P. 1–34.
111. Bergstrom D.E., Ruth J.L. // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98. P. 1587–1589.
112. Prober J.M., Trainor G.L., Dam R.J., Hobbs F.W., Robertson C.W., Zagursky R.J., Cocuzza A.J., Jensen M.A., Baumeister K. // Science. 1978. V. 238. P. 336–341.
113. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C. // J. Org. Chem. 1966. V. 31. P. 4071–4078.
114. Castro C.E., Havlin R., Honwad V.K., Malte A., Mojé S. // J. Am. Chem. Soc. 1969. V. 91. P. 6464–6470.
115. Толстиков Г.А., Мустафин А.Г., Гатауллин Р.Р., Спирихин Л.В., Абдрахманов И.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 1992. С. 1449–1450.
116. Толстиков Г.А., Мустафин А.Г., Гатауллин Р.Р., Спирихин Л.В., Султанова В.С., Абдрахманов И.Б. // Изв. АН. Сер. хим. 1993. С. 596–598.
117. Ikehara M., Tada H. // Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry / Eds W.W. Zorbach, R.S. Tipson. N.Y.: Intersci. Publ., 1968. P. 188–192.
118. Long R.A., Robins R.K., Townsend L.B. // Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry / Eds W.W. Zorbach, R.S. Tipson. N.Y.: Intersci. Publ., 1968. P. 228–229.
119. Robins M.J., Barr P.J., Giziewicz J. // Can. J. Chem. 1982. V. 60. P. 554–557.
120. Cristalli G., Camaioni E., Vittori S., Volpini R. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 449–453.
121. Asakura J., Robins M.J. // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 4928–4933.
122. Tanaka H., Hayakawa H., Haraguchi K., Miyasaka T. // Nucleosides Nucleotides. 1985. V. 4. P. 607–612.
123. Nair V., Richardson S.G. // Synthesis. 1982. P. 670–672.

124. Cocuzza A.J. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. P. 4061–4064.
125. Awano H., Shuto S., Miyashita T., Ashida N., Machida H., Kira T., Shigeta S., Matsuda A. // *Arch. Pharm.* 1996. V. 329. P. 66–72.
126. Froehler B., Jones R.J. // *Pat. US 5484908.* 1996.
127. Seela F., Thomas H. // *EP 710667.* 1996.
128. Davison A.R., Duckworth G.S., Rao V., Brown T., McClean J.P. // *EP 754700.* 1997.

## Alkynylated Nucleosides and Their Analogs. I. Methods of Synthesis

V. A. Korshun, E. V. Manasova, and Yu. A. Berlin

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, GSP-7 Moscow, 117871 Russia*

Received January 21, 1997

**Abstract**—This review summarizes methods of the synthesis and data on the preparation of alkynylated nucleosides and their analogs, a group of compounds underlying promising antisense inhibitors of gene expression.

*Key words:* alkynylated nucleosides, alkynylated nucleoside analogues.