



УДК 547.854'4.057

## ПОЛИМЕТИЛЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НУКЛЕИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ С $\omega$ -ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ IV. [7-(2-ОКСОЦИКЛОГЕКСИЛ)-7-ОКСОГЕПТИЛ]ПУРИНЫ

© 2005 г. А. М. Крицын<sup>\*,#</sup>, Й. Вепсалайнен<sup>\*\*</sup>, В. В. Комиссаров<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,  
119991, Москва, ул. Вавилова, 32;

<sup>\*\*</sup>Департамент химии Университета Куопио, Куопио, Финляндия  
Поступила в редакцию 05.10.2004 г. Принята к печати 15.11.2004 г.

Алкилированием аденина, гуанина и гипоксантина 7-хлоргептаноилциклогексаноном-2 получены новые [7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]пурины – полиметиленовые аналоги нуклеозидов, несущие в  $\omega$ -положении углеродной цепи  $\beta$ -дикетофункциональную группу, изучены их физико-химические свойства.

*Ключевые слова:* нуклеозиды, полиметиленовые аналоги, алкилирование.

### ВВЕДЕНИЕ

Негликозидные аналоги нуклеозидов образуют значительную группу лекарственных средств противовирусного действия. Наиболее известны ее представители ацикловир и ганцикловир, которые широко используются при лечении герпеса, а последний – также при цитомегаловирусной инфекции. Структурными аналогами этих препаратов, содержащими вместо атома кислорода боковой цепи метиленовое звено, являются 9-(4-гидроксипентил)гуанин (HBG) и пенцикловир соответственно. Эти аналоги селективно ингибируют HSV-1- и HSV-2-тимидинкиназы вируса простого герпеса, не взаимодействуя с киназой клетки [2, 3].

Среди  $\omega$ -( $N^9$ -гуанил)алкилфосфоновых кислот были найдены эффективные ингибиторы пуриновых нуклеозидфосфорилазы [4]. Соединения, несущие в  $N^9$ -положении аденина полиметиленовую цепочку, подавляют активность аденозин-5'-монофосфат-деаминазы – фермента, ингибиторы которого рассматриваются как потенциальные лекарственные средства против ишемической болезни [5]. Из полиметиленовых производных нуклеиновых оснований известны соединения, ингибирующие липопротеинзависимую фосфолипазу  $A_2$ , играющую значительную роль в развитии атеросклероза [6, 7].

Недавно найдено, что 4-арил-2,4-диоксобутановые кислоты, имеющие в молекуле  $\beta$ -дикетонный фрагмент, являются эффективными ингибиторами интегразы ВИЧ-1 [8, 9]. Показано, что подобные структуры избирательно и обратимо

ингибируют РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса гепатита С [10].

Пурины, имеющие по гетероциклическому атому азота полиметиленовые (более четырех звеньев) заместители с  $\omega$ -функциональными группами, являются субстратами ферментов нуклеинового обмена. В одном из предыдущих сообщений нами было показано, что производные аденина и гипоксантина являются эффекторами обратной транскриптазы ВИЧ, активность которых зависит от длины полиметиленовой цепи и природы концевой функциональной группы. Они же являются слабыми ингибиторами ДНК-топоизомеразы I человека [11].

В сообщении [1] мы описали синтез и свойства полиметиленовых производных пиримидиновых нуклеиновых оснований, несущих на конце полиметиленовой цепи  $\beta$ -дикетонный фрагмент. Однако соответствующие производные пуринов не описаны. В данной работе представлены синтез и физико-химические характеристики этих соединений.

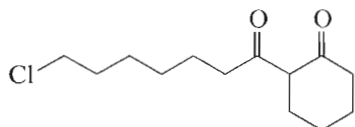
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее время в синтетической органической химии в качестве дегидрогалогенирующих реагентов все большее применение находят азотсодержащие органические основания [12]. Например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) успешно использован при рибозилировании птеридиновых производными  $\alpha$ -галорифофуранозы [13]. DBU применяется также при алкилировании нуклеиновых оснований галогенными алкилами разнообразного строения [14–16]. Ранее нами было показано [1], что реакция алкилирования пиримидиновых оснований 7-хлоргептаноилциклогек-

Сообщение III см. [1].

<sup>#</sup>Автор для переписки (факс: (095) 135-14-05; эл. почта: amk@eimb.ru).

саном-2 (I) в присутствии DBU является эффективным способом введения в молекулу основания полиметиленовой цепи, содержащей в  $\omega$ -положении  $\beta$ -дикетофункцию (метод A).

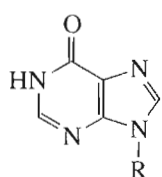


I

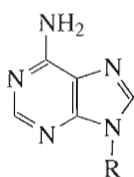
Однако возможность алкилирования этим способом пуринов представлялась не вполне очевид-

ной. В работе также использован другой метод перевода нуклеинового основания в анионную форму – взаимодействие с гидридом натрия (см. [17]) (метод B).

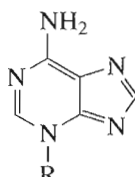
$\beta$ -Дикетонам присуща кето-енольная таутомерия. В предыдущем сообщении [1] мы показали, что в кислых и нейтральных водных растворах  $\beta$ -дикетоновый фрагмент пиримидиновых производных енолизирован незначительно, но при повышении pH доля енольной формы возрастает. В неводной же среде (DMSO,  $\text{CHCl}_3$ ) он практически полностью енолизирован.



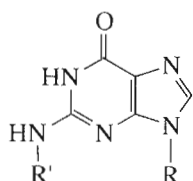
(II)



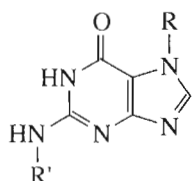
(III)



(IV)

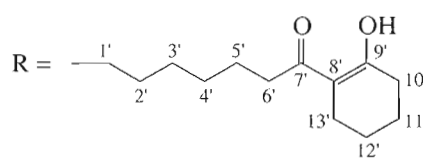


(Va, b)



(VIa, b)

a:  $\text{R}' = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ ;  
b:  $\text{R}' = \text{H}$ .



При взаимодействии гипоксантина с хлоридом (I) по методу A единственным выделенным колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 42% является продукт алкилирования по атому  $N^9$  (II). Строение полученного соединения подтверждено УФ-, масс-спектрами и данными спектров  $^1\text{H}$ - (табл. 1) и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (табл. 2).

Алкилирование аденина по методу A также проходило, в основном, по атому  $N^9$ , что позволило получить соединение (III) с выходом 48%. УФ-, масс-спектры и данные ЯМР-спектров (табл. 1 и 2) согласуются с его строением. Помимо изомера (III) с выходом 5% был выделен более полярный продукт. Из спектров ЯМР следовало, что он отличается от  $N^9$ -изомера (III) лишь положением боковой цепи при пуриновом ядре. Для доказательства строения полученного изомера использовалась двумерная гетероядерная спектроскопия ЯМР. В то время как для  $N^9$ -изомера (III) проявлялись дополнительные сигналы, свидетельствующие о спин-спиновом взаимодействии дальнего порядка между атомами C4, C8 и H1', для минорного продукта наблюдались взаимодействия C2, C4 и H1', что говорит о присутствии заместителя

при атоме  $N^3$  пуринового ядра. Дополнительным свидетельством в пользу положения боковой цепи у атома  $N^3$  является наличие “характерных эффектов алкилирования” в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, описанных в работах Голи [18]: по сравнению с  $N^9$ -изомером (III) для  $N^3$ -изомера (IV) наблюдается сдвиг сигнала C2 в сильное поле ( $\sim 9$  м. д.) и сигнала C8 в слабое поле ( $\sim 12$  м. д.) (см. табл. 2).

УФ-спектры полученных изомеров также существенно различаются: максимум поглощения  $N^9$ -изомера (III) находится при 264 нм, в то время как  $N^3$ -изомера (IV) – при 276 нм [19, 20]. При pH 14 максимумы поглощения пуринового ядра и  $\beta$ -дикетофункции  $N^3$ -изомера сильно перекрываются, образуя плато, и установить точные значения  $\lambda_{\text{max}}$  весьма сложно (рис. 1).

Выход  $N^9$ -изомера несколько увеличивается (с 48 до 55%), а  $N^3$ -изомера – уменьшается (3%), если алкилировать не аденин, а его натриевую соль, которую предварительно получают взаимодействием аденина с гидридом натрия в DMF.

Известно, что реакция алкилирования гуанина не приводит к удовлетворительным результатам

в связи с плохой растворимостью последнего в апротонных биполярных растворителях. Поэтому обычно алкилируют не сам гуанин, а его производные по экзоциклическим заместителям с последующим удалением защитных групп. В качестве растворимого производного гуанина мы применяли 2-изобутироилгуанин, который с 80% выходом получали по описанной методике [21].

Реакция алкилирования 2-изобутироилгуанина соединением (I) в присутствии DBU приводила к смеси  $N^9$ - (Va) и  $N^7$ - (VIa) изомеров. Из этой смеси индивидуальные вещества удалось выделить с выходами 12 и 8% соответственно. Их строение подтверждено масс-спектрами и данными спектров ЯМР (табл. 1 и 2) [22].

Изобутироильная группа может быть легко удалена в щелочной среде. Но, поскольку в этих условиях протекает расщепление  $\beta$ -дикетонного фрагмента молекулы до кетокислотного [23], мы использовали более мягкий метод – длительное кипячение соединений (Va), (VIa) в водно-спиртовой смеси (1 : 6) в присутствии триэтиламина. В результате с выходом, близким к количественному, были получены гуаниновые производные (Vb) и (VIb).

Достоверно известно, что по сравнению с  $N^9$ -изомерами максимум поглощения  $N^7$ -изомеров алкилгуанинов при нейтральных значениях pH сдвинут в длинноволновую область [24–26]. Характерное различие в величинах  $\lambda_{\max}$  пуринового ядра в УФ-спектрах изомеров (Vb) и (VIb) при pH 7 составляет ~30 нм (рис. 2 и 3). Это свидетельствует, что (Vb) является  $N^9$ -, а (VIb) –  $N^7$ -производным гуанина.

Следует отметить, что все синтезированные соединения (II)–(VI) по данным ЯМР-спектров

(DMSO- $d_6$ ) находятся главным образом в енолизованной форме, о чем свидетельствует наличие характерного сигнала в слабом поле (15.9 м. д.) в  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрах (табл. 1), а также сигналов атомов C7', C8' и C9' (201.4, 106.9 и 181.8 м. д.) енолизованной  $\beta$ -дикетонной функции в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектрах (табл. 2). Это нами отражено в приведенных формулах соединений (II)–(VI).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали гуанин, аденин, гипоксантин (Sigma, США), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) (Aldrich, США), гидрид натрия, 80% суспензию в минеральном масле (Fluka, Швейцария).

Очистку и абсолютирование растворителей проводили по стандартным методикам [27]. УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 50 (Varian, Австралия) при pH 1, 7 и 14; приведены значения  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ,  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). Масс-спектры получали на приборе MS-30 (Kratos, Япония); метод ионизации – электронный удар. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AMXIII-400 (Германия) с рабочей частотой 400.13 МГц для  $^1\text{H}$ -спектров и 100.6 МГц для  $^{13}\text{C}$ -спектров [для соединений (III), (IV) – на Bruker Avance DRX-500 (Германия) с рабочей частотой 500.13 МГц для  $^1\text{H}$ -спектров и 125.8 МГц для  $^{13}\text{C}$ -спектров], при 300 К в DMSO- $d_6$  (Acros Organics, Бельгия). Химические сдвиги указаны в миллионных долях, КССВ – в герцах, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. ТСХ проводили на пластинках Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck,

Таблица 1. Данные  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектров синтезированных дикетонов (II)–(VI)

Протоны	Соединение, $\delta$ , м. д.						
	(II)	(III)	(IV)	(Va)*	(Vb)	(VIa)*	(VIb)
1 H, H1	13.03, с	–	–	12.15, с	10.58, с	12.32, с	10.75, с
1 H, H2	7.85, с	8.13, с	7.77, с	–	–	–	–
2 H, 2-NH <sub>2</sub>	–	–	–	–	6.42с	–	6.1 с
2 H, 6-NH <sub>2</sub>	–	7.14, с	7.15, с	–	–	–	–
1 H, H8	8.18, с	8.12, с	8.34, с	7.62, с	7.67, с	7.76, с	7.88, с
2 H, H1'	4.19, т**	4.14, т**	4.29, т**	3.98, т**	3.91, т**	4.13, т**	4.15, т**
8 H, H2'-H5'	1.36, м	1.36, м	1.36, м	1.36, м	1.36, м	1.36, м	1.36, м
2 H, H6'	2.41, т**	2.41, т**	2.41, т**	2.40, т**	2.39, т**	2.41, т**	2.39, т**
1 H, 9'-OH	15.91, с	15.91, с	15.92, с	15.93, с	15.95, с	15.94, с	15.96, с
4 H, H10' и H13'	2.3, м	2.3, м	2.3, м	2.3, м	2.3, м	2.3, м	2.3, м
4 H, H11' и H12'	1.37, м	1.38, м	1.38, м	1.38, м	1.38, м	1.38, м	1.38, м

\* Для соединения (Va) сигналы протонов 2-NHCOPr<sup>t</sup>-группы: 9.81, с, 1 H, NH; 2.80, гепт, 1 H, NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1.22, д, 6 H, J 6.84, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Для соединения (VIa) сигналы протонов 2-NHCOPr<sup>t</sup>-группы: 10.3, с, 1 H, NH; 2.97, гепт, 1 H, NHCOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1.24, д, 6 H, J 6.88, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

\*\* J 7.16.

Таблица 2. Данные  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектров синтезированных дикетонов (II)–(VI)

Атомы углерода	Соединение, $\delta$ , м. д.						
	(II)	(III)	(IV)	(Va)*	(Vb)	(VIa)*	(VIb)
C2	144.5	153.1	143.77	148.6	156.9	153.2	154.6
C4	149.6	150.3	149.62	147.5	151.1	147.6	152.7
C5	124.4	117.5	120.5	121.0	116.6	112.1	108.1
C6	155.7	155.6	154.89	155.8	153.4	157.1	159.9
C8	140.2	140.6	152.4	138.8	137.4	142.9	143.1
C1'	44.2	42.7	49.3	43.4	42.6	47.3	45.6
C2'	31.2	31.0	28.3	31.1	29.3	31.1	29.7
C3'	24.0	24.0	24.1	23.8	23.9	23.9	23.8
C4'	26.4	26.4	26.4	26.0	25.8	26.1	26.3
C5'	29.1	29.0	29.2	29.6	30.4	31.0	30.8
C6'	36.8	36.8	36.8	36.8	36.09	36.6	36.4
C7'	201.4	201.5	201.4	201.3	201.7	201.2	201.3
C8'	106.9	107.1	106.9	106.9	106.6	106.7	106.2
C9'	181.8	181.9	181.9	181.8	180.7	181.6	180.9
C10'	28.9	28.9	28.9	28.9	28.1	28.7	28.6
C11'	21.8	21.5	21.7	21.8	21.1	21.6	21.3
C12'	23.0	23.1	23.1	23.0	22.9	22.8	22.9
C13'	24.1	24.2	24.2	24.2	23.4	23.7	23.5

\* Для соединения (Va) сигналы  $^{13}\text{C}$  2-NHCOPr<sup>i</sup>-группы: 179.1,  $\underline{\text{C}}\text{O}$ ; 36.2,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 19.0, 2 C,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ . Для соединения (VIa) сигналы  $^{13}\text{C}$  2-NHCOPr<sup>i</sup>-группы: 179.6,  $\underline{\text{C}}\text{O}$ ; 36.1,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 19.1, 2 C,  $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ .

Германия), используя системы: (А) – хлороформ–этанол (18.5 : 1.5); (Б) – хлороформ–этанол (18 : 2). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 (Сhetarol, ЧССР), колонка (5 × 28 см) с 200 г силикагеля, элюент – градиент этанола в хлороформе 0 → 20%.

**Алкилирование нуклеиновых оснований 7-хлор-гептаоилциклогексаноном-2 с использованием в качестве основания DBU (метод А).** К суспензии 10 ммоль нуклеинового основания или его защищенного производного в 25 мл абсолютного DMF прибавляли 3.7 г (15 ммоль) алкилирующего

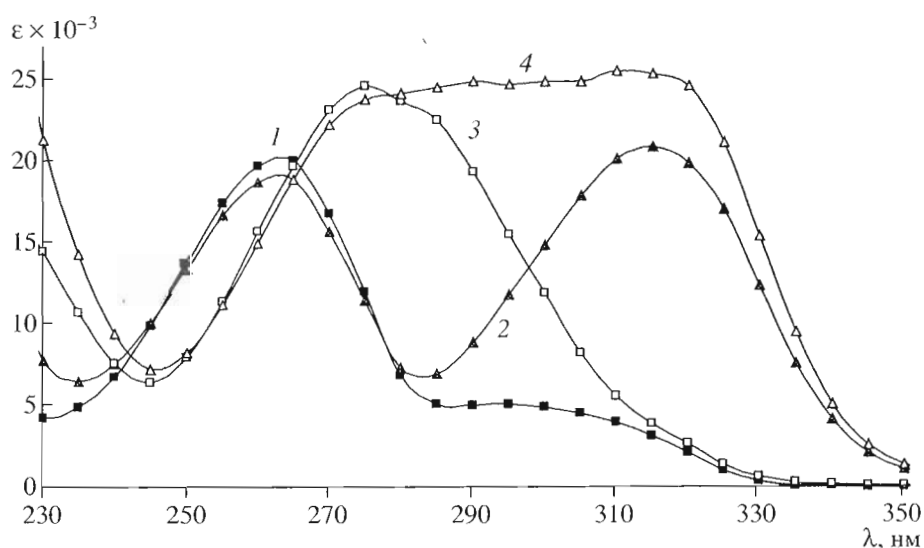


Рис. 1. УФ-спектры  $N^9$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]аденина (III) при pH 7 (1) и pH 14 (2), а также  $N^3$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]аденина (IV) при pH 7 (3) и pH 14 (4).

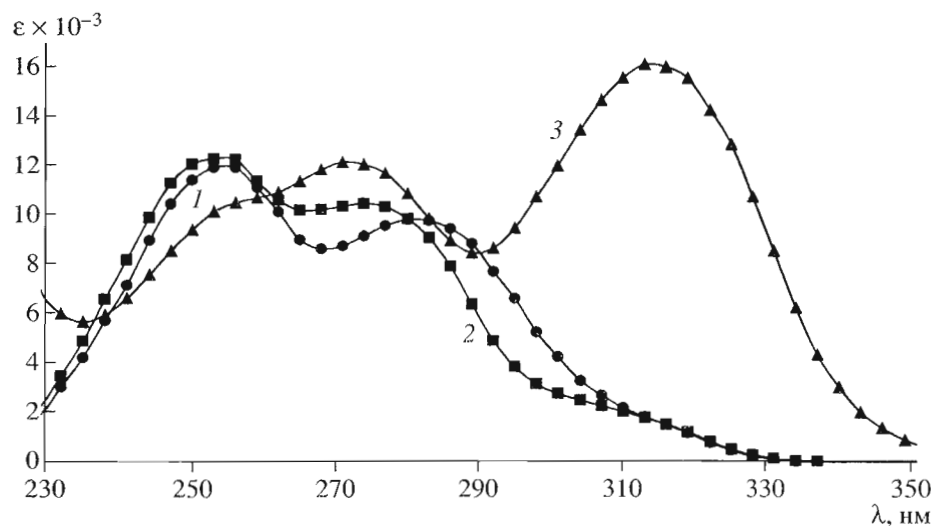


Рис. 2. УФ-спектр  $N^9$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанина (Vb) при pH 1 (1), pH 7 (2), pH 14 (3).

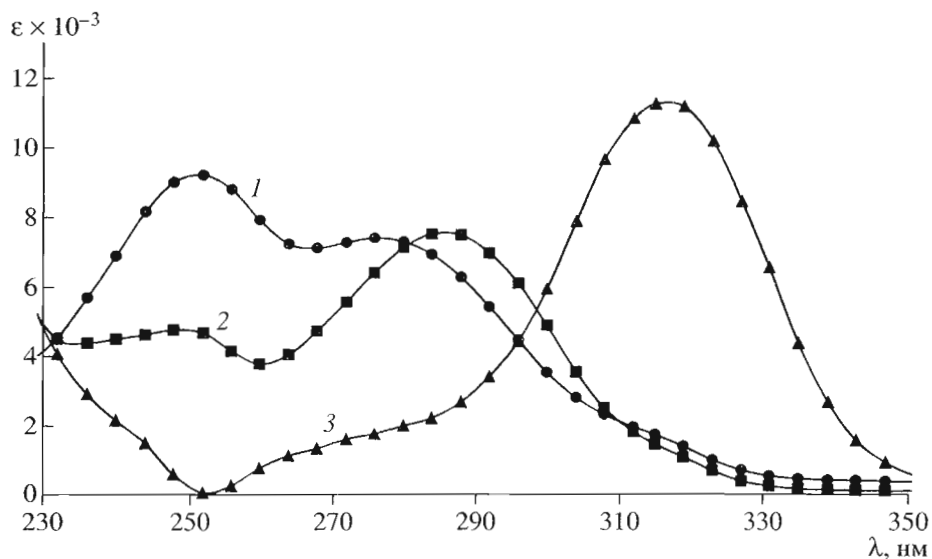


Рис. 3. УФ-спектр  $N^7$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанина (VIb) при pH 1 (1), pH 7 (2), pH 14 (3).

агента (I) и 2.3 г (15 ммоль) DBU. Реакционную массу нагревали 20 ч при 80–100°C. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную массу охлаждали, упаривали в вакууме. Остаток суспендировали в минимальном объеме хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем. Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали и остаток перекристаллизовывали из водно-спиртовых смесей или из спирта.

**Алкилирование натриевой соли аденина 7-хлоргептаноилциклогексаном-2 (метод В).** К суспензии 1.35 г (10 ммоль) аденина в 25 мл абсолютного DMF при перемешивании прибавляли 0.33 г (11 ммоль) гидрида натрия (80% суспензия в минеральном масле). После получасового перемешивания

при 20°C добавляли 2.9 г (12 ммоль) алкилирующего реагента (I). Реакционную массу нагревали при 80–100°C в течение 20 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После упаривания DMF в вакууме реакционную массу встряхивали со смесью 20 мл воды и 50 мл хлороформа. Органическую фазу отделяли, водную экстрагировали (5 × 70 мл) хлороформом. Экстракты объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, остаток после упаривания растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем. Фракции, содержащие целевые продукты, упаривали и перекристаллизовывали из спирта.

$N^9$ -[7-(2-Оксоциклогексил)-7-оксогептил]гипоксантин (II) получен по методу А с выходом 42%.  $R_f$

0.76 (Б), т. пл. 174–175°C (этанол), УФ-спектр, рН 1: 252 (11700); рН 7: 252 (12100); рН 14: 257 (13000), 315 (16700). Масс-спектр:  $m/z$  344.4 [ $M^+$ ], 345.4 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  344.4 ( $C_{18}H_{24}N_4O_3$ ).

**$N^9$ -[7-(2-Оксоциклогексил)-7-оксогептил]аденин (III)** получен по методу **A** с выходом 48%.  $R_f$  0.77 (Б), т. пл. 137–139°C (этанол), УФ-спектр, рН 1: 264 (19000); рН 7: 264 (19000); рН 14: 264 (20100), 315 (20900). Масс-спектр:  $m/z$  343.4 [ $M^+$ ], 344.4 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  343.4 ( $C_{18}H_{25}N_5O_2$ ). По методу **B** выход 55%. Физико-химические характеристики идентичны характеристикам соединения, полученного по методу **A**.

**$N^3$ -[7-(2-Оксоциклогексил)-7-оксогептил]аденин (IV)** получен по методу **A** с выходом 5%.  $R_f$  0.44 (Б), т. пл. 178–179°C (этанол), УФ-спектр, рН 1: 276 (28100); рН 7: 276 (24600). Масс-спектр:  $m/z$  343.4 [ $M^+$ ], 344.4 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  343.4 ( $C_{18}H_{25}N_5O_2$ ).

По методу **B** получен с выходом 3%, физико-химические характеристики идентичны характеристикам соединения, полученного по методу **A**.

**$N^2$ -(2-Метилпропионил)- $N^9$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанин (Va)** получен по методу **A** с выходом 12%,  $R_f$  0.44 (А), т. пл. 115–116°C (вода-этанол, 1 : 5), УФ-спектр, рН 1: 265 (14500); рН 7: 262 (13400); рН 14: 265 (11300), 315 (11500). Масс-спектр:  $m/z$  429.5 [ $M^+$ ], 430.5 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  429.5 ( $C_{22}H_{31}N_5O_4$ ).

**$N^2$ -(2-Метилпропионил)- $N^7$ -[7-(2-оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанин (VIa)** получен по методу **A** с выходом 8.6%.  $R_f$  0.67 (А), масло, УФ-спектр, рН 1: 266 (13000); рН 7: 270 (12000); рН 14: 273 (10900), 315 (13100). Масс-спектр:  $m/z$  429.5 [ $M^+$ ], 430.5 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  429.5 ( $C_{22}H_{31}N_5O_4$ ).

**Удаление изобутироильной группы в производных гуанина.** К раствору 0.34 г (0.8 ммоль) защищенного производного гуанина (**Va**) или (**VIa**) в 9 мл спирта и 1.5 мл воды добавляли 0.23 мл (1.6 ммоль) триэтиламина, полученный раствор кипятили с обратным холодильником, ход реакции контролировали ТСХ. Через 16 ч реакция, как правило, заканчивалась. Горячий раствор фильтровали, растворители и триэтиламин упаривали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из этанола.

**$N^9$ -[7-(2-Оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанин (Vb):** выход 97%,  $R_f$  0.25 (Б), т. пл. 173–174°C (вода-этанол, 1 : 1), УФ-спектр, рН 1: 254 (12000), 281 (9800); рН 7: 254 (12400), 274 (10400) (плечо); рН 14: 259 (10700) (плечо), 272 (12100), 315 (16000). Масс-спектр:  $m/z$  359.4 [ $M^+$ ], 360.4 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  359.4 ( $C_{18}H_{25}N_5O_3$ ).

**$N^7$ -[7-(2-Оксоциклогексил)-7-оксогептил]гуанин (VIb):** выход 89%,  $R_f$  0.20 (Б), т. пл. 212–213°C (вода-этанол, 1 : 1), УФ-спектр, рН 1: 251 (9200), 275 (7400); рН 7: 249 (4700) (плечо), 285 (7500);

рН 14: 315 (11400). Масс-спектр:  $m/z$  359.4 [ $M^+$ ], 360.4 [ $M + H^+$ ]. Рассчитана  $M$  359.4 ( $C_{18}H_{25}N_5O_3$ ).

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят А.Р. Хомутова за плодотворное обсуждение полученных результатов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 03-04-49224).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крицын А.М., Комиссаров В.В. // Биоорганическая химия. 2004. Т. 30. С. 487–492.
2. Birnbaum G.I., Johnson N.G., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1987. V. 6. P. 775–783.
3. Birnbaum K.B., Stolarski R., Shugar D. // Nucleosides Nucleotides. 1995. V. 14. P. 1359–1377.
4. Beauchamp L.M., Tittle J.V., Rodrigues M.E., Sznaidman M.L. // J. Med. Chem. 1996. V. 39. P. 949–956.
5. Pragnacharyulu P.V.P., Varkhedkar V., Curtis M.A., Chang I.F., Abushanab E. // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 4694–4700.
6. Boyd H.F., Flynn S.T., Hickey D.M.B., Ife R.J., Jones M., Leach C.A., Macphie C.H., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V. 10. P. 395–398.
7. Boyd H.F., Fell S.C.M., Flynn S.T., Hickey D.M.B., Ife R.J., Leach C.A., Macphie C.H., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000. V. 10. P. 2557–2561.
8. Wai J.S., Erbertson M.S., Payne L.S., Fisher T.E., Embrey M.W., Tran L.O., Melamed J.Y., et al. // J. Med. Chem. 2000. V. 43. P. 4923–4926.
9. Hazuda D.J., Felock P.J., Witmer M., Wolfe A., Stillmock K.A., Grobler J.A., Espeseth A., Gabryelski L., Schleif W., Blau C., Miller M.D. // Science. 2000. V. 287. P. 646–650.
10. Summa V., Petrocci A., Pace P., Matassa V.G., De Francesco R., Altamura S., Tomei L., Koch U., Neuner P. // J. Med. Chem. 2004. V. 47. P. 14–17.
11. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Бугреев Д.В., Невинский Г.А. // Биоорганическая химия. 2001. Т. 27. С. 191–196.
12. Seebach D., Beck A.K., Studer A. // Modern Synthetic Methods / Eds Beat E., Leumann C. Weinheim; New York; Basel; Cambridge: Verlag Helvetica Chemica Acta, 1995. V. VII. P. 1–178.
13. Jungmann O., Pfeleiderer W. // Tetrahedron Lett. 1996. V. 37. P. 8355–8358.
14. Макинский А.А., Крицын А.М., Ульянова Е.А., Захарова О.Д., Невинский Г.А. // Биоорганическая химия. 2000. Т. 26. С. 735–742.
15. Perbost M., Lucas M., Chavis C., Imbach J.-L. // Nucleosides Nucleotides. 1992. V. 11. P. 1489–1505.
16. Maurinsh Y., Schrami J., de Winter H., Bleton K., Peeters O., Lescrinier E., Rozenski J., van Aerschot A., De Clerck E., Busson R., Herdewijn P. // J. Org. Chem. 1997. V. 62. P. 2861–2871.
17. Kazimierzuk Z., Cottam H.B., Revankar G.R., Robins R.K. // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 6379–6382.

18. Meszarosova K., Holy A., Masojidkova M. // Coll. Czech. Chem. Commun. 2000. V. 65. P. 1109–1125.
19. Townsend L.B., Robins R.K., Loepky R.N., Leonard N.J. // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. P. 5320–5325.
20. Rousseau R.J., Panzica R.P., Reddick S.M., Robins R.K., Townsend L.B. // J. Org. Chem. 1970. V. 26. P. 631–635.
21. Jenny T.F., Schneider K.S., Benner S.A. // Nucleosides Nucleotides. 1992. V. 11. P. 1257–1261.
22. Baker B.R., Schaub R.E., Joseph J.P. // J. Org. Chem. 1954. V. 19. P. 638–643.
23. Stork G., Brizzola A., Landesman H., Szmuszkovicz J., Terrel R. // J. Am. Chem. Soc. 1963. V. 85. P. 207–222.
24. Miles D.W., Townsend L.B., Robins M.J., Robins R.K., Inskeep W.H., Eyring H. // J. Am. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 1600–1608.
25. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот Т., Джонс К. Справочник биохимика: Пер. с англ. М.: Мир, 1991.
26. Holy A., Gunter J., Dvorakova H., Masojidkova M., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., De Clercq E. // J. Med. Chem. 1999. V. 42. P. 2064–2086.
27. Тутце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Пер. с нем. М.: Мир, 1999.

## Polymethylene Derivatives of Nucleic Bases with $\omega$ -Functional Groups: IV. [7-(2-Oxocyclohexyl)-7-oxoheptyl]purines

A. M. Kritzyn<sup>##</sup>, J. Vepsalainen<sup>\*\*</sup>, and V. V. Komissarov<sup>\*</sup>

<sup>#</sup>Fax: +7 (095) 135-1405; e-mail: amk@eimb.ru

<sup>\*</sup>Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 32, Moscow 119991, Russia

<sup>\*\*</sup>Department of Chemistry, University of Kuopio,  
P.O. Box 1627 Kuopio, FIN-70211 Finland

New polymethylene nucleoside analogues with a  $\beta$ -dioxo function in the  $\omega$ -position of their hydrocarbon chain, [7-(2-oxocyclohexyl)-7-oxoheptyl]purines, were synthesized, and their physicochemical properties were studied. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* alkylation, nucleosides, polymethylene analogues