



УДК 547.857.7'455.466'131.057

8-ЗАМЕЩЕННЫЕ 5'-ДЕЗОКСИ-5'-ХЛОРАДЕНОЗИНЫ

Зариня Д. Э., Лиетиньш Э. Э., Лидак М. Ю.

Институт органического синтеза Академии наук Латв ССР, Рига

Хлорирование девяти производных аденозина с различными заместителями R в положении 8 (R=NHMe, NMe₂, NHBzl, HC₃H₇, NHH₂, SEt, SBu^t, SBzl, Br) проведено тионилхлоридом в гексаметилтриамиде фосфорной кислоты. Из семи соединений получены соответствующие 5'-дезоксип-5'-хлораденозины. Хлорирование двух производных аденозина (R=Br, NHH₂) проходило с заменой заместителя R на атом хлора и привело к образованию 5'-дезоксип-5',8-дихлораденозина. Приведены УФ- и ³¹P-ЯМР-спектры 8-замещенных аденозинов и 5'-дезоксип-5'-хлораденозинов, а для двух производных 5'-дезоксип-5'-хлораденозина (R=Br, Cl) — также спектры ¹³C-ЯМР. Отдельные 8-замещенные 5'-дезоксип-5'-хлораденозины (R=SBu^t, SEt) показали умеренную цитотоксичность *in vitro* на меланоме B16.

5'-Галоген-5'-дезоксипаденозины нашли широкое применение в химии биологически активных соединений. Например, 5'-дезоксип-5'-хлораденозин использовался для синтеза аналогов аденозилкобаламина [1], различных 5'-алкил(арил)тио-5'-дезоксипаденозинов с целью получения ингибиторов агрегации тромбоцитов [2], S-аденозилгомоцистеина [3, 4] и его аналогов [5, 6] как ингибиторов метилтрансфераз или как специфических ингибиторов спермидинсинтазы [7]. 5'-Дезоксип-5'-иодаденозин применялся для синтеза 5'-дезоксип-4',5'-ненасыщенных производных аденозина — аналогов ангустицина А [8].

В последние годы показана биологическая активность 5'-галоген-5'-дезоксипаденозинов. 5'-Галоген-5'-дезоксипаденозины являются альтернативными субстратами для 5'-дезоксип-5'-метилтиоаденозинфосфоорилазы и могут быть отнесены к аналогам 5'-дезоксип-5'-метилтиоаденозина [9]. 5'-Дезоксип-5'-хлораденозин влияет на метаболизм гликогена в гепатоцитах крыс [10].

5'-Дезоксип-5'-хлораденозин стал сравнительно легко доступным благодаря не требующему предварительной защиты *cis*-гидроксильных групп методу получения 5'-дезоксип-5'-хлор(бром)рибонуклеозидов с применением тионилхлорида (или тионилбромидом) [11, 12].

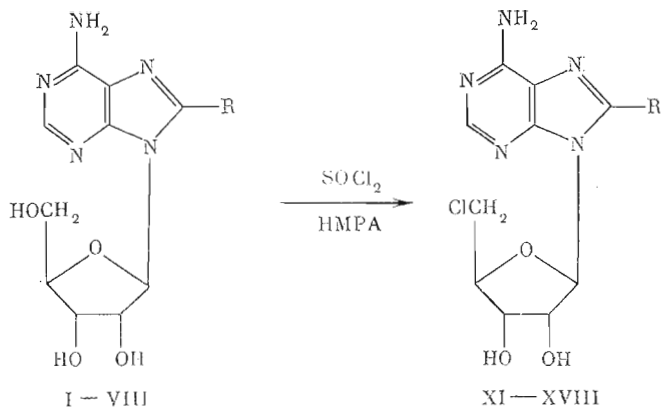
Мы применили упомянутый метод [11] для введения хлора в 5'-положение 8-замещенных аденозинов [13]. Нами показано, что в большинстве случаев реакция протекает аналогично таковой для аденозина по схеме 1.

Однако, если 5'-дезоксип-5'-хлораденозин (XI) можно получить с почти количественным выходом, соответствующие 8-замещенные выделены с выходами 60—75%. В случае 5'-дезоксип-8-диметиламино-5'-хлораденозина (XIII) и 5'-дезоксип-8-пиперидино-5'-хлораденозина (XV) наряду с целевыми продуктами (выходы ~50%) нами выделены также продукты, не содержащие углеводного остатка. Очевидно, гликозидная связь у этих соединений менее стабильна.

Ранее был описан синтез 8-бром- и 8-(α -гидроксипропил)-5'-дезоксип-5'-хлораденозинов [14] с применением метода [11].

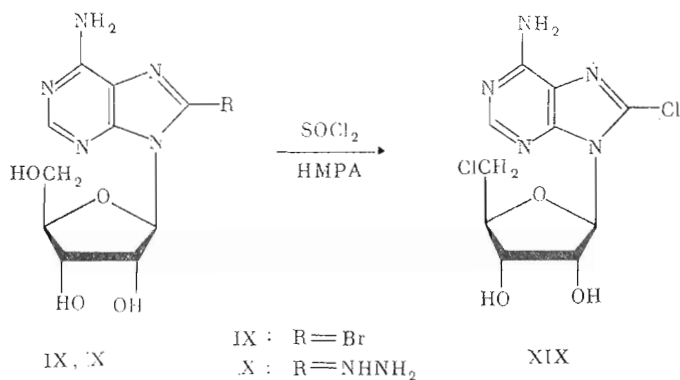
Мы пытались повторить синтез 8-бром-5'-дезоксип-5'-хлораденозина, однако элементный состав полученного нами соединения не соответствовал целевому продукту. Для доказательства структуры полученного соединения мы провели встречный синтез 8-бром-5'-дезоксип-5'-хлораденози-

Сокращения: НМРА — гексаметилтриамид фосфорной кислоты, ЭЦК₅₀ — эффективная цитотоксическая концентрация, вызывающая 50%-ное торможение роста клеток.



- | | |
|--------------------------------|--|
| I, XI: R=H | V, XV: R=NC ₅ H ₁₀ |
| II, XII: R=HNMe | VI, XVI: R=SEt |
| III, XIII: R=NMMe ₂ | VII, XVII: R=SBu' |
| IV, XIV: R=NHBzl | VIII, XVIII: R=SBzl |

на (XX) бромированием 5'-дезоксидезокси-5'-хлораденозина (XI). Сопоставление ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектров обоих соединений показало некоторые различия. С помощью масс-спектрометрии* было однозначно доказано, что в результате хлорирования 8-бромаденозина нами получен 5'-дезоксидезокси-5',8-дихлораденозин (XIX), т. е. произошла замена атома брома на хлор. Аналогичное явление наблюдалось также при хлорировании 8-гидразиноаденозина (X), где нами также был получен 5'-дезоксидезокси-5',8-дихлораденозин (схема 2).



- | |
|------------------------|
| IX: R=Br |
| X: R=NHNH ₂ |

Ранее описаны замещения гидразиногруппы на атом хлора в 6- и 8-гидразинопуринах под действием хлористого железа [15, 16]. По мнению авторов, промежуточным продуктом является хлорид диазония. Вероятно, и в нашем случае реакция проходит через образование диазониевой соли.

Синтезированные соединения, включая исходные, подробно охарактеризованы (табл. 1-5).

Все полученные нами 8-замещенные 5'-дезоксидезокси-5'-хлораденозины были проверены на цитотоксичность *in vitro* на меланоме В16. Наиболее активными из них оказались серосодержащие соединения (XVII) и (XVI) с умеренной цитотоксичностью (ЭЦК₅₀ 10 и 18 мкг/мл соответственно). У остальных соединений ЭЦК₅₀ ≥ 32.

О возможности использования 8-замещенных 5'-дезоксидезокси-5'-хлораденозинов в качестве исходных соединений для синтеза соответствующих аналогов 5'-дезоксидезокси-5'-S-изобутилтиоаденозина (SIBA) будет сообщено в дальнейшем.

* Продукт хлорирования подвергали кислотному гидролизу и масс-спектр снимали для нуклеозидного основания. Изотопный состав молекулярного иона, а также ионов [M-HCN]⁺ и [M-2HCN]⁺ соответствует наличию в молекуле одного атома хлора.

Выход и свойства синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Брутто-формула (данные элементного анализа)	Т. пл., °C	R _f		УФ-спектр		
				А	Б	Условия *	λ _{max} , нм	ε · 10 ⁻³
IV	85	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₄ · 2H ₂ O (C, H, N)	132–135			pH 1 pH 11	280 278	17.2 20.0
VI	83	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ S (C, H, N, S)	177–179	0,31	0,21	—	284	20.0
VII	82	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	211–213	0,37	0,29	—	282	20,3
VIII	67	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S (C, H, N, S)	204–206	0,41	0,32	—	285	17,0
XII	73	C ₁₁ H ₁₅ ClN ₆ O ₃		0,20	0,05	— pH 1 pH 11	276 278 278	16,5 13,5 16,0
XIII	46	C ₁₂ H ₁₇ ClN ₆ O ₃ · H ₂ O		0,30	0,14	— pH 1 pH 11	275 282 277	19,0 18,3 18,5
XIV	60	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₆ O ₃ · 0,5H ₂ O		0,35	0,20	— pH 1 pH 11	277 280 279	19,0 16,7 18,5
XV	31	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₆ O ₃		0,42	0,25	— pH 1 pH 11	275 283 276	18,6 17,7 17,6
XVI	75	C ₁₂ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ S		0,44	0,32	— pH 1 pH 11	280 284 282	19,2 20,5 20,0
XVII	75	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S (C, H, N)		0,51	0,41	— pH 1 pH 11	282 286 283	18,0 19,3 18,0
XVIII	75	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S (C, H, N, S)		0,52	0,42	— pH 1 pH 11	283 287 284	17,8 18,0 15,0
XIX	80 (из IX) 46 (из X)	C ₁₀ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₃		0,39	0,42	— pH 1 pH 11	264 262 265	16,0 16,0 15,0
XX	72	C ₁₀ H ₁₁ BrClN ₅ O ₃ · H ₂ O (C, H, N)		0,39	0,42	— pH 1 pH 11	267 265 268	15,0 17,2 15,0

* УФ-спектры сняты в этаноле (прочерк) или в водном растворе при pH 1 и 11.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на блоке Voetius (ГДР). ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254 (ЧССР) в системах растворителей: хлороформ – метанол, 4:1 (А) и этилацетат – этанол, 4:1 (Б). УФ-спектры снимали на спектрофотометре Spesord UV VIS (ГДР), масс-спектр – на масс спектрометре MS-50 (АЕИ) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизационной камеры 250° С. Спектры ¹H-ЯМР (360 МГц) и ¹³C-ЯМР (90,5 МГц) получены на спектрометре WM-360 (Bruker, ФРГ), оснащенный ЭВМ Aspect 2000, внутренний стандарт – тетраметилсилан, температура образцов 30° С.

В работе использовали аденозин фирмы Reanal (Венгрия).

8-Бром-(IX), 8-метиламино-(II), 8 пиперидино(V) и 8-гидразиноаденозин (X) получали по методикам [17–19]. 8-Диметиламиноаденозин (III) получали с выходом ~90% по методу [20], заменив метанол на абс. этанол.

Выходы и свойства синтезированных ниже соединений приведены в табл. 1.

8-Бензиламиноаденозин (IV) получали по измененному методу [18]. 8-Бромаденозин (1,5 г, 4,3 ммоль) в 150 мл этанола и бензиламин (4,6 мл, 43 ммоль) кипятили при перемешивании ~40 ч. Процесс контролировали ТСХ (система Б). Растворитель удаляли упариванием в вакууме, маслообразный остаток растворяли в воде. Раствор нейтрализовали разбавленной HCl, фильтровали и добавляли этанол. После охлаждения выпавший осадок соединения (IV) (1,2 г) отфильтровывали. Из фильтрата получали еще 0,3 г соединения (IV).

Соединения (VI)–(VIII) получены по методу [21] для синтеза 8-метилтиоаденозина.

Хлорирование аденозина и 8-замещенных аденозинов проводили по методу [11]. Тионилхлорид (1,5 мл) растворяли в НМРА (10 мл) и через ~10 мин к раствору при перемешивании добавляли небольшими порциями пуклеозид (1,0 г). Реакционную смесь перемешивали 15–18 ч при комнатной температуре, выливали в ~100 мл холодной воды, водный раствор или суспензию наносили на колонку с дауэксом 50 W×

Химические сдвиги в ¹H-ЯМР-спектрах 8-замещенных нуклеозидов в DMSO-d₆

Соединения	Заместитель у С8 (R)	Химические сдвиги, δ (м. д.)										
		H1'	H2'	H3'	H4'	H5'	ОН2'	ОН3'	ОН5'	R	H2	NU ₂
II	NHMe	5,85	4,68	4,11	3,96	3,65 3,60 3,66 3,53	5,26	5,17	5,93	6,94 (NH) 2,88 (CH ₃) 2,28	7,89	6,57
III	NMe ₂	5,71	5,10	4,17	3,95	3,66 3,62 3,53	5,44	5,19	5,79	7,2-7,4 (C ₆ H ₅); 4,12 и 4,08 (CH ₂); 7,56 (NH) 3,24 и 3,17 (α-CH ₂); 1,67 (β-CH ₂); 1,57 (γ-CH ₂)	8,01	7,04
IV	NHBzl	5,95	4,74	4,25	4,00	3,66 3,62 3,53	5,31	5,18	5,92	7,2-7,4 (C ₆ H ₅); 4,12 и 4,08 (CH ₂); 7,56 (NH) 3,24 и 3,17 (α-CH ₂); 1,67 (β-CH ₂); 1,57 (γ-CH ₂)	7,90	6,63
V	NC ₆ H ₁₀	5,65	5,07	4,18	3,95	3,66 3,62 3,53	5,45	5,11	5,79	7,2-7,4 (C ₆ H ₅); 4,12 и 4,08 (CH ₂); 7,56 (NH) 3,24 и 3,17 (α-CH ₂); 1,67 (β-CH ₂); 1,57 (γ-CH ₂)	8,01	7,04
X	NHNH ₂	5,86	4,64	4,12	3,95	3,65 3,62 3,54	5,40	5,17	5,86	7,97 (NH); 4,28 (NH ₂)	7,93	6,60
VI	SEt	5,77	5,01	4,18	3,99	3,69 3,54	5,44	5,22	5,71	3,31 и 3,27 (CH ₂); 1,35 (CH ₃)	8,08	7,33
VII	SBu ^t	5,80	5,00	4,16	3,98	3,68 3,54	5,40	5,19	5,65	3,28 и 3,22 (CH ₂); 1,96 (CH) 1,01 и 1,00 (CH ₃)	8,06	7,36
VIII	ZBzl	5,73	4,97	4,16	3,95	3,66 3,52	5,40	5,17	5,60	7,3-7,5 (C ₆ H ₅); 4,10 и 4,06 (CH ₂)	8,06	7,34
IX	Br	5,85	5,10	4,23	4,00	3,69 3,55	5,43	5,25	5,48		8,12	7,53

Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) в ¹H-ЯМР-спектрах 8-замещенных нуклеозидов в DMSO-d₆

Соединение	Заместитель у С8	КССВ, Гц									Прочие
		1'-2'	2'-3'	3'-4'	4'-5'	5'-5'	H2'-OH	H3'-OH			
II	NHMe	7,8	5,2	1,8	2,5 2,4	12,0	6,5	4,0	4,2 и 6,0 (5'-CH ₂ OH); 4,3 (HNCH ₃)		
III	NMe ₂	7,1	5,2	1,4	3,2 3,6	12,1	6,2	4,2	2,8 и 9,0 (5'-CH ₂ OH)		
IV	NHBzI	7,4	5,3	1,8	2,5 2,3	12,0	7,3	3,8	6,0 (NHCH ₂); 15,3 (NCH ₂); 4,1 и 6,2 (5'-CH ₂ OH)		
V	NC ₃ H ₁₀	6,9	6,4	1,8	3,2 3,7	12,0	6,2	4,1	3,2 и 9,2 (5'-CH ₂ OH)		
X	NHNH ₂	7,2	5,5	2,2	2,1 2,3	12,0	7,1	4,3	3,1 и 5,8 (5'-CH ₂ OH)		
VI	SEt	6,8	5,2	2,0	3,5 3,8	12,1	6,2	4,3	3,4 и 8,8 (5'-CH ₂ OH); 12,7 (SCH ₂); 7,2 (CH ₂ CH ₃)		
VII	SBu ^t	7,0	5,0	2,1	3,5 3,6	12,1	6,4	4,2	3,6 и 8,9 (5'-CH ₂ OH); 6,4 (CH ₂ OH); 6,3 (CHCH ₃); 12,6 (SCH ₂)		
VIII	SBzI	6,7	5,1	2,2	3,7 3,8	12,0	6,2	4,4	3,8; 9,0 (5'-CH ₂ OH); 12,5 (CH ₂ C ₆ H ₅)		
IX	Br	6,5	5,1	2,2	4,0 4,0	12,2	6,1	4,2	4,0 и 8,5 (5'-CH ₂ OH)		

Химические сдвиги в ^{11}B -ЯМР-спектрах 8-замещенных 5'-дезоксиг-5'-хлорденизинов в $\text{DMSO}-d_6$

Соединение	Заместитель у GS(R)	II'	II ²	II ³	II ⁴	II ⁵	OH ² '	OH ³ '	R	II ²	NH ₂
XI	H	5,93	4,76	4,23	4,09	3,95 3,85	5,58	5,44	8,34	8,16	7,30
XX	Br	5,87	5,30	4,37	4,08	3,95 3,84	5,61	5,50		8,16	7,50
XIX	Cl	5,88	5,24	4,36	4,08	3,95 3,84	5,62	5,50		8,18	7,50
XII	NHMe	5,71	5,19	4,35	4,00	3,93 3,79	5,44	5,35	6,81 (NH); 2,89 (CH ₃)	7,91	6,54
XIII	NMe ₂	5,72	5,27	4,34	4,03	3,98 3,86	5,52	5,46	2,88	8,05	6,94
XIV	NHBzl	5,85	5,24	4,34	4,01	3,94 3,80	5,42	5,34	7,37 (NH); 4,59 (CH ₂); 7,2-7,4 (C ₆ H ₅)	7,93	6,48
XV	NC ₅ H ₁₀	5,66	5,24	4,36	4,03	3,98 3,88	5,50	5,41	3,17 (α -CH ₂); 1,68 (β -CH ₂); 1,58 (γ -CH ₂)	8,05	6,91
XVI	SEt	5,80	5,21	4,32	4,04	3,95 3,83	5,54	5,45	3,31 и 3,29 (CH ₂); 1,36 (CH ₃)	8,09	7,20
XVII	SBu ^t	5,83	5,23	4,33	4,05	3,96 3,83	5,56	5,47	3,26 и 3,24 (CH ₂); 1,97 (CH); 1,01 (CH ₃)	8,09	7,20
XVIII	SBzl	5,87	5,17	4,32	4,04	3,93 3,81	5,52	4,98	7,3-7,5 (C ₆ H ₅); 4,59 и 4,60 (CH ₂)	8,10	7,25

Константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) в ^1H -ЯМР-спектрах 8-замещенных 5'-дезоксипентозидов в $\text{DMSO}-d_6$

Соединение	Заместитель	КССВ, Гц							Прочие
		1-2'	2-3'	3-4'	4-5'	5-5'	H2'-OH	H3'-OH	
XI	H	5,5	5,3	3,8	5,0	11,4	6,1	5,1	
XX	Br	5,5	5,4	4,0	5,1	11,3	5,9	5,2	
XIX	Cl	5,5	5,2	4,2	5,0	11,3	5,8	5,2	
XII	NHMe	5,0	5,3	4,9	4,5	11,2	5,6	5,3	4,7 (NHCH ₃)
XIII	NMe ₂	5,5	5,5	3,8	5,0	11,0			
XIV	NHBzl	5,2	5,2	4,4	4,3	11,3	5,7	5,3	5,8 (NHCH ₂)
XV	NC ₅ H ₁₀	5,9	5,6	3,2	5,2	10,7	6,0	4,9	
XVI	SEt	5,5	5,6	3,7	5,2	11,3	6,0	5,1	12,9 (SCH ₂); 7,1 (CH ₂ CH ₃)
XVII	SBu ⁱ	5,7	5,5	3,8	5,1	11,2	6,0	5,1	12,3 (SCH ₂); 6,6 (CHCH ₂); 6,6 (CHCH ₃)
XVIII	SBzl	5,7	5,0	3,9	5,0	11,6	6,0	5,4	12,5 (SCH ₂ C ₆ H ₅)

×2 (H⁺) (~100 мл). Колонку промывали водой до нейтральной реакции, элюировали 10%-ным раствором аммиака в 50% этаноле* [14]. Собирали УФ-абсорбирующие фракции и упаривали в вакууме до небольшого объема. После охлаждения отфильтровывали выпавший осадок, перекристаллизовывали его из воды или водного этанола (~50%) при необходимости с добавлением угля. Образцы для анализа очищали на колонке с силикагелем в системе хлороформ-этанол (9:1). 8-Замещенные 5'-дезоксипентозиды не охарактеризованы температурой плавления, поскольку разлагаются при нагревании.

5'-Дезокси-5',8-дихлораденозин (XIX) получали по методу [11]. ^{13}C -ЯМР: 153,00 (C2), 117,83 (C5), 155,12 (C6), 150,09 (C4), 137,07 (C8), 89,33 (C1'), 71,28 и 70,60 (C2' и C3'), 84,23 (C4'), 44,58 (C5').

Для получения соответствующего основания продукт (XIX) кипятят в разбавленной HCl (pH 1,5) 2 ч. Процесс контролировали ТСХ (система А). После обесцвечивания углем повторно упаривали с водой, выпавший осадок отфильтровывали. Масс-спектр (нормализован по изотопу ^{35}Cl), m/z (1, %): 169 (100) - M^+ , 142 (59) - $[M - \text{HCN}]^+$, 115 (9) - $[M - 2\text{HCN}]^+$, 73 (13), 60 (11), 57 (13), 55 (13), 54 (12), 53 (12), 46 (15), 45 (14), 43 (15), 41 (11).

8-Бром-5'-дезоксипентозид (XX). Соединение (XI) (1,0 г) растворяли при нагревании в смеси 50 мл ацетатного буфера (pH 4,5) и 75 мл метанола. Раствор охлаждали до комнатной температуры и при перемешивании добавляли 25 мл бромной воды. Перемешивали 1 ч, упаривали в вакууме до ~1/3 объема, обесцвечивали раствором NaHSO_3 и нейтрализовали NaHCO_3 . Выпавший при охлаждении осадок промывали холодной водой. Получено 0,9 г соединения (XX). ^{13}C -ЯМР: 152,86 (C2), 119,61 (C5), 155,07 (C6), 150,33 (C4), 127,27 (C8), 90,51 (C1'), 71,35 и 70,46 (C2' и C3'), 84,30 (C4'), 44,56 (C5').

ЛИТЕРАТУРА

- Hogenkamp H. P. C. // Biochemistry. 1974. V. 13. № 13. P. 2736-2740.
- Kikugawa K., Izuka K., Higuchi Y., Hirayama H., Ichino M. // J. Med. Chem. 1972. V. 15. № 4. P. 387-390.
- Borchardt R. T., Huber J. A., Wu Y. Sh. // J. Org. Chem. 1976. V. 41. № 3. P. 565-567.
- Ramalingam K., Woodard R. W. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 7. P. 1291-1293.
- Legraverend M., Michelot R. // Biochimie. 1976. V. 58. № 6. P. 723-729.
- Anderson G. L., Bussolotti D. L., Coward J. K. // J. Med. Chem. 1981. V. 24. № 11. P. 1271-1276.

* Соединения, где R=NHBzl, SEtSBuⁱ, SBzl, из-за плохой растворимости частично задерживаются на колонке в виде осадка и смываются этанолом при повышенной температуре.

7. Tang K.-Ch., Mariuzza R., Coward J. K. // *J. Med. Chem.* 1981. V. 24. № 11. P. 1277-1284.
8. Dimitrijevič S. D., Verheyden J. P. H., Mojžat J. G. // *J. Org. Chem.* 1979. V. 44. № 3. P. 400-406.
9. Savarese T. M., Chu Sh.-H., Chu M.-Y., Parks R. E., Jr. // *Biochem. Pharmacol.* 1985. V. 34. № 3. P. 361-367.
10. Hoffer L. J., Lowenstein J. M. // *Biochem. Pharmacol.* 1986. V. 35. № 24. P. 4529-4536.
11. Kikugawa K., Ichino M. // *Tetrahedron Lett.* 1971. № 2. P. 87-90.
12. Hrebabecký H., Beranek J. // *Nucl. Acids Res.* 1978. V. 5. № 3. P. 1029-1039.
13. Zarina D. E., Liepins E. E., Lidaks M. J. // *Nucl. Acids Res.* 1984. Symp. ser. № 14. P. 251-252.
14. Dudycz L., Stolarski R., Pless R., Shugar D. // *Z. Naturforsch.* 1979. B. 34c. № 5/6. S. 359-373.
15. Giner-Sorolla A., Bendich A. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. V. 80. № 15. P. 3932-3937.
16. Priewe H., Poljack A. // *Chem. Ber.* 1955. V. 88. № 12. P. 1932-1937.
17. Ikehara M., Kaneko M. // *Tetrahedron.* 1970. V. 26. P. 4251-4259.
18. Chattopadhyaya J. B., Reese C. B. // *Synthesis.* 1977. № 10. P. 725-726.
19. Holmes R. E., Robins R. K. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1965. V. 87. № 8. P. 1772-1776.
20. Long R. A., Robins R. K., Townsend L. B. // *J. Org. Chem.* 1967. V. 32. № 9. P. 2751-2756.
21. Matsuda A., Nomoto Y., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1979. V. 27. № 1. P. 183-192.

Поступила в редакцию
21.III.1988

8-SUBSTITUTED 5'-CHLORO-5'-DEOXYADENOSINES

ZARINA D. E., LIEPINS E. E., LIDAKS M. J.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences
of the Latvian SSR, Riga*

Chlorination of nine adenosine derivatives with different substituents R at position 8 (R=NHMe, NMe₂, NHBzl, NC₅H₁₀, NHNH₂, SET, SBU^t, SBzl, Br) was performed by means of thionyl chloride in hexamethylphosphoric triamide (HMPA) to yield, in most cases, the corresponding 5'-chloro-5'-deoxyadenosines. Chlorination of two adenosine derivatives (R=Br, NHNH₂) gave 5'-deoxy-5', 8-dichloroadenosine as a result of the exchange of the substituent R for chlorine atom. UV and ¹H NMR spectra of 8-substituted adenosines and 5'-chloro-5'-deoxyadenosines are recorded, two 5'-chloro-5'-deoxyadenosines (R=Br, Cl) are also characterized with ¹³C NMR spectra. Some 8-substituted 5'-chloro-5'-deoxyadenosines (R=SBU^t, SET) showed a moderate cytotoxicity against melanoma B16 in vitro.