

УДК 577.113.3+661.718.1

Ю.Г. Шермолович, С.В. Засуха

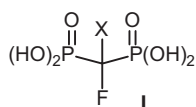
МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ α -ФТОР- И α -ФТОРМЕТИЛ-МЕТИЛЕНБИСФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Институт органической химии НАН Украины, г. Киев

Систематизированы литературные данные по методам синтеза и химическим свойствам производных α -фтор- та α -фторметил-метиленбисфосфоновых кислот. Производные (α -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты были получены реакцией Михаэлиса-Беккера из галогензамещенных α -фторметилфосфонатов; электрофильным фторированием производных метиленбисфосфоновой кислоты, с использованием в качестве реагентов перхлорилфторида, фтора, ацетилгипофторита, N-фтордобензосульфонида и Selectfluor; нуклеофильным фторированием эфиров арил(α -гидрокси)метиленбисфосфоновой кислоты морфолинотрифторсульфураном; реакцией α -галоген- α -фторметилфосфонатов с электрофильными реагентами в присутствии основания; фосфорилированием (α -фтор)фосфоацетата. Особое внимание уделено использованию этих соединений для синтеза фторсодержащих аналогов нуклеотидов. Производные (α -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты в присутствии основания реагируют с алкилгалогенидами, альдегидами, кетонами, α,β -ненасыщенными кетонами, эфирами, сульфонами, сульфоксидами, и фосфонатами. Гипогалогенированием (α -фтор)метиленбисфосфонатов были получены галогензамещенные бисфосфонаты. При взаимодействии с этоксидом магния образуется α -фторфосфонат. Солянокислый гидролиз, или взаимодействие с триметилгалогенсиланом и метанолом тетраэфиров (α -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты приводит к образованию (α -фтор)метиленбисфосфоновых кислот, которые с аминами образуют аммонийные соли. Синтез α -фторметил-метиленбисфосфоновых кислот базируется на взаимодействии N-(арилсульфонил)трифторацетимидоил хлорида, N-трихлорацетилфторацетилимидоил хлорида и ди- или трифторацетонитрила с диалкилфосфитом; реакции 1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтилизоцианата с триэтилфосфитом; ацилировании триалкилфосфита трифторуксусным ангидридом; двойному фосфорилированию фторацетонитрила диэтилфосфитом в условиях радикальной реакции.

Ключевые слова: (α -фтор)метиленбисфосфоновые кислоты, электрофильное фторирование, α -фторметил-метиленбисфосфоновые кислоты, аналоги нуклеозидов, аналоги нуклеотидов.

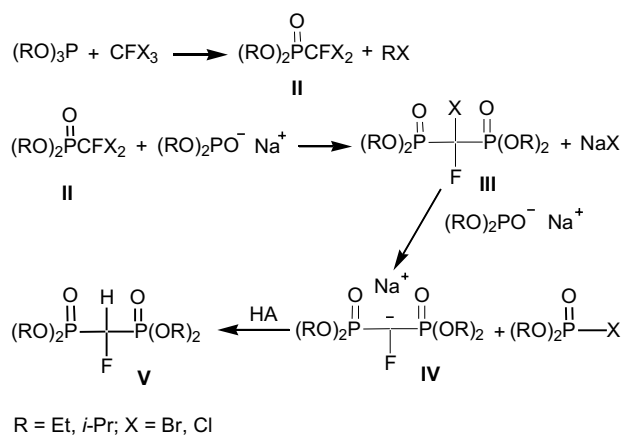
Гипотеза о том, что эфиры фторалкилфосфоновых кислот являются аналогами по действию биологически активных фосфатов [1], стимулировало интерес к химии производных различных кислот фосфора, в которых один из атомов кислорода у фосфора замещен на группу CHF, CF₂ или CH-CH_xF_{3-x}. В частности, производные метилденбисфосфоновой кислоты (I) являются изополярными и изостерическими аналогами пирофосфорной кислоты. Последняя, как известно, используется для синтеза нуклеотидов. Производные же метилденбисфосфоновой кислоты могут быть использованы для синтеза аналогов нуклеотидов, в которых кислород в фрагменте P-O-P заменен на группу P-CHX-P, что должно обеспечивать устойчивость нуклеотида к химическому и ферментатическому гидролизу. Известные аналоги нуклеотидов этого типа не только проявляют сильные ингибирующие свойства по отношению к ДНК и РНК вирусов [2-4] и ферментов [5], но и, в зависимости от своей пространственной структуры, селективно образуют комплексы с различными ДНК полимерами [6-8]. Известно также, что фторсодержащие производные метилденбисфосфоновой кислоты являются перспективными соединениями для профилактики костных заболеваний [9-12]. Обзор посвящен методам синтеза и химическим свойствам производных α -фтор- и α -фторметил-метилденбисфосфоновой кислоты и, в частности, синтезу нуклеотидных аналогов на их основе.



X = F, CH_xF_{3-x}

1. Синтез (α -фтор)метилденбисфосфатов

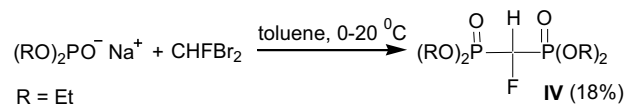
1.1. Синтез на основе реакции Михаэлиса-Беккера



При взаимодействии галогензамещенных

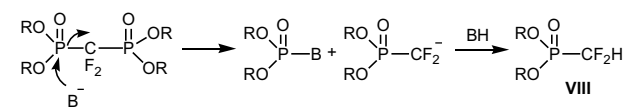
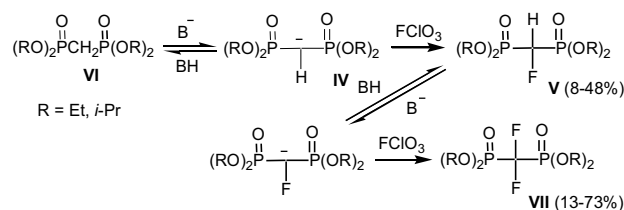
α -фторметилфосфонатов (II) с избытком натриевой соли диалкилфосфита как промежуточный продукт образуется α -галоген(α -фтор)метилденбисфосфонат (III), который в результате галогенофильной реакции дегалогенируется с образованием стабильной соли (IV), обработка последней кислотой приводит к образованию бисфосфоната (V) [13-15].

Бисфосфонат (V) также можно получить взаимодействием натриевой соли диэтилфосфита с дибромфторметаном [15].

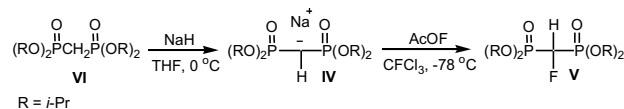


1.2. Синтез с помощью электрофильных фторирующих реагентов

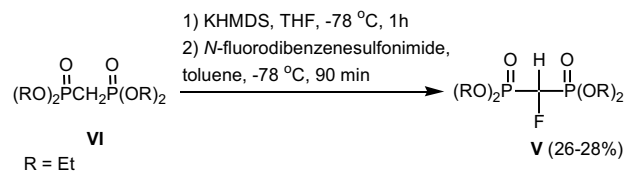
При последовательном действии на эфир (VI) в безводном толуоле основания (NaH, *t*-BuOK, Na, EtONa) и небольшого избытка перхлорилфторида удается получить с хорошим выходом тетраэфир (α -фтор)метилденбисфосфоновой кислоты (V), который содержит небольшую примесь дифторпроизводного (VII). Соотношение продуктов (V) и (VII) зависит от выбора основания и его количества. В незначительном количестве образуется также дифторметилфосфонат (VIII), как побочный продукт реакции [16-18].



Фторирование соли (IV) ацетилгипофторидом также приводит к образованию (α -фтор)-метилденбисфосфоната (V) [19].



N-фтордибензосульфенид также успешно применяется для получения фторированого бисфосфоната (V) [2,20].



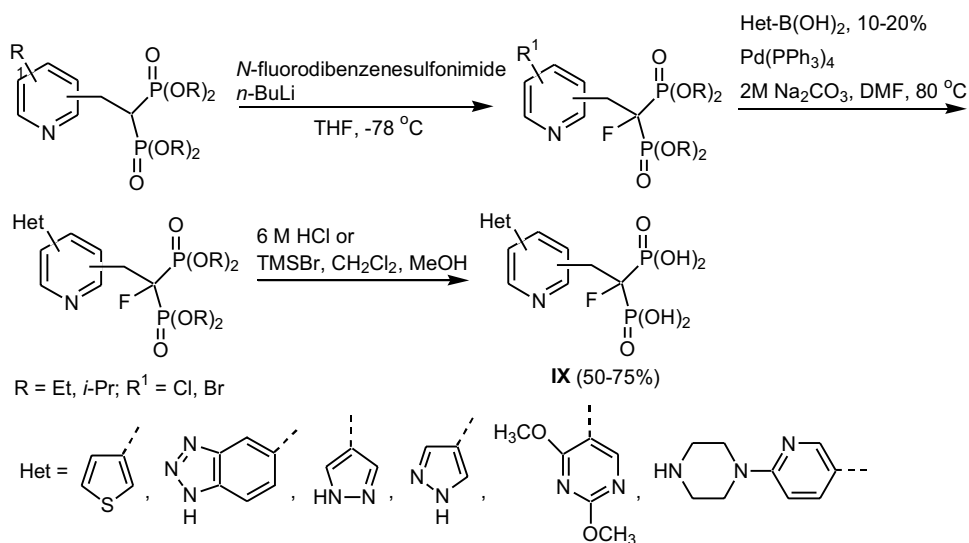


Схема 1

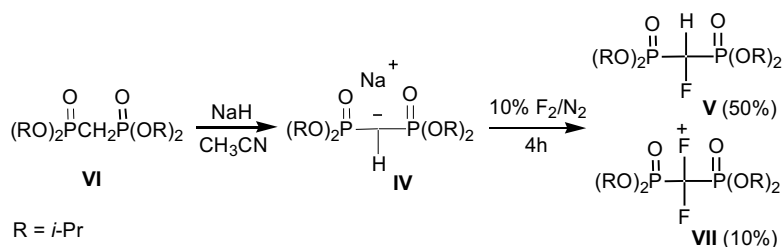


Схема 2

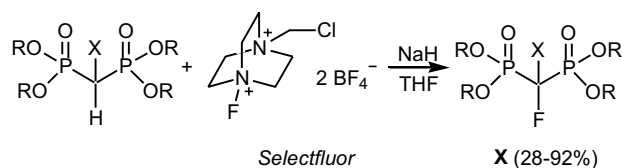
С помощью данного фторирующего реагента был синтезирован ряд азотсодержащих бисфосфонатов (IX), которые являются перспективными ингибиторами гена фарнезилпирофосфат синтазы (схема 1) и могут использоваться в лечении остеопороза, гиперкальцемии и болезни Паджета [9–11].

Фтор также может использоваться для получения производных (α -фтор)метиленисфосфонатов (V). При взаимодействии бисфосфоната (VI) с избытком гидроксида натрия, в растворе ацетонитрила и последующем фторировании полученной соли (IV) газовой смесью 10% фтора в азоте, образуется с выходом 50% монофтор (V) и 10% дифторированный (VII) (схема 2) продукт. Реакция катализируется гидратированным нитратом двухвалентной меди ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$) [21].

В последнее время для получения производных (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (X) стали использовать Selectfluor (1-хлорометил-4-фтор-1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан бистетрафторборат), работа с которым не нуждается в специальной аппаратуре и который является безопасным по сравнению с перхлорилфторидом, гипохлоритами и фтором. Реакция протекает в тетрагидрофуране, в присутствии основания (NaH), при 0°C [22–29].

Взаимодействием гем-бисфосфоноэтилена (XI) с калиевой солью имидазола или 3-литий-

пиридином, с последующим фторированием Selectfluor, были получены [1-фтор-2-(1-имидазоил)этил]-1,1-бисфосфонат (XII) и [1-фтор-2-(3-пиридинил)этил]-1,1-бисфосфонат (XIII) (схема 3), которые являются аналогами эффективных препаратов при лечении костных заболеваний, такими как Risedronate и Zoledronate [30].



R = Me, Et, *i*-Pr
 X = H, 3-(Py)CH₂, Br(CH₂)₆, BzNHCH(CO₂Me)CH(Ph),
 CH₃(CH₂)_n (n = 0-8), 2-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-ethyl

1.3. Синтез с помощью нуклеофильных фторирующих реагентов

В работе [31] показано, что при фторировании тетраметилового эфира арил(α -гидрокси)метиленисфосфоновой кислоты (XIV) морфолинотрифторсульфураном (MOST), образуется (α -фтор)метиленисфосфонат (XV). Побочным продуктом, в данной реакции, является аддукт (XVI), выход которого зависит от порядка до-

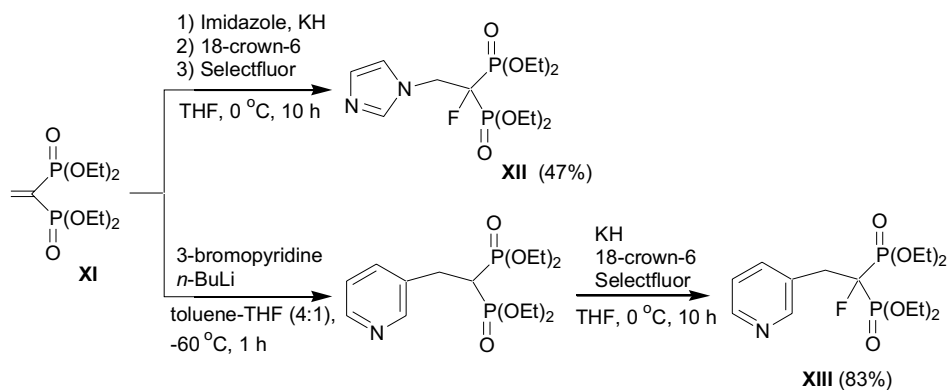


Схема 3

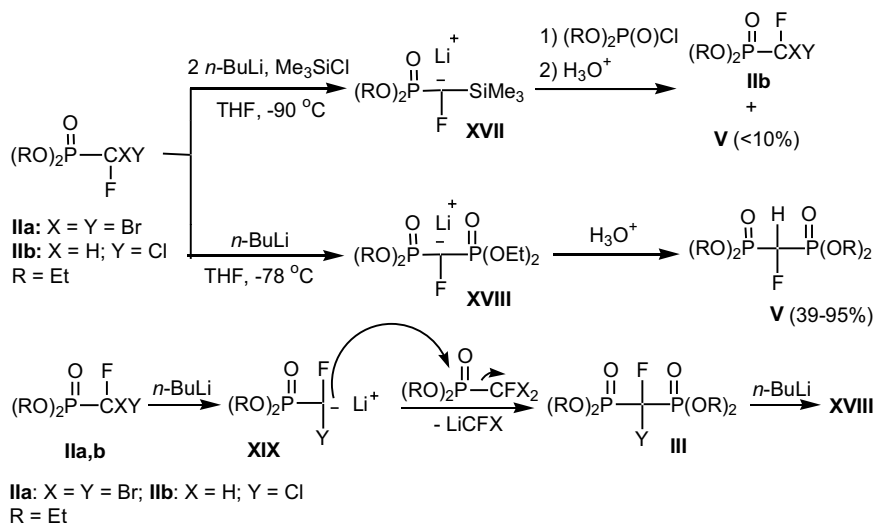
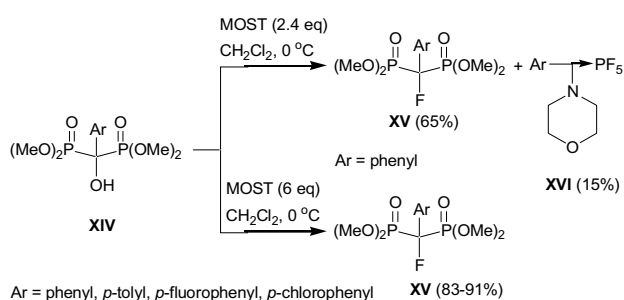


Схема 4

бавления фторирующего реагента, а также его количества.



1.4. Синтез из α -галоген- α -фторметилфосфонатов

Одновременное добавление α -фтордибромметилфосфоната (IIa) и триметилхлорсилана (1.1 экв) к раствору *n*-бутиллития (2 экв) в тетрагидрофуране при низкой температуре приводит к образованию соли (XVII). Реакция соединения (XVII) с диэтилхлорфосфатом дает главным образом α -хлор- α -фторметилфосфонат (IIb) за счёт реакции обмена галоген-металл, при этом соответствующий бисфосфонат (V) образуется с малым выходом (<0%) [32,33]. Если же реак-

цию фосфоната (IIa,b) с бутиллитием (1 экв) проводить в отсутствие Me_3SiCl , то реакция протекает количественно с образованием стабильной литиевой соли (α -фтор)метиленисфосфоната (XVIII). Последующее добавление её к водному раствору HCl дает (α -фтор)метиленисфосфонат (V) с высоким выходом [33,34]. Механизм образования соли бисфосфоната (XVIII) включает в себя нуклеофильную атаку литиевой соли α -фторметилфосфоната (XIX) на атом фосфора фосфоната (IIa,b) с промежуточным образованием (α -фтор)метиленисфосфоната (III), который далее реагируя с бутиллитием образует бисфосфонат (XVIII) (схема 4).

Фосфорилированием соли (XIXa) диэтилхлорфосфатом получен смешанный эфир (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (XX) с хорошим выходом. Неожиданным оказался тот факт, что реакция соли (XIXb) с электрофильными реагентами (ClCO_2Et , Me_3SiBr) также приводит к образованию (α -фтор)метиленисфосфоната (V). Авторы работы [35] предполагают, что образование бисфосфоната (V) возможно за счёт фрагментации аниона (XIXb) с образованием литий фосфита (XXI) и фторхлоркарбена.

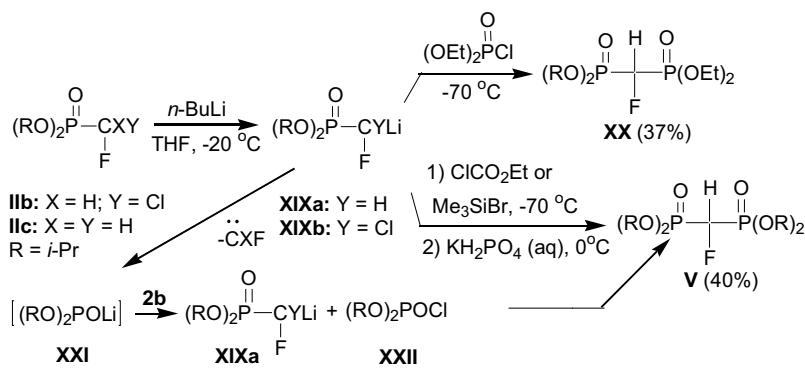


Схема 5

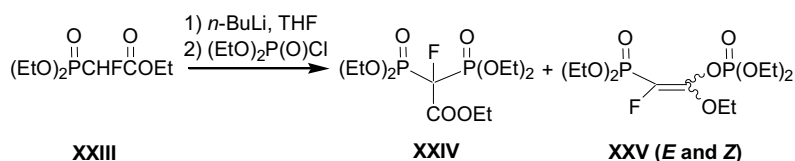


Схема 6

Соединение (XXI) далее реагирует с эфиром (IIb), генерируя анион (XIXa), который фосфорилируется диалкилхлорфосфатом (XXII) с образованием бисфосфоната (V) (схема 5).

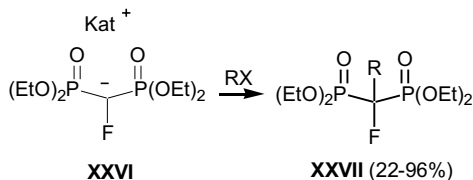
1.5. Фосфорилирование (α -фтор)фосфоацетата

Взаимодействие фосфоацетата (XXIII) с диэтилхлорфосфатом в присутствии бутиллития приводит к образованию С– (XXIV) и О– (XXV) ацилированных продуктов в соотношении 25:37, при этом О-ацилированный фосфонат (XXV) (схема 6) существует в виде смеси двух геометрических изомеров (E/Z=1:1) [36].

2. Химические свойства производных (α -фтор)метиленисфосфоновых кислот

2.1. Взаимодействие с электрофильными реагентами

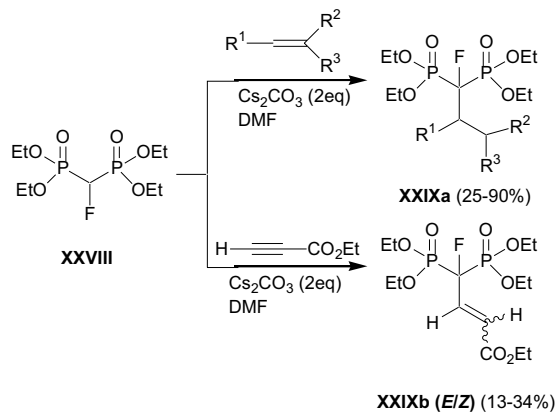
Li, Na или Cs соли (α -фтор)метиленисфосфоната (XXVI) реагируют с электрофильными реагентами с образованием бисфосфонатов (XXVII) [33,34,37]. В качестве растворителя используют тетрагидрофуран, ДМСО, диметилформамид.



где Kat=Li, Na, Cs, RX=HCl(водн), диметилсульфат, йодметан, гексахлорэтан, 1-бромпропан, 3-бромпропен, 2-йодпропан, 1-хлорбутан, 1-йодбутан, 1-йодгептан, 2-(хлорметил)тиран, бромтолуол, 1-бром-4-бромметилбензол, 1-бромоме-

тил-3-метоксибензол, 4-метилбромметилбензоат, 3-бромметилпиридинн, 5-бромметил-6-хлорбензо[d][1,3]диоксол.

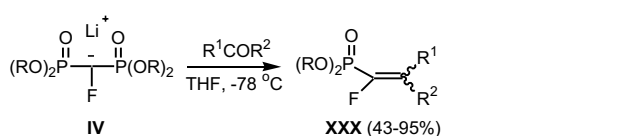
Диэтиловый эфир (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты (XXVIII) в присутствии карбоната цезия в диметилформамиде вступает в реакции 1,4-присоединения к таким акцепторам Михаэля, как α,β -ненасыщенные кетоны, эфиры, сульфоны, сульфоксиды и фосфонаты с образованием аддукта (α -алкил)(α -фтор)метиленисфосфоната (XXIXa,b) [38].



R¹ = H; R² = H, CH₃; R³ = C(O)CH₃, CO₂Me, P(O)(OEt)₂, S(O)Ph, SO₂Ph; R⁴ = CO₂Et

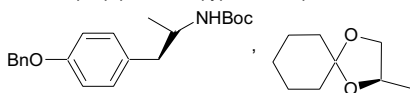
Взаимодействие соли (IV) с алифатическими, ароматическими и гетероароматическими альдегидами и кетонами, по реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса, приводит к образованию α -фторвинилфосфонатов (XXX) [22,23,33,34,39].

Гипогалогенированием (α -фтор)метиленисфосфонатов (V) удается получить галогензамещенные бисфосфонаты (III) с высоким выходом [40].

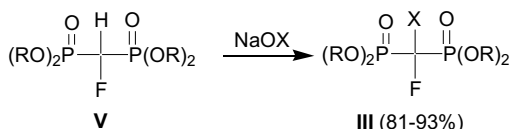


R = Et, *i*-Pr

R¹ = H, Me, Et, Me₂CH, Ph, *trans*-PhCH=CH, *p*-толил, (R)-OCMe₂OCH₂CH
4-фторфенил, 2-фурил, 1-нафтил,



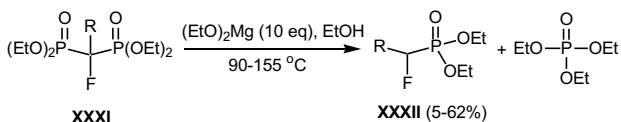
R² = H, Me



R = Et, *i*-Pr; X = Cl, Br

2.2. Взаимодействие с нуклеофильными реагентами

Бисфосфонаты (XXXI) реагируют с этоксидом магния, в растворе этанола, с образованием (α -алкил)(α -фтор)метилденфосфонатов (XXXII). Возможно, реакция протекает путем нуклеофильной атаки этоксианиона на один из атомов фосфора бисфосфоната (XXXI) с последующим разрывом C–P связи и образования α -фторфосфоната (XXXII) [37].



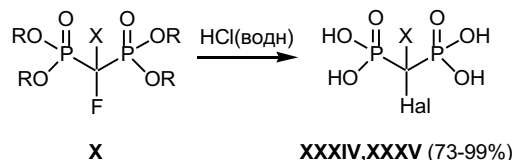
R = Me, CH₂=CHCH₂, *n*-Bu, *n*-C₇H₁₅, Bn

2.3. Гидролиз эфиров (α -фтор)метилденбисфосфоновых кислот

Тетраэфиры (α -фтор)метилденбисфосфоновой кислоты (X) устойчивы к действию воды и поэтому для получения свободных бисфосфоновых кислот (XXXIV) используют или кислый гидролиз [25,40–43], или двухстадийный процесс – сначала образование Si-эфиров (XXXIII) (схе-

ма 7), реакцией с триметилгалогенсиланом (Me₃SiBr, Me₃SiI), с последующим их гидролизом водой или метанолом [14,16–18,20,28–30,33,41].

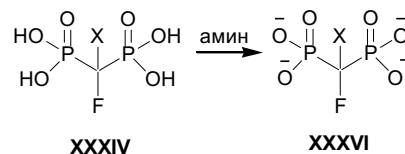
В работе [41] показано, что солянокислый гидролиз эфиров (X), в зависимости от заместителя в пара-положение бензольного кольца, а также условий проведения реакции, приводит к образованию как α -фтор- (XXXIV) так и (α -хлор-)метилденбисфосфоновых кислот (XXXV).



X = фенил, *p*-фторфенил, *p*-хлорфенил, *p*-толил
R = Me; Hal = F, Cl

2.4. Взаимодействие (α -фтор)метилденбисфосфоновых кислот с аминами

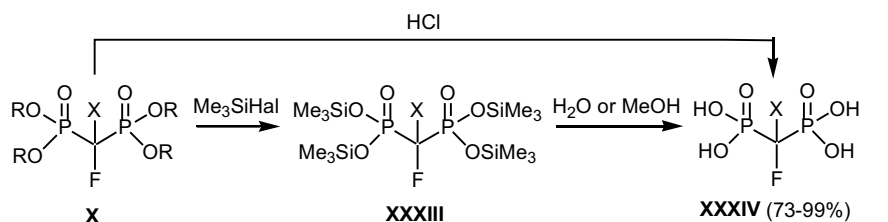
Бисфосфоновые кислоты (XXXIV) при взаимодействии с аминами образуют аммонийные соли (XXXVI) [33,40,43,44].



амин=аммиак, дициклогексилламин, третбутиламмоний гидрооксид, трибутиламин
X = H, Cl, Br, Me

3. Синтез производных α -полифторметилденбисфосфоновых кислот

N-(арилсульфонил)трифторацетимидоил хлориды (XXXVIII), полученные взаимодействием N-ацилсульфонамидов (XXXVII) с PCl₅, реагируют с диэтилфосфитом с образованием аддукта (XXXIX), который элиминирует HCl и превращается в имидоилфосфонат (XL). Реакция последнего с диалкилфосфитом приводит к образованию (α -арилсульфониламино) трифторэтилиденбисфосфоната (XLI) (схема 8) [45].



Hal=Br, I

X=H, Cl, Br, Me, фенил, *p*-фторфенил, *p*-хлорфенил, *p*-толил, 3-(Py)CH₂, CH₃(CH₂)_n (n=0-8)

R=Me, Et, *i*-Pr

Схема 7

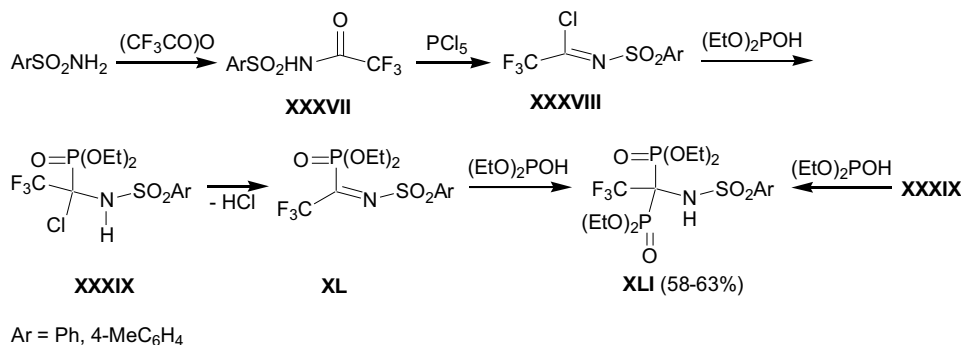
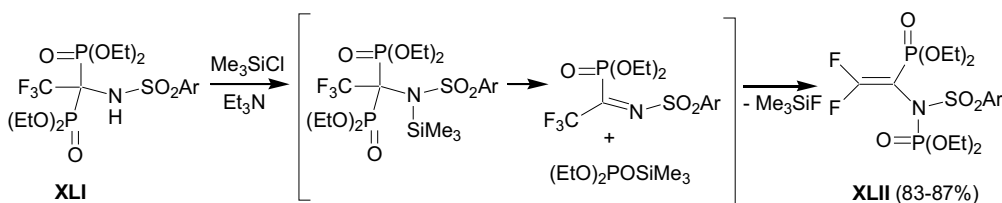


Схема 8

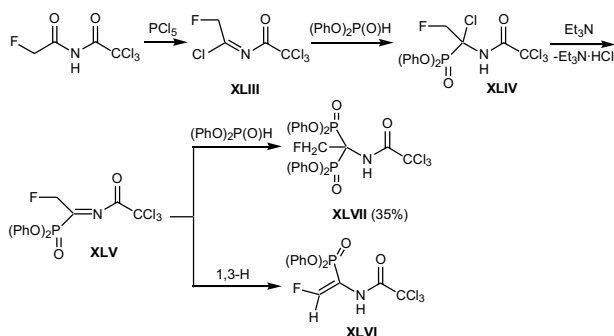


Ar = Ph, 4-MeC₆H₄

Схема 9

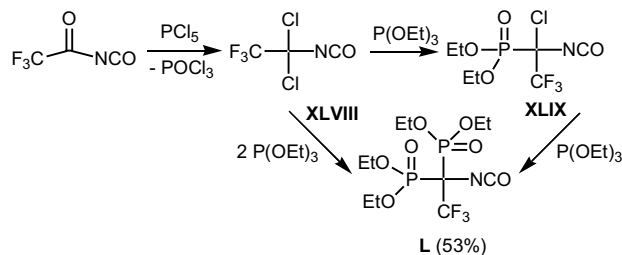
Бисфосфонат (XLI) при комнатной температуре реагирует с триметилхлорсиланом, в присутствии триэтиламина, с образованием C,N-бисфосфорилированного дифторвинилсульфонамида (XLII) (схема 9) [45].

N-трихлорацетилфторацетилимидоил хлориды (XLIII) реагируют с дифенилфосфитом с образованием аддукта (XLIV), который в присутствии триэтиламина дегидрохлорируется с образованием имидоил фосфоната (XLV). За счёт 1-3-гидридного сдвига он изомеризуется до виниламида (XLVI) или взаимодействуя еще с одной молекулой дифенилфосфита образует бисфосфонат (XLVII) [46].



1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтилизоцианат (XLVIII) легко вступает в реакцию Арбузова с триэтилфосфитом, причем в зависимости от соотношения реагентов получают как 1-(диэтоксифосфорил)-1-хлор-2,2,2-трифторэтилизоцианат (XLIX) так и 1,1-бис(диэтоксифосфо-

рил)-2,2,2-трифторэтилизоцианат (L) [47].



Ацилирование диалкилфосфита трифторуксусным ангидридом в мягких условиях (-70°C), в присутствии триэтиламина, при соотношении исходных реагентов 1:1:1, приводит к образованию бисфосфоната (LII), наряду с образованием незначительного количества кетофосфоната (LI) (схема 10) [48,49].

α-Фосфорилированные триалкилфосфиты (LIIIa,b) и диалкацетилфосфит (LIIIc) реагируют с трифторуксусной кислотой в ацетонитриле с образованием ацилфосфита (LIV), который в кислых условиях реакции превращается в кетофосфонат (LI). Реакция последнего с ацилфосфитом (LIV) дает бисфосфонат (LII), однако в реакционной среде он гидролизует и в дальнейшем изомеризуется с образованием соединения (LV) (схема 11) [50,51].

Двойное фосфорилирование фторацетонитрила диэтилфосфитом, в условии радикальной реакции, катализируемой титаноцентдихлоридом (Cp₂TiCl₂), в присутствии активированного цинка и пропиленоксида, приводит к образованию

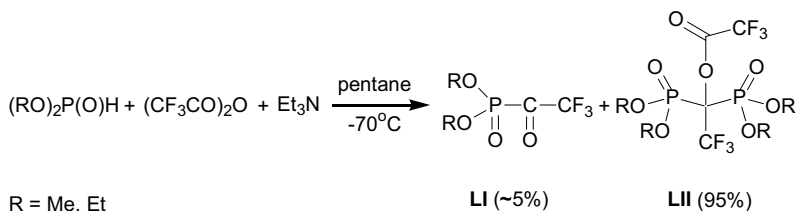
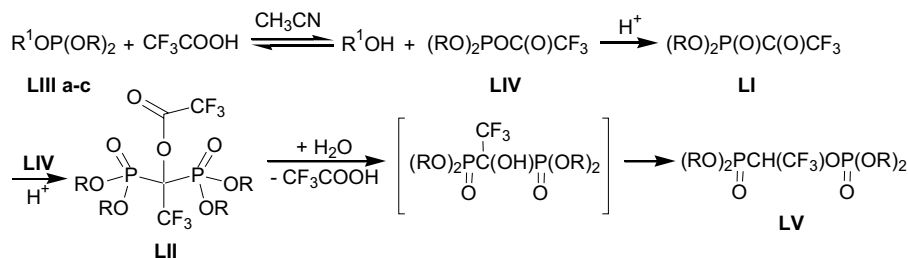


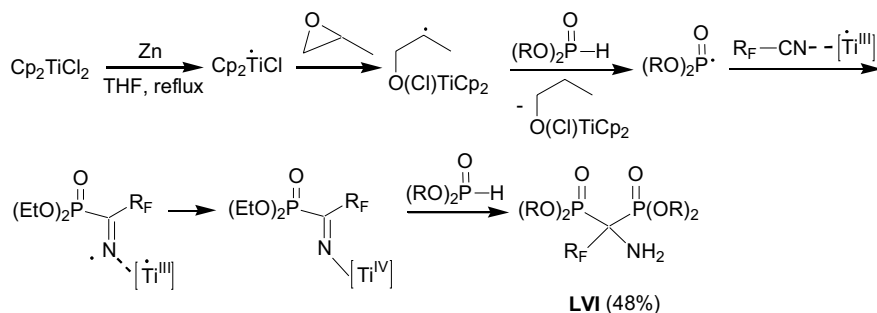
Схема 10



R = Me, Et;

R¹ = L IIIa: (EtO)₂P(O)CH(Ph); L IIIb: (MeO)₂P(O)CH(CH₃); L IIIc: C(O)CH₃

Схема 11

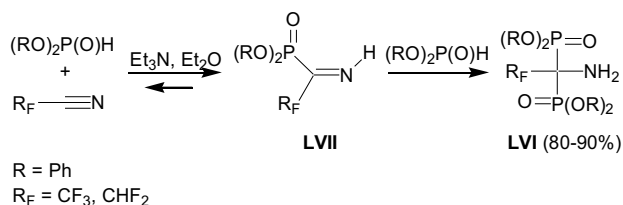


R = Et; R_F = CH₂F

Схема 12

б-аминобисфосфоната (LVI) (схема 12) [12].

Бисфосфонат (LVI), также получен взаимодействием дифенилфосфита с дифтор- и трифторацетонитрилом, в присутствии Et₃N в качестве катализатора. Реакция протекает через образование иминофосфоната (LVII). Дифенилфосфит присоединяется по активированной C=N связи иминофосфоната (LVII) с образованием конечного геминального бисфосфоната (LVI) [52].



4. Получение аналогов нуклеотидов на основе производных (α -фтор)метилденбисфосфоновых кислот

4.1. Синтез аналогов нуклеозид монофосфатов

(α -Фтор)метилденбисфосфонат (V) в присут-

ствии основания реагирует с альдегидной группой нуклеозида (LVIII) с образованием α -фторвинилфосфоната. При снятии защитных групп 80% уксусной кислотой и последующем гидрировании двойной связи образуется аналог нуклеозида (LIX) (схема 13) [24].

4.2. Синтез P_o, -P_o-фторметилденбисфосфатов

Взаимодействием тетрабутиламмонийной соли (α -фтор)метилденбисфосфоновой кислоты и 5'-О-тозилдеоксинуклеозида (LXa,b) были получены аналоги 2'-деоксинуклеозид-5'-дифосфата (LXIa,b). Активацией фосфонатной группы в виде морфолидата с последующей реакцией с неорганическим фосфатом или через фосфорилирование нуклеозид-5'-дифосфата, используя п-нитробензилфосфоро-морфолидат, были получены фторметилденбисфосфатовые аналоги тимидин-5'-трифосфата (LXIIa) и 2'-деоксиаденозин-5'-трифосфата (LXIIb) [53,54] в виде смеси двух диастереомеров (R/S). В работе [54] показано, что только S-форма трифосфата (LXIIb) (схема 14) образует комплекс с ДНК полимеразой b, несмотря на то, что оба диастереомера присутствуют в кристаллизационной среде.

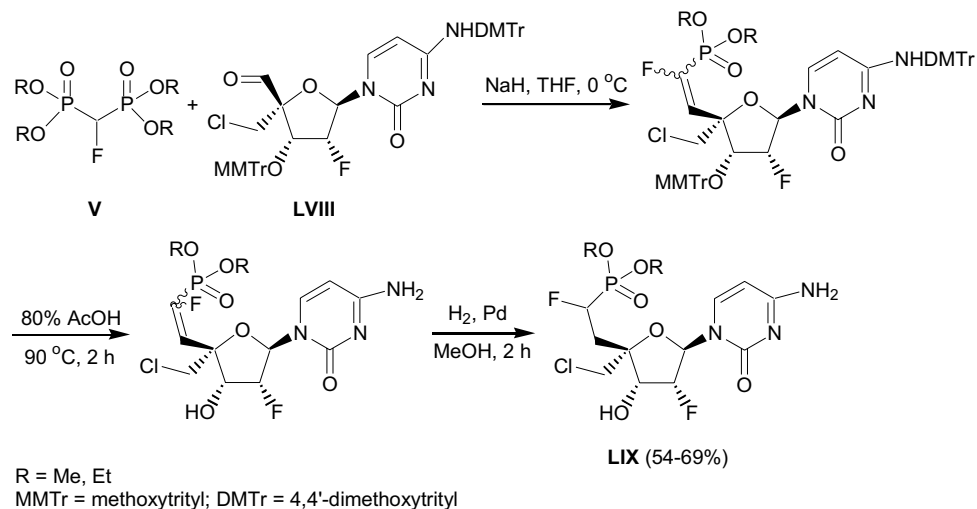


Схема 13

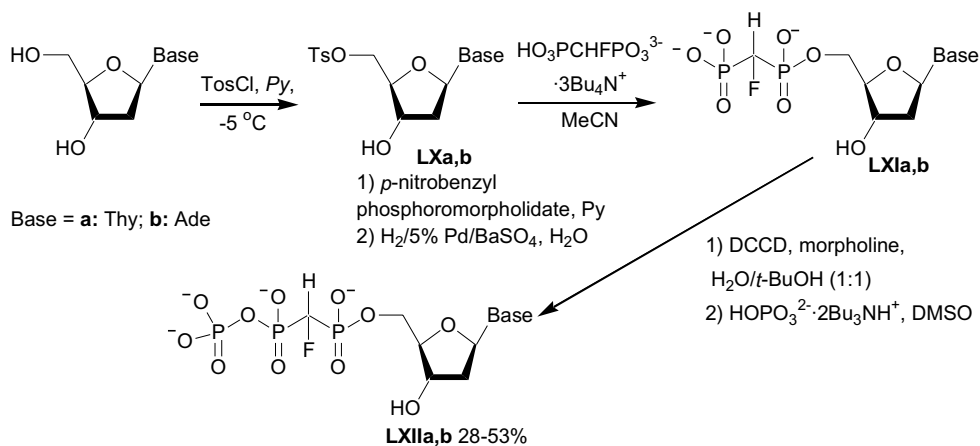


Схема 14

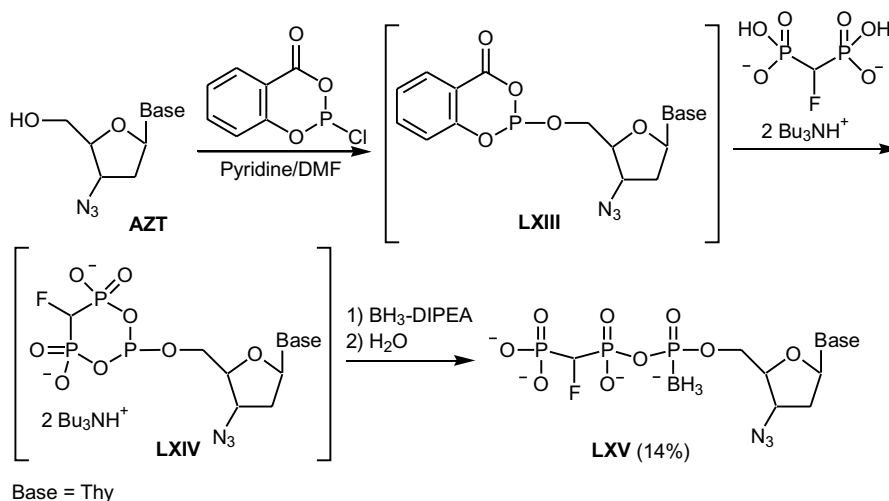


Схема 15

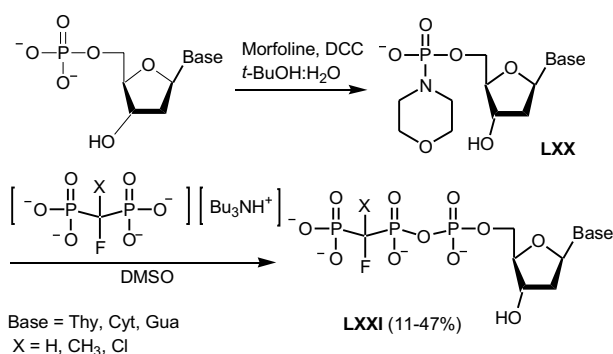
5.2. Синтез $P_b, -P_g$ -фторметиленовых аналогов нуклеозид-5'-трифосфатов

Реакцией 3'-азидо-3'-деокситимидина (AZT) с 2-хлоро-4Н-1,3,2-бензодиоксофосфорин-4-оном, с последующим взаимодействием фосфитного интермедиата (LXIII) с бистретбутиламмонийной солью (α -фтор)метиленбисфос-

фоновой кислоты, был получен циклический трифосфатный интермедиат (LXIV). Обработка (LXIV) N,N-диизопропилэтиламин-борановым комплексом дает, после гидролиза, AZT-5'- α -борано- β, γ -фторметиленовый трифосфат (LXV) (схема 15). Трифосфат (LXV) был выделен с общим выходом 14% [42,55].

Взаимодействием аденозин-5'-монофосфоморфолидата (LXVIa) и гуанозин-5'-монофосфоморфолидата (LXVIb), в виде их 4-морфолин- N,N' -дициклогексилкарбоксамидиновых солей, с бистрибутиламмонийной солью (α -фтор)-метиленбисфосфоновой кислоты в безводном пиридине, удается получить аналоги аденозин- (LXVIIa) и гуанозин-5'-трифосфатов (LXVIIb) (схема 16) [43,56].

Применяя аналогичный подход с использованием морфолидата нуклеозид-5'-монофосфата (LXVIII) был синтезирован трифосфат (LXIX) (схема 17), который показал высокую стабильность к дефосфорилированию по отношению к эмбриональной сыворотке крови и может быть потенциальным ингибитором обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека [2].



Для $P_{\beta},-P_{\gamma}$ -фторметиленовых аналогов нуклеотидов (LXXI), полученных через нуклеозид-5'-монофосфоморфолидат (LXX) [6,7,57], был проведен рентгеноструктурный анализ их ком-

плексов с ДНК полимеразой в, результаты которого показали, что из двух (R/S)-диастереомеров комплекс образует только один изомер ((R)-CHF, (R)-CCH₃F, (S)-CCIF), что указывает на высокую стереоспецифичность образования комплекса [6–8]. В работах [57–60], был детально исследован механизм взаимодействия ДНК полимеразы в с аналогами нуклеотидов (LXXI).

Основным недостатком методов получения аналогов нуклеозид-5'-трифосфатов, в которых $P_{\beta},-P_{\gamma}$ -мостиковый кислород замещен на СХУ группу, где $X \neq F$, является образование смеси диастереомеров, которую невозможно разделить. Эта проблема была решена группой Маккены, которая исходя из прохиральной (α -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты синтезировала P,C -диморфолиновые производные её моноэфира (R)-миндальной кислоты (LXXII), с последующим разделением диастереомеров методом препаративной жидкостной хроматографии. Селективный кислый гидролиз $P-N$ связи в диастереомерах (LXXII) приводит к образованию соединений (LXXIII), которые далее взаимодействуют с нуклеозид-5'-монофосфоморфолидатом (LXX) с образованием производного трифосфата (LXXIVa,b). Удалением остатка (R)-миндальной кислоты с помощью H_2 (Pd/C) удалось получить два индивидуальных диастереомерных нуклеотида (LXXIa,b) (схема 18) [61].

С помощью морфолидатного метода был синтезирован также дифосфатный миметик (LXXV) (схема 19) ациклического нуклеозид фосфоната Адефовира (9-(2-фосфонилметокси-этил)аденин), который является антивирусным агентом широкого спектра [3,20].

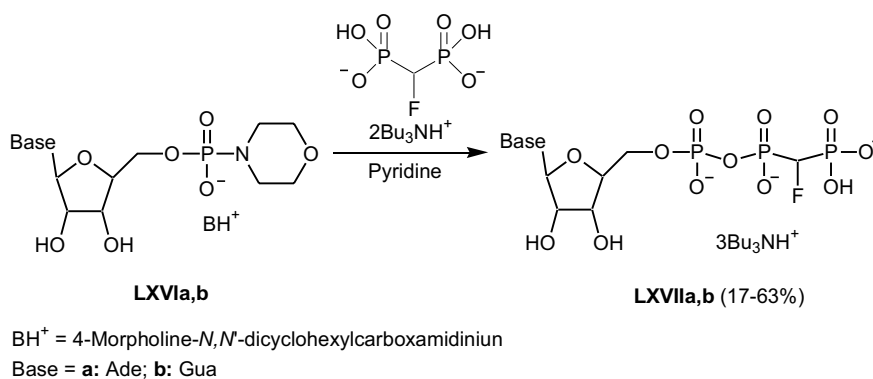


Схема 16

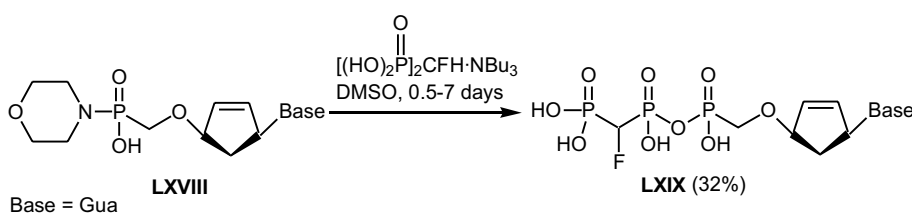


Схема 17

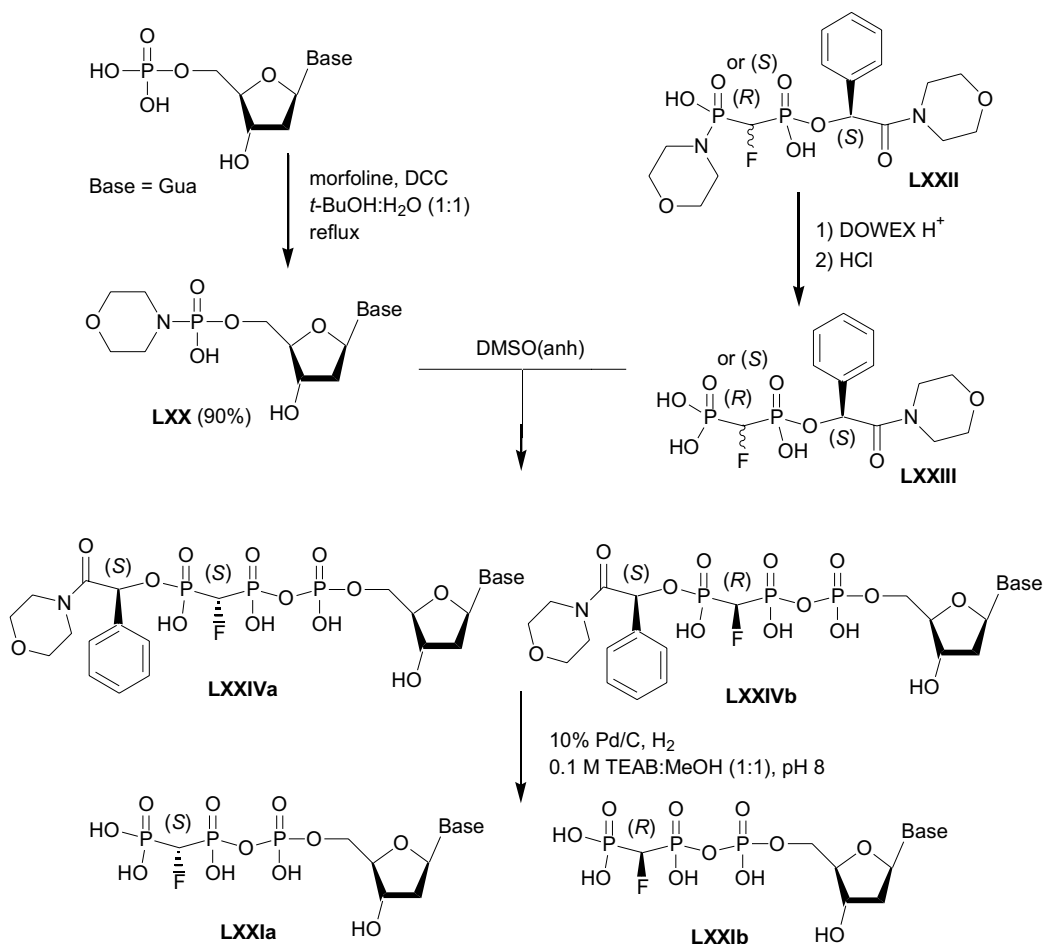


Схема 18

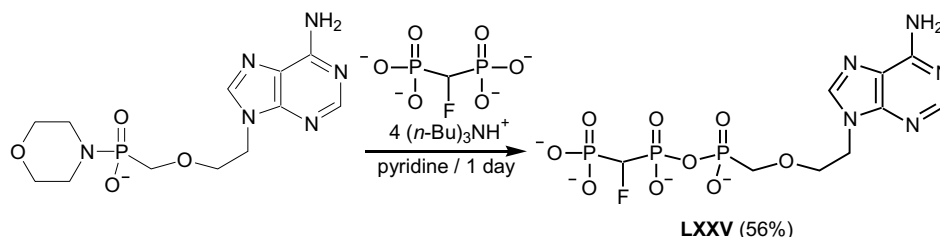


Схема 19

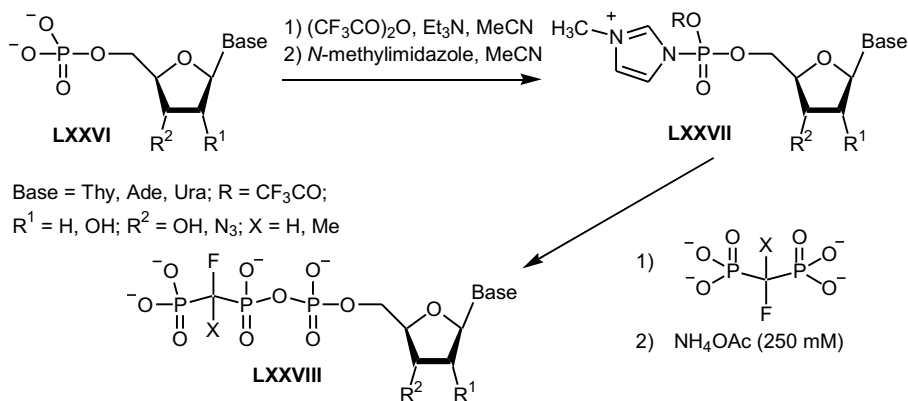


Схема 20

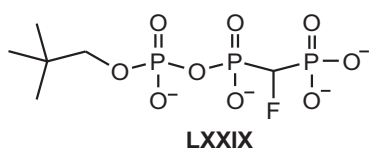
Взаимодействие нуклеозид-5'-монофосфата (LXXVI) с избытком трифторуксусного ангидрида, в присутствии триэтиламина в ацетонит-

риле и N-метилимидазола, приводит к образованию нуклеозид-5'-монофосфат-N-метилимидазолида (LXXVII). Нуклеозид-5'-монофосфат

(LXXVII) реагируя с двумя эквивалентами бутиламмониевой соли (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты образует нуклеозид-5'-трифосфат (LXXVIII) (схема 20) [44,62].

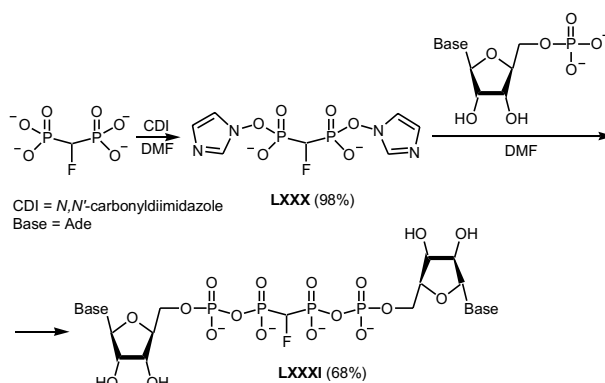
Нуклеозид-5'-трифосфат (LXXVIII), содержащий в $P_{\beta}, -P_{\gamma}$ -положении CHF группу, проявляет высокую ингибирующую способность по отношению к ДНК полимеразам α и β [4,63,64].

Основываясь на предыдущем подходе с использованием трифтоуксусного ангидрида и N-метилимидазола, был синтезирован новый аналог нуклеозид-5'-трифосфата (LXXIX), в котором нуклеозид замещен на алкильную группу. Данный аналог является модельным соединением для изучения химии нуклеотидов, их кинетики и механизмов [65].



5.3. Синтез аналогов бис(5'-нуклеозид) тетрафосфатов

Бистрибутиламмонийная соль (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты реагирует с избытком N,N'-карбонилимидазола с образованием стабильного диимидазолида (LXXX), который далее реагирует с аденозин-5'-монофосфатом с образованием бис(5'-аденозин) тетрафосфата (LXXXI) [66].



Активированный дифенилхлорфосфатом аденозин-5'-монофосфат (LXXXII) взаимодействует с трибутиламмонийной солью (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты с образованием p^1, p^4 -дитио-5', 5'''-диаденозил- p^1, p^4 -тетрафосфата (LXXXIII) (схема 21) [67].

Бис(5'-аденозин) тетрафосфат (LXXXIII) является перспективным ингибитором ферментов *Artemia* и *Escherichia coli* [5], а также показал хорошую ингибирующую способность на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов [68].

При взаимодействии 2,6-диаминопуринрибозид-5'-фосфоморфолидата (LXXXIV) с аммонийной солью (α -фтор)метиленисфосфоновой кислоты образуется смесь бис(5'-нуклео-

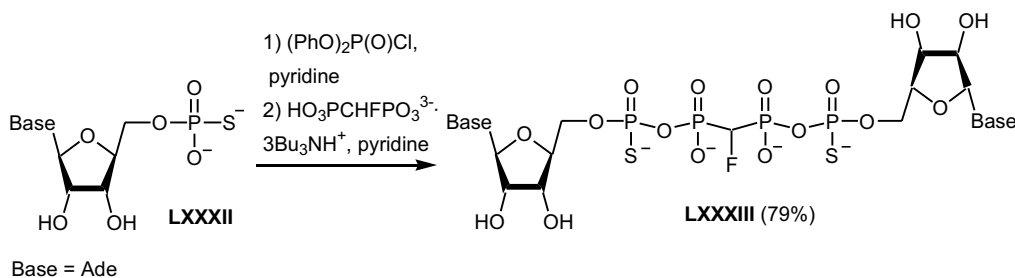


Схема 21

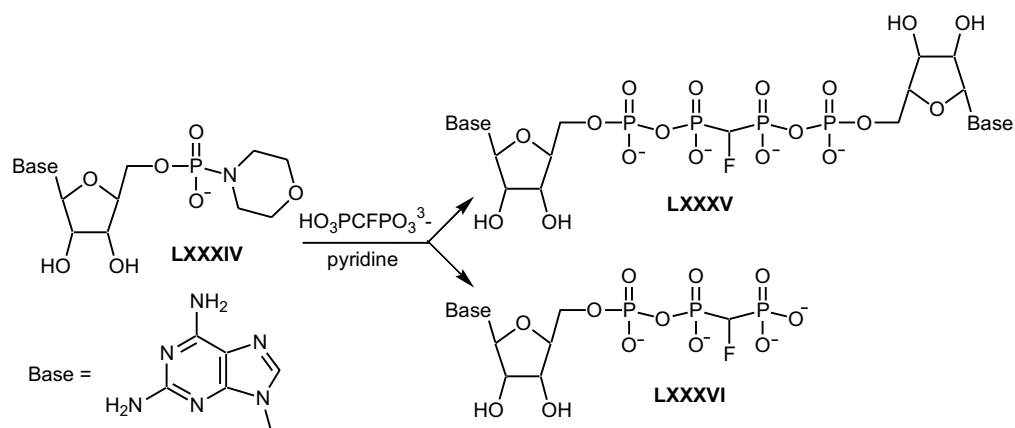


Схема 22

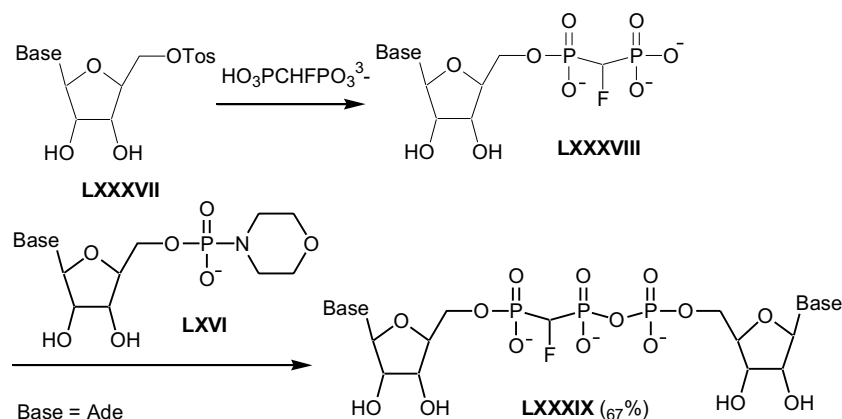


Схема 23

зид) тетрафосфата (LXXXV) и нуклеозид-5'-трифосфата (LXXXVI) (схема 22), которые легко разделяются с помощью хроматографии [69].

5.4. Синтез аналогов бис(5'-нуклеозид) трифосфатов

Диаденозин-5',5''- α , β -трифосфат (LXXXIX) был получен конденсацией аденозин-5'-фосфоморфолидата (LXVI) с α -фторметиленовым аналогом аденозин-5'-дифосфата (LXXXVIII), который был получен взаимодействием 5'-О-тозил аденозина (LXXXVII) (схема 23) с аммонийной солью (α -фтор)метиленбисфосфоновой кислоты [70].

Приведенные в обзоре данные показывают, что разработка методов синтеза производных α -фторметил- и α -фторметиленбисфосфоновых кислот достаточно активно изучаются на протяжении последних 20 лет, так как эти соединения могут выступать как в качестве потенциальных лекарственных соединений так и использоваться для синтеза нуклеотидных аналогов, которые широко применяются при лечении вирусных заболеваний (гепатит В, С, вирус герпеса и др.). Поэтому синтез новых производных на основе α -фторметил- и α -фторметиленбисфосфоновых кислот на сегодняшний момент является актуальной задачей органической и биоорганической химии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Blackburn G.M. Phosphonates as analogues of biological phosphates // *Chem. Ind.* – 1981. – P.134-138.
2. Hamilton C.J., Roberts S.M., Shipitsin A. Synthesis of a potent inhibitor of HIV reverse transcriptase // *Chem. Commun.* – 1998. – Vol.10. – P.1087-1088.
3. Inhibition of adenylyl cyclase by acyclic nucleoside phosphonate antiviral agents / I. Shoshani, W.H.G. Laux, C. Pйrigaud, G. Gosselin, R.A Johnson // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol.274. – № 49. – P.34742-34744.
4. dNTP modified at triphosphate residues: substrate

properties towards DNA polymerases and stability in human serum / A. Krayevsky, A. Arzumanov, E. Shirokova, N. Dyatkina, L. Victorova, M. Jasko, L. Alexandrova // *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids.* – 1998. – Vol.17. – № 1-3. – P.681-693.

5. Recognition of $\beta\beta'$ -substituted and $\alpha\beta,\alpha'\beta'$ -disubstituted phosphonate analogues of bis(5'-adenosyl) tetraphosphate by the bis(5'-nucleosidyl)-tetraphosphate pyrophosphohydrolases from *Artemia Embryos* and *Escherichia coli* / A.G. McLennan, G.E. Taylor, M. Prescott, G.M. Blackburn // *Biochem.* – 1989. – Vol.28. – P.3868-3875.

6. Halogenated α,α' -methylene- and ethylidene-dGTP-DNA ternary complexes with DNA polymerase β : structural evidence for stereospecific binding of the fluoromethylene analogues / V.K. Batra, L.C. Pedersen, W.A. Beard, S.H. Wilson, B.A. Kashemirov, T.G. Upton, M.F. Goodman, C.E. McKenna // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – Vol.132. – P.7617-7625.

7. (*R*)- β,γ -Fluoromethylene-dGTP-DNA ternary complex with DNA polymerase β / C.E. McKenna, B.A. Kashemirov, T.G. Upton, V.K. Batra, M.F. Goodman, L.C. Pedersen, W.A. Beard, S.H. Wilson // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol.129. – № 50. – P.15412-15413.

8. Effect of β,γ -CHF- and β,γ -CHCl-dGTP halogen atom stereochemistry on the transition state of DNA polymerase β / K. Oertell, Y. Wu, V.M. Zakharova, B.A. Kashemirov, D.D. Shock, W.A. Beard, S.H. Wilson, C.E. McKenna, M.F. Goodman // *Biochem.* – 2012. – Vol.51. – P.8491-8501.

9. Novel bisphosphonate inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase / J.W.D. Schutter, S. Zaretsky, S. Welbourn, A. Pause, Y.S. Tsantrizos // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol.20. – P.5781-5786.

10. Design and synthesis of active site inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase: apoptosis and inhibition of ERK phosphorylation in multiple myeloma cells / Y.-S. Lin, J. Park, J.W.D. Schutter, X.F. Huang, A.M. Berghuis, M. Sebag, Y.S. Tsantrizos // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol.55. – P.3201-3215.

11. Пат. US20130203702 США. Heterocyclil-pyridinyl-based biphosphonic acid, pharmaceutically acceptable salt thereof, composition thereof and method of use thereof / Tsantrizos Youla S., Schutter Joris W.D., Lin Y.-Shyan (США); The Royal Institution for the advancement of learning. Заявл. 27.05.11;

Опублик. 01.12.11.

12. *Hydrophosphonylation* of alkenes or nitriles by double radical transfer mediated by titanocene/propylene oxide / C. Midrier, M. Lantsoght, J.-N. Volle, J.-L. Pirat, D. Virieux, C.V. Stevens // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol.52. – P.6693-6696.
13. Blackburn G.M., Taylor G.E. Syntheses of some fluorine-containing halomethanephosphonate and methylenebisphosphonate esters // *J. Organomet. Chem.* – 1988. – Vol.348. – P.55-61.
14. Hutchinson D.W., Thornton D.M. A simple synthesis of monofluoromethylene bisphosphonic acid // *J. Organomet. Chem.* – 1988. – Vol.340. – P.93-99.
15. Blackburn G.M., Guo M.-G., Taylor S. Polyhalomethane reactions with phosphite anions: fluorophilic reactivity of phosphorus // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1993. – Vol.75. – P.139-142.
16. Blackburn G.M., England D.A., Kolkman F. Monofluoro- and difluoro- methylenebisphosphonic acids: isopolar analogues of pyrophosphoric acid // *Chem. Commun.* – 1981. – Vol.17. – P.930-932.
17. McKenna C.E., Shen P.-D. Fluorination of methanediphosphonate esters by perchloryl fluoride. Synthesis of fluoromethanediphosphonic acid and difluoromethanediphosphonic acid // *J. Org. Chem.* – 1981. – Vol.46. – P.4573-4576.
18. Пат. 4478763, США МКИ С 07 F 9/40. Process for preparing alpha-fluorinated alkanediphosphonates / McKenna Charles E. (США); Univ. of Southern California. – № 435578; Заявл. 20.10.82; Опубли. 23.10.84; НКИ 260/986. – 5 с.
19. Synthesis of a difluoroethylenephosphonate analogue of AZT 5'-triphosphate and its inhibition of HIV-1 reverse transcriptase / D. Hebel, K.L. Kirk, J. Kinjo, T. Kovacs, K. Lesiak, J. Balzarini, E.De Clercq, F. Torrence // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1991. – Vol.1. – № 7. – P.357-360.
20. Synthesis of new PMEА diphosphate mimics / W.H.G. Laux, C. Perigaud, J.-L. Imbach, G. Gosselin // *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids.* – 1999. – Vol.18. – № 4-5. – P.1003-1004.
21. Chambers R.D., Hutchinson J. Elemental fluorine. Part 9. Catalysis of the direct fluorination of 2-substituted carbonyl compounds // *J. Fluor. Chem.* – 1998. – Vol.92. – P.45-52.
22. Xu Y., Qian L., Prestwich G.D. Synthesis of α -fluorinated phosphonates from α -fluorovinylphosphonates: a new route to analogues of lysophosphatidic acid // *Org. Lett.* – 2003. – Vol.5. – № 13. – P.2267-2270.
23. α - and β -substituted phosphonate analogs of LPA as autotaxin inhibitors / P. Cui, W.F. McCalmont, J.L. Tomsig, K.R. Lynch, L. Timothy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol.16. – P.2212-2225.
24. Пат. US20130165400, США. Substituted nucleosides, nucleotides and analogs thereof / Beigelman L., Wang G., Smith D. Bernard, Deval J., Prhac M. (США); Alios Biopharma, Inc. Заявл. 20.12.12; Опубли. 27.06.13.
25. Synthesis and biological evaluation of α -halogenated bisphosphonate and phosphonocarboxylate analogues of risedronate / M.S. Marma, Z. Xia, C. Stewart, F. Coxon, J.E. Dunford, R. Baron, B.A. Kashemirov, F.H. Ebetino, J.T. Triffitt, R.G.G. Russell, C.E. McKenna // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol.50. – P.5967-5975.
26. Bala J.L.F., Kashemirov B.A., McKenna C.E. Synthesis of a novel bisphosphonic acid alkene monomer // *Synth. Commun.* – 2010. – Vol.40. – P.3577-3584.
27. A facile Cu(I)/TF-biphospho-catalyzed asymmetric approach to unnatural α -amino acid derivatives containing gem-bisphosphonates / Z.-Y. Xue, Q.-H. Li, H.-Y. Tao, C.-J. Wang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol.133. – P.11757-11765.
28. 1-(Fluoroalkylidene)-1,1-bisphosphonic acids are potent and selective inhibitors of the enzymatic activity of *Toxoplasma gondii* farnesyl pyrophosphate synthase / S.H. Szajman, V.S. Rosso, L. Malayil, A. Smith, S.N.J. Moreno, R. Docampo, J.B. Rodriguez // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol.10. – P.1424-1433.
29. Пат. WO2010033978, США. Imidazo[1,2-*b*]pyridinyl bisphosphonates / Ebetino Frank H., Mazur A., Lundy Mark W., Goodwin Robert G. (США); Alios Biopharma, Inc. Заявл. 22.09.09; Опубли. 25.04.10.
30. Inoue S., Okauchi T., Minami T. New synthesis of gem-bis(phosphono)ethylenes and their applications // *Synthesis.* – 2003. – Vol.13. – P.1971-1976.
31. Simple route to adducts of (amino)(aryl)carbene with phosphorus pentafluoride / O.I. Guzyr, S.V. Zasukha, Y.G. Vlasenko, A.N. Chernega, A.B. Rozhenko, Y.G. Shermolovich // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2013. – Vol.24. – P.4154-4158.
32. Patois C., Savignac P. Easy access to α -fluorinated phosphonic acid esters // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1993. – Vol.77. – P.163.
33. Convenient methods for the synthesis and some transformation of the lithium salt of bis(dietoxyphosphoryl)-fluoromethane / B.I. Martynov, V.B. Sokolov, A.Yu. Aksinenko, T.V. Goreva, T.A. Epishina, A.N. Pushin // *Russ. Chem. Bull.* – 1998. – Vol.47. – № 10. – P.1983-1984.
34. Iorga B., Eymery F., Savignac P. Efficient synthesis of tetraethyl fluoromethylenediphosphonate and derivatives from diethyl dibromofluoromethyl phosphonate // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol.39. – P.4477-4480.
35. Studies on selected transformations of some fluoromethanephosphonate esters / G.M. Blackburn, D. Brown, S.J. Martin, M.J. Parratt // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1987. – P.181-186.
36. Thenappan A., Burton D.J. Acylation of fluorocarbonyloxy-substituted ylids: a simple and general route to α -fluoro β -keto esters // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol.56. – P.273-277.
37. New route to α -alkyl- α -fluoromethylenebisphosphonates / P. Beier, S. Opekar, M. Zibinsky, I. Bychinskaya, G.K.S. Prakash // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol.9. – P.4035-4038.
38. Opekar S., Beier P. 1,4-Addition of tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate to α,β -unsaturated compounds // *J. Fluor. Chem.* – 2011. – Vol.132. – P.363-366.
39. Blackburn G.M., Parratt M.J. Synthesis of α -fluorovinylphosphonates // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1986. – P.1417-1424.
40. Synthesis of α -halogenated methanediphosphonates / C.E. McKenna, L.A. Khawli, W.-Y. Ahmad, P. Pham,

- J.-P. Bongartz // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. – 1988. – Vol.37. – P.1-12.
41. Засуха С.В., Гузырь А.И., Шермолович Ю.Г. Арил α -фтор- и α -хлорметиленбисфосфоновые кислоты и их хлорангидриды // Укр. хим. журн. – 2014. – Т.80. – № 1. – С.38-43.
42. *Synthesis* of AZT 5'-triphosphate mimics and their inhibitory effects on HIV-1 reverse transcriptase / G. Wang, N. Boyle, F. Chen, V. Rajappan, P. Fagan, J.L. Brooks, T. Hurd, J.M. Leeds, V.K. Rajwanshi, Y. Jin, M. Prhavic, T.W. Bruice, P.D. Cook // Med. Chem. – 2004. – Vol.47. – P.6902-6913.
43. Blackburn G.M., Kent D.E., Kolkman F. The synthesis and metal binding characteristics of novel, isopolar phosphonate analogues of nucleotides // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1984. – P.1119-1125.
44. The effect of bisphosphonate acidity on the activity of a thymidyltransferase / S.A. Beaton, P.M. Jiang, J.C. Melong, M.W. Loranger, S. Mohamady, T.I. Veinot, D.L. Jakeman // Org. Biomol. Chem. – 2013. – Vol.11. – P.5473-5480.
45. *N*-(Arylsulfonyl)trihaloacetimidoyl chlorides and their reactions with phosphites / Y.V. Rassukana, P.P. Onys'ko, A.G. Grechukha, A.D. Sinitsa // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – Vol.21. – P.4181-4186.
46. *Synthesis* and rearrangements of *N*-trichloroacetylfluoroacetimidoyl chloride and its phosphorylation products / Y.V. Rassukana, K.O. Davydova, P.P. Onys'ko, A.D. Sinitsa // J. Fluor. Chem. – 2002. – Vol.117. – P.107-113.
47. Новый метод синтеза 1,1-дихлор-2,2,2-трифторэтилизотионата и его реакция с триэтилфосфитом / В.И. Бойко, Л.Н. Оникийчук, А.В. Яковенко, В.И. Кальченко // Журн. общей хим. – 2002. – Т.72. – № 8. – С.1398-1399.
48. Ацилирование диалкилфосфитов трифторуксусным ангидридом. Трифторацетилфосфиты и трифторкетифосфонаты / Е.Н. Офицеров, В.Ф. Миронов, И.В. Коновалова, А.Н. Пудовик // Журн. общей хим. – 1982. – Т.54. – № 2. – С.308-312.
49. Ацилирование диалкилфосфористых кислот ангидридами перфторкарбоновых кислот. Перфторалкилацетилфосфиты / В.Ф. Миронов, Е.Н. Офицеров, И.В. Коновалова, Л.А. Бурнаева // Журн. общей хим. – 1994. – Т.64. – № 1. – С.69-73.
50. Взаимодействие α -фосфорилированных триалкилфосфитов с трифторуксусной кислотой. Трифторацетилфосфиты и трифторкетифосфонаты / Е.Н. Офицеров, В.Ф. Миронов, Э.Х. Офицера, И.В. Коновалова, А.Н. Пудовик // Журн. общей хим. – 1982. – Т.52. – № 12. – С.2704-2715.
51. О реакции тетраалкилпирофосфатов и диэтилацетилфосфита с трифторуксусной кислотой. Трифторацетилфосфиты и трифторкетифосфонаты / Е.Н. Офицеров, В.Ф. Миронов, И.В. Коновалова, А.Н. Пудовик // Журн. общей хим. – 1983. – Т.53. – № 9. – С.1941-1944.
52. Fluorinated NH-iminophosphonates and iminocarboxylates: novel synthons for the preparation of biorelevant α -aminophosphonates and carboxylates / Y.V. Rassukana, I.P. Yelenich, A.D. Synytsya, P.P. Onys'ko // Tetrahedron. – 2014. – Vol.70. – P.2928-2937.
53. Blackburn G.M., Langston S.P. Novel P¹,P²-substituted phosphonate analogues of 2'-deoxyadenosine and 2'-deoxythymidine 5'-triphosphates // Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol.32. – № 44. – P.6425-6428.
54. Stereospecific formation of a ternary complex of (S)- α,β -fluoromethylene-dATP with DNA pol β / B.T. Chamberlain, V.K. Batra, W.A. Beard, A.P. Kadina, D.D. Shock, B.A. Kashemirov, C.E. McKenna, M.F. Goodman, S.H. Wilson // Chem. Bio. Chem. – 2012. – Vol.13. – P.528-530.
55. Пат. WO03072757, США. Nucleotide mimics and their prodrugs / Cook Phillip D., Wang G., Bruice Thomas W., Boyle N., Brooks Jennifer L., Prhavic M., Fagan P., Jin Y., Rajwanshi Vivek K., Leeds Janet M., Eugenia Ariza M., Tucker Kathleen D. (США); Биота, Инк. Заявл. 28.02.03; Опубли. 04.09.03. – 184 с.
56. Blackburn G.M., Kent D.E., Kolkman F. Three New β,γ -methylene analogues of adenosine triphosphate // Chem. Commun. – 1981. – Vol.22. – P.1188-1190.
57. Transition state in DNA polymerase β catalysis: rate-limiting chemistry altered by base-pair configuration / K. Oertell, B.T. Chamberlain, Y. Wu, E. Ferri, B.A. Kashemirov, W.A. Beard, S.H. Wilson, C.E. McKenna, M.F. Goodman // Biochem. – 2014. – Vol.53. – P.1842-1848.
58. Modifying the β,γ leaving-group bridging oxygen alters nucleotide incorporation efficiency, fidelity, and the catalytic mechanism of DNA polymerase β / C.A. Sucato, T.G. Upton, B.A. Kashemirov, V.K. Batra, V. Martinek, Y. Xiang, W.A. Beard, L.C. Pedersen, S.H. Wilson, C.E. McKenna, J. Floriñ, A. Warshel, M.F. Goodman // Biochem. – 2007. – Vol.46. – P.461-471.
59. DNA polymerase β fidelity: halomethylene-modified leaving groups in pre-steady-state kinetic analysis reveal differences at the chemical transition state / C.A. Sucato, T.G. Upton, B.A. Kashemirov, J. Osuna, K. Oertell, W.A. Beard, S.H. Wilson, J. Floriñ, A. Warshel, C.E. McKenna, M.F. Goodman // Biochem. – 2008. – Vol.47. – P.870-879.
60. A computational study of the hydrolysis of dGTP analogues with halomethylene-modified leaving groups in solution: implications for the mechanism of DNA polymerases / S.C.L. Kamerlin, C.E. McKenna, M.F. Goodman, A. Warshel // Biochem. – 2009. – Vol.48. – P.5963-5971.
61. β,γ -CHF- and β,γ -CHCl-dGTP diastereomers: synthesis, discrete ³¹P NMR signatures, and absolute configurations of new stereochemical probes for DNA polymerases / Y. Wu, V.M. Zakharova, B.A. Kashemirov, M.F. Goodman, V.K. Batra, S.H. Wilson, C.E. McKenna // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – Vol.134. – P.8734-8737.
62. Mohamady S., Jakeman D.L. An improved method for the synthesis of nucleoside triphosphate analogues // J. Org. Chem. – 2005. – Vol.70. – P.10588-10591.
63. Effect of triphosphate modifications in 2'-deoxynucleoside 5'-triphosphates on their specificity towards various DNA polymerases / B.I. Martynov, E.A. Shirokova, M.V. Jasko, L.S. Victorova, A.A. Krayevsky // FEBS Lett. – 1997. – Vol.410. – P.423-427.
64. Human DNA polymerases and retroviral reverse transcriptases: selectivity in respect to dNTPs modified at triphosphate residues / L.S. Victorova, D.G. Semizarov, E.A. Shirokova, L.A. Alexandrova, A.A. Arzumanov, M.V. Jasko, A.A. Krayevsky // Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids. –

1999. – Vol.18. – № 4-5. – P.1031-1032.

65. *Synthesis and sensing of bisphosphonophosphate alkyl monoesters: a novel class of compounds for the study of nucleoside 5'-triphosphate chemistry* / B.T. Chamberlain, J. Osuna, B.A. Kashemirov, C.E. McKenna // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2011. – Vol.186. – P.966-967.

66. *P¹,P²-Diimidazolyl derivatives of pyrophosphate and bis-phosphonates – synthesis, properties, and use in preparation of dinucleoside tetraphosphates and analogs* / I.B. Yanachkov, E.J. Dix, M.I. Yanachkova, G.E. Wright // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol.9. – P.730-738.

67. *Blackburn G.M., Guo M.-J.* Chemical synthesis, separation, and identification of diastereoisomers of p¹,p⁴-dithio-5',5'''-diadenosyl p¹,p⁴-tetraphosphate and its p²,p³-methylene analogues // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol.31. – № 30. – P.4371-4374.

68. *Analogues of diadenosine 5',5'-P¹,P⁴-tetraphosphate (Ap4A) as potential anti-platelet-aggregation agents* / P.C. Zamecnik, B. Kim, M.-J. Gao, G. Taylor, G.M. Blackburn // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol.89. – P.2370-2373.

69. *Blackburn G.M., Guo M.-J.* Synthesis, physical, chemical, and enzyme studies on bis-2, β -diaminopurine β -D-ribofuranoside p¹, p⁴-tetraphosphate // *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids.* – 1991. – Vol.10. – № 1-3. – P.549-551.

70. *Novel phosphonate and thiophosphonate analogues of AP₃A, diadenosine 5',5'''-p¹,p³-triphosphate* / G.M. Blackburn, M.-J. Guo, S.P. Langston, G.E. Taylor // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol.31. – № 39. – P.5637-5644.

Поступила в редакцию 22.10.2014

SYNTHESIS METHODS AND CHEMICAL PROPERTIES OF α -FLUORO- AND α -FLUOROMETHYL-METHYLENBISPHOSPHONIC ACIDS DERIVATIVES. A LITERARY REVIEW

Yu.G. Shermolovich, S.V. Zasukha

Institute of Organic Chemistry NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

*Literary data on the synthesis methods and chemical properties of α -fluoro- and α -fluoromethylmethylenbisphosphonic acids derivatives have been summarized. The derivatives of (α -fluoro)-methylenbisphosphonic acid are obtained by the following methods: Michaelis-Bekker reaction – from halogenosubstituted α -fluoromethylphosphonates; electrophilic fluorination of the derivatives of methylenbisphosphonic acid using perchlorylfluorite, fluorine, acetylhypofluorite, *N*-fluorodibenzosulfonimid and Selectfluor as reagents; nucleophilic fluorination of aryl(α -hydroxy)methylenbisphosphonic acid esters by morpholino sulfur trifluoride; reaction of α -halogeno- α -fluoromethylphosphonates and electrophilic agents in the presence of base; and, finally, phosphorylation of (α -fluoro)-phosphonoacetate. A special attention was drawn to the usage of these compounds for the synthesis of fluorocontaining nucleotides analogs. The derivatives of (α -fluoro)methylenbisphosphonic acid react in the presence of a base with alkylhalogenides, aldehydes, ketones, α,β -unsaturated ketones, esters, sulfones, sulfoxides and phosphonates. The hypohalogenation of (α -fluoro)bispophosphonates gave halogenosubstituted bisphosphonates. The interaction with magnesium ethoxide resulted in α -fluorophosphonate. Acidic hydrolysis or reaction of (α -fluoro)methylenbisphosphonic acid tetraesters with trimethylhalogensylan and methanol resulted in formation of (α -fluoro)methylenbisphosphonic acids which form ammonium salts with amines. The synthesis of α -fluoromethyl-methylenbisphosphonic acids is based on the reaction of *N*-(arylsulfonyl)-*

*trifluoroacetimidoyl chloride, *N*-trichloroacetylfluoroacetimidoyl and di- or trifluoroacetonyl with dialkylphosphite; reaction of 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethylisocyanate and triethylphosphite; acylation of trialkylphosphite by trifluoroacetic anhydride; double phosphorylation of fluoroacetonyl by diethylphosphite in conditions of radical reaction.*

Keywords: (α -fluoro)methylenbisphosphonic acids; electrophilic fluorination; α -fluoromethyl-methylenbisphosphonic acids; nucleosides analogs; nucleotides analogs.

REFERENCES

1. Blackburn G.M. Phosphonates as analogues of biological phosphates. *Chem. Ind.*, 1981, pp. 134-138.
2. Hamilton C.J., Roberts S.M., Shipitsin A. Synthesis of a potent inhibitor of HIV reverse transcriptase. *Chem. Commun.*, 1998, vol. 10, pp. 1087-1088.
3. Shoshani I., Laux W.H.G., Pйrignaud C., Gosselin G., Johnson R.A. Inhibition of adenylyl cyclase by acyclic nucleoside phosphonate antiviral agents. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 49, pp. 34742-34744.
4. Krayevsky A., Arzumanov A., Shirokova E., Dyatkina N., Victorova L., Jasko M., Alexandrova L. dNTP modified at triphosphate residues: substrate properties towards DNA polymerases and stability in human serum. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, 1998, vol. 17, no. 1-3, pp. 681-693.
5. McLennan A.G., Taylor G.E., Prescott M., Blackburn G.M. Recognition of $\beta\beta'$ -substituted and α,α' -disubstituted phosphonate analogues of bis(5'-adenosyl) tetraphosphate by the bis(5'-nucleosidyl)-tetraphosphate pyrophosphohydrolases from *Artemia* Embryos and *Escherichia coli*. *Biochem.*, 1989, vol. 28, pp. 3868-3875.
6. Batra V.K., Pedersen L.C., Beard W.A., Wilson S.H., Kashemirov B.A., Upton T.G., Goodman M.F., McKenna C.E. Halogenated β,γ -methylene- and ethylidene-dGTP-DNA ternary complexes with DNA polymerase β : structural evidence for stereospecific binding of the fluoromethylene analogues. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, vol. 132, pp. 7617-7625.
7. McKenna C.E., Kashemirov B.A., Upton T.G., Batra V.K., Goodman M.F., Pedersen L.C., Beard W.A., Wilson S.H. (R)- β,γ -Fluoromethylene-dGTP-DNA ternary complex with DNA polymerase. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, vol. 129, no. 50, pp. 15412-15413.
8. Oertell K., Wu Y., Zakharova V.M., Kashemirov B.A., Shock D.D., Beard W.A., Wilson S.H., McKenna C.E., Goodman M.F. Effect of β,γ -CHF- and β,γ -CHCl-dGTP halogen atom stereochemistry on the transition state of DNA polymerase β . *Biochem.*, 2012, vol. 51, pp. 8491-8501.
9. Schutter J.W.D., Zaretsky S., Welbourn S., Pause A., Tsantrizos Y.S. Novel bisphosphonate inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, vol. 20, pp. 5781-5786.
10. Lin Y.-S., Park J., Schutter J.W.D., Huang X.F., Berghuis A.M., Sebag M., Tsantrizos Y.S. Design and synthesis of active site inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase: apoptosis and inhibition of ERK phosphorylation in multiple myeloma cells. *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, pp. 3201-3215.
11. Tsantrizos Y.S., Schutter J.W.D., Lin Y.-S., *Heterocyclic-pyridinyl-based bisphosphonic acid, pharmaceutically acceptable salt thereof, composition thereof and method of use thereof*. Patent US, no. 20130203702, 2011.
12. Midrier C., Lantsoght M., Volle J.-N., Pirat J.-L., Virieux D., Stevens C.V. Hydrophosphonylation of alkenes or nitriles by double radical transfer mediated by titanocene/propylene oxide. *Tetrahedron Lett.*, 2011, vol. 52, pp. 6693-6696.
13. Blackburn G.M., Taylor G.E. Syntheses of some fluorine-containing halomethanephosphonate and methylenbisphosphonate esters. *J. Organomet. Chem.*, 1988, vol. 348, pp. 55-61.
14. Hutchinson D.W., Thornton D.M. A simple synthesis of monofluoromethylene bisphosphonic acid. *J. Organomet. Chem.*, 1988, vol. 340, pp. 93-99.

15. Blackburn G.M., Guo M.-G., Taylor S. Polyhalomethane reactions with phosphite anions: fluorophilic reactivity of phosphorus. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1993, vol. 75, pp. 139-142.
16. Blackburn G.M., England D.A., Kolkman F. Monofluoro- and difluoro- methylenebisphosphonic acids: isopolar analogues of pyrophosphoric acid. *Chem. Commun.*, 1981, vol. 17, pp. 930-932.
17. McKenna C.E., Shen P.-D. Fluorination of methanediphosphonate esters by perchloryl fluoride. Synthesis of fluoromethanediphosphonic acid and difluoromethanediphosphonic acid. *J. Org. Chem.*, 1981, vol. 46, pp. 4573-4576.
18. McKenna C.E., *Process for preparing alpha-fluorinated alkanediphosphonates*. Patent US, no. 4478763, 1984.
19. Hebel D., Kirk K.L., Kinjo J., Kovacs T., Lesiak K., Balzarini J., Clercq E.De, Torrence F. Synthesis of a difluoroethylenebisphosphonate analogue of AZT 5'-triphosphate and its inhibition of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1991, vol. 1, no. 7, pp. 357-360.
20. Laux W.H.G., Perigaud C., Imbach J.-L., Gosselin G. Synthesis of new PMEAs diphosphate mimics. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, 1999, vol. 18, no. 4-5, pp. 1003-1004.
21. Chambers R.D., Hutchinson J. Elemental fluorine. Part 9. Catalysis of the direct fluorination of 2-substituted carbonyl compounds. *J. Fluor. Chem.*, 1998, vol. 92, pp. 45-52.
22. Xu Y., Qian L., Prestwich G.D. Synthesis of a-fluorinated phosphonates from a-fluorovinylphosphonates: a new route to analogues of lysophosphatidic acid. *Org. Lett.*, 2003, vol. 5, no. 13, pp. 2267-2270.
23. Cui P., McCalmont W.F., Tomsig J.L., Lynch K.R., Timothy L. α - and β -substituted phosphonate analogs of LPA as autotaxin inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, vol. 16, pp. 2212-2225.
24. Beigelman L., Wang G., Smith D.B., Deval J., Prhavc M., *Substituted nucleosides, nucleotides and analogs thereof*. Patent US, no. 20130165400, 2013.
25. Marma M.S., Xia Z., Stewart C., Coxon F., Dunford J.E., Baron R., Kashemirov B.A., Ebetino F.H., Triffitt J.T., Russell R.G.G., McKenna C.E. Synthesis and biological evaluation of α -halogenated bisphosphonate and phosphonocarboxylate analogues of risedronate. *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50, pp. 5967-5975.
26. Bala J.L.F., Kashemirov B.A., McKenna C.E. Synthesis of a novel bisphosphonic acid alkene monomer. *Synth. Commun.*, 2010, vol. 40, pp. 3577-3584.
27. Xue Z.-Y., Li Q.-H., Tao H.-Y., Wang C.-J. A facile Cu(I)/TF-biphospho-catalyzed asymmetric approach to unnatural β -amino acid derivatives containing gem-bisphosphonates. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, pp. 11757-11765.
28. Szajnman S.H., Rosso V.S., Malayil L., Smith A., Moreno S.N.J., Docampo R., Rodriguez J.B. 1-(Fluoroalkylidene)-1,1-bisphosphonic acids are potent and selective inhibitors of the enzymatic activity of *Toxoplasma gondii* farnesyl pyrophosphate synthase. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, vol. 10, pp. 1424-1433.
29. Ebetino F.H., Mazur A., Lundy M.W., Goodwin R.G., *Imidazo[1,2-a]pyridinyl bisphosphonates*. Patent US, no. 2010033978, 2010.
30. Inoue S., Okauchi T., Minami T. New synthesis of gem-bis(phosphono)ethylenes and their applications. *Synthesis*, 2003, vol. 13, pp. 1971-1976.
31. Guzyr O.I., Zasukha S.V., Vlasenko Y.G., Chernega A.N., Rozhenko A.B., Shermolovich Y.G. Simple route to adducts of (amino)(aryl)carbene with phosphorus pentafluoride. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, vol. 24, pp. 4154-4158.
32. Patois C., Savignac P. Easy access to a-fluorinated phosphonic acid esters. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1993, vol. 77, pp. 163.
33. Martynov B.I., Sokolov V.B., Aksinenko A.Yu., Gorova T.V., Epishina T.A., Pushin A.N. Convenient methods for the synthesis and some transformation of the lithium salt of bis(diethoxyphosphoryl)fluoromethane. *Russ. Chem. Bull.*, 1998, vol. 47, no. 10, pp. 1983-1984.
34. Iorga B., Eymery F., Savignac P. Efficient synthesis of tetraethyl fluoromethylenediphosphonate and derivatives from diethyl dibromofluoromethyl phosphonate. *Tetrahedron Lett.*, 1998, vol. 39, pp. 4477-4480.
35. Blackburn G.M., Brown D., Martin S.J., Parratt M.J. Studies on selected transformations of some fluoromethanephosphonate esters. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, pp. 181-186.
36. Thenappan A., Burton D.J. Acylation of fluorocarboxy-substituted ylids: a simple and general route to α -fluoro β -keto esters. *J. Org. Chem.*, 1991, vol. 56, pp. 273-277.
37. Beier P., Opekar S., Zibinsky M., Bychinskaya I., Prakash G.K.S. New route to α -alkyl- α -fluoromethylenebisphosphonates. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, vol. 9, pp. 4035-4038.
38. Opekar S., Beier P. 1,4-Addition of tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate to α,β -unsaturated compounds. *J. Fluor. Chem.*, 2011, vol. 132, pp. 363-366.
39. Blackburn G.M., Parratt M.J. Synthesis of α -fluorovinylphosphonates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1986, pp. 1417-1424.
40. McKenna C.E., Khawli L.A., Ahmad W.-Y., Pham P., Bongartz J.-P. Synthesis of α -halogenated methanediphosphonates. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1988, vol. 37, pp. 1-12.
41. Zasukha S.V., Guzyr O.I., Shermolovich Y.G. Aril α -fluoro- i α -khlormetilenbisfosfonovy kisloty i ikh khlorangidridy [Aryl α -fluoro- and α -chloromethylenebisphosphonic acids and their chloroanhydrides]. *Ukrainskij Khimicheskij Zhurnal*, 2014, vol. 80, no. 1, pp. 38-43. (in Russian).
42. Wang G., Boyle N., Chen F., Rajappan V., Fagan P., Brooks J.L., Hurd T., Leeds J.M., Rajwanshi V.K., Jin Y., Prhavc M., Bruice T.W., Cook P.D. Synthesis of AZT 5'-triphosphate mimics and their inhibitory effects on HIV-1 reverse transcriptase. *Med. Chem.*, 2004, vol. 47, pp. 6902-6913.
43. Blackburn G.M., Kent D.E., Kolkman F. The synthesis and metal binding characteristics of novel, isopolar phosphonate analogues of nucleotides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1984, pp. 1119-1125.
44. Beaton S.A., Jiang P.M., Melong J.C., Loranger M.W., Mohamady S., Veinot T.I., Jakeman D.L. The effect of bisphosphonate acidity on the activity of a thymidyltransferase. *Org. Biomol. Chem.*, 2013, vol. 11, pp. 5473-5480.
45. Rassukana Y.V., Onys'ko P.P., Grechukha A.G., Sinit'sa A.D. N-(Arylsulfonyl) trihaloacetimidoyl chlorides and their reactions with phosphites. *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, vol. 21, pp. 4181-4186.
46. Rassukana Y.V., Davydova K.O., Onys'ko P.P., Sinit'sa A.D. Synthesis and rearrangements of N-trichloroacetylfluoroacetimidoyl chloride and its phosphorylation products. *J. Fluor. Chem.*, 2002, vol. 117, pp. 107-113.
47. Boyko V.I., Onikychuk L.N., Yakovenko A.V., Kalchenko V.I. Novy metod sinteza 1,1-dikhloro-2,2,2-triftooretilyzotsianata i ego reaktsiya s trietilfosfitom [A new method for the synthesis of 1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroethyl isothiocyanate and its reaction with triethylphosphite]. *Zhurnal obshchei khimii*, 2002, vol. 72, no. 8, pp. 1398-1399. (in Russian).
48. Ofitserov E.N., Mironov V.F., Konovalova I.V., Pudovik A.N. Atselirovaniye dialkylfosfitov triflorokusnyy angidridom. Trifloratortifosfity i trifloroketofosfonaty [Dialkylphosphates acylation by trifluoroacetic anhydride. Trifluoroacylphosphites and trifluoroketophosphonates]. *Zhurnal obshchei khimii*, 1982, vol. 54, no. 2, pp. 308-312. (in Russian).
49. Mironov V.F., Ofitserov Ye.N., Konovalova I.V., Burnayeva L.A. Atselirovaniye dialkylfosforistykh kislot angidridami perftorkarbonovykh kislot. Perftorkalkilatsifosfity [Dialkylphosphoric acids acylation by perfluorocarboxylic acid anhydrides. Perfluoroalkylacylphosphites]. *Zhurnal obshchei khimii*, 1994, vol. 64, no. 1, pp. 69-73. (in Russian).
50. Ofitserov E.N., Mironov V.F., Ofitserova E.Kh.,

- Konovalova I.V., Pudovik A.N. Vzaimodeystviye α -fosforilirovanykh trialkilfosfitov s trifloruksusnoy kislotoy. Trifloratsetilfosfity i trifloroketofosfonaty [Reaction of α -phosphorylation trifluoroalkylphosphites with trifluoroacetic acid. Trifluoroacylphosphites and trifluoroketophosphonates]. *Zhurnal obshchei khimii*, 1982, vol. 52, no. 12, pp. 2704-2715. (in Russian).
51. Ofitserov E.N., Mironov V.F., Konovalova I.V., Pudovik A.N. O reaktsii tetraalkilpirofosfatov i dietilatsilfosfita s trifloruksusnoy kislotoy. Trifloratsilfosfity i trifloroketofosfonaty [The reaction of tetraalkylpyrophosphates and diethylacylphosphite with trifluoroacetic acid. Trifluoroacylphosphites and trifluoroketophosphonates]. *Zhurnal obshchei khimii*, 1983, vol. 53, no. 9, pp. 1941-1944. (in Russian).
52. Rassukana Y.V., Yelench I.P., Synytsya A.D., Onys'ko P.P. Fluorinated NH-iminophosphonates and iminocarboxylates: novel synthons for the preparation of biorelevant α -aminophosphonates and carboxylates. *Tetrahedron*, 2014, vol. 70, pp. 2928-2937.
53. Blackburn G.M., Langston S.P. Novel P^1, P^2 -substituted phosphonate analogues of 2'-deoxyadenosine and 2'-deoxythymidine 5'-triphosphates. *Tetrahedron Lett.*, 1991, vol. 32, no. 44, pp. 6425-6428.
54. Chamberlain B.T., Batra V.K., Beard W.A., Kadina A.P., Shock D.D., Kashemirov B.A., McKenna C.E., Goodman M.F., Wilson S.H. Stereospecific formation of a ternary complex of (S)- α, β -fluoromethylene-dATP with DNA pol β . *Chem. Bio. Chem.*, 2012, vol. 13, pp. 528-530.
55. Cook P.D., Wang G., Bruice T.W., Boyle N., Brooks J.L., Prhac M., Fagan P., Jin Y., Rajwansi V.K., Leeds J.M., Eugenia A.M., Tucker K.D., *Nucleotide mimics and their pro-drugs*. Patent US, no. 03072757, 2003.
56. Blackburn G.M., Kent D.E., Kolkman F. Three New β, γ -methylene analogues of adenosine triphosphate. *Chem. Commun.*, 1981, vol. 22, pp. 1188-1190.
57. Oertell K., Chamberlain B.T., Wu Y., Ferri E., Kashemirov B.A., Beard W.A., Wilson S.H., McKenna C.E., Goodman M.F. Transition state in DNA polymerase β catalysis: rate-limiting chemistry altered by base-pair configuration. *Biochem.*, 2014, vol. 53, pp. 1842-1848.
58. Sucato C.A., Upton T.G., Kashemirov B.A., Batra V.K., Martinek V., Xiang Y., Beard W.A., Pedersen L.C., Wilson S.H., McKenna C.E., Floriōn J., Warshel A., Goodman M.F. Modifying the β, γ leaving-group bridging oxygen alters nucleotide incorporation efficiency, fidelity, and the catalytic mechanism of DNA polymerase β . *Biochem.*, 2007, vol. 46, pp. 461-471.
59. Sucato C.A., Upton T.G., Kashemirov B.A., Osuna J., Oertell K., Beard W.A., Wilson S.H., Floriōn J., Warshel A., McKenna C.E., Goodman M.F. DNA polymerase β fidelity: halomethylene-modified leaving groups in pre-steady-state kinetic analysis reveal differences at the chemical transition state. *Biochem.*, 2008, vol. 47, pp. 870-879.
60. Kamerlin S.C.L., McKenna C.E., Goodman M.F., Warshel A. A computational study of the hydrolysis of dGTP analogues with halomethylene-modified leaving groups in solution: implications for the mechanism of DNA polymerases. *Biochem.*, 2009, vol. 48, pp. 5963-5971.
61. Wu Y., Zakharova V.M., Kashemirov B.A., Goodman M.F., Batra V.K., Wilson S.H., McKenna C.E. β, γ -CHF- and β, γ -CHCl-dGTP diastereomers: synthesis, discrete ^{31}P NMR signatures, and absolute configurations of new stereochemical probes for DNA polymerases. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, vol. 134, pp. 8734-8737.
62. Mohamady S., Jakeman D.L. An improved method for the synthesis of nucleoside triphosphate analogues. *J. Org. Chem.*, 2005, vol. 70, pp. 10588-10591.
63. Martynov B.I., Shirokova E.A., Jasko M.V., Victorova L.S., Krayevsky A.A. Effect of triphosphate modifications in 2'-deoxynucleoside 5'-triphosphates on their specificity towards various DNA polymerases. *FEBS Lett.*, 1997, vol. 410, pp. 423-427.
64. Victorova L.S., Semizarov D.G., Shirokova E.A., Alexandrova L.A., Arzumanov A.A., Jasko M.V., Krayevsky A.A. Human DNA polymerases and retroviral reverse transcriptases: selectivity in respect to dNTPs modified at triphosphate residues. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, 1999, vol. 18, no. 4-5, pp. 1031-1032.
65. Chamberlain B.T., Osuna J., Kashemirov B.A., McKenna C.E. Synthesis and sensing of bisphosphonophosphate alkyl monoesters: a novel class of compounds for the study of nucleoside 5'-triphosphate chemistry. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2011, vol. 186, pp. 966-967.
66. Yanachkov I.B., Dix E.J., Yanachkova M.I., Wright G.E. P^1, P^2 -Diimidazolyl derivatives of pyrophosphate and bisphosphonates – synthesis, properties, and use in preparation of dinucleoside tetraphosphates and analogs. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, vol. 9, pp. 730-738.
67. Blackburn G.M., Guo M.-J. Chemical synthesis, separation, and identification of diastereoisomers of p^1, p^4 -dithio-5', 5'''-diadenosyl p^1, p^4 -tetraphosphate and its p^2, p^3 -methylene analogues. *Tetrahedron Lett.*, 1990, vol. 31, no. 30, pp. 4371-4374.
68. Zamecnik P.C., Kim B., Gao M.-J., Taylor G., Blackburn G.M. Analogues of diadenosine 5', 5'''- P^1, P^4 -tetraphosphate (Ap4A) as potential anti-platelet-aggregation agents. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1992, vol. 89, pp. 2370-2373.
69. Blackburn G.M., Guo M.-J. Synthesis, physical, chemical, and enzyme studies on bis-2, β -diaminopurine β -D-ribofuranoside p^1, p^4 -tetraphosphate. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, 1991, vol. 10, no. 1-3, pp. 549-551.
70. Blackburn G.M., Guo M.-J., Langston S.P., Taylor G.E. Novel phosphonate and thiophosphonate analogues of AP₃A, diadenosine 5', 5'''- p^1, p^3 -triphosphate. *Tetrahedron Lett.*, 1990, vol. 31, no. 39, pp. 5637-5644.