



УДК 577.113.4+547.(435+546).057

МОНОМЕРЫ ДЛЯ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНОГО СИНТЕЗА С ЛИНКЕРАМИ, НЕСУЩИМИ РЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЕ ОСТАТКИ I. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ С МЕТОКСИОКСАЛИЛАМИДНЫМИ ГРУППАМИ, ПРИСОЕДИНЕННЫМИ К ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ОСНОВАНИЯМ

© 2004 г. Т. В. Абрамова[#], С. В. Васильева, Т. М. Иванова,
Г. В. Шишкин, В. Н. Сильников

Новосибирский институт биоорганической химии СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 8

Поступила в редакцию 20.12.2002 г. Принята к печати 16.06.2003 г.

Синтезированы мономеры для стандартного фосфитамидного метода синтеза олигодезоксирибонуклеотидов, несущие реакционноспособные метоксиоксалиламидные группы, присоединенные к гетероциклическим основаниям тимидина, 2'-дезоксцитидина и 2'-дезоксаденозина.

Ключевые слова: модифицированные нуклеозиды, линкеры с реакционноспособными группами, олигонуклеотидный синтез.

ВВЕДЕНИЕ

Синтез модифицированных олигодезоксирибонуклеотидов, содержащих различные флуоресцентные группы, остатки интеркаляторов, катионсодержащие липиды и др., в настоящее время представляет собой почти рутинную процедуру. Многие модифицированные олигонуклеотиды коммерчески доступны. Большое разнообразие реагентов для синтеза модифицированных олигонуклеотидов предлагают некоторые фирмы, например Glen Research [1]. Однако при решении проблем молекулярной биологии, связанных с направленным воздействием на биополимеры, постоянно требуются новые производные нуклеотидов. В связи с этим целесообразным представляется поиск возможно более универсального метода их модификации. Введение линкеров, несущих химически активные группы (прекурсорная стратегия, основанная на введении в олигонуклеотид активных групп-предшественников, которые затем превращаются в желаемые производные [2]) – одно из решений проблемы универсальности. Такой подход позволяет также реализовать методы комбинаторной химии при получении олигонуклеотидных производных.

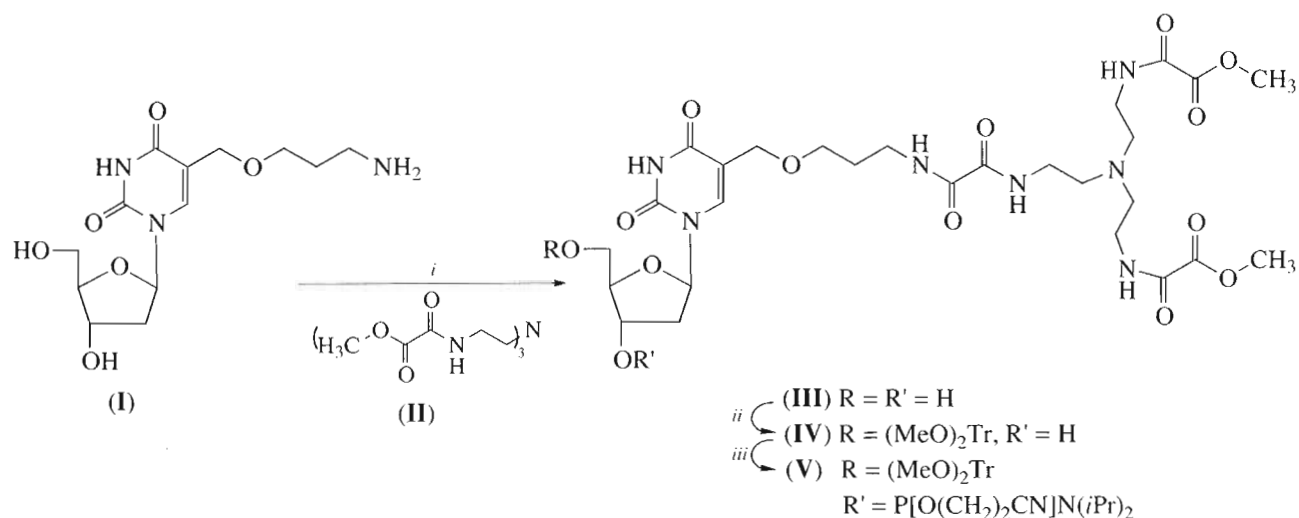
В течение ряда лет в нашем коллективе ведутся работы по созданию искусственных рибонуклеаз [3, 4]. Направленное высокоспецифичное расщепление рибонуклеиновых кислот с помощью остатков имидазола возможно при наличии в составе синтетической рибонуклеазы адресующей части – олигодезоксирибонуклеотида, комплементарного определенному фрагменту рибонуклеиновой кислоты. Ярким примером удачного использования линкеров, несущих реакционноспособные группы, в применении к созданию высокоспецифичных искусственных рибонуклеаз является работа [5]. Авторы провели расщепление фенилаланиновой тРНК с помощью олигодезоксирибонуклеотида, содержащего четыре каталитически активных имидазольных остатка на 5'-конце. Эти остатки были введены после завершения твердофазного синтеза адресующего олигодезоксирибонуклеотида, несущего реакционноспособные метоксиоксалиламидные группы на 5'-конце.

Можно ожидать, что введение каталитически активных групп в середину цепи олигонуклеотидного адреса повысит эффективность расщепления мишени за счет ослабления связывания реагента с продуктами гидролиза, а также позволит варьировать селективность действия искусственной РНКазы [6]. В этом случае перспективно использование линкеров, содержащих реакционноспособные группировки, так как они позволяют вводить в конструкцию искусственной РНКазы набор каталитически активных групп с наименьшими затратами на синтез олигонуклеотидной адресующей части конструкции. Для введения линкеров с химически активными группами на конце в различные положения

Можно ожидать, что введение каталитически активных групп в середину цепи олигонуклеотидного адреса повысит эффективность расщепления мишени за счет ослабления связывания реагента с продуктами гидролиза, а также позволит варьировать селективность действия искусственной РНКазы [6]. В этом случае перспективно использование линкеров, содержащих реакционноспособные группировки, так как они позволяют вводить в конструкцию искусственной РНКазы набор каталитически активных групп с наименьшими затратами на синтез олигонуклеотидной адресующей части конструкции. Для введения линкеров с химически активными группами на конце в различные положения

Сокращения: TBD – 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен; TEA – триэтиламин; Tetg – тетразол; Tri – 1,2,4-триазол.

[#]Автор для переписки (тел.: (3832)-33-37-62; эл. почта: abramova@niboch.nsc.ru).



Реагенты: *i*) (II)/TEA; *ii*) (MeO)₂TrCl; *iii*) NC(CH₂)₂OP[N(iPr)₂]₂/Tetr-HN(iPr)₂.

Схема 1.

ния олигодезоксирибонуклеотида в процессе автоматического олигонуклеотидного синтеза удобно использование фосфорамидитных реагентов на основе нуклеозидов с соответствующим образом модифицированными гетероциклическими основаниями. Возможность введения модификации в различные положения пуриновых и пиримидиновых оснований позволит всесторонне изучить процесс взаимодействия модифицированных олигонуклеотидов с комплементарными нуклеиновыми кислотами, так как в зависимости от места введения реакционноспособных групп они могут располагаться как в малой, так и в большой бороздках комплементарного дуплекса [7].

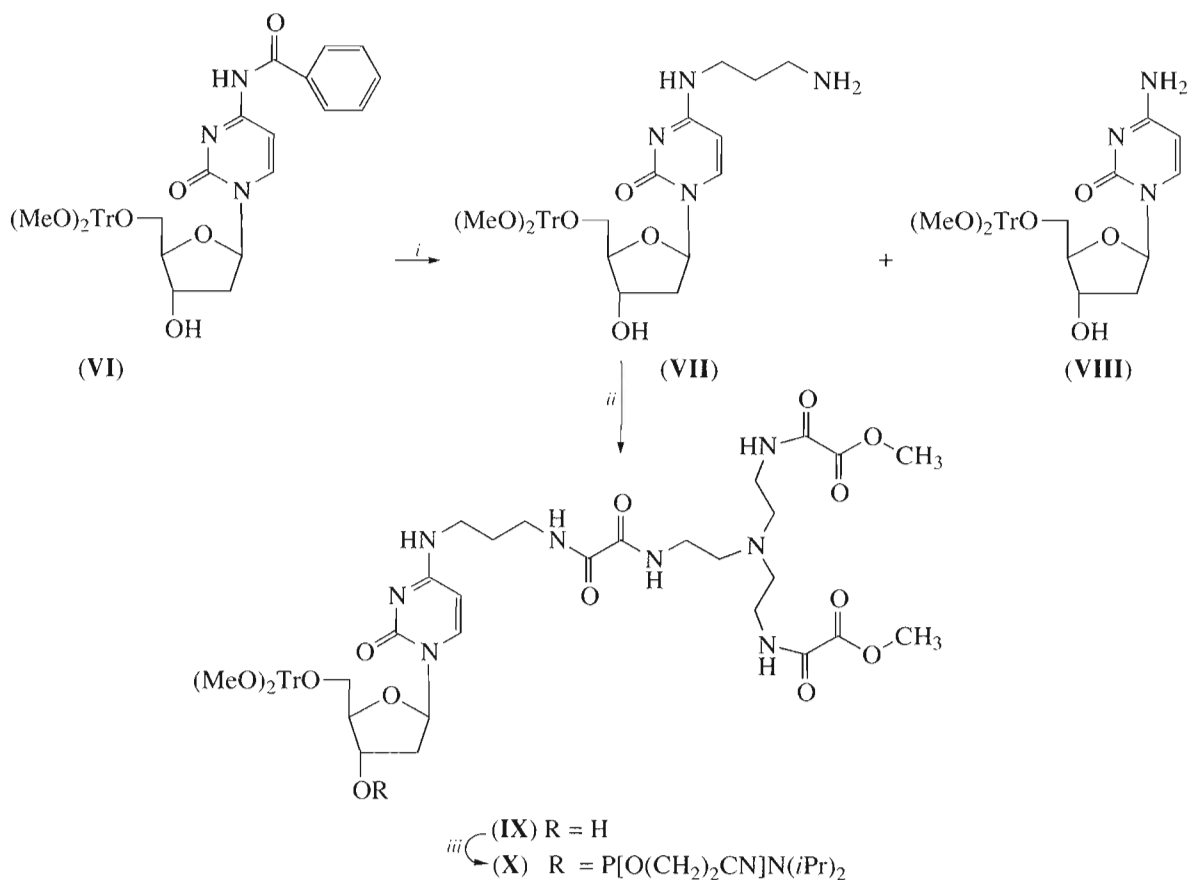
Настоящая работа посвящена синтезу мономеров для фосфитамидного олигонуклеотидного синтеза, содержащих реакционноспособные метоксиоксалиламидные группы, присоединенные к гетероциклическим основаниям тимидина, 2'-дезокситидина и 2'-дезоксаденозина. Особое внимание уделено использованию возможно более доступных исходных соединений и выбору схем синтеза, дающих наибольший выход целевых соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, для получения модифицированных по гетероциклическому основанию аналогов тимидина в качестве исходного соединения используют 2'-дезоксиритидин или его производные [8, 9]. Однако ввиду большей коммерческой доступности тимидина мы использовали его в качестве исходного соединения. В работе [10] были получены производные тимидина, содержащие 5-(2-аминоэтил)оксиметильный линкер. Аналогичным образом мы получили производное тимидина (I), со-

держашее 5-(3-аминопропил)оксиметильный остаток (схема 1). В работе [11] производное с двумя метоксиоксалиламидными группами получали путем последовательной обработки аминогруппы исходного соединения диметилксалатом, трис(2-аминоэтил)амином и снова диметилксалатом. Для сокращения числа стадий синтеза такого производного был синтезирован трис(метоксиоксалиламидоэтил)амин (II). Реакция производного тимидина (I) с соединением (II) приводит к нуклеозиду (III) с выходом 57%. После защиты 5'-гидроксигруппы дезоксирибозы и последующего фосфитилирования нуклеозида был получен фосфамидит (V) (схема 1), пригодный для использования в стандартном олигонуклеотидном синтезе.

В случае 2'-дезокситидина введение алкильного заместителя по 4-аминогруппе не приводит к потере способности образовывать водородные связи при комплементарном взаимодействии [9]. Получение аналогов 2'-дезокситидина, содержащих моноалкилированную экзоциклическую аминогруппу, возможно при использовании 2'-дезоксиритидина в качестве исходного соединения по реакции его 4-триазолил- или 4-тиопроизводных с соответствующими аминами [12, 13]. Поиск методов синтеза производных 2'-дезокситидина с использованием более доступных исходных соединений обратил наше внимание на работу [14], где был предложен простой метод получения защищенного по 5'-гидроксигруппе N⁴-(6-аминогексил)-2'-дезокситидина в одну стадию из N⁴-бензоил-5'-O-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидина (VI) с помощью реакции переаминирования. Аналогично нами был получен защищенный по 5'-гидроксигруппе N⁴-(3-аминопропил)-2'-дезокситидин (VII) (схема 2). Несмотря на относительно невысокий выход реакции переаминирования



Реагенты: *i*) TBD/H₂N(CH₂)₃NH₂; *ii*) (II)/TEA; *iii*) NC(CH₂)₂OP[N(iPr)₂]₂/Tetr-HN(iPr)₂.

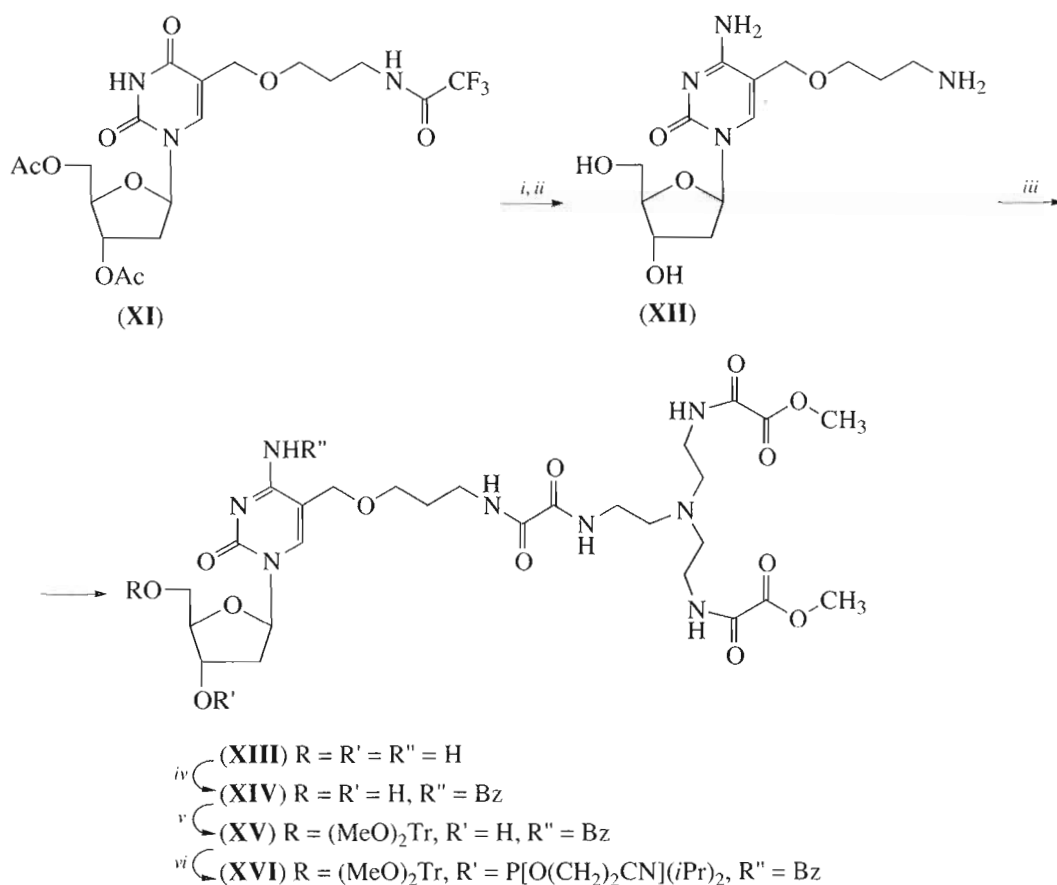
Схема 2.

(40%), доступность исходного соединения (VI), являющегося предшественником фосфамидитного реагента для стандартного олигонуклеотидного синтеза, а также возможность регенерации для исходного нуклеозида из основного побочного продукта – 5'-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидина (VIII) (схема 2) делает данный метод получения производного (VII) весьма привлекательным. На следующем этапе синтеза в модифицированный нуклеозид (VII) вводили линкер с реакционноспособными метоксиоксалиламидными группами аналогично реакции модификации аминопропильного производного тимидина (I) (схема 1, *i*). На последней стадии синтеза 3'-гидроксигруппу нуклеозида (IX) фосфитировали, получая фосфамидит (X), пригодный для использования в олигонуклеотидном синтезе.

Для изучения комплементарных взаимодействий нуклеиновых кислот в дуплексах и триплексах в молекулярной биологии широко используются олигодезоксирибонуклеотиды, содержащие 5-метил-2'-дезокситидин вместо 2'-дезокситидина [15]. Для изучения полноты протекания и специфичности расщепления комплементарных

нуклеиновых кислот модифицированными олигонуклеотидами, содержащими производные 2'-дезокситидина с различным расположением активных групп, мы синтезировали соединение (XVI), у которого активные функциональные группы присоединены по пятому положению гетероциклического основания 2'-цитидина (схема 3).

Синтез соединения (XVI) начинали с превращения 5',3'-диацетил-5-(3-трифторацетиламинопропил)оксиметил-2'-дезоксисуридина (XI) (промежуточного соединения при синтезе нуклеозида (I)) в производное 2'-дезокситидина с помощью реакции с 1,2,4-триазолом и хлорокисью фосфора по методике, аналогичной приведенной в работе [16]. После обработки водным аммиаком получали 5-(3-аминопропил)оксиметил-2'-дезокситидин (XII). Этот нуклеозид вводили в реакцию с соединением (II) (при этом экзациклическая аминогруппа не вступала в реакцию). На следующем этапе синтеза блокировали 4-аминогруппу производного 2'-дезокситидина с помощью бензойного ангидрида аналогично методике из работы [17], получая соединение (XIV). Далее защищали 5'-гидроксигруппу модифицированного нуклеози-



Реагенты: *i*) Tri/POCl₃; *ii*) NH₃ (водн); *iii*) (II)/TEA; *iv*) (C₆H₅CO)₂O; *v*) (MeO)₂TrCl; *vi*) NC(CH₂)₂OP[N(iPr)₂]₂/Tetr-HN(iPr)₂.

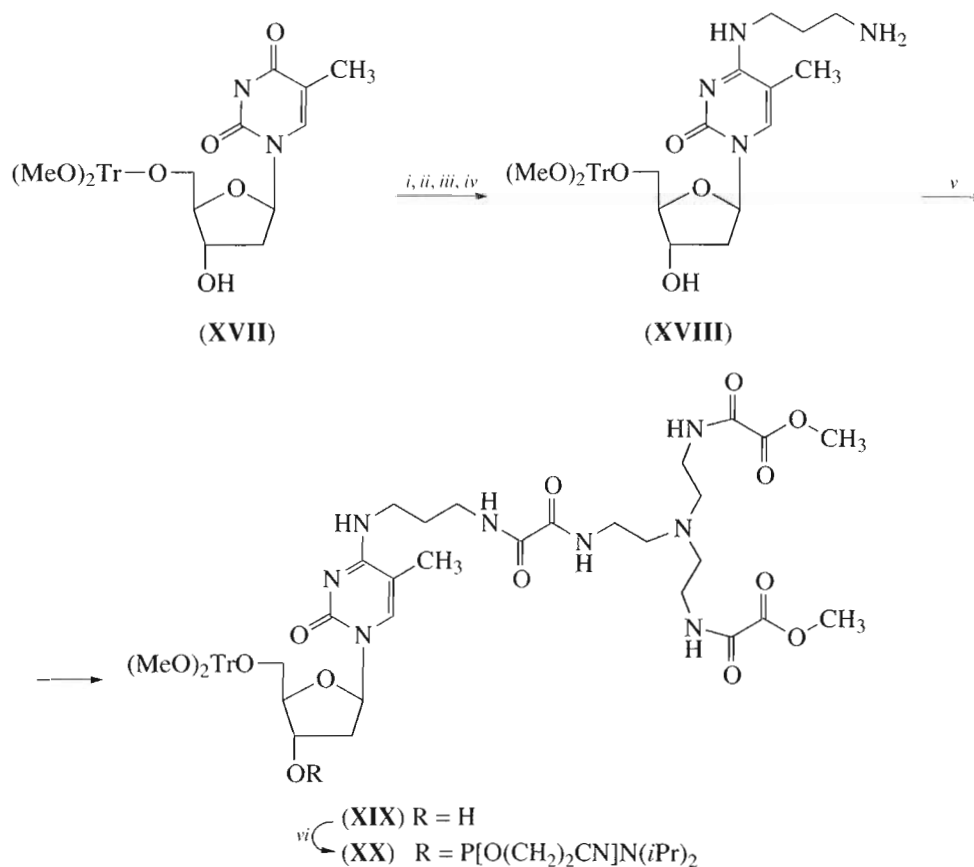
Схема 3.

да и продукт реакции фосфитилировали, получая фосфамидит (XVI), пригодный для использования в олигонуклеотидном синтезе.

Для проверки того, как влияет наличие 5-метильной группы в аналоге 2'-дезокситидина на эффективность комплементарного взаимодействия нуклеиновых кислот, мы также синтезировали фосфамидит (XX) (схема 4), отличающийся от мономера (X) только метильной группой в положении 5 гетероцикла. Для синтеза соединения (XX) 5'-O-(4,4'-диметокситритил)тимидин (XVII) обрабатывали триметилхлорсиланом, затем – 1,2,4-триазолом и хлорокисью фосфора. Промежуточное триазолидное производное без выделения обрабатывали 1,3-диаминопропаном аналогично методике из работы [16]. После обработки водным аммиаком получали N⁴-(3-аминопропил)-5'-O-(4,4'-диметокситритил)-5-метил-2'-дезокситидин (XVIII) (схема 4). Затем вводили линкер с активными метоксиоксалиламидными группами реакцией с соединением (II) и фосфитилировали модифицированный нуклеозид с получением целевого реагента (XX).

Для исследования расщепления нуклеиновых кислот по пиримидиновым нуклеотидам представляло интерес синтезировать пуриновый нуклеозид, содержащий метоксиоксалиламидные группы. Для введения модификации был выбран 2'-дезоксаденозин. Ключевым соединением в синтезе производных 2'-дезоксаденозина по 6 положению служит 9-(2'-деокси-β-D-рибофуранозил)-6-хлорпурин [18–20], который получают хлорированием 2'-дезоксаинозина [21] или дезаминированием 2'-дезоксаденозина под действием амилнитрита в присутствии CCl₄ [22]. Недостатком данных методов синтеза является высокая чувствительность производных 2'-дезоксаденозина к апуринизации в кислых условиях, что понижает выход реакций.

В работах [23, 24] предложен метод синтеза производных 2'-дезоксаденозина по 6 положению через образование промежуточных триазолидных соединений. По аналогии с данными работы [24] мы синтезировали N⁶-(3-аминопропил)-5'-O-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксаденозин (XXIII) (схема 5). После введения линкера с метоксиокса-



Реагенты: *i*) Me₃SiCl; *ii*) Tri/POCl₃; *iii*) H₂N(CH₂)₃NH₂; *iv*) NH₃ (водн.); *v*) (II)/TEA; *vi*) NC(CH₂)₂OP[N(*i*Pr)₂]₂/Tetr-HN(*i*Pr)₂.

Схема 4.

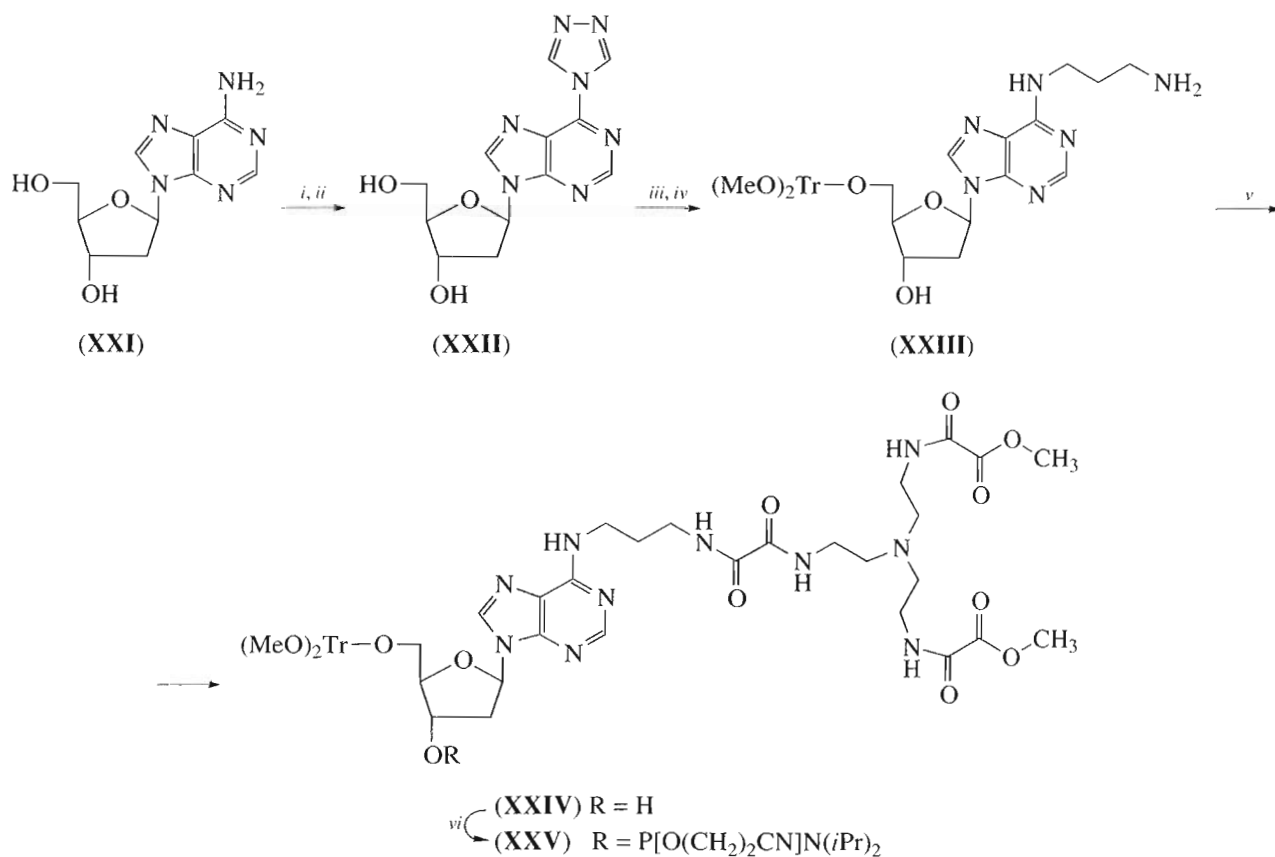
лиламидными группами по реакции с соединением (II) и фосфитилирования нуклеозида (XXIV) получали целевой фосфамидит (XXV).

Таким образом, нами получены синтоны для олигодезоксирибонуклеотидного синтеза (V), (X), (XVI), (XX) и (XXV), позволяющие вводить реакционноспособные метоксиоксалиламидные группы в любую позицию олигодезоксирибонуклеотидной последовательности. Синтез всех модифицированных нуклеозидов не требует дорогостоящих исходных веществ, хорошо воспроизводится и позволяет получать целевые соединения с относительно высокими выходами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали тимидин и 2'-дезоксиаденин производства НПО "Восток" (Омутнинск, Россия), *N*⁴-бензоил-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидин, 5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)тимидин производства группы олигонуклеотидного синтеза НИБХ СО РАН (Новосибирск, Россия),

1,2,4-триазол и 4,4'-диметокситритилхлорид производства ОХП НИОХ СО РАН (Новосибирск, Россия), триметилхлорсилан (Fluka, Швейцария), хлорокись фосфора (Merck, ФРГ), трис(2-аминоэтил)амин, *N,N,N,N'*-тетраизопропил-(2-циано)этилфосфодиамидит и диметилосалат (Aldrich, США). 5-Бромметил-5',3'-диацетил-2'-дезоксинуридин синтезировали согласно работе [10]. 3-*N*-Трифторацетиламидпропанол синтезировали по методике из работы [25]. 1,2-Бис[(диметиламино)метил]гидразин синтезировали по методике из работы [26]. Остальные реактивы и растворители отечественного производства марки "ч.д.а" или "х.ч.". Хроматографию в тонком слое проводили на пластинках с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, ФРГ) в системе хлористый метилен-метанол, 9 : 1 (если не указано другое). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Porasil Silica 125A, 55–100 мкм (Waters, США). Состав элюента для колоночной хроматографии указан в объемных процентах. Спектры ЯМР записывали на спектрометре AM-400 (Brucker, ФРГ),



Реагенты: *i*) Me₃SiCl/[(CH₃)₂NCH=N]₂; *ii*) MeOH; *iii*) (MeO)₂TrCl; *iv*) H₂N(CH₂)₃NH₂; *v*) (II)/TEA; *vi*) NC(CH₂)₂OP[N(iPr)₂]₂/Tetr-HN(iPr)₂.

Схема 5.

химические сдвиги приведены в миллионных долях, КССВ – в герцах. В качестве внутреннего стандарта в ¹H-ЯМР-спектрах использовали тетраметилсилан, в ³¹P-ЯМР-спектрах внешним стандартом служила 85% фосфорная кислота.

5-(3-Аминопропил)оксиметил-2'-дезоксинуридин (I). 5-Бромметил-5',3'-диацетил-2'-дезоксинуридин (0.5 г, 1.23 ммоль) растворяли в 5 мл сухого DMF, к раствору добавляли 3-*N*-трифторацетиламинопропанол (2 г, 11.7 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 16 ч при комнатной температуре, затем упаривали до консистенции масла, к остатку добавляли 20 мл водного конц. аммиака и выдерживали 3 ч при 45°C. По окончании деблокирования раствор упаривали, к остатку добавляли 40 мл воды и раствор наносили на колонку со смолой Dowex 50Wx2 (50 мл, H⁺-форма). Колонку промывали водой до отсутствия УФ-поглощения при 254 нм. Продукт элюировали 1.2 М водным аммиаком. Водно-аммиачный раствор соединения (I) упаривали, остаток упаривали с ацетонитрилом. После высушивания в вакууме получено 0.28 г (0.89 ммоль, 72%) 5-(3-аминопропил)оксиме-

тил-2'-дезоксинуридина (I). *R_f* 0.45 (метанол–уксусная кислота, 99 : 1). ¹H-ЯМР (D₂O): 7.93 (1 H, с, H6), 6.37 (1 H, каж. т, *J* 6.5, H1'), 4.53 (1 H, м, H3'), 4.34 (2 H, с, CH₂O), 4.11 (1 H, м, H4'), 3.96 (1 H, дд, ²*J* 12.3, *J* 3.1, H5'_a), 3.86 (1 H, дд, *J* 4.5, H5'_b), 3.74 (2 H, т, *J* 5.9, OCH₂), 3.15 (2 H, т, *J* 6.8, CH₂NH₂), 2.52–2.37 (2 H, м, H2'), 2.00 (2 H, м, CH₂CH₂CH₂).

Трис(2-метоксиэтил)аминопропанол (II). Трис(2-аминоэтил)амин (1.8 мл, 12 ммоль) растворяли в 6 мл сухого метанола и в течение 2 ч при перемешивании по каплям добавляли к раствору диметилосалата (4.45 г, 40 ммоль) в 20 мл сухого метанола. Перемешивание продолжали еще 2 ч, затем реакционную смесь кипятили в течение 10 мин. После этого смесь упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле (10 мл) и пропускали через колонку с силикагелем, элюируя 5% метанола в хлористом метиле. Целевые фракции упаривали, остаток затирали в эфире. Кристаллический продукт сушили в вакууме. Получали 3.9 г трис(2-метоксиэтил)аминопропанола (9.8 ммоль, 80%), *R_f* 0.55. *T_{пл}* 95–97°C. ¹H-ЯМР

(CDCl₃): 7.46 (3 H, уш. т, *J* 5.6, NH), 3.88 (9 H, с, OCH₃), 3.39 (6 H, каж. к, CH₂CH₂NH), 2.69 (6 H, т, *J* 5.8, CH₂CH₂N<).

Общая методика введения линкера с двумя метоксиоксиламидами группами. К 10 мл раствора соединения (II) (2.5 ммоль, 1.01 г) в сухом метаноле в течение 4 ч порциями добавляли раствор 1 ммоль модифицированного аминопропильным линкером нуклеозида и 3 ммоль триэтиламина в 4 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 3 ч, затем упаривали. Очистку целевых продуктов проводили с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя продукт в градиенте концентрации метанола (от 0%) в хлористом метиле (конечная концентрация метанола в элюенте зависела от конкретного соединения, см. ниже). Целевые фракции упаривали, продукт осаждали из хлористого метилена 10-кратным объемом гексана (в случае, если следующей стадией синтеза было фосфитилирование) либо упаривали целевые фракции хроматографии до испарения и сушили остаток в виде пены.

5-{3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксиламидоэтил)аминоэтил]амидооксиламидопропил}оксиметил-2'-дезоксуридин (III) получали из соединения (I) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 25%. *R_f* 0.37 (хлористый метилен–метанол, 4 : 1). Выход 57%. ¹H-ЯМР (C₅D₅N): 13.27 (1 H, уш. с, H3), 9.29 (1 H, т, *J* 5.8, CH₂NHC(O)), 9.25 (2 H, т, *J* 4.8, CH₂NHC(O)), 9.14 (1 H, т, *J* 5.5, CH₂NHC(O)), 8.48 (1 H, с, H6), 6.98 (1 H, каж. т, *J* 6.5, H1'), 5.01 (1 H, м, H3'), 4.45 (1 H, м, H4'), 4.41 (1 H, д, *J* 11.9, CH₂H_bO), 4.31 (1 H, д, *J* 11.9, CH₂H_bO), 4.22 (1 H, дд, ²*J* 12.0, *J* 3.0, H5'_a), 4.14 (1 H, дд, *J* 3.0, H5'_b), 3.74 (6 H, с, OCH₃), 3.62–3.48 (10 H, м, CH₂CH₂CH₂NH, OCH₂CH₂, CH₂CH₂N<), 2.78 (6 H, м, CH₂CH₂N<), 2.69 (2 H, м, H2'), 1.91 (2 H, м, CH₂CH₂CH₂).

Общая методика введения 4,4'-диметокситрильной защитной группы. 1 ммоль соответствующего нуклеозида растворяли в 5 мл сухого пиридина и прибавляли при перемешивании 1.15 ммоль 4,4'-диметокситритилхлорида. По окончании реакции (2–3 ч) реакционную смесь упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле и наносили на колонку с силикагелем. Элюцию проводили в градиенте концентрации метанола (0% → 12%) в хлористом метиле с добавлением 0.1% пиридина. Целевые фракции упаривали, продукт осаждали из раствора в хлористом метиле 10-кратным объемом гексана.

5-{3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксиламидоэтил)аминоэтил]амидооксиламидопропил}оксиметил-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксуридин (IV) получали из соединения (III) по описанной выше методике. Продукт осаждали из раствора в смеси

хлористый метилен–пиридин (4 : 1) 10-кратным объемом гексана, осадок промывали гексаном. *R_f* 0.21. Выход 65%. ¹H-ЯМР (C₅D₅N): 13.30 (1 H, с, H3), 9.24 (2 H, т, *J* 4.8, CH₂NHC(O)), 9.19 (1 H, т, *J* 5.8, CH₂NHC(O)), 9.12 (1 H, т, *J* 5.6, CH₂NHC(O)), 8.04 (1 H, с, H6), 7.76–7.08 (9 H, м, (MeO)₂Tr), 6.98 (4 H, м, (MeO)₂Tr), 6.92 (1 H, каж. т, *J* 6.5, H1'), 4.92 (1 H, м, H3'), 4.50 (1 H, м, H4'), 4.21 (1 H, д, *J* 11.2, CH₂H_bO), 4.36 (1 H, д, *J* 11.2, CH₂H_bO), 3.74 (6 H, с, OCH₃), 3.70 (6 H, с, OCH₃), 3.66 (2 H, м, H5'), 3.54 (10 H, м, CH₂CH₂CH₂NH, OCH₂CH₂, CH₂CH₂N<), 2.78 (6 H, м, CH₂CH₂N<), 2.67 (2 H, м, H2'), 1.85 (2 H, м, CH₂CH₂CH₂).

***N*⁴-(3-Аминопропил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидин (VII).** К раствору 2 г (3.16 ммоль) *N*⁴-бензоил-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидина (VI) в 10 мл DMF добавляли 1.3 г TBD (9.4 ммоль) и 3.5 мл (42 ммоль) 1,3-диаминопропана. Реакционную смесь нагревали (60°C) 16 ч, затем упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле (100 мл) и промывали 0.1 М NaOH (50 мл) и водой (5 × 50 мл). Органический слой высушивали безводным Na₂SO₄, упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле и наносили на колонку с силикагелем. Продукт элюировали в градиенте концентрации метанола в хлористом метиле (0 → 20%) с добавлением 10% триэтиламина. Целевые фракции упаривали, продукт осаждали из раствора в хлористом метиле 10-кратным объемом гексана. Получали 0.74 г (1.26 ммоль, 40%) продукта (VII). *R_f* 0.13 (хлористый метилен–метанол–триэтиламин, 7 : 2 : 1). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 7.56 (1 H, д, *J* 7.8, H6), 7.42–7.03 (9 H, м, (MeO)₂Tr), 6.73 (4 H, д, *J* 8.6, (MeO)₂Tr), 6.15 (1 H, каж. т, *J* 6.0, H1'), 5.62 (1 H, д, H5), 4.38 (1 H, м, H3'), 4.00 (1 H, м, H4'), 3.66 (6 H, с, OCH₃), 3.38 (2 H, каж. т, *J* 5.5, NHCH₂CH₂), 3.29 (2 H, м, H5'), 2.95 (2 H, т, *J* 5.0, CH₂CH₂NH₂), 2.38 (1 H, м, H2'_a), 2.05–1.78 (3 H, м, H2'_b, CH₂CH₂CH₂).

***N*⁴-(3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксиламидоэтил)аминоэтил]амидооксиламидопропил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидин (IX)** получали из соединения (VII) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 12%. Выход 55%. *R_f* 0.18. ¹H-ЯМР (CDCl₃): 8.23 (1 H, т, *J* 6.0, CH₂NHC(O)), 8.10 (3 H, м, CH₂NHC(O)), 7.75 (1 H, д, *J* 6.8, H6), 7.45–7.18 (9 H, м, (MeO)₂Tr), 6.81 (4 H, д, *J* 8.6, (MeO)₂Tr), 6.32 (1 H, каж. т, *J* 5.8, H1'), 5.71 (1 H, уш. т, NHCH₂), 5.39 (1 H, д, H5), 4.49 (1 H, м, H3'), 4.05 (1 H, м, H4'), 3.78 (6 H, с, OCH₃), 3.77 (6 H, с, OCH₃), 3.60–3.24 (12 H, м, H5', NHCH₂CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂NH и CH₂CH₂N<), 2.72–2.52 (6 H, м, CH₂CH₂N<), 2.35 (1 H, м, H2'_a), 2.21 (1 H, м, H2'_b), 1.79 (2 H, м, CH₂CH₂CH₂).

5-(3-Аминопропил)оксиметил-2'-дезокситидин (XII). К раствору 5-бромметил-3',5'-диацетил-2'-дезоксигуанидина (1 г, 2.46 ммоль) в 10 мл DMF добавляли 3-*N*-трифторацетиламидопропанол (4 г, 23.4 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании 16 ч при комнатной температуре, затем упаривали до консистенции масла, остаток растворяли в 50 мл хлористого метилена и промывали водой (3 × 25 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали, сушили упариванием с абсолютным ацетонитрилом и растворяли в 6 мл сухого ацетонитрила. Отдельно к суспензии 1,2,4-триазола (3.45 г, 50 ммоль) в сухом ацетонитриле (60 мл) при охлаждении льдом и перемешивании прибавляли последовательно хлорокись фосфора (0.95 мл, 10 ммоль) и триэтиламин (7 мл, 50 ммоль). Перемешивание продолжали 30 мин, затем к реакционной массе добавляли раствор нуклеозида в ацетонитриле. Охлаждение убирали, реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Остаток растворяли в хлористом метилена (100 мл), промывали 5% водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали, остаток растворяли в 20 мл диоксиана и добавляли 20 мл конц. водного аммиака. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Остаток высушивали упариванием с ацетонитрилом и затирали в эфире. Получали 0.47 г (1.5 ммоль, 60%) продукта (XII). R_f 0.26 (метанол–уксусная кислота, 99 : 1). ^1H -ЯМР (D_2O): 8.04 (1 Н, с, Н6), 6.33 (1 Н, т, J 6.5, Н1'), 4.51 (1 Н, м, Н3'), 4.48 (2 Н, с, CH_2O), 4.17 (1 Н, м, Н4'), 3.95 (1 Н, дд, 2J 12.5, J 3.0, Н5'), 3.84 (1 Н, дд, J 4.1, Н5'), 3.70 (2 Н, т, J 5.8, OCH_2CH_2), 3.18 (2 Н, т, J 7.2, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.55 (1 Н, м, Н2'_a), 2.40 (1 Н, м, Н2'_b), 2.09 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

5-{3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксалиламидоэтил)аминоэтил]амидооксалиламидопропил}оксиметил-2'-дезокситидин (XIII) получали из соединения (XII) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 35%. R_f 0.18 (хлористый метилен–метанол, 4 : 1). Выход 58%. ^1H -ЯМР ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 8.64 (3 Н, уш. т, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$), 8.45 (1 Н, уш. т, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$), 7.69 (1 Н, с, Н6), 6.14 (1 Н, каж. т, J 6.4, Н1'), 4.22 (1 Н, м, Н3'), 4.16 (2 Н, с, CH_2O), 4.11 (1 Н, м, Н4'), 3.79 (6 Н, с, OCH_3), 3.62 (4 Н, м, Н5', OCH_2CH_2), 3.41–3.11 (8 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.60 (6 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.22–1.88 (2 Н, м, Н2'), 1.72 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

N^4 -Бензоил-5-{3-[*N,N*-ди-(2-метоксиоксалиламидоэтил)аминоэтил]амидооксалиламидопропил}оксиметил-2'-дезокситидин (XIV). К раствору 0.6 г (0.87 ммоль) соединения (XIII) в 4 мл DMF добав-

ляли 0.181 г (0.8 ммоль) бензойного ангидрида. Реакционную смесь выдерживали 16 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 18 мг бензойного ангидрида, выдерживали 1 ч при 45°C и упаривали. Остаток затирали в эфире (3 × 5 мл) и высушивали в вакууме. Получали 0.4 г (0.5 ммоль, 58%) продукта (XIV). R_f 0.45 (хлористый метилен–метанол, 4 : 1). ^1H -ЯМР ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$): 9.35–9.07 (4 Н, м, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$), 8.53 (2 Н, м, Bz), 8.47 (1 Н, с, Н6), 7.50 (3 Н, м, Bz), 6.85 (1 Н, каж. т, J 6.1, Н1'), 5.02 (1 Н, м, Н3'), 4.60 (1 Н, д, J 12.0, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{O}$), 4.48 (1 Н, д, J 12.0, $\text{CH}_2\text{H}_a\text{O}$), 4.46 (1 Н, м, Н4'), 4.26 (1 Н, дд, 2J 12.0, J 3.0, Н5'), 4.09 (1 Н, дд, J 2.9, Н5'), 3.78 (8 Н, м, OCH_3 , OCH_2CH_2), 3.68–3.42 (8 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.88–2.55 (8 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$, Н2'), 1.96 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

N^4 -Бензоил-5-{3-[*N,N*-ди-(2-метоксиоксалиламидоэтил)аминоэтил]амидооксалиламидопропил}оксиметил-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезокситидин (XV) получали из соединения (XIV) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 10%. Получали 0.27 г (0.27 ммоль) продукта. Выход 62%. R_f 0.28. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 8.20 (2 Н, д, J 6.9, Bz), 7.91 (2 Н, м, Н6, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$), 7.68 (2 Н, каж. т, J 6.5, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$), 7.58–7.12 (13 Н, м, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$, $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$, Bz), 6.80 (4 Н, д, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.35 (1 Н, каж. т, J 6.4, Н1'), 4.55 (1 Н, м, Н3'), 4.13 (2 Н, с, CH_2O), 4.05 (1 Н, м, Н4'), 3.81 (6 Н, с, OCH_3), 3.76 (8 Н, м, OCH_3 , OCH_2CH_2), 3.60–3.13 (10 Н, м, Н5', $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.79–2.36 (8 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$, Н2'), 1.68 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

N^4 -(3-Аминопропил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-5-метил-2'-дезокситидин (XVIII). К раствору 1 г (1.84 ммоль) 5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)тимидина (XVII) в 5 мл сухого пиридина при перемешивании добавляли 0.47 мл (3.7 ммоль) триметилхлорсилана. Через 30 мин реакционную смесь упаривали до консистенции масла, остаток растворяли в 100 мл хлористого метилена, раствор промывали 5% NaHCO_3 (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали, упаривали с толуолом для удаления пиридина (3 × 10 мл), растворяли в сухом ацетонитриле (5 мл) и добавляли 0.5 мл триэтиламина. Отдельно к суспензии 1,2,4-триазола (2.54 г, 36.8 ммоль) в сухом ацетонитриле (50 мл) при охлаждении льдом прибавляли последовательно хлорокись фосфора (0.69 мл, 7.36 ммоль) и триэтиламин (5.15 мл, 36.8 ммоль). Перемешивание продолжали 30 мин, затем к реакционной массе добавляли раствор нуклеозида в ацетонитриле. Охлаждение убирали, реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при комнатной температуре, затем упаривали. Остаток растворяли в хлористом метилена (100 мл), промывали 5% водным раствором NaHCO_3 (50 мл) и

водой (50 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали, остаток растворяли в ацетонитриле (20 мл) и добавляли в раствор 1.54 мл (18.4 ммоль) 1,3-диаминопропана. Через 1 ч в реакционную смесь добавляли 10 мл конц. водного аммиака и оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, растворяли остаток в хлористом метиле (100 мл) и промывали 0.1 М NaOH (30 мл) и водой (5×50 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 и упаривали. Остаток растворяли в хлористом метиле (5 мл), продукт осаждали гексаном. Получали 0.9 г (1.5 ммоль) продукта. Выход 81%. R_f 0.14 (хлористый метилен–метанол–триэтиламин, 7 : 2 : 1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 7.58 (1 H, с, H6), 7.42–7.11 (9 H, м, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.80 (4 H, д, J 8.0, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.43 (1 H, каж. т, J 6.1, H1'), 4.50 (1 H, м, H3'), 4.04 (1 H, м, H4'), 3.77 (6 H, с, OCH_3), 3.72 (1 H, м, NHCH_2), 3.62 (2 H, м, NHCH_2CH_2), 3.44 (1 H, дд, 2J 10, J 3.0, H5'), 3.30 (1 H, дд, J 2.9, H5), 2.87 (2 H, т, J 5.9, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.54 (1 H, м, H2'_a), 2.20 (1 H, м, H2'_b), 1.70 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.46 (3 H, с, CH_3).

N^4 -{3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксиламилоэтил)-аминоэтил]амидооксиламилопропил}-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-5-метил-2'-дезокситидин (XIX) получали из соединения (XVIII) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 12%. Выход 41%. R_f 0.18. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 8.05 (1 H, т, J 6.1, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$), 7.70 (3 H, м, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$), 7.61 (1 H, с, H6), 7.52–7.15 (9 H, м, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.80 (4 H, д, J 8.2, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.43 (1 H, каж. т, J 6.4, H1'), 5.94 (1 H, уш. т, J 6.1, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.50 (1 H, м, H3'), 4.04 (1 H, м, H4'), 3.82 (6 H, с, OCH_3), 3.77 (6 H, с, OCH_3), 3.58–3.27 (12 H, м, H5', $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.75–2.60 (6 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.52 (1 H, м, H2'_a), 2.22 (1 H, м, H2'_b), 1.84 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.54 (3 H, с, CH_3).

N^6 -(1,2,4-Триазол-4-ил)-2'-дезоксаденозин (XXII). К раствору 0.5 г (2 ммоль) 2'-дезоксаденозина (XXI) в 5 мл сухого пиридина добавляли 0.5 мл (4 ммоль) триметилхлорсилана и 1.11 г (7.8 ммоль) 1,2-бис[(диметиламино)метилен]гидразина. Реакционную смесь кипятили 5 ч, затем оставляли при комнатной температуре на 16 ч. В реакционную смесь добавляли 0.5 мл триметилхлорсилана, через 20 мин раствор разбавляли 20 мл хлористого метилена и экстрагировали 1 н. HCl (3×20 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 , упаривали, затем упаривали 3 раза с толуолом для удаления пиридина, остаток растворяли в метаноле (10 мл) и кипятили с обратным холодильником 6 ч. После перекристаллизации из метанола получали 0.38 г (1.25 ммоль) продукта. Выход 62%. R_f 0.14. ^1H -ЯМР (D_2O): 9.60 (2 H, с,

H3'',5''), 8.88 (1 H, с, H8), 8.76 (1 H, с, H2), 6.64 (1 H, каж. т, J 6.6, H1'), 4.18 (1 H, м, H4'), 3.81 (2 H, м, H5'), 2.93 (1 H, м, H2'_a), 2.69 (1 H, м, H2'_b).

N^6 -(3-Аминопропил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксаденозин (XXIII). В соединении (XXII) вводили диметокситритильную защитную группу по описанной выше методике. Целевые фракции хроматографии упаривали, остаток растворяли в пиридине (10 мл) и добавляли 0.85 мл (10 ммоль) 1,3-диаминопропана. Реакционную смесь нагревали при 70°C 8 ч, затем упаривали, остаток растворяли в хлористом метиле (50 мл) и промывали водой (3×25 мл). Органический слой высушивали Na_2SO_4 и упаривали. Продукт осаждали из раствора в хлористом метиле 10-кратным объемом гексана. Получали 0.56 г (0.91 ммоль, 73%) продукта. R_f 0.11 (хлористый метилен–метанол–триэтиламин, 7 : 2 : 1). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 8.28 (1 H, с, H8), 7.85 (1 H, с, H2), 7.73–7.09 (9 H, м, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.78 (4 H, д, J 8.9, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.39 (1 H, каж. т, J 6.5, H1'), 6.31 (1 H, уш. с, NHCH_2), 4.67 (1 H, м, H3'), 4.10 (1 H, м, H4'), 3.76 (8 H, м, OCH_3 , NHCH_2CH_2), 3.39 (2 H, м, H5'), 2.85 (2 H, т, J 6.5, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.78 (1 H, м, H2'_a), 2.52 (1 H, м, H2'_b), 1.79 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

N^6 -(3-[*N,N*-Ди-(2-метоксиоксиламилоэтил)аминоэтил]амидооксиламилопропил)-5'-*O*-(4,4'-диметокситритил)-2'-дезоксаденозин (XXIV) получали из соединения (XXIII) по описанной выше методике. Конечная концентрация метанола в элюенте 12%. Выход 50%. R_f 0.26. ^1H -ЯМР (CDCl_3): 8.28 (1 H, с, H8), 7.96 (1 H, с, H2), 7.74 (1 H, т, J 6.0, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$), 7.69 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$), 7.73–7.09 (10 H, м, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$, $\text{CH}_2\text{NHC(O)}$), 6.77 (4 H, д, J 8.9, $(\text{MeO})_2\text{Tr}$), 6.40 (1 H, каж. т, J 6.5, H1'), 6.32 (1 H, уш. т, NHCH_2), 4.63 (1 H, м, H3'), 4.10 (1 H, м, H4'), 3.82 (6 H, с, OCH_3), 3.77 (8 H, м, OCH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.48–3.23 (10 H, м, H5', $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 2.85–2.45 (8 H, м, H2', $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$), 1.95 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Общая методика синтеза фосфамидитных реагентов для олигонуклеотидного синтеза. К раствору 10 ммоль защищенного нуклеозида со свободной 3'-гидроксигруппой и 0.9 г тетразолида диизопропиламмония (4.47 ммоль) в свежеперегнанном хлористом метиле (50 мл) при перемешивании добавляли 4.5 мл (14.2 ммоль) N,N,N',N' -тетраизопропил-(2-циано)этилфосфодиамидита. Полноту протекания реакции контролировали ТСХ. Через 2 ч добавляли еще 2.2 мл (6.9 ммоль) фосфитилирующего реагента. Через 3–7 ч реакционную смесь упаривали, добавляли к остатку гексан (50 мл) и оставляли на ночь. Затем гексан декантировали, остаток растворяли в хлористом метиле (20 мл) и хроматографировали на силикагеле. Элюцию

проводили в градиенте концентрации метанола в хлористом метиле (0 → 10%). Целевые фракции упаривали, продукт осаждали гексаном из хлористого метилена. ³¹P-ЯМР (CD₃CN): для соединений (V) 149.37, 149.10; (X) 149.01; (XVI) 149.21; (XX) 148.88; (XXV) 149.06, 148.92.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты № 02-04-48-664-а, 01-03-32439-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Glen Research Corporation. Products for DNA-Research. 1999. P. 36–41.
- Ferentz A.E., Verdine G.L. // *Nucleosides Nucleotides*. 1992. V. 11. P. 1749–1763.
- Yurchenko L., Silnikov V., Godovikova T., Shishkin G., Toulme J.-J., Vlassov V. // *Nucleosides Nucleotides*. 1997. V. 16. P. 1721–1725.
- Beloglazova N.G., Sil'nikov V.N., Zenkova M.A., Vlassov V.V. // *FEBS Lett*. 2000. V. 481. P. 277–280.
- Белоглазова Н.Г., Полушин Н.Н., Сильников В.Н., Зенкова М.А., Власов В.В. // Докл. АН. 1999. Т. 369. С. 827–830.
- Komiyama M., Sumaoka J. // *Curr. Opin. Chem. Biol*. 1998. V. 2. P. 751–757.
- Travick B.N., Daniher A.T., Bashkin J.K. // *Chemical Rev*. 1998. V. 98. P. 939–960.
- Ruth J.L. // *Oligonucleotides and Analogues. A Practical Approach* / Ed. F. Eckstein. New York: Oxford University Press, 1991. P. 255–282.
- Meyer R.B. // *Methods in Molecular Biology*. 1994. V. 26. P. 73–91.
- Levina A.S., Tabatadse D.R., Khalimskaya L.M., Prichodko T.A., Shishkin G.V., Alexandrova L.A., Zarytova V.P. // *Bioconjugate Chem*. 1993. V. 4. P. 319–325.
- Polushin N.N. // *Nucl. Acids Res*. 2000. V. 28. P. 3125–3133.
- Divakar K.J., Reese C.B. // *J. Chem. Soc. Perkin I*. 1982. P. 1171–1176.
- Roget A., Bazin H., Teoule R. // *Nucl. Acids Res*. 1989. V. 17. P. 7643–7649.
- Hovinen J. // *Nucleosides Nucleotides*. 1998. V. 17. P. 1209–1213.
- Herdewijn P. // *Antisens and Nucl. Acids Drug Dev*. 2000. V. 10. P. 297–310.
- Horn T., Urdea M.S. // *Nucl. Acids Res*. 1989. V. 17. P. 6959–6967.
- Bhat V., Ugarcar B.G., Sayeed V.A., Grimm K., Kosora N., Domenico P.A., Stocker E. // *Nucleosides Nucleotides*. 1989. V. 8. P. 179–183.
- Gmeiner W., Luo W., Pon R.T., Lown J.W. // *Bioorg. Medic. Chem. Lettr*. 1991. V. 1. P. 487–490.
- Czernecki S., Viswanadham G., Valery J.M. // *Nucleosides Nucleotides*. 1998. V. 17. P. 2087–2091.
- Barends J., van der Linden J.B., van Delft F.L., Koomen G.-J. // *Nucleosides Nucleotides*. 1999. V. 18. P. 2121–2126.
- Robins V.J., Basom G.L. // *Can. J. Chem*. 1973. V. 51. P. 3161–3169.
- Acedo M., Fabrega C., Avino A., Goodman M., Fagan P., Wemmer D., Eritja R. // *Nucl. Acids Res*. 1994. V. 22. P. 2982–2989.
- Miles R.W., Samano V., Robins M.J. // *J. Am. Chem. Soc*. 1995. V. 117. P. 5951–5957.
- Godzina P., Adrych-Rozek K., Marckiewicz W.T. // *Nucleosides Nucleotides*. 1999. V. 18. P. 2397–2414.
- Lokhov S.G., Podyminogin M.A., Sergeev D.S., Silnikov V.N., Kut'yavin I.V., Shishkin G.V., Zarytova V.F. // *Bioconjug. Chem*. 1992. V. 3. P. 414–419.
- Bartlett R.K., Hamphrey I.R. // *J. Chem. Soc. C*. 1967. P. 1664–1667.

Monomers for Oligonucleotide Synthesis with Linkers Carrying Reactive Residues: I. The Synthesis of Deoxynucleoside Derivatives with Methoxyoxalamide Groups in Heterocyclic Bases

T. V. Abramova[#], S. V. Vasil'eva, T. M. Ivanova, G. V. Shishkin, and V. N. Sil'nikov

[#] Phone: (3822) 33-3762, e-mail: abramova@niboch.nsc.ru
Novosibirsk Institute of Bioorganic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences,
pr. akademika Lavrent'eva 8, Novosibirsk, 630090 Russia

A number of monomers for the standard phosphoamidite oligodeoxynucleotide synthesis that carry reactive methoxyoxalamide groups attached to the thymidine, 2'-deoxycytidine, and 2'-deoxyadenosine heterocyclic bases were prepared. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: modified nucleosides, linkers carrying reactive groups, oligonucleotide synthesis