

**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**  
**ORGANIC CHEMISTRY**

УДК 547.859  
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-305-313>

Поступила в редакцию 12.12.2017  
Received 12.12.2017

**Т. И. Кулак, Д. В. Янковская, А. В. Коноплич, Т. Н. Буравская, Е. Н. Калинин**

*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*

**СИНТЕЗ НОВЫХ 6-N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ**

**Аннотация.** Осуществлен синтез новых производных пуриновых нуклеозидов, содержащих в 6-положении гетерооснования остатки N,N-диэтилэтилендиамина или N-(2-аминоэтил)пирролидина. Разработанные условия проведения реакции аминирования ряда 6-Cl-производных O-ацетилированных пуриновых нуклеозидов и сопутствующих реакций дезацилирования OH-групп углеводного фрагмента под действием N-этилдиизопропиламина или N-(2-аминоэтил)пирролидина позволили получить деблокированные 6-N-замещенные нуклеозиды в одну стадию с хорошими выходами.

**Ключевые слова:** пуриновые нуклеозиды, N,N-диэтилэтилендиамин, N-(2-аминоэтил)пирролидин, аминирование

**Для цитирования.** Синтез новых 6-N-замещенных пуриновых нуклеозидов / Т. И. Кулак [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2018. – Т. 54, №3. – С. 305–313. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-305-313>

**T. I. Kulak, D. V. Yankovskaya, A. V. Konoplich, T. N. Buravskaya, E. N. Kalinichenko**

*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

**SYNTHESIS OF NEW 6-N-SUBSTITUTED PURINE NUCLEOSIDES**

**Abstract.** New derivatives of purine nucleosides containing the residues of N,N-diethylethylenediamine or N-(2-aminoethyl)pyrrolidine in 6-position of heterobase have been synthesized. The one-step preparation of 6-N-substituted nucleosides was performed in good yields by the amination of 6-Cl-derivatives of O-acetylated purine nucleosides and concomitant deacylation of OH-groups of a carbohydrate moiety with N,N-diethylethylenediamine or N-(2-aminoethyl)pyrrolidine.

**Keywords:** purine nucleosides, N,N-diethylethylenediamine, N-(2-aminoethyl)pyrrolidine, amination

**For citation.** Kulak T. I., Yankovskaya D. V., Konoplich A. V., Buravskaya T. N., Kalinichenko E. N. Synthesis of new 6-N-substituted purine nucleosides. *Vestsi Natsyyan'nei akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2018, vol. 54, no.3, pp. 305–313 (In Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2018-54-3-305-313>

**Введение.** 6-N-алкил- (арил-) производные пуриновых нуклеозидов – важная группа соединений, обладающих широким спектром биологической активности [1]. Производные аденина (цитокенины), содержащие модифицированные изопренильные либо ароматические заместители по 6-аминогруппе гетерооснования, являются фитогормонами и могут активировать метаболизм, стимулировать деление клеток растений, участвовать в дифференцировке побегов [2, 3]. Ряд 6-N-замещенных нуклеозидов аденина также проявляют выраженные цитокениновые свойства [4].

Механизмы биологического действия 6-N-производных аденозина в растительных и животных организмах различны. У млекопитающих важную роль в регулировании различных функций организма играют рецепторы аденозина (A1, A2a, A2b, A3), которые контролируют сигнальные пути, вовлеченные в регуляцию сердечно-сосудистой, респираторной, желудочно-кишечной, нервной и иммунной систем. Физиологические эффекты, проявляемые 6-N-замещенными нуклеозидами аденина в организмах млекопитающих, могут быть частично

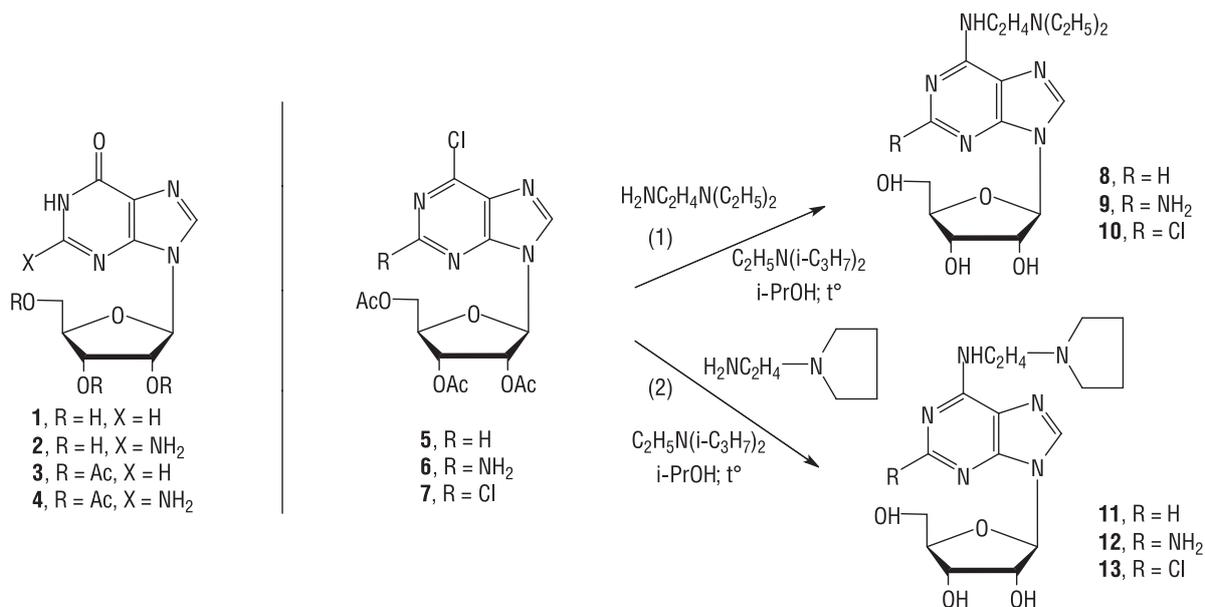
обусловлены способностью этих соединений связываться с рецепторами аденозина и модулировать внутриклеточные биохимические процессы [1]. При этом данные нуклеозиды могут проявлять свойства агонистов или антагонистов рецепторов аденозина [5–7].

В качестве потенциальных лекарственных средств 6-N-замещенные пуриновые нуклеозиды представляют большой интерес, поскольку многие представители этой группы соединений проявляют различные виды полезной в терапевтическом отношении биологической активности. Следует отметить, что в их ряду не только обнаружены соединения, обладающие противовирусными либо противоопухолевыми свойствами [8, 9], характерными для нуклеозидных препаратов в целом, но найдены также производные, перспективные для лечения заболеваний, вызванных паразитическими микроорганизмами, в том числе возбудителями малярии, сонной болезни, лейшманиоза [10–12]. Таким образом, получение новых модифицированных нуклеозидов, содержащих различные заместители по 6-NH<sub>2</sub>-группе гетерооснования, является актуальной задачей.

Цель данной работы – синтез новых нуклеозидов пуринового ряда, в том числе модифицированных по 2-положению гетероциклического основания, содержащих остатки N,N-диэтилэтилендиамин и N-(2-аминоэтил)пирролидина в 6-положении гетероцикла.

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее широко применяемыми методами для получения 6-N-алкилзамещенных нуклеозидов аденина являются взаимодействие 6-хлорпуририбозида с алкиламинами и региоселективное алкилирование 6-N-ацетил-2',3',5'-три-О-ацетиладенозина алкилгалогенидами или спиртами с последующим удалением защитных групп [1, 8, 11, 13–15]. Аналогичные методы в принципе могут быть применены и для синтеза 6-N-производных нуклеозидов пуринового ряда, модифицированных по 2-положению гетероциклического основания. В данной работе в качестве метода получения 6-N-замещенных пуриновых нуклеозидов было использовано аминирование производных 6-хлорпуририбозида N,N-диэтилэтилендиамином либо N-(2-аминоэтил)пирролидином. В большинстве работ по получению 6-N-замещенных нуклеозидов аденина в качестве исходного соединения для реакций аминирования используют свободный 9-(β-D-рибофуранозил)-6-хлорпурин. В качестве исходных соединений в реакциях аминирования могут также использоваться блокированные по гидроксильным группам углеводного фрагмента производные 6-хлорпуририбозида. В этом случае целевые деблокированные соединения получают в результате последующего удаления защитных групп. Следует отметить, что деблокирование исходных для аминирования пуриновых рибонуклеозидов, содержащих в гетероосновании реакционноспособные атомы галогенов, часто представляет собой нетривиальную и достаточно сложно решаемую задачу, при этом деблокированные 6-галогенсодержащие пуриновые нуклеозиды получают с невысокими выходами. Вследствие этого исходными соединениями для реакций аминирования нами были выбраны защищенные нуклеозиды, а именно, 2',3',5'-три-О-ацетильные производные 9-(β-D-рибофуранозил)-6-хлорпурина, 9-(β-D-рибофуранозил)-2-амино-6-хлорпурина и 9-(β-D-рибофуранозил)-2,6-дихлорпурина (**5**, **6** и **7**). Нуклеозид **5** был синтезирован ацетилизацией инозина (**1**) уксусным ангидридом в присутствии пиридина [16] и последующим хлорированием полученного 2',3',5'-три-О-ацетильного производного **3** тионилхлоридом в смеси хлороформа и ДМФА [17]. Соединение **6** получали сходным образом из гуанозина в результате его ацетилирования [18] и последующего хлорирования полученного триацетата **4** хлорокисью фосфора в ацетонитриле в присутствии 3,5-лутидина и триэтиламонийбромидом по аналогии с методом, описанным Робинсом и др. [18].

Протекание реакции аминирования 6-хлорпуририновых производных изучали на примере взаимодействия нуклеозида **6** с N,N-диэтилэтилендиамином. Реакцию проводили при различной температуре в изопропанол в присутствии N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA). Ход реакции контролировали методом ВЭЖХ. Было установлено, что при комнатной температуре преимущественно происходит медленное удаление ацетильных групп, а не замещение атома хлора на остаток N,N-диэтилэтилендиамина. Так, при обработке нуклеозида **6** 1,1 экв. N,N-диэтилэтилендиамина и 1,1 экв. DIPEA в изопропиловом спирте при комнатной температуре в течение 24 ч в реакционной смеси имелось 86 % исходного соединения и 11 % смеси частично дезацелированных нуклеозидов, УФ-спектр которых совпадал со спектром нуклеозида **6**. Увеличение избытка амина приводило к некоторому увеличению содержания продуктов дезацелирования, однако образования заметного количества продуктов замещения 6-Cl-атома на остаток амина в этих условиях не наблюдалось.



Скорость реакции замещения атома хлора заметно возрастала при повышении температуры до 60 °С и выше. При обработке нуклеозида **6** 1 экв. *N,N*-диэтилэтилендиамина и 1,1 экв. DIPEA при 60 °С уже через 1 ч в реакционной смеси присутствовал набор соединений (около 40 % от общего количества нуклеозидов), имеющих УФ-спектр, подобный спектру нуклеозидов 2,6-диаминопурина. Однако в этом случае при использовании почти эквимольного количества *N,N*-диэтилэтилендиамина невозможно было селективно провести реакцию замещения атома хлора на остаток амина, не затрагивая ацетильные защитные группы по углеводному фрагменту молекулы. Вследствие этого в дальнейшем использовали большие избытки *N,N*-диэтилэтилендиамина с тем, чтобы обеспечить полное протекание реакции замещения атома хлора на остаток амина и удаление всех ацетильных групп по углеводной части молекулы нуклеозида. При использовании 6-кратного избытка *N,N*-диэтилэтилендиамина в присутствии 1,1 экв. DIPEA, через 45 мин после начала реакции в реакционной смеси детектировали всего около 1,5 % исходного нуклеозида **6**, 55 % частично дезацелированных соединений, имеющих УФ-спектр, характерный для нуклеозида **9**, и 44 % целевого продукта **9**. Через 10 ч нагревания при 70 °С количество нуклеозида **9** достигало 96 % и не изменялось в последующем, а исходный нуклеозид **6** полностью расходовался.

Аналогичные условия (шестикратный избыток амина, 1,1 экв. третичного амина и температура 60–70 °С) были использованы для проведения препаративных реакций аминирования нуклеозидов **5–7** *N,N*-диэтилэтилендиамином или *N*-(2-аминоэтил)пирролидином. Реакция замещения 6-Cl-атома на остаток амина завершалась во всех случаях быстрее сопутствующих реакций дезацелирования, в особенности омыления ацетильной группы по 5-положению рибофуранозного фрагмента. Интересно отметить, что в случае нуклеозидов, содержащих атом хлора в 2-положении гетерооснования, наблюдаемая в ряду рибонуклеозидов разница в скорости деблокирования вторичных 2'-, 3'-гидроксильных групп и первичной 5'-ОН-группы была еще более выражена, и 5'-О-ацетильная защитная группа омылялась значительно медленнее, чем при получении нуклеозидов **8, 9** и **11, 12**. Среднее время синтеза для соединений **8, 9, 11, 12** составляло 14 ч, для нуклеозидов **10, 13** – 22 ч. Как показывает эксперимент, реакции идут довольно продолжительно, но с хорошим выходом. В ряде случаев вместо DIPEA был также использован триэтиламин. Так, нуклеозид **8** был получен из 6-Cl-производного **5** в присутствии триэтиламина с выходом 78 %.

При получении нуклеозидов **8–13** обработка реакционных смесей была сведена к простому упариванию. Продукты реакций выделяли по Деккеру [20] на анионообменной смоле Dowex 1×4 в OH-форме в условиях элюирования смесями метанол–вода с увеличивающейся концентрацией метанола (от 30 до 80 %).

В серии экспериментов было показано, что при обработке нуклеозида **6** *N,N*-диэтилэтилендиамином в отсутствие DIPEA или триэтиламина в принципе протекают процессы, аналогичные описанным выше. Так, при взаимодействии соединения **6** с 2,2 экв. *N,N*-диэтилэтилендиамина

при 70 °С через 4 ч после начала обработки в реакционной смеси наблюдалось только 5 % нуклеозида **6**, наряду с 58 % частично дезацелированных соединений, имеющих УФ-спектр, характерный для нуклеозида **9**, и 37 % целевого продукта **9**. При увеличении количества амина до 4 моль на 1 моль исходного нуклеозида эти же компоненты присутствовали через 4 ч в количестве 0,3, 20 и 79 %. Эти результаты дают основание полагать, что при получении целевых нуклеозидов наличие в реакционной смеси DIPEA либо триэтиламина может быть необязательным, принимая во внимание определенное подобие структур N,N-диэтилэтилендиамин и N-(2-аминоэтил)пирролидина, с одной стороны, и вышеупомянутых третичных аминов – с другой.

Отметим также, что в использованных нами условиях получения нуклеозидов **10** и **13** не наблюдалось образования 2-аминопроизводных, т. е. 2-Cl-атом не замещался на остаток амина. Это согласуется с имеющимися в литературе сведениями о различной реакционной способности 6-Cl- и 2-Cl-атомов в нуклеозидах 2,6-дихлорпурина. Тем не менее атом хлора в 2-положении гетерооснований нуклеозидов **10** и **13** должен быть достаточно реакционноспособным для того, чтобы в других условиях данные соединения могли служить исходными в синтезе целого ряда 2,6-дизамещенных нуклеозидов, содержащих 2-алкокси-, 2-алкиламино-, 2-гидразино-, 2-азидогруппу, по аналогии с тем, как описано, например, в работах [21–23].

Структура новых нуклеозидных производных доказана с помощью ЯМР спектроскопии, УФ-спектрометрии и подтверждена данными масс-спектрометрии. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H нуклеозидов **8–13** содержат сигналы протонов каждого структурного фрагмента, включая углевод, гетероциклическое основание и заместитель по 6-аминогруппе гетероцикла. Так, спектры соединений **8** и **11** содержат синглеты при 8,32, 8,19 и 8,34, 8,22 м. д., обусловленные наличием протонов Н-2 и Н-8 ароматического гетерооснования, тогда как в спектрах 2-амино- и 2-хлорпроизводных **9**, **10** и **11**, **12** имеется только по одному сигналу Н-8 в области 7,9–8,4 м. д. Полное деблокирование гидроксильных групп углеводного фрагмента в описанных выше условиях подтверждается присутствием в спектрах соединений **8–11** сигналов трех свободных ОН-групп. Резонансные сигналы СН<sub>2</sub>-групп при третичном атоме азота в остатках N,N-диэтилэтилендиамин либо N-(2-аминоэтил)-пирролидина расположены в области 2,5–2,7 м. д., тогда как мультиплет, обусловленный протонами СН<sub>2</sub>-группы, присоединенной к 6-NH-группе, соседней с пуриновым гетерооснованием, обнаруживается в более слабом поле (3,4–3,6 м. д.). Практически единственное заметное отличие между спектрами ЯМР <sup>1</sup>H производных N,N-диэтилэтилендиамин **8–10** и соответствующих производных N-(2-аминоэтил)-пирролидина **11–13** заключается в наличии в спектрах первой серии соединений характерного сигнала протонов СН<sub>3</sub>-групп двух этильных фрагментов (триплет при 0,96 м. д. с интенсивностью 6Н), тогда как в спектрах пирролидиновых производных наблюдается сигнал четырех протонов С<sub>2</sub>H<sub>4</sub> фрагмента (мультиплет при 1,67 м. д.).

УФ-спектры нуклеозидов **8–10**, содержащих остатки N-(2-аминоэтил)пирролидина, практически попарно совпадают со спектрами соответствующих соединений **11–13**, имеющих те же заместители при С(2) атоме пуринового гетероцикла. В литературе имеются сведения о характеристиках УФ-спектров различных 6-N-алкилпроизводных аденозина [13, 24]. Анализ этих данных показывает, что УФ-спектры соединений, имеющих в качестве заместителей насыщенные алифатические остатки, незначительно отличаются друг от друга. Показано, что введение одного алкильного заместителя в 6-N-положение аденинового гетерооснования приводит к небольшому батохромному сдвигу максимума поглощения. То же явление наблюдается при сравнении УФ-спектров нуклеозидов **8**, **11** и аденозина: максимум поглощения модифицированных производных сдвинут на 7–8 нм в длинноволновую область. Изменение значений рН в области 1–10 не приводит к существенным изменениям в спектрах поглощения растворов соединений **8** и **11**. Введение атома хлора в 2-положение гетероцикла вызывает незначительный дополнительный батохромный сдвиг на 4–5 нм максимумов поглощения в УФ-спектрах нуклеозидов **10**, **13** по сравнению с нуклеозидами **8**, **11**. УФ-спектры соединений **9** и **12**, как и в случае нуклеозидов 2,6-диаминопурина [25], характеризуются наличием двух максимумов поглощения в области 240–260 и 280 нм, при этом при рН 7 и 10 обе полосы в спектрах соединений **9** и **12** очень незначительно сдвинуты в длинноволновую область по сравнению с 2,6-диаминопуририбозидом [25]. Спектры растворов 2-аминопроизводных нуклеозидов **9**, **12**, зарегистрированные при рН 1,0, существенно отличаются от записанных при нейтральных и щелочных рН, вероятно, вследствие более выраженных эффектов протонирования хромофора.

Данные хромато-масс-спектрометрии, полученные в режиме положительной ионизации электрораспылением (+ESI), подтверждают структуру нуклеозидов **11–16**. В масс-спектрах всех исследованных соединений имеются пики, соответствующие положительно заряженным молекулярным ионам ( $[M+H]^+$ ); полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с расчетными величинами для нуклеозидов **8–13**.

**Экспериментальная часть.** В работе использовали N,N-диизопропилэтиламин, N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамид и (триметилсилил)трифторметансульфонат (Fluka), 2,6-дихлорпурин и 1,2,3,5-тетра-О-ацетил- $\beta$ -D-рибофуранозу (Aldrich), N,N-диэтилэтилендиамин (Xi'an Natural Field Bio-Technique Co.), N-(2-аминоэтил)пирролидин (Acros Organic); искусный ангидрид, тионилхлорид, оксихлорид фосфора (V), бикарбонат натрия, сульфат натрия. Органические растворители, использованные в работе, имели квалификацию не ниже ч.д.а.; для ВЭЖХ использовали  $CH_3CN$  и  $CH_3OH$  производства Fisher Chemical.

Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках силикагеля Kieselgel F 60<sub>254</sub> (Merck). Система растворителей для ТСХ (по объему): i-PrOH – 25%-ный водный аммиак –  $H_2O$ , 7:1:2. Колоночную хроматографию проводили на анионообменной смоле Dowex 1 $\times$ 4, 200–400 меш (Fluka). Анализ состава реакционных смесей методом ВЭЖХ проводили с использованием жидкостного хроматографа Waters на колонке C18 EC Nucleodur (размер колонки 250 $\times$ 4,6 мм, диаметр частиц 5 мкм). Условия хроматографирования: температура колонки – 25 °С; объем вводимой пробы – 10 мкл; подвижная фаза: 0,02 М калий-фосфатный буфер (pH 3,0) – ацетонитрил, 50:50; скорость подвижной фазы – 0,7 мл/мин; время хроматографирования – 10 мин.

УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Cary 100 (Varian). Спектры ЯМР  $^1H$  записаны в  $DMSO-d_6$  на спектрометре AVANCE-500 (Bruker-Biospin) с рабочей частотой 500 МГц. Химические сдвиги приведены в миллионных долях от ТМС, константы спин-спинового взаимодействия – в герцах. Масс-спектры получены на жидкостном хромато-масс-спектрометре Agilent 1290 с одинарным квадрупольным анализатором в условиях ионизации электрораспылением. Условия хроматографирования: колонка Zorbax Eclipse Plus (размер колонки – 50 $\times$ 2,1 мм, диаметр частиц – 1,8 мкм); температура колонки – 30 °С; подвижная фаза: 0,1 %  $HCOOH$  в воде – ацетонитрил, 50:50; скорость подвижной фазы – 0,4 мл/мин; время хроматографирования – 15 мин. Условия ионизации и детектирования: напряжение на капилляре – 2500 V; поток осушающего газа – 11 л/мин; температура осушающего газа – 250 °С; давление на небулайзере – 35 psig; диапазон детектируемых масс – 150–800 г/моль $\cdot$ z.

Температуры плавления веществ определены с использованием столика Боетиуса.

**6-[2-(диэтиламино)этиламино]-9-( $\beta$ -D-рибофуранозил)пурин (8).** К суспензии 208 мг (0,5 ммоль) нуклеозида **5** в 2,5 мл изопропилового спирта добавляли 0,08 мл (0,057 г; 0,56 ммоль) триэтиламина и 0,31 мл (0,26 г; 2,22 ммоль) N,N-диэтилэтилендиамина и перемешивали смесь при 65 °С в течение 2 ч, после чего добавляли к полученному раствору 0,15 мл (0,13 г, 1,11 ммоль) N,N-диэтилэтилендиамина и продолжали нагревать при 75 °С в течение 12 ч. Ход реакции контролировали методами ТСХ и ВЭЖХ. По окончании реакции охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, упаривали, затем упаривали с этанолом (3 $\times$ 3 мл). Остаток после упаривания обрабатывали смесью 15 мл воды и 5 мл хлороформа. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (2 $\times$ 5 мл) и упаривали досуха. Остаток после упаривания растворяли в 5 мл смеси метанол – вода, 3:7, и наносили на колонку с анионообменной смолой Dowex 1 $\times$ 4 в  $OH^-$ -форме (100 см<sup>3</sup>), уравновешенную той же смесью растворителей. Элюировали колонку последовательно смесями метанол–вода с содержанием метанола 30, 50, 70 и 80 % (по 150 мл). Фракции, содержащие продукт реакции, объединяли и упаривали досуха; остаток упаривали с этанолом (2 $\times$ 5 мл). Остаток после упаривания растворяли в 1 мл этанола, добавляли 4 мл эфира и выдерживали в течение 16 ч при –20 °С. Образовавшийся белый кристаллический осадок фильтровали, промывали 1 мл эфира и высушивали в вакуум-эксикаторе. Получали 144 мг (78 %) нуклеозида **11**;  $R_f$  0,52; т. пл. 68–70 °С; УФ-спектр ( $CH_3OH$ ),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 268 (17200); спектр ЯМР  $^1H$  ( $\delta$ ): 8,32 с, 8,19 с (по 1H, H-2, H-8), 7,61 уш.с (1H, NH), 5,85 д (1H,  $J_{1,2}$  6,0, H-1'), 5,40 д (1H,  $J_{2'-OH,2'}$  5,5, 2'-OH), 5,37 дд (1H, 5'-OH), 5,16 д (1H,  $J_{3'-OH,3'}$  3,5, 3'-OH), 4,57 м (1H, H-2'), 4,11 м (1H, H-3'), 3,93 м (1H, H-4'), 3,64 дт (1H,  $J_{5',5''}$  12,0, H-5'), 3,54–3,49 м (3H, H-5'',  $N^6CH_2CH_2$ ), 2,67 м (2H,  $N^6CH_2CH_2$ ), 2,57 м (4H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ), 0,96 т (6H,  $N(CH_2CH_3)_2$ ); масс-спектр, найдено:  $m/z$  367,2  $[M+H]^+$ , вычислено: 367,21.

**6-[2-(пирролидин-1-ил)этиламино]-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (11).** К суспензии 0,22 г (0,53 ммоль) соединения **5** в 2,7 мл изопропанола добавляли 0,10 мл (0,075 г; 0,58 ммоль) DIPEA и 0,40 мл (0,37 г; 3,2 ммоль) N-(2-аминоэтил)пирролидина и перемешивали смесь при 70 °С в течение 14 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, упаривали, остаток упаривали с этанолом (3×3 мл). Обработку реакционной смеси и выделение продукта реакции проводили аналогично описанному выше для соединения **8**. Получали 102 мг (53 %) соединения **11** в виде белого кристаллического порошка;  $R_f$  0,39; т. пл. 116–119 °С; УФ-спектр (CH<sub>3</sub>OH),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 267 (17000); спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ ): 8,34 с, 8,22 с (по 1H, H-2, H-8), 7,68 уш.с (1H, NH), 5,88 д (1H, J<sub>1,2</sub>, 6,0, H-1'), 5,44 д (1H, J<sub>2'-OH,2'</sub>, 5,5, 2'-OH), 5,41 дд (1H, J<sub>5'-OH,5'</sub>, 4,5, J<sub>5'-OH,5''</sub>, 7,0, 5'-OH), 5,19 (1H, J<sub>3'-OH,3'</sub>, 3,5, 3'-OH), 4,60 м (1H, H-2'), 4,14 м (1H, H-3'), 3,96 м (1H, H-4'), 3,67 дт (1H, J<sub>5',4'</sub>, 3,5, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0, H-5'), 3,59 м (2H, N<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,55 м (1H, H-5''), 2,63 т (2H, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,48 м (4H, CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 1,67 м (4H, CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>); масс-спектр, найдено:  $m/z$  365,2 [M+H]<sup>+</sup>, вычислено: 365,20.

**2-Амино-6-[2-(диэтиламино)этиламино]-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (9).** К суспензии 214 мг (0,5 ммоль) нуклеозида **6** в 2,5 мл изопропилового спирта добавляли 0,095 мл (0,07 г, 0,55 ммоль) DIPEA и 0,42 мл (0,35 г; 3,0 ммоль) N,N-диэтилэтилендиамина и перемешивали смесь при 60 °С в течение 14 ч. Полученный раствор охлаждали и упаривали, остаток упаривали с этанолом (2×3 мл), вакуумировали на масляном насосе до постоянной массы, растворяли в 5 мл смеси метанол–вода, 3:7, и наносили на колонку со смолой Dowex 1×4 в OH<sup>-</sup>-форме (100 см<sup>3</sup>), уравновешенную той же смесью растворителей. Элюировали колонку последовательно смесями метанол–вода с содержанием метанола 30 % (150 мл), 50 % (200 мл) и 70 % (150 мл). Фракции, содержащие продукт реакции, объединяли и упаривали досуха; остаток упаривали с этанолом (2×5 мл) до образования белого кристаллического порошка. После высушивания в вакуум-эксикаторе получали 180 мг (94 %) нуклеозида **13**;  $R_f$  0,41; т. пл. 80,5–82,5 °С; УФ-спектр (CH<sub>3</sub>OH),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 283 (12200), 260,5 (8700); спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ ): 7,92 с (1H, H-8), 6,99 уш. с (1H, NH), 5,76 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 5,71 д (1H, J<sub>1,2</sub>, 6,5, H-1'), 5,44 т (1H, J<sub>5'-OH,5'</sub>, 5,0, J<sub>5'-OH,5''</sub>, 5,0, 5'-OH), 5,35 д (1H, J<sub>2'-OH,2'</sub>, 6,0, 2'-OH), 5,10 д (1H, J<sub>3'-OH,3'</sub>, 4,5, 3'-OH), 4,50 м (1H, H-2'), 4,09 м (1H, H-3'), 3,90 м (1H, H-4'), 3,63 дт (1H, J<sub>5',4'</sub>, 3,0, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0, H-5'), 3,52 м (1H, H-5''), 3,44 м (2H, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,58 т (2H, J 7,0, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,51 м (4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,96 т (6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); масс-спектр, найдено:  $m/z$  382,2 [M+H]<sup>+</sup>, вычислено: 382,22.

**2-Амино-6-[2-(пирролидин-1-ил)этиламино]-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (12).** Получен, как описано для соединения **9**, из 214 мг (0,5 ммоль) нуклеозида **6**, 0,094 мл (0,071 г; 0,55 ммоль) DIPEA и 0,38 мл (0,343 г; 3,0 ммоль) N-(2-аминоэтил)пирролидина в 2,5 мл изопропилового спирта при 70 °С. Обработку реакционной смеси и выделение продукта реакции проводили аналогично описанному выше для соединения **9**. Получали 160 мг (84 %) соединения **12**;  $R_f$  0,33; т. пл. 106–108 °С; УФ-спектр (CH<sub>3</sub>OH),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 283 (13000), 260 (9400); спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ ): 7,91 с (1H, H-8), 7,06 уш. с (1H, NH), 5,80 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 5,72 д (1H, J<sub>1,2</sub>, 6,5, H-1'), 5,45 уш. т. (1H, 5'-OH), 5,37 д (1H, J<sub>2'-OH,2'</sub>, 5,5, 2'-OH), 5,11 (1H, J<sub>3'-OH,3'</sub>, 4,0, 3'-OH), 4,50 м (1H, H-2'), 4,09 м (1H, H-3'), 3,90 м (1H, H-4'), 3,65 дт (1H, J<sub>5',4'</sub>, 4,0, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0, H-5'), 3,55–3,50 м (3H, H-5'') (J<sub>5'',4'</sub>, 3,5, J<sub>5'-OH,5''</sub>, 6,5, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0), N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 2,60 т (2H, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) 2,50 м (4H, CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>), 1,67 м (4H, CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>); масс-спектр, найдено:  $m/z$  380,2 [M+H]<sup>+</sup>, вычислено: 380,21.

**2-Хлор-6-[2-(диэтиламино)этиламино]-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (10).** К суспензии 200 мг (0,45 ммоль) нуклеозида **7** в 2,2 мл изопропилового спирта добавляли 0,086 мл (0,064 г, 0,49 ммоль) DIPEA и 0,38 мл (0,31 г; 2,69 ммоль) N,N-диэтилэтилендиамина и перемешивали смесь при 70 °С в течение 22 ч. Обработку реакционной смеси и выделение продукта реакции проводили аналогично описанному выше для соединения **9** (элюирование колонки проводили смесями метанол–вода с содержанием метанола 30 % (150 мл), 50 % (150 мл) и 80 % (200 мл)). Получали 139 мг (77 %) нуклеозида **10**;  $R_f$  0,67; УФ-спектр (CH<sub>3</sub>OH),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 272 (19000), спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\delta$ ): 8,41 с (1H, H-8), 8,12 уш. с (1H, NH), 5,82 д (1H, J<sub>1,2</sub>, 6,0, H-1'), 5,49 д (1H, J<sub>2'-OH,2'</sub>, 6,0, 2'-OH), 5,22 д (1H, J<sub>3'-OH,3'</sub>, 5,0, 3'-OH), 5,07 т (1H, J<sub>5'-OH,5'</sub>, 5,5, J<sub>5'-OH,5''</sub>, 5,5, 5'-OH), 4,51 м (1H, H-2'), 4,12 м (1H, H-3'), 3,94 м (1H, H-4'), 3,65 дт (1H, J<sub>5',4'</sub>, 4,0, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0, H-5'), 3,55 м (1H, J<sub>5'',4'</sub>, 4,0, J<sub>5'',5''</sub>, 12,0, H-5''), 3,48 м (2H, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2,60 т (2H, N<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J 7,0), 2,51 м (4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,96 т (6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); масс-спектр, найдено:  $m/z$  401,2 [M+H]<sup>+</sup>, вычислено: 411,17.

**2-Хлор-6-[2-(пирролидин-1-ил)этиламино]-9-(β-D-рибофуранозил)пурин (13).** Получен из 200 мг (0,45 ммоль) нуклеозида **7**, 0,086 мл (0,064 г; 0,49 ммоль) DIPEA и 0,34 мл (0,31 г;

2,68 ммоль) N-(2-аминоэтил)пирролидина в 1,1 мл изопропанола аналогично описанному для соединения **10**. Обработку реакционной смеси и выделение продукта реакции проводили аналогично описанному выше для соединения **9** (элюирование колонки проводили смесями метанол–вода с содержанием метанола 30 % (200 мл), 50 % (400 мл), 70 % (400 мл) и 80 % (100 мл)). После упаривания фракций, содержащих основной продукт реакции, получали 118 мг (66 %) нуклеозида **13** в виде белого кристаллического порошка;  $R_f$  0,56; УФ-спектр ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ),  $\lambda$ , нм ( $\epsilon$ ): 271 (19400); спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ ): 8,41 с (1H, H-8), 8,23 уш. с (1H, NH), 5,84 д (1H,  $J_{1,2}$ , 6,0, H-1'), 5,52 д (1H,  $J_{2'-\text{OH},2}$ , 5,5, 2'-OH), 5,24 д (1H,  $J_{3'-\text{OH},3}$ , 4,0, 3'-OH), 5,09 т (1H,  $J_{5'-\text{OH},5}$ , 5,5,  $J_{5'-\text{OH},5'}$ , 5,5, 5'-OH), 4,50 м (1H, H-2'), 4,16 м (1H, H-3'), 3,96 м (1H, H-4'), 3,68 дт (1H,  $J_{5',4}$ , 4,0,  $J_{5',5'}$ , 12,0, H-5'), 3,58–3,56 м (3H, H-5'', N<sup>6</sup>- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,64 т (2H, N<sup>6</sup>- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , J 6,5), 2,52 м (4H,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2$ ), 1,68 м (4H,  $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{CH}_2$ ); масс-спектр, найдено:  $m/z$  399,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , вычислено: 399,15.

**Заключение.** В данной работе получены не описанные ранее в литературе производные пуриновых нуклеозидов, содержащие в 6-положении гетерооснования остатки N,N-диэтилэтилендиамина либо N-(2-аминоэтил)пирролидина, в том числе аналоги, модифицированные по 2-положению пуринового гетероцикла. Разработанный способ синтеза указанных производных, основанный на аминировании 6-Cl-производных три-О-ацетилированных пуриновых нуклеозидов и параллельном дезацилировании OH-групп углеводного фрагмента под действием N-этилдизопропиламина или N-(2-аминоэтил)пирролидина, прост и удобен в исполнении и позволяет получать целевые соединения с хорошими выходами.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Drenichev, M.S. Cytokinin nucleosides – natural compounds with a unique spectrum biological activities / M.S. Drenichev, V.E. Oslovsky, S.N. Mikhailov // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 16, №23. – P. 2562-2576. <https://doi.org/10.2174/1568026616666160414123717>
2. Rosemeyer, H. The chemodiversity of purine as a constituent of natural products / H. Rosemeyer // *Chem. Biodivers.* – 2004. – Vol. 1, №3. – P. 361–401. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490033>
3. Романов, Г.А. Как цитокинины действуют на клетку / Г.А. Романов // *Физиология растений.* – 2009. – Т. 56, №2. – С. 295–319.
4. Preparation, biological activity and endogenous occurrence of N6-benzyladenosines / K. Doležal [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, №11. – P. 3737–3747. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.038>
5. The discovery and synthesis of highly potent, A2a receptor agonists / S.E. Keeling [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, №4. – P. 403–406. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00017-2)
6. N6-Cycloalkyl-2-substituted adenosine derivatives as selective, high affinity adenosine A1 receptor agonists / E. Elzein [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, №1. – P. 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.09.065>
7. 5-C-Ethyltetrazolyl-N6-substituted adenosine and 2-chloroadenosine derivatives as highly potent dual acting A1 adenosine receptor agonists and A3 adenosine receptor antagonists / R. Petrelli [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58, №5. – P. 2560–2566. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00074>
8. Chemical modification of the plant isoprenoid cytokinin N6-isopentenyladenosine yields a selective inhibitor of human enterovirus EV 71 replication / V.I. Tararov [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 90. – P. 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.048>
9. Anticancer activity of natural cytokinins: a structure-activity relationship study / J. Voller [et al.] // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71, №11–12. – P. 1350–1359. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.04.018>
10. Anti-malarial activity of N6-modified purine analogues / K. Too [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, №16. – P. 5551–5562. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.038>
11. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of N6-benzyladenosine analogues as potential anti-toxoplasma agents / Y.A. Kim [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 73, №10. – P. 1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.026>
12. Adenosine analogues as inhibitors of *Trypanosoma brucei* phosphoglycerate kinase: elucidation of a novel binding mode for a 2-amino-N6-substituted adenosine / J.C. Bressi [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, №22. – P. 4135–4150. <https://doi.org/10.1021/jm000287a>
13. Fleysher, M.H. N6-Substituted adenosines: synthesis, biological activity, and some structure-activity relationships / M.H. Fleysher // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15, №2. – P. 187–191. <https://doi.org/10.1021/jm00272a015>
14. 6-N-Alkyladenosines: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity / R. Ottria [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, №23. – P. 8396–8402. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.030>
15. Synthesis of novel 6-(4-substituted piperazine-1-yl)-9-(β-D-ribofuranosyl) purine derivatives, which lead to senescence-induced cell death in liver cancer cells / M. Tuncbilek [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, №7. – P. 3058–3065. <https://doi.org/10.1021/jm3001532>
16. Bredereck, H. Über methylierte Nucleoside und Purine und ihre pharmakologischen Wirkungen, I. Mitteil.: Methylierung von Nucleosiden durch Diazomethan / H. Bredereck, A. Martini // *Chem. Ber.* – 1947. – Vol. 80, №5. – P. 401–405. <https://doi.org/10.1002/cber.19470800505>

17. Ikehara, M. Studies of nucleosides and nucleotides. XXVI. Further studies on the chlorination of inosine derivatives with dimethylformamide – thionyl chloride complex / M. Ikehara, H. Uno // *Chem. Pharm. Bull.* – 1965. – Vol. 13, №2. – P. 221–223. <https://doi.org/10.1248/cpb.13.221>
18. Robins, M.J. Nucleic acid related compounds. 33. Conversions of adenosine and guanosine to 2,6-dichloro, 2-amino-6-chloro, and derived purine nucleosides / M.J. Robins, B. Uznanski // *Can. J. Chem.* – 1981. – Vol. 59, №. 17. – P. 2601–2607. <https://doi.org/10.1139/v81-374>
19. Alternative and improved synthesis of highly potent and selective A3 adenosine receptor agonists, CI-IB-MECA and Thio-CI-IB-MECA / X. Hou [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 1205–1209. <https://doi.org/10.1007/bf02980260>
20. Dekker, C.A. Separation of nucleoside mixtures on Dowex-1 (OH<sup>-</sup>) / C.A. Dekker // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1965. – Vol. 87, № 17. – P. 4027–4029. <https://doi.org/10.1021/ja01095a073>
21. Schaffer, H.J. Synthesis of potential anticancer agents. XIV. Ribosides of 2,6-disubstituted purines / H.J. Schaffer, H.J. Thomas // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – Vol. 80, № 14. – P. 3738–3742. <https://doi.org/10.1021/ja01547a068>
22. Fiorini, M.T. Solution-phase synthesis of 2,6,9-trisubstituted purines / M. T. Fiorini, C. Abell // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 13. – P. 1827–1830. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(98)00098-7)
23. Synthesis and biological activity of new potential agonists for the human adenosine A2A receptor / M.P. Bosch [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47, №. 16. – P. 4041–4053. <https://doi.org/10.1021/jm031143+>
24. Mason, S.F. Purine studies. Part II. The ultra-violet absorption spectra of some mono- and poly-substituted purines / S.F. Mason // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 2071–2081. <https://doi.org/10.1039/jr9540002071>
25. Synthesis of sugar-modified 2,6-diaminopurine and guanine nucleosides from guanosine via transformation of 2-aminoadenosine and enzymatic deamination with adenosine deaminase / M.J. Robins [et al.] // *Can. J. Chem.* – 1997. – Vol. 75, №6. – P. 762–767. <https://doi.org/10.1139/v97-092>

## References

1. Drenichev M. S., Oslovsky V. E., Mikhailov S. N. Cytokinin nucleosides – natural compounds with a unique spectrum biological activities. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 16, no. 23, pp. 2562–2576. <https://doi.org/10.2174/156802661666616041423717>
2. Rosemeyer H. The chemodiversity of purine as a constituent of natural products. *Chemistry and Biodiversity*, 2004, vol. 1, no. 3, pp. 361–401. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490033>
3. Romanov G. A. How do cytokinins affect the cell? *Russian Journal of Plant Physiology*, 2009, vol. 56, no. 2, pp. 268–290. <https://doi.org/10.1134/s1021443709020174>
4. Doležal K., Popa I., Hauserová E., Spíchal L., Chakrabarty K., Novák O., Kryštof V., Voller J., Holub J., Strnad M. Preparation, biological activity and endogenous occurrence of N6-benzyladenosines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 15, no. 11, pp. 3737–3747. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.038>
5. Keeling S. E., Albinson F. D., Ayres B. E., Butchers P. R., Chambers C. L., Cherry P. C., Ellis F., Ewan G. B., Gregson M., Knight J., Mills K., Ravenscroft P., Reynolds L. H., Sanjar S., Sheehan M. J. The discovery and synthesis of highly potent, A2a receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000, vol. 10, no. 4, pp. 403–406. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00017-2](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00017-2)
6. Elzein E., Kalla R., Li X., Perry T., Marquart T., Micklatcher M., Li Y., Wu Y., Zeng D., Zablocki J., N6-Cycloalkyl-2-substituted adenosine derivatives as selective, high affinity adenosine A1 receptor agonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007, vol. 17, no. 1, pp. 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.09.065>
7. Petrelli R., Torquati I., Kachler S., Luongo L., Maione S., Franchetti P., Grifantini M., Novellino E., Laveccia A., Klotz K.-N., Cappellacci L. 5-C-Ethyltetrazolyl- N6-substituted adenosine and 2-chloroadenosine derivatives as highly potent dual acting A1 adenosine receptor agonists and A3 adenosine receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 58, no. 5, pp. 2560–2566. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00074>
8. Tararov V. I., Tijsma A., Kolyachkina S. V., Oslovsky V. E., Neyts J., Drenichev M. S., Leyssen P., Mikhailov S. N. Chemical modification of the plant isoprenoid cytokinin N6-isopentenyladenosine yields a selective inhibitor of human enterovirus EV 71 replication. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 90, pp. 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.048>
9. Voller J., Zatloukal M., Lenobel R., Doležal K., Bereš T., Kryštof V., Spíchal L., Niemann P., Džubak P., Hajduch M., Strnad M. Anticancer activity of natural cytokinins: a structure-activity relationship study. *Phytochemistry*, 2010, vol. 71, no. 11–12, pp. 1350–1359. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.04.018>
10. Too K., Brown D. M., Bongard E., Yardley V., Vivas L., Loakes D. Anti-malarial activity of N6-modified purine analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 15, no. 16, pp. 5551–5562. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.038>
11. Kim Y. A., Sharon A., Chu C. K., Rais R. H., Al Safarialani O. N., Naguib F. N. M., el Kouni M. H. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of N6-benzyladenosine analogues as potential anti-toxoplasma agents. *Biochemical Pharmacology*, 2007, vol. 73, no. 10, pp. 1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.026>
12. Bressi J. C., Choe J., Hough M. T., Buckner F. S., Van Voorhis W. C., Verlinde C. L. M. J., Hol W. G. J., Gelb M. H. Adenosine analogues as inhibitors of *Trypanosoma brucei* phosphoglycerate kinase: elucidation of a novel binding mode for a 2-amino-N6-substituted adenosine. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 43, no. 22, pp. 4135–4150. <https://doi.org/10.1021/jm000287a>
13. Fleysher M. H. N6-Substituted adenosines: synthesis, biological activity, and some structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1972, vol. 15, no. 2, pp. 187–191. <https://doi.org/10.1021/jm00272a015>

14. Ottria R., Casati S., Baldoli E., Maier J. A. M., Ciuffreda P. 6-N-Alkyladenosines: synthesis and evaluation of in vitro anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, vol. 18, no. 23, pp. 8396–8402. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.030>
15. Tuncbilek M., Guven E. B., Onder T., Atalay R. C. Synthesis of novel 6-(4-substituted piperazine-1-yl)-9-( $\beta$ -D-ribofuranosyl) purine derivatives, which lead to senescence-induced cell death in liver cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 55, no. 7, pp. 3058–3065. <https://doi.org/10.1021/jm3001532>
16. Brederick H., Martini A. Über methylierte Nucleoside und Purine und ihre pharmakologischen Wirkungen, I. Mitteil.: Methylierung von Nucleosiden durch Diazomethan. *Chemische Berichte*, 1947, vol. 80, no. 5, pp. 401–405. <https://doi.org/10.1002/cber.19470800505>
17. Ikehara M., Uno H. Studies of nucleosides and nucleotides. XXVI. Further studies on the chlorination of inosine derivatives with dimethylformamide – thionyl chloride complex. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1965, vol. 13, no. 2, pp. 221–223. <https://doi.org/10.1248/cpb.13.221>
18. Robins M. J., Uznanski B. Nucleic acid related compounds. 33. Conversions of adenosine and guanosine to 2,6-dichloro, 2-amino-6-chloro, and derived purine nucleosides. *Canadian Journal of Chemistry*, 1981, vol. 59, no. 17, pp. 2601–2607. <https://doi.org/10.1139/v81-374>
19. Hou X., Lee H. W., Tosh D. K., Zhao L. X., Jeong L. S. Alternative and improved synthesis of highly potent and selective A3 adenosine receptor agonists, Cl-IB-MECA and Thio-Cl-IB-MECA. *Archives of Pharmacal Research*, 2007, vol. 30, no. 10, pp. 1205–1209. <https://doi.org/10.1007/bf02980260>
20. Dekker C. A. Separation of nucleoside mixtures on Dowex-1 (OH<sup>-</sup>). *Journal of the American Chemical Society*, 1965, vol. 87, no. 17, pp. 4027–4029. <https://doi.org/10.1021/ja01095a073>
21. Schaffer H. J., Thomas H. J. Synthesis of potential anticancer agents. XIV. Ribosides of 2, 6-disubstituted purines. *Journal of the American Chemical Society*, 1958, vol. 80, no. 14, pp. 3738–3742. <https://doi.org/10.1021/ja01547a068>
22. Fiorini M. T., Abell C. Solution-phase synthesis of 2,6,9-trisubstituted purines. *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, no. 13, pp. 1827–1830. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(98)00098-7)
23. Bosch M. P., Campos F., Niubó I., Rosell G., Díaz J. L., Brea J., Loza M. I., Guerrero A. Synthesis and biological activity of new potential agonists for the human adenosine A2A receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 47, no. 16, pp. 4041–4053. <https://doi.org/10.1021/jm031143+>
24. Mason S. F. Purine studies. Part II. The ultra-violet absorption spectra of some mono- and poly-substituted purine. *Journal of the Chemical Society*, 1954, pp. 2071–2081. <https://doi.org/10.1039/jr9540002071>
25. Robins M. J., Zou R., Hansske F., Wnuk S. F. Synthesis of sugar-modified 2,6-diaminopurine and guanine nucleosides from guanosine via transformation of 2-aminoadenosine and enzymatic deamination with adenosine deaminase. *Canadian Journal of Chemistry*, 1997, vol. 75, no. 6, pp. 762–767. <https://doi.org/10.1139/v97-092>

### Інфармацыя аб аўтарах

Кулак Тамара Івановна – канд. хім. навук, вед. науч. супрацоўнік, Інстытут біоарганічнай хіміі, Нацыянальная акадэмія навук Беларусі (ул. акад. В.Ф. Купрэвіча, 5/2, 220141, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: kulak@iboch.bas-net.by

Янковская Дар'я Владимировна – інжынер-хімік, НПП «ХімФармСінтэз», Інстытут біоарганічнай хіміі, Нацыянальная акадэмія навук Беларусі (ул. акад. В.Ф. Купрэвіча, 5/2, 220141, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: dasha-jankovskaja@yandex.by

Конапліч Алена Віктаровна – хімік-фармацэвт, НПП «ХімФармСінтэз», Інстытут біоарганічнай хіміі, Нацыянальная акадэмія навук Беларусі (ул. акад. В.Ф. Купрэвіча, 5/2, 220141, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: alena.konoplich96@gmail.com

Буравская Тат'яна Ніколаевна – канд. хім. навук, ст. науч. супрацоўнік, НПП «ХімФармСінтэз», Інстытут біоарганічнай хіміі, Нацыянальная акадэмія навук Беларусі (ул. акад. В.Ф. Купрэвіча, 5/2, 220141, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: butani@tut.by

Калінічэнка Елена Николаевна – член-корр., д-р хім. навук, зам. дырэктара, Інстытут біоарганічнай хіміі, Нацыянальная акадэмія навук Беларусі (ул. акад. В.Ф. Купрэвіча, 5/2, 220141, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by

### Information about the authors

Tamara I. Kulak – Ph. D. (Chemistry), Leading Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. V.F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@iboch.bas-net.by

Darya V. Yankovskaya – Engineer-Chemist, Research and Experimental Production “ChemPharmSynthesis”, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. V.F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus), E-mail: dasha-jankovskaja@yandex.by

Alena V. Konoplich – Chemist-Pharmacist, Research and Experimental Production “ChemPharmSynthesis”, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. V.F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus), E-mail: alena.konoplich96@gmail.com

Tatyana N. Buravskaya – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher, Research and Experimental Production “ChemPharmSynthesis”, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. V.F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus), E-mail: butani@tut.by

Elena N. Kalinichenko – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Deputy Director, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Acad. V.F. Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus), E-mail: kalinichenko@iboch.bas-net.by