



УДК 547.963.3.057

СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПУРИНОВЫХ РИБОНУКЛЕОЗИДОВ НА ОСНОВЕ 3'(5')-О-СУКЦИНИЛИРОВАННОГО АДЕНОЗИНА И 5'-АМИНО-5'-ДЕЗОКСИАДЕНОЗИНА

© 1995 г. Л. Д. Гараева, О. В. Горюнова, И. В. Ярцева,
Н. А. Машалова, С. Я. Мельник*

Онкологический научный центр им. акад. Н.Н. Блохина РАМН,
115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Поступила в редакцию 05.12.94 г.

При взаимодействии 3'-О-гидроксисукциниладенозина с 1-аминоадамантаном в присутствии 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина синтезирован 3'-О-(1-адамантиламино)сукциниладенозин. Из 2',5'-ди-О-ацетил-3'-О-гидроксисукциниладенозина и 5-метокситриптамина методом активированных эфиров получен 2',5'-ди-О-ацетил-3'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозин. Реакция 2',3'-О-изопропилиденаденозина с 3-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]пропионовой кислотой в присутствии дициклогексилкарбодиимида и 4-диметиламинопиридина привела к 2',3'-О-изопропилиден-5'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозину. Идентичное соединение синтезировано в результате взаимодействия 2',3'-О-изопропилиден-5'-О-гидроксисукциниладенозина с 5-метокситриптамином методом активированных эфиров. Из 5'-амино-5'-дезоксиденозина и N-оксисукцинимидных эфиров никотиновой, хинальдиновой или индол-3-илпропионовой кислот получены 5'-дезоксиденозин-(пиридин-3-карбонил)-, 5'-дезоксиденозин-(хинолин-2-карбонил)- и 5'-дезоксиденозин-(индол-3-илпропионил)аминоаденозин соответственно. Синтезированные соединения не оказывают влияния на включение тимидина в ДНК клеток CaOv *in vitro*.

Ключевые слова: аденозин, 3'(5')-О-гидроксисукцинил-, 1-аминоадамантан, 5-метокситриптамиин, никотиновая кислота, хинальдиновая кислота, индол-3-илпропионовая кислота.

Использование олигонуклеотидов, комплементарных функционально значимым участкам нуклеиновых кислот, – один из рациональных подходов к созданию противоопухолевых и противовирусных препаратов, обладающих высокой селективностью [1 - 3]. Как правило, олигонуклеотид содержит “якорную” группу, структура которой определяет характер ее взаимодействия с биополимером и оказывает влияние на стабилизацию комплекса олигонуклеотида с комплементарным участком нуклеиновой кислоты. Первый этап этих исследований – синтез модифицированного нуклеотида (нуклеотида), содержащего “якорную” группу. Подобные соединения могут представлять и самостоятельный интерес в качестве антиметаболитов с потенциальными противоопухолевыми или противовирусными свойствами.

Ранее сообщалось о синтезе модифицированных пиримидиновых и ациклических пуриновых

нуклеозидов с использованием производных арил- и гетероарилкарбоновых кислот. Было показано, что некоторые 3'(5')-дезоксиденозин-3'(5')-аминоацилнуклеозиды обладают цитотоксическими свойствами *in vitro* [4 - 6].

Задачей настоящего исследования явился синтез 3'(5')-сукцинильных производных аденозина с целью изучения влияния структуры модифицирующей группы и ее удаленности от углеводного цикла на цитотоксичность синтезируемых аналогов. В качестве “якоря” были выбраны биологически активные амины – 1-аминоадамантан и МТА. Присоединение их к остатку рибозы в аденозине осуществлялось с помощью сукцинильного мостика. 3'-О-Гидроксисукциниладенозин (II) получен при взаимодействии 2',3'-О-(дибутилстаннилен)аденозина с янтарным ангидридом в присутствии бромида тетрабутиламмония, что позволило избежать защиты гидроксильных групп углеводного остатка и экзоциклической аминогруппы аденозина [7]. Реакция соединения (II) с 1-аминоадамантаном в DMF в присутствии EEDQ при 60°C в течение 8 ч привела к 3'-О-(1-адамантиламино)сукциниладенозину (III) с выходом 67%. В этих условиях МТА не реагировал с нуклеозидом (II), а

Принятые сокращения: EEDQ – 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин; PFP – пентафторфенол; DCHU – 1,3-дициклогексилмочевина; МТА – 5-метокситриптамиин, 3-аминоэтил-5-метоксииндол; DMAP – 4-диметиламинопиридин; -OCCN₂CH₂CO- – сукцинил; -OCCN₂CH₂COOH – гидроксисукцинил.

* Автор для переписки.

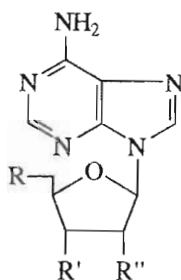
активация карбоксильной группы в присутствии DCC и PFP приводила, по-видимому, к циклическому сукцинильному производному (IV).

Чтобы исключить возможность образования циклического продукта (IV), углеводная часть нуклеозида (II) была избирательно ацетилирована смесью уксусный ангидрид-эфират трехфтористого бора [8] с выходом ацетильного производного (V) 43%. При действии уксусного ангидрида в пиридине при стехиометрическом соотношении реагентов [9] реакционная масса содержала большее количество побочных веществ, что затрудняло выделение соединения (V).

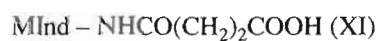
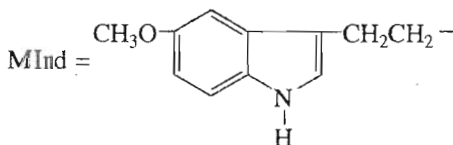
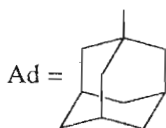
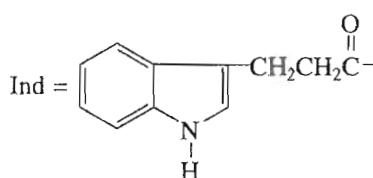
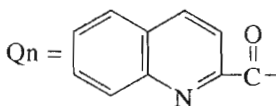
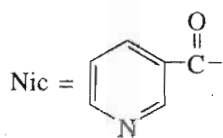
При взаимодействии ацетильного производного (V) с PFP в хлористом метиле в присутствии DCC при 0°C был получен соответствующий активированный эфир (по данным ТСХ), который

использовали далее без выделения. Образование амидной связи при взаимодействии пентафторфенилового эфира с МТА в DMF протекало при 20°C в течение 1 ч, 2',5'-ди-О-ацетил-3'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозин (VI) выделен с выходом 86%. Попытки избирательно удалить ацетильную защиту в этом соединении кислым метанолизом или действием эквимольного количества *n*-бутиламина в метаноле при 0°C [10] не увенчались успехом: происходила деструкция производного (VI) с образованием смеси нуклеозида (I) и 5'-О-ацетиладенозина (VII), идентифицированного с помощью ¹H-ЯМР-спектра.

Синтез нуклеозида (X), содержащего "якорную" группу в 5'-положении, осуществлен двумя способами исходя из 2',3'-О-изопропилиденаденозина (VIII) [11]. При взаимодействии соединения



Соединение	R	R'	R''
(I)	OH	OH	OH
(II)	OH	OCO(CH ₂) ₂ COOH	OH
(III)	OH	OCO(CH ₂) ₂ CONH-Ad	OH
(IV)	OH	OCO(CH ₂) ₂ OCO	
(V)	OAc	OCO(CH ₂) ₂ COOH	OAc
(VI)	OAc	OCO(CH ₂) ₂ CONH-MInd	OAc
(VII)	OAc	OH	OH
(VIII)	OH		OC(CH ₃) ₂ O
(IX)	OCO(CH ₂) ₂ COOH		OC(CH ₃) ₂ O
(X)	OCO(CH ₂) ₂ CONH-MInd		OC(CH ₃) ₂ O
(XII)	NH ₂		OC(CH ₃) ₂ O
(XIII)	NH-Nic		OC(CH ₃) ₂ O
(XIV)	NH-Qn		OC(CH ₃) ₂ O
(XV)	NH-Ind		OC(CH ₃) ₂ O
(XVI)	NH-Nic	OH	OH
(XVII)	NH-Qn	OH	OH
(XVIII)	NH-Ind	OH	OH



(VIII) с янтарным ангидридом в пиридине при 20°C в присутствии DCC синтезирован 2',3'-О-изопропилиден-5'-О-гидроксисукциниладенозин (IX) с выходом 70%. Реакцией производного (IX) с PFP в присутствии DCC в DMF при 20°C получен (по данным ТСХ) активированный эфир, конденсация которого с МТА в диоксане привела к 2',3'-О-изопропилиден-5'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозину (X) с выходом 64%. Альтернативно из янтарного ангидрида и МТА в хлороформе при 0 - 5°C синтезирована с количественным выходом 3-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]пропионовая кислота (XI), при взаимодействии которой с защищенным аденозином (VIII) в THF или пиридине в присутствии DCC и DMAP получено с выходом 82% соединение, идентичное амидопроизводному (X). Синтезированное вещество оказалось весьма лабильным в условиях удаления 2',3'-О-изопропилиденевой защиты: так, даже в мягких условиях при действии дауэкса 50(H⁺) прежде всего происходит отщепление 5'-О-сукцинил-амидной группы и образование исходного (VIII).

Учитывая сложности, связанные с лабильностью сложноэфирной связи в О-сукцинильных производных аденозина, мы предприняли синтез его аналогов, в которых нуклеозидная часть молекулы соединена с "якорной" группой амидной связью. Для модификации были использованы доступные гетероарилкарбоновые кислоты: никотиновая, хинальдиновая и индол-3-илпропионовая. 2',3'-О-Изопропилиденаденозин (VIII) по реакции Мицунобу с фталимидом и последующим гидразинолизом образовавшегося 5'-дезоксис-5'-фталимидопроизводного превращен в 5'-амино-5'-дезоксис-2',3'-О-изопропилиденаденозин (XII) [12]. При взаимодействии этого соединения с N-оксисукцинимидными эфирами гетероарилкарбоновых кислот с высоким выходом синтезированы соответствующие 5'-дезоксис-5'-амидопроизводные аденозина (XIII) - (XV) [6]. Удаление изопропилиденевой защиты в этих соединениях осуществляли действием 50% муравьиной кислоты, в результате 5'-дезоксис-5'-(пиридин-3-карбонил)- (XVI), 5'-дезоксис-5'-(хинолин-2-карбонил)- (XVII) и 5'-дезоксис-5'-[(индол-3-ил)пропионил]аминоаденозин (XVIII) выделены с количественным выходом.

Структура синтезированных соединений подтверждена спектральными методами и данными элементного анализа. В спектрах ¹H-ЯМР нуклеозидов (IX), (XIII) - (XV) при сопоставлении с таковыми для соединений (II), (III), (V), (VI) и (XVI) - (XVIII) отмечено уменьшение величины константы спин-спинового взаимодействия J_{1,2} до 1.9 - 4.4 Гц. Это обусловлено наличием диоксоланового цикла и связанными с этим конформационными изменениями углеводного остатка, что характерно для производных 2',3'-О-изопропилиденаденозина [13]. Для производного (VII) при сравнении с аденозином [13] отмечен сдвиг сигнала

метиленовых протонов при С5' в слабое поле на ≈ 0.7 м. д., тогда как химические сдвиги остальных протонов углеводного цикла практически совпадают. Это обстоятельство, а также наличие в спектре соединения (VII) трехпротонного синглета при 2.01 м. д. позволило идентифицировать его как 5'-О-ацетиладенозин.

Изучение цитотоксических свойств соединений (III), (V), (VI), (XVI) - (XVIII) на культуре клеток карциномы яичника человека CaOv показало, что ни одно из них не влияет на включение тимидина в ДНК.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H-ЯМР записаны на приборе Bruker WH-360 (ФРГ) с рабочей частотой 360 МГц (внутренний стандарт - тетраметилсилан). При описании формы сигналов использованы следующие сокращения: с - синглет, д - дублет, т - триплет, м - мультиплет, дд - дублет дублетов, уш. с - уширенный синглет. УФ-спектры получены на спектрофотометре Specord UV-VIS (ФРГ). Длина оптического пути 1 см, растворитель - этанол; приведены значения λ_{\max} , нм (ε). ИК-спектры записаны на спектрометре Perkin-Elmer 283 (США) в таблетках с КВг, приведены частоты характеристических колебаний (см⁻¹). В работе использованы DCC (Ferak, ФРГ), EEDQ (Fluka, Швейцария), PFP и хинальдиновая кислота (Merck, ФРГ). Для контроля за ходом реакций и индивидуальностью веществ использовали Silufol UV₂₅₄ (Kavalier, ЧР). Препаративную хроматографию проводили на стеклянных пластинах (20 × 20 см) с незакрепленным слоем силикагеля LL₂₅₄, 5/40 мкм (Chemapol, ЧР), толщина слоя 1.5 мм. Для хроматографии использовали системы растворителей: хлороформ-метанол, 2 : 1 (А), 3 : 1 (Б), 4 : 1 (В), 6 : 1 (Г), 9 : 1 (Д), этилацетат-этанол, 4 : 1 (Е), хлороформ-метанол-вода, 20 : 10 : 1 (Ж). Элементные анализы соединений (V), (IX), (X), (XIII), (XV) - (XVIII) на содержание С, Н, N, соединения (XIV) - на С, Н и соединения (III), (VI), (XVIII) - на N удовлетворительно совпадают с вычисленными значениями. Цитотоксическую активность изучали на культуре клеток CaOv так, как описано в работе [14].

3'-О-(Адаманти-1-иламино)сукциниладенозин (III). К раствору 110 мг (0.30 ммоль) 3'-О-гидроксисукциниладенозина (II) [7] в 2 мл DMF прибавляли при перемешивании 79 мг (0.33 ммоль) EEDQ и нагревали 30 мин при 60°C, затем прибавляли 56 мг (0.30 ммоль) 1-аминоадамантиана и перемешивали еще 6 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе А. Выделяли 100 мг (67%) соединения (III) в виде бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 189 - 190°C и 30 мг исходного (II). УФ-спектр: 260 (9250). ИК-спектр: 1730 (C=O), 1630 (амид I), 1560 (амид II).

Спектры ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение, растворитель	Химические сдвиги, δ, м. д. (константы спин-спинового взаимодействия, Гц)									
	H8	H2	NH ₂	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	Другие протоны
(II) C ₅ D ₅ N + DMSO-d ₆	8.64 с	8.39 с	7.79* уш. с	6.31 д (7.3)	5.30 дд (5.4)	5.68 дд (1.9)	4.41 м	3.97* м	3.86* м	2.87м, 2.78м (CH ₂ CH ₂)
(III) C ₅ D ₅ N	8.61 с	8.52 с	8.31 уш. с	6.55 д (7.2)	5.69 дд (5.3)	6.03 дд (2.0)	4.61 м	4.16 м	4.02 м	2.94м, 2.78м (CH ₂ CH ₂); 2.15м (3H), 1.96м (6H), 1.57м (6H) (Ad)
(V) CDCl ₃	8.31 с	8.00 с	6.74 уш. с	6.21 д (5.6)	5.87 т (5.6)	5.64 дд (4.2)	4.49 - 4.40 м		4.02 м	2.73м (CH ₂ CH ₂), 2.12с, 2.02с (2AcO)
(VI) CDCl ₃	8.34 с	7.93 с	5.75** м	6.15 д (5.6)	5.95 т (5.6)	5.68 м (4.2)	4.55 - 4.24 м			7.03д, 7.01д, 6.86дд, 7.25д, 3.85с (Ind); 5.75** _м (NH), 3.59м, 2.94м (CH ₂ CH ₂ Ind); 2.73т, 2.42т (CH ₂ CH ₂); 2.102с, 2.08с (2AcO)
(VII) DMSO-d ₆	8.37 с	8.23 с	7.69 уш. с	5.92 д (4.9)	4.64 т (4.9)	4.25 м (4.9)	4.10 м (3.4) (5.9)	4.31 м (11.7)	4.18 м	2.01с (AcO)
(VIII) CDCl ₃	8.30 с	7.85 с	6.13 уш. с	5.86 д	5.20 т	5.11 дд	4.53 м	3.94 м	3.82 м	1.64с, 1.38с (Me ₂ C)
(IX) CDCl ₃	8.32 с	7.92 с	6.29 уш. с	6.11 д (1.9)	5.47 дд (5.9)	5.03 дд (3.1)	4.48 м	4.36 дд (4.2) (12.0)	4.26 дд (5.9)	2.70 - 2.30м (CH ₂ CH ₂); 1.61с, 1.39с (Me ₂ C)

Окончание Соединение, растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д. (константы спин-спинового взаимодействия, Гц)										
	H8	H2	NH ₂	H1'	H2'	H3'	H4'	H5'a	H5'b	Другие протоны	
(X) CDCl ₃	8.29 с	7.94 с	6.36 уш. с	6.10	5.42	5.01 дд	4.47	4.30 - 4.20 м		8.36уш. с (NH-Ind); 3.54м, 2.89м (CH ₂ CH ₂ Ind); 2.51м, 2.34м (CH ₂ CH ₂); 2.08с (AcO); 1.61с, 1.39с (Me ₂ C)	
(XIII)* CDCl ₃	7.88 с 7.84 с		6.07 с	5.90 д (4.4)	5.40 дд (6.3)	5.03 дд (2.9)	4.60 м (3.9) (2.5)	4.35 м (14.9)	3.60 м	9.15м, 8.80м, 8.21м, 7.45м (Nic); 8.37т (NH); 1.67с, 1.41с (Me ₂ C)	
(XIV) DMSO-d ₆	8.35 с	8.11 с	7.24 с	6.18 д (2.7)	5.48 дд (6.6)	5.11 дд (3.4)	4.44 м	3.69 м (14.2)	3.64 м	9.02т (NH); 8.54д, 8.14д, 8.11д, 8.06д, 7.85м, 7.70м (Qn); 1.54с, 1.32с (Me ₂ C)	
(XV) DMSO-d ₆	8.30 с	8.15 с	7.33 с	6.10 д (2.8)	5.34 дд (6.2)	4.85 дд	4.16 м	3.45 - 3.10* м		10.71с (NH-Ind); 8.14т (NH); 7.50д, 7.30д, 7.07с, 7.03м, 6.93м (Ind); 2.91м, 2.05*м (CH ₂ CH ₂); 1.54с, 1.32с (Me ₂ C)	
(XVI) DMSO-d ₆	8.34 с	8.03 с	7.28 с	5.87 д (6.1)	4.75 м (5.1)	4.19 м	4.60 м	3.70 - 3.60 м		9.01м, 8.70м, 8.18м, 7.50м (Nic); 8.91т (NH)	
(XVII) DMSO-d ₆	8.41 с	8.13 с	7.26 с	5.91 д (6.1)	4.75 м (5.1)	4.24 м	4.19 м	3.80 - 3.70 м		9.20т (NH); 8.56д, 8.16д, 8.08д (2H), 7.86м, 7.72м (Qn)	
(XVIII) DMSO-d ₆	8.32 с	8.13 с	7.21 с	5.85 д (6.2)	5.67 уш. т (5.2)	4.06 м	3.97 м	3.60 - 3.90* м		10.71с (NH-Ind); 8.26т (NH); 7.50д, 7.23д, 7.08с, 7.05м, 6.95м (Ind); 2.93м, 2.48*м (CH ₂ CH ₂)	

* Сигнал перекрыт растворителем.

** Сигналы перекрываются.

J_{5'a,NH} 8.5, J_{5',6,NH} 2.5 Гц.

2',5'-Ди-О-ацетил-3'-О-гидроксисукциниладенозин (V). а) К суспензии 490 мг (1.32 ммоль) соединения (II) в 1.25 мл (13.2 ммоль) уксусного ангидрида прибавляли по каплям при перемешивании 0.34 мл (2.78 ммоль) эфира трифтористого бора. Через 1 ч при 20°C реакцию смесь выливали в раствор 2.00 г NaHCO₃ в 100 мл охлажденной льдом воды, выпавший вязкий осадок отделяли, экстрагировали хлороформом (3 × 20 мл). Хлороформный экстракт упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Г. Выделяли 260 мг (43%) соединения (V) в виде бесцветной пены.

б) К охлажденному до 0°C раствору 785 мг (2.14 ммоль) 3'-О-гидроксисукциниладенозина (II) в 20 мл безводного пиридина прибавляли 0.40 мл (4.3 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивали 2 ч. Затем к реакционной массе добавляли 1 мл этанола, перемешивали 30 мин, после чего упаривали растворитель в вакууме, остаток хроматографировали в системе Г. Получали 510 мг (53%) диацетильного производного (V). УФ-спектр: 260 (13800). ИК-спектр: 1750 (C=O).

2',5'-Ди-О-ацетил-3'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозин (VI). К раствору 160 мг (0.35 ммоль) соединения (V) в 4 мл безводного хлористого метилена прибавляли при перемешивании и охлаждении до 0°C 65 мг (0.36 ммоль) PFP и 73 мг (0.35 ммоль) DCC. Через 3 ч охлаждение прекращали, выпавший осадок DCHU отделяли, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 3 мл безводного DMF, прибавляли 67 мг (0.36 ммоль) MTA, реакционную смесь перемешивали 1 ч при 20 - 22°C. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Г. Получали 190 мг (86%) соединения (VI) в виде бесцветной пены. УФ-спектр: 260 (18100), 290 (6000), 310 (4400). ИК-спектр: 1750 (C=O), 1650 (амид I), 1540 (амид II).

Деацетилирование 2',5'-ди-О-ацетил-3'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозина (VI). К охлажденной до 0°C суспензии 31 мг (0.05 ммоль) соединения (VI) в абс. метаноле прибавляли при перемешивании 0.01 мл (=0.1 ммоль) *n*-бутиламина. Через 3.5 ч охлаждение прекращали, реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Б. Получали 5 мг нуклеозида (I) и 8 мг (52%) 5'-О-ацетилпроизводного (VII) в виде бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 133 - 135°C. Лит. данные [15]: т. пл. 135°C.

2',3'-О-Изопропилиден-5'-О-гидроксисукциниладенозин (IX). К раствору 230 мг (0.75 ммоль) 2',3'-О-изопропилиденаденозина (VIII) [11] в 3 мл безводного пиридина прибавляли 83 мг (0.83 ммоль) янтарного ангидрида и 155 мг (0.75 ммоль) DCC, реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°C. Выпавший осадок DCHU отделяли фильтрованием, фильтрат упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Е. Выделяли 215 мг

(70%) производного (IX) в виде бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 189 - 191°C, а также 55 мг исходного (VIII). УФ-спектр: 260 (13000). ИК-спектр: 1730 (C=O).

3-[(5-Метоксииндол-3-ил)этиламино]пропионовая кислота (XI). К раствору 190 мг (1 ммоль) MTA в 3 мл хлороформа при перемешивании при 0 - 5°C прибавляли 100 мг (1 ммоль) янтарного ангидрида. Через 15 мин раствор упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе В, выделяли 283 мг (колич.) соединения (XI) с т. пл. 146 - 147°C.

2',3'-О-Изопропилиден-5'-О-[(5-метоксииндол-3-ил)этиламино]сукциниладенозин (X). а) К раствору 81 мг (0.2 ммоль) производного (IX) в 2 мл DMF при 20°C и перемешивании прибавляли раствор 40 мг (0.22 ммоль) PFP в 1 мл DMF, затем 62 мг (0.3 ммоль) DCC. Через 3 ч выпавший осадок DCHU отделяли, растворитель упаривали в вакууме, к остатку, растворенному в 3 мл безводного диоксана, прибавляли при перемешивании 38 мг (0.2 ммоль) MTA. Через 18 ч растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Е, выделяли 74 мг (64%) соединения (X) в виде бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 228 - 229°C. УФ-спектр: 260 (18800), 290 (5100), 308 (4200). ИК-спектр: 1740 (C=O), 1650 (амид I), 1540 (амид II).

б) К раствору 145 мг (0.5 ммоль) соединения (XI) и 154 мг (0.5 ммоль) 2',3'-О-изопропилиденаденозина (VIII) [11] в 4.5 мл безводного пиридина прибавляли при перемешивании при 20°C 10 мг DMAP и 123 мг (0.6 ммоль) DCC. Через 4 ч отделяли выпавший осадок DCHU, растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали в системе Е. Выделяли 237 мг (82%) соединения (X) (идентично по ТСХ и не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по п. "а").

5'-Дезокси-5'-(пиридин-3-карбонил)амино-2',3'-О-изопропилиденаденозин (XIII) получали из 92 мг (0.30 ммоль) 5'-амино-5'-дезоксиде-2',3'-О-изопропилиденаденозина (XII) [12] и 99 мг (0.45 ммоль) *N*-оксисукцинимидного эфира никотиновой кислоты [6] в 2 мл этанола в течение 3 ч при 20 - 22°C, выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 120 мг (колич.).

5'-Дезокси-5'-(хинолин-2-карбонил)амино-2',3'-О-изопропилиденаденозин (XIV) получали из 120 мг (0.39 ммоль) 5'-аминопроизводного (XIII) и 160 мг (0.60 ммоль) *N*-оксисукцинимидного эфира хинальдиновой кислоты [6] в 4 мл 50% этанола в течение 1 ч при 20 - 22°C, выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 200 мг (колич.).

5'-Дезокси-5'-(индол-3-илпропионил)амино-2',3'-О-изопропилиденаденозин (XV) получали из 100 мг (0.33 ммоль) соединения (XII) и 140 мг (0.49 ммоль) *N*-оксисукцинимидного эфира индол-3-илпропионовой кислоты [6] в 2 мл метанола в течение 1 ч при 20 - 22°C. Выделяли препаративной ТСХ в системе Д. Выход 130 мг (81%).

5'-Дезокси-5'-(пиридин-3-карбонил)аминоаденозин (XVI). Раствор 120 мг (0.29 ммоль) 2',3'-О-изопротилиденпроизводного (XIII) в 4 мл 50% НСООН выдерживали 27 ч при 20 - 22°C, после чего упаривали в вакууме. Из остатка препаративной ТСХ в системе Ж выделяли соединение (XVI). Выход 110 мг (колич.). Т. пл. 153.5 - 155.5°C. ИК-спектр: 1650 (амид I), 1540 (амид II). УФ-спектр: 260 (19700).

5'-Дезокси-5'-(хинолин-2-карбонил)аминоаденозин (XVII). Раствор 140 мг (0.28 ммоль) 2',3'-О-изопротилиденпроизводного (XIV) в 7 мл 50% НСООН выдерживали 44 ч при 20°C, после чего упаривали в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола. Получали 90 мг соединения (XVII). Препаративной ТСХ в системе Ж из фильтрата выделяли дополнительно 30 мг вещества. Общий выход 93%. Т. пл. 212 - 213°C. ИК-спектр: 1660 (амид I), 1530 (амид II). УФ-спектр: 239 (48000), 256 (20200).

5'-Дезокси-5'-(индол-3-илпропионил)аминоаденозин (XVIII) получали из 220 мг (0.44 ммоль) 2',3'-О-изопротилиденового производного (XV) так, как описано для соединения (XVII), выделяли препаративной ТСХ в системе Ж. Выход 200 мг (колич.). ИК-спектр: 1645 (амид I), 1550 (амид II). УФ-спектр: 264 (14200), 290 (5300).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knorre D.G., Vlasov V.V. // *Biomed. Sci.* 1990. V. 1. P. 334 - 343.
2. Uhlmann E., Peyman A. // *Chem. Rev.* 1990. V. 90. № 4. P. 543 - 584.
3. Кнорре Д.Г., Зарытова В.Ф., Бадашкеева А.Г., Федорова О.С. // *Итоги науки и техники. Сер. Биотехнология.* / Ред. З.А. Шабарова. М.: ВИНТИ, 1991. Т. 37. С. 3 - 180.
4. Макутова С.В., Плихтяк И.Л., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Мельник С.Я. // *Биоорганическая химия.* 1995. Т. 21. № 4. С. 289 - 295.
5. Плихтяк И.Л., Макутова С.В., Иванова Т.П., Ярцева И.В., Мельник С.Я. // *Биоорганическая химия.* 1995. Т. 21. № 6. С. 461 - 467.
6. Горюнова О.В., Ярцева И.В., Иванова Т.П., Машалова Н.А., Кикоть Б.С., Мельник С.Я. // *Биоорганическая химия.* 1995. Т. 21. № 8. С. 617 - 624.
7. Wagner D., Verheyden J.P.H., Moffatt J.G. // *J. Org. Chem.* 1974. V. 39. № 1. P. 24 - 30.
8. Ikehara M., Tada H. // *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* / Eds W.W. Zorbach, R.S. Tipson. N.Y.: Wiley-Interscience, 1968. V. 1. P. 188 - 192.
9. Rajabalee F. // *Angew. Chem.* 1971. V. 83. № 2. P. 82.
10. Brainer R.G., Rose W.C., Dunn J.A., MacDiarmid J.E., Bar-doz T.J. // *J. Med. Chem.* 1990. V. 33. № 9. P. 2596 - 2602.
11. Tomasz J. // *Nucleic Acid Chemistry* / Eds R.S. Tipson, L.B. Townsend. N.Y.: Wiley-Interscience, 1978. Part II. P. 765 - 769.
12. Kolb M., Danzin C., Barth J., Claverie N. // *J. Med. Chem.* 1982. V. 25. № 5. P. 550 - 556.
13. Townsend L.B. // *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* / Eds W.W. Zorbach, R.S. Tipson. N.Y.: Wiley-Interscience, 1973. V. 2. P. 267 - 398.
14. Мельник С.Я., Бахмедова А.А., Недорезова Т.П., Ярцева И.В., Жукова О.С., Добрынин Я.В., Преображенская М.Н., Колесников С.П., Ли В.Я., Рогожин Н.С., Нефедов О.М., Чекунова Э.В., Маренникова С.С. // *Биоорганическая химия.* 1985. Т. 11. № 9. С. 1248 - 1252.
15. Michelson A.M., Szabo L., Todd A.R. // *J. Chem. Soc.* 1956. P. 1646 - 1551.

Synthesis of Modified Purine Ribonucleosides from 3'(5')-O-Succinyladenosine and 5'-Amino-5'-deoxyadenosine

L. D. Garaeva, O. V. Goryunova, I. V. Yartseva, N. A. Mashalova, and S. Ya. Melnik*

Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Kashirskoe sh. 24, Moscow, 115478 Russia

Abstract - A reaction between 3'-O-hydroxysuccinyladenosine and 1-aminoadamantane in the presence of 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline gave 3'-O-(1-adamantylamino)succinyladenosine. 2',5'-Di-O-acetyl-3'-O-[(5-methoxy-3-indolyl)ethylamino]succinyladenosine was synthesized from 2',5'-di-O-acetyl-3'-O-hydroxysuccinyladenosine and 5-methoxytryptamine using the active esters method. The reaction of 2',3'-O-isopropylideneadenosine with 3-[(5-methoxy-3-indolyl)ethylamido]propionic acid in the presence of dicyclohexylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine resulted in the 2',3'-O-isopropylidene-5'-O-[(5-methoxy-3-indolyl)ethylamino]succinyladenosine. This compound was also synthesized from 2',3'-O-isopropylidene-5'-O-hydroxysuccinyladenosine and 5-methoxytryptamine using the method of active esters. Starting from 5'-amino-5'-deoxy-2',3'-O-isopropylideneadenosine and N-hydroxysuccinimide esters of nicotinic, quinaldic, and 3-indolylpropionic acids, 5'-deoxy-5'-nicotinoyl-, 5'-deoxy-5'-(quinoline-2-carbonyl)-, and 5'-deoxy-5'-(3-indolylpropionyl)aminoadenosine, respectively, were synthesized. The compounds prepared were found not to influence the thymidine incorporation into DNA of CaOv cells *in vitro*.

Key words: adenosine, 3'(5')-O-hydroxysuccinyl-, 1-aminoadamantane, 5-methoxytryptamine, nicotinic acid, quinaldic acid, 3-indolylpropionic acid.

* To whom correspondence should be addressed.