



УДК 547.854/455.5.057

СИНТЕЗ 3'-МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ
(Е)-5-(2-БРОМВИНИЛ)-2'-ДЕЗОКСИУРИДИНАДяткина Н. Б., Краевский А. А., Герман Г. *,
фон Ятта-Линински М. *, Ланген П. *, Ярцева И. В. **Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;
*Центральный институт молекулярной биологии Академии наук ГДР, Берлин;**Всесоюзный онкологический научный центр
Академии медицинских наук СССР, Москва

Исходя из 2'-дезоксирибофуранозил-5-этилурацила получены 3'-азидо-2',3'-дидезоксирибофуранозил-5-этилурацил и 2'-дезоксисилофуранозил-5-этилурацил. Обработка ацетилированных производных этих нуклеозидов элементарным бромом с последующим элиминированием под действием триэтиламина позволяет получить соответствующие производные (Е)-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксинуридина. Осуществлен синтез 5'-трифосфата 3'-амино-2',3'-дидезоксирибофуранозил-(Е)-5-(2-бромвинил)урацила.

Недавно было сообщено, что 5'-трифосфаты 5-бром-2'- и 5-иод-2'-дезоксинуридинов проявляют субстратные свойства при синтезе ДНК, катализируемом ДНК-полимеразой I из *E. coli*, причем остатки соответствующих монофосфатов включаются в цепь ДНК вместо dCMP. Однако эти препараты заменяют dCMP не во всех, а только в отдельных положениях растущей цепи ДНК [1]. Эти результаты указывают на различную точность отбора правильного природного субстрата при синтезе ДНК в зависимости от первичной структуры матрицы и 3'-конца праймера. По-видимому, такая различная точность отбора отражает какие-то общие свойства катализируемого РНК- и ДНК-полимеразами процесса синтеза комплементарных цепей нуклеиновых кислот. В частности, эти свойства выражаются в неодинаковой скорости включения нуклеотидных остатков в различные положения цепи РНК [2, 3] или ДНК [4]. Однако для интенсивного изучения зависимости ошибочного включения от структуры матрицы и праймера необходимо иметь высокоэффективную систему тестирования. Одним из путей создания такой системы анализа явилось бы, по нашему мнению, сочетание в субстрате двух признаков: изменения природы основания (для изучения точности отбора) и замещения 3'-гидроксильного остатка на группу, препятствующую дальнейшему удлинению цепи. Такие соединения, обладая терминаторными свойствами, прямо показали бы, в каких положениях они включались в 3'-конец праймера.

Ранее нами сообщалось [5, 6] о синтезе 3'-амино-2',3'-дидезоксинуклеозид-5'-трифосфатов и их способности быть терминирующими субстратами ДНК-полимераз бактерий и высших [7, 8]. Эти соединения были способны терминировать биосинтез ДНК, катализируемый всеми испытанными нами ДНК-полимеразами, кроме ДНК-полимеразы фага T4 [8].

С другой стороны, ранее было установлено, что 5'-трифосфат (Е)-5-(2-бромвинил)-2'-дезоксинуридина (BVDU) — соединения, обладающего высокой противовирусной активностью, — является субстратом ДНК-полимераз и конкурирует с dTTP за включение в растущую цепь ДНК [9].

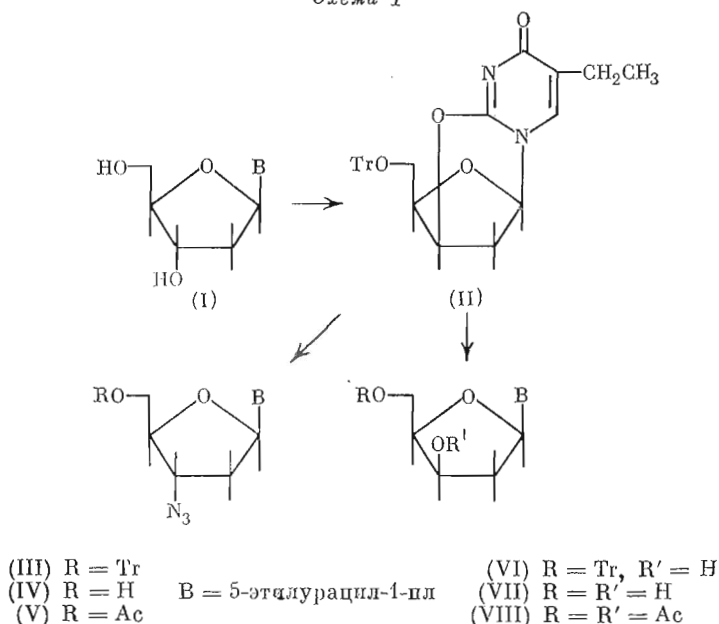
В настоящей работе описывается синтез 3'-модифицированных ана-

Принятые сокращения: DMF — N,N-диметилформамид, ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография.

логов BVDU и получение 5'-трифосфата 3'-амино-2',3'-дидезоксирибофуранозил-(*E*)-5-(2-бромвинил)урацила. Изучение последнего соединения в реакции копирования ДНК по односпиральной матрице позволит увидеть в прямом эксперименте частоту замены тимидина на производное BVDU в различных положениях растущей цепи ДНК.

Для получения такого аминокнуклеотида прежде всего надо было синтезировать соответствующий нуклеозид или его 3'-азидоаналог, так как азидогруппа является удобным латентом аминогруппы в разнообразных химических превращениях. Синтез 3'-азидо-2',3'-дидезоксирибофуранозил-(*E*)-5-(2-бромвинил)урацила, а также других 3'-модифицированных

Схема 1



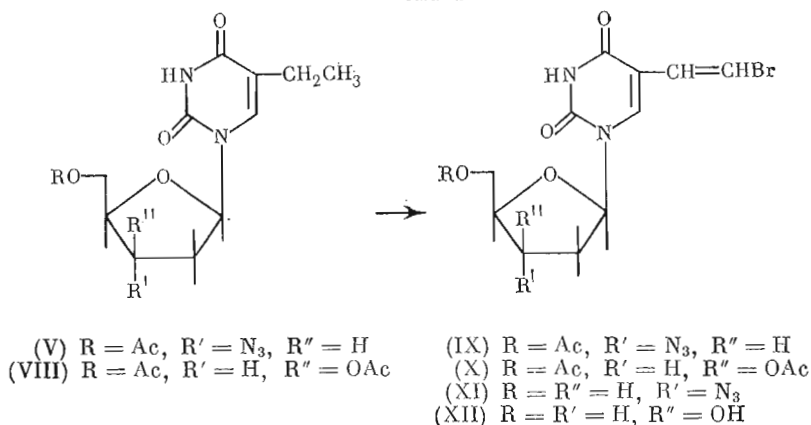
производных BVDU был осуществлен Буссоном и соавт. [10] путем последовательной модификации BVDU — вещества труднодоступного и дорогостоящего. Нами в качестве исходного соединения был выбран 5-этил-2'-дезоксисуридин как более дешевый и доступный продукт.

Последовательная обработка 5-этил-2'-дезоксисуридина (I) тритилхлоридом, мезилхлоридом и 1 экв. щелочи позволяет без выделения промежуточных продуктов получить 2, 3'-О-ангидронуклеозид (II) аналогично методу, предложенному Фоксом и Миллером для тимидина [11]. Раскрытие 2,3'-ангидросвязи действием LiN_3 в диметилформамиде приводит к 3'-азидопроизводному (III). Детритилирование нуклеозида (III) и последующая обработка 3'-азидо-2',3'-дидезоксирибофуранозил-5-этилуроцила (IV) уксусным ангидридом позволяют получить 5'-О-ацетильное производное (V). Обработка ангидронуклеозида (II) избытком щелочи ведет к образованию *кисло*-производного (VI), детритилирование и ацетилирование которого приводят к ацетилированному производному *кисло*-нуклеозида (VIII) (схема 1).

Для превращения этильного заместителя в 2-бромвинильный раствор соединений (V) или (VIII) в CCl_4 обрабатывали элементарным бромом при кипении и облучении инфракрасным светом [12]. В этих условиях происходит бромирование боковой цепи в положении 5 и образование смеси продуктов, которую обрабатывали триэтиламино с целью отщепления HBr и образования двойной связи. Анализ реакционной массы методом ТСХ свидетельствует о наличии двух основных продуктов. Их разделение колоночной хроматографией на силикагеле позволяет получить ацетилированные производные 5-(2-бромвинил)-2'-дезоксисуридина

(IX) или (X) и ~10% сиропообразного вещества, полимеризующегося при комнатной температуре. Масс-спектр последнего соединения указывает на наличие в его структуре винильной группировки, однако полностью это вещество охарактеризовано нами не было. Деацетилирование нуклеозида (IX) приводит с 25% выходом (в расчете на ангидронуклео-

Схема 2



зид (II)) к 3'-азидо-(*E*)-5-(2-бромвинил)-2',3'-дидезоксиуридину (XI). Аналогичные превращения в *ксило*-ряду приводят к производному (XII) (схема 2).

Соединения, полученные в кристаллическом виде, имеют удовлетворительные элементные анализы и спектральные характеристики (табл. 1—3). Константы спин-спинового взаимодействия винильных протонов соединений (IX) — (XII) равны 13 Гц, что совпадает с литературными значениями этой константы для *E*-изомеров [13, 14] и позволяет приписать соединениям (IX) — (XII) *E*-конфигурацию бромвинильного заместителя.

Таблица 1

Физико-химические характеристики 5-замещенных уридинов

Соединение	$\lambda_{\text{макс}}$, нм(е) ^{1*}	R_f^{2*}	Т. пл., °C	$[\alpha]_D^{20}$ (с) ^{3*}
(II)	230 пл. (24 000), 250 пл. (11 000)	0,46	130—132	+27,67(0,85)
(IV) ^{3*}	266(10 100)	0,41		+21,34(0,77)
(V) ^{3*}	265 (9500)	0,63		+21,16(0,79)
(VII)	267(9400)	0,31	152—153	—22,00(1,00)
(VIII)	265 (10 300)	0,76	112—113	+13,01(0,74)
(IX) ^{3*}	249 (16 400), 291 (13 700)	0,84	108	—6,29(0,87)
(XI) ^{3*}	250 (16 400), 293 (13 400)	0,60		—12,33(0,89)
(XII)	251 (15 900), 293 (13 000)	0,37	160 (разл.)	—27,34(0,89)

^{1*} В метаноле.

^{2*} Система: хлороформ — метанол (9 : 1).

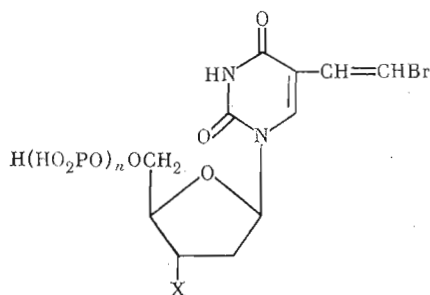
^{3*} В ИК-спектре присутствует полоса поглощения при 2100 см⁻¹ (N₃).

Синтез 5'-трифосфатов BVDU и азидонуклеозида (XI) осуществляли после предварительного получения соответствующих 5'-монофосфатов (XIII) и (XIV). Фосфорилирование проводили действием POCl₃ в триметилфосфате. Монофосфаты (XIII), (XIV) активацией N, N'-карбонилдимидазолом и последующим пирофосфорилизмом превращали в 5'-трифосфаты (XV) и (XVI), как описано в работе [5]. Полученный азидонуклеотид (XVI) был восстановлен в амин (XVII) с помощью трифенилфосфина по методу [15].

Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ПМР 5-замещенных уридинов^{1*}

Соединение	H-6	H-1'	H-2' а	H-2' б	H-3'	H-4'	H-5' а, б	Прочие
(II)	7,49с	5,50д	2,66-2,62м	2,39-2,29м ^{2*}	5,08с	4,25-4,21м	3,36-3,32м	7,44-7,28м (3C ₆ H ₅ , H-6), 2,39-2,29м (CH ₂) ^{2*} , 1,40т (CH ₃)
(IV)	7,47с	6,40т	2,58-2,50м	2,43-2,30м ^{2*}	4,45-4,39м	4,00-3,95 ^{3*}	3,88-3,85м ^{4*}	2,43-2,30м (CH ₂) ^{2*} , 1,40т (CH ₃)
(V)	7,16с	6,09т	2,53-2,36м		4,25-4,22м	4,10-4,07м	4,40-4,30м	2,40-2,32м (CH ₂), 2,13с (CH ₃ CO), 1,13т (CH ₃)
(VII)	7,96с	6,17дд	2,69-2,60м	2,07-2,00м	4,41-4,38м	4,00-3,96м	3,94-3,88м	2,37-2,30м (CH ₂), 1,12т (CH ₃)
(VIII)	7,40с	6,27дд	2,85-2,75м	2,18-2,05м ^{2*}	5,50-5,45м	4,40-4,27м		2,43-2,39м (CH ₂), 2,18-2,05м (2CH ₃ CO) ^{2*} , 1,17т (CH ₃)
(IX)	7,46с	6,08т	2,60-2,52м	2,42-2,35м	4,22-4,15м	4,15-4,10м	4,46-4,40м, 4,34-4,30м	7,40д и 6,66д (винил), 2,15с (2CH ₃ CO)
(XI)	8,13с	6,15т	2,45-2,41м		4,40-4,32м	3,96-3,91м	3,90-3,86дд, 3,76-7,72дд	7,29д и 6,79д (винил)
(XII)	8,15с	6,16дд	2,69-2,60м	2,12-2,08м	4,46-4,42м	4,25-4,23м	4,00-3,98м	7,26д и 6,75д (винил)

^{1*} Спектры соединений (II), (V), (VIII), (IX) сняты в C²HCl₃, спектры прочих — в C²H₅O²H.^{2*} Сигналы перекрываются.^{3*} H-4 и H-5 а.^{4*} H-5 б.



- (XIII) X = OH, n = 1
 (XIV) X = N₃, n = 1
 (XV) X = OH, n = 3
 (XVI) X = N₃, n = 3
 (XVII) X = NH₂, n = 3

Выходы и физико-химические характеристики синтезированных трифосфатов представлены в табл. 4. Когда статья уже была написана, появилось сообщение [16] об использовании терминирующих аналогов для изучения включения трифосфатов 5-модифицированных производных 2'-деоксиуридина в растущую цепь ДНК. Было установлено, что 5-бром-2',3'-дидеоксиуридин-5'-трифосфат включается в цепь ДНК вместо тимидина или дезоксицитидина.

Таблица 3

Константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц) в спектрах ПМР 5-замещенных уридинов

Соединение	$J_{1', 2'a}$	$J_{1', 2'b}$	$J_{2'a, 2'b}$	$J_{2'a, 3'}$	$J_{2'b, 3'}$	$J_{3', 4'}$	$J_{4', 5'a}$	$J_{4', 5'b}$	$J_{5'a, 5'b}$	$J_{\text{винил}}$
(II)	3,9	0		5,3						
(IV)	6,4	6,4	13,3			5,4	4,1	5,1	18,8	
(V)	6,4	6,4	13,8			8,5	4,7	4,0	12,0	
(VII)	2,5	8,2	14,9	5,8	0,9	3,0	4,1	6,6		
(VIII)	3,0	7,8	15,8							
(IX)	6,1	6,1	14,0	5,7	7,2	5,3	4,5	3,5	12,2	13,0
(XI)	6,1	6,1				5,5	3,0	2,8	12,3	12,9
(XII)	2,0	7,9								13,0

Таблица 4

Выходы и физико-химические характеристики полученных трифосфатов

Соединение	Выход, %	R_f^*	ВЭЖХ, время удерживания, мин	УФ-спектр (вода), $\lambda_{\text{макс}}$, нм
(XV)	38	0,14	26,8	250, 289
(XVI)	50	0,19	29,0	249, 290
(XVII)	76	0,10	22,6	248, 288

* Система диоксан — аммиак — вода (6 : 1 : 4).

В настоящее время полученные трифосфаты изучаются в системах с ДНК-полимеразами *in vitro*.

Экспериментальная часть

ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck, ФРГ). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле E. Merck silica gel 0,063—0,2 мм; для ионообменной хроматографии использовали сферон DEAE (Lachema, СССР). ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Du Pont 8800 (США), использовали колонку Alltech NH₂ 10 мкм разме-

ром $0,46 \times 25$ см при скорости потока 1,5 мл/мин. Для элюции применяли линейный градиент концентрации KH_2PO_4 (рН 3,2) от 0,05 до 1 М в течение 30 мин.

Температуру плавления определяли на приборе Boetius (ГДР) (приведены неисправленные значения). ИК-спектры регистрировали на спектрометре Perkin-Elmer 250 (США) в таблетках KBr, УФ-спектры — на спектрофотометре Specord UV (ГДР). Масс-спектры были получены на приборе MS 90 2S, AEI, Manchester (США). Величину удельного вращения определяли на поляриметре Perkin-Elmer 241 (США) в метаноле. Спектры ПМР регистрировали на спектрометре Bruker-Spectrospin с рабочей частотой 360 МГц, используя тетраметилсилан в качестве внутреннего стандарта. В ПМР-спектрах приняты сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет, дд — дублет дублетов.

2,3'-Ангидро-1-(2-дезоксиг-5-О-тригил-β-D-ксилофуранозил) - 5-этилурацил (II). К раствору 21,8 г (64 ммоль) 2'-дезоксиг-5-этилуридина (I) в 150 мл пиридина добавляли 21 г (75 ммоль) тригилхлорида. Через 3 сут в реакционную массу вносили 10 мл (128 ммоль) мезилхлорида и оставляли еще на 1 сут. Смесь выливали в 500 мл холодной воды и экстрагировали хлороформом (4×80 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×50 мл), сушили и упаривали. Остаток растворяли в 100 мл этанола, вносили 64 мл 1 н. NaOH и кипятили 15 мин. Реакционную смесь упаривали, остаток промывали горячей водой (4×100 мл), сушили, кристаллизовали из этанола. Получили 13 г нуклеозида (II). Маточный раствор упаривали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (3×25 см). Элюцию проводили 6% метанолом в хлороформе. Получили еще 6 г нуклеозида (II). Обе порции объединяли и перекристаллизовывали из этанола. Выход 17 г (56%). Масс-спектр (m/z): 480 (M^+), 340 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$).

1-(3-Азидо-2,3-дидезокси-β-D-рибофуранозил) - 5-этилурацил (IV). К раствору 9 г (19 ммоль) нуклеозида (II) в 60 мл DMF добавляли 3,6 г (75 ммоль) азид лития и нагревали 3 ч при 150°С. Реакционную массу упаривали досуха и остаток распределяли между 100 мл хлороформа и 100 мл воды. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (2×40 мл). Органические экстракты объединяли, сушили и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке (5×25 см) с силикагелем, используя для элюции 6% метанол в хлороформе. Фракции, содержащие соединение (III), объединяли и упаривали. Остаток (9,6 г) растворяли при нагревании в 100 мл 80% уксусной кислоты, кипятили 20 мин и упаривали. Производное (IV) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Колонку (5×25 см) промывали 400 мл хлороформа, вещество элюировали 6% метанолом в хлороформе. Соответствующие фракции объединяли и упаривали. Получили нуклеозид (IV) в виде бесцветного масла. Выход 3,4 г (64%). Масс-спектр (m/z): 323 (M^+), 142 ($\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_2^+$), 140 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2^+$).

1-(3-Азидо-5-О-ацетил-2,3-дидезокси-β-D-рибофуранозил) - 5-этилурацил (V). 3,4 г (1,2 ммоль) азидонуклеозида (IV) растворяли в 20 мл пиридина, добавляли 2,5 мл (24 ммоль) уксусного ангидрида и выдерживали 15 ч при ~20°С. Смесь выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% раствором NaHCO_3 (2×20 мл), сушили и упаривали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (5×25 см). Элюцию проводили 4% метанолом в хлороформе. Фракции, содержащие нуклеозид (V), объединяли и упаривали. Выход 3,2 г (82%). Масс-спектр (m/z): 323 (M^+), 184 ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3^+$), 140 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2^+$).

1-(3-Азидо-5-О-ацетил-2,3-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-(Е)-5-(2-бромвинил)урацил (IX). 1,6 г (5 ммоль) производного (V) растворяли в 120 мл 1,2-дихлорэтана и при кипении и облучении инфракрасной лампой (250 Вт, Narva, ГДР) прибавляли 12 ммоль брома в 15 мл дихлорэтана. Реакцию проводили в течение 2 ч. Затем добавляли 2 мл триэтиламина и кипячение продолжали еще 10 мин. Реакционную массу упаривали. Остаток распределяли между 100 мл хлороформа и 50 мл воды.

Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали 5% раствором тиосульфата натрия, сушили и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (2×20 см) в системе эфир—гексан (2:1). Получили нуклеозид (IX) в виде белых кристаллов. Выход 1,3 г (65%). Масс-спектр (m/z): 399 (M^+-H), 216 ($C_6H_5N_2O_2Br^+-H$), 184 ($C_7H_{10}N_3O_3^+$).

1-(3-Азидо-2,3-дидезокси-β-D-рибофуранозил)-5-(Е)-(2-бромвинил)-урацил (XI). 1,3 г (3,3 ммоль) нуклеозида (IX) растворяли в 10 мл метанола, насыщенного аммиаком. Реакционную массу выдерживали ночь при ~20°С и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (2×15 см). Элюцию проводили 6% метанолом в хлороформе. Соответствующие фракции объединяли и упаривали. Получили нуклеозид (XI) в виде бледно-желтого стекла. Выход 930 мг (80%). Масс-спектр (m/z): 357 (M^+-H), 216 ($C_6H_5N_2O_2Br^+-H$), 142 ($C_5H_8N_3O_3^+$).

1-(2-Дезокси-β-D-ксилофуранозил)-5-этилурацил (VII). 3,6 г (75 ммоль) нуклеозида (II) растворяли в 15 мл этанола, добавляли 15 мл 1 н. NaOH и кипятили 1,5 ч. Смесь нейтрализовали 1 н. H_2SO_4 и упаривали. Остаток распределяли между 70 мл воды и 70 мл хлороформа. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (4×50 мл). Органические экстракты сушили и упаривали. К полученному соединению (VI) добавляли 20 мл 80% уксусной кислоты, кипятили 15 мин и упаривали. Остаток наносили на колонку с силикагелем (3×9 см). Колонку промывали 300 мл хлороформа, вещество элюировали 20% метанолом в хлороформе. Полученный нуклеозид (VII) кристаллизовали из ацетона. Выход 1,7 г (88%). Масс-спектр (m/z): 256 (M^+), 140 ($C_6H_8N_2O_2^+$), 117 ($C_5H_9O_3^+$).

1-(2-Дезокси-3,5-ди-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-5-этилурацил (VIII). Нуклеозид (VII) растворяли в 20 мл пиридина и охлаждали до 0°С. Добавляли 2,7 мл уксусного ангидрида, выдерживали 15 ч при ~20°С и упаривали, остаток кристаллизовали из метанола, выход 2 г (93%). Масс-спектр (m/z): 340 (M^+), 140 ($C_6H_8N_2O_2^+$), 201 ($C_9H_{13}O_5^+$).

(Е)-5-(2-Бромвинил)-1-(2-дезокси-β-D-ксилофуранозил)-урацил (X). 704 мг (2 ммоль) нуклеозида (VIII) растворяли в 100 мл 1,2-дихлорэтана и при кипении и облучении инфракрасной лампой (250 Вт, Naгva, ГДР) прибавляли 4,6 ммоль брома в 10 мл дихлорэтана. Реакцию проводили в течение 2 ч, прибавляли 2 мл триэтиламина и кипятили еще 10 мин. После охлаждения смесь упаривали, остаток распределяли между 50 мл воды и 50 мл хлороформа. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (2×20 мл). Органические экстракты промывали 5% раствором тиосульфата натрия и упаривали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (3×30 см) в хлороформе. Фракции, содержащие нуклеозид (X), объединяли и упаривали. К остатку прибавляли 10 мл метанола, насыщенного аммиаком при 0°С, и выдерживали 15 ч при ~20°С. Нуклеозид (XII) выделяли хроматографией на колонке с силикагелем (3×30 см), используя для элюции 7% метанол в хлороформе. Соответствующие фракции упаривали и кристаллизовали из ацетона. Выход 400 мг (58%). Масс-спектр (m/z): 332 (M^+-H), 216 ($C_6H_5N_2O_2Br^+-H$), 117 ($C_5H_9O_3^+$), 116 ($C_5H_8O_3^+$).

Получение 5'-трифосфатов (XV) и (XVI). Нуклеозид (0,5 ммоль) растворяли в 5 мл триметилфосфата, охлаждали до 4°С, добавляли 0,15 мл $POCl_3$ и оставляли на 15 ч при 4°С. Смесь нейтрализовали 5% $NaHCO_3$ и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Водный слой разбавляли водой до объема 100 мл и наносили на колонку со сфероном DEAE (2×15 см). Элюцию проводили, используя линейный градиент концентрации NH_4HCO_3 (рН 7,5) от 0 до 0,4 М, общий объем 800 мл. Соответствующие фракции объединяли и упаривали. Бикарбонат аммония удаляли многократным переупариванием с водой. Полученные 5'-монофосфаты (XIII) и (XIV) в виде три-*n*-бутиламмониевой соли растворяли в 3 мл абс. DMF и прибавляли к раствору *N*, *N'*-карбонилдимидазол 70% чистоты (92 мг, 0,4 ммоль). Через 1,5 ч вносили 6 мл 0,2 М раствора бис-три-*n*-бутиламмониевой соли пирофосфорной кислоты в DMF, реак-

ционную смесь выдерживали 15 ч при $\sim 20^\circ \text{C}$. Реакционную массу разбавляли водой до объема 200 мл и наносили на колонку со сфероном DEAE (2×15 см). Элюцию проводили, используя линейный градиент концентрации NH_4HCO_3 от 0,2 до 0,8 М, общий объем 800 мл. Фракции, содержащие трифосфат, упаривали, бикарбонат аммония удаляли многократным упариванием с водой.

5'-Трифосфат 1-(3-амино-2,3-дидезокси- β -D-рибофуранозил)-(E)-5-(2-бромвинил) урацила (XVII). 0,05 ммоль 5'-трифосфата (XVI) растворяли в 5 мл смеси пиридин- NH_4OH (1:1) и прибавляли 40 мг (0,15 ммоль) трифенилфосфина. Реакционную массу перемешивали 40 ч, а затем упаривали досуха. Остаток распределяли между 20 мл воды и 20 мл эфира. Водный слой отделяли, разбавляли водой до 100 мл и продукт очищали ионообменной хроматографией, как описано в предыдущей методике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hillebrand G. G., McCluskey A. H., Abbott K. A., Revich G. G., Beattie K. L. Nucl. Acids Res., 1984, v. 12, № 4, p. 3155-3171.
2. Айвазашвили В. А., Бибилашвили Р. Ш., Вартикян Р. М., Кутателадзе Т. В. Молекуляр. биология, 1981, т. 15, № 3, с. 653-667.
3. Айвазашвили В. А., Бибилашвили Р. Ш., Вартикян Р. М., Кутателадзе Т. В. Молекуляр. биология, 1981, т. 15, № 4, с. 915-929.
4. LaDuca R. J., Fay P. J., Chuang C., McHenry C. S., Bambara R. A. Biochemistry, 1983, v. 22, № 22, p. 5177-5188.
5. Зайцева В. Е., Дяткина Н. Б., Краевский А. А., Скапцова Н. В., Турина О. В., Гну-чев Н. В., Готлих Б. П., Ажаев А. В. Биоорг. химия, 1984, т. 10, № 5, с. 670-680.
6. Dyatkina N. B., Azhayev A. V., Krayevsky A. A. Nucl. Acids Res., Sympos. ser., 1984, № 14, p. 247-248.
7. Chidgeavadze Z. G., Beabealashvili R. Sh., Atrazhev A. M., Kukhanova M. K., Azhaye A. V., Krayevsky A. A. Nucl. Acids Res., 1984, v. 12, № 3, p. 1671-1686.
8. Бибилашвили Р. Ш., Чиджавадзе З. Г., Краевский А. А., Куханова М. К., Атра-жев А. М., Ажаев А. В., Кутателадзе Т. В. Биополимеры и клетка, 1985, т. 1, № 6, с. 293-306.
9. Sági J., Szabolcs A., Szemző A., Ötvös L. Nucl. Acids Res., 1981, v. 9, № 24, p. 6985-6994.
10. Busson R., Colla L., Vanderhaeghe H., De Clercq E. Nucl. Acids Res., Sympos. ser., 1981, № 9, p. 49-52.
11. Fox J. J., Miller N. C. J. Org. Chem., 1963, v. 28, № 4, p. 936-941.
12. Szabolcs A. UK Pat. Appl., GB 2 125 399 A, 198.
13. Barr P. J., Jons A. S., Verhelst G., Walker R. T. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1981, № 8, p. 1665-1674.
14. Watanabe K. A., Su T. L., Reichman U., Greenberg N., Lopez C., Fox J. J. J. Med. Chem., 1984, v. 27, № 1, p. 91-96.
15. Azhaye A. V., Ozols A. M., Bushnev A. S., Dyatkina N. B., Kochetkova S. V., Victorova L. S., Kukhanova M. K., Krayevsky A. A., Gottikh B. P. Nucl. Acids Res., 1979, v. 6, № 6, p. 625-643.
16. Lasken R. S., Goodman M. F. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1985, v. 82, № 5, p. 1301-1305.

Поступила в редакцию
30.VII.1985

SYNTHESIS OF 3'-MODIFIED ANALOGUES OF (E)-5-(2-BROMOVINYLL)-2'-DEOXYURIDINE

DYATKINA N. B., KRAYEVSKY A. A., GERMAN G.*,
JANTA-LIPINSKI M.*, LANGEN P.*, YARTSEVA I. V.**

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow;

** Central Institute of Molecular Biology of the DDR Academy
of Sciences, Berlin-Buch;*

*** All-Union Oncology Center, Academy of Medical Sciences of the
USSR, Moscow*

3'-Azido-2',3'-dideoxyribofuranosyl-5-ethyluracil and 2'-deoxyxylofuranosyl-5-ethyluracil were obtained starting from the 2'-deoxyribofuranosyl-5-ethyluracil. The bromination of the synthesized acetylated derivatives with elemental bromine and subsequent treatment with triethylamine gave rise to the corresponding (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine derivatives. 5'-Triphosphate of 3'-amino-(E)-5-(2-bromovinyl)-2',3'-dideoxyribofuranosyluracil was also prepared.