



УДК 547.963.32

**(R)- И (S)-2' : 3'-О-АДАМАНТИЛФОСФОНАТЫ
ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ****Недорезова Т. П., Мельник С. Я., Ярцева И. В.,
Преображенская М. Н.***Онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва*

Взаимодействием аденозина и 9-(β-D-рибофуранозил)-6-метилтиопурина или их 5'-О-производных с дихлорангидридом адамантил-1-фосфоновой кислоты осуществлен синтез соответствующих 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов и выделены изомеры, различающиеся конфигурацией у атома фосфора. Методом ПМР установлена R- или S-конфигурация циклофосфонатов. Осуществлен гидролиз циклофосфонатов при pH 9,0 и 1,0.

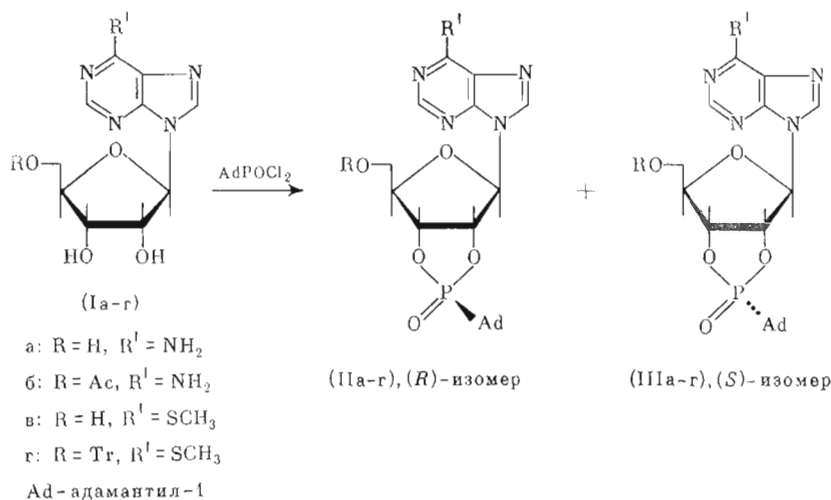
Ранее мы показали, что при взаимодействии уридина, 5-бром-, 5-фтор-, 6-азауридина или их 5'-О-производных с дихлорангидридом адамантил-1-фосфоновой кислоты (AdPOCl₂) образуется смесь диастереомерных по фосфору 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов соответствующих нуклеозидов [1, 2]. Эти соединения представляют интерес как аналоги природных 2',3'-циклонуклеотидов с асимметрическим атомом фосфора. В настоящем сообщении изучена реакция аденозина (Ia) и 6-метилтио-9-(β-D-рибофуранозил)пурина (Iв) и их 5'-О-производных (Iб) и (Iг) с AdPOCl₂.

При нагревании аденозина с AdPOCl₂ в пиридине (80—100°) в течение 15 ч в реакционной массе остается ~50% исходного нуклеозида и образуется многокомпонентная смесь, из которой препаративной ТСХ был выделен 2' : 3'-О-адамантилфосфонат (IIa) с выходом 15%; разделить остальные компоненты смеси не удалось.

При действии AdPOCl₂ на 6-метилтио-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (Iв) при 70° в течение 30 ч, как и в случае аденозина, в реакционной массе остается значительное количество исходного нуклеозида и образуется многокомпонентная смесь, из которой препаративной ТСХ выделен 2' : 3'-О-адамантилфосфонат 6-метилтио-9-(β-D-рибофуранозил)пурина (IIв) с выходом 3%.

Из 5'-О-ацетиладенозина (Iб) диастереомерные 2' : 3'-О-адамантилфосфонаты (IIб) и (IIIб) образуются в соотношении 2,5 : 1. Соединение (IIб) получено также ацелированием циклофосфоната (IIa).

Реакцией 5'-О-третилпроизводного (Iг) с AdPOCl₂ получена смесь диастереомерных 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов 6-метилтио-9-(5'-О-третил-β-D-рибофуранозил)пурина (IIг) и (IIIг) с выходом 50%. Детритилированием и последующим хроматографическим разделением были получены индивидуальные циклофосфонаты (IIв) и (IIIв) в соотношении 3 : 1. Циклофосфонат (IIв) идентичен соединению, полученному при взаимодействии (Iв) с AdPOCl₂.



В УФ-спектрах соединений (IIa), (IIб) и (IIIб) имеется максимум поглощения при 259 нм, характерный для аденозина, а в УФ-спектрах соединений (IIв) и (IIIв) — при 283 нм, совпадающий с максимумом поглощения исходного нуклеозида (Iв).

Спектры КД соединений (IIa), (IIб), (IIIб), а также (IIв), (IIIв) по положению и знаку эффекта Коттона аналогичны спектрам КД нуклеозидов (Ia) и (Iв) соответственно. Эти циклофосфонаты неподвижны при электрофорезе на бумаге в фосфатно-щелочном буфере при pH 7,4 и в боратном буфере при pH 9,2.

В масс-спектрах всех изученных соединений имеются пики молекулярных ионов (M^+) с m/e 447 (IIa), 489 (IIб) и (IIIб), 478 (IIв) и (IIIв). Характер фрагментации для каждой пары изомеров одинаков. Для всех спектров характерно наличие интенсивного пика с m/e 313, отвечающего фрагменту $(M-B)^+$, а также пиков фрагментов $(M-H_2O)^+$ и $(M-H_2O-B)^+$. Самым интенсивным пиком во всех масс-спектрах является пик с m/e 135 (Ad^+). Распаду адамантилфосфонатной группы соответствуют пики с m/e 217 ($AdPO_3H_2 \div H^+$) и 216 ($AdPO_3H_2^+$). В масс-спектрах соединений (IIб) и (IIIб) имеются пики, связанные с фрагментацией ацетоксиметильной группы: m/e 447 ($M-42^+$), 446 ($M-Ac^+$), 430 ($M-AcO^+$) и 416 ($M-AcOCH_2^+$).

Спектры ПМР синтезированных соединений представлены в табл. 1. Сигнал протонов ацетоксигруппы соединений (IIб) и (IIIб) попадает в область мультиплета адамантильной группы, а сигналы протонов 5'-H и 5''-H смещены в более слабое поле по сравнению с сигналами протонов для соединений (IIa), а также (IIв) и (IIIв), в которых гидроксильная группа при 5'-C не замещена. Наличие вицинального спин-спинового взаимодействия протонов 2'-H и 3'-H с ядром фосфора (см. табл. 2) свидетельствует в пользу циклической структуры фосфонатов (IIa-в) — (IIIб, в) и положения фосфоанового цикла при 2'-C и 3'-C. Конфигурация при атоме фосфора в синтезированных диастереомерных 2' : 3'-О-адамантилфосфонатах определена с использованием зависимости величин химических сдвигов протонов фосфоанового цикла от ориентации P=O-группы. На основании данных о конфигурации пятичленных фосфоанов [3] и шестичленных фосфоринанов [4] ранее нами было сделано отнесение конфигурации при атоме фосфора в диастереомерных 2' : 3'-О-адамантилфосфонатах пиримидиновых нуклеозидов [5]. Позднее таким же методом была установлена конфигурация 2' : 3'-О-*трет*-бутил- и 2' : 3'-О-третилфосфонатов уридина [6, 7]. Дезэкранирующее влияние группы P=O на протоны 2'-H и 3'-H проявляется при их взаимной *цис*-ориентации в одном из

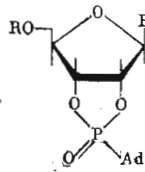
Химические сдвиги протонов (δ , м.д.) синтезированных соединений

Соединение	8-Н	2-Н	1'-Н	2'-Н	3'-Н	4'-Н	5'-Н	Адамантил-
(IIa)	8,24	8,42	6,38	5,82	5,36	4,36	3,66	1,64-2,04
(IIб)	8,26	8,34	6,38	5,91	5,44	4,19	4,64	1,64-2,04
(IIIб)	8,24	8,32	6,34	5,98	5,48	4,24	4,48	1,64-2,04
(IIIв)	8,75	8,64	6,42	5,78	5,31	4,34	3,62	1,86-2,1; 2,78 *
(IIIв)	8,80	8,64	6,40	6,02	5,46	4,44	3,62	1,86-2,1; 2,78 *

* Сигнал протонов метилтиогруппы.

Таблица 2

Сопоставление vicинальных констант спин-спинового взаимодействия 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов общей формулы



В	R	Изомер	J, Гц				
			1', 2'	2', 3'	3', 4'	2', P	3', P
5-Бромурацилил-1	Ac	R	2,0	6,5	5,0	6,5	14
		S	2,5	6,5	3,5	2,5	6,5
5-Фторурацилил-1	Ac	R	2,0	7,0	5,0	7,0	14
		S	2,0	6,5	3,5	3,0	6,5
6-Азаурацилил-1	Ac	R	1,7	6,5	4,5	6,5	14,5
		S	1,0	6,5	3,0	2,5	6,5
Адевилл-9	H	R	3,0	7,0	4,0	10,5	11,5
Адевилл-9	Ac	R	3,0	7,0	4,5	9,0	14,0
		S	2,5	7,0	3,5	3,5	6,0
6-Метилтиопуривил-9	H	R	3,0	6,5	4,0	10,0	10,5
		S	2,5	7,0	3,5	5,0	5,0

изомеров и приводит к смещению сигналов этих протонов в более слабое поле по сравнению с другим изомером, в котором группа $P=O$ находится в *транс*-положении. Сопоставление химических сдвигов протонов фосфофанового цикла всех изученных циклофосфонатов пиримидинового и пуринового ряда показывает, что сигналы протонов 2'-Н и 3'-Н *R*-изомеров, образующихся в большем количестве, находятся в более сильном поле по сравнению с таковыми для *S*-изомеров, образующихся в меньшем количестве (см. табл. 1). Отсюда следует, что в *R*-изомерах группа $P=O$ находится в *транс*-положении, а в *S*-изомерах — в *цис*-положении относительно 2'-Н и 3'-Н.

Сопоставление констант vicинального спин-спинового взаимодействия 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов позволяет отметить некоторые особенности конформационного равновесия этих соединений (табл. 2): так, наблюдаемые значения констант не соответствуют плоской, а также 3'-С-эндо(2'-С-экзо)- или 3'-С-экзо(2'-С-эндо)-конформациям рибофуранозы. По-видимому, колебания фуранозного кольца существенно ограничены закреплением фрагмента $O-C2'-C3'-O$ в пятичленном фосфофановом цикле. Аналогичная картина наблюдается для природных 2',3'-циклонуклеотидов [8]. Близость значений $J_{2',3'}$ для 2' : 3'-О-алкилфосфонатов (6,5—7,0 Гц) и для 2',3'-

Вычисленные значения двугранных углов Н—С—О—Р

Соединение	Двугранный угол, град		Соединение	Двугранный угол, град	
	Н—С2'—О—Р	Н—С3'—О—Р		Н—С2'—О—Р	Н—С3'—О—Р
(IIa)	132	135	<i>R</i> -(IV) *	122	150
(IIб)	128	142	<i>S</i> -(IV) *	106	122
(IIIб)	110	118	2' : 3'-UMP [8]	122	136
(IIв)	131	132	2' : 3'-AMP [8]	132	123
(IIIв)	115	115			

* Изомерные 2' : 3'-О-адамантилфосфонаты уридина.

Таблица 4

Значения двугранных углов Н—С—О—Р, рассчитанные для моделей 2',3'-циклонуклеотидов [8]

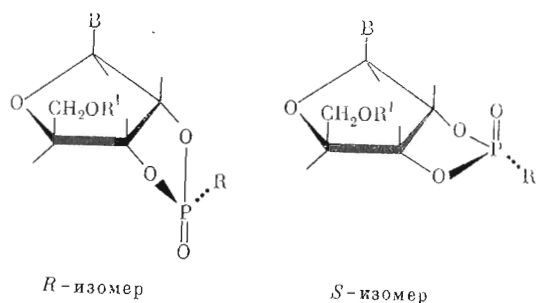
Конформации рибофуранозного цикла	Двугранный угол, град	
	Н—С2'—О—Р	Н—С3'—О—Р
Плоская	120	120
3'-С-эндо(2'-С-экзо)	105	135
3'-С-экзо(2'-С-эндо)	135	105

циклонуклеотидов ($\sim 6,8$ Гц) свидетельствует о примерно одинаковом ограничении псевдотвращения рибозного кольца относительно связи 2'-С—3'-С. Для *R*-изомеров 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов значения $J_{3',4'}$ больше, чем для *S*-изомеров (4,0—5,0 и 3,0—3,5 Гц соответственно). Наиболее важны различия в значениях констант ${}^3J_{H,P}$ для *R*- и *S*-изомеров: для всех соединений $J_{3',P}$ больше $J_{2',P}$, лишь для соединений (IIa), а также (IIв) и (IIIв) наблюдается выравнивание значений $J_{3',P}$ и $J_{2',P}$; значения ${}^3J_{H,P}$ для *R*-изомеров всегда выше соответствующих величин для *S*-изомеров.

Для расчета величин двугранных углов Н—С—О—Р (θ) 2',3'-циклонуклеотидов ранее была использована зависимость ${}^3J_{H,P} = J_A \cos^2 \theta + J_B \cos \theta = 16,3 \cos^2 \theta - 4,6 \cos \theta$ [8]. В табл. 3 приведены величины двугранных углов, вычисленные по этой формуле для синтезированных нами 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пуриновых нуклеозидов. Для сравнения даны значения соответствующих углов, рассчитанные нами для пиримидиновых производных на примере 2' : 3'-О-адамантилфосфоната уридина (Ха, б), а также значения для 2' : 3'-AMP и 2' : 3'-UMP [8]. В табл. 4 приведены значения двугранных углов Н—С—О—Р, рассчитанные для моделей циклонуклеотидов, с 2'-С-эндо(3'-С-экзо)-, 2'-С-экзо(3'-С-эндо)- или плоской конформацией рибофуранозного цикла. Сопоставление данных, приведенных в табл. 3 и 4, показывает, что рибофуранозное кольцо в циклофосфонатах не является плоским. Колебания его в пиримидиновых 2',3'-циклофосфонатах таковы, что в среднем угол Н—С3'—О—Р во всех случаях сохраняет большее значение, чем угол Н—С2'—О—Р. Это свидетельствует о том, что вклад 3'-С-эндо(2'-С-экзо)-формы больше, чем вклад 3'-С-экзо(2'-С-эндо), т. е. общий характер конформационного равновесия такой же, как и в пиримидиновых 2',3'-циклонуклеотидах. В пуриновых циклонуклеотидах в конформационном равновесии увеличивается вклад 3'-С-экзо(2'-С-эндо)-формы, в нашем случае для соединений (IIв) и (IIIв), а также для (IIa) наблюдается выравнивание величин углов у обоих изомеров. Интересно, что у всех *R*-изомеров вели-

чины двугранных углов Н—С—О—Р больше, чем у плоской или 3'-С-эндо(2'-С-экзо)-модели, а у *S*-изомеров — меньше.

Анализ молекулярных моделей показывает, что это возможно только в том случае, если в фосфолановом цикле атом фосфора выведен из плоскости таким образом, что и в *R*-, и в *S*-изомерах остаток адамантана занимает псевдоэкваториальное положение:



Выравнивание величин двугранных углов в случае соединений (IIa), (IIb) и (IIIb) свидетельствует о симметричности фосфоланового цикла. Вследствие этого у соединения (IIIb) анизотропный эффект группы P=O сказывается сильнее, чем у *S*-изомеров пиримидинового ряда: действительно, разница в величинах химических сдвигов 2'-H и 3'-H фосфоланового цикла фосфонатов (IIb) и (IIIb) $\Delta\delta$ составляет 0,24 и 0,15 м. д. соответственно, тогда как для 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пиримидиновых нуклеозидов значения $\Delta\delta$ не превышают 0,07 м. д. Остается неясным, почему при такой симметрии фосфоланового цикла для соединений (IIb) и (IIIb) не меняются значения $J_{2',3'}$ по сравнению с другими изученными нами циклофосфонатами.

Мы изучили устойчивость 2' : 3'-О-адамантилфосфонатов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов к щелочному и кислотному гидролизу. Гидролиз циклофосфонатов приводит к смеси 2'(3')-О-адамантилфосфонатов нуклеозидов, что подтверждено электрофоретической подвижностью образующихся соединений в фосфатно-щелочном буфере при pH 7,4. Для соединения (IIa) в щелочной среде (pH 9) при 20° время полупревращения $\tau_{1/2}$ 16 ч, а при 39° — $\tau_{1/2}$ 5 ч. 2' : 3'-О-Адамантилфосфонат 5-бромуридина гидролизуеться наполовину за 9 ч при 39°, причем оба изомера гидролизуются примерно с одинаковой скоростью. В аналогичных условиях производные 6-азауридина имеют время полупревращения $\tau_{1/2}$ 3 ч. Кислотный гидролиз соединения (IIa) (pH 1, 20°) идет медленно, а при 50° проходит наполовину за 3 ч. При этом наряду с 2'(3')-О-адамантилфосфонатом аденозина в результате расщепления N-гликозидной связи образуется аденин. 2' : 3'-О-Адамантилфосфонат 6-азауридина гидролизуеться при pH 1 наполовину за 1,5 ч.

Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе Jeol JNM-MH-100 (Япония) и на приборе Varian XL-100 (США) в d_6 -диметилсульфоксиде при 100°. УФ-спектры сняты на регистрирующем приборе Unicam SP-800 (Англия) в спирте. Спектры КД записаны на приборе Rousell-Jouan II (Франция) в спирте при концентрации 10^{-4} М. Масс-спектры получены на приборе LKB-9000 (Швеция) при непосредственном введении вещества в ионный источник при температуре ионизационной камеры 90—140° и энергии ионизации 70 эВ. Электрофорез на бумаге проводили на приборе для горизонтального электрофореза Labor OE-201 (Венгрия) при градиенте напря-

жения 13,5 В/см в течение 2—3 ч в фосфатно-щелочном (рН 7,4) и боратном буфере (рН 9,2). Для ТСХ использовали силуфол УФ-254 (Kavalier, ЧССР). Препаративную хроматографию проводили на пластинах (20 × 20 см) с силикагелем ЛСЛ₂₅₄ 5—40 мкм (Chemapol, ЧССР) при толщине слоя 1 мм в системах хлороформ — метанол, 10 : 1 (А), этилацетат — изопропиловый спирт — вода, 6 : 2 : 3 (Б), бензол — ацетон, 3 : 1 (В), бензол — ацетон, 1 : 1 (Г). Дихлорангидрид адамантил-1-фосфоновой кислоты получали в соответствии с работой [9]. 6-Метилтио-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (Iв) синтезирован по описанной методике [10] с некоторыми усовершенствованиями. 5'-О-Ацетиладенозин (Iб) получали по методике работы [11].

2' : 3'-О-(адамантил-1)фосфонат аденозина (IIа). К раствору 1 г (3,7 ммоль) аденозина в 20 мл безводного пиридина добавляли 1 г (3,9 ммоль) AdPOCl_2 и нагревали 15 ч при 80—100°. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 200 мл охлажденной льдом воды, выпавший осадок отделяли, раствор экстрагировали хлороформом (5 × 30 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом магния, растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали в системе А, выделяли 220 мг (13%) циклофосфоната (IIа), т. пл. 252—255°, R_f 0,4 (Б). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 259 нм, ϵ 12 000. КД: [θ] ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 0 (287), — 5808 (269), — 4224 (260). Найдено, %: С 53,62; Н 6,05; N 14,97; Р 7,15. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 53,68; Н 5,85; N 15,65; Р 6,92.

2' : 3'-О-(адамантил-1)фосфонат 5'-О-ацетиладенозита (IIб) и (IIIб). К раствору 0,1 г (0,2 ммоль) соединения (IIа) в 2 мл безводного пиридина прибавляли 0,1 мл уксусного ангидрида. Через 4 ч реакционную смесь выливали при перемешивании в 10 мл воды, экстрагировали хлороформом (4 × 10 мл), хлороформный экстракт промывали водой (2 × 10 мл), сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток хроматографировали в системе А. Получали 0,07 г (65%) 5'-О-ацетильного производного (IIб), т. пл. 228—230°, R_f 0,47 (Б). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 259 нм, ϵ 10 000. КД: [θ] ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 0 (287), — 2728 (265), — 1591 (260). Найдено, %: С 53,53; Н 6,00; N 13,62; Р 6,54. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 53,98; Н 5,77; N 14,34; Р 6,55.

К раствору 1,0 г (3,2 ммоль) 5'-О-ацетиладенозина в 20 мл безводного пиридина прибавляли 1,2 г (4,7 ммоль) AdPOCl_2 и нагревали 72 ч при 60°. Дальнейшая обработка и разделение такие же, как описано выше. Получали 0,9 г (57%) соединения (IIб) и 0,35 г (22,2%) соединения (IIIб), т. пл. 250—254°, R_f 0,39 (Б). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 259 нм, ϵ 10 000.

2' : 3'-О-(адамантил-1)фосфонат 6-метилтио-9-(β-D-рибофуранозил)пурина (IIв) и (IIIв). К раствору 1 г нуклеозида (Iв) в 20 мл безводного пиридина прибавляли 1 г (3,9 ммоль) AdPOCl_2 и нагревали 30 ч при 70°. Дальнейшая обработка и выделение такие же, как описано выше. Получали 0,04 г (3%) циклофосфоната (IIв), т. пл. 154—158°, R_f 0,58 (Г). УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 290 (17 600), 283 (17 800). КД [θ] ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 0 (300), — 4620 (280), 0 (265). Найдено, %: С 53,26; Н 6,07; N 10,92; Р 6,36. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 52,71; Н 5,69; N 11,71; Р 6,47.

К раствору 1,3 г (2,4 ммоль) соединения (Iв) [12] в 20 мл безводного пиридина прибавляли 0,7 г (2,8 ммоль) AdPOCl_2 и нагревали 4,5 ч при 100°. Реакционную массу охлаждали, выливали при перемешивании в 200 мл охлажденной льдом воды. Осадок отделяли, промывали водой, сушили в вакууме над P_2O_5 . Препаративной ТСХ в системе В выделяли 0,8 г (50%) смеси (IIг) и (IIIг), R_f 0,58 (В). УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 291 (4900), 283 (5000). Раствор 1 г смеси (IIг) и (IIIг) в 2 мл 90% трифторуксусной кислоты выдерживали 5 мин при 20° и упаривали в вакууме, добавляя метанол. Остаток разделяли препаративной ТСХ в системе Г. Получали 0,1 г исходной смеси, 0,3 г (45%) циклофосфоната (IIв) и 0,1 г (15%) циклофосфоната (IIIв), т. пл. 244—245°, R_f 0,47 (Г). УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 290 (17 600), 283 (17 800). КД [θ] ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 0 (305), — 7290 (290), — 7260

(286), —7920 (283), 0 (265). Найдено, %: С 52,96; Н 5,69; N 11,30; Р 6,45; S 6,37. $C_{21}H_{27}N_4O_5PS$. Вычислено, %: С 52,71; Н 5,69; N 11,71; Р 6,47; S 6,70.

Гидролиз 2' : 3'-О-(адамантил-1)фосфонатов нуклеозидов. Образец циклофосфоната (50 мкмоль) растворяли в 0,9 мл этанола и прибавляли 0,1 мл 1 н. HCl или то же количество циклофосфоната растворяли в 0,5 мл этанола и прибавляли 0,5 мл 0,3 М трис-HCl-буфера (рН 9,0). Через 15—30 мин пробы из реакционной массы наносили на бумагу и проводили электрофорез в боратном буфере. Пятна с $E_{UMR} 1/3$ и $E_{UMR} 0$ вырезали и элюировали 3 мл этанола. Степень гидролиза определяли по соотношению оптической плотности образующегося 2'(3')-О-фосфоната и исходного соединения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенская М. Н., Мельник С. Я., Олейник Д. М., Шепелева Е. С., Турчин К. Ф., Савин П. И. (1976) *Биоорг. химия*, 2, 627—631.
2. Melnik S. Ya., Nedorezova T. P., Preobrazhenskaya M. N. (1975) *J. Carbohydr. Nucleosides, Nucleotides*, 2, 413—418.
3. Bentrude W. G., Tan H.-W. (1976) *J. Amer. Chem. Soc.*, 98, 1850—1859.
4. Bentrude W. G., Tan H.-W., Yee K. (1972) *J. Amer. Chem. Soc.*, 94, 3264—3266.
5. Preobrazhenskaya M. N., Melnik S. Ya., Nedorezova T. P., Shingarova I. D., Oleinik D. M. (1978) in *Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides* (Harmon R., ed.), Acad. Press, Inc., N. Y., in press.
6. Shingarova I. D., Melnik S. Ya., Preobrazhenskaya M. N. (1978) *Carbohydr. Res.*, in press.
7. Шингарова И. Д., Мельник С. Я., Ярцева И. В., Борисенко А. А., Преображенская М. Н. (1977) *Биоорг. химия*, 3, 1034—1040.
8. Lapper R. D., Smith I. C. P. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, 95, 2880—2884.
9. Stetter H., Last W.-D. (1969) *Chem. Ber.*, 102, 3364—3366.
10. Fox J. J., Wempen J., Hampton A., Doerr I. L. (1958) *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 1669—1675.
11. Michelson A. M., Szabo L., Todd A. R. (1956) *J. Chem. Soc.*, 1546—1552.
12. Jarman M., Kuzsmann J., Stock J. (1969) *Biochem. Pharmacol.*, 18, 2473—2484.

Поступила в редакцию
18.I.1978

(R)- AND (S)-2', 3'-O-ADAMANTYLPHOSPHONATES OF PURINE NUCLEOSIDES

NEDOREZOVA T. P., MELNIK S. YA., YARTSEVA I. V.,
PREOBRAZHENSKAYA M. N.

*Cancer Research Center, Academy of Medical Sciences of the USSR,
Moscow*

By the reaction of adenosine and 6-methylthio-9- β -D-ribofuranosylpurine or their 5'-O-derivatives with 1-adamantylphosphonodichloride the appropriate nucleoside 2', 3'-O-adamantylphosphonates were synthesized, whereby the isomers differing by configuration at P were separated. (R)- or (S)-configuration of diastereomers was ascertained by PMR spectroscopy. Hydrolysis of cyclophosphonates was performed at pH values 9.0 and 1.0.